

# Surveillance of invasive diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* in Italy: evolution of serotypes and antibiotic resistance in different age groups before and after implementation of PCV7

Fabio D'Ambrosio<sup>1</sup>, Maria Del Grosso<sup>1</sup>, Romina Camilli<sup>1</sup>, Loredana Ingrosso<sup>1</sup>, Maria Grazia Caporali<sup>2</sup>, Fortunato D'Ancona<sup>2</sup>, Annalisa Pantosti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

<sup>2</sup> Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Key Word:** *Streptococcus pneumoniae*, Serotypes, Antibiotic resistance, PCV7

**Sorveglianza delle malattie invasive da *Streptococcus pneumoniae* in Italia: evoluzione dei sierotipi e della resistenza agli antibiotici nei diversi gruppi di età prima e dopo l'implementazione del PCV7**

## SUMMARY

**Background:** PCV7 has been available in Italy since 2001, however only in 2005 national recommendations were issued and vaccination was implemented with different modalities by the Regions.

**Objectives:** Aim of this study was to describe changes in serotype distribution and antibiotic susceptibility of *S. pneumoniae* from invasive pneumococcal diseases (IPD) in the last decade.

**Study Design:** *S. pneumoniae* isolates from IPD, collected through a national surveillance system, were serotyped and antibiotic susceptibility was determined by E-test. Data were analyzed according to age groups ( $\leq 5$  years,  $>5-64$  years,  $\geq 65$  years) and to 3 time periods: prior, during and after PCV7 implementation (2001-2003, 2006-2008 and 2009-2011).

**Results:** The percentage of PCV7 serotypes (vaccine serotypes, VS) decreased over the years not only in children (from 60% to 26%) but also in the other age groups. Penicillin resistance was rather low in 2001-2003 (7-12%), but peaked in children in 2006-2008 (24%), and decreased in 2009-2011, while erythromycin resistance slightly decreased over the 3 periods.

**Conclusions:** PCV7 use has largely impacted the epidemiology of *S. pneumoniae* in Italy, with a decrease in VS in all age groups. The impact of PCV 13, available in Italy since the end of 2010, requires future evaluations.

## INTRODUZIONE

Il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (PCV7) è stato introdotto in Italia nel 2001, tuttavia le linee guida nazionali sono state emesse solo nel 2005 e le Regioni le hanno attuate in modo non omogeneo. Nel 2008 la copertura vaccinale su base nazionale era del 55% con ampie variazioni tra le diverse regioni (dal 22% del Piemonte al 95% dell'Emilia-Romagna) (3).

Scopo di questo studio è stato di descrivere i cambiamenti nella distribuzione dei sierotipi e delle sensibilità agli antibiotici di *Streptococcus pneumoniae* isolati da infezioni invasive nell'ultimo decennio in Italia.

## MATERIALI E METODI

I ceppi di *S. pneumoniae* isolati da *liquor* o san-

gue (in corso di meningiti, polmoniti batteriche, batteriemie o sepsi), sono stati raccolti attraverso il sistema di sorveglianza nazionale sulle malattie batteriche invasive (MBI) ([www.simi.iss.it/meningite\\_batterica.htm](http://www.simi.iss.it/meningite_batterica.htm)).

I ceppi sono stati sierotipizzati mediante agglutinazione con lattice e la reazione di Quellung utilizzando i sieri dello Staten Serum Institut di Copenhagen (Danimarca) e testati per la sensibilità agli antibiotici mediante E-test, usando i *breakpoint* EUCAST. Come riferimento è stato utilizzato il ceppo ATCC49619.

I dati sono stati analizzati in base alle fasce di età ( $\leq 5$  anni,  $>5-64$  anni,  $\geq 65$  anni) in tre periodi di tempo: prima (2001-2003), durante (2006-2008) e dopo (2009-2011) l'implementazione del PCV7.

## Corresponding author: Fabio D'Ambrosio

Istituto Superiore di Sanità; Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate  
 Reparto Malattie batteriche, respiratorie e sistemiche  
 Viale Regina Elena 299; 00161 Roma - Tel.: 06 4990 2331; Fax: 06 4990 2886  
 E-mail: [fabio.dambrosio@iss.it](mailto:fabio.dambrosio@iss.it)

**RISULTATI**

Nei tre periodi considerati sono stati raccolti rispettivamente 401, 592 e 323 ceppi invasivi di pneumococco che rappresentano circa il 30% di tutti i casi riportati nella sorveglianza nazionale MBI (5).

La percentuale di sierotipi vaccinali (VS) è diminuita nel corso degli anni non solo nei bambini (dal 61% al 27%) ma anche nelle altre fasce di età: dal 50% al 7% nel gruppo di età 5-64 anni e dal 48% al 23% nel gruppo di età ≥65 anni, rispettivamente (Figura I).

Nelle diverse fasce di età c'è stato un aumento dei sierotipi non vaccinali (NVS); nei bambini l'aumento era principalmente dovuto ai sierotipi 1, 7F e 19A, nel gruppo di età >5-64 anni era principalmente dovuto ai sierotipi 1, 3 e 7F mentre nel gruppo di età ≥65 anni era dovuto all'aumento di vari sierotipi (Figura II).

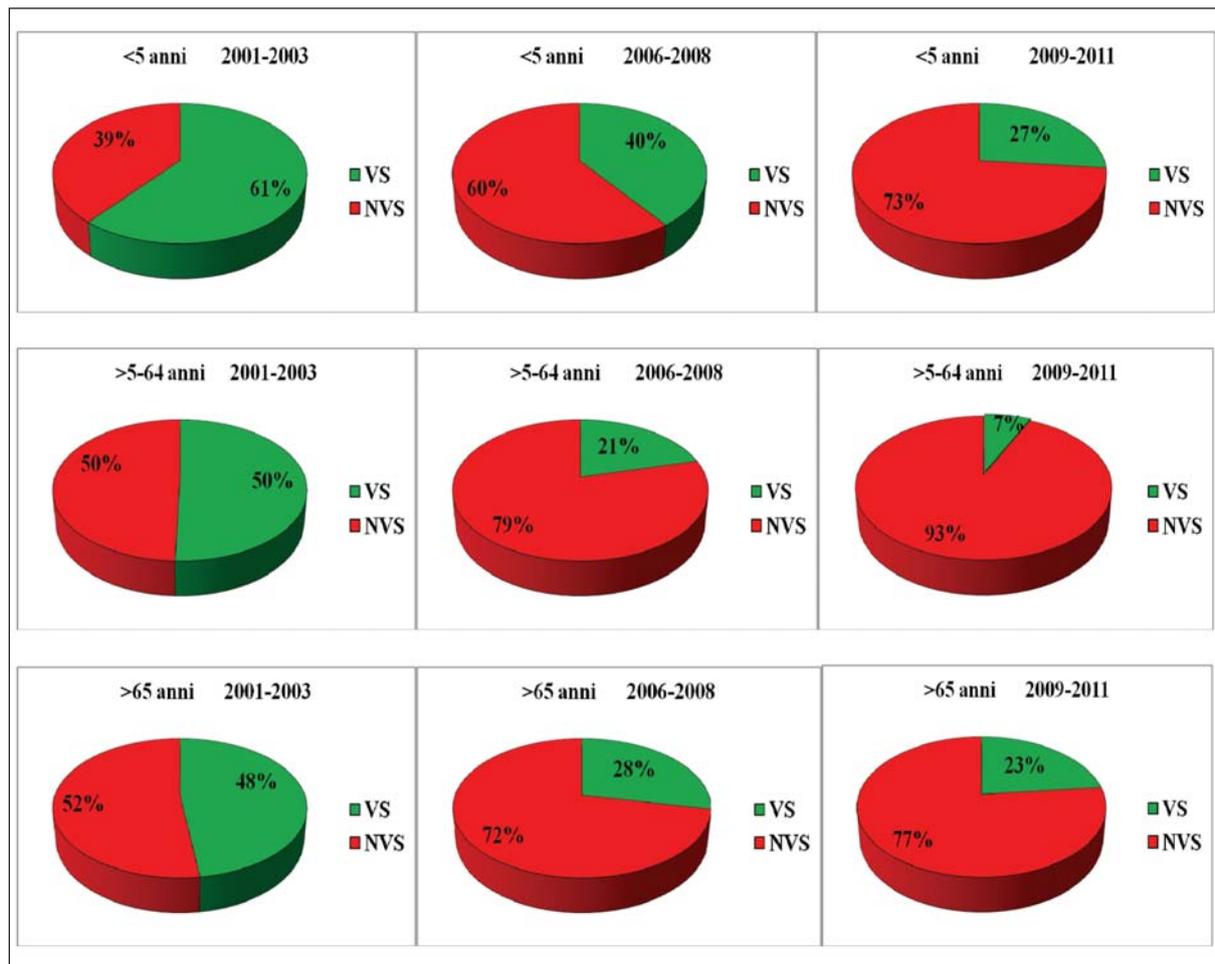
Nei bambini la resistenza alla penicillina era bassa (6.8%) nel periodo 2001-2003, è aumentata (24%) nel periodo 2006-2008 ed è diminuita (15%) nel periodo 2009-2011 (2).

La resistenza all'eritromicina è diminuita nei tre periodi (dal 47% al 43%) (Tabella 1).

**CONCLUSIONI**

Sebbene gli isolati di *S. pneumoniae* sierotipizzati rappresentino una percentuale inferiore alla metà delle segnalazioni di malattia invasiva da pneumococco (4), essi forniscono informazioni utili sulla esatta eziologia dei casi potenzialmente evitabili con vaccinazione e su eventuali casi di fallimento vaccinale.

In Italia l'uso del vaccino PCV7 ha influenzato profondamente l'epidemiologia delle infezioni invasive da *S. pneumoniae* determinando una diminuzione dei VS in tutte le fasce di età come è stato osservato negli altri paesi. Nell'insieme è cambiata profondamente la distribuzione dei sierotipi responsabili di malattia invasiva da pneumococco per la comparsa del fenomeno del rimpiazzo come nel caso del sierotipo 19A, non presente nel vaccino PCV7, che è divenuto il sierotipo più frequentemente isolato nei bambini al di sotto dei 5 anni (1). Questo ha portato alla



**Figura I.** Variazione dei sierotipi vaccinali (VS) e non vaccinali (NVS) prima (2001-2003), durante (2006-2008) e dopo (2009-2011) l'implementazione del PCV7.

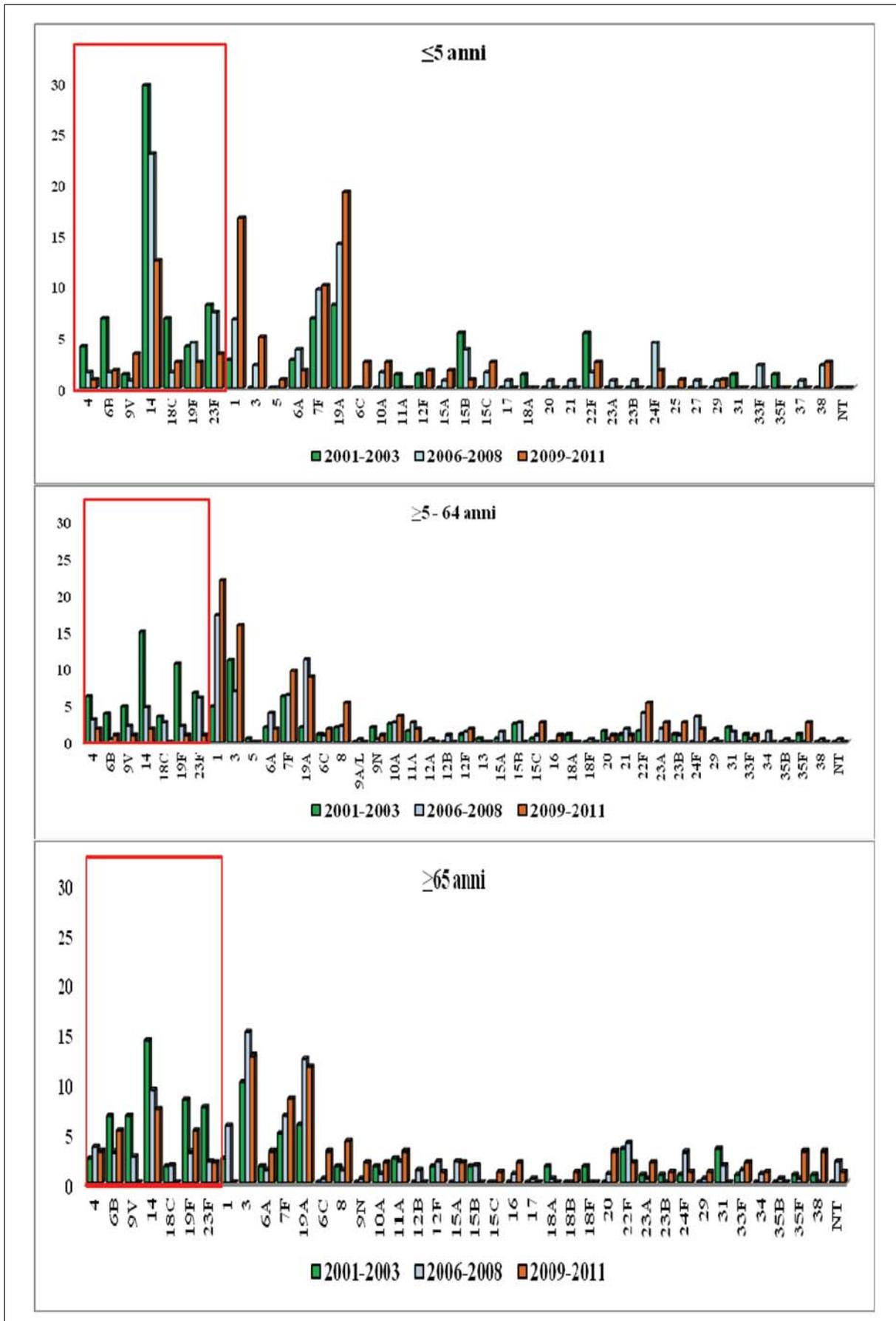


Figura II. Percentuale dei sierotipi di pneumococco da malattie invasive prima, durante e dopo l'implementazione del PCV7. Nelle cornici sono indicati i sierotipi compresi nel vaccino.

necessità di sostituire il vaccino 7-valente con il vaccino 13-valente (PCV13), che è disponibile in Italia dal Giugno 2010 e che contiene 6 sierotipi aggiuntivi di pneumococco.

L'introduzione del vaccino PCV13 influenzerà ulteriormente l'epidemiologia delle infezioni da pneumococco.

Perciò è importante che un numero maggiore di ceppi di pneumococco da infezioni invasive venga siero tipizzato e caratterizzato dai centri di

riferimento regionali, ove presenti, o dal centro di riferimento nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità.

#### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano tutti i colleghi dei laboratori degli ospedali italiani che in questi anni hanno inviato all'Istituto Superiore di Sanità i ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati da IPD permettendo la realizzazione di questo studio.

**Tabella I.** Resistenza alla penicillina e all'eritromicina prima, durante e dopo l'implementazione del PCV7.

Gruppi di età	Resistenza alla Penicillina*			Resistenza all'Eritromicina		
	2001-2003	2006-2008	2009-2011	2001-2003	2006-2008	2009-2011
≤5 anni	6.8 %	24.2 %	15.6 %	47.3 %	48.2 %	43.5 %
>5-64 anni	9.6 %	21.5 %	11.4 %	32.2 %	28.3 %	23.7 %
≥65 anni	12.6 %	14.7 %	17.0 %	31.9 %	36.6 %	30.9 %

\* breakpoint EUCAST per la meningite

#### BIBLIOGRAFIA

1. Camilli R, D'Ambrosio F, Pantosti A. Come è cambiata l'epidemiologia delle infezioni da pneumococco con l'introduzione del vaccino pediatrico? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica RIAP* 18-24. 2009.
2. Gherardi G, D'Ambrosio F, Visaggio D, Dicuonzo G, Del Grosso M, Pantosti A. Serotype and clonal evolution of penicillin-nonsusceptible invasive *Streptococcus pneumoniae* in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era in Italy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sept; 56 (9): 4965-8.
3. Gruppo di lavoro ICONA. ICONA 2008: Indagine di
4. Gruppo di lavoro per la sorveglianza delle malattie batteriche invasive. La sorveglianza delle meningiti e delle altre malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto 2005-2009. 2012 (Rapporti ISTISAN 12/25).  
<http://www.iss.it/binary/publ/cont/dodici25web.pdf>.
5. Sorveglianza nazionale sulle malattie batteriche invasive-Sistema Informatizzato Malattie Infettive (SIMI). Istituto Superiore di Sanità 2009. Disponibile all'indirizzo:  
[http://www.simi.iss.it/meningite\\_batterica.htm](http://www.simi.iss.it/meningite_batterica.htm).