



# PROTOCOLLO PER LA SORVEGLIANZA NAZIONALE DELLE MALATTIE INVASIVE DA MENINGOCOCCO, PNEUMOCOCCO ED EMOFILO E DELLE MENINGITI BATTERICHE IN ITALIA

Versione del 21 marzo 2022

INTRODUZIONE E RAZIONALE.....	4
OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA.....	6
EVENTI SOTTO SORVEGLIANZA E LORO DEFINIZIONE DI CASO .....	6
MALATTIA INVASIVA DA <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i> .....	7
MALATTIA INVASIVA DA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> .....	7
MALATTIA INVASIVA DA <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> .....	7
MENINGITI DA ALTRO AGENTE BATTERICO.....	8
CONFERMA DI LABORATORIO.....	8
POPOLAZIONE IN STUDIO, FLUSSO DI DATI, SEGNALAZIONE DI UN CASO.....	9
PUNTI DI CONTATTO.....	13
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	14
ALLEGATO 1 - INDICAZIONI TECNICHE PER LA PREPARAZIONE ED INVIO DEGLI ISOLATI E DEI CAMPIONI BIOLOGICI AL LABORATORIO DI RIFERIMENTO NAZIONALE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ.....	16
ALLEGATO 2 - SCHEDA DI ACCETTAZIONE PER L'INVIO DI CEPPI/CAMPIONI BIOLOGICI DA MALATTIA INVASIVA DA MENINGOCOCCO, PNEUMOCOCCO, EMOFILO E MENINGITI BATTERICHE .....	20

- Aggiornamento del 21 marzo 2022: presentazione della nuova piattaforma informatica MaBI con descrizione delle nuove procedure per l’inserimento di un caso di malattia batterica invasiva; definizione di nuove indicazioni e modalità per l’invio dei ceppi/campioni biologici al Laboratorio di Riferimento nazionale presso l’ISS.
- Pregresso aggiornamento (11 giugno 2018): chiarimento sulle modalità di attribuzione Regionale/PA di un caso segnalato alla sorveglianza.
- Pregresso aggiornamento (02 agosto 2017): modifiche a seguito alla pubblicazione della Circolare del Ministero della Salute del 9 maggio 2017 “Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione” [1].

Le Malattie Batteriche Invasive (MaBI) (meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche e altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili), rappresentano un'importante causa di morbosità e sono spesso caratterizzate da gravi complicanze [2]. Gli agenti eziologici più frequentemente correlati alle MaBI sono *Neisseria meningitidis* (meningococco), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae* (emofilo). Dal punto di vista clinico, queste malattie presentano una sintomatologia scarsamente specifica per singolo agente. L'accertamento della loro eziologia è quindi di estrema importanza, non solo ai fini terapeutici, ma anche per aspetti relativi alla prevenzione (eventuale profilassi dei contatti, strategie vaccinali).

In Italia, la Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) è stata attivata nel 2007, estendendo il preesistente monitoraggio delle meningiti batteriche (Circolari del ministero della Salute n.400.2/15/5709 del 29 dicembre 1993 e n.400.2/15/3290 del 27 luglio 1994), e aggiornata successivamente in base alla Circolare del 9 maggio 2017 del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione" [1].

Sono sotto sorveglianza i casi con conferma microbiologica di malattia invasiva da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* che rispondono alle definizioni di caso adottate dalla Commissione europea [3] e tutte le meningiti da altro agente batterico.

Il sistema prevede la raccolta dei dati relativi ai casi di malattia provenienti dalle indagini eseguite presso i laboratori ospedalieri, i Laboratori di Riferimento Regionale e il Laboratorio di Riferimento Nazionale, presso il Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, per ottenere l'identificazione e la caratterizzazione dell'agente eziologico mediante metodiche microbiologiche o molecolari. Tali indagini comprendono la sierotipizzazione dell'agente eziologico, la valutazione della sensibilità agli antibiotici, la tipizzazione molecolare. La valutazione della sensibilità agli antibiotici è importante per rilevare la circolazione di ceppi resistenti agli antibiotici utilizzati in terapia e in chemioprolissi, mentre la tipizzazione molecolare dei ceppi consente di evidenziare cloni emergenti e particolarmente virulenti e di ricostruire la catena di trasmissione in caso di focolai epidemici da meningococco ("outbreak") [4,5,6].

La sorveglianza delle infezioni causate da questi patogeni e della loro distribuzione per sierogruppi/sierotipi è essenziale per guidare interventi di sanità pubblica, valutare l'andamento epidemiologico, controllare eventuali casi secondari, stimare la quota di casi prevenibili, identificare eventuali fallimenti vaccinali e valutare l'impatto delle strategie vaccinali. Come è noto, sono ad oggi

disponibili vaccini per la prevenzione delle infezioni da meningococco di sierogruppo A, B, C, Y, W; da pneumococco appartenente ai sierotipi inclusi nei vaccini 10- 13- 23-valente attualmente in uso in Italia e più recentemente nei vaccini 15-valente autorizzato da AIFA e 20-valente autorizzato da EMA; da emofilo di tipo b (Hib).

L'importanza di monitorare i casi di malattia batterica invasiva, dopo l'avvio di programmi estesi di vaccinazione, è stata inizialmente dimostrata nell'ambito della sorveglianza delle malattie invasive da emofilo [7,8]. Infatti, sebbene l'incidenza delle malattie invasive causate da Hib sia drasticamente diminuita a seguito dell'introduzione della vaccinazione anti-Hib nel 1995, negli ultimi anni si è osservato un aumento delle malattie invasive da emofilo causate principalmente da ceppi diversi dal b e, in particolare, da ceppi non capsulati (anche noti come non tipizzabili) che non sono prevenibili con la vaccinazione. In modo analogo, la sorveglianza delle malattie invasive da pneumococco ha evidenziato, a seguito della vaccinazione pediatrica anti-pneumococcica con i vaccini glicoconiugati, una diminuzione dell'incidenza delle malattie invasive dovute ai sierotipi vaccinali in questa fascia d'età ed un successivo incremento del numero di casi di infezioni dovute a sierotipi non contenuti nel vaccino, fenomeno definito di "replacement" o rimpiazzo vaccinale [9,10]. Per quanto concerne il meningococco, dopo l'introduzione della vaccinazione anti-meningococco C nei bambini a partire dal 2005, si è osservata una significativa diminuzione dell'incidenza nella fascia di età 0-4 anni. Il focolaio epidemico in Toscana del 2015-2016, ad esempio, ha coinvolto raramente bambini al di sotto dei 5 anni di età [11].

Nel contesto europeo, l'Italia si colloca come Paese a bassa incidenza di malattia invasiva da meningococco, pneumococco ed emofilo [12]. Dati aggiornati sull'epidemiologia delle Malattie Batteriche Invasive da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* a livello nazionale sono pubblicati periodicamente sul sito dell'ISS [13]. Nel nostro Paese si evidenzia una variabilità interregionale nel numero dei casi riportati per i tre patogeni, probabilmente dovuta a differenze nella suscettibilità o vulnerabilità della popolazione, alle dinamiche di trasmissione o a fenomeni di sotto-diagnosi/sotto-notifica.

## OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA

Il presente Protocollo descrive le attività di sorveglianza previste nella Circolare del Ministero della Salute del 9 maggio 2017 “Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione” [1].

Gli obiettivi del sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche sono:

1. monitorare l'andamento temporale e geografico dei casi;
2. descrivere la frequenza dei casi per agente patogeno, regione e fascia di età;
3. descrivere la distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti;
4. investigare i focolai epidemici;
5. stimare la quota di infezioni invasive prevenibili da vaccino;
6. valutare i casi di fallimento vaccinale.

Il sistema di sorveglianza rappresenta anche un'opportunità per potenziare le capacità diagnostiche dei laboratori di microbiologia e armonizzare le procedure da adottare, supportando i centri di riferimento Regionali, ove presenti, con materiali e protocolli standardizzati.

## EVENTI SOTTO SORVEGLIANZA E LORO DEFINIZIONE DI CASO

Sono sotto sorveglianza i casi con conferma microbiologica di malattia invasiva da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* che rispondono alle definizioni di caso adottate dalla Commissione Europea [3], riportate di seguito, e tutte le meningiti da altro agente batterico. Gli eventuali sospetti clinici, che non rispondano alla definizione di caso confermato, non dovranno pertanto essere inseriti nella banca dati della sorveglianza delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione e delle meningiti batteriche. Indicazioni specifiche sui criteri per la diagnosi di laboratorio per patogeno sono riportate nella Circolare del Ministero della Salute del 9 maggio 2017 [1].

---

## MALATTIA INVASIVA DA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Definizione di caso confermato: qualsiasi caso che soddisfi uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

### Criteri di Laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

- isolamento di *N. meningitidis* da un sito solitamente sterile o dalle lesioni cutanee purpuriche;
- identificazione dell'acido nucleico di *N. meningitidis* in un sito solitamente sterile o nelle lesioni cutanee purpuriche;
- identificazione di antigeni di *N. meningitidis* nel liquido cerebrospinale;
- identificazione di diplococchi Gram-negativi nel liquido cerebrospinale.

---

## MALATTIA INVASIVA DA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Definizione di caso confermato: qualsiasi caso che soddisfi uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

### Criteri di laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

- Isolamento di *S. pneumoniae* da un sito normalmente sterile;
- Identificazione dell'acido nucleico di *S. pneumoniae* in un sito normalmente sterile;
- Identificazione di antigeni di *S. pneumoniae* in un sito normalmente sterile.

---

## MALATTIA INVASIVA DA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Definizione di caso confermato: qualsiasi caso che soddisfi uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

### Criteri di Laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

- Isolamento di *H. influenzae* da un sito normalmente sterile;
- Identificazione dell'acido nucleico di *H. influenzae* in un sito normalmente sterile.

---

## MENINGITI DA ALTRO AGENTE BATTERICO

Definizione del Caso: qualsiasi caso confermato con uno dei sottoelencati criteri di laboratorio

### Criteri di Laboratorio

Almeno uno dei seguenti:

- Isolamento di un agente batterico da liquor;
- Rilevamento della presenza di acido nucleico di un agente batterico nel liquor.

## CONFERMA DI LABORATORIO

La conferma di laboratorio, in considerazione della definizione di caso per ciascun patogeno [3], insieme alla caratterizzazione microbiologica dei patogeni sotto sorveglianza, è necessaria al fine di ottenere dati affidabili e confrontabili tra le Regioni italiane e di armonizzare i dati di sorveglianza tra i diversi Stati membri del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC).

Al fine di ridurre la sotto-diagnosi, è importante eseguire più di un metodo diagnostico, includendo anche metodi molecolari o altri test rapidi da applicare direttamente sui campioni clinici, per una corretta diagnosi eziologica. È, tuttavia, sempre raccomandato eseguire anche la coltura da sangue, liquor o altro sito sterile per la successiva determinazione del sierogruppo/sierotipo, la valutazione della sensibilità agli antibiotici e la tipizzazione molecolare. La disponibilità dei ceppi consente di effettuare ulteriori caratterizzazioni microbiologiche e successivi studi di approfondimento, quale il sequenziamento dell'intero genoma. La possibilità di ottenere una conferma di laboratorio colturale aumenta prelevando gli opportuni campioni clinici in modo tempestivo, prima della somministrazione della terapia antibiotica.

Presso l'ISS, Dipartimento Malattie Infettive, vi è il Coordinamento Nazionale delle attività di sorveglianza delle malattie batteriche invasive da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e delle meningiti batteriche. In tale sede sono collocati i Laboratori di Riferimento Nazionali per il supporto alla diagnosi e alle caratterizzazioni più avanzate per meningococco, pneumococco ed emofilo e la raccolta nazionale dei dati clinici e microbiologici. In particolare, vi è una ormai consolidata attività di analisi genomica del meningococco che è stata di supporto alle indagini epidemiologiche in diversi *outbreak*



[4,5,6].

Come raccomandato anche dalla Circolare del 9 maggio 2017 [1], a livello Regionale sarebbe auspicabile l'individuazione di almeno un Laboratorio di Riferimento, dove sia possibile effettuare la diagnosi eziologica del caso o una sua conferma, e le successive caratterizzazioni (es. determinazione del sierogruppo o sierotipo).

In assenza di un Laboratorio di Riferimento Regionale, l'ISS può supportare i laboratori periferici che ne facciano richiesta nella diagnosi del caso di malattia batterica invasiva. Inoltre, l'ISS si rende disponibile ad effettuare la tipizzazione dei ceppi isolati. I ceppi/campioni biologici possono essere inviati insieme ad una lettera ufficiale su carta intestata dove si richiede la conferma eziologica e/o eventuale sierotipizzazione molecolare. Nella lettera non devono essere indicati dati relativi al paziente. Il Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'ISS invierà la risposta relativa all'informazione diagnostica e/o di tipizzazione del sierogruppo/sierotipo al referente che ha inviato il campione sia tramite le vie brevi, ove necessario, sia tramite posta certificata.

Nell'Allegato 1 di questo protocollo sono riportate le indicazioni tecniche per la preparazione e l'invio dei ceppi di meningococco, pneumococco ed emofilo, nonché dei campioni biologici, al Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'ISS.

## POPOLAZIONE IN STUDIO, FLUSSO DI DATI, SEGNALAZIONE DI UN CASO

---

Sono inclusi nella sorveglianza tutti i casi diagnosticati in Italia, in persone presenti sul territorio nazionale indipendentemente dalla loro nazionalità, residenza o domicilio.

Ai fini della sorveglianza epidemiologica delle malattie batteriche invasive, ogni caso sarà attribuito alla Regione/PPAA di appartenenza dell'ospedale notificante.

## SCHEDE ELETTRONICHE DI SEGNALAZIONE

Ogni caso di malattia batterica invasiva (secondo le definizioni di caso sopraelencate) verrà segnalato dal sanitario che pone la diagnosi (medico, microbiologo o direzione sanitaria, secondo l'organizzazione

locale) al Servizio di Igiene Pubblica secondo le modalità previste a livello regionale. Il caso, con le informazioni relative al paziente, alla clinica e alla caratterizzazione microbiologica, verrà quindi inserito dal personale autorizzato della regione nella piattaforma informatizzata delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI, <https://w3.iss.it/site/mabi/>), nella scheda elettronica di segnalazione prevista per l'agente eziologico del caso. Dopo l'inserimento del caso nella piattaforma, il sistema genererà un codice identificativo univoco. Questo sistema di segnalazione del caso attraverso l'utilizzo della piattaforma MaBI, che prevede l'eliminazione delle schede di segnalazione cartacee e del loro invio presso il Laboratorio di Riferimento Nazionale, si rende necessario in ottemperanza al Regolamento generale per la protezione dei dati personali 2016/679 (GDPR) per i sistemi di sorveglianza nazionali, la cui applicazione è garantita dal Data Protection Officer dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'accesso alla piattaforma MaBI è protetto da password e consentito secondo una logica "gerarchica" (la ASL vede i propri dati, la Regione vede i dati di tutte le sue ASL, ISS e Ministero vedono i dati di tutte le Regioni). Eventuali informazioni disponibili successivamente all'inserimento on-line della scheda verranno registrate aggiornando la scheda già inserita.

I dati relativi alla caratterizzazione microbiologica del ceppo dovranno essere inseriti nella piattaforma MaBI dalla ASL competente (in caso la caratterizzazione avvenga in un Laboratorio di Riferimento Regionale/Inter-regionale) o dal Laboratorio di Riferimento Nazionale, eventualmente integrando le informazioni relative al caso già inserite. I risultati del sierogruppo/sierotipo di meningococco, pneumococco ed emofilo saranno quindi consultabili da parte degli enti autorizzati per quella segnalazione (ASL, Regioni, ISS), nel sito web della piattaforma MaBI.

Le ASL e le Regioni potranno scaricare le notifiche di loro competenza e consultare i risultati delle caratterizzazioni microbiologiche sugli isolati inviati al laboratorio di riferimento nazionale presso l'ISS.

La piattaforma MaBI prevede un sistema di *warning* (inviati via e-mail ai responsabili della sorveglianza in forma anonima) sulla base di regole preimpostate a seconda delle variabili compilate da parte dell'operatore in fase di inserimento/modifica. Rientrano in questi *warning*: il sospetto di un fallimento vaccinale da verificare, un caso di malattia invasiva meningococcica ad esordio atipico, un sospetto focolaio, un nuovo caso all'interno di un focolaio noto.

---

## REGISTRAZIONE UTENTI ALLA PIATTAFORMA MaBI

In questo protocollo viene presentato l'aggiornamento della Piattaforma informatizzata MaBI. In particolare, sono state ulteriormente dettagliate le informazioni inerenti ai dati di laboratorio e sono stati aggiunti ulteriori controlli di coerenza del dato. Per ottenere le credenziali di accesso, i referenti regionali dovranno inviare, per mezzo del servizio di Posta Elettronica Certificata (PEC) all'indirizzo [sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it](mailto:sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it), la lista degli utenti che potranno richiedere l'accesso. Gli utenti devono quindi richiedere le proprie credenziali seguendo questa procedura:

1. Collegarsi all'indirizzo <https://w3.iss.it/site/mabi/registrazione.aspx> e completare il modulo on-line con tutti i dati richiesti per la registrazione, in accordo alla normativa sul trattamento dei dati DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie".

2. Convalidare la richiesta inviando i propri dati (nome, cognome, indirizzo di posta elettronica, struttura, regione) tramite PEC all'indirizzo [sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it](mailto:sorveglianza.epidemiologica@pec.iss.it).

L'ISS, preso atto della richiesta di nuova utenza, invierà un messaggio di posta elettronica con username e password all'indirizzo dell'utente.

---

## RACCOLTA ED INVIO DEI CEPPI/CAMPIONI BIOLOGICI AL LABORATORIO DI RIFERIMENTO NAZIONALE PRESSO L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Il sanitario/la struttura che ha osservato e notificato il caso provvederà alla raccolta e all'invio del ceppo isolato e/o del campione biologico, in caso di esame colturale negativo, al Laboratorio di Riferimento Regionale o, in assenza di quest'ultimo, al Laboratorio di Riferimento Nazionale presso l'ISS, per la conferma diagnostica e/o per le caratterizzazioni microbiologiche.

Per i ceppi/campioni biologici di meningococco ed emofilo, è previsto l'invio di tutti gli isolati al Laboratorio di Riferimento Nazionale. Per i ceppi di pneumococco, considerando l'elevato numero di isolati, laddove possibile, sarà utile istituire dei Laboratori di Riferimento Regionali/Inter-regionali ai quali il laboratorio ospedaliero potrà inviare gli isolati di pneumococco per la sierotipizzazione. Il

Laboratorio di Riferimento Regionale potrà comunque inviare i ceppi all'ISS in casi dubbi, in caso di sierotipizzazione incompleta o se necessita di conferma. Le Regioni che non avessero identificato un Laboratorio di Riferimento Regionale potranno inviare, previo accordo, i ceppi di pneumococco direttamente in ISS per la sierotipizzazione. Inoltre, è previsto anche l'invio su base semestrale e previo accordo, di tutti i ceppi sierotipizzati isolati da bambini di età inferiore ai 5 anni e del 30% dei ceppi sierotipizzati isolati da adulti > 64 anni al Laboratorio di Riferimento Nazionale.

Prima dell'invio del ceppo/campione biologico, sarà necessario accedere alla piattaforma MaBI e compilare la "Scheda di Accettazione" (Allegato 2) che raccoglie i dati minimi necessari per l'identificazione del ceppo/campione biologico da spedire, seguendo le indicazioni descritte nell'Allegato 1.

---

## DISSEMINAZIONE DEI RISULTATI

I dati della sorveglianza verranno analizzati in termini di numero di segnalazioni per agente eziologico, distribuzione per sierogruppo/sierotipo, sito di isolamento, quadro clinico, fascia di età e Regione/PP.AA. I dati consolidati per agente patogeno verranno inseriti in un report annuale in cui verrà stimata l'incidenza per agente eziologico per anno, fascia di età e Regione/PP.AA e, laddove possibile, la percentuale di casi potenzialmente prevenibili con vaccinazione nonché dati relativi alla distribuzione dei casi per sierogruppo (per meningococco) o sierotipo (per pneumococco ed emofilo). I dati ottenuti dal Sistema di Sorveglianza MaBI verranno trasferiti dal coordinamento ISS alla rete europea di sorveglianza delle *Invasive Bacterial Diseases* (IBD) attraverso la piattaforma TESSy (ECDC).

## PUNTI DI CONTATTO

Per problematiche relative alla sorveglianza MaBI, il coordinatore: Paola Stefanelli, [paola.stefanelli@iss.it](mailto:paola.stefanelli@iss.it), tel.06 4990 2126; Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità.

Per la piattaforma MaBI, le schede di sorveglianza e l'inserimento dei dati: Roberta Urciuoli, [roberta.urciuoli@iss.it](mailto:roberta.urciuoli@iss.it), tel. 06 4990 3225; Stefano Boros, [stefano.boros@iss.it](mailto:stefano.boros@iss.it) tel. 06 4990 3186, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità.

Per *Neisseria meningitidis* e campioni biologici: Paola Stefanelli, [paola.stefanelli@iss.it](mailto:paola.stefanelli@iss.it), tel.06 4990 2126; Arianna Neri, [arianna.neri@iss.it](mailto:arianna.neri@iss.it); Cecilia Fazio, [cecilia.fazio@iss.it](mailto:cecilia.fazio@iss.it), tel. 06 4990 2043; Paola Vacca, [paola.vacca@iss.it](mailto:paola.vacca@iss.it), tel. 064990 2247, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Ufficio Campioni, Via Castro Laurenziano 25, 00161 Roma.

Per *Streptococcus pneumoniae* e campioni biologici: Romina Camilli, [romina.camilli@iss.it](mailto:romina.camilli@iss.it), tel. 06 4990 2439/2809; Maria Del Grosso, [maria.delgrosso@iss.it](mailto:maria.delgrosso@iss.it), tel. 06 4990 2515, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità Ufficio Campioni, Via Castro Laurenziano 25, 00161 Roma.

Per *Haemophilus influenzae* e campioni biologici: Maria Giufrè, [maria.giufre@iss.it](mailto:maria.giufre@iss.it), tel.06 4990 3505/2343, Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità Ufficio Campioni, Via Castro Laurenziano 25, 00161 Roma.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Circolare del Ministero della Salute del 9 maggio 2017 “Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione”.
2. Rodrigo Hasbun, Diederik van de Beek, Matthijs C. Brouwer Allan R. Tunkel. Acute Meningitis. In: Mandell GL, Douglas RM, Bennet JE, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Ninth Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
3. Commissione Europea: Decisione di esecuzione (UE) 2018/945 della Commissione del 22 giugno 2018 relativa alle malattie trasmissibili e ai problemi sanitari speciali connessi da incorporare nella sorveglianza epidemiologica, nonché alle pertinenti definizioni di caso [eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=FR](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=FR).
4. Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Ciammaruconi A, Balocchini E, Anselmo A, Azzari C, Rossolini GM, Vacca P, Fortunato A, Palozzi A, Fillo S, Lista F, Moriondo M, Nieddu F, Rezza G. Genome-based study of a spatio-temporal cluster of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C, clonal complex 11. J Infect. 2016;73(2):136-44.
5. Stefanelli P, Fazio C, Vacca P, Palmieri A, Ambrosio L, Neri A, Piana A, Castiglia P, Argiolas F, Santus S, Masala L, Steri G, Riccardo F, Iannazzo S, Maraglino FP, D'Amario C, Rezza G. An outbreak of severe invasive meningococcal disease due to a capsular switched *Neisseria meningitidis* hypervirulent strain B:cc11. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan;25(1):111.e1-111.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.014. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036673.
6. Lo Presti A, Neri A, Fazio C, Vacca P, Ambrosio L, Grazian C, Liseo B, Rezza G, Maiden MCJ, Stefanelli P. Reconstruction of Dispersal Patterns of Hypervirulent Meningococcal Strains of Serogroup C:cc11 by Phylogenomic Time Trees. J Clin Microbiol. 2019 Dec 23;58(1):e01351-19. doi: 10.1128/JCM.01351-19. Print 2019 Dec 23. PMID: 31666361.
7. Giufrè M, Fabiani M, Cardines R, Riccardo F, Caporali MG, D'Ancona F, Pezzotti P, Cerquetti M. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012-2016. Vaccine. 2018 Oct 29;36(45):6615-6622. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.060. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30292458.
8. Giufrè M, Cardines R, Accogli M, Pardini M, Cerquetti M. Identification of *Haemophilus influenzae* clones associated with invasive disease a decade after Introduction of *H. influenzae* serotype b Vaccination in Italy. Clin Vaccine Immunol, 2013; 20: 1223-1229.
9. Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A; Pneumococcal Surveillance Group. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. Vaccine. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4587-4593. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.010. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716556.
10. Deloria Knoll M, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, Cohen AL, Hetrich MK, Yang Y, Sinkevitch JN, Ampofo K, Aukes L, Bacci S, Bigogo G, Brandileone MC, Bruce MG, Camilli R, Castilla J, Chan G, Chanto Chacón G, Ciruela P, Cook H, Corcoran M, Dagan R, Danis K, de Miguel S, De Wals P, Desmet S, Galloway Y, Georgakopoulou T, Hammitt LL, Hilty M, Ho PL, Jayasinghe S, Kellner JD, Kleynhans J, Knol MJ, Kozakova J, Kristinsson

KG, Ladhani SN, Lara CS, León ME, Lepp T, Mackenzie GA, Mad'arová L, McGeer A, Mungun T, Mwenda JM, Nuorti JP, Nzoyikorera N, Oishi K, De Oliveira LH, Paragi M, Pilishvili T, Puentes R, Rafai E, Saha SK, Savrasova L, Savulescu C, Scott JA, Scott KJ, Serhan F, Setchanova LP, Sinkovec Zorko N, Skoczyńska A, Swarthout TD, Valentiner-Branth P, van der Linden M, Vestheim DF, von Gottberg A, Yildirim I, Hayford K; The Pserenade Team. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms*. 2021 Apr 2;9(4):742. doi: 10.3390/microorganisms9040742. PMID: 33918127; PMCID: PMC8066045.

11. Pezzotti P, Miglietta A, Neri A, Fazio C, Vacca P, Voller F, Rezza G, Stefanelli P. Meningococcal C conjugate vaccine effectiveness before and during an outbreak of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C/cc11, Tuscany, Italy. *Vaccine*. 2018 Jul 5;36(29):4222-4227. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.002. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29895504.
12. ECDC surveillance report. Annual epidemiological report for 2018 “Invasive meningococcal disease”; Annual epidemiological report for 2018 “Invasive pneumococcal disease”; Annual epidemiological report for 2018 “*Haemophilus influenzae*” (<https://www.ecdc.europa.eu/en/surgical-site-infections/surveillance-and-disease-data/all-annual-epidemiological-reports>).
13. Rapporto Malattie batteriche invasive 2020 (<https://www.iss.it/web/guest/sn-mbi-rapporti-iss>) .

## Allegato 1

# INDICAZIONI TECNICHE PER LA PREPARAZIONE ED INVIO DEGLI ISOLATI E DEI CAMPIONI BIOLOGICI AL LABORATORIO DI RIFERIMENTO NAZIONALE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

## INDICAZIONI PER L'INVIO DEI CEPPI BATTERICI E DEI CAMPIONI BIOLOGICI

I ceppi batterici/campioni biologici dovranno essere inviati presso il Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'ISS unitamente alla Scheda di Accettazione presente nella piattaforma MaBI (Allegato 2) contenente i dati minimi necessari per l'identificazione del ceppo/campione biologico da spedire.

La Scheda di Accettazione dovrà essere compilata elettronicamente, accedendo con le credenziali alla piattaforma MaBI, e da questa compilazione il sistema originerà un codice identificativo del campione.

Con il codice identificativo del caso generato automaticamente dal sistema e con altri dati minimi necessari per l'identificazione del ceppo/campione biologico, la scheda verrà stampata e inserita all'interno del pacco di spedizione: la scheda di Accettazione dovrà essere inserita in una busta chiusa e posta all'interno del pacco, NON a contatto con il ceppo/campione biologico.

Nel caso in cui non sia possibile accedere alla versione elettronica della scheda di Accettazione (e, di conseguenza, non sarà stato originato il codice identificativo del ceppo/campione biologico), il ceppo/campione biologico potrà comunque essere spedito con la scheda di Accettazione cartacea, compilata solo per i campi noti. Quanto prima sarà comunque necessario compilare la versione elettronica della scheda di Accettazione per originare il codice identificativo che verrà quindi comunicato al Laboratorio di Riferimento Nazionale che ha ricevuto il ceppo/campione biologico.

All'arrivo presso il Laboratorio di Riferimento Nazionale, il pacco, con la scheda di accettazione ed il campione, sarà preso in carico dal personale preposto alla manipolazione del patogeno specifico.

La spedizione potrà essere effettuata solamente previo accordo telefonico/posta elettronica con i contatti presso l'ISS indicati a pagina 13.

## CEPPI DI MENINGOCOCCO ED EMOFILO

Per i ceppi di meningococco e di emofilo isolati da liquor, sangue, o altri siti sterili, è previsto l'invio



direttamente, o attraverso il Laboratorio di Riferimento Regionale, al Laboratorio di Riferimento Nazionale presso l'ISS, per la definitiva tipizzazione fenotipica e genotipica, unitamente all'inserimento della segnalazione del caso sul sito web MaBI da parte del laboratorio o del referente epidemiologico. Di seguito sono illustrate le modalità per la spedizione dei campioni ed i recapiti dei referenti.

---

### CEPPI DI PNEUMOCOCCO

Per i ceppi di pneumococco, il Laboratorio di Riferimento Regionale potrà inviare i ceppi all'ISS in casi dubbi, in caso di sierotipizzazione incompleta o se necessita di conferma. Le Regioni che non avessero identificato un Laboratorio di Riferimento Regionale potranno inviare, previo accordo, i ceppi di pneumococco direttamente in ISS per la sierotipizzazione. Inoltre, è previsto anche l'invio su base semestrale e previo accordo, di tutti i ceppi sierotipizzati isolati da bambini di età inferiore ai 5 anni e del 30% dei ceppi sierotipizzati isolati da adulti > 64 anni al Laboratorio di Riferimento Nazionale per le ulteriori caratterizzazioni genotipiche e fenotipiche.

Di seguito sono illustrate le modalità per la spedizione dei campioni ed i recapiti dei referenti.

---

### GESTIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI DA SITI STERILI

Al fine di ridurre la sotto-diagnosi, nel caso in cui la diagnosi colturale su un campione da sito sterile risultasse negativa, pur in presenza di segni clinici di infezione batterica invasiva, è importante effettuare una ulteriore ricerca mediante metodi molecolari per la definizione eziologica e la caratterizzazione del patogeno. In caso di mancanza di un Laboratorio di Riferimento Regionale attrezzato per la diagnosi molecolare, il campione biologico (liquor, sangue per meningococco; liquor per pneumococco ed emofilo) negativo agli esami colturali può essere inviato al Laboratorio di Riferimento Nazionale presso l'ISS, che effettua la ricerca dell'agente eziologico di malattia batterica invasiva con metodi molecolari. In caso di positività, l'ISS informerà il laboratorio e la ASL di competenza.

### INDICAZIONI TECNICHE PER LA PREPARAZIONE DEGLI ISOLATI E DEI CAMPIONI CLINICI DA INVIARE PRESSO ISS

---

#### *NEISSERIA MENINGITIDIS/HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Seminare il ceppo in piastra di agar cioccolato. La coltura deve essere tenuta in incubazione 18-24 ore in atmosfera arricchita di CO<sub>2</sub>. A crescita avvenuta, la piastra deve essere immediatamente spedita

affinché il ceppo resti vitale.

---

#### *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

È consigliabile effettuare l'invio dei ceppi su tamponi con terreno di trasporto. Se conservato congelato, il ceppo deve essere seminato su piastra almeno 2 giorni prima della spedizione. La coltura deve essere tenuta in incubazione in atmosfera arricchita di CO<sub>2</sub> per non più di 18-20 ore. Il giorno della spedizione prelevare la crescita batterica dalla piastra con il tampone e inserire il tampone nel terreno di trasporto.

Nel caso i tamponi di trasporto non fossero disponibili, inviare due piastre di Agar Sangue per ogni ceppo: una seminata da non più di 24 ore ed una piastra appena seminata ma non incubata (è una riserva in caso di ritardo nell'arrivo della spedizione).

---

#### CAMPIONI CLINICI IN CASO DI SOSPETTA MALATTIA BATTERICA

I campioni clinici prelevati da casi di sospetta malattia batterica invasiva saranno inviati in provette chiuse ermeticamente seguendo le modalità di confezionamento e di spedizione indicate di seguito.

## MODALITÀ DI CONFEZIONAMENTO E DI SPEDIZIONE

Si rende disponibile un corriere prepagato da ISS per il ritiro, presso i laboratori collaboranti alla sorveglianza, dei ceppi di meningococco, emofilo e pneumococco o dei campioni clinici.

Per gli invii dovranno essere seguite le modalità di confezionamento e di spedizione indicate di seguito.

Si raccomanda di confezionare il pacco sia per i ceppi batterici che per i campioni clinici utilizzando contenitori adeguati a norma di legge come indicato nella Circolare n.3 dell'8 maggio 2003 del Ministero della Salute.

([https://www.izs.it/IZS/Engine/RAServeFile.php/f/pdf\\_normativa/C\\_17\\_normativa\\_394\\_allegato.pdf](https://www.izs.it/IZS/Engine/RAServeFile.php/f/pdf_normativa/C_17_normativa_394_allegato.pdf))

È fatto obbligo di utilizzare un triplo imballaggio, formato da un imballo esterno, uno intermedio ed uno interno a tenuta stagna, conformi alle disposizioni vigenti, in modo da impedire la fuoriuscita del contenuto anche in caso di incidente durante il trasporto. Il pacco deve essere provvisto di un'etichetta che riporti sia il mittente (nominativo, indirizzo, telefono, e-mail) sia il destinatario (specificando nome e cognome del contatto per quel patogeno e l'indirizzo in ISS come da lista a pagina 18 di questo protocollo).

Il ceppo o il campione biologico dovrà essere accompagnato da una serie di informazioni minime indicate nella Scheda di Accettazione (Allegato 2). La scheda di accettazione dovrà essere inserita in una busta chiusa e posta all'interno del pacco, NON a contatto con il ceppo/campione biologico.

Il pacco dovrà pervenire entro le 24 ore dall'invio, dal lunedì al venerdì (entro le ore 15.00) ai destinatari dell'ISS. Il pacco dovrà essere trasportato a temperatura ambiente. Se il centro di riferimento Regionale conserva i ceppi congelati, può inviarli direttamente congelati con spedizione periodiche in ghiaccio secco. Questa procedura è sconsigliata per i ceppi di pneumococco.

L'indirizzo di destinazione sul pacco:

*<<Nome del referente per singolo patogeno>>*,

Istituto Superiore di Sanità

Dipartimento Malattie Infettive

Ufficio Campioni

Via del Castro Laurenziano 25

00161 Roma.

## Allegato 2

### SCHEDA DI ACCETTAZIONE PER L'INVIO DI CEPPI/CAMPIONI BIOLOGICI DA MALATTIA INVASIVA DA MENINGOCOCCO, PNEUMOCOCCO, EMOFILO E MENINGITI BATTERICHE

Questa scheda va associata al ceppo/campione biologico che viene inviato presso il laboratorio di Riferimento Nazionale per la Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive, presso l'Istituto Superiore di Sanità.

#### Dati del laboratorio che invia il ceppo/campione biologico

Regione/PP.AA.: \_\_\_\_\_

Comune: \_\_\_\_\_

Nome Ospedale e Nome del Laboratorio: \_\_\_\_\_

Contatto del Laboratorio (Nome e Cognome): \_\_\_\_\_

Telefono: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

#### Dati Identificativi del ceppo/campione:

Codice identificativo ottenuto dalla compilazione della versione elettronica della presente scheda di Accettazione contenuta nella piattaforma MaBI \_\_\_\_\_

Data inizio sintomi: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data prelievo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Agente eziologico:

- Neisseria meningitidis*
- Streptococcus pneumoniae*
- Haemophilus influenzae*
- Altro agente eziologico causante meningite batterica: \_\_\_\_\_
- Non identificato (solo meningiti con liquor torbido o purulento)

#### Tipologia di campione:

Tipologia di campione					
<input type="checkbox"/> Campione biologico	<input type="checkbox"/> liquor <input type="checkbox"/> sangue <input type="checkbox"/> altro	<input type="checkbox"/> Ceppo isolato da	<input type="checkbox"/> liquor <input type="checkbox"/> sangue <input type="checkbox"/> altro	<input type="checkbox"/> DNA estratto da	<input type="checkbox"/> liquor <input type="checkbox"/> sangue <input type="checkbox"/> coltura <input type="checkbox"/> altro

È stata eseguita la tipizzazione?  Sì  NO

Se Sì:

- indicare se ottenuta attraverso  sieroagglutinazione oppure  metodo molecolare
- indicare sierogruppo/sierotipo \_\_\_\_\_
- in quale laboratorio è stata effettuata? \_\_\_\_\_