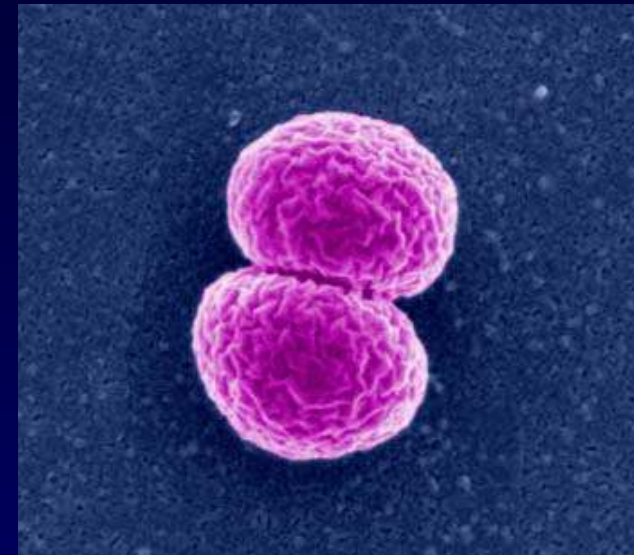


**PAOLO BONANNI**

**Dipartimento di Scienze  
della Salute  
Università di Firenze**

# LE MENINGITI BATTERICHE

- Numerosi sono gli agenti infettivi che possono causare meningite  
→ batteri, virus, funghi
- Meningiti purulente causate da:
  - *Neisseria meningitidis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Haemophilus influenzae* tipo b
- Agenti delle meningiti neonatali:
  - Streptococco  $\beta$ -emolitico gruppo B
  - *Listeria monocytogenes*
  - Bacilli Gram- (*E. coli*, *Proteus*, ecc)



# Agenti batterici responsabili della meningite

Comuni	Rari	Condizioni predisponenti
Pneumococco	Bacilli enterici Gram negativi	Neonati, interventi chirurgici
Meningococco	Streptococco gruppo B	Neonati
Hæmophilus influenzae tipo B	Staphylococcus aureus	Interventi chirurgici derivazioni liquorali
	Staphylococcus epidermidis	Derivazioni liquorali
	Listeria monocitogenes Mycobacterium tuberculosis	Immuno deficienza, neonati



# TIPIZZAZIONE DEI CEPPI



- ***Neisseria meningitidis*** (diplococchi Gram-)
  - 13 SIEROGRUPPI. Infezioni invasive da sierogruppo A, B, C, Y e W-135
- ***Streptococcus pneumoniae*** (Gram+) con capsula polisaccaridica
  - Oltre 90 sierotipi, 23 tipi più comuni
- ***Haemophilus influenzae*** tipo b
  - Ceppi non capsulati (non tipizzabili): causano malattie non invasive
  - Ceppi capsulati: 6 sierogruppi (a-f); causano malattie invasive (95% tipo b)

# LE MENINGITI BATTERICHE: clinica

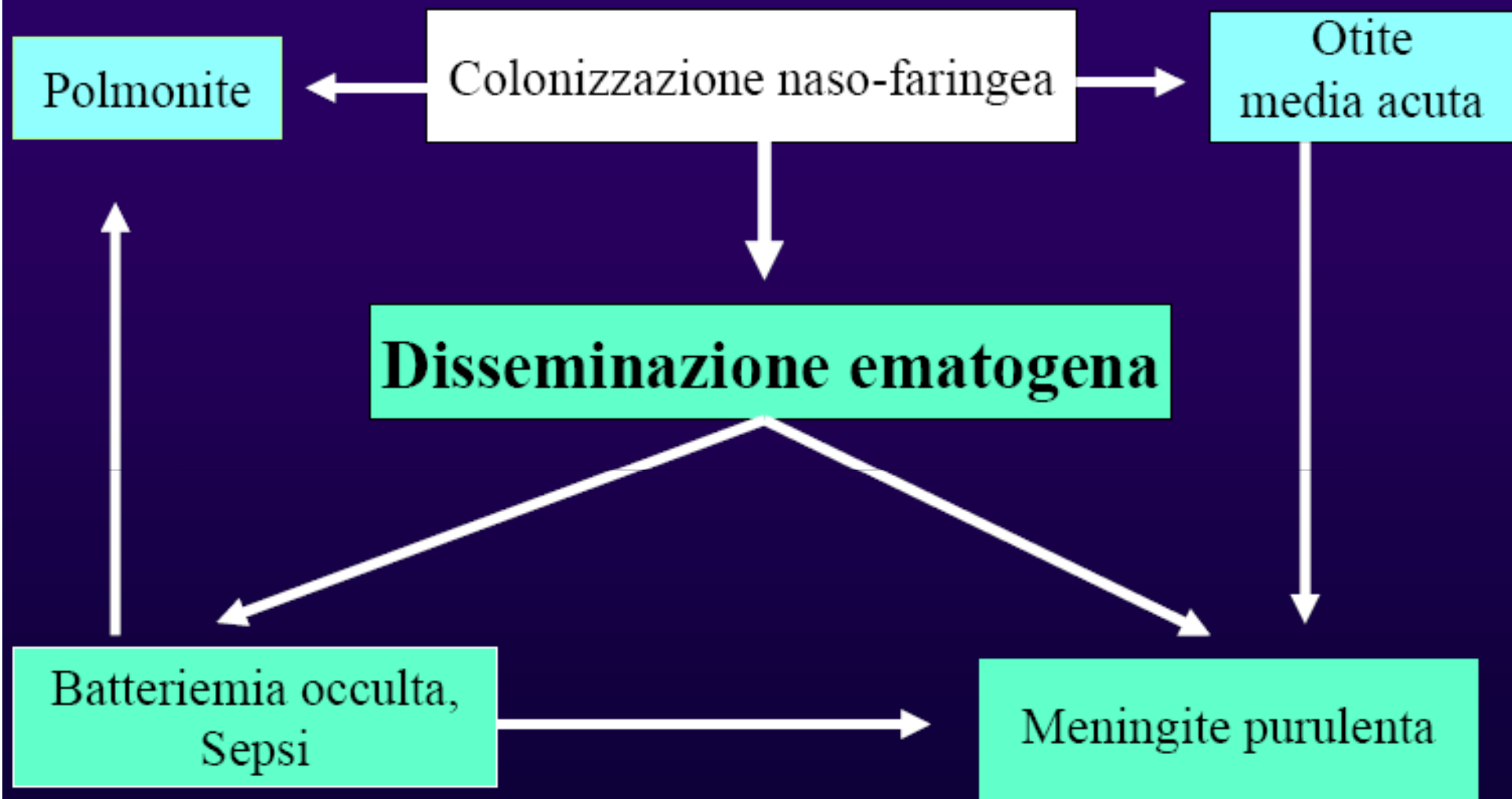
- La meningite è definita come un'inflammatione delle meningi che si caratterizza per un numero abnorme di globuli bianchi nel liquido cerebrospinale.
- La meningite batterica è l'infezione più comune e rilevante del Sistema Nervoso Centrale, che può progredire rapidamente e portare a morte o debilitazione permanente, per questo motivo tale infezione provoca giustificabili risposte emotive molto forti e intervento medico immediato.



**I batteri possono raggiungere le meningi attraverso varie vie:**

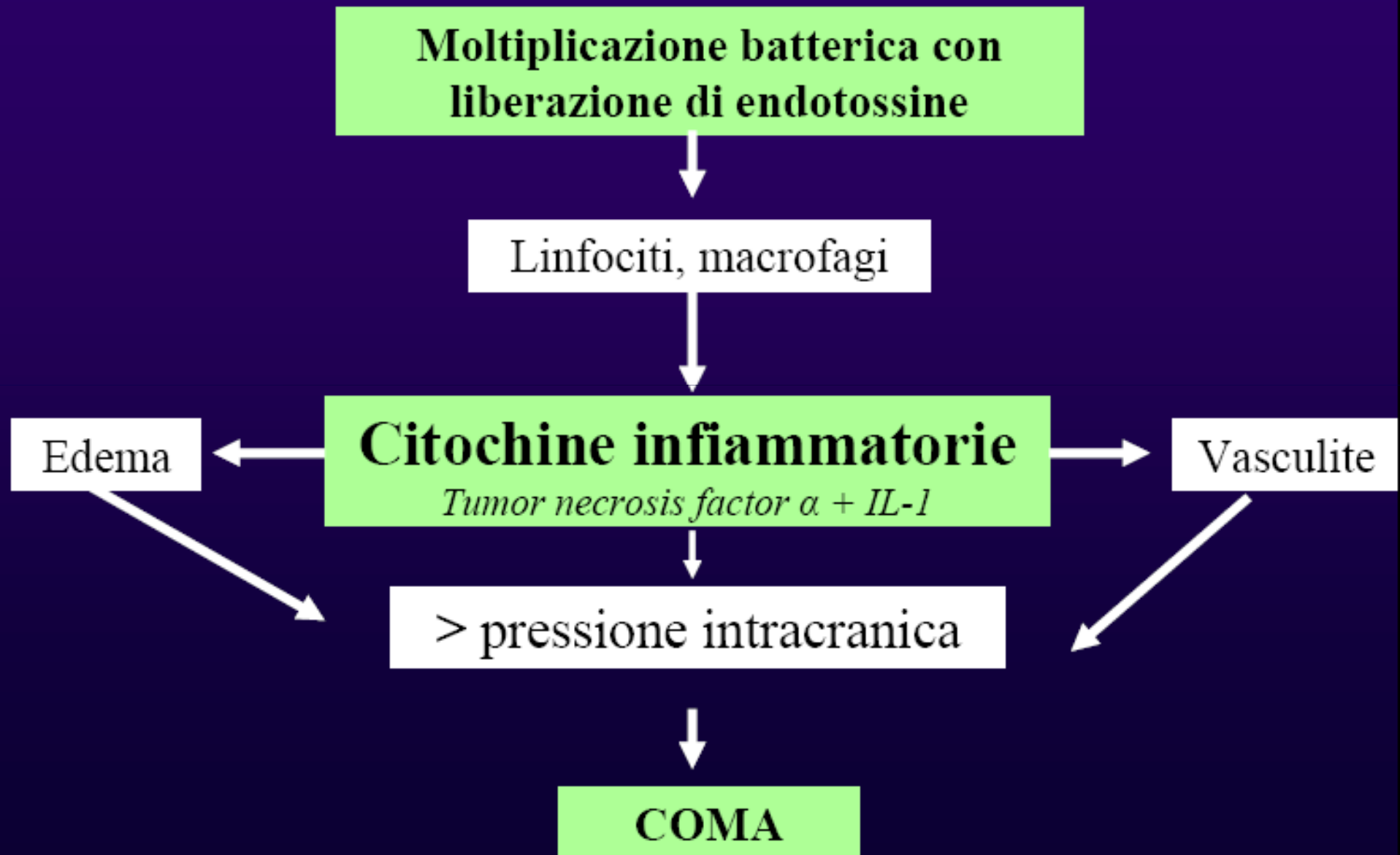
- a. Batteriemia sistemica (la più frequente).**
- b. Ingresso diretto dal tratto respiratorio superiore o dalla cute attraverso un difetto anatomico (frattura cranica, ...).**
- c. Passaggio intracranico attraverso una venula dal nasofaringe ; oppure endocitosi come nel caso dei meningococchi; oppure per via intercellulare con separazione delle giunzioni serrate apicali tra le cellule epiteliali colonnari**
- d. Diffusione da focus contiguo di infezione (infezione dei seni paranasali, trasudazione da un ascesso cerebrale, ...).**

**Neisseria meningitidis colonizza il tratto naso-faringeo. Il meningococco passa attraverso le cellule per pinocitosi e non per spazi intercellulari. Haemophilus influenzae colonizza il tratto naso-faringeo e guadagna l'accesso allo spazio sub aracnoideo per via intercellulare. La vaccinazione contro l'Hib non è obbligatoria ma è raccomandata.**



***Patogenesi delle malattie invasive***

# *Fisiopatologia delle meningiti batteriche*





# **LE MENINGITI BATTERICHE: clinica**

## **ESORDIO:**

**Nelle forme purulente e' improvviso**

**Brividi, febbre elevata, malessere, cefalea, torpore, vomito, a volte diarrea.**

**Occasionalmente l'esordio può essere meno acuto, con segni meningei presenti da diversi giorni a una settimana**

## **FASE CONCLAMATA**

**Segni di aumentata pressione endocranica:**

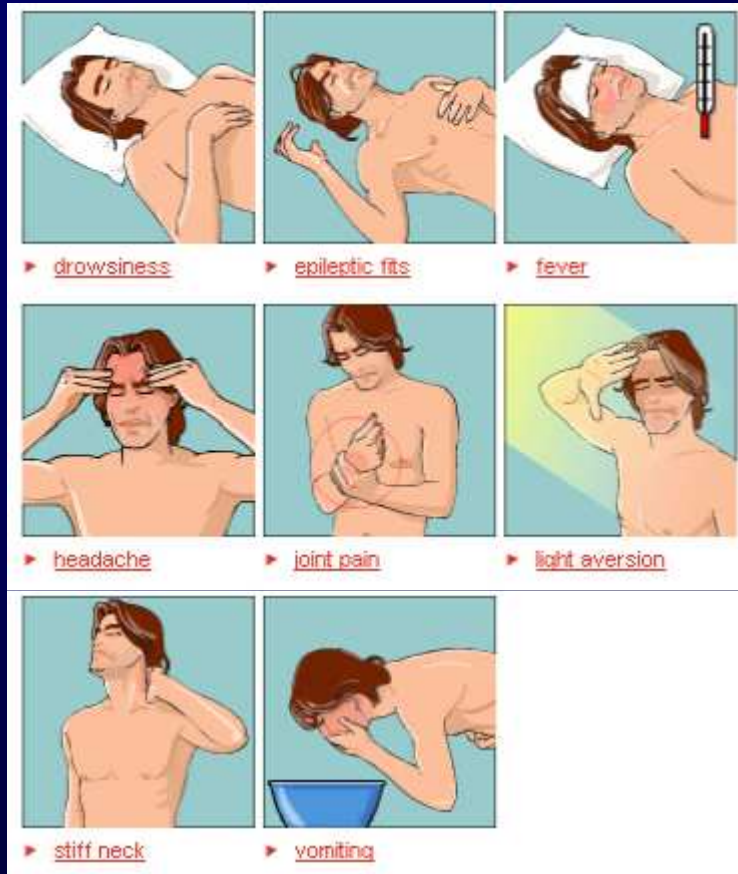
**fotofobia, cefalea, vomito cerebrale (indipendente dall'assunzione di alimenti), rachialgia, mialgia**

## **SEGNI DI IRRITAZIONE MENINGEA**

**Rigidità della nuca e del tronco, con testa ripiegata all'indietro e cosce flesse sul bacino e gambe flesse (posizione a cane di fucile)**

**Segni o riflessi antalgici da impegno meningeo tipo S. KERNIG (in posizione seduta si flettono le gambe sulle cosce)**

# adulto



# adolescente



# bambino



# LE MENINGITI BATTERICHE: clinica

## SEGNI NEUROLOGICI:

compromissione dello stato di coscienza (torpore e/o crisi di agitazione psicomotoria).

convulsione (20-30%)

fotofobia ed iperacusia o ipoacusia neurosensoriale (16%)

segni cerebrali focali (deficit nervi cranici, emiparesi, disfagia)

riflessi cutanei-addominali ridotti o assenti

riflessi tendinei simmetrici, più spessi vivaci ed accentuati

## SEGNI EMORRAGICI CUTANEI:

Petecchie cutanee generalizzate

Ecchimosi

Lesioni necrotiche emorragiche

## STATO DI SHOCK:

pallore o cianosi

polso filiforme

caduta della pressione arteriosa

La presenza di eruzioni petecchiale indica quasi sempre infezione meningococcica e richiede un pronto trattamento a causa della rapidità con la quale questa infezione può progredire



# **LE MENINGITI BATTERICHE: clinica**

## **SEGNI DI SOFFERENZA CEREBRALE:**

**convulsioni  
perdita di conoscenza  
paralisi dei nervi cranici  
coma  
morte**

## **SEGNI INFETTIVI:**

**febbre  
artromialgie  
prostrazione  
sovra infezione erpetica labiale  
petecchie cutanee generalizzate  
coagulazione intravascolare disseminata  
grave sindrome cardiocircolatoria e renale da shock settico**

# **LE MENINGITI BATTERICHE: possibili esiti**

**Sordità percettiva**

**Ritardo mentale**

**Convulsioni ricorrenti**

**Ritardo nell'acquisizione del linguaggio**

**Disturbi della visione**

**Problemi comportamentali**

**Paralisi VII Nervo cranico**

**In alcuni casi l'andamento clinico è molto meno grave, ambulatoriale**

# Flusso campioni per ricerca rapida dell'agente etiologico



Campione di liquor o sangue o altro materiale.

Il LIQUOR esce a P aumentata

Può contenere da 30 a 5000 cellule/mm<sup>3</sup>  
(Normalmente 1-2) neutrofili contenenti  
N. meningitidis

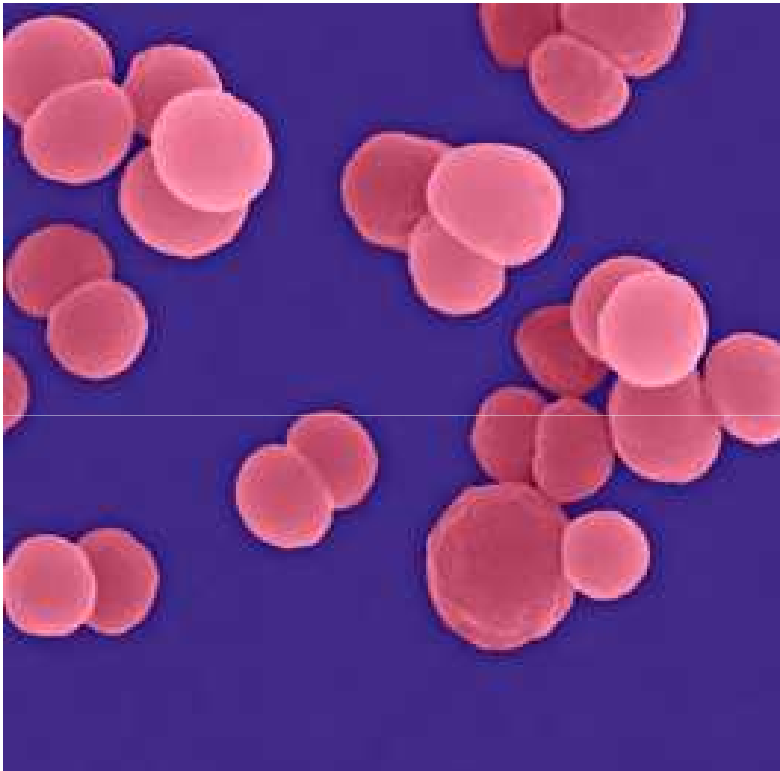
Laboratorio Azienda Ospedaliera Meyer  
anche per adulti (utilizzo PCR che non  
risente di terapie antibiotiche) e  
risposta entro circa 12 ore

**Invio del campione all'ISS**



Liquido cerebro-spinale purulento, per meningite

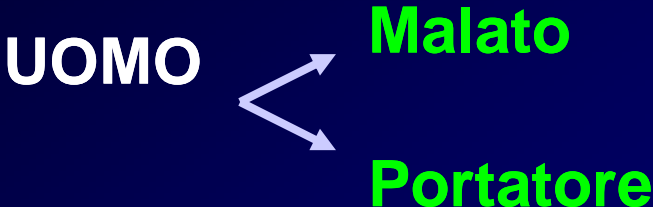
# *Neisseria meningitidis*



(Scanning electron microscope image of *N. meningitidis*. Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.)

- *Neisseria meningitidis* (Nm) è l'agente causale della **malattia meningococcica invasiva** (IMD)
  - Batterio commensale del rinofaringe trasmesso attraverso le goccioline dell'aerosol respiratorio
  - Complessa malattia, esclusiva dell'uomo, diffusa in maniera vasta nel Globo e che colpisce tutte le categorie
  - Può progredire dallo stato di carriage a quello di IMD
- IMD rappresenta un problema di sanità pubblica
- I 13 sierogruppi di Nm, sono caratterizzati da differenti proprietà epidemiologiche (prevalenza, virulenza, immunogenicità, distribuzione geografica e temporale)
  - **Il carico di malattia è attribuibile per >90% ai sierogruppi A,B,C, W135 e Y.** Allo stato attuale IMD in Europa è causata dal sierogruppo **B**

# Meningite meningococcica

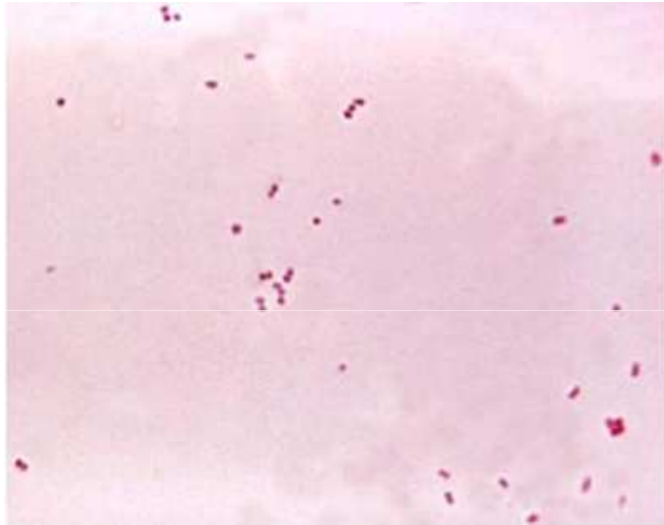
- **Classe di notifica: II**
- **Periodo di incubazione: 2 - 10 giorni (media 3-4 giorni)**
- **Periodo di contagiosità: Il malato è contagioso fintanto che *N. meningitidis* è presente nelle secrezioni nasofaringee; una idonea terapia determina la scomparsa del germe dal naso e/o cavità orale in 24 ore**
- **Sorgente di infezione:**  


```
graph LR; U[UOMO] --> M[Malato]; U --> P[Portatore];
```
- **Via di penetrazione e di eliminazione: Nasofaringe**



# Aspetti eziologici

*Diplococco Gram-negativo,  
capsulato aerobico*



Forme extracellulari



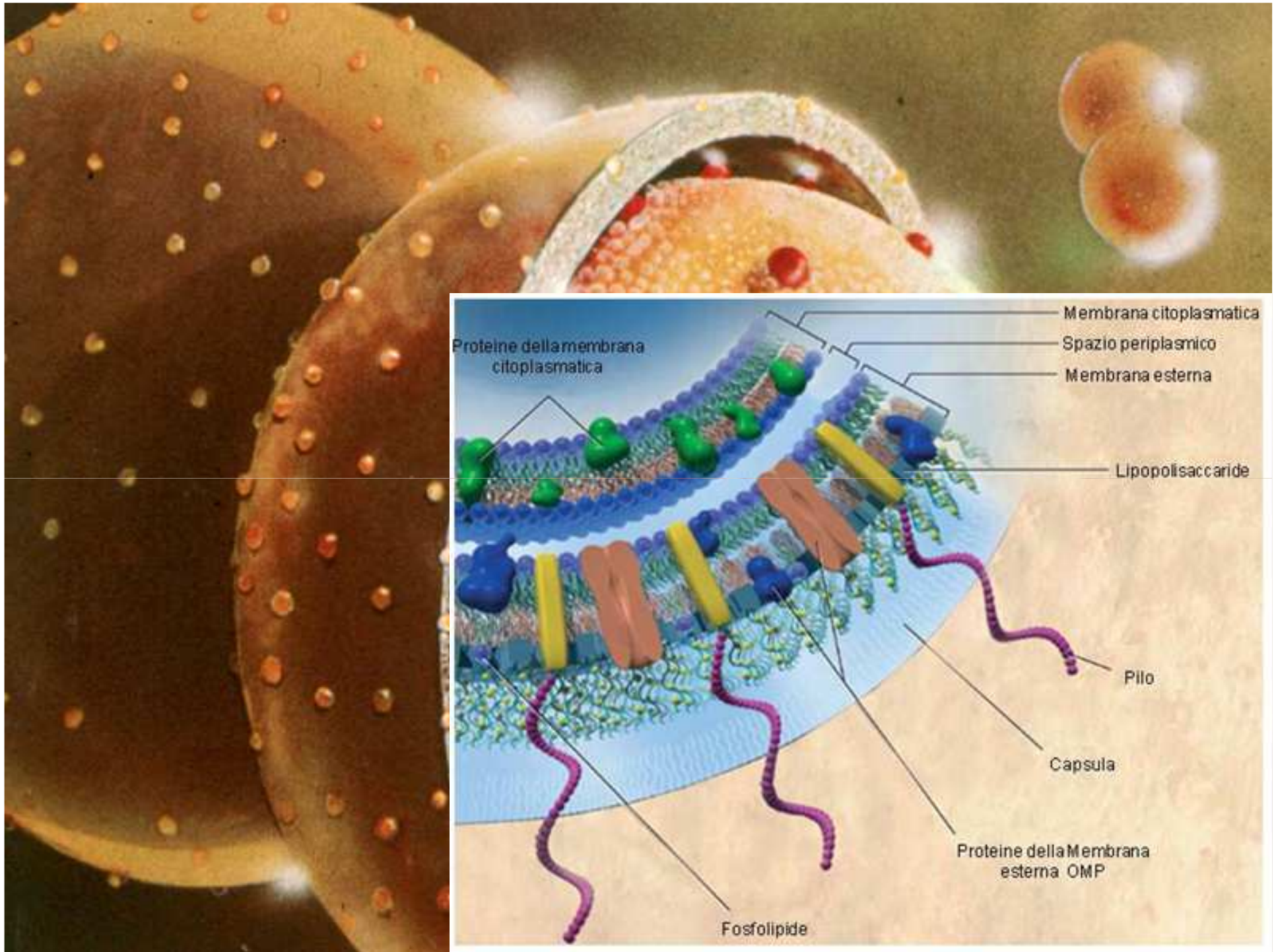
Forme intracellulari

*[Diplococcus intracellularis (Weichselbaum A, 1887)]*

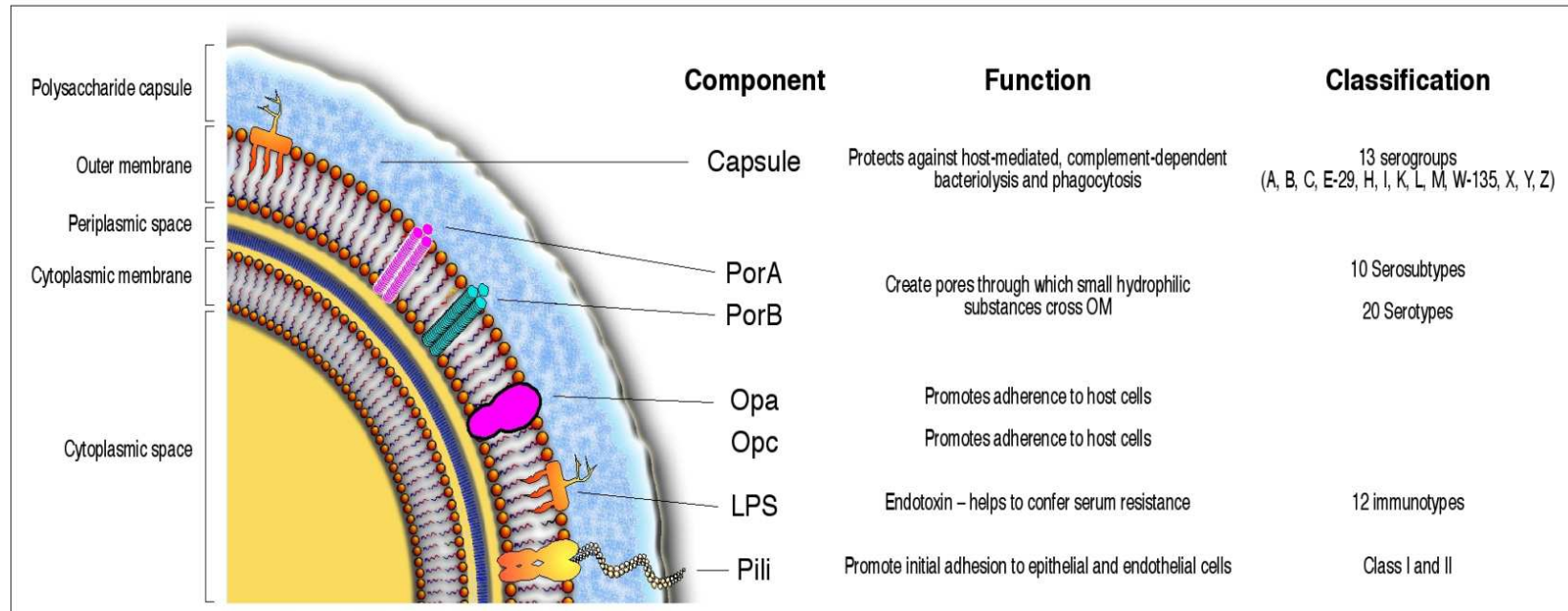
Capsula:

- di natura polisaccaridica
- principale fattore di virulenza
- complessa variabilità antigenica

13 sierogruppi,  
di cui essenzialmente  
5 patogeni  
A, B, C, W<sub>135</sub>, Y, + X

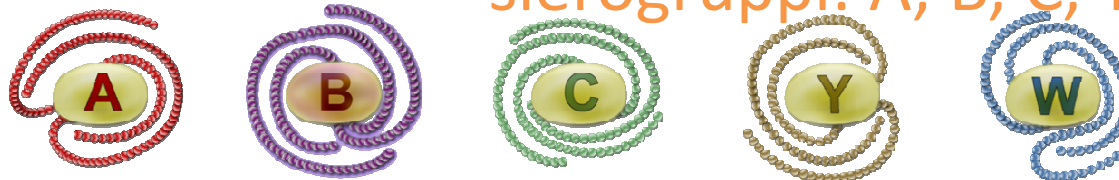


# Neisseria meningitidis:



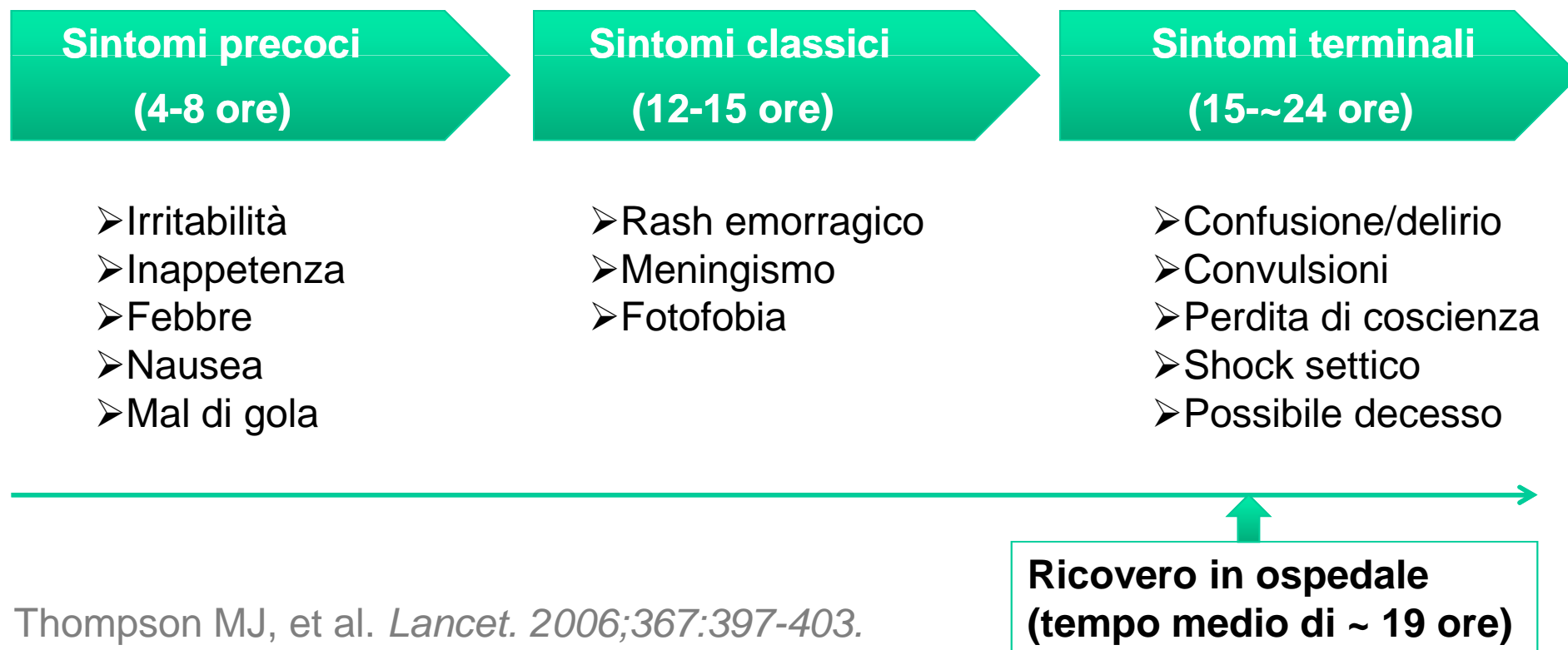
- 13 sierogruppi in base alla capsula polisaccaridica.

- Più del 95% dei casi di malattia invasiva son causati da 5 sierogruppi: A, B, C, Y and W-135



# La Rapida Progressione della Malattia Meningococcica

Tipica evoluzione temporale del quadro clinico dall'esordio dei sintomi clinici



# Malattia meningococcica

## *Un fallimento della medicina moderna*

- La malattia meningococcica è caratterizzata da rapida comparsa e progressione verso meningite e/o sepsi
- 1/3 delle morti si verificano entro 6 ore e 2/3 entro 18 ore dalla comparsa dei sintomi.
- Nonostante adeguato trattamento antibiotico
  - Il tasso di letalità è del 10-25%
  - 10 - 30% dei sopravvissuti va incontro a gravi conseguenze (perdita di arti, ritardo mentale, perdita di udito)

# La Meningite Meningococcica è la malattia invasiva più grave prevenibile con la vaccinazione

Malattia	Tasso di letalità	Note
Ebola <sup>1</sup>	50%–89%	
H5N1 (influenza aviaria)	59%	Casi riportati in Africa e Asia 2003–2010
Vaiolo	≥30%	Considerato <b>eradicato</b> nel 1980
<b>Malattia meningococcica invasiva</b>	<b>9%–12%</b>	<b>A dispetto di appropriato trattamento antibiotico</b>
Difterite <sup>4</sup>	5%–10%	
Pneumococcal pneumonia <sup>4</sup>	5%–7%	
Polio paralitica <sup>4</sup>	2%–5%	
Meningite da Hib <sup>4</sup>	2%–5%	
Varicella <sup>4</sup>	<1%	Bambini e adolescenti
Morbillo <sup>4</sup>	0.2%	United States, 1985–1992
Rotavirus <sup>5</sup>	0.01%	US

1. Rouquet P, et al. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:283-290; 2. WHO. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2010\\_12\\_09/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_12_09/en/index.html); 3. WHO. *Plague factsheet.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/print.html>; 4. Atkinson W et al, eds. *Epi and Prev of Vacc-Prev Dis.* 11th ed. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-chapters.htm>; 5. Gerba CP, et al. *Wat Res.* 1996;30:2929-2940.

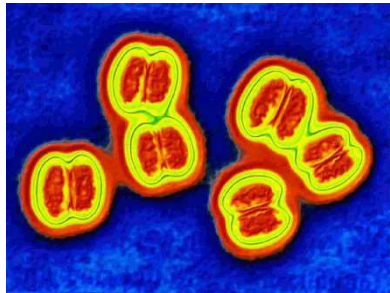
# Il burden della malattia meningococcica

- Ha un'incidenza compresa generalmente tra **0,5 e 5 casi per 100,000 abitanti**, che tuttavia aumenta considerevolmente durante le epidemie (fino al 2%)<sup>1</sup>
- Ha una distribuzione globale<sup>1</sup>
- È associata a una mortalità e a una morbosità significative, soprattutto negli **adolescenti** e nei **bambini piccoli**
  - Circa dal 5% al 14% dei casi ha un esito fatale<sup>1,2</sup>
  - Circa dal 10% al 20% dei sopravvissuti riporta sequele significative<sup>1,2</sup>

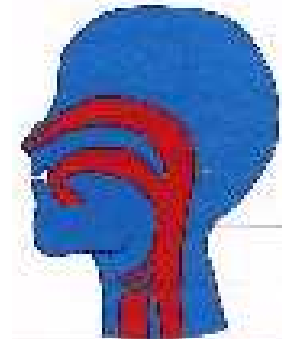
1. CDC. Meningococcal disease. 2006. CDC. Meningococcal disease. 2006.  
[http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal\\_t.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_t.htm)

2. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugates vaccine. Weekly epidemiological record 4/11/2002, No. 40, 2002, 77, 329–340 European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network (EUIBIS). Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe. London: Health Protection Agency; 2006 [[http://www.euibis.org/documents/2006\\_meningo.pdf](http://www.euibis.org/documents/2006_meningo.pdf)].

In assenza di patologia respiratoria



nel nasofaringe  
5-15% portatori



fino al 40% nei mesi invernali

Studi di immunoistochimica in tonsillectomizzati evidenzierrebbero valori ancora più elevati (Sim RJ et al., 2000)



# In assenza di patologia respiratoria

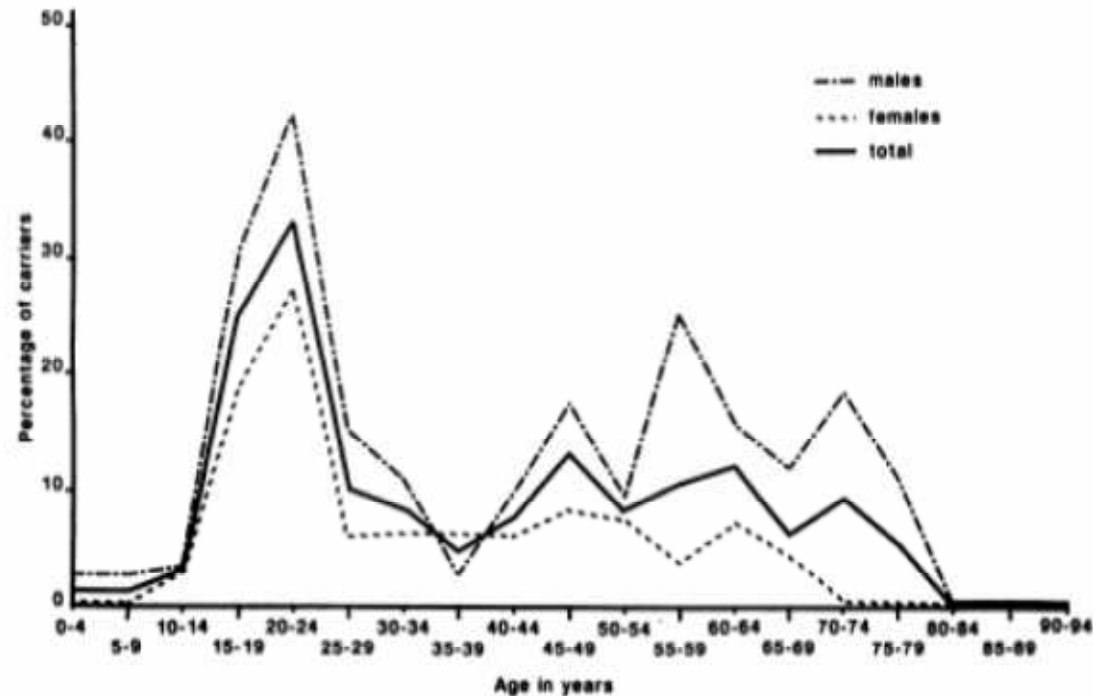
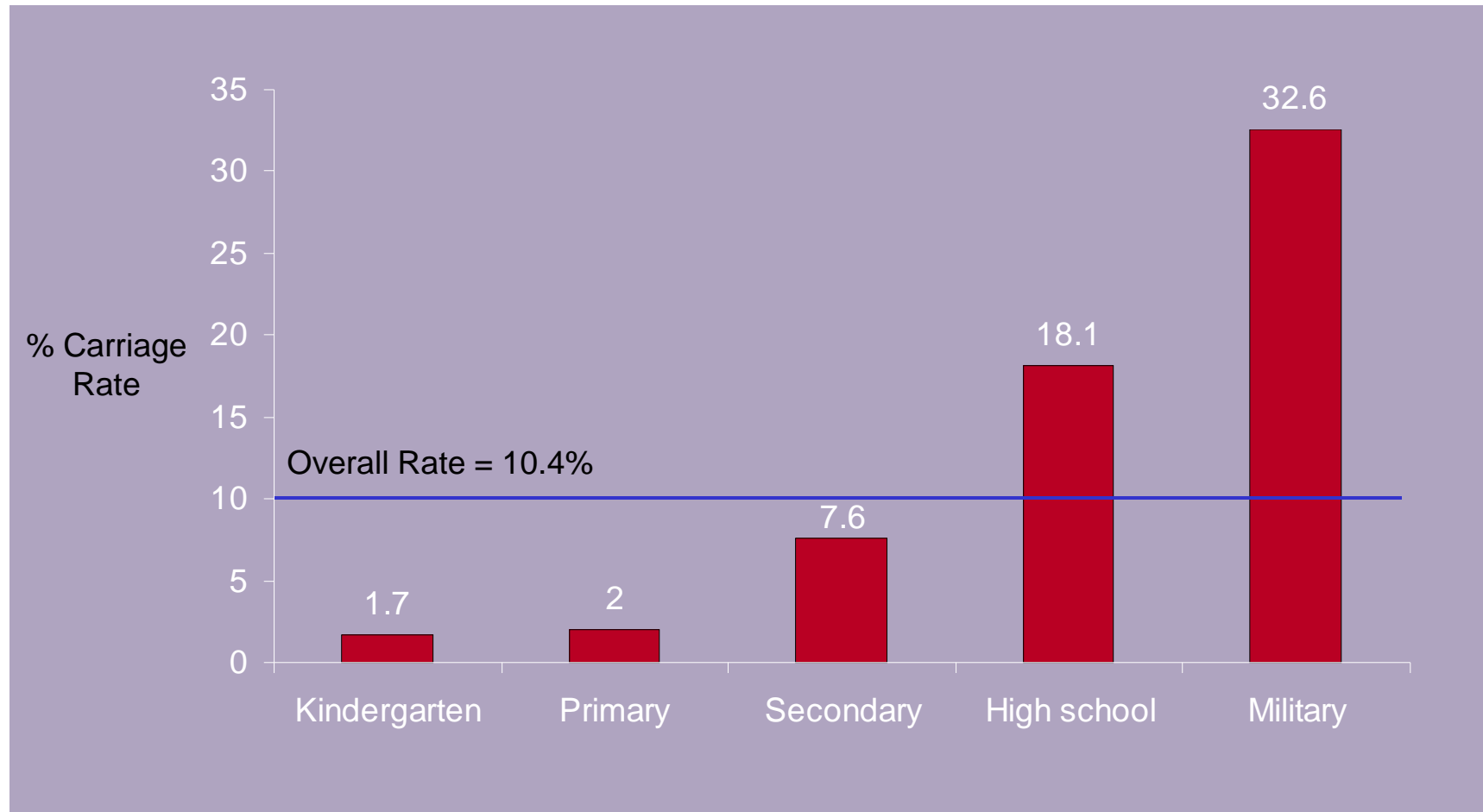


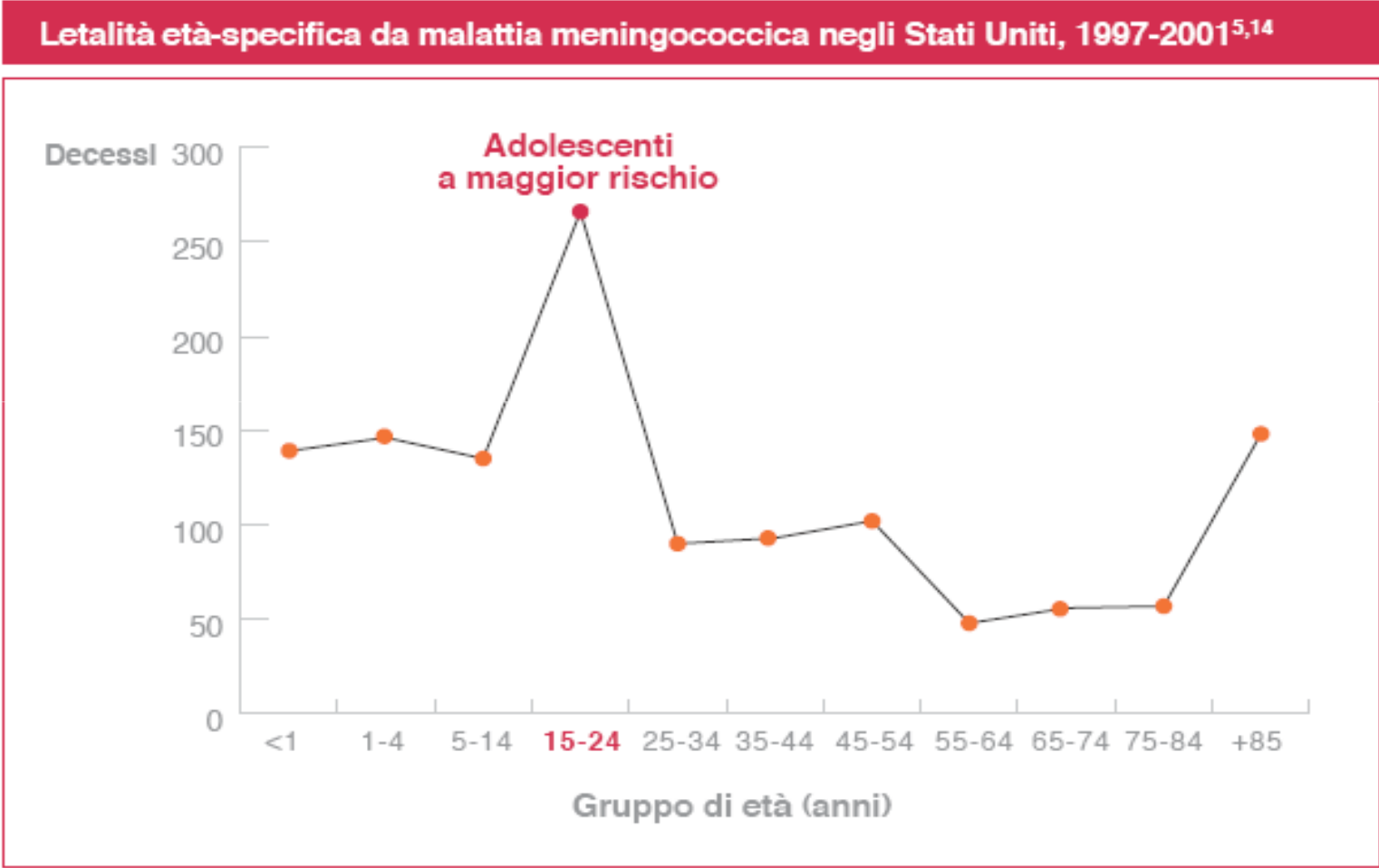
FIG. 1. Percentages of carriers of *N. meningitidis* according to age among males, females, and all participants in a random sample of the Norwegian population.

Dal momento che non si dimostra quasi alcun stato di portatore nella prima decade di vita, anche prima dell'introduzione del vaccino (possibili altri batteri colonizzatori), gli adolescenti potrebbero guidare la trasmissione del meningococco C nell'intera popolazione

# Tasso dello Stato di Portatore di *Neisseria meningitidis* in contesti diversi



# Quasi un quarto delle infezioni meningococciche negli adolescenti ha un esito fatale



# Misure di profilassi per le meningiti batteriche

**Meningite meningococcica:** La denuncia è obbligatoria (classe 2a, vie ordinarie entro 2 giorni dall'osservazione del caso) ed esiste apposita sorveglianza delle meningiti batteriche in Italia.

L'isolamento è ospedaliero ed il paziente è contagioso fino a 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica.

E' opportuno eseguire una ragionata chemioprolassi dei contatti esposti. I contatti ad alto rischio (RR= 300) sono i familiari, i contatti scolastici e del nido. L'antibiotico di scelta, che non deve essere usato nelle gravide, è la Rifampicina, ad opportuno dosaggio per 2 giorni.

**Hib:** la profilassi delle infezioni invasive da Hib è simile a quella per il meningococco (isolamento del caso fino a 24 h dopo inizio tp. antibiotica - Profilassi con Rifampicina 20 mg/kg ogni 24 h per 4 gg.), tenendo presente che il rischio di malattia è aumentato per i conviventi del malato di età inferiore a 4 anni. Considerando che per gli adulti, familiari del caso, aumenta il rischio di colonizzazione e la possibilità di trasmissione a bambini piccoli non vaccinati.

**Pneumococco:** non sono necessarie precauzioni di isolamento per i bambini con malattia pneumococcica, fermo restando la necessità dell'ospedalizzazione in caso di sindromi invasive. La necessità o il beneficio di antibiotici ai contatti non sono dimostrati e quindi non sono raccomandati.

Nei soggetti ad alto rischio e nei bambini < 2 aa indicazione a profilassi con Penicillina V (125 - 250 mg 2 volte die a seconda dell'età < > meno di 5 aa) o Benzatin Penicillina. Nei bambini età < 2aa è indicato il vaccino eptavalente coniugato

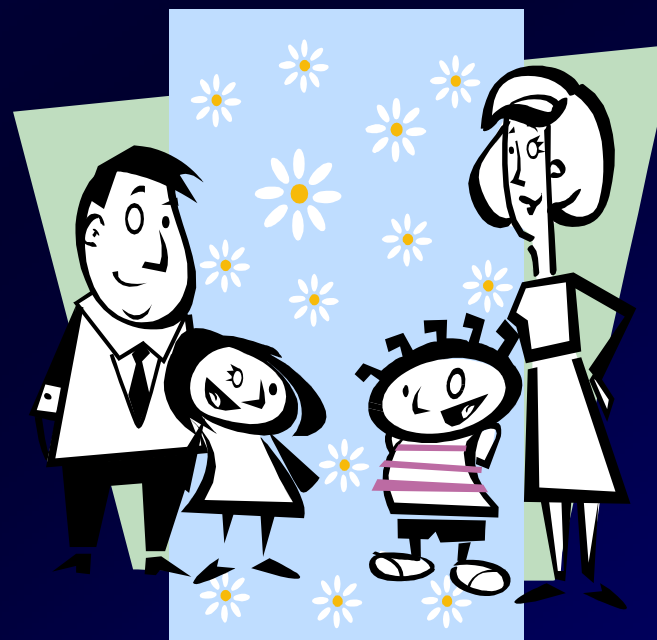
# Portatori sani

- Nella popolazione generale esiste circa un 10% di portatori sani.
- In periodi epidemici la percentuale può salire fino al 20%.



# Trasmissione secondaria

- Il rischio di trasmissione secondaria nell'ambito familiare aumenta di 400-800 volte



MENINGITE MENINGOCOCCICA      ICD-IX 036.0

Periodo di incubazione	Periodo di contagiosità
Da 2 a 10 giorni, in media 3-4 giorni.	Fintanto che <i>N. meningitidis</i> è presente nelle secrezioni nasali e faringee. Il trattamento antimicrobico, con farmaci nei confronti dei quali è conservata la sensibilità di <i>N. meningitidis</i> e che raggiungano adeguate concentrazioni nelle secrezioni faringee, determina la scomparsa dell'agente patogeno dal naso-faringe entro 24 ore.

**Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica** (Circolare n°44 del 11/03/1993)

**MENINGITE MENINGOCOCCICA      ICD-IX 036.0**

**Provvedimenti nei confronti del malato**

Isolamento respiratorio per 24 ore dall'inizio della chemioantibioticoterapia.  
Disinfezione continua degli escreti naso-faringei e degli oggetti da essi contaminati.  
Non è richiesta la disinfezione terminale ma soltanto una accurata pulizia della stanza di degenza e degli altri ambienti in cui il paziente ha soggiornato.

**Provvedimenti nei confronti di conviventi e di contatti**

Sorveglianza sanitaria di conviventi e contatti stretti per 10 giorni, con inizio immediato di appropriata terapia al primo segno sospetto di malattia, in particolare modo iperpiressia.  
Nei conviventi e nei contatti stretti di casi di meningite meningococcica chemioantibioticoprofilassi.  
La decisione di instaurare un regime di chemioantibioticoprofilassi non deve dipendere dalla ricerca sistematica di portatori di N. meningitidis, che non riveste alcuna utilità pratica ai fini della profilassi.

**Il meningococco sopravvive poco nell'ambiente  
È molto sensibile ai comuni disinfettanti ed alla luce del sole.**





# Contatti stretti di un malato di meningite/sepsi meningococcica

- Sono i conviventi e coloro che hanno soggiornato a lungo con il malato nei **7 giorni** precedenti (compagni scolastici, colleghi di lavoro, ecc.)



Per i conviventi ed i contatti stretti è indicata l'esecuzione di una **chemioprolifassi**



# Profilassi antibiotica



## Adulti:

- **rifampicina** 600 mg due volte al giorno per due giorni per via orale,
- **ceftriaxone** 250 mg in dose singola per via intramuscolare,
- **ciprofloxacina** 500 mg per via orale in dose unica.

## Bambini:

- **rifampicina** per via orale alla dose di 10 mg/Kg/die se bambini di età superiore ad 1 mese di vita ed alla dose di 5 mg/Kg/die se minori di un mese ogni 12 ore per 2 giorni,
- **ceftriaxone** 125 mg in dose unica per via intramuscolare.

# Profilassi antibiotica



- Non è utile ai fini della profilassi la ricerca dei portatori di meningococco nella popolazione, tramite l'effettuazione di tamponi nasali o faringei
- la decisione di praticare la chemioprophilassi è indipendente dall'esecuzione dei tamponi e si basa soltanto sulla valutazione del tipo di contatto avuto con la persona malata.

# **Epidemiologia delle meningiti**

# Meningite meningococcica

- La malattia si manifesta soprattutto nella stagione tardo inverno- primaverile.
- Più diffusa in Paesi a clima temperato.
  - Andamento endemo-epidemico (tipo A)
  - Andamento endemo-sporadico (tipo B e C)
- I ceppi di meningococco più comuni nel nostro Paese sono soprattutto il **ceppo B ed il ceppo C**.
- Le epidemie in genere rimangono localizzate in comunità chiuse
- CAUSE PREDISPONENTI:
  - Giovane età (Max < 1 anno; alta fino a 4 anni, recrudescenza durante il servizio militare)
  - Raffreddamenti e affollamento

# Epidemiologia delle infezioni da meningococco

- Presenti in forma sia endemica che epidemica in tutte le parti del mondo (circa 100.000 casi stimati / anno)
- **Maggior parte dei casi nella 'cintura della meningite (*meningitis belt*) nel corso di epidemie esplosive**
- **Sierogruppi A, B e C causa fino al 90% dei casi di malattia**
- **Sierogruppo A storicamente maggior responsabile di meningite epidemica ed endemica in Africa Sub-Sahariana**

# “Meningitis belt”



# Epidemiologia delle infezioni da meningococco

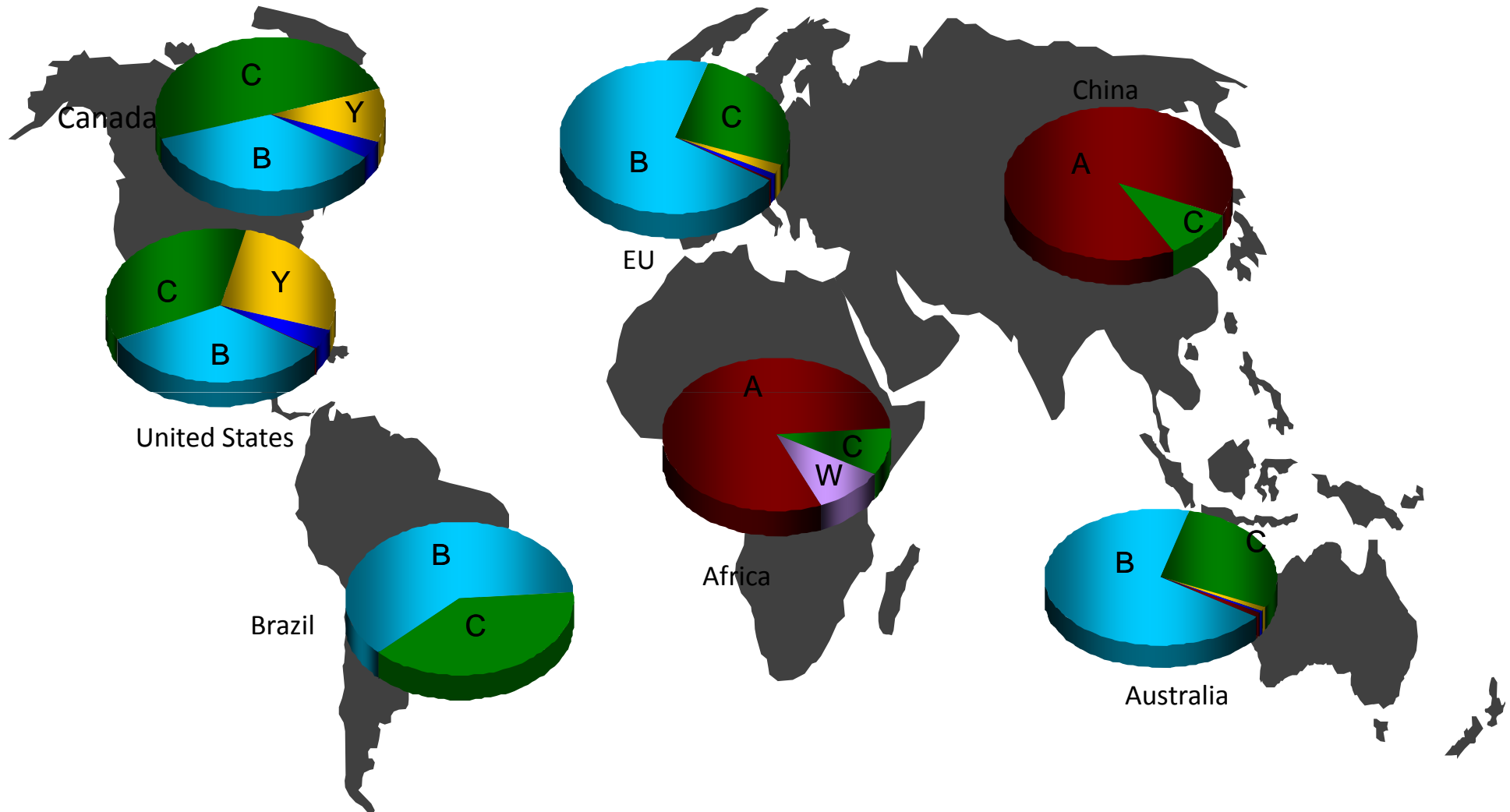
- Aumento della frequenza delle epidemie durante gli anni '90, particolare incremento del sierogruppo C
- **Fattori di rischio per malattia durante le epidemie:** fumo attivo, frequentazione bar affollati e poco ventilati, bacio
- **Fattori favorenti le epidemie:** presenza di ceppi virulenti, popolazione immunologicamente suscettibile, stagione secca, infezioni virali (o da *S. pneumoniae*) del tratto respiratorio
- **Tassi di incidenza in situazione endemica:** 1-5 casi / 100.000 (fino a 20 / 100.000 in Africa Sub-Sahariana)



# Rischio di infezione meningococica per i viaggiatori

- Rischio generalmente non elevato, **TUTTAVIA**
- Speciale importanza delle patologie da meningococco in Arabia Saudita in concomitanza con il periodo di **Hajj (pellegrinaggio annuale alla Mecca)**, che interessa circa 2 milioni di persone
- Nel 1987 epidemia di rilevanti dimensioni dovuta al sierogruppo A (89% dei casi ricoverati alla Mecca nel periodo 1988-97 dovuti a meningococco A) (**Memish, CID 2002; 34: 84-90**), CFR = 16.7%
- Nel 2000 nuova epidemia (> 300 casi) dovuta a sierogruppo W-135, con diffusione ai paesi di origine dei pellegrini

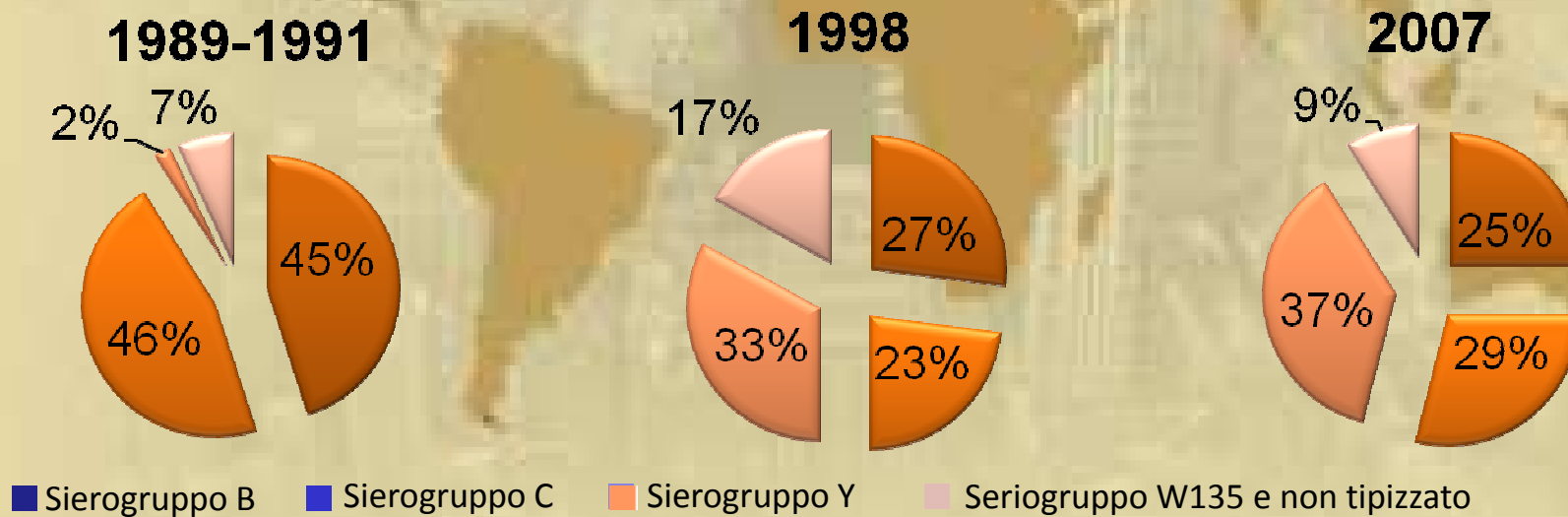
# Distribuzione globale dei sierogruppi di *N. meningitidis*\*



L'epidemiologia del meningococco è dinamica: **varia geograficamente**

\*Data for 5-year average between 1992-1996

## Possibili variazioni **nel tempo** dei diversi sierogruppi



Da metà degli anni '90, il sierograppo **Y** si è diffuso negli Stati Uniti fino a diventare il sierograppo predominante.

# Il Sierogruppo Y sta emergendo anche in Europa

L'aumento di casi di malattia meningococcica di sierogruppo Y è stato osservato in diversi paesi

europei:

Francia

Svezia

Germania

Svizzera

Finlandia

Norvegia

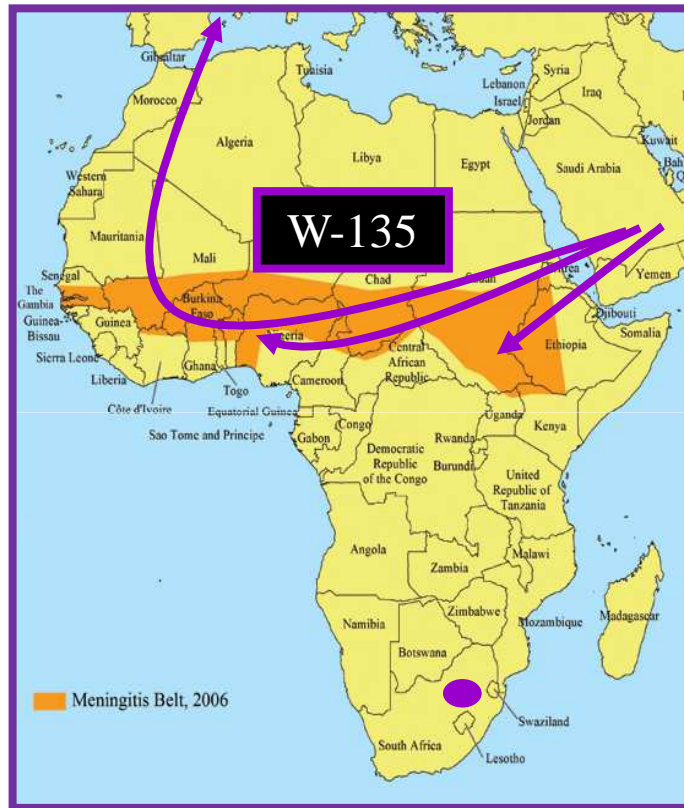
Inghilterra e Galles

Repubblica Ceca

Reference: EMGM May 2011



# Origine della diffusione di *Neisseria meningitidis* di sierogruppo W-135



- Iniziò in Arabia Saudita con il pellegrinaggio alla Mecca nel 2000
- Si diffuse in Africa e globalmente con il ritorno dei pellegrini<sup>1,2</sup>
- Emerse come causa comune di malattia nella cintura della meningite in Africa, dove le epidemie erano principalmente causate dal sierogruppo A<sup>1,2</sup>
- Recentemente divenuta endemica in Sud Africa<sup>3</sup>
- Diffusione dall'Africa verso l'Europa, Asia e Nord America<sup>1,2</sup>

1. CDC. Travelers' Health: Yellow Book
2. Lingappa JR, et al. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:665-671
3. von Gottberg A, et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46:377-386.
4. Report of a WHO Consultation (WHO/CDS/CSR/GAR/2002.1)
5. Samuelsson S, et al. *Eurosurveillance Weekly.* 2000;4.

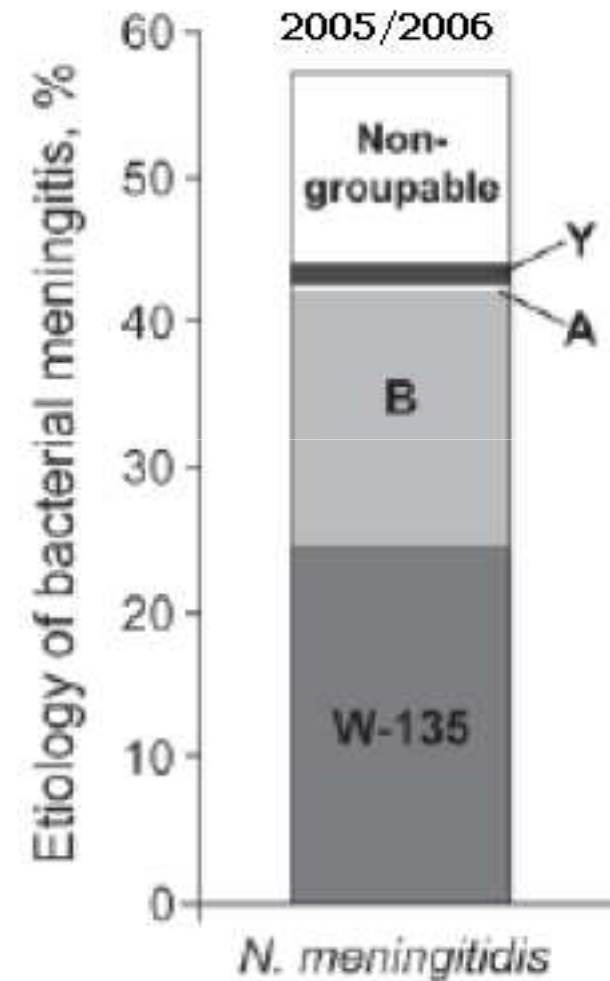
# Cambiamento del pattern epidemiologico in Turchia

Nel 1990

- il sierogruppo C era quello prevalente

dal 2000

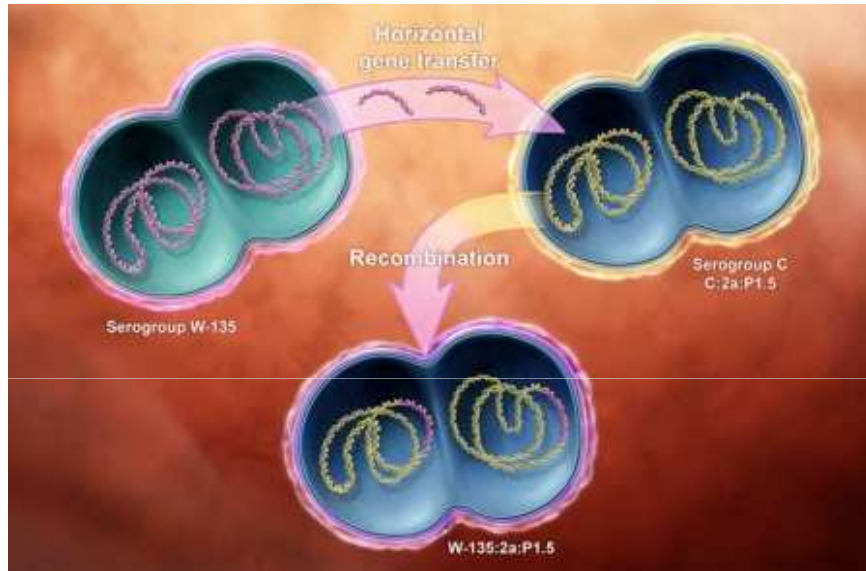
- A seguito dell'epidemia di W135 associata al pellegrinaggio il C è praticamente sparito sostituito dal W-135



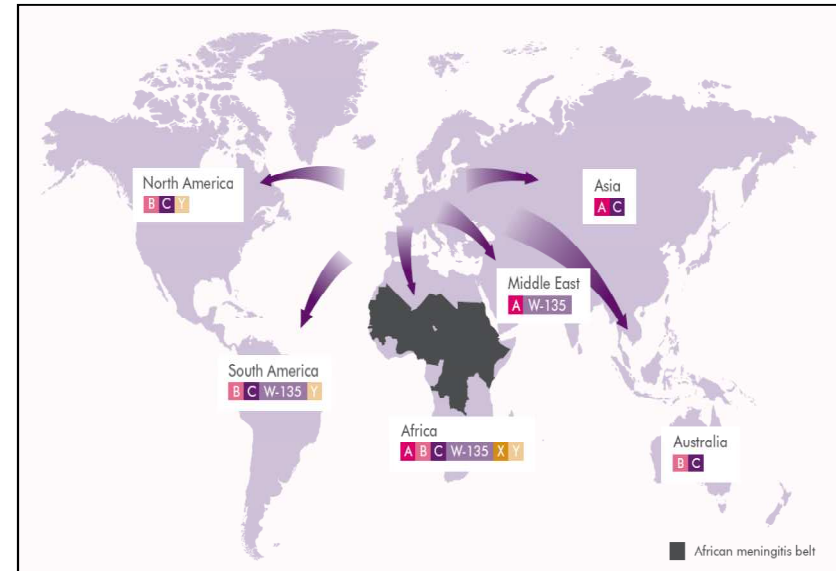
Ceyhan M, et al. Vaccine.2007;25(41):7233-7237. p.7234/col1/¶1; Ceyhan M, et al. Emerg Infect Dis.2008;14(7):1089-1096. p.1092/col2/¶3; p.1093/col1/¶1, figure 3

# Neisseria meningitidis: Epidemiologia dinamica

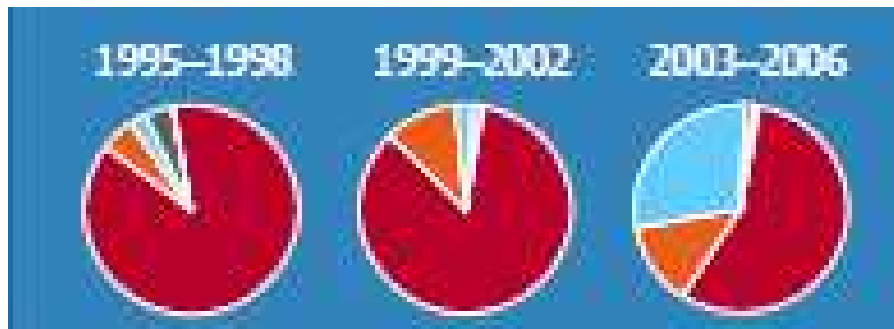
## Fattori determinanti



Cambiamenti genetici



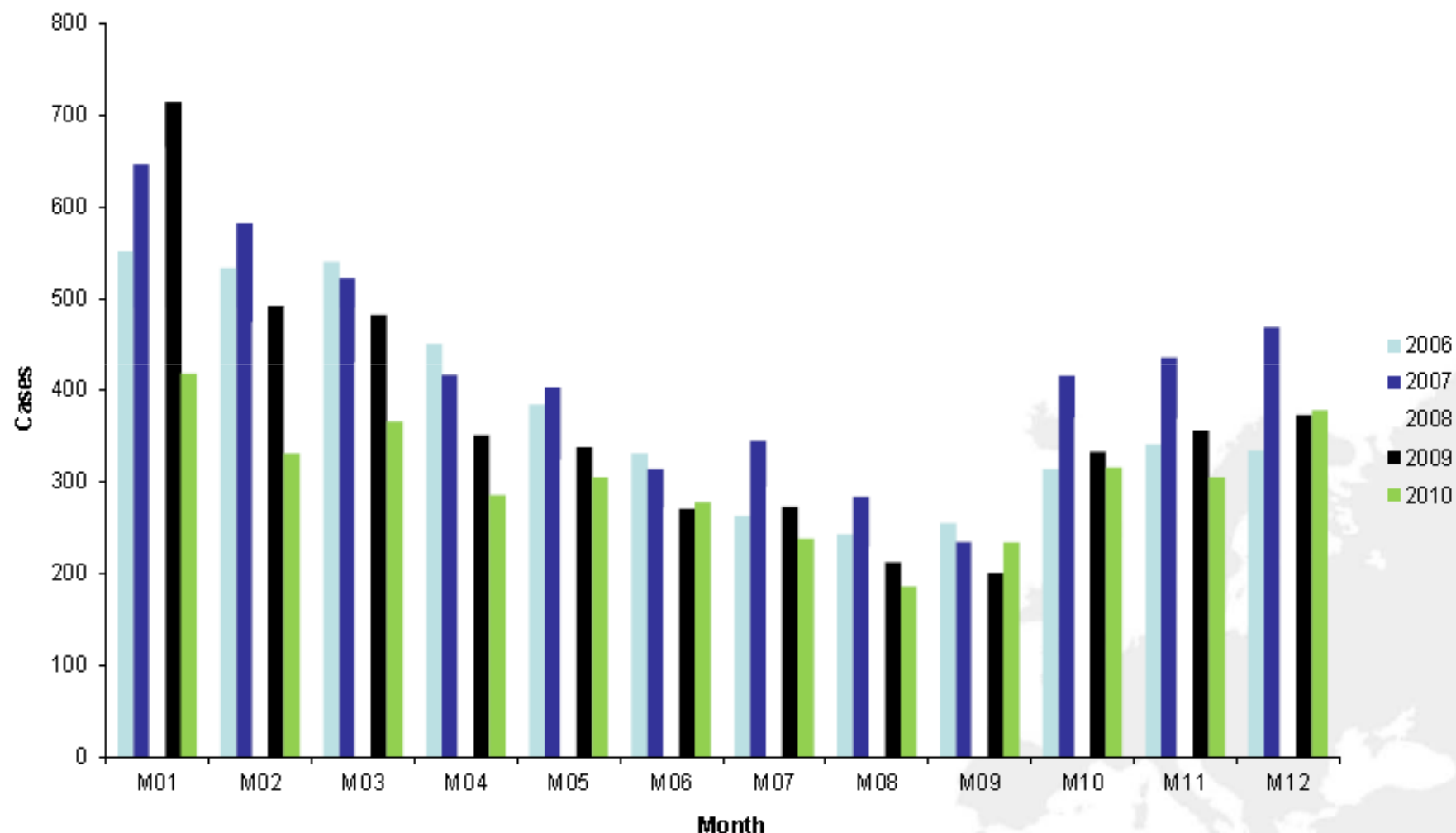
Viaggi internazionali



Epidemiologia imprevedibile

1. Wilder-Smith A. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:454-460
2. Davidsen T. et al. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4:11-22.

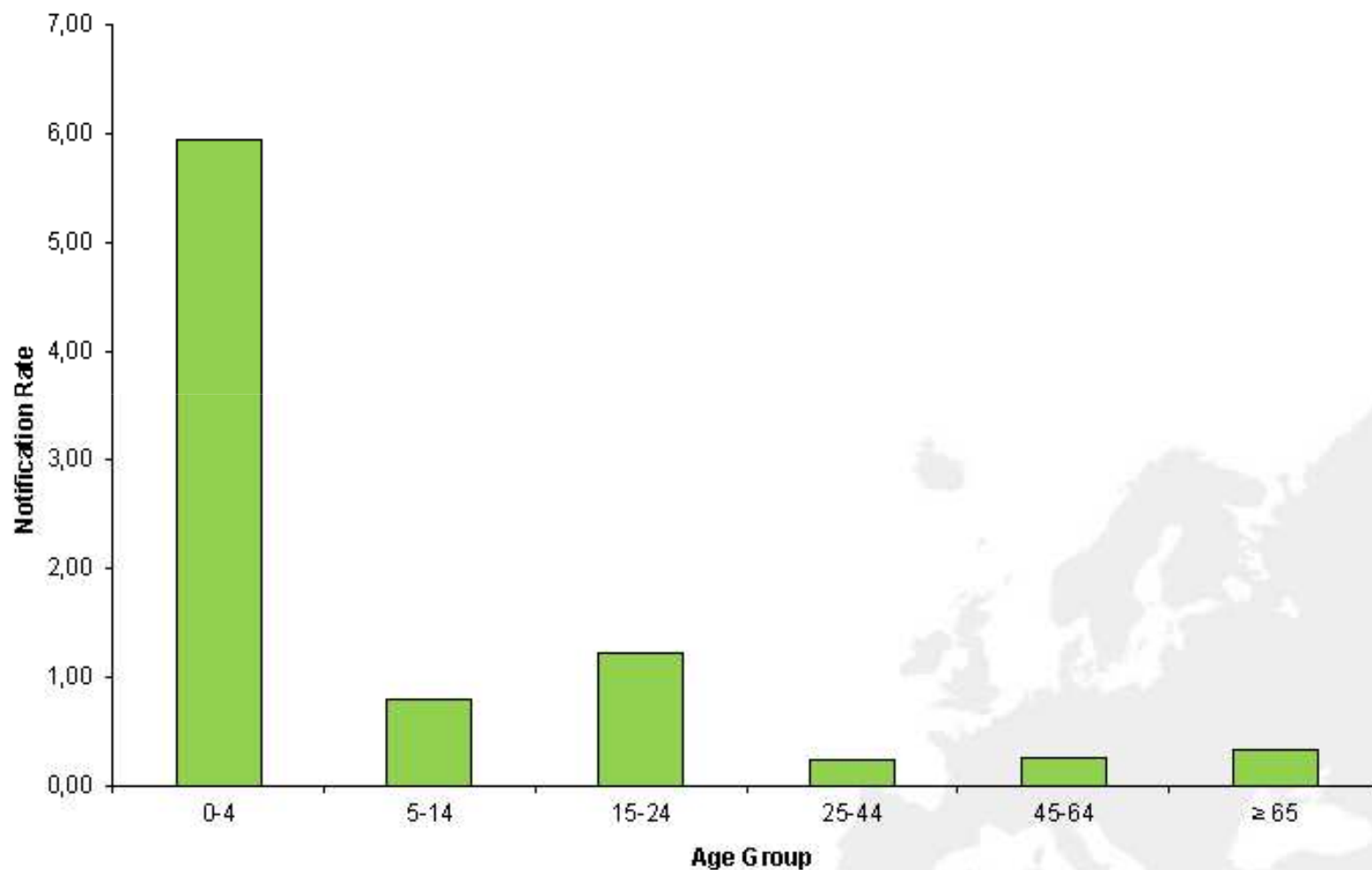
# Numero totale di casi confermati di meningococco, per mese \*, nei paesi EU/EEA, 2006-2010 (n=23.441)



\*Date Used For Statistics: 100% , 29 Paesi



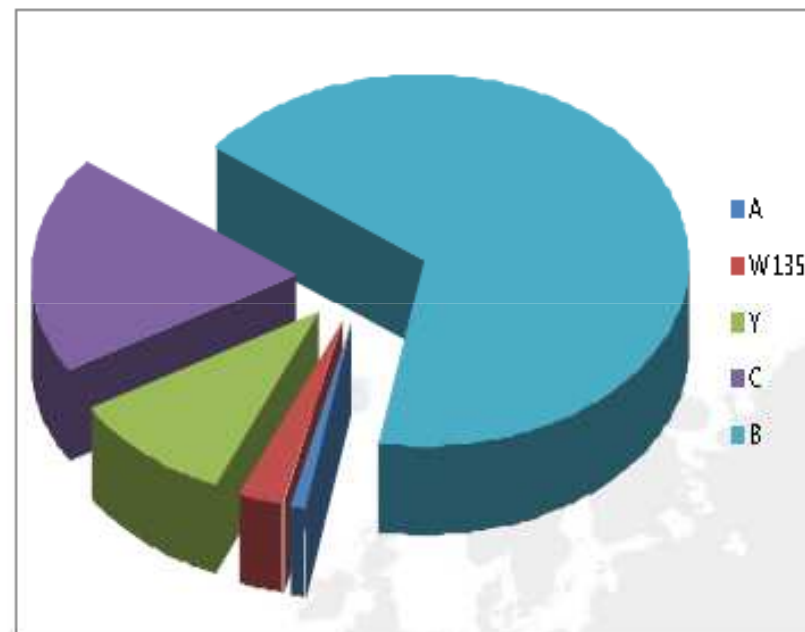
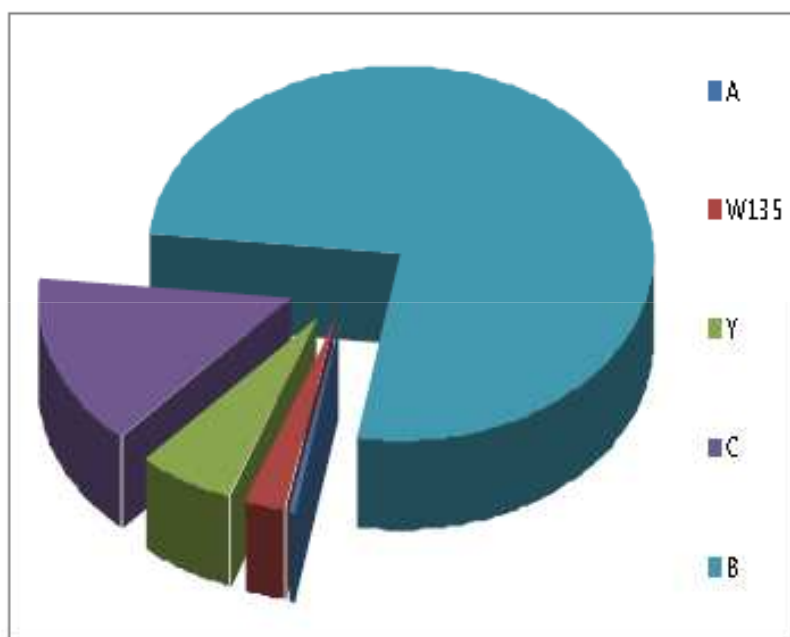
# Tasso di notifica, malattia meningococcica invasiva per gruppo di età nei paesi EU/EEA countries, 2010 (n=3671 )



\*Number of cases with known age

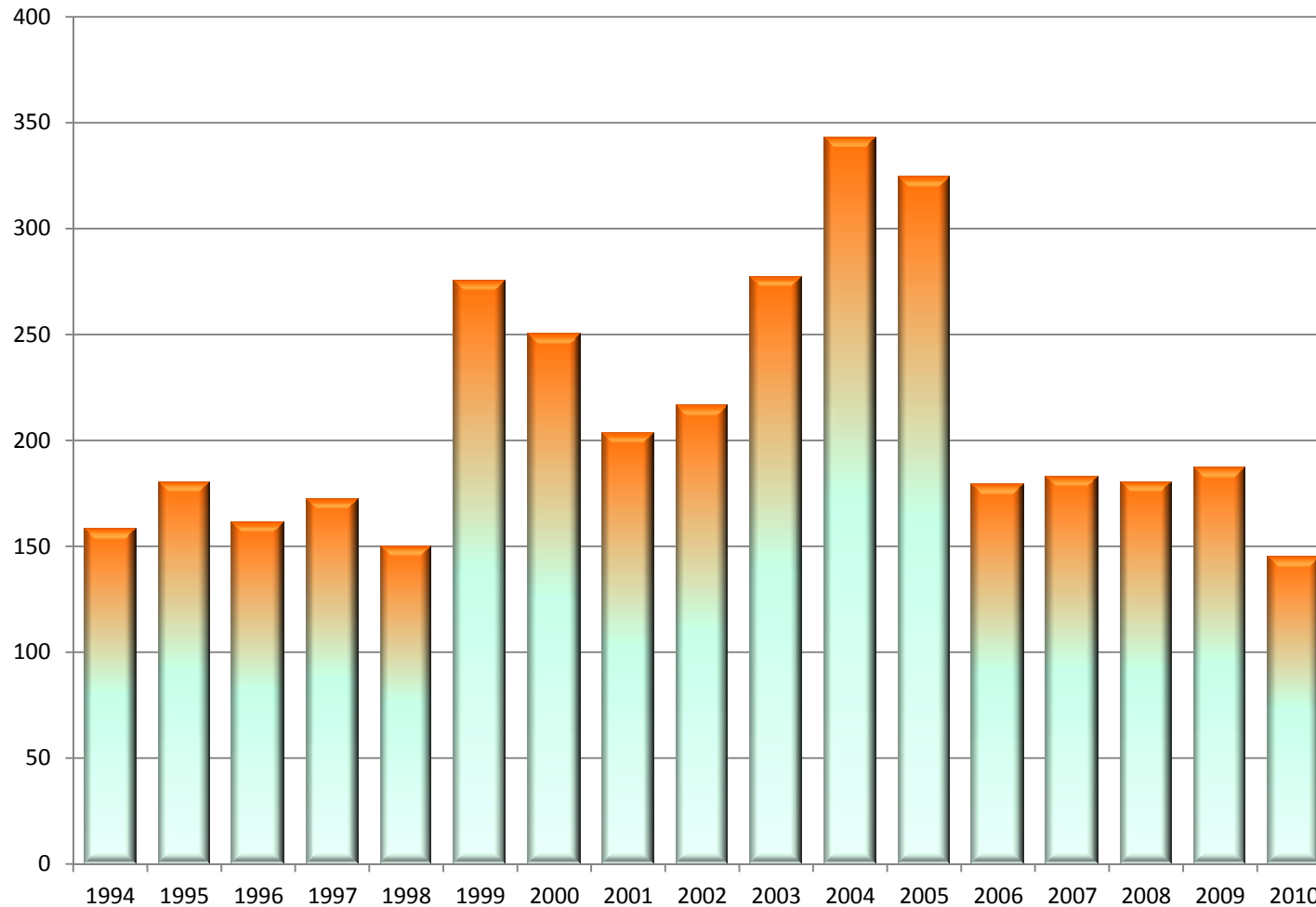
Data completeness Age: 99% , 29 Paesi

## Sierograppo EU (n= 3413) e IT (n=110) 2010



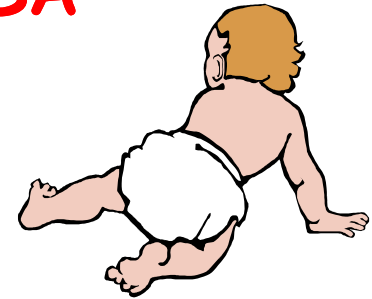
**Missing sierograppo n=406 EU (29 Paesi) e 40 IT**

# Numero di casi di malattia meningococcica in Italia (dati SIMI)

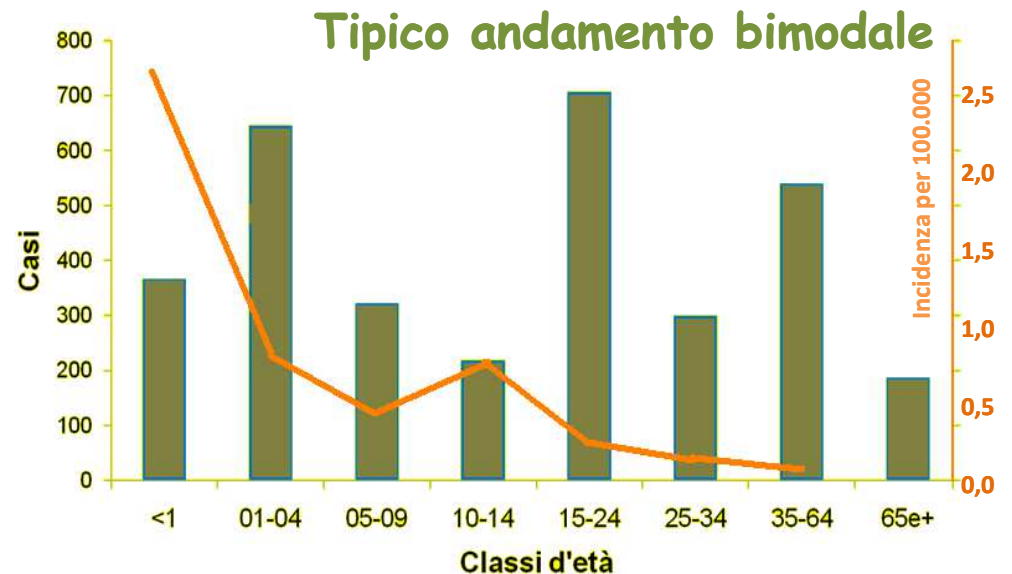


# Aspetti epidemiologici (età)

Età infantile la più colpita da infezione meningococcica, con tassi di incidenza di malattia al 4°-6° mese di vita variabili tra valori di 16/100.000 negli USA a valori di 50/100.000 in UK (epoca pre-vaccinazione di massa)

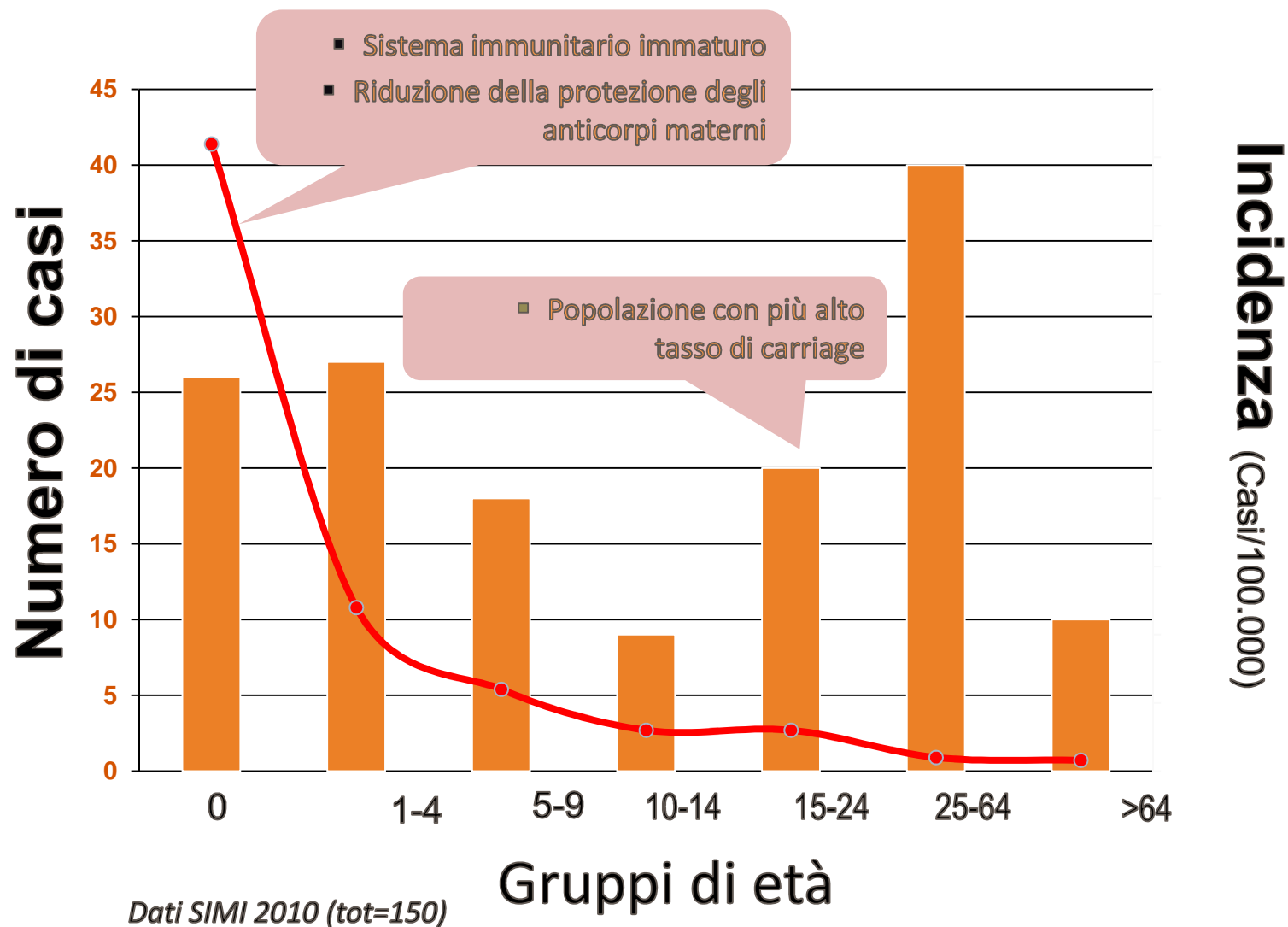


Andamento Italia



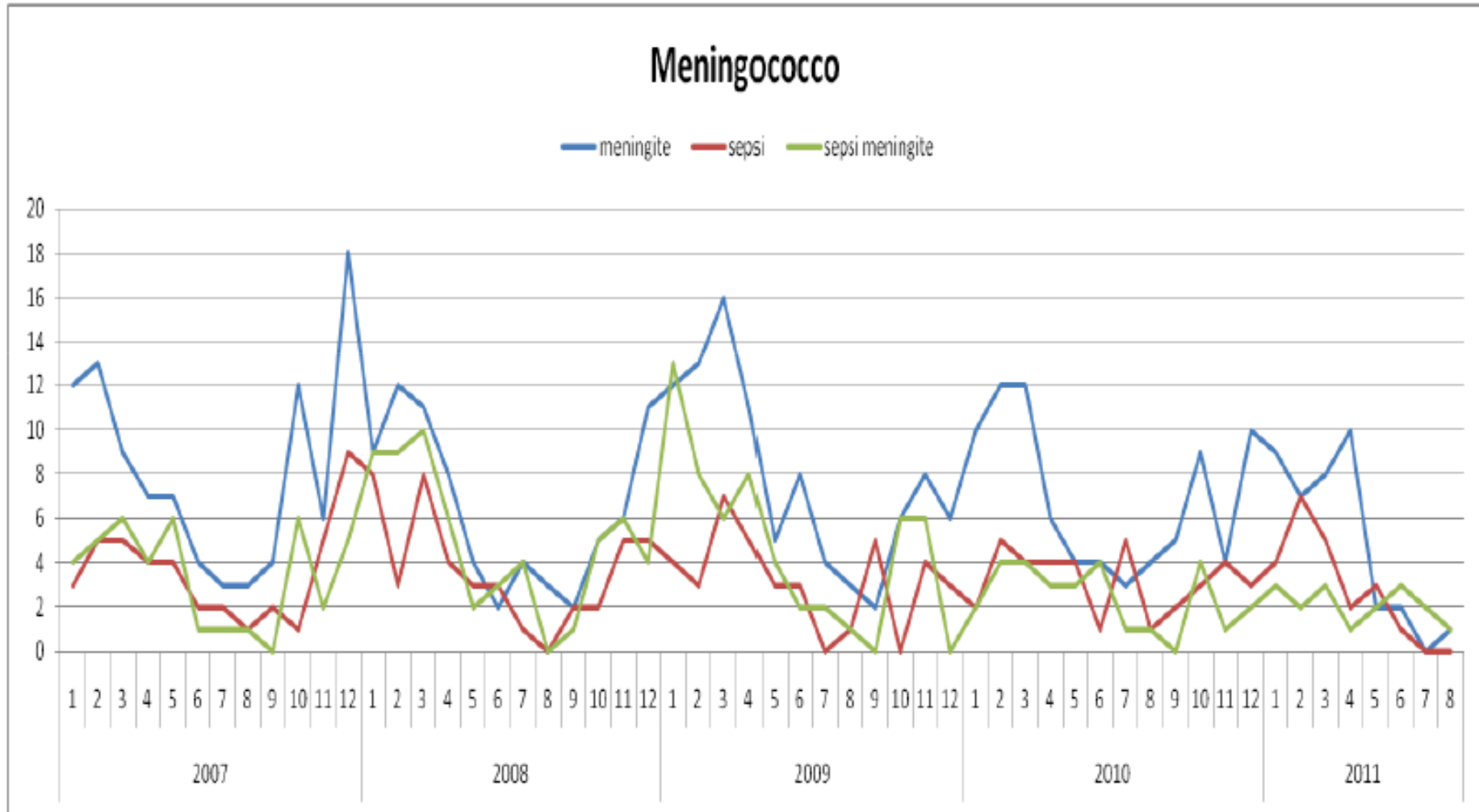
# Andamento bimodale della Malattia Meningococcica

*Bambini piccoli e adolescenti sono maggiormente a rischio*





## Notifiche dei casi di malattia meningococcica invasiva per Quadro Clinico

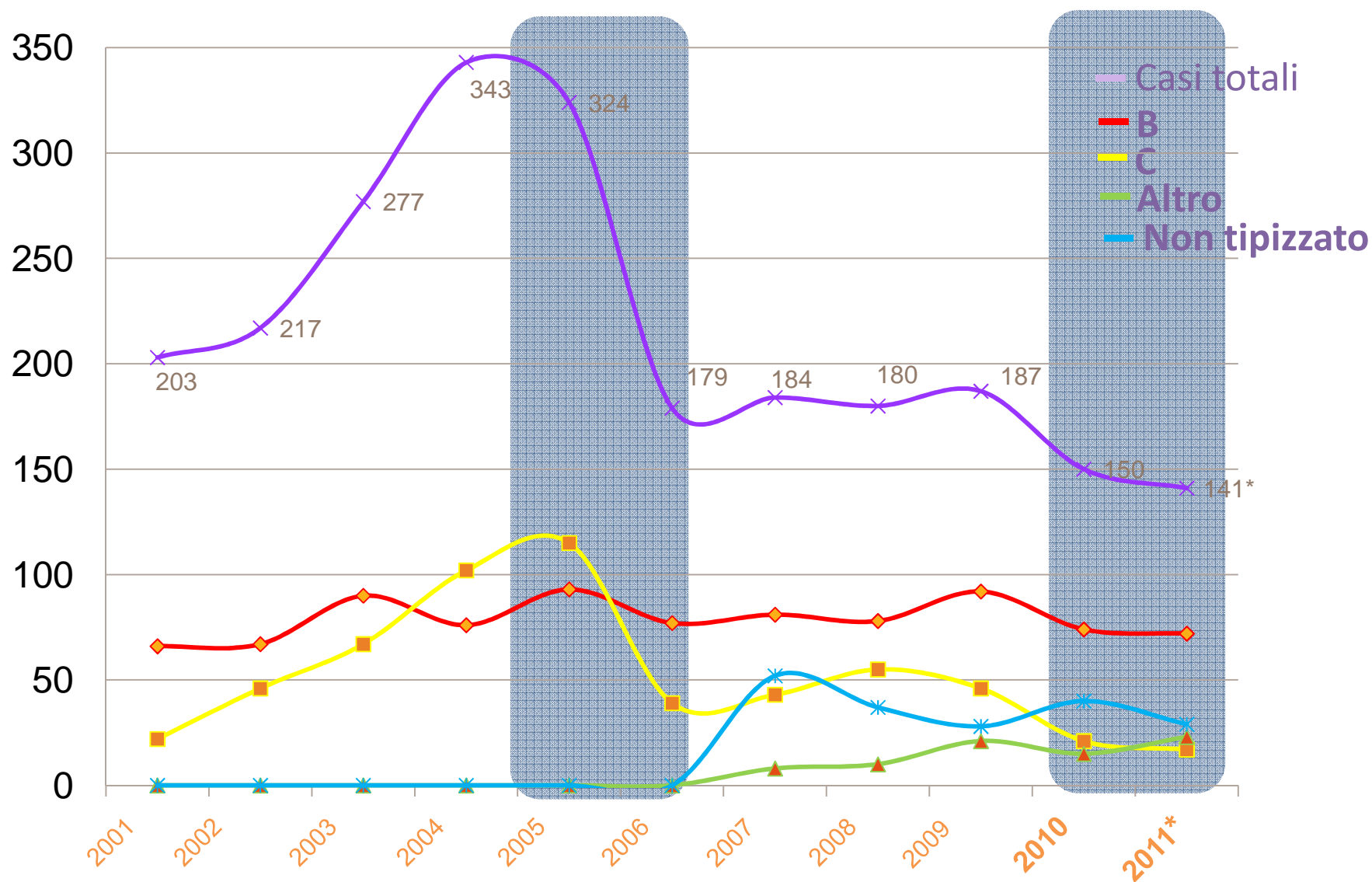


# ***Quale meningococco circola in Italia ?***

- **Fra il 1985 e il 1990 ha predominato il meningococco gruppo C (Stroffolini T, 1991)**
- **Negli anni 90 e fino al 2001, ha predominato il sierogruppo B**
- **Il gruppo C ha rappresentato fra il 1994 e il 2001 il 21% dei ceppi tipizzati (Salmaso S., 2002; Mastrantonio P., 2002)**

# Epidemiologia di meningococco in Italia

Periodo 2001-2011\*: distribuzione dei sierogruppi

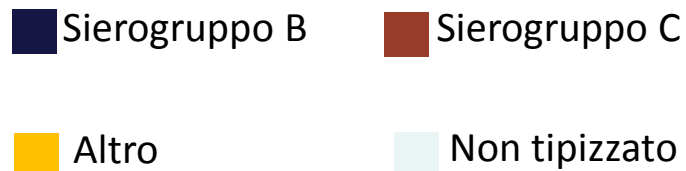
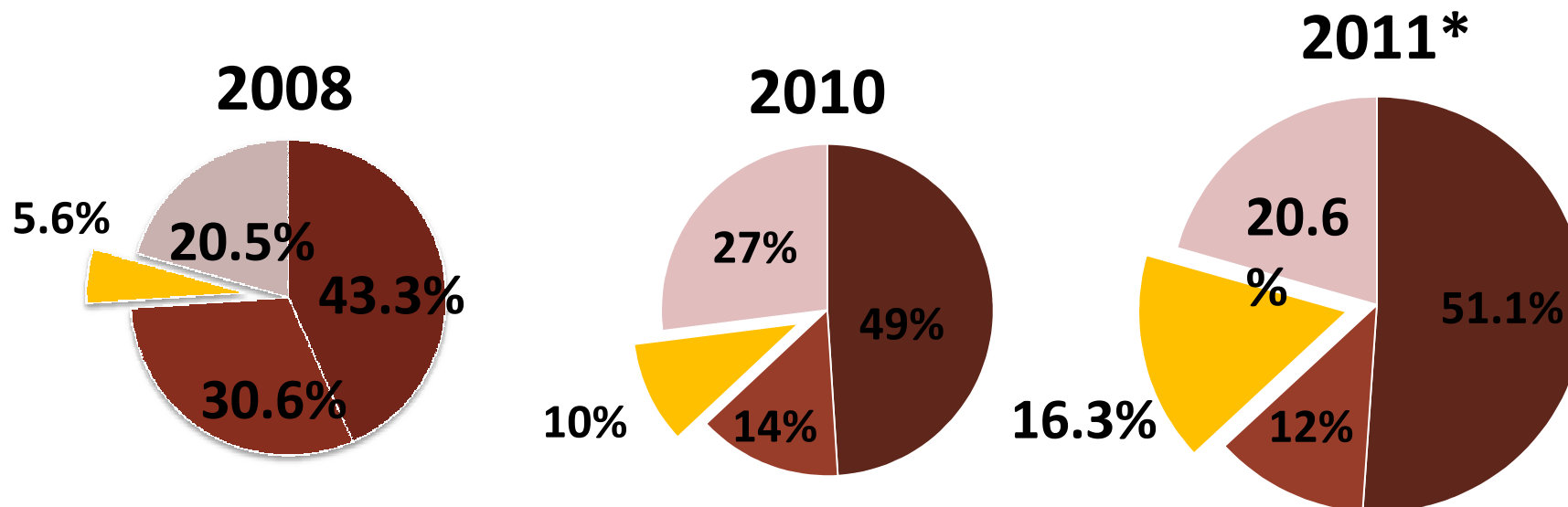


\* I Dati 2011 sono parziali (aggiornati al 24/02/2012)  
Mancano le integrazioni della regione Lombardia



# Anche in Italia la distribuzione sta cambiando...

*Dati Simi 2008-2011\**

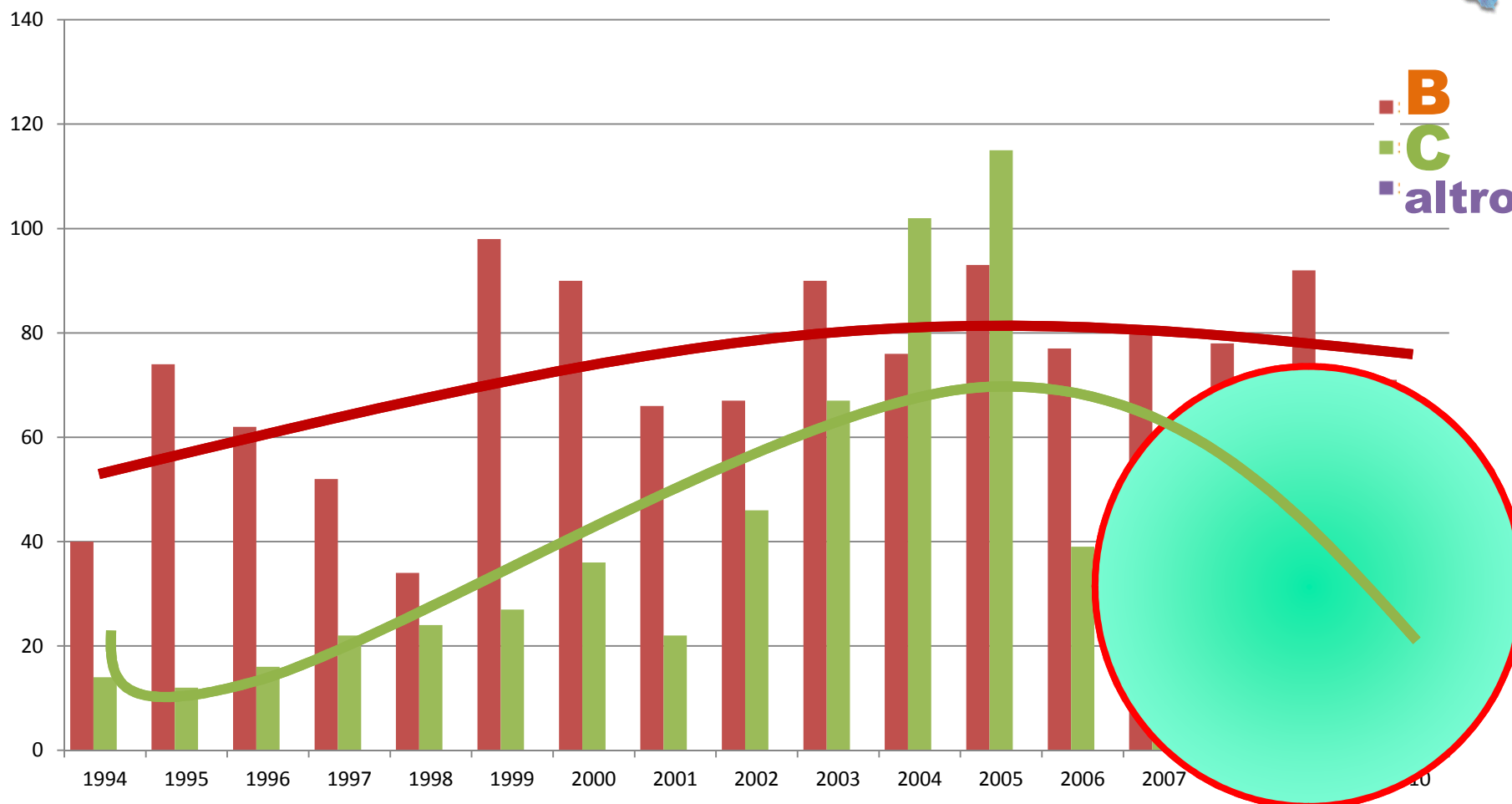


	2008	2009	2010	2011*
<b>B</b>	78	92	74	72
<b>C</b>	55	46	21	17
<b>Altro</b>	10	21	15	23
<b>Non tipizzato</b>	37	28	40	29

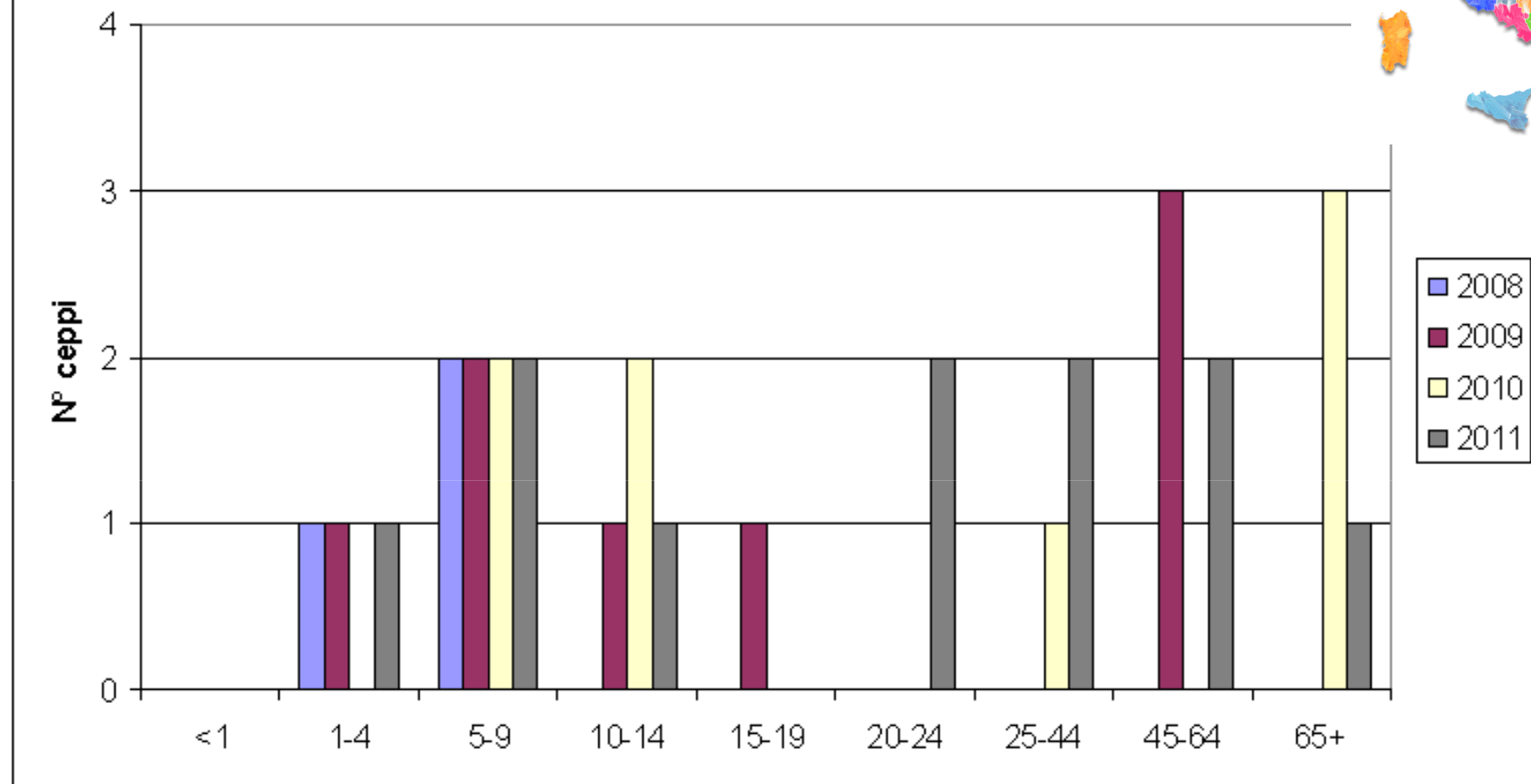
*\* I Dati 2011 sono parziali (aggiornati al 24/02/2012)*

*Mancano le integrazioni della regione Lombardia*

# Distribuzione dei sierogruppi di meningococco negli anni in Italia



## N° di ceppi di sierogruppo Y per classe di età per anno



**Età media pazienti con infezioni da MenY: 27 anni**

**Età media pazienti con infezioni da Men B: 19 anni**

**Età media pazienti con infezioni da MenC: 24 anni**

# Take home messages epidemiologici

- La distribuzione dei sierogruppi **varia nello spazio** sia a livello globale che regionale,
- la distribuzione dei sierogruppi **varia nel tempo**
- L'incidenza della malattia meningococcica è **massima nei neonati**
- **Gli adolescenti** rappresentano il principale serbatoio nella popolazione e fra questi la letalità è massima

- l'incremento del **sierograppo B** è relativo per il controllo vaccinale del C (No replacement)
- la distribuzione di sierogruppi **diversi dal C** sta aumentando nell'ultimo periodo in Italia
- In particolare va monitorato l'incremento del **sierograppo Y**
- Peraltro altri sierogruppi hanno dimostrato la possibilità di emergere (**W135**)

# Vaccinazione anti- meningococcica

- **Vaccino polisaccaridico A, C, Y e W-135**
- **Vaccino coniugato C**
- **Vaccino coniugato A, C, Y e W-135**
- **Vaccino anti-meningococco B (in fase di studio)**

# ***Vaccini coniugati per *N. meningitidis*: prospettiva storica***

## **Sviluppo del primo vaccino meningococcico sperimentale**

**Il primo vaccino di dimostrata efficacia fu un polisaccaridico verso A e C sviluppato 40 anni fa per far fronte alle epidemie assai comuni tra le reclute negli USA<sup>1</sup>**

## **Primo vaccino polisaccaridico tetravalente (ACWY)**

**Un vaccino polisaccaridico quadrivalente (A, C, W-135, Y) è disponibile negli USA a partire dal 1981  
- La protezione è di breve durata e non è efficace nel bambino piccolo<sup>2</sup>  
- Non mostra memoria a lungo termine e la risposta immune alla 2<sup>a</sup> dose è inferiore a quella alla 1<sup>a</sup> dose<sup>3</sup>**

## **Vaccini coniugati verso il Meningococco C attualmente disponibili**

**Polisaccaride capsulare di *N. meningitidis* (sierogruppo C) coniugato ad un carrier proteico (CRM<sub>197</sub> o al tossoide tetanico) maggiormente immunogeno, in particolare nel bambino piccolo<sup>4</sup>**

## **Vaccino quadrivalente coniugato (ACWY) (CRM<sub>197</sub> o tossoide difterico) disponibile**

**Studio di fase II del quadrivalente coniugato (CRM<sub>197</sub>) vs. il quadrivalente polisaccaridico<sup>2</sup>  
Studio di fase III del quadrivalente coniugato (CRM<sub>197</sub>) vs. il quadrivalente coniugato col tossoide difterico<sup>4</sup>  
Disponibile ed autorizzato in Italia a partire dai 2 anni di età (maggio 2012)**

1. Jódar L, et al. *Lancet*. 2002;27;359(9316):1499-508.

2. Jackson LA, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:86-91.

3. Jackson LA, et al. *CID*. 2009;49:e1-10.

4. Collins CL, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:966-968.

**Vaccino polisaccaridico A, C, Y e W-135**

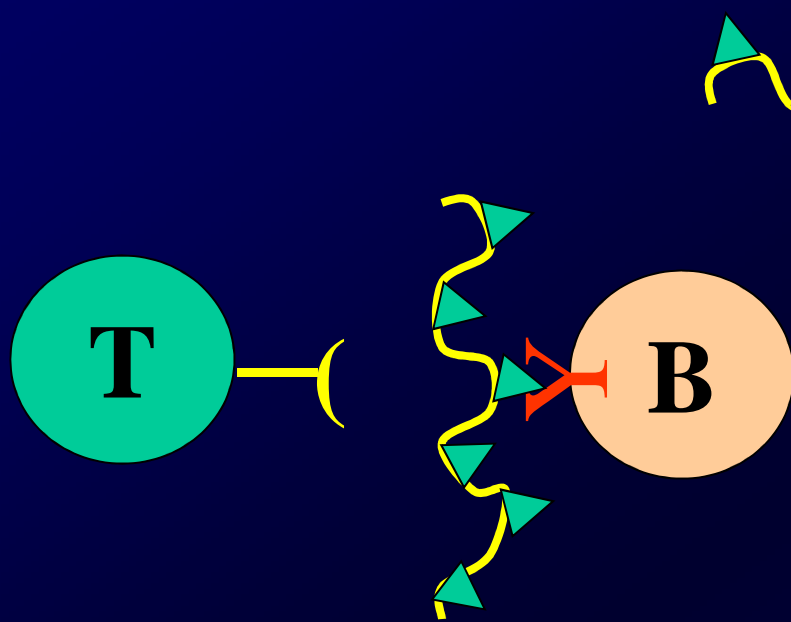


# Vaccinazione anti-meningococcica (vaccino polisaccaridico)

- Disponibile solo contro i sierogruppi **A, C, Y e W-135** (vaccini bi- e tetra-valenti)
- Polisaccaride del sierogruppo B poco immunogeno
- Via di somministrazione: sottocutanea
- Durata dell'immunità: da 10 giorni dopo una dose singola per 3 (5) anni
- Polisaccaride A immunogeno dai 3 mesi di vita, polisaccaride C dai 18 mesi di vita
- **Indicato per i viaggiatori verso aree endemiche (Africa sub-sahariana) nel periodo dicembre-giugno**
- Non efficace per i bambini di età < 2anni

# Natura chimica del vaccino

## Antigeni polisaccaridici (T-indipendenti)



- assenza di T e B di memoria

- le PC producono anticorpi  
IgM a bassa affinità

- una buona risposta anticorpale  
inizia solo dopo i 2 anni di età

*vaccini polisaccaridici contro pneumococco, meningococco, Hib*

# Vaccini polisaccaridici: limiti e conseguenze cliniche

## Non efficaci nei bambini sotto i due anni

- Non utilizzabili per vaccinazioni pediatriche

## Non inducono memoria immunologica

- Dosi successive di vaccino non hanno effetto booster: non stimolano una risposta immunitaria sufficiente a mantenere un adeguato livello di protezione
- Inducono iporesponsività: la risposta immunitaria a dosi successive di vaccino è inferiore rispetto alla risposta primaria

## Non riducono lo stato di portatore

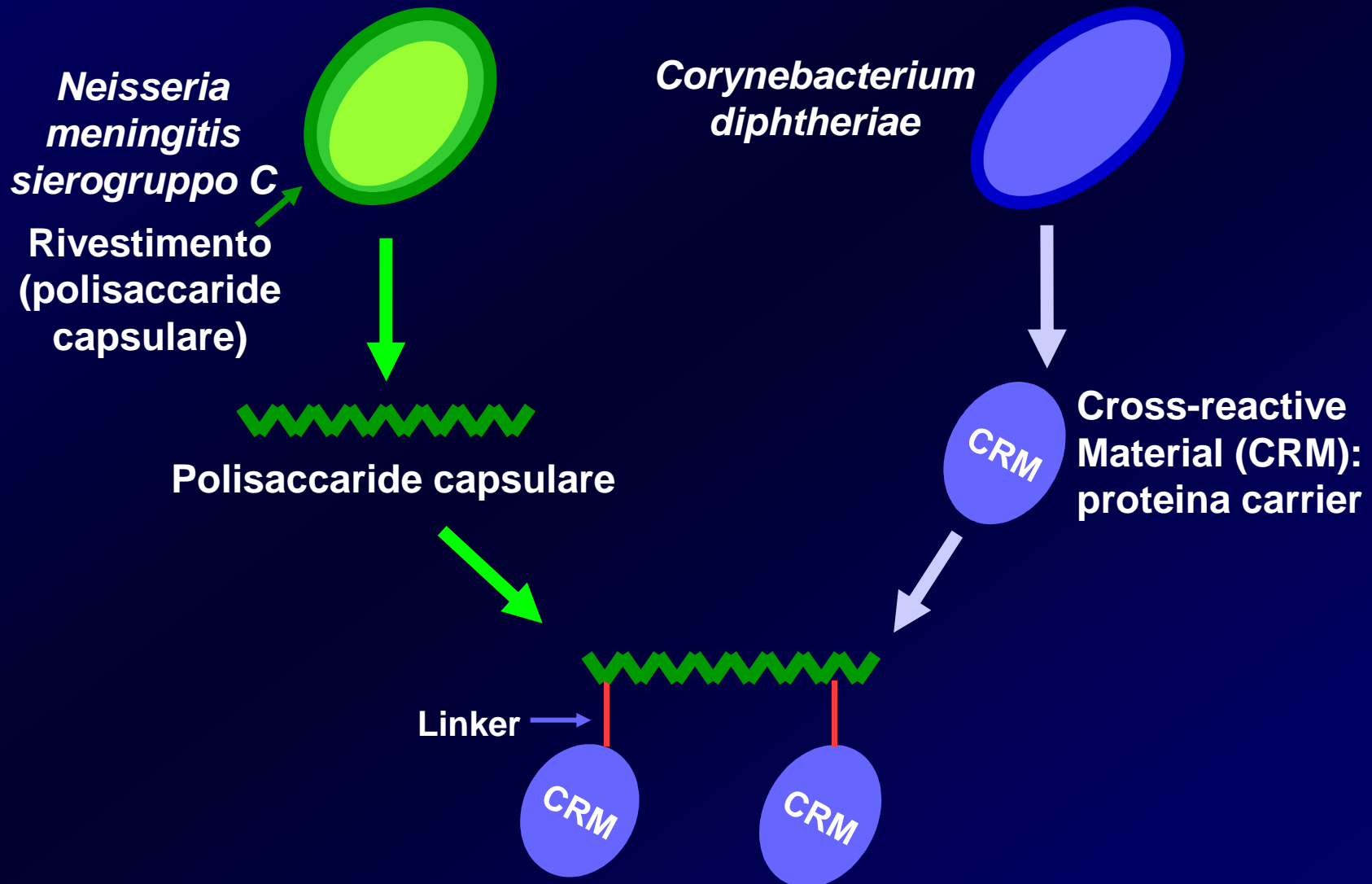
- Solo gli individui vaccinati risultano protetti: non riducendosi il numero di portatori non si instaura il fenomeno di “herd immunity”

# VACCINI CONIUGATI

I **vaccini coniugati** sono composti da fattori capsulari ai quali viene coniugata una proteina, inducono:

- una risposta T dipendente,
- una più rapida risposta ai richiami
- la produzione di IgG ad alta avidità.

# Coniugazione tra una proteina carrier e il polisaccaride capsulare applicata alla *Neisseria meningitidis* sierograppo C



**Vaccino coniugato anti-meningococco C**

# VACCINO CONTRO IL MENINGOCOCCO DI GRUPPO C

La coniugazione è stata eseguita con il polisaccaride del sierogruppo C. Per la preparazione del vaccino sono utilizzate alcune **proteine vettrici**:

✓ **Anatossina difterica**

✓ **Anatossina tetanica** <sup>1</sup>

✓ **Mutante non tossica della tossina difterica**  
**CRM<sub>197</sub>** [cross reacting material] <sup>2</sup>

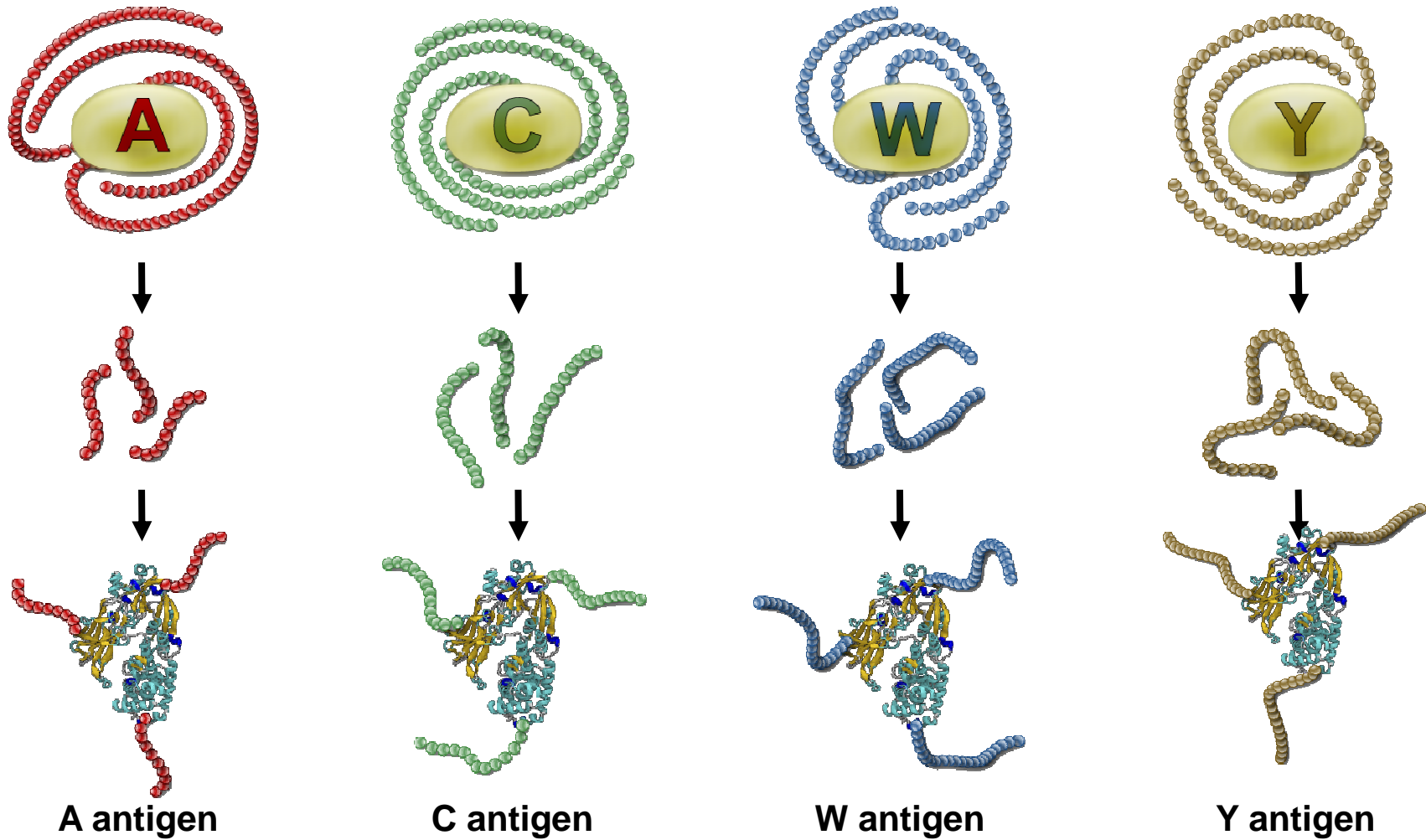
<sup>1</sup> Lively MR et al., 1991 - <sup>2</sup> Costantino P et al., 1992

**Vaccino coniugato anti-meningococco**  
**A, C, Y e W-135**



# Un vaccino multicomponente basato sui glicoconiugati Men A,C,Y, W è stato sviluppato con successo (Menveo)

*CRM197 usato come carrier*



# Sommario dei dati clinici

- MenACWY-CRM mostra una più **elevata immunogenicità** rispetto ai vaccini esistenti
- Dati di **persistenza a 22** mesi in adolescenti dimostrano che le differenze statisticamente significative vengono mantenute\*
- **Sicurezza e Tollerabilità** sono comparabili con il vaccino ACWY-PS (polisaccaridico) e ACWY-D (coniugato)
- MenACWY-CRM può essere co-somministrato con Tdap e HPV

\*per i sierogruppi C, W, Y con livelli paragonabili per il sierogruppo A



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 March 2012  
EMA/CHMP/187861/2012  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

### Summary of opinion<sup>1</sup> (post authorisation)

---

## Menveo

meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine

On 15 March 2012, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a variation to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Menveo. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Novartis Vaccines

L'Ente regolatorio europeo EMA ha **espresso parere favorevole all'estensione delle indicazioni terapeutiche del vaccino MenACWY-CRM:**

*"Menveo è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini (a partire dai 2 anni di età), adolescenti ed adulti a rischio di esposizione ai gruppi A, C, W135 e Y di Neisseria meningitidis per prevenire l'insorgenza di patologie invasive"*

# Take home messages vaccini disponibili

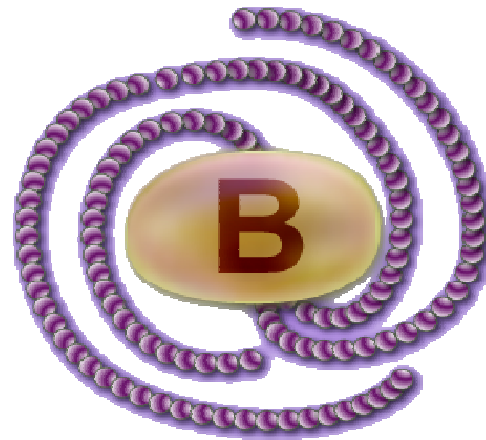
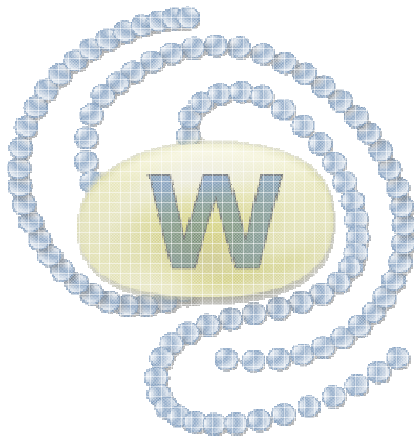
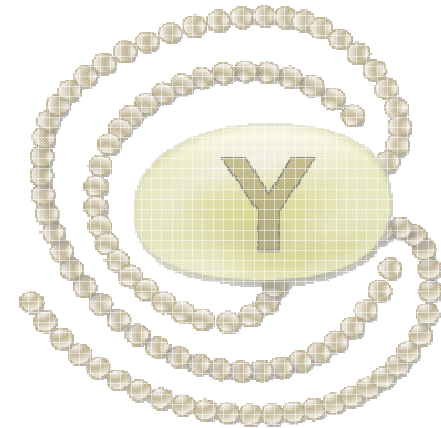
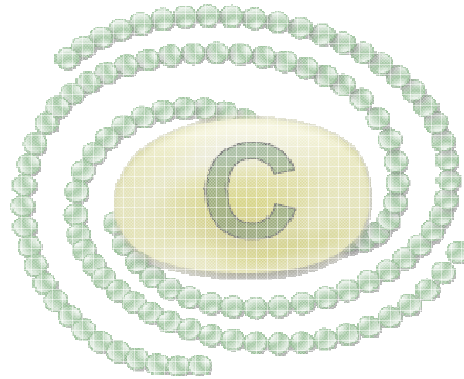
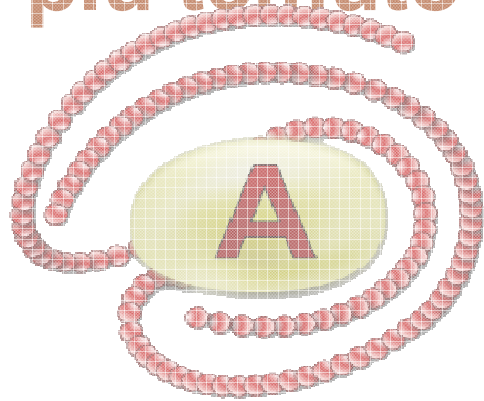
I vaccini meningococcici coniugati sono

- immunogenici e ben tollerati
- inducono protezione di gruppo
- riducono lo stato di portatore

L'epidemiologia attuale suggerisce l'uso di un vaccino **antimeningococcico coniugato C** nell'infanzia ed uno **tetravalente coniugato ACW<sub>135Y</sub>** negli adolescenti e nelle categorie a rischio di tutte le età

**Vaccino coniugato anti-meningococco B**

# Il serogruppo B di *N. meningitidis* rimane il più temuto



# Criticità per la messa a punto di un vaccino contro il Meningococco B

Il Meningococco B possiede un polisaccaride di parete a base di acido sialico, che è un antigene self, verso il quale già nel feto si osserva un fenomeno di tolleranza

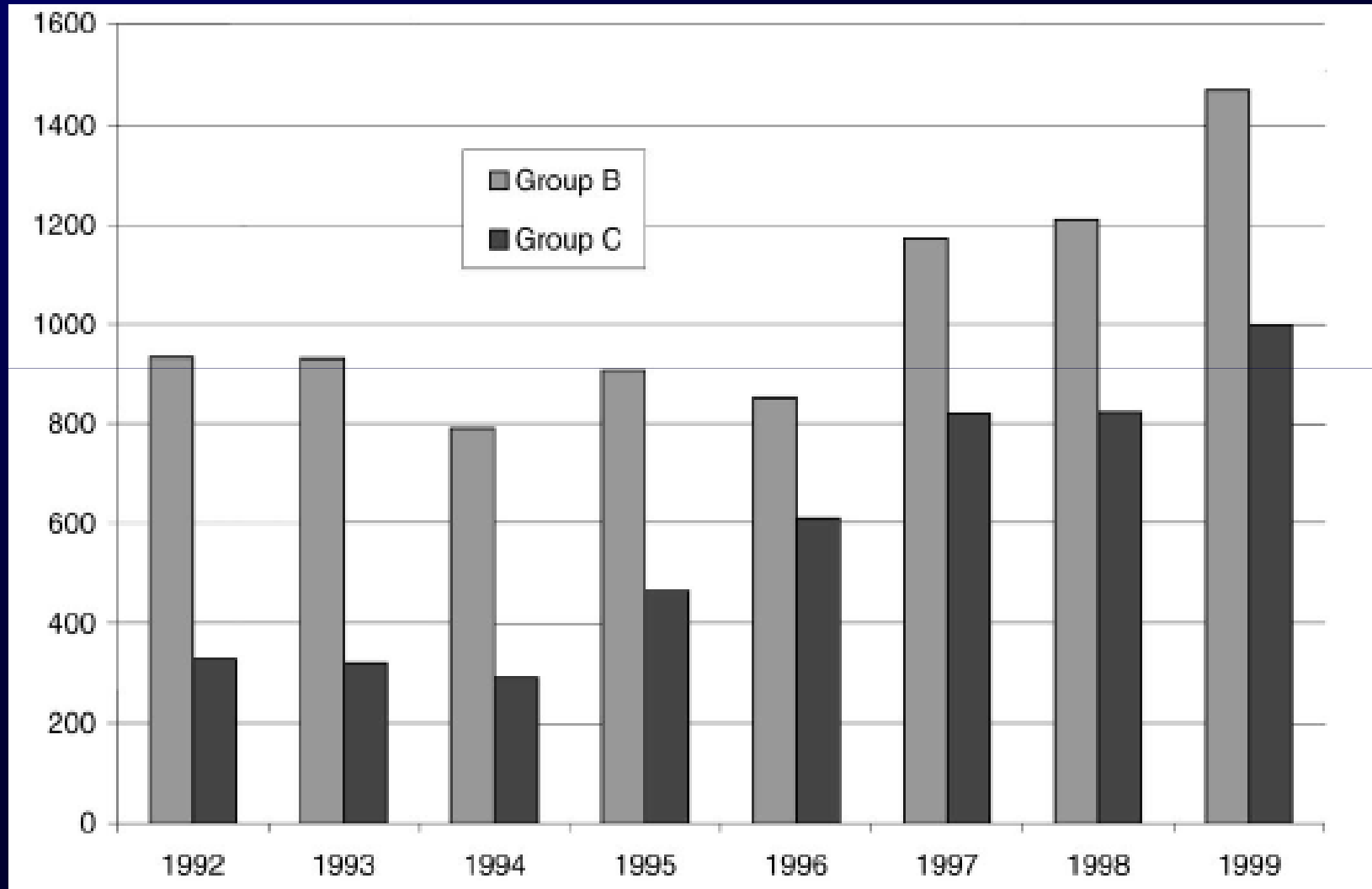


Il Meningococco B possiede molti diversi sottotipi

**La vaccinazione contro il  
meningococco C nel  
Regno Unito**



## CASI DI PATOLOGIA INVASIVA DA *NEISSERIA MENINGITIDIS* NEL REGNO UNITO



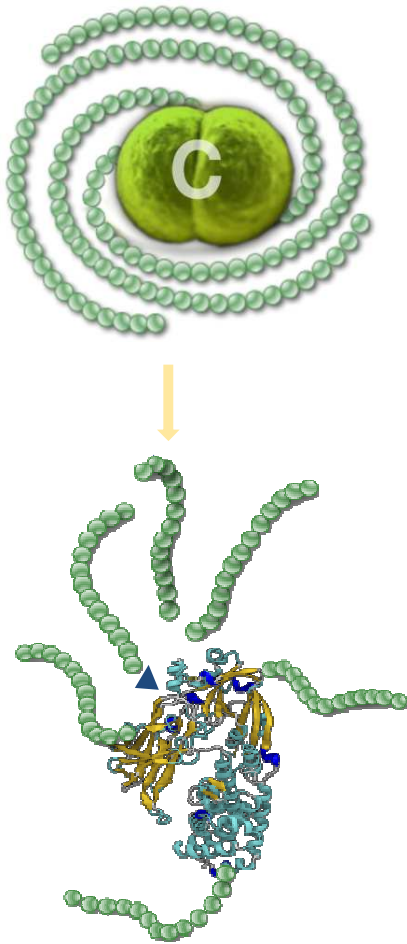
## Vaccinazione contro *Neisseria meningitidis* (Nm) nel Regno Unito

- Immunizzazione di massa per tutti i bambini e gli adolescenti fino ai 18 anni di vita, **scheda a tre dosi (2, 3, 4 mesi)** nel primo anno di vita, ed una sola somministrazione nei soggetti sopra l'anno.
- Dopo il lancio della campagna nel novembre 1999, la copertura ha rapidamente raggiunto valori di oltre 80% in tutti i gruppi di età (Miller, 2001).
- Riduzione dell'86% delle infezioni da sierogruppo C nei gruppi target tra il 1999 e il 2001, con un concomitante calo delle morti da 67 a 5.
- Le stime di efficacia del vaccino risultano pari al 91% nei bambini sotto l'anno e all'89% nei bambini più grandi.
- L'effetto di **immunità di gregge** del vaccino si è evidenziato attraverso una riduzione dell'incidenza anche tra i non vaccinati di 9-14 anni (-34%) e di 15-17 anni (-61%).

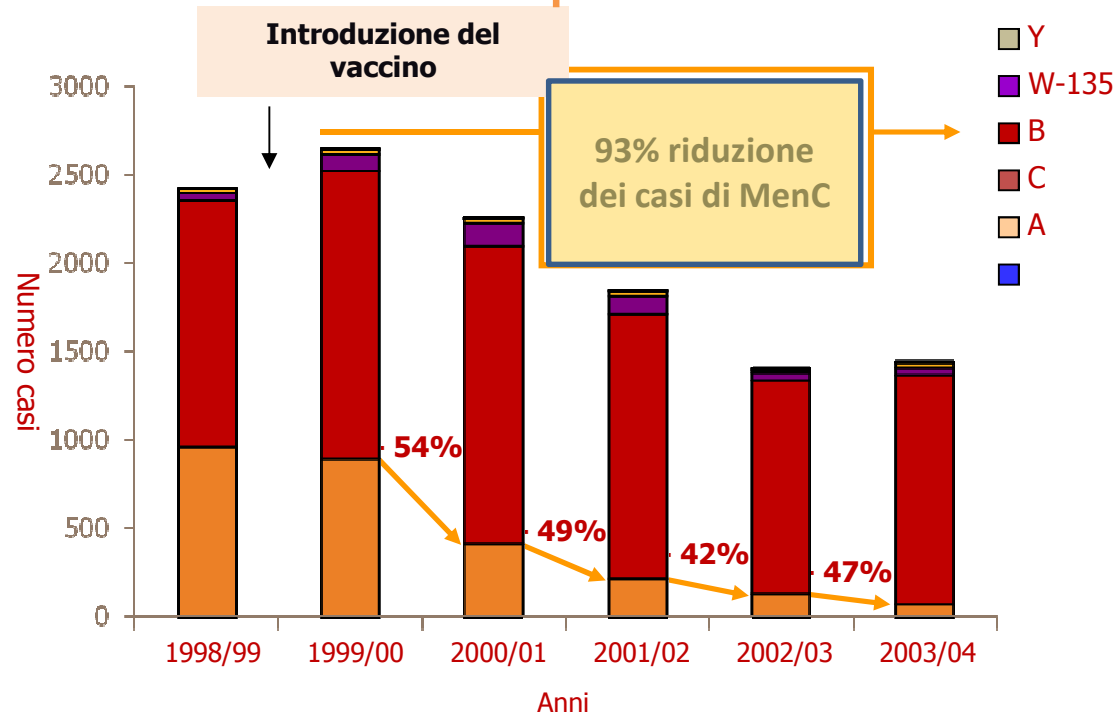
# Il vaccino contro il meningococco C

*Un successo della Ricerca Scientifica*

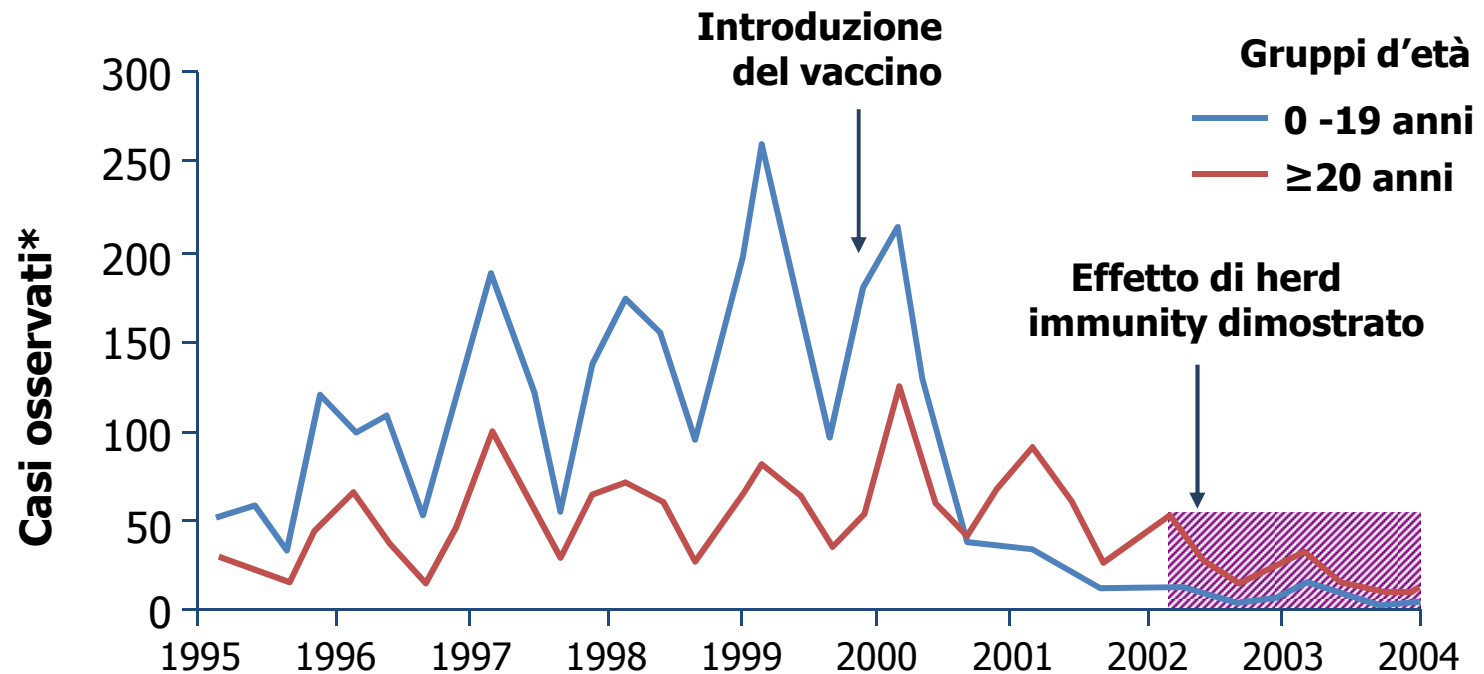
*Il vaccino contro il meningococco C coniugato con la proteina CRM197 venne sviluppato agli inizi degli anni '90*



## L'esempio UK

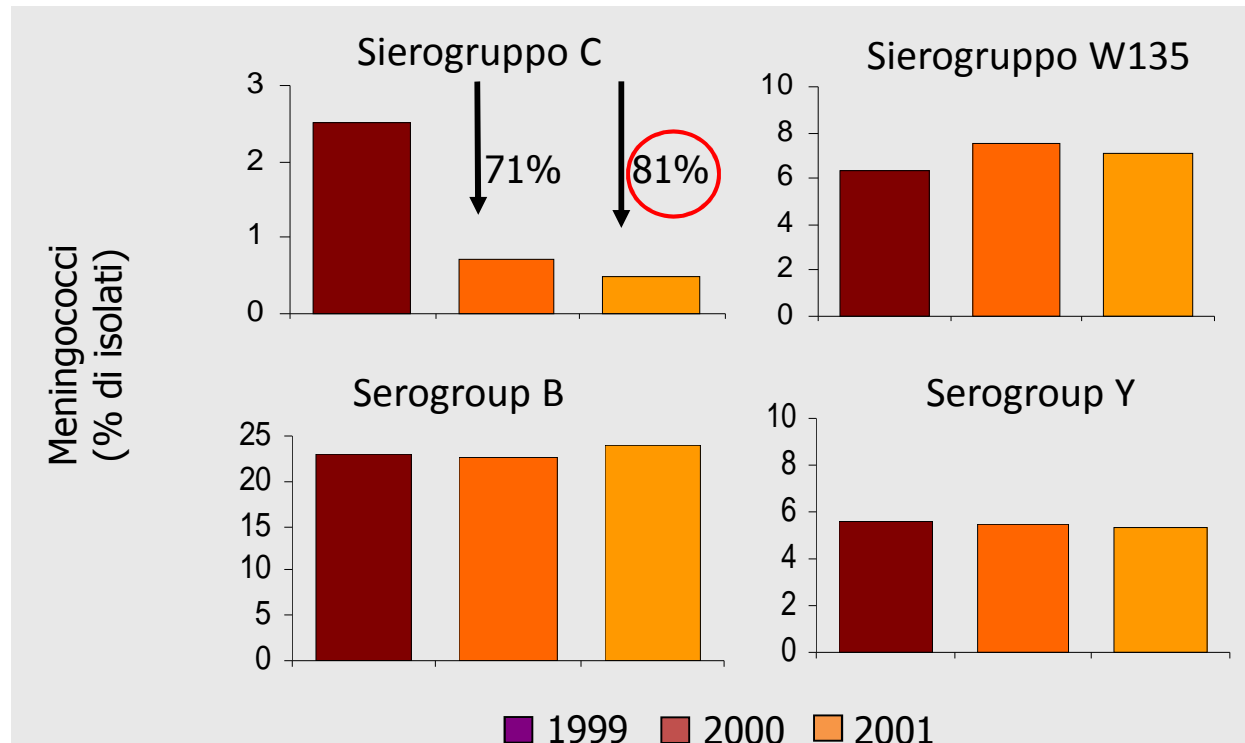


## Cosa possiamo aspettarci da un vaccino MenC coniugato?



**Oltre all'effetto diretto sui vaccinati, una riduzione delle infezioni nella popolazione non vaccinata del 67%**

# Stato di Portatore: Diminuzione del carriage a seguito di vaccinazione contro sierogruppo C con vaccino coniugato (UK)



- Diminuendo il numero di portatori diminuisce il rischio di diffondere la malattia meningococcica
- Gli adolescenti hanno un tasso di portatore del **18%** (categoria che più contribuisce alla propagazione del meningococco)

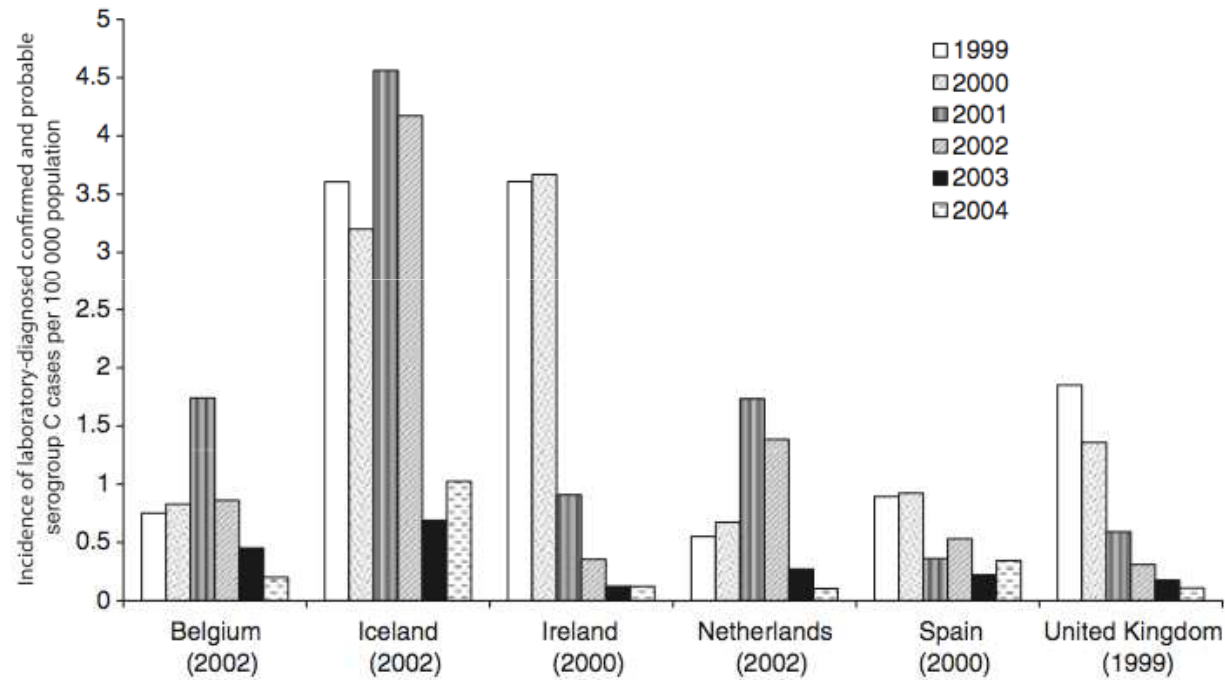
RECOMMENDATION

## Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines

Caroline L. Trotter & Mary E. Ramsay

Immunization Department, Health Protection Agency Centre for Infections, London, UK

FEMS Microbiol Rev 31 (2007) 101–107



**Fig. 1.** Incidence of serogroup C disease in countries that have introduced public meningococcal C conjugate (MCC) vaccination programmes (1999–2004) by country (year of vaccine introduction).



Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	ogni 10 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa <sup>1</sup>	dTpa		dT <sup>2</sup>
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV			
HBV	HBV <sup>3</sup>	HBV	HBV		HBV						
Hib		Hib	Hib		Hib						
MPR						MPR		MPR	MPR <sup>4</sup>		
PCV		PCV	PCV		PCV						
Men C						Men C <sup>5</sup>			Men C <sup>5</sup>		
HPV									HPV <sup>6</sup> (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var <sup>7</sup> (2 dosi)		

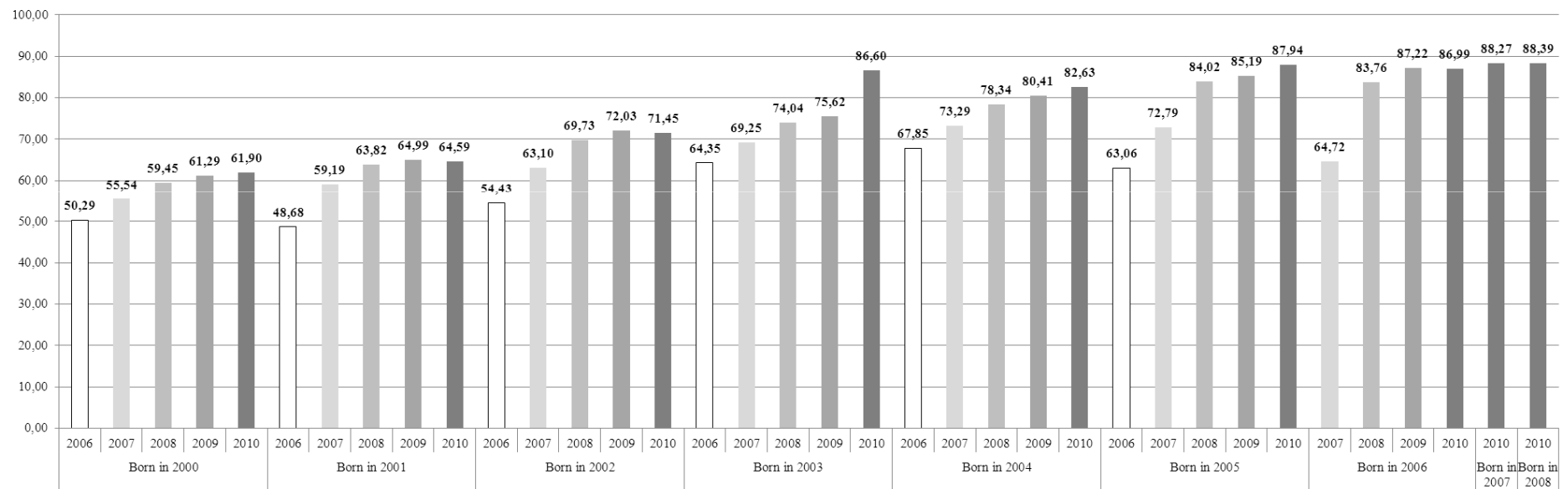
5) Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia

Soggetti a rischio di infezione invasiva meningococcica perché affetti da patologie o per la presenza di particolari condizioni di vita

Vaccinazione contro  
Meningococco C:  
l'esperienza  
della Regione Toscana



# Copertura vaccinale (%) con vaccino Meningococco C coniugato nelle differenti coorti di nascita negli anni 2006-2010 in Toscana



Source: Bonanni P et al. *Vaccine* 2012 (accepted for publication)

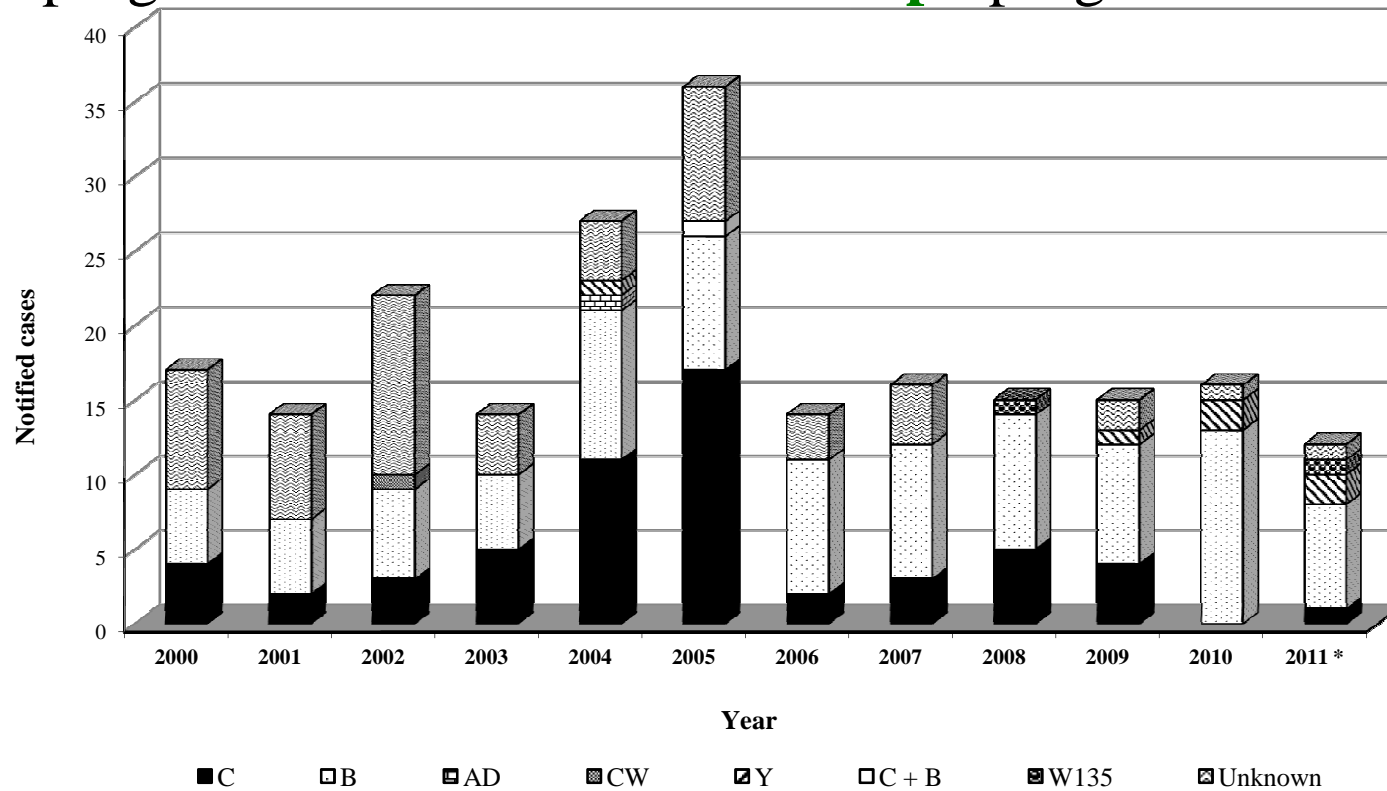
# Copertura vaccinale (%) con vaccino Meningococco C coniugato **negli adolescenti,** in Toscana (anno 2009-2010)

	Born in 1996	Born in 1997	Born in 1998	Born in 1999
2009	34,7	37,0	39,5	
2010	43,8	36,9	41,7	51,8

Source: Bonanni P et al. *Vaccine* 2012 (accepted for publication)

# Casi di N. meningitidis per sierogruppo in Toscana, 2000-2011 (dati del 2011 sono provvisori)

**Prima** programma di vaccinazione      **Dopo** programma di vaccinazione



Source: Bonanni P et al. *Vaccine* 2012 (in press)

# Casi di *N. meningitidis* sierograppo C in Toscana per fascia di età e stato di vaccinazione, 2005-2011 (dati del 2011 sono provvisori)

Age group	2005			2006			2007			2008			2009			2010			2011		
	Unvac c	Unkn own	Vacc	Unvac c	Unknow n	Vacc	Unvac c	Unknow n	Vacc	Unvac c	Unknow n	Vacc	Unvac c	Unknow n	Vacc	Unvac c	Unknow n	Vacc	Unvac c	Unknow n	Vacc
<1 year										1			1								
1-4	4	1		1			2			1			1								
5-14	2	1								1											
15-20	2									1			1								
21-30	3	2											1							1	
31-49																					
50-64							1														
>=65	3			1						1											
Tot.	14	4	0	2	0	0	3	0	0	5	0	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0

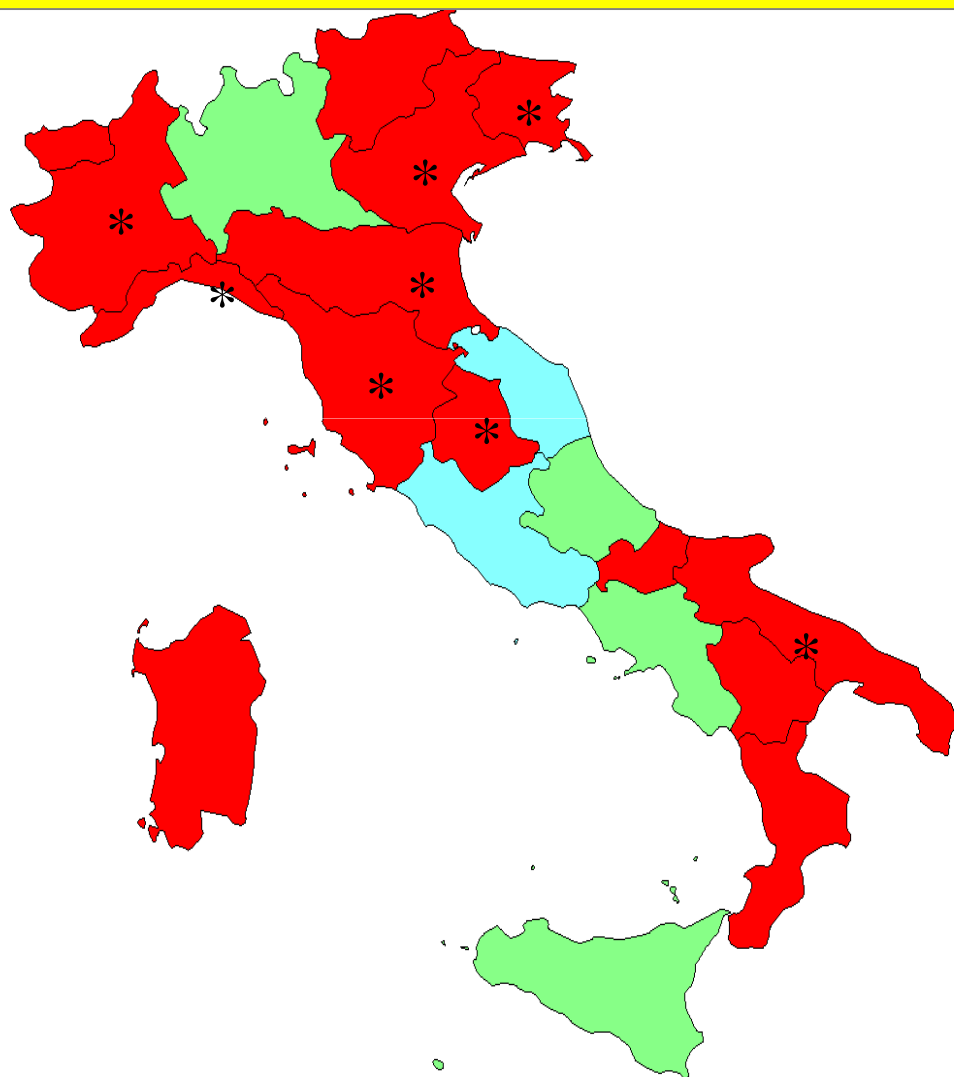
Source: Bonanni P et al. *Vaccine* 2012 (accepted for publication)

In Toscana, dal 2006 non si è più osservato alcun caso di meningite da Meningococco C in soggetti vaccinati

Nel 2010 non si sono verificati casi di meningite o sepsi da meningococco C in alcuna classe di età

# Il panorama nazionale meningito 2010

**Mappa delle raccomandazioni regionali per la vaccinazione meningococcica in età pediatrica**



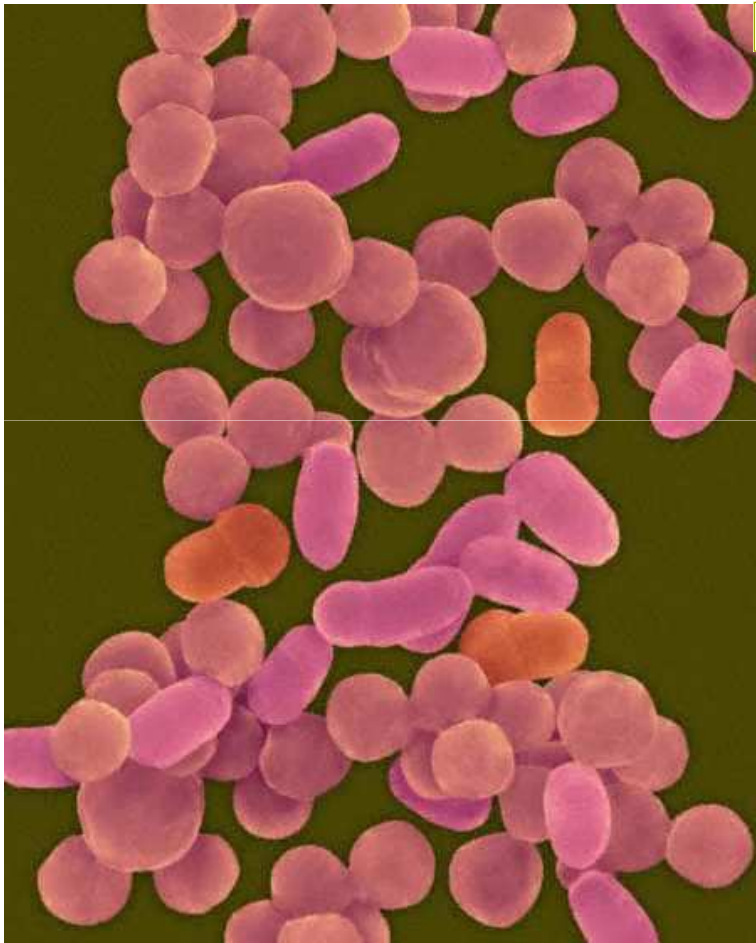
**Offerta attiva e gratuita  
ai bambini nel 2° anno di vita**

**Gratuità per soggetti a rischio  
Co-pay per gli altri**

**Free ai soli bambini a rischio**

\* vaccinazione eseguita su più corti

# *Haemophilus influenzae* Tipo b (Hib): overview



U1

- *Haemophilus influenzae* sierotipo *b* (Hib) era la più frequente causa di **meningite batterica nell'infanzia**. Altre forme oltre la meningite erano la **polmonite**, **l'artrite** e **l'epiglottite**
- I sierotipi *a*, *c*, *d*, *e*, *f* erano estremamente rari, assommando tutti insieme a meno del 5% di tutte le infezioni da Emofili (pre-vaccinazione)
- Nei Paesi in via di sviluppo, Hib può causare fino al 20% di tutti i casi di polmonite<sup>1</sup>
- L'OMS stima che l'infezione da Hib uccida per meningite o polmonite 386,000 bambini ogni anno<sup>2</sup>

(Hib bacterium. Immagine tratta da: <http://www.musee-afrappier.qc.ca>)

1. Cardoz M. *Vaccine* 1998;16:1391.

2. WHO. Factsheet No 294. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs294/en/>

## Diapositiva 95

---

**U1**

User; 18/10/2012



# *Hæmophilus influenzae*

Patogeno esclusivo dell'uomo

80% dei bambini e adulti ospitano ceppi non tipizzabili sulle vie aeree superiori (condizione dinamica)

3-5% dei bambini che vivono in comunità è colonizzato a livello nasofaringeo.

La colonizzazione può durare da qualche giorno a mesi ed è difficilmente eradicabile anche con Ab per via sistemica.

Trasmissione per contatto diretto o via droplets.

Il 50% dei bambini sotto l'anno d'età ha avuto almeno un'infezione da Hi e al 3° anno quasi il 100% ha superato un'infezione.

**Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica** (Circolare n°44 del 11/03/1993)

**MENINGITE DA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B ICD-9 320.0**

**Classe di notifica: V**

Periodo di incubazione	Periodo di contagiosità
Non definito, probabilmente 2-4 giorni.	Fintanto che il microrganismo è presente nelle secrezioni oro-faringee; l'infettività cessa entro 48 ore dall'inizio di un adeguato trattamento antimicrobico.

## *Hæmophilus influenzae*

Infezioni vie aeree superiori, assolutamente asintomatiche

Infezioni vie aeree superiori e inferiori sintomatiche (OMA, sinusite, bronchite, etc.), raramente associate a batteriemia, solitamente causate da ceppi non capsulati, presenti in orofaringe (*carriage*)

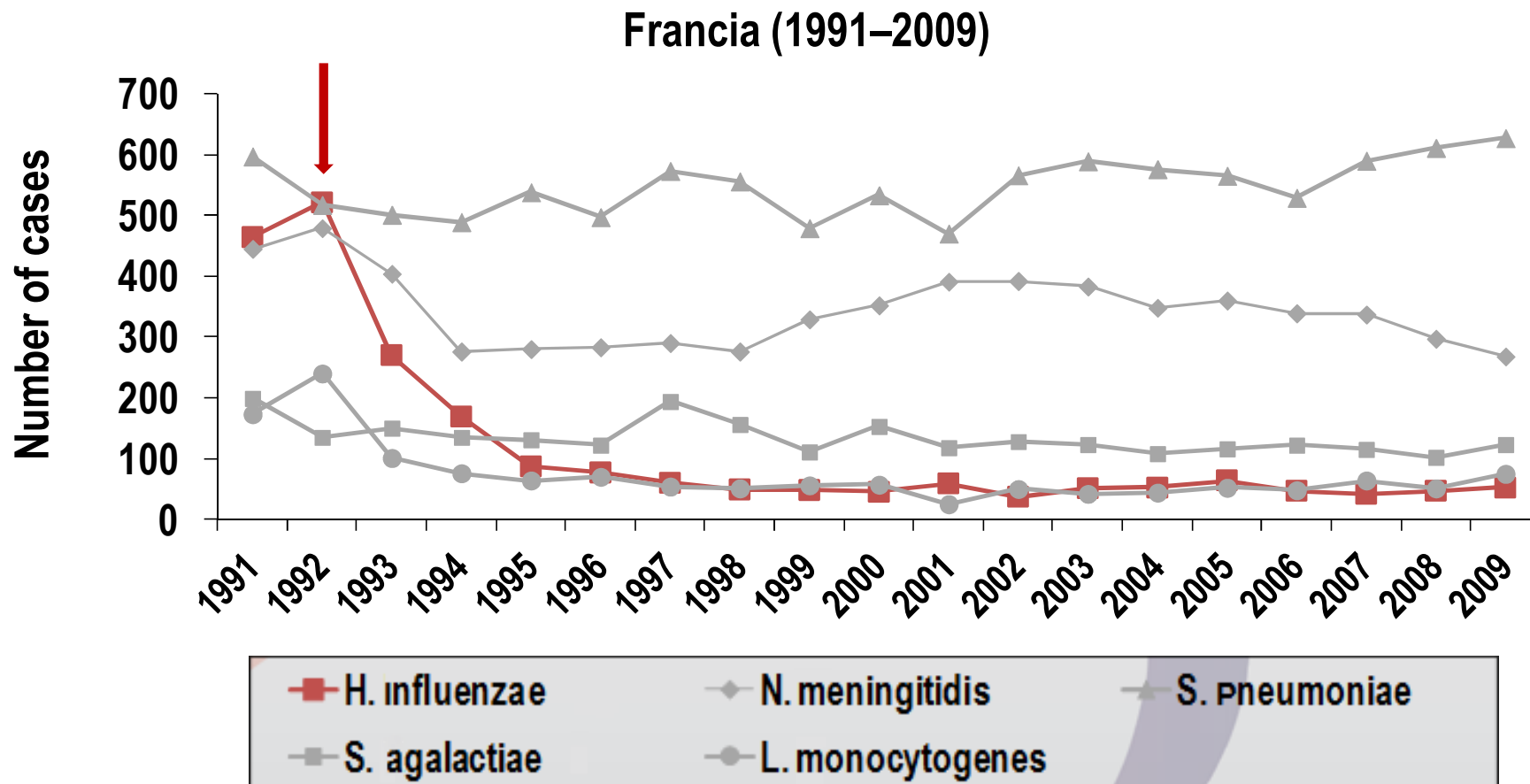
Patologia invasiva, potenzialmente mortale, con passaggio del microrganismo dall'orofaringe al circolo ematico e agli organi bersaglio (meningiti, sepsi, epiglottiti, polmoniti, artriti, pericarditi, osteomieliti, etc.): 95% di queste forme invasive è ascrivibile all'Hi tipo b.

Patogenicità determinata principalmente dal polisaccaride capsulare: polimero PRP (ribosil-ribitol-fosfato).

# Malattie invasive da *Hæmophilus influenzae* in Italia

- **Epidemiologia pesantemente influenzata dal progressivo aumento della copertura vaccinale** (da un massimo di circa 130 casi nel 1996 a circa 20 casi nel 2002, corrispondenti ad un'incidenza nella popolazione generale intorno a 0,2 e circa 0,05 per 100.000, rispettivamente)
- **Nel 2002 la quota ascrivibile a Hib è scesa a meno del 5% (nel 1995 era responsabile di circa il 20% del totale di queste malattie)**
- **L'incidenza per gruppo di età dimostra come il massimo decremento sia stato osservato nei primi 5 anni di vita (l'incidenza massima nel 1996 circa 4,5 per 100.000; nel 2002 invece circa 0,2 per 100.000).**
- **Nelle altre classi di età l'incidenza non si è modificata in modo evidente e si è sempre mantenuta a valori molto bassi.**

# La vaccinazione routinaria nell'infanzia con vaccino Hib coniugato riduce i casi di malattia invasiva da Hib (Francia)



## **Vaccinazione contro *Hæmophilus influenzae* di tipo b (Hib)**

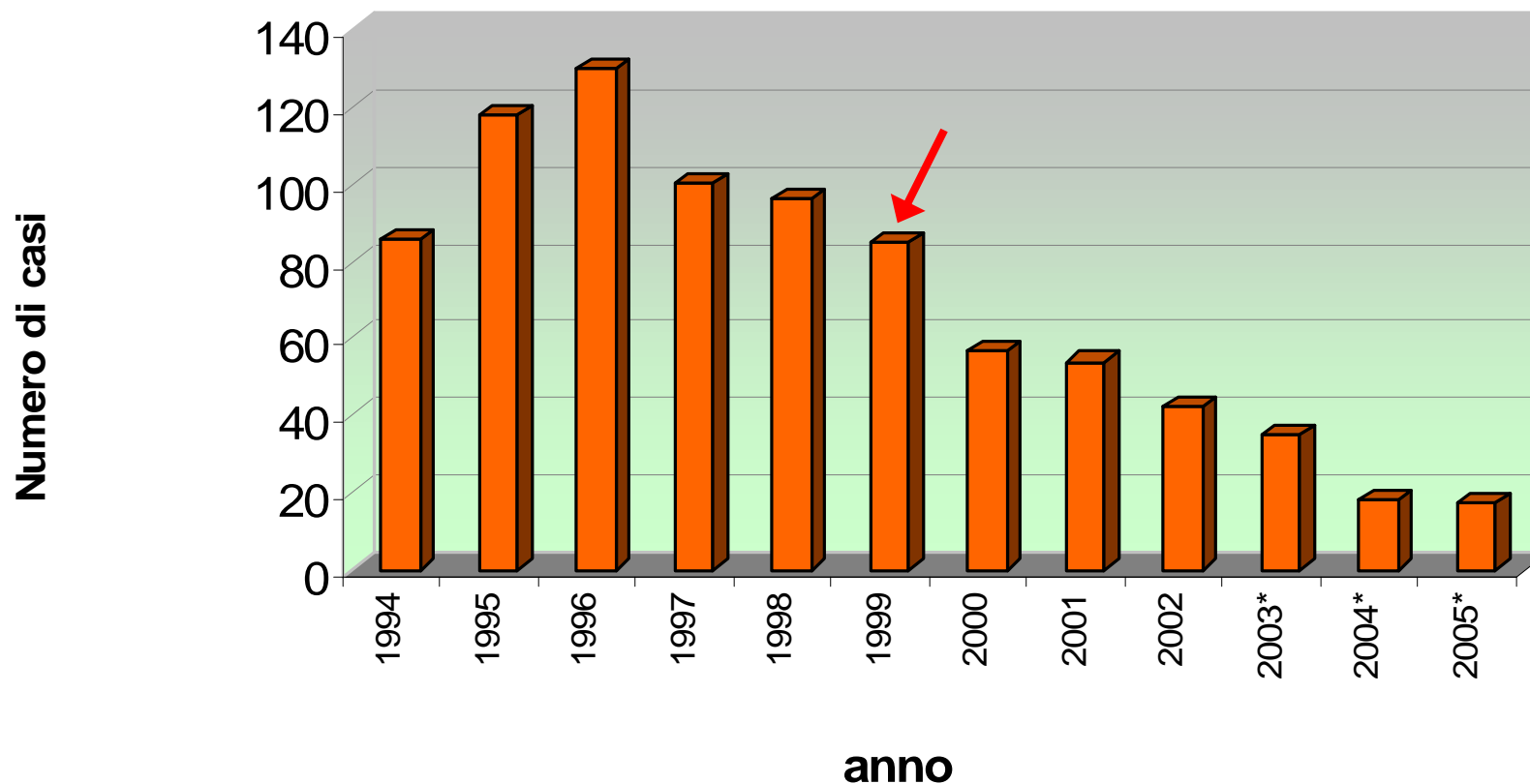
### **Studio su copertura vaccinale e andamento epidemiologico delle infezioni da Hib nel Veneto:**

- **copertura piuttosto modesta per la vaccinazione di base nei soggetti di 1 anno di età (26%)**
- **copertura variabile tra il 31 e il 53% nei bambini fino a 4 anni con una sola dose**
- **riduzione di oltre il 90% nell'incidenza di patologie invasive da Hib nei soggetti di età < 5 anni, evidente soprattutto nei bambini al di sotto dell'anno (Gallo, 2002).**

# Hib in Italia: considerazioni

- Tra il 98 e il 2002, la copertura vaccinale è rapidamente aumentata, superando il 70% (attualmente si stima >90%)
- L'incidenza nei bambini < 5 anni è in netta diminuzione
- Le Nazioni che usano vaccini combinati con calendari che prevedono una dose tra 12 e 23 mesi non hanno osservato aumenti di incidenza
- E' necessario continuare a monitorare le malattie invasive causate da tutti i ceppi di Hi

## Casi di meningite da Haemophilus influenzae b in Italia

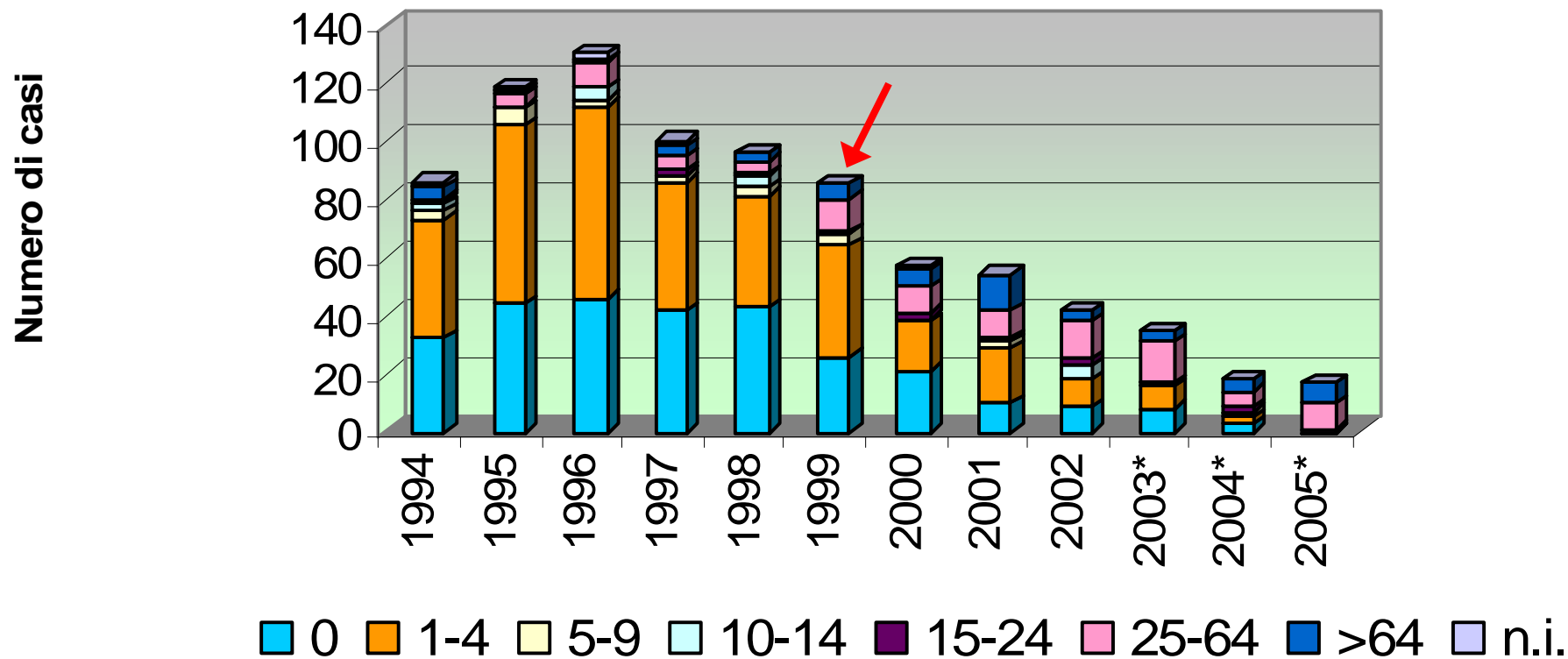


**1999: anno di introduzione della vaccinazione Hib ai nuovi nati**

**\* Dati aggiornati al 23 Novembre 2005 – Fonte: SIMI-ISS**



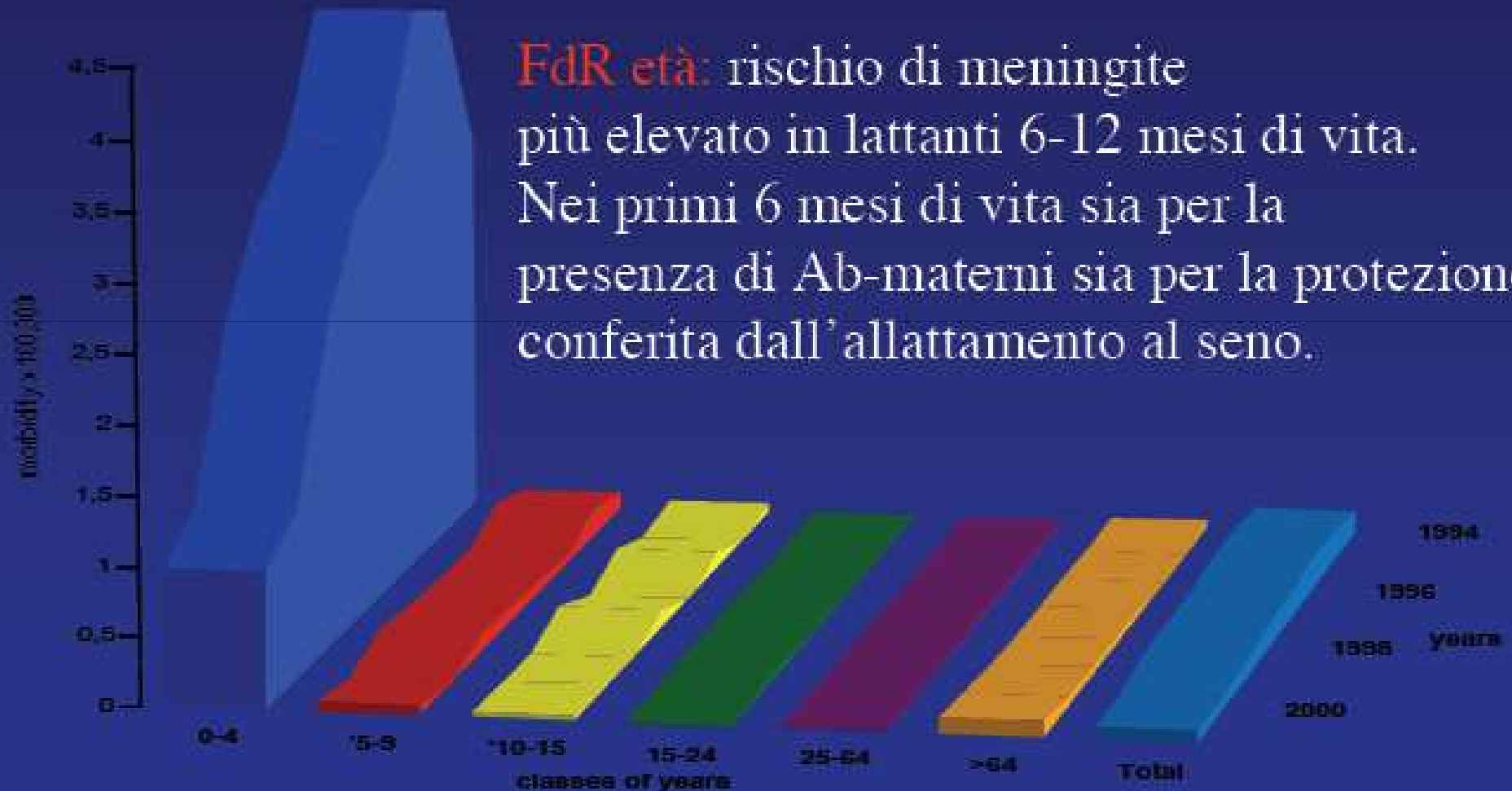
## Casi di meningite da Haemophilus influenzae b in Italia



**Fino al 1999 le età più rappresentate erano: fascia <1 anni e 1-4 anni**

**\* Dati aggiornati al 23 Novembre 2005 – Fonte: SIMI-ISS**

# *Hæmophilus influenzae*



Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica (Circolare n°44 del 11/03/1993)

MENINGITE DA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B ICD-9 320.0

Classe di notifica: V

**Provvedimenti  
nei confronti del  
malato**

Isolamento  
respiratorio per 24  
ore dall'inizio di  
appropriata terapia.

**Provvedimenti nei confronti di conviventi e di contatti**

Sorveglianza sanitaria di conviventi e contatti stretti;  
chemioantibiotico profilassi con **rifampicina** per tutti i contatti  
domestici in ambienti familiari in cui siano presenti bambini, oltre  
al caso indice, di età inferiore a 6 anni; chemioantibiotico profilassi  
per i bambini fino a 6 anni e per il personale di scuole materne o  
asili nido.

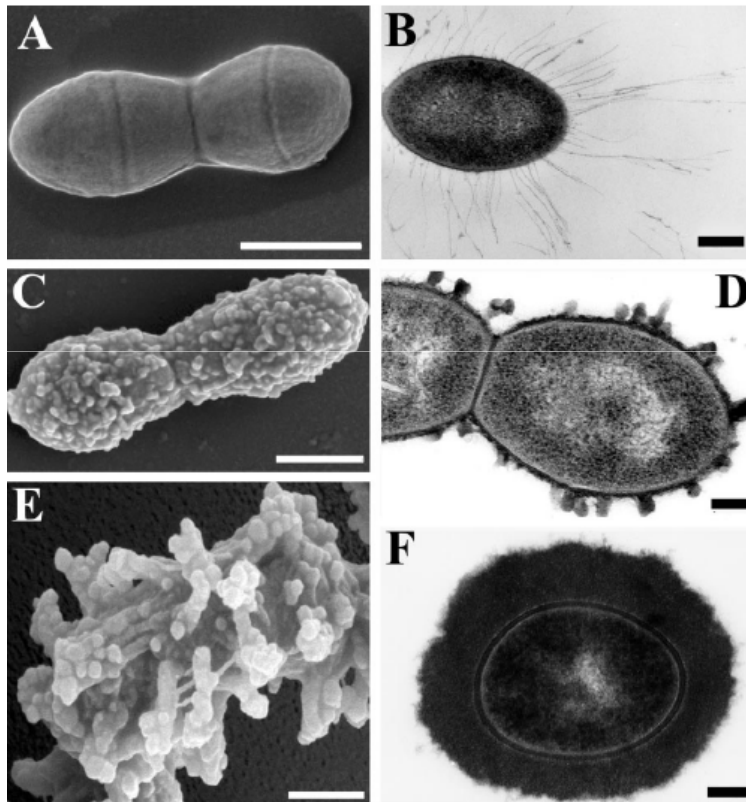
Il dosaggio consigliato è 20 mg/Kg/die, fino ad un massimo di 600  
mg, in un'unica dose giornaliera per 4 giorni.

Vaccinazione dei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni. La  
pregressa vaccinazione non esclude il trattamento profilattico. I  
contatti di età inferiore a 6 anni sono esclusi dalla frequenza di  
comunità e possono essere riammessi al termine del periodo di  
profilassi, a meno che non siano già stati vaccinati con schedula  
appropriata per l'età.

# COME SI ATTUA LA CHEMIOPROFILASSI NEI CONTATTI?

- Chemiopprofilassi dei contatti in caso di malattia da *Haemophilus influenzae* di tipo B
- Nel caso in cui non vi sia stato un contatto bocca a bocca, non è in genere richiesta la profilassi per gli operatori sanitari.
- **Rifampicina** 600 mg 1 volta al giorno per 4 giorni (terapia di scelta per gli adulti);
  - bambini: 1-3 mesi, 10 mg/kg 1 volta al giorno per 4 giorni; con più di 3 mesi, 20 mg/kg 1 volta al giorno per 4 giorni (massimo 600 mg al giorno).

# *Streptococcus pneumoniae*: overview



Taken from: Hammerschmidt S, et al. *Infect Immun*. 2005;73(8): 4653–4667.

- *S. pneumoniae* è la principale causa di **batteriemia, meningite, infezioni del primo tratto respiratorio** ed **otite media**
- *S. pneumoniae* è la principale causa di **Polmonite Acquisita in Comunità(CAP)** nell'adulto rappresentando dal **30 al 70% dei casi che richiedono un ricovero**
- Il nasofaringe è la principale nicchia ecologica di *S. pneumoniae*
- *S. pneumoniae* può diffondere dalla colonizzazione all'infezione del tratto respiratorio e può anche causare malattia invasiva.
- sono stati identificati >90 diversi sierotipi
  - I principali sierotipi associati a malattie invasive (IPD) in tutto il mondo sono 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F and 9V

# ***Streptococcus pneumoniae***

- **Serbatoio : portatori faringei e pazienti**
- **Portatori faringei :**
  - **60% nei bambini**
  - **30% tra gli adulti**
- **Trasmissione per via aerea**

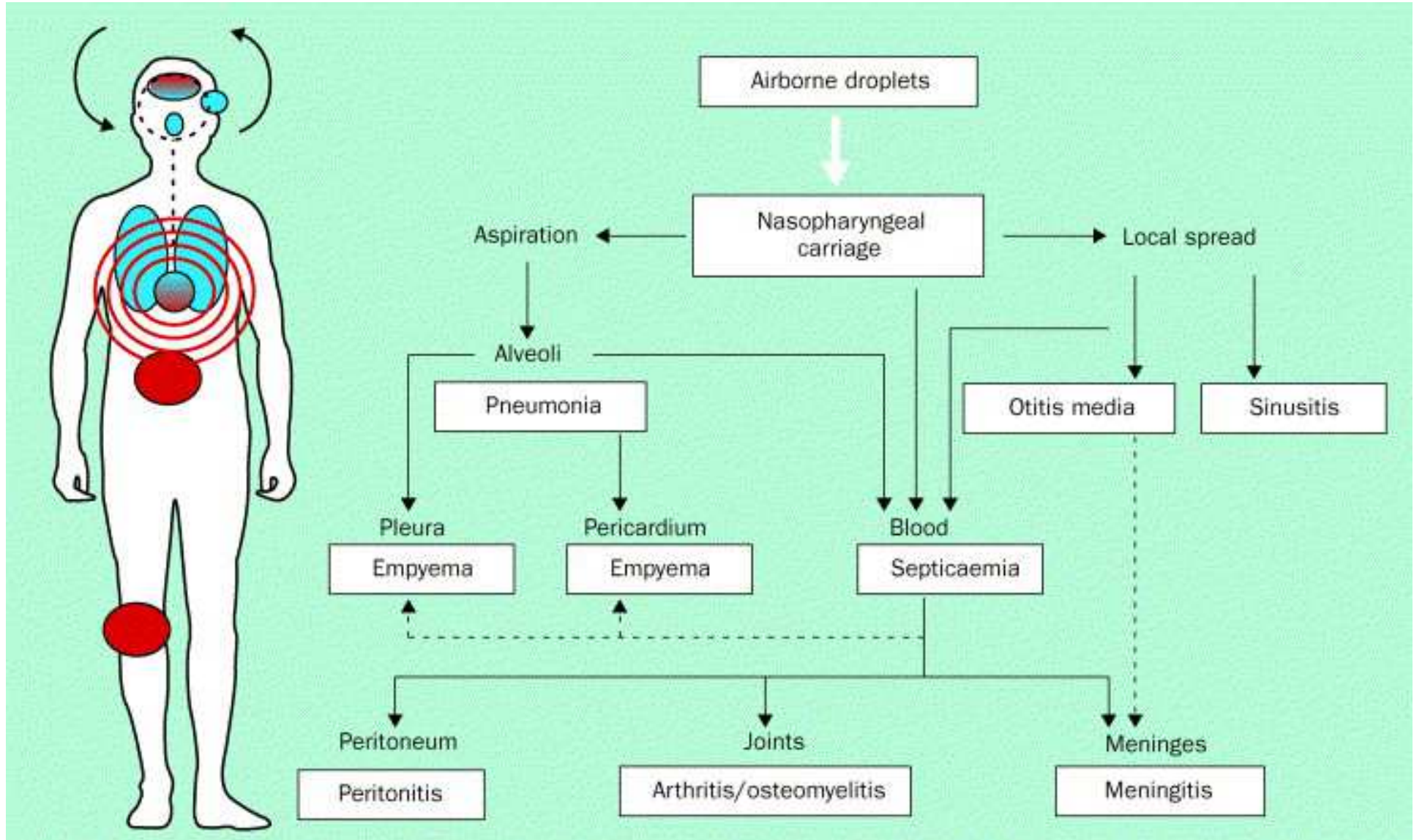
# ***S. pneumoniae***

## **Fattori predisponenti all'infezione**

- **Infezioni respiratorie**
- **Deficit del sistema immunitario**
  - Influenza
  - Emopatie
  - Infezione da HIV
  - Neutropenia
  - Splenectomia
  - Anemia a cellule falciformi
- **Esposizione prolungata**
  - Ricoveri per anziani
  - Day hospital
- **Altro**
  - Allergie
  - Malattie cardiopolmonari
  - Diabete mellito
  - Malnutrizione
  - Alcolismo
  - Fumo
  - Asma

# Routes for pneumococcal infections

Bogaert D. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144



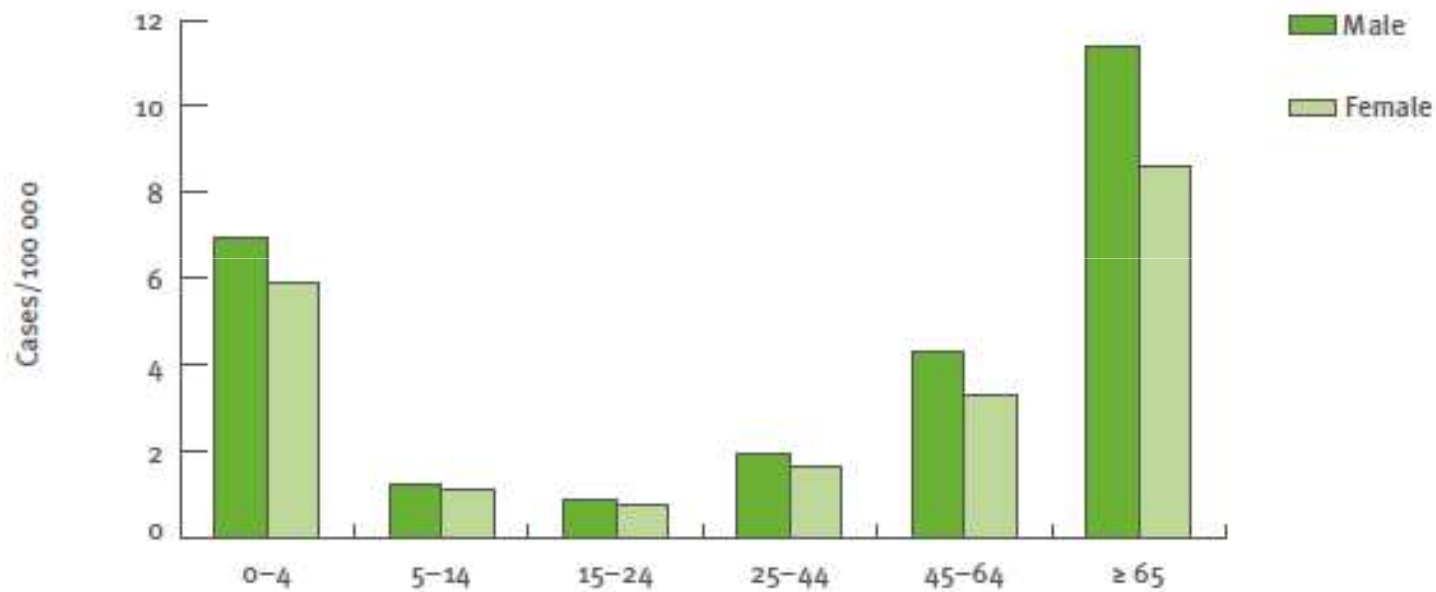


# **Epidemiologia delle infezioni pneumococciche in Italia**

**(D'Alessandro et al., 1999)**

- **7.000 decessi/anno per polmonite**
- **Letalità media per polmonite: 5%**
- **140.000 polmoniti/anno (tutte le cause)**
- **Il 30-50% di queste è dovuto a *S. pneumoniae***
- **Polmoniti da pneumococco: 42.000-70.000 all'anno**
- **Meningiti da pneumococco notificate: 200/anno**

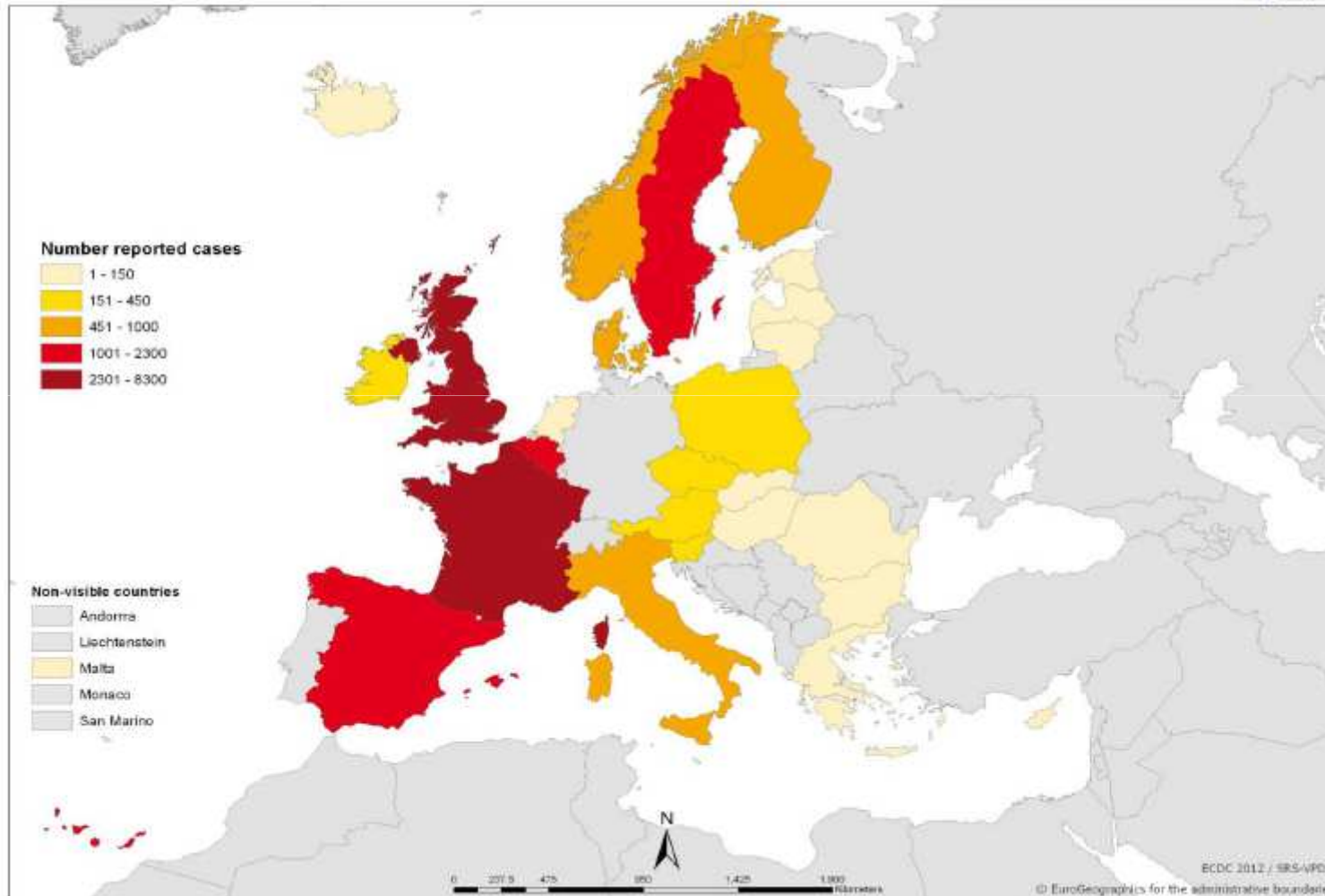
**Figure 2.5.8.** Rates of reported confirmed invasive pneumococcal disease cases, by age and gender, in EU and EEA/EFTA countries, 2009



Source: Country reports: Austria, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.

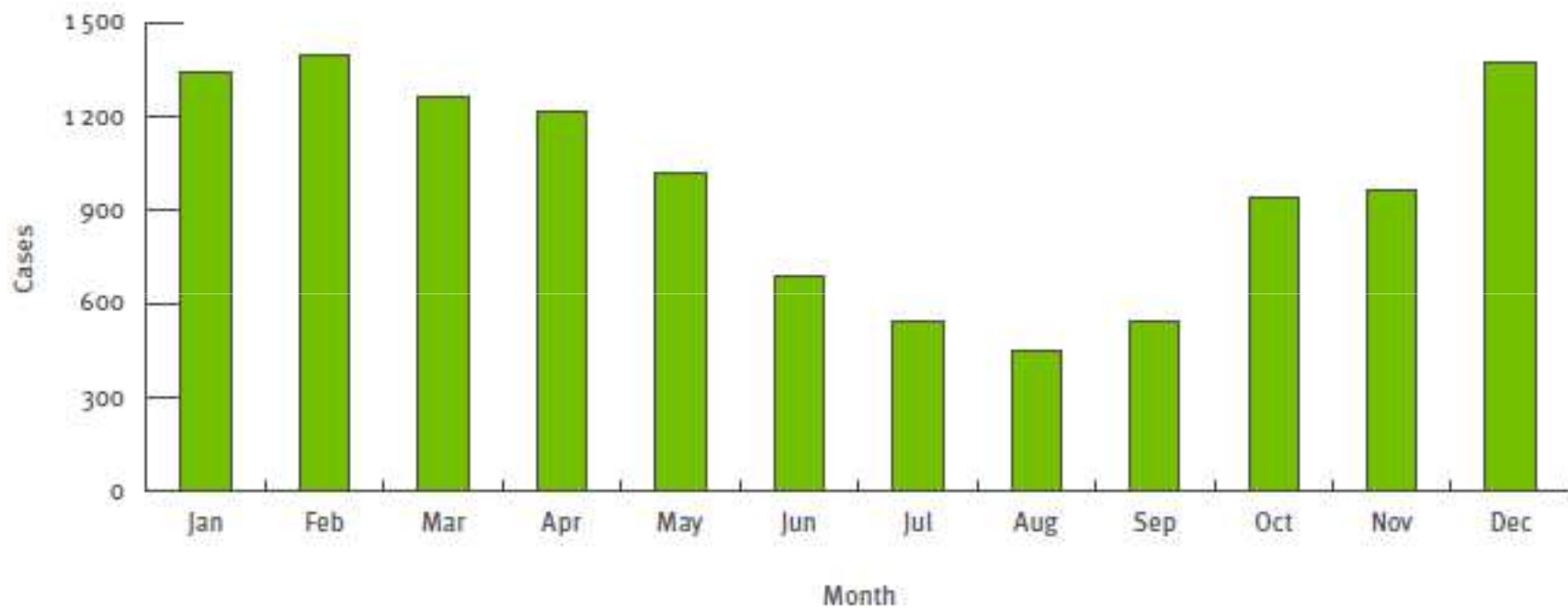
# Malattia pneumococcica invasiva, EU 2010

IPD number of cases



**Italy n=854 cases**

**Figure 3.5.7. Seasonal distribution of invasive pneumococcal disease cases in EU and EEA/EFTA countries, 2007**  
(n = 11 723)

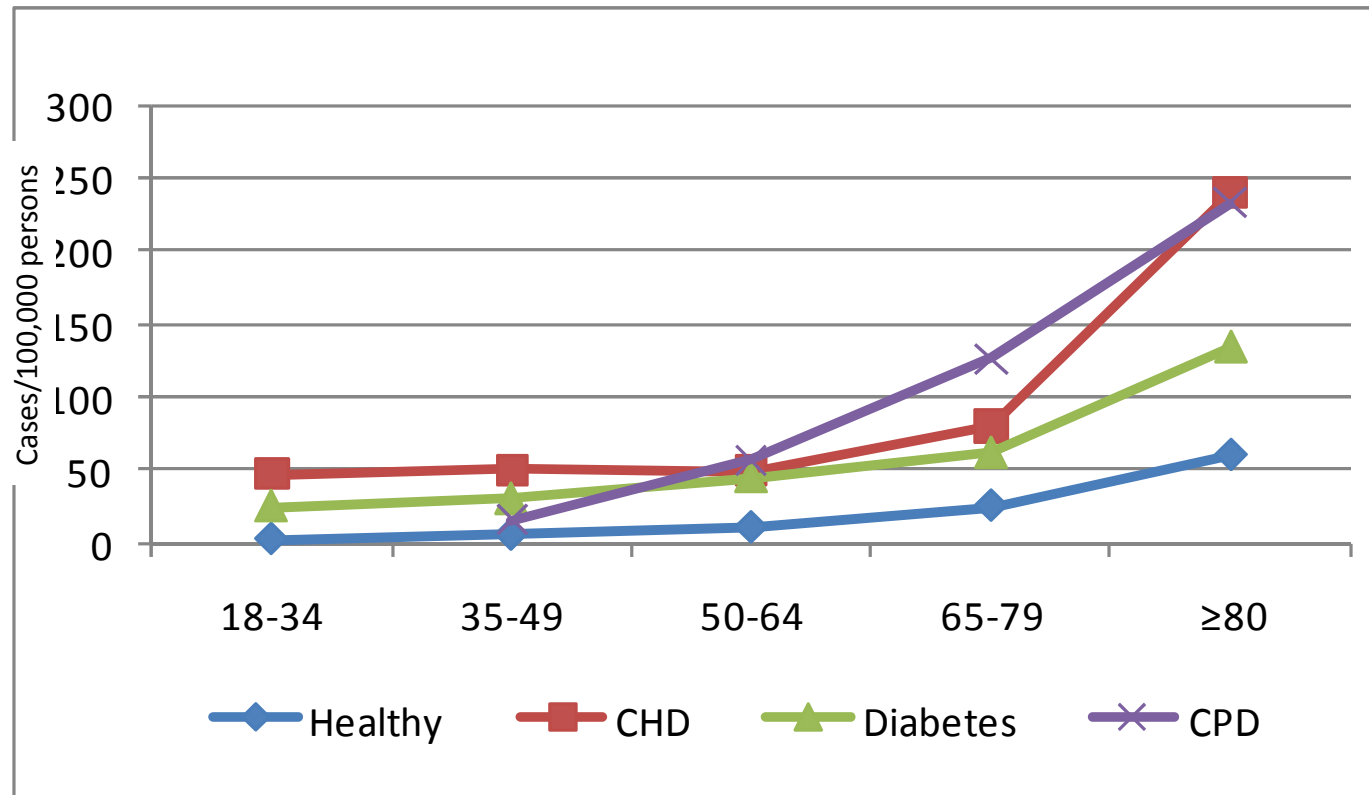


Source: Country reports. Austria, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Poland, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, UK and Norway. Malta reported zero cases.

# Incidenza delle IPD per gruppi di età e per comorbidità (dati USA)

## Patologie pneumococciche

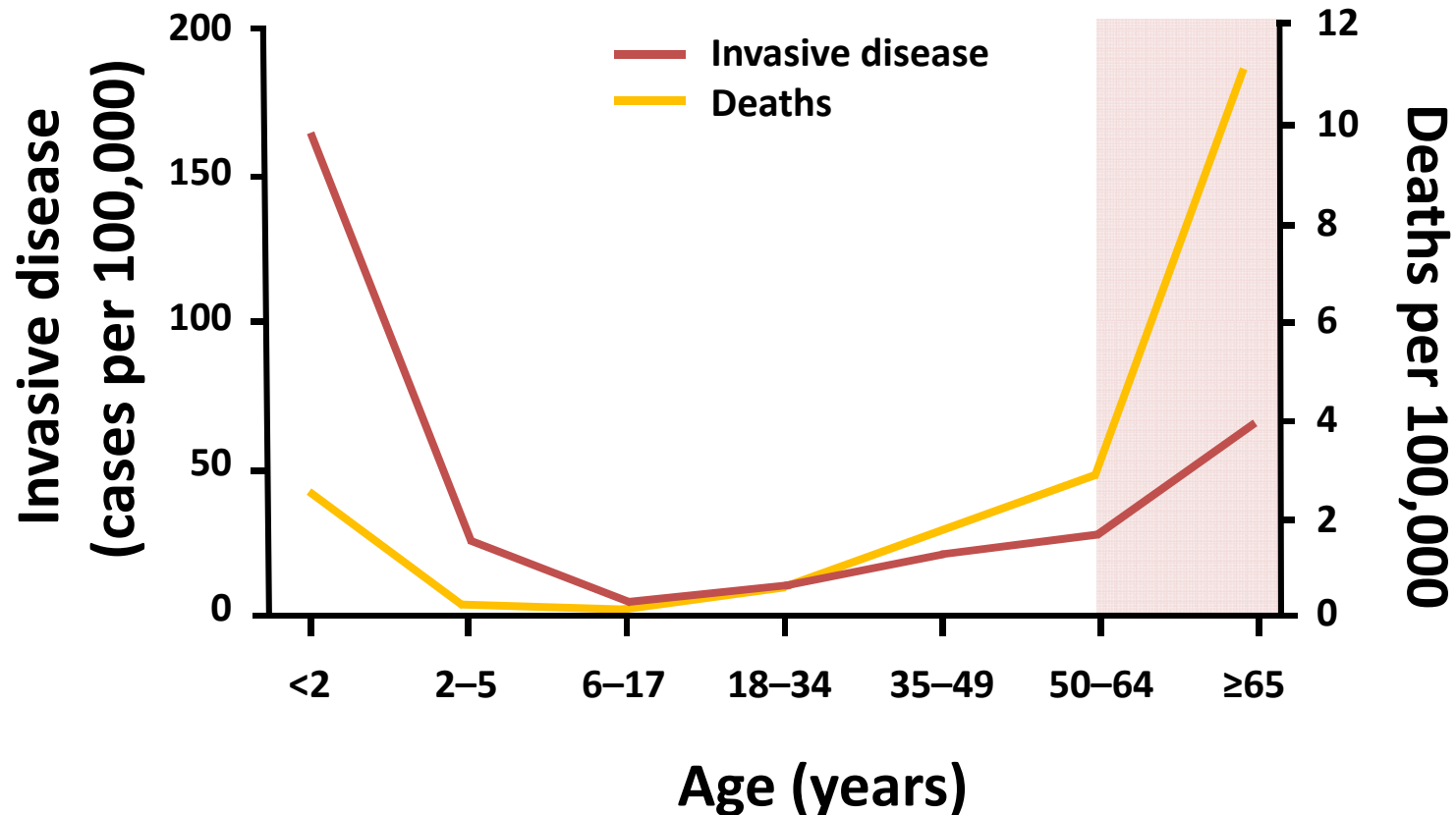
### Soggetti sani vs soggetti con patologie croniche\*



CHD=chronic heart disease; CPD=chronic pulmonary disease.

\*U.S. data, 1999–2000.

# L'incidenza di IPD e la mortalità aumenta rapidamente dall'età di 50 anni



Incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) and associated deaths during 1997 from population-based surveillance conducted by the Centres for Disease Control and Prevention (US: Georgia, Tennessee, Maryland, Connecticut, Minnesota, California and Oregon)

# Vaccini antipneumococcici disponibili

- Vaccino polisaccaridico 23-valente
- Vaccini coniugati:
  - Vaccino coniugato 7-valente (2007)
  - Vaccino coniugato 10-valente (2010)
  - Vaccino coniugato 13-valente (2010)

# Il polisaccaride capsulare interferisce con la risposta immune dell'uomo

- La capsula batterica polisaccaridica è altamente antigenica<sup>1</sup>
- Il polisaccaride capsulare inibisce il complemento e interferisce con l'opsonizzazione per la fagocitosi<sup>1,2</sup>
  - Il polisaccaride capsulare può inoltre ridurre la suscettibilità del batterio alla cattura da parte delle trappole extracellulari dei neutrofili (NETs), all'uccisione da parte di difensine ed alla clearance da parte del muco
- Per queste possibili differenti potenzialità difensive, differenti sierotipi hanno differenti potenziali invasivi, non-invasivi e capacità colonizzanti<sup>2</sup>
- Anticorpi rivolti contro i polisaccaridi capsulari sono protettivi

1. Jones C. *An Acad Bras Cienc* 2005;77:293-324.

2. Weinberger DM, et al. *PLoS Pathog.* 2009;5(6):e1000476. Epub 2009 Jun 12.



# **Vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico a 23 valenze: principali caratteristiche**

- **Contiene 0,025 mg di poliosidi purificati di 23 sierotipi del batterio**
- **Somministrato in unica dose per via sottocutanea o intramuscolare a soggetti di età superiore ai 2 anni**
- **Eventuale richiamo a non meno di 5 anni dalla prima vaccinazione (mancanza di un vero effetto “booster” per incapacità di determinare memoria immunologica). Il titolo anticorpale non correla esattamente con il livello di protezione conferito**
- **Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato un'efficacia del 50-80% nel prevenire le malattie invasive da pneumococco nell'anziano**

# Immunogenicità:

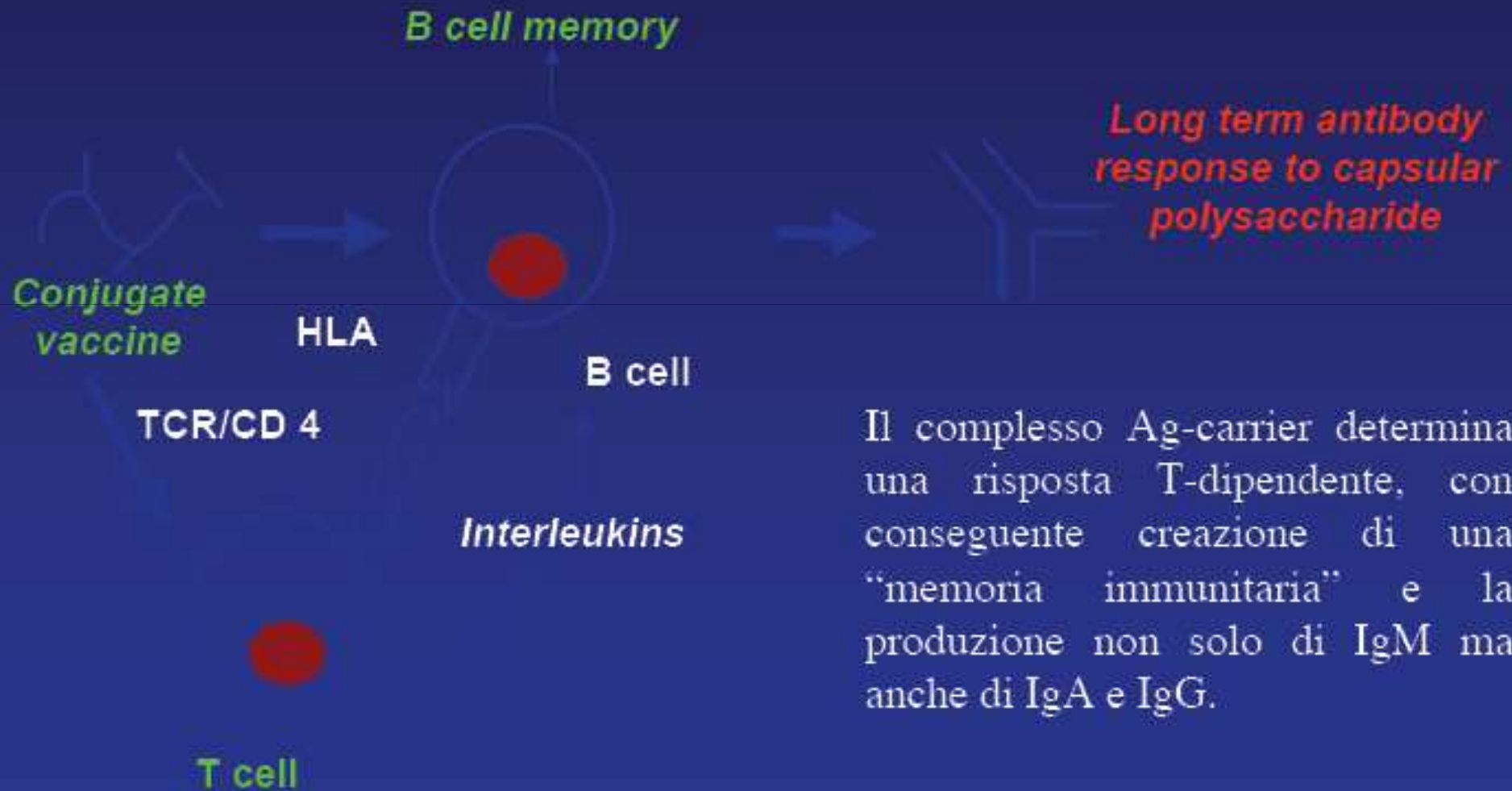
- Anticorpi tipo-specifici che inducono l'opsonizzazione, la fagocitosi, l'uccisione da parte di cellule del sistema fagocitico mononucleato
- risposta anticorpale: T-indipendente



*risposta scarsa o assente al di sotto dei due anni di età*

- necessità di richiami ogni (3) 5 anni  
*(differenze a seconda dei gruppi considerati)*
- può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini (i.e. antinfluenzale) senza variazioni né di titolo anticorpale né di effetti collaterali
- non induce memoria immunologica
- è un **vaccino costo-efficace e (potenzialmente) “cost-saving”** per i soggetti  $\geq 65$  aa. (introdotto in Medicare fin dal 1981)

# Risposta immunitaria al vaccino coniugato



Il complesso Ag-carrier determina una risposta T-dipendente, con conseguente creazione di una "memoria immunitaria" e la produzione non solo di IgM ma anche di IgA e IgG.

# PPV23 versus PCV13: clinical aspects



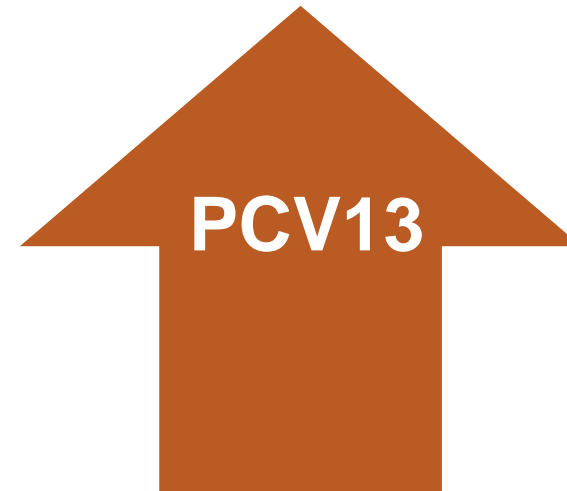
**PPV23**

**PPV23:** protegge contro le malattie invasive MA

- Efficacia non definita contro la polmoniti non-batteriemiche
- Scarsa risposta anticorpale nei bambini piccoli
- Non induce memoria immunologica, protezione a breve termine
- Iporisposta alla rivaccinazione
- Non riduce io portatore nasofaringeo

**PCV13:**

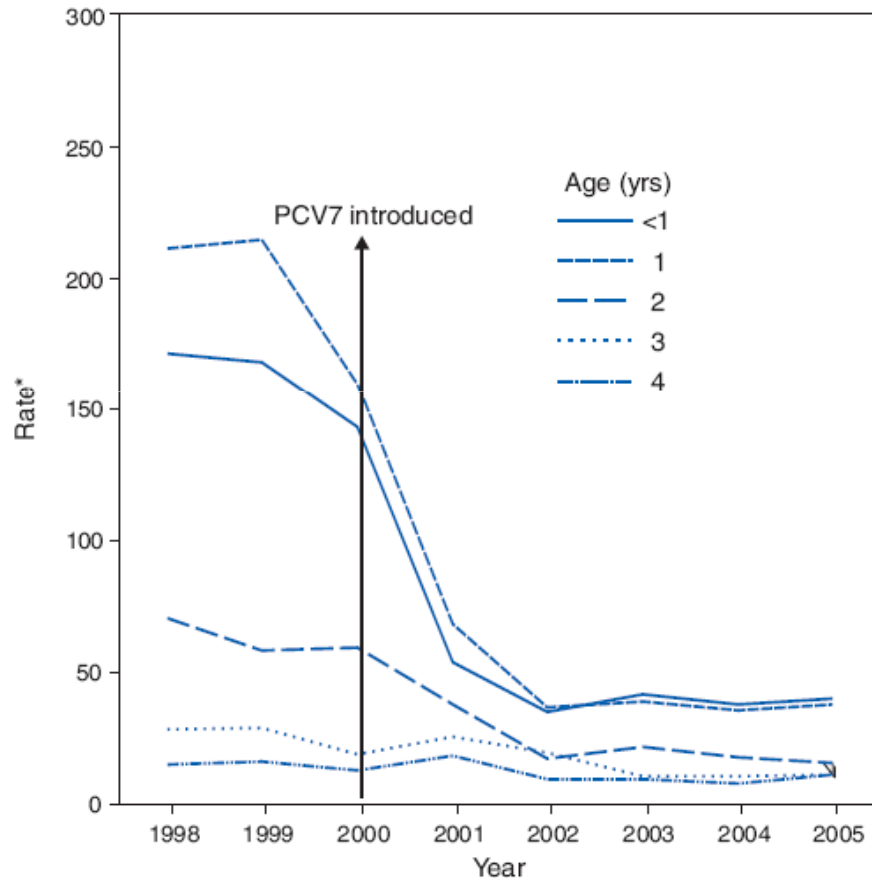
- Efficace nei bambini piccoli
- Induce memoria immunologica
- Riduce i portatori nasofaringei
- Induce immunità di gregge



**PCV13**

Impatto della vaccinazione antipneumococcica

# Impatto del Vaccino Pneumococcico Coniugato 7-valente (PCV7) sulla IPD - USA



\* Per 100,000 population.

† California (one county); the state of Connecticut; Georgia (20 counties); Maryland (six counties); Minnesota (seven counties); New York (seven counties); Oregon (three counties); and Tennessee (four counties).

in bambini <5 anni prima e dopo  
(ABC surveillance, 8 Stati†, 1998-2005, USA)

2007, incidenza IPD in bambini <5 anni (ABCs, 10 Stati, Usa):

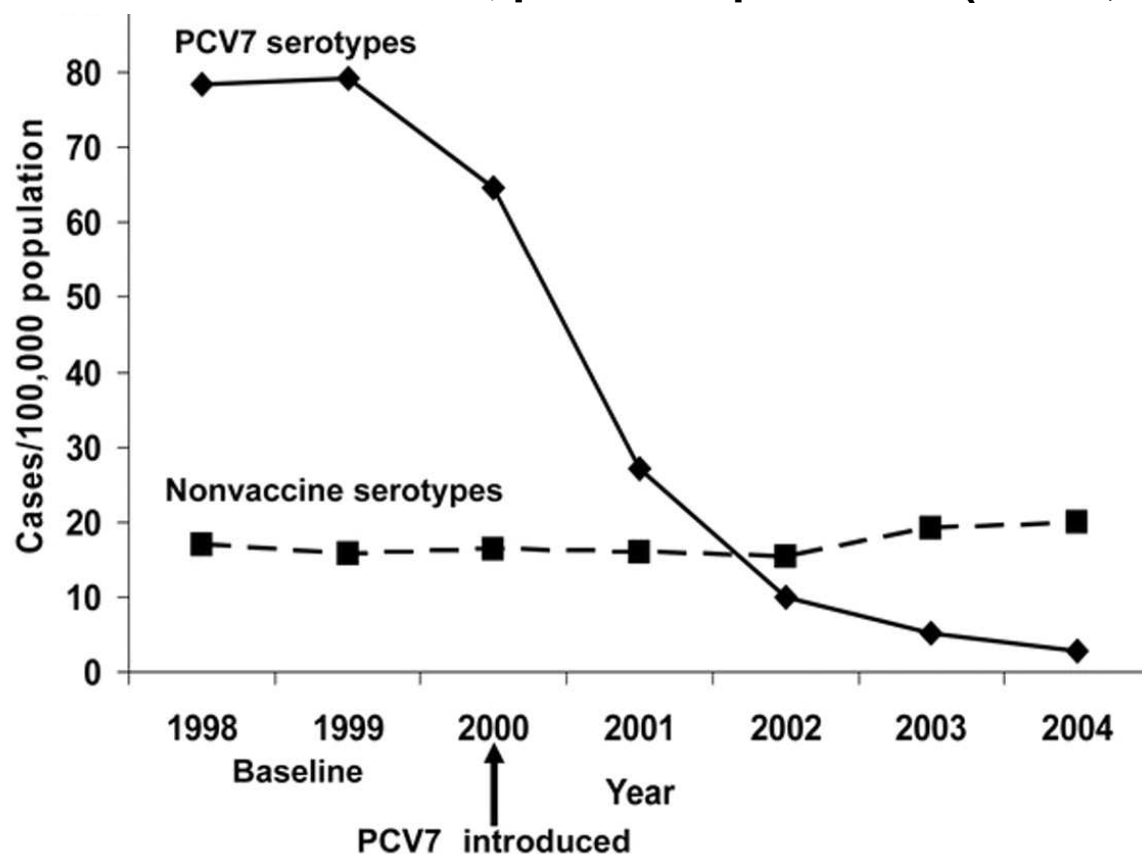
- ↓ del 76% dall'introduzione di PCV7
- Più elevata in bambini <12 mesi (40,4 x100.000) e tra 12-23 mesi (31,2 x100.000)
- Diminuisce in bambini tra 24-59 mesi per ogni anno addizionale di età

CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Mar 12;59(9):253-7.

CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(6):144-8.

# Impatto di PCV7 sulla IPD – USA

Incidenza di IPD da sierotipi vaccinali e non vaccinali, prima e dopo l'introduzione di PCV7, per sierotipo e anno (ABCs, 8 Stati†, 1998-2004, USA)



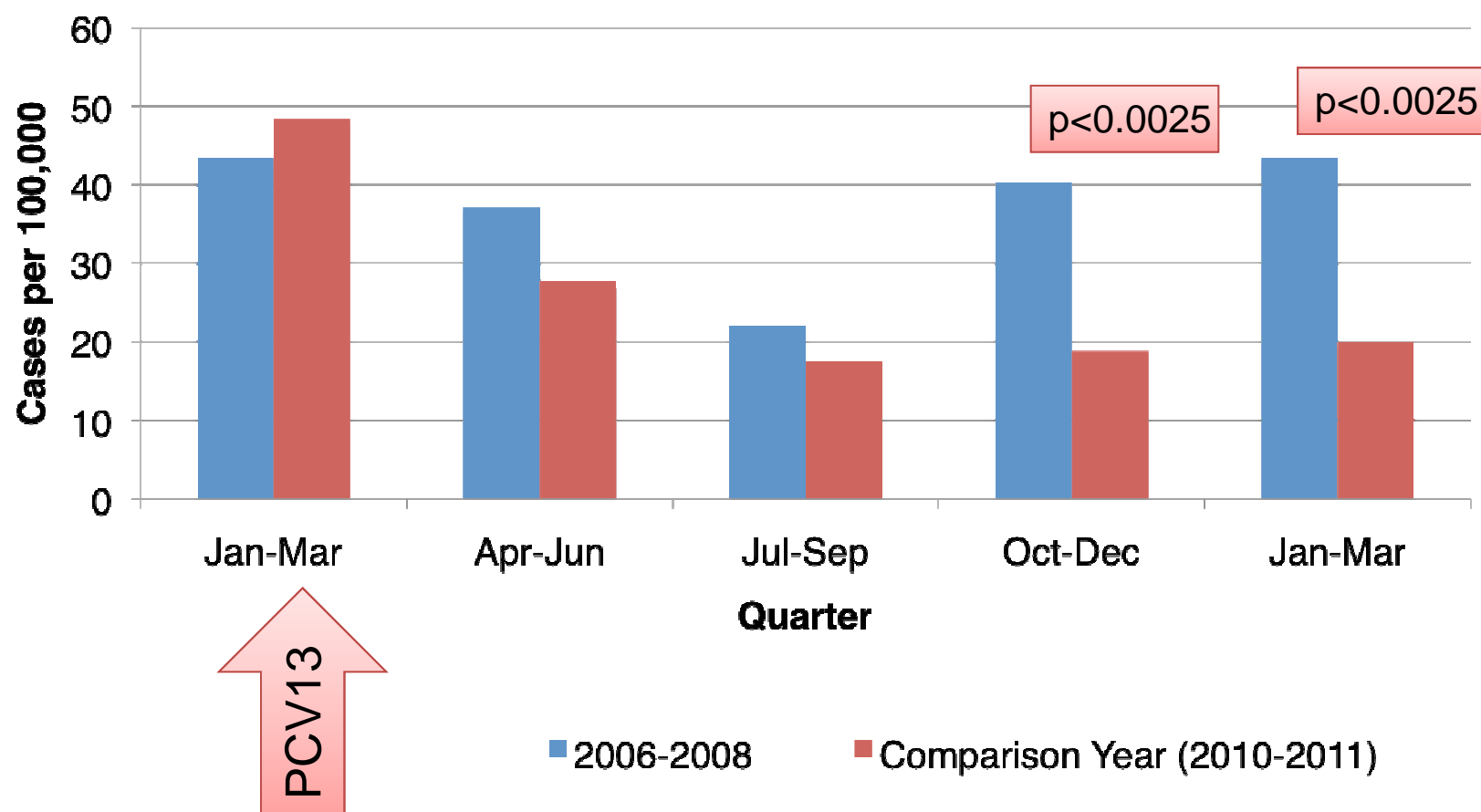
2007, incidenza IPD in bambini <5 anni (ABCs, 10 Stati, Usa):

- ↑ da sierotipi non contenuti in PCV7, particolarmente 19A (42% dei casi)
- 64% dei casi da sierotipi contenuti in PCV13

CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Mar 12;59(9):253-7.

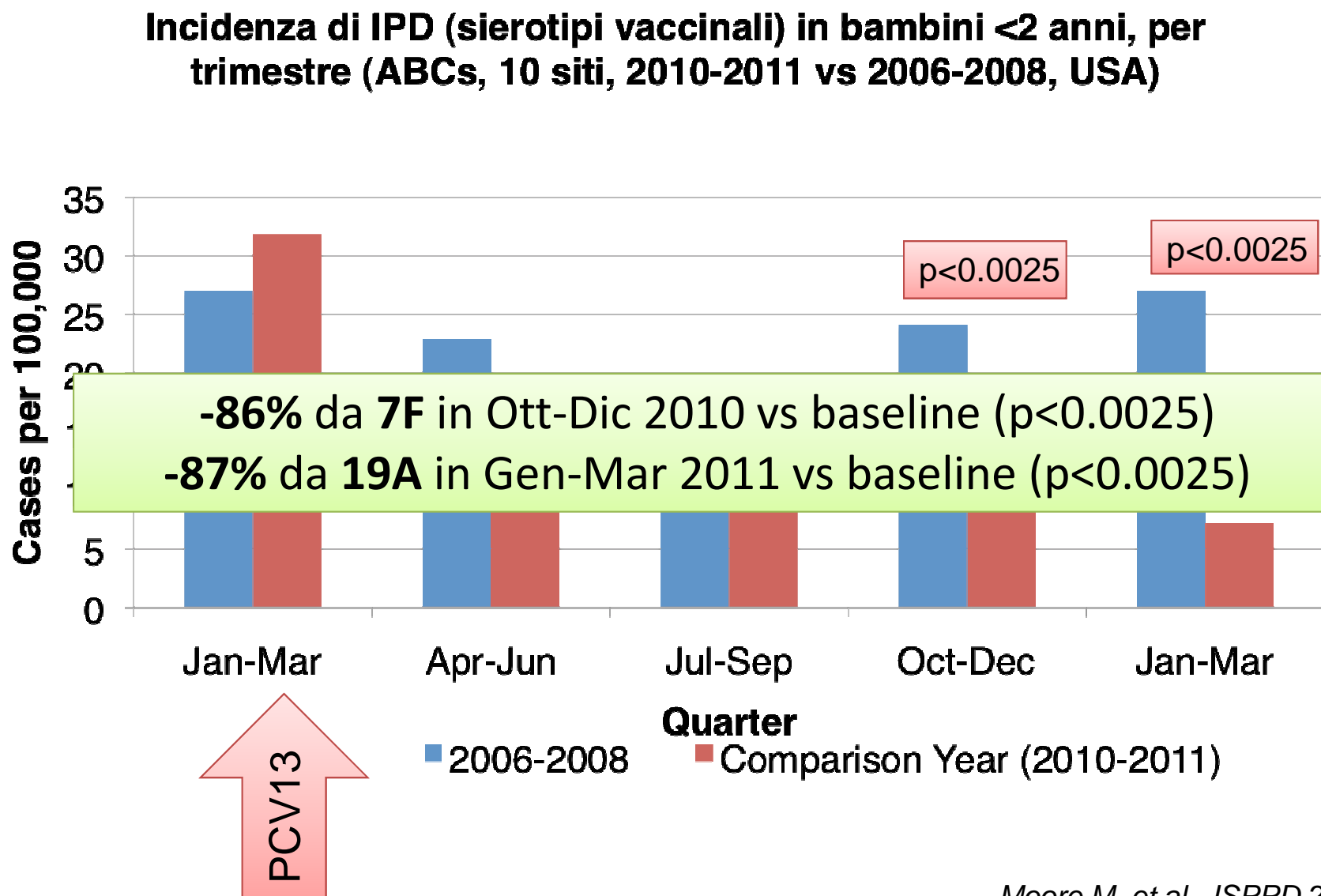
# Impatto del Vaccino Pneumococcico Coniugato 13-valente (PCV13) sulla IPD – USA

Incidenza di IPD (tutti i sierotipi) in bambini <2 anni, per trimestre (ABCs, 10 siti, 2010-2011 vs 2006-2008, USA)





## Impatto di PCV13 sulla IPD – USA

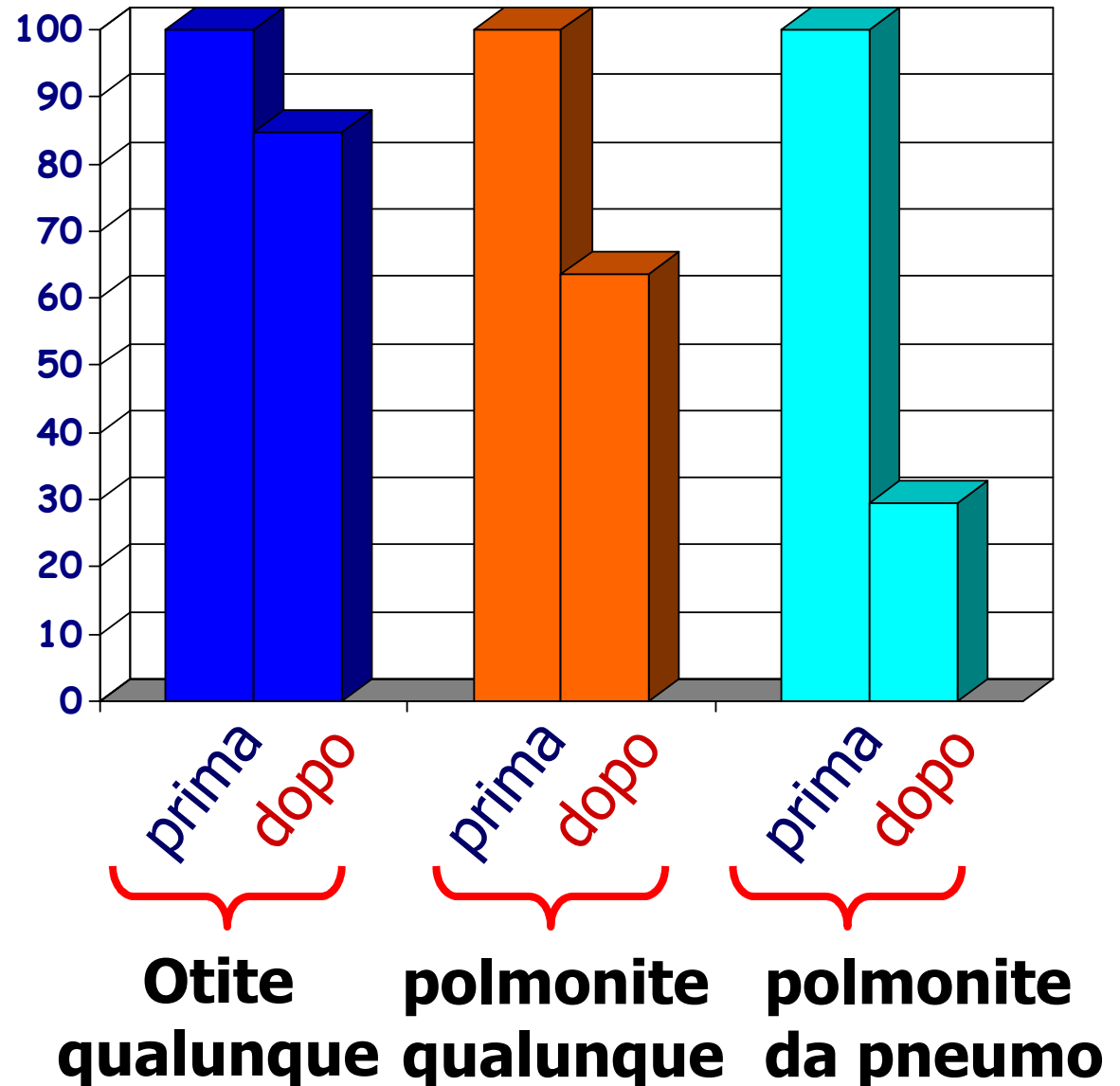


# Cosa è avvenuto in Italia ?

Riduzione  
percentuale dei casi  
di

Otite  
Polmonite  
Polmonite da  
pneumo

**Durando P,  
et al. Vaccine 2009**



# **STRATEGIE VACCINALI**

# Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)



Anni 1997-1998

Disponibile anche in Italia un vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente per l'anziano

- Alcune Regioni avviano l'offerta della vaccinazione negli anni 2000/2001
- Viene essenzialmente affidata ai MMG con il suggerimento di cogliere l'occasione opportuna della vaccinazione influenzale stagionale
- Comincia ad essere raccomandata nelle annuali Circolari Ministeriali diramate per la "*Prevenzione e controllo dell'influenza*" a partire dalla stagione 2003-2004
- Scarsa attenzione alla necessità della rivaccinazione indicata a distanza di 5 anni dalla prima.
- Bassa adesione da parte dei candidati alla vaccinazione a causa di una debole attività di promozione

# Vaccinazione Influenza e Pneumococco

Copertura vaccinale in otto Paesi europei

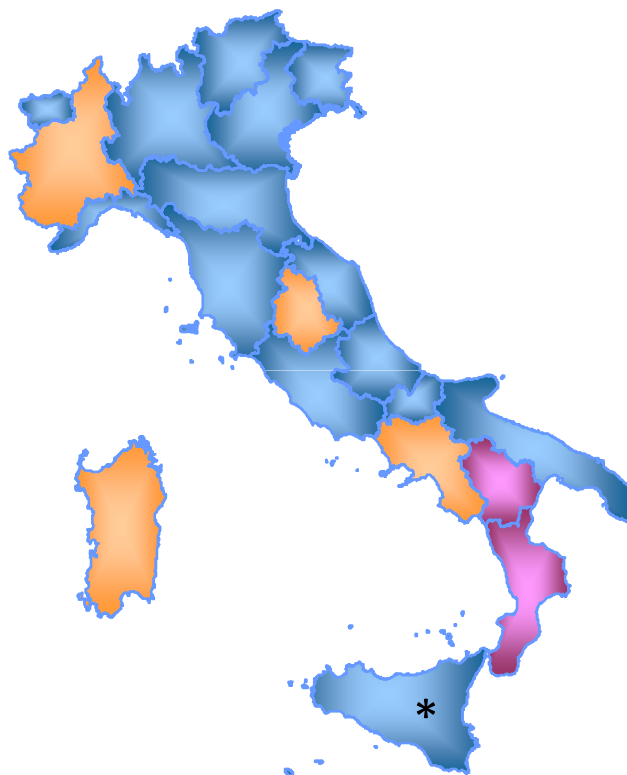
PAESE	Influenza			PPV		
	>60%	11-59%	≤10%	>60%	11-59%	≤10%
Belgio	X					X
Francia	X					X
Germania	X				X	
<b>Italia</b>	<b>X</b>					<b>X</b>
Paesi Bassi	X					X
Portogallo		X				X
Spagna		X			X	
Gran Bretagna	X			X		

Holm MV, et al. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2008;1:215-221.

CIA World Factbook, 2009. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>. Accesso 2009.

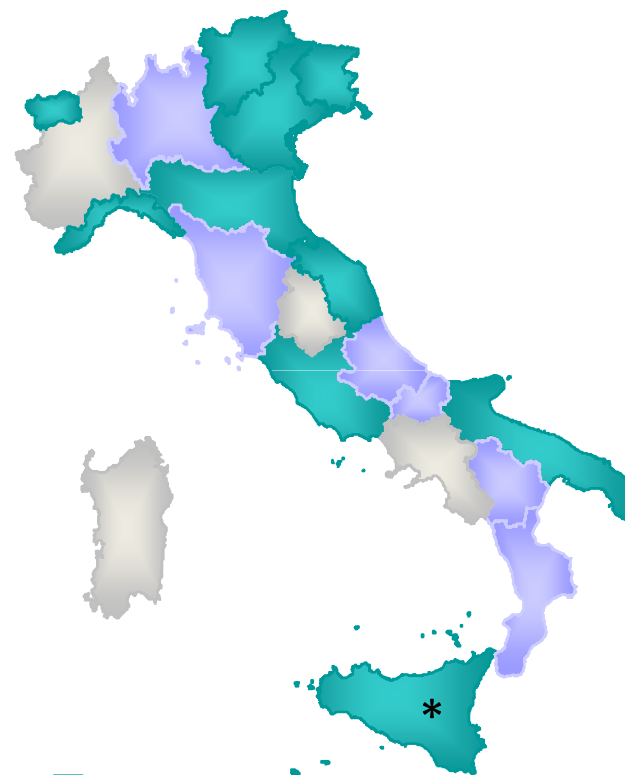
# Lo stato attuale della vaccinazione pneumococcica in Italia

## Strategie di Offerta



- > 64 anni e soggetti a rischio
- > 64 anni
- Soggetti a rischio

## Modalità di Offerta



- Attiva e gratuita
- Gratuita su richiesta
- Nessuna offerta

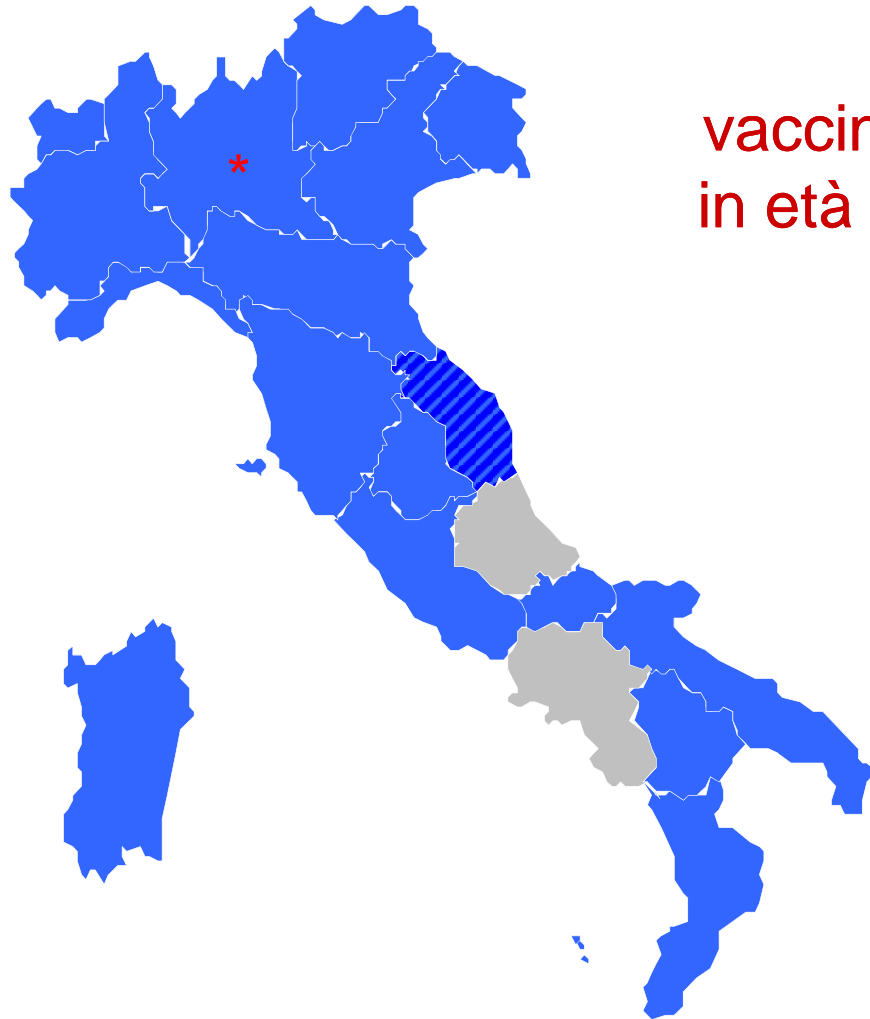
\* Il dato si riferisce a 4 delle 9 aziende sanitarie provinciali

## Lo stato attuale della vaccinazione pneumococcica in Italia




Regione	2004	2005	2006	2007	2008
Basilicata	3.7%	11.2%	13.3%	8.2%	7.3%
Friuli Venezia Giulia	50%*				
Lombardia		2.69%	1.47%	1.73%	1.52%
Marche	0.70%	0.87%	1.19%	2.09%	0.94%**
Molise			3.97%	3.98%	2.70%
Puglia	3.63%	4.36%	8.05%	7.11%	
Veneto	8%	8.5%			
Provincia Autonoma di Trento	10.2%	12.1%	11.1%	10.1%	11.5%

**Tabella 1.** Coperture vaccinali per vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente nei soggetti di età superiore ai 64 anni, 2004-2008.      \*dato medio 2004-2009      \*\*dato parziale

# Raccomandazioni regionali In Italia per la vaccinazione pneumococcica in età pediatrica (eptavalente)



## Modalità di offerta

-  Gratuita e attiva per tutti i nuovi nati
-  Gratuita per i bambini in comunità, copayment per gli altri
-  A tutti i nuovi nati ma con ticket
- \* Lombardia: offerta gratuita ma non attiva

*Dati aggiornati a gennaio 2010*



# Il vaccino coniugato PCV13

Introduzione del  
vaccino coniugato PCV13

Autorizzazione nazionale all'immissione in  
commercio



APRILE 2010

**INDICAZIONI:** impiego nei  
neonati e bambini di età  
compresa tra 6 settimane  
e 5 anni

# Vaccinazione pneumococcica in Italia, per gruppi di rischio: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014

La vaccinazione antipneumococcica è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- da alcoolismo
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso
- fistole liquorali
- anemia falciforme e talassemia,
- immunodeficienze congenite o acquisite,
- asplenia anatomica o funzionale,
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- neoplasie diffuse
- trapianto d'organo o di midollo
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- HIV positivi,
- portatori di impianto cocleare.





# Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014

## Obiettivo n° 3

Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni prioritarie per la popolazione generale

➔ ***Raggiungimento e Mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali >95% per la vaccinazione antipneumococcica***

# Il vaccino coniugato PCV13

Revisione RCP  
vaccino coniugato PCV13



OTTOBRE 2011

**INDICAZIONI:** impiego  
negli adulti di 50 anni  
e oltre

***Un'occasione  
per ricercare  
nuovi approcci?***



# Le prime decisioni di alcune Regioni

**Sicilia**: offerta attiva della vaccinazione anti-pneumococco (PCV13, PPV23) nei soggetti a rischio o di età pari o superiore a 65 anni (Coorti 65 e 70 anni )



REGIONE SICILIA



REGIONE PUGLIA

**Puglia**: offerta attiva a tre coorti di nascita (65, 70 e 75), in modo da coprire nell'arco di 5 anni la fascia d'età 65-80 anni; promozione e offerta gratuita del vaccino garantita anche **a tutti i soggetti over 75.**

# Conclusioni

- I vaccini coniugati contro Hib, pneumococco e meningococco C hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo nel prevenire le infezioni invasive sia nei vaccinati che in soggetti non immunizzati, grazie al fenomeno dell'immunità di gregge
- Mentre la copertura vaccinale per Hib è ormai attestata su valori superiori all'85% nelle coorti di nuovi nati grazie all'effetto di trascinamento dei vaccini esavalenti, le strategie vaccinali contro pneumococco e meningococco sono ancora differenziate nelle varie Regioni
- La Regione Toscana, sulla base dei propri dati epidemiologici, è stata la prima regione italiana ad introdurre una vaccinazione di routine di tutti i nuovi nati contro meningococco C (+ *catch-up* fino a 6 anni)