I Vaccini:

Sicurezza per i Cittadini e Risparmio per il S.S.N.

Focus sulla meningite meningococcica

Martedì 12 Maggio 2009 ore 08.30 – 13.00

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini - Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

SORVEGLIANZA NAZIONALE DELLE MALATTIE INVASIVE DA MENINGOCOCCO

Dott.ssa Paola Mastrantonio
Dipartimento Malattie Infettive,Parassitarie ed Immunomediate
Istituto Superiore di Sanità

Le meningiti e le sepsi da meningococco sono malattie batteriche invasive più comuni in età pediatrica e tra gli adolescenti con circa il 65% dei casi segnalati ogni anno in questi due gruppi. Il loro grave quadro clinico, con esiti a volte drammatici, le rende malattie molto temute. Per questo, l'intervento di sanità pubblica deve prevedere tutte le possibili azioni efficaci per prevenire gli eventuali casi secondari e deve mettere in atto piani di profilassi attiva da offrire alle classi di età più a rischio. Il meningococco (*Neisseria meningitidis*) è un ospite frequente delle prime vie respiratorie dell'uomo e solo raramente provoca la malattia.

Dal punto di vista clinico, i sintomi della meningite meningococcica non sono distinguibili da quelli delle meningiti causate da altri batteri (ad esempio pneumococco), e nel 10-20% dei casi questo germe può causare delle forme settiche rapidamente ingravescenti, con un decorso fulminante che, nonostante l'adeguata terapia, può portare al decesso in poche ore.
In Italia, l'incidenza delle malattie invasive da meningococco è 3-4 casi ogni 1.000.000 di abitanti (circa 200 casi) rispetto ad una media europea di 14/1.000.000. E'presente una forte stagionalità con picchi in inverno e primavera. La letalità è del 12% circa, simile a quanto osservato in altri paesi occidentali.

Sin dal 1994 nel nostro Paese esiste un programma di sorveglianza istituito dal Ministero della Sanità e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità con la partecipazione di tutte le Regioni e Province Autonome che attraverso la rete dei laboratori ospedalieri e delle ASL permette di conoscere dati epidemiologici e microbiologici annuali con informazioni dettagliate anche sulle caratteristiche del microrganismo, indispensabili queste ultime per orientare le scelte di profilassi vaccinale sul territorio.

Infatti la sorveglianza nazionale permette di conoscere: l'incidenza nazionale e per regione con dati aggiornati trimestralmente e per anno per decisioni di prevenzione attiva; le fasce d'età più colpite per singolo agente patogeno per corretta applicazione scheda vaccinale; i sierogruppi di meningococco più frequenti nel Paese e per regione al fine di un'appropriata prevenzione attiva con vaccini attuali o futuri; l'eventuale introduzione nel territorio di nuovi sierogruppi; la circolazione di cloni di meningococco ipervirulenti; le caratteristiche dei ceppi coinvolti in cluster o outbreak.

Attualmente sono disponibili vaccini contro i meningococchi di sierogruppo A, C, Y e W135, mentre ancora non esistono vaccini per prevenire le meningiti da sierogruppo B. Solo il vaccino contro il gruppo C è efficace già nel primo anno di vita, ed è stata introdotto per tutti i nuovi nati in nazioni ad elevata incidenza .

In Italia la vaccinazione antimeningococcica è stata raccomandata nel piano vaccinale 2005-2007. Da allora ogni regione ha accolto la raccomandazione a secondo della propria priorità, determinando quindi un quadro di copertura vaccinale della popolazione infantile non omogeneo sul territorio nazionale.

Infine i dati della sorveglianza raccolti a livello nazionale confluiscono in una banca dati a livello europeo coordinata dall'European Centre for Disease Control (ECDC) di Stoccolma che stima l'incidenza della malattia in Europa, prevede la possibilità di epidemie trans-nazionali e fornisce un'allerta su focolai epidemici in atto.

Sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco

Paola Mastrantonio

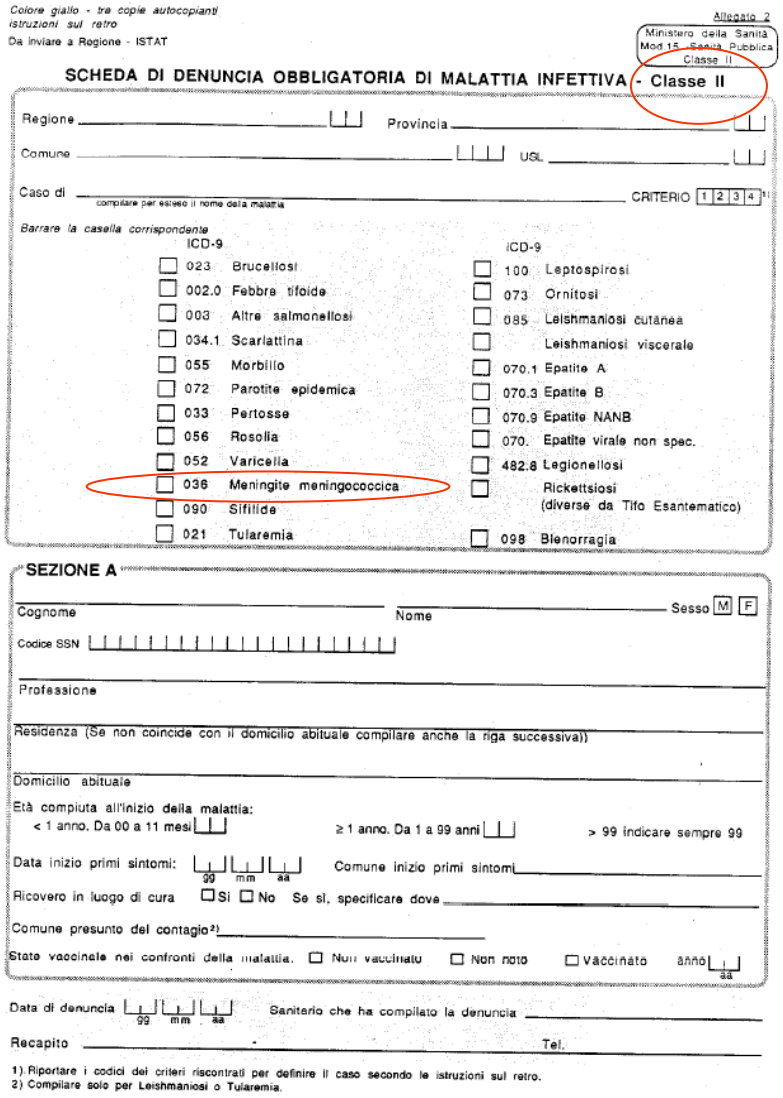
Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Istituto Superiore di Sanità

Sala delle Conferenze di Palazzo Marini – Camera dei Deputati

Roma 12 maggio 2009

Notifica Obbligatoria per meningite meningococcica



Colore giallo - tre copie autocopianti
istruzioni sul retro
Da inviare a Regione - ISTAT

Allegato 2
Ministero della Sanità
Mod.15 - Sanità Pubblica
Classe II

SCHEDA DI DENUNCIA OBBLIGATORIA DI MALATTIA INFETTIVA - Classe II

Regione ____ Provincia ____

Comune ____ USL ____

Caso di ____ (compilare per esteso il nome della malattia) CRITERIO 1 2 3 4 [1]

Barrare la casella corrispondente

ICD-9		ICD-9	
☐ 023	Brucellosi	☐ 100	Leptospirosi
☐ 002.0	Febbre tifoide	☐ 073	Ornitosi
☐ 003	Altre salmonellosi	☐ 085	Leishmaniosi cutanea
☐ 034.1	Scarlattina	☐	Leishmaniosi viscerale
☐ 055	Morbillo	☐ 070.1	Epatite A
☐ 072	Parotite epidemica	☐ 070.3	Epatite B
☐ 033	Pertosse	☐ 070.9	Epatite NANB
☐ 056	Rosolia	☐ 070.	Epatite virale non spec.
☐ 052	Varicella	☐ 482.8	Legionellosi
☐ 036	Meningite meningococcica	☐	Rickettsiosi (diverse da Tifo Esantematico)
☐ 090	Sifilide		
☐ 021	Tularemia	☐ 098	Blenorragia

SEZIONE A

Cognome ____ Nome ____ Sesso M F

Codice SSN

Professione

Residenza (Se non coincide con il domicilio abituale compilare anche la riga successiva))

Domicilio abituale

Età compiuta all'inizio della malattia:
< 1 anno. Da 00 a 11 mesi ☐ ≥ 1 anno. Da 1 a 99 anni ☐ > 99 indicare sempre 99

Data inizio primi sintomi: gg mm aa Comune inizio primi sintomi ____

Ricovero in luogo di cura ☐ Si ☐ No Se sì, specificare dove ____

Comune presunto del contagio[2] ____

Stato vaccinale nei confronti della malattia. ☐ Non vaccinato ☐ Non noto ☐ Vaccinato anno aa

Data di denuncia gg mm aa Sanitario che ha compilato la denuncia ____

Recapito ____ Tel.

1) Riportare i codici dei criteri riscontrati per definire il caso secondo le istruzioni sul retro.
2) Compilare solo per Leishmaniosi o Tularemia.

D.M. 15 dicembre 1990 (1).
Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. (1) Pubblicato nella Gazz. Uff. 8 gennaio 1991, n. 6.

Decreta

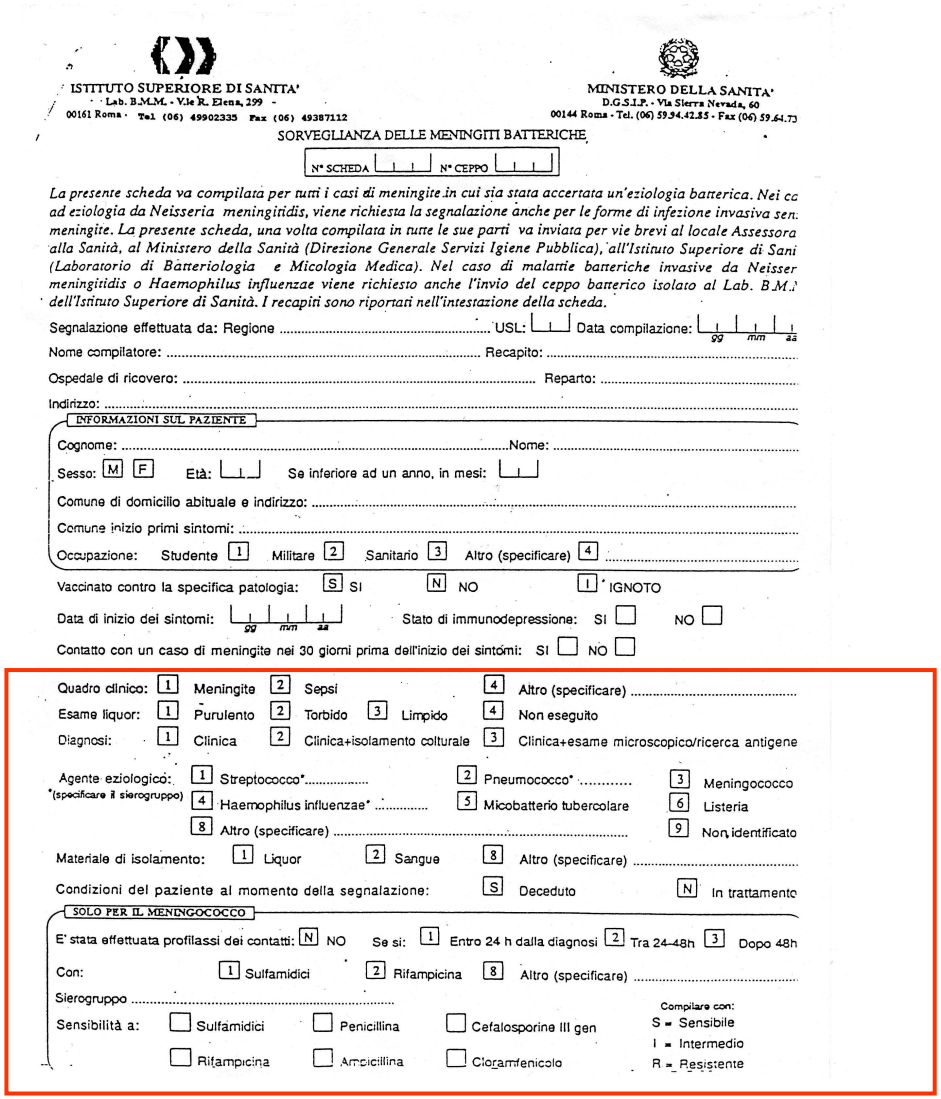
1. Ai sensi e per gli effetti degli articoli 253 e 254 del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, permane l'obbligo di notifica, da parte del medico, di tutti i casi di malattie diffusive pericolose per la salute pubblica.

Quali informazioni?

La sorveglianza nazionale delle meningiti batteriche esistente dal 1994

(Circolari del Ministero della Sanità del 29 Dicembre 1993 e del 27 Luglio 1994)

richiede la segnalazione mediante apposita scheda ed invio del ceppo all'ISS.



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
Lab. B.M.M. - V.le R. Elena, 299 -
00161 Roma - Tel (06) 49902335 Fax (06) 49387112

MINISTERO DELLA SANITA'
D.G.S.I.P. - Via Sierra Nevada, 60
00144 Roma - Tel. (06) 59.94.42.85 - Fax (06) 59.61.73

SORVEGLIANZA DELLE MENINGITI BATTERICHE

N° SCHEDA ⌊_⌋⌊_⌋ N° CEPPO ⌊_⌋⌊_⌋

La presente scheda va compilata per tutti i casi di meningite in cui sia stata accertata un'eziologia batterica. Nei ca ad eziologia da Neisseria meningitidis, viene richiesta la segnalazione anche per le forme di infezione invasiva sen meningite. La presente scheda, una volta compilata in tutte le sue parti va inviata per vie brevi al locale Assessora alla Sanità, al Ministero della Sanità (Direzione Generale Servizi Igiene Pubblica), all'Istituto Superiore di Sani (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica). Nel caso di malattie batteriche invasive da Neisser meningitidis o Haemophilus influenzae viene richiesto anche l'invio del ceppo batterico isolato al Lab. B.M. dell'Istituto Superiore di Sanità. I recapiti sono riportati nell'intestazione della scheda.

Segnalazione effettuata da: Regione ..... USL: ⌊_⌋⌊_⌋ Data compilazione: ⌊_⌋⌊_⌋ gg ⌊_⌋⌊_⌋ mm ⌊_⌋⌊_⌋ aa

Nome compilatore: ..... Recapito: .....

Ospedale di ricovero: ..... Reparto: .....

Indirizzo: .....

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

Cognome: ..... Nome: .....

Sesso: [M] [F] Età: ⌊_⌋⌊_⌋ Se inferiore ad un anno, in mesi: ⌊_⌋⌊_⌋

Comune di domicilio abituale e indirizzo: .....

Comune inizio primi sintomi: .....

Occupazione: Studente [1] Militare [2] Sanitario [3] Altro (specificare) [4] .....

Vaccinato contro la specifica patologia: [S] SI [N] NO [I] IGNOTO

Data di inizio dei sintomi: ⌊_⌋⌊_⌋ gg ⌊_⌋⌊_⌋ mm ⌊_⌋⌊_⌋ aa Stato di immunodepressione: SI ☐ NO ☐

Contatto con un caso di meningite nei 30 giorni prima dell'inizio dei sintomi: SI ☐ NO ☐

Quadro clinico: [1] Meningite [2] Sepsi [4] Altro (specificare) .....

Esame liquor: [1] Purulento [2] Torbido [3] Limpido [4] Non eseguito

Diagnosi: [1] Clinica [2] Clinica+isolamento colturale [3] Clinica+esame microscopico/ricerca antigene

Agente eziologico: [1] Streptococco* ..... [2] Pneumococco* ..... [3] Meningococco
(specificare il sierogruppo) [4] Haemophilus influenzae ..... [5] Micobatterio tubercolare [6] Listeria
[8] Altro (specificare) ..... [9] Non identificato

Materiale di isolamento: [1] Liquor [2] Sangue [8] Altro (specificare) .....

Condizioni del paziente al momento della segnalazione: [S] Deceduto [N] In trattamento

SOLO PER IL MENINGOCOCCO

E' stata effettuata profilassi dei contatti: [N] NO Se si: [1] Entro 24 h dalla diagnosi [2] Tra 24-48h [3] Dopo 48h

Con: [1] Sulfamidici [2] Rifampicina [8] Altro (specificare) .....

Sierogruppo .....

Sensibilità a: ☐ Sulfamidici ☐ Penicillina ☐ Cefalosporine III gen
☐ Rifampicina ☐ Ampicillina ☐ Cloramfenicolo

Compilare con:
S = Sensibile
I = Intermedio
R = Resistente

Rapporti informativi ISS

- **On line** sul sito:
  http://www.simi.iss.it/meningite_batterica.htm
  con aggiornamenti periodici trimestrali

- **Rapporto cartaceo**

  1 volta l'anno a tutti i responsabili dei laboratori di microbiologia,alle direzioni sanitarie e agli assessorati regionali

- In Italia, le informazioni circa la reale frequenza delle infezioni causate da altri patogeni quali pneumococco, emofilo, ecc… fino al 2006 erano limitate, poiché il sistema di monitoraggio era rivolto al solo quadro clinico di meningite

- E’ noto invece che le meningiti rappresentano la “punta dell’iceberg” delle malattie batteriche invasive, e che costituiscono, soprattutto per alcuni patogeni, solo una minima percentuale dei casi totali

- Dal punto di vista clinico, meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche presentano una sintomatologia scarsamente specifica per singolo agente patogeno. L'accertamento eziologico è quindi di estrema importanza, non solo per la terapia del paziente ma anche per una eventuale profilassi dei contatti

La sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive

- Il sistema di sorveglianza delle meningiti batteriche è stato ampliato dal 2007 a tutte le malattie invasive utilizzando la struttura organizzativa preesistente
- La precedente scheda di raccolta individuale dei dati è stata quindi modificata includendo le informazioni su tutte le infezioni invasive causate da meningococco, emofilo e pneumococco
- Un nuovo sistema informativo via web permette oggi la trasmissione dei dati e la loro condivisione tra ISS, Ministero, e Regioni, ottimizzando la disponibilità di informazioni e la qualità del dato finale
- Per il miglioramento della diagnostica,ed in particolare della tipizzazione dei ceppi, e per la razionalizzazione del loro invio al laboratorio di riferimento nazionale presso l'ISS, è stato prevista l'individuazione in ogni regione di un laboratorio di riferimento

Flusso dei dati

- I sanitari che effettuano la diagnosi compilano la scheda di segnalazione che viene trasmessa entro 12 ore alla ASL competente (via fax o e-mail)
- La ASL competente verifica la completezza dei dati e li registra sul *database* nazionale via web
- L'accesso a tale *database* è protetto da password, e l'accesso ai dati è 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
- Nelle Regioni che non hanno ancora attivato l'accesso on-line, la ASL trasmette per fax, entro 7 giorni, copia della scheda ricevuta alla Regione, all'ISS ed al Ministero

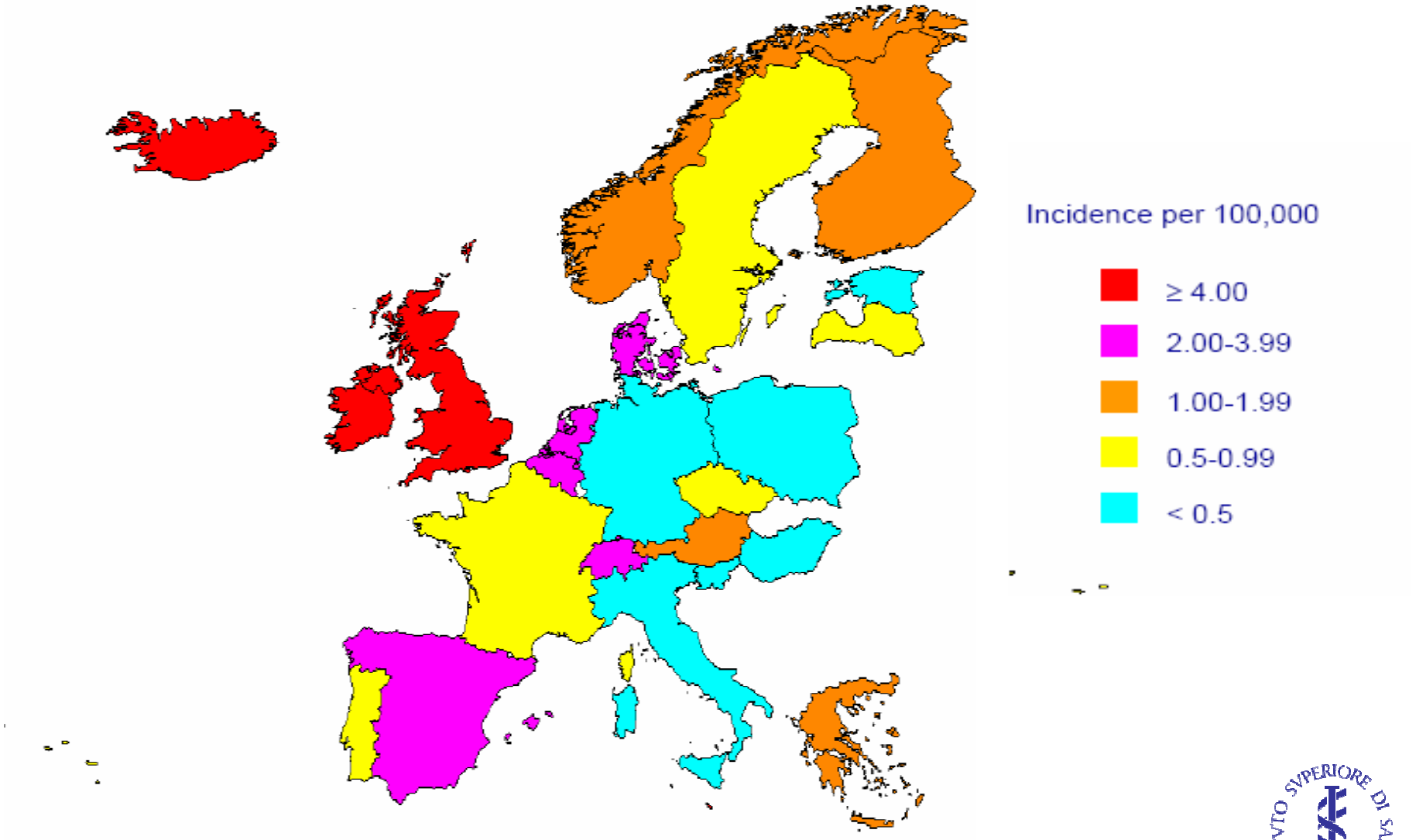
Obbiettivi della sorveglianza

- Gli obbiettivi del sistema di sorveglianza ,relativamente alle malattie invasive causate da meningococco, pneumococco ed emofilo,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. stimare la quota di queste infezioni invasive prevenibili da vaccino
  5. indagare i casi di fallimento vaccinale

Incidenza di MBI da meningococco in Europa

Fonte: ECDC (report 2007)



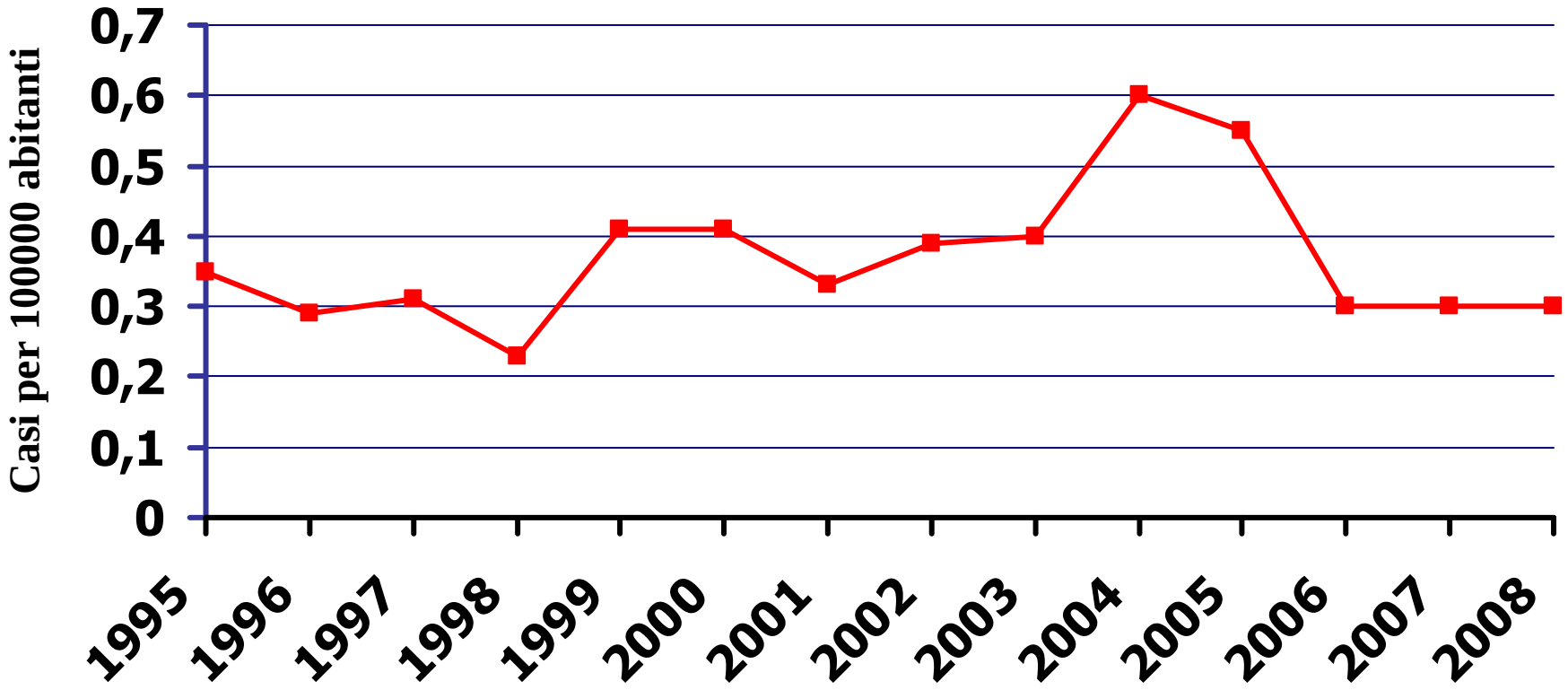
Diversità dei meningococchi in Europa

- **Sierogruppo B, C sono i più frequenti**
- **Sierogruppo C,** associato ad un più alta letalità in tutte le fasce di età. I due sierotipi più frequenti sono C2a e C2b
- **Sierogruppo B**

  elevato numero di differenti combinazioni fenotipiche

e la situazione in Italia ?

Incidenza di Malattie Invasive da Meningococco in Italia



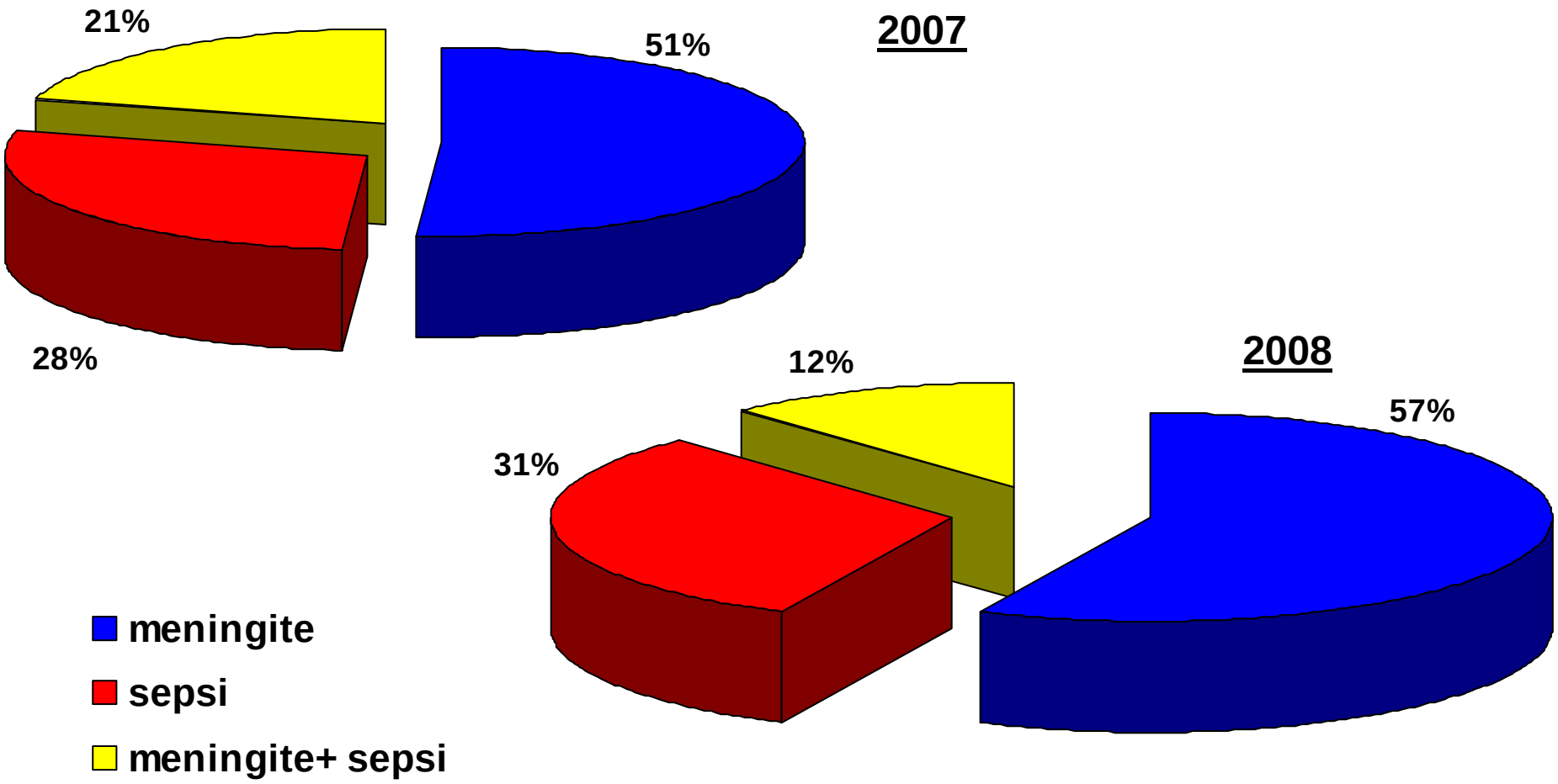
Incidenza 2008

- **incidenza** **0,3 /100.000**

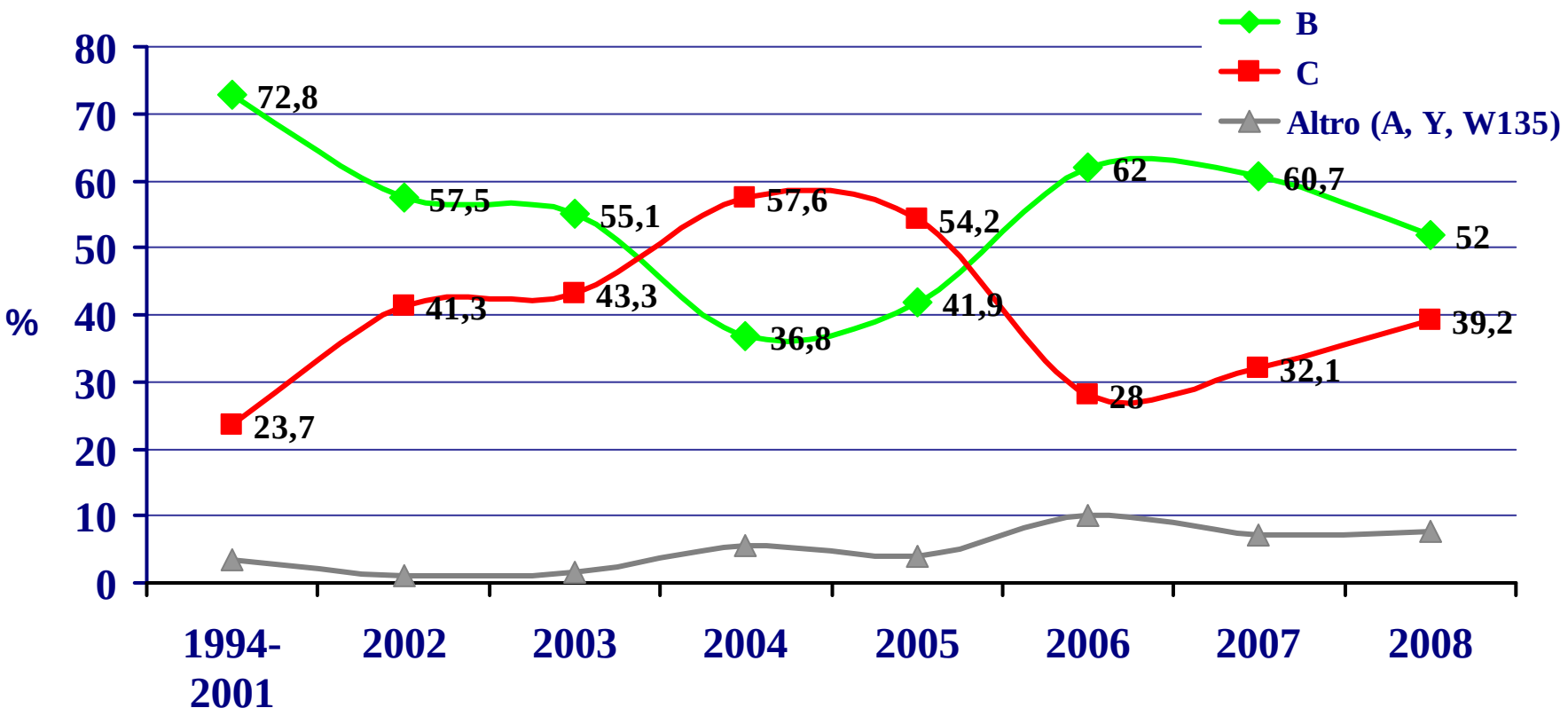
- **bambini < 1 anno** **4,1/100.000**
- **bambini tra 1-4 anni** **1/100.000**
- **15-24 anni** **0,7/100.000**

Letalità ~ 12% nel 2007 "*considerata a livello EU relativamente alta*" *(il range EU è tra 0,38-16%)*

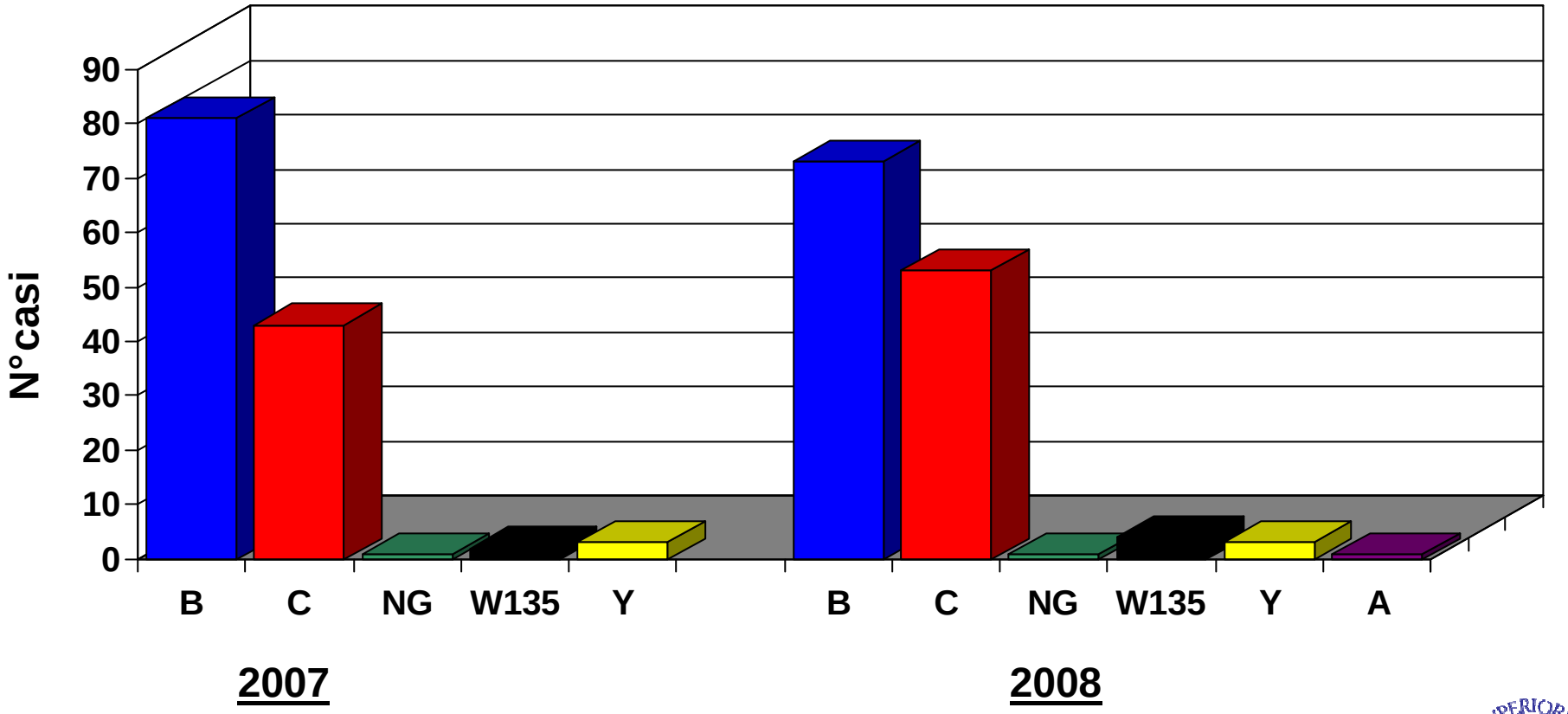
Malattia Invasiva da meningococco: quadro clinico



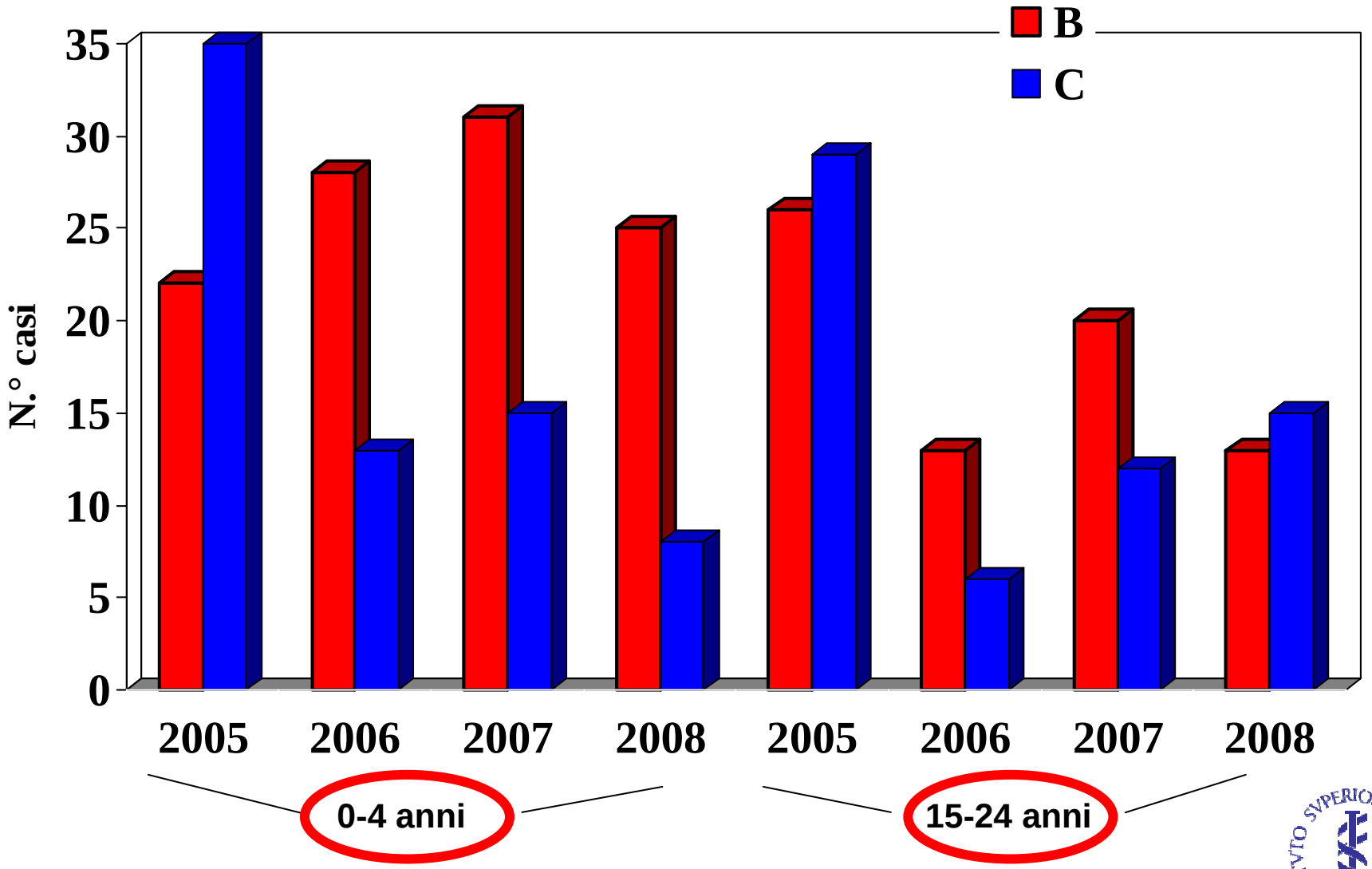
Variazioni nella proporzione di meningococchi di sierogruppo B e C circolanti in Italia



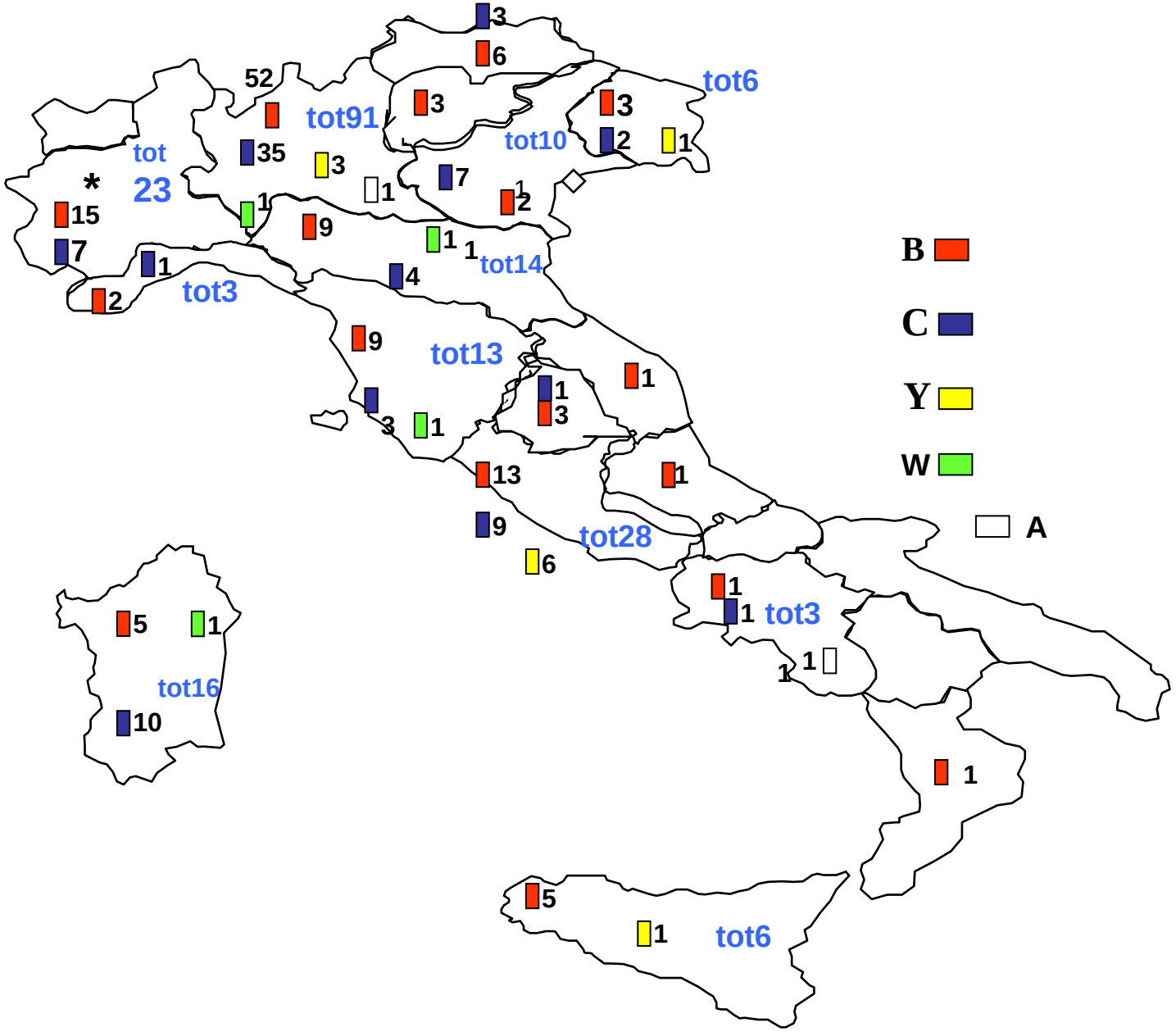
Distribuzione dei sierogruppi di meningococco negli anni 2007-2008



Casi di sierogruppo B e C isolati da pazienti appartenenti a classi di età a maggior rischio di infezione



Ceppi di meningococco inviati all'ISS 2007-2008 (tot. 237)



Caratterizzazione fenotipica

Si utilizzano anticorpi policlonali e monoclonali

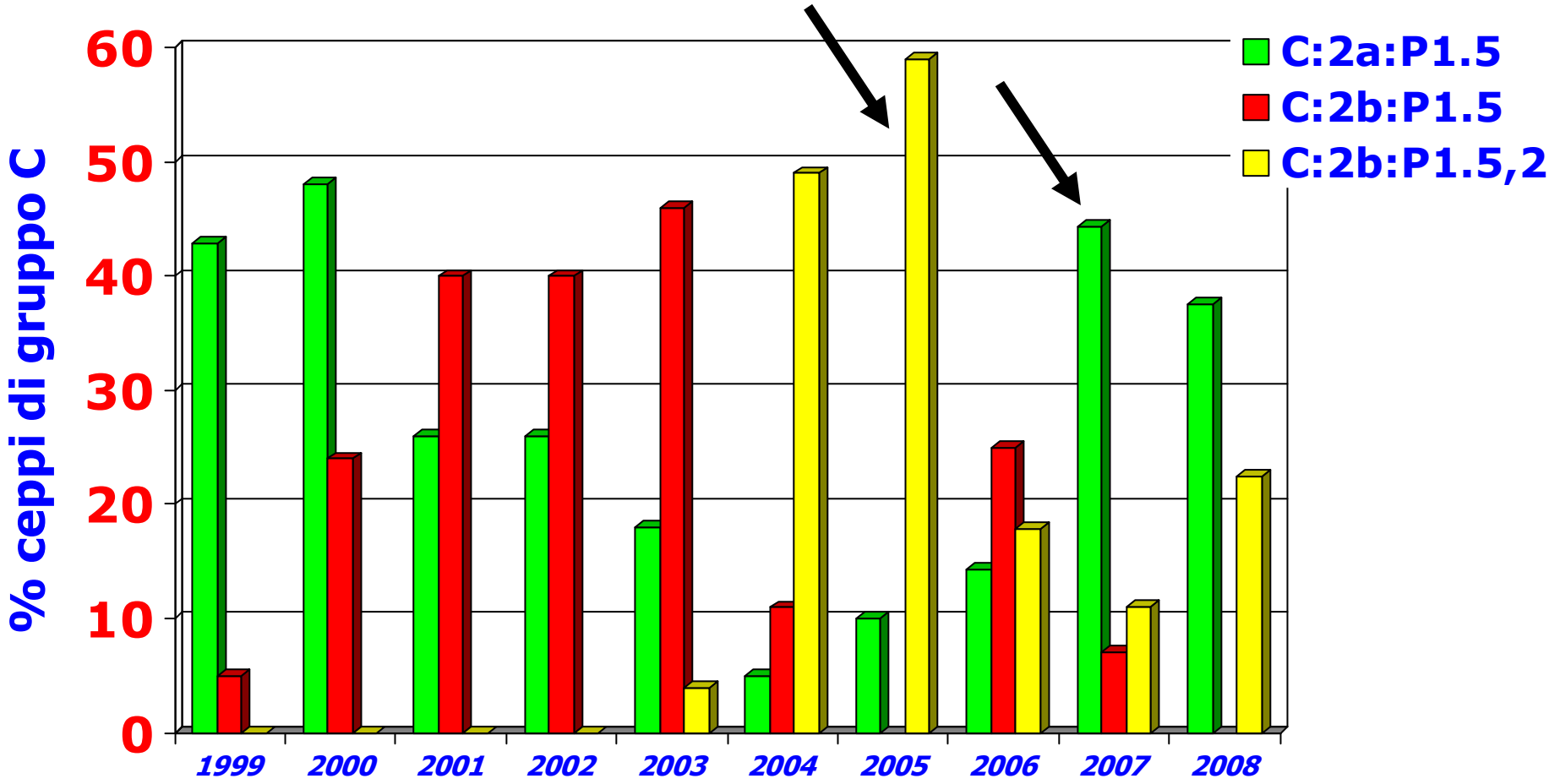
ma in alternativa ed in assenza del ceppo

si ricorre alla PCR e all'analisi di sequenza di "target" genici specifici per identificare:

il sierogruppo polisaccaridico

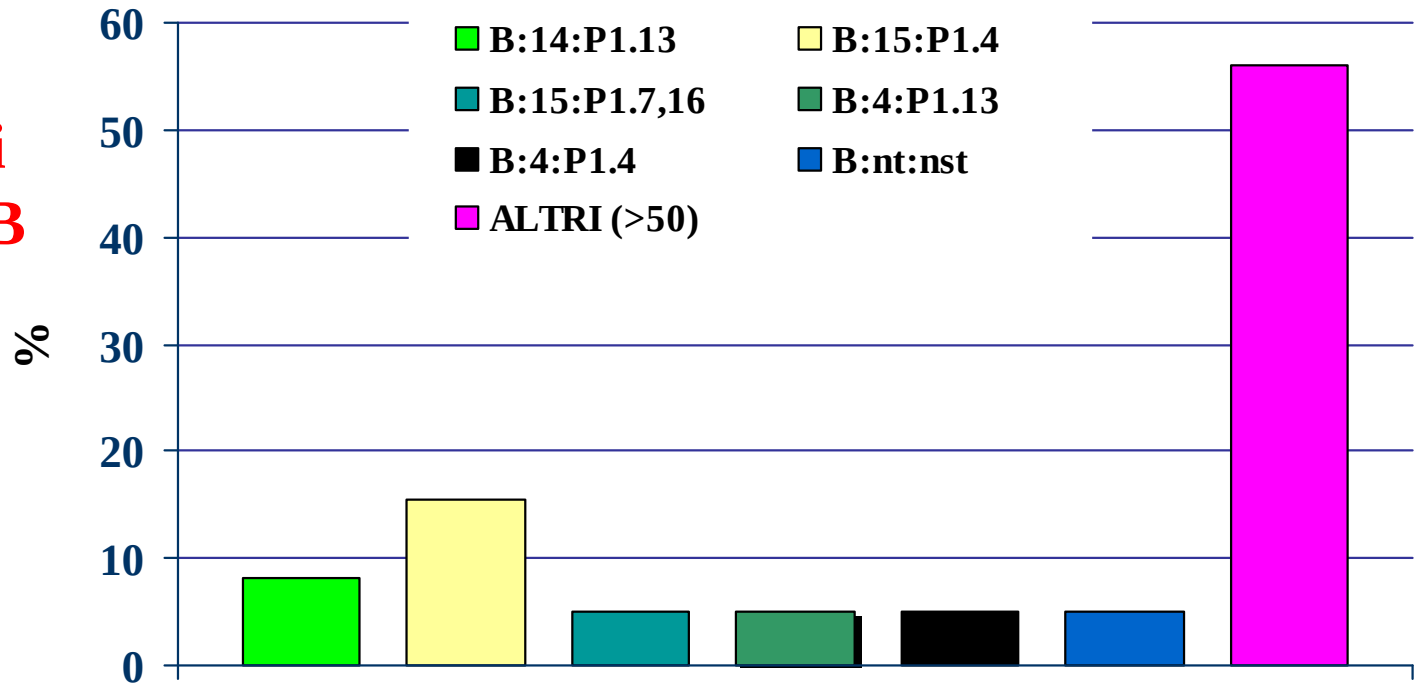
il sierotipo ed il siero-sottotipo proteico

Cambiamenti nel fenotipo principale di sierogruppo C



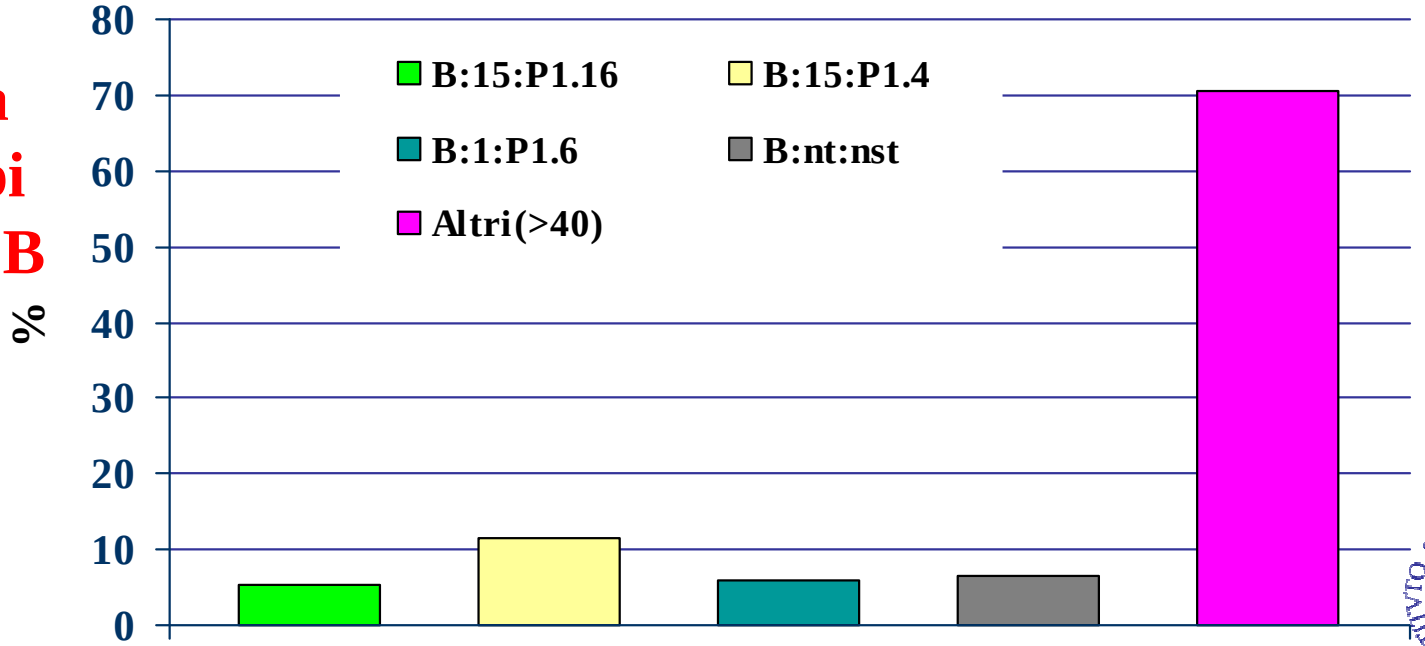
Frequenza dei fenotipi di gruppo B

2001-2005



Frequenza dei fenotipi di gruppo B

2006-2008



Caratterizzazione genotipica

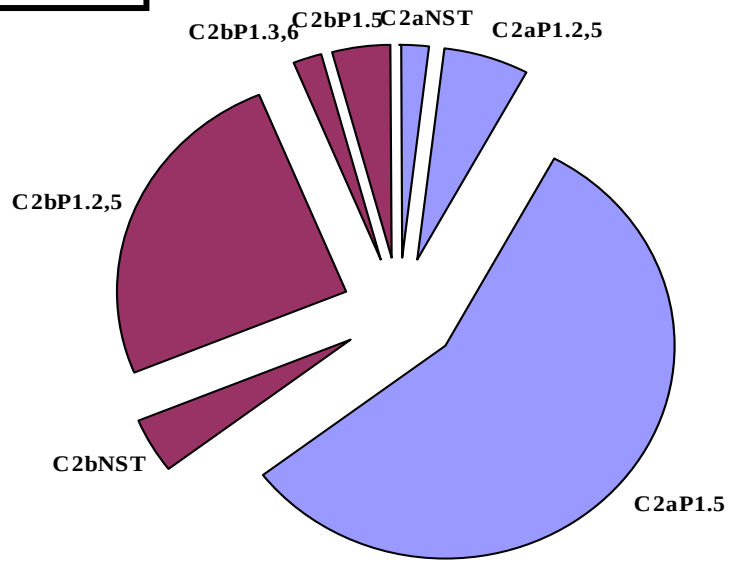
Eseguibile sia su ceppo batterico che su liquor o su sangue:

Pulsed Field Gel Electrophoresis

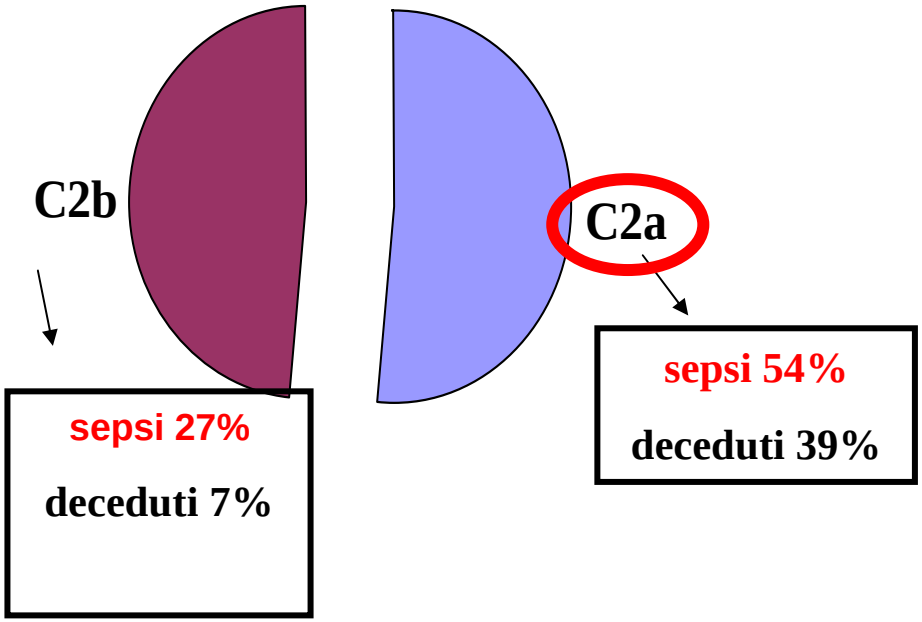
Multi Locus Sequence Typing

Sequencing *por*AVR1-VR2-VR2

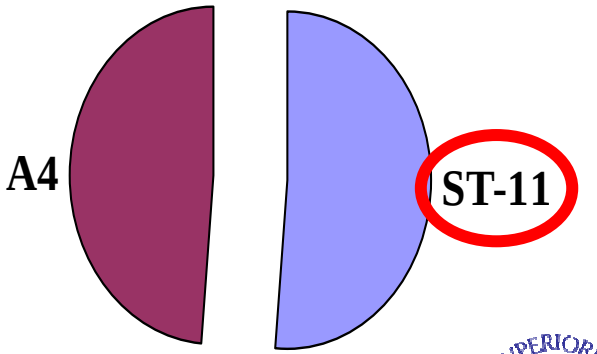
Fenotipi



***Neisseria meningitidis* C: fenotipi e genotipi identificati nell'ultimo biennio in Italia**



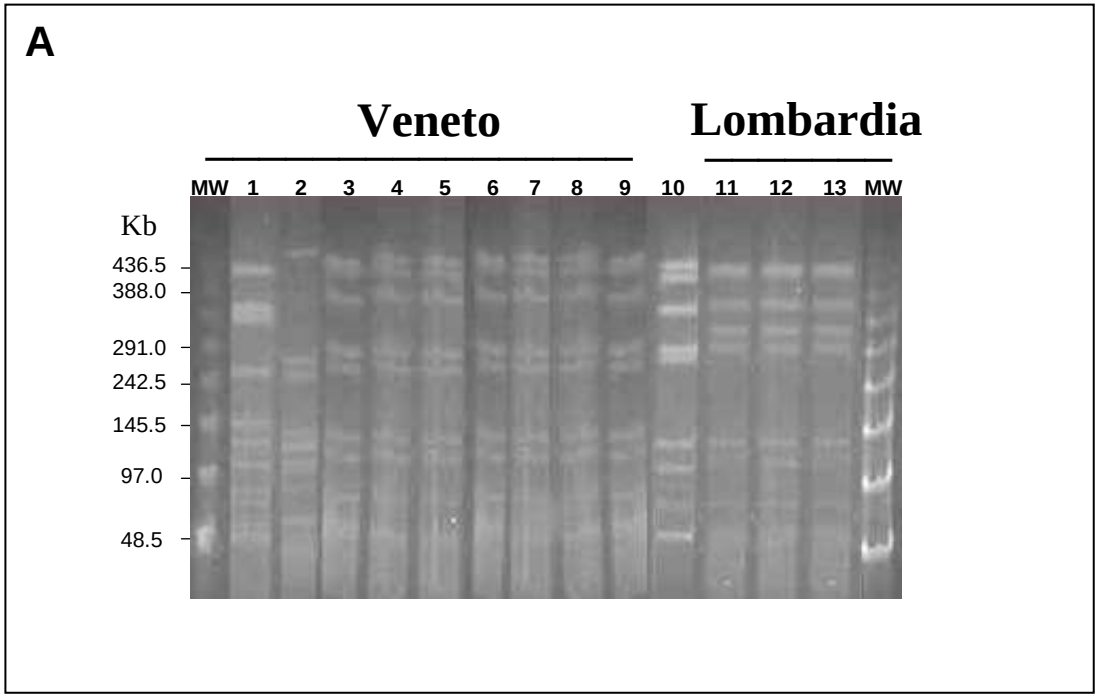
Genotipi

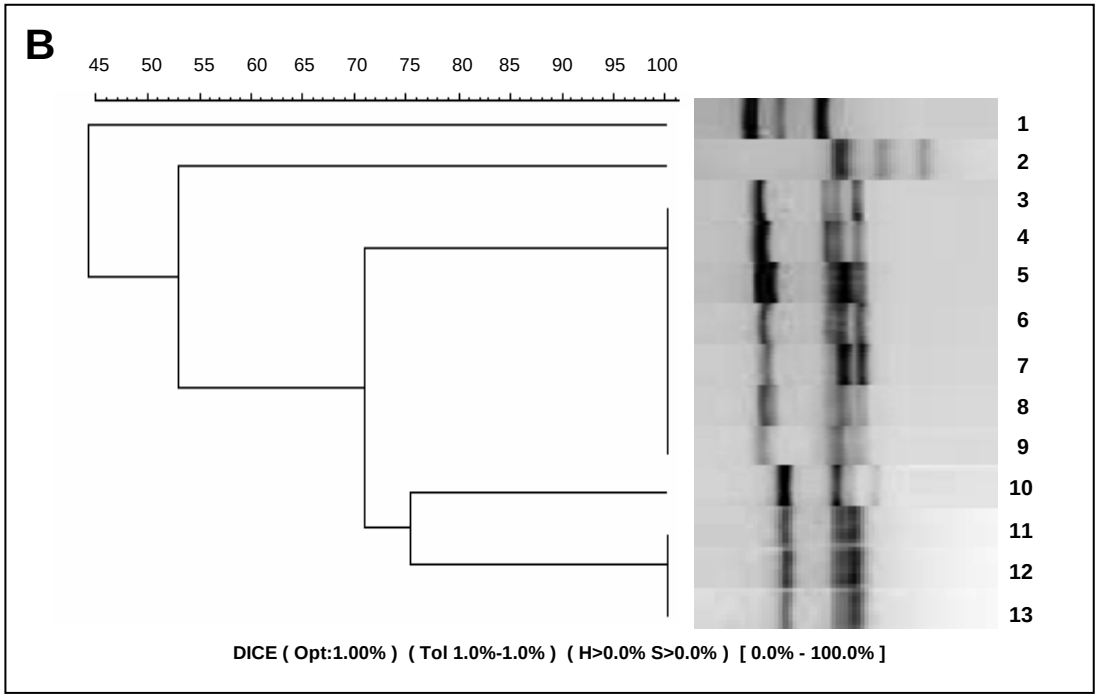


ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

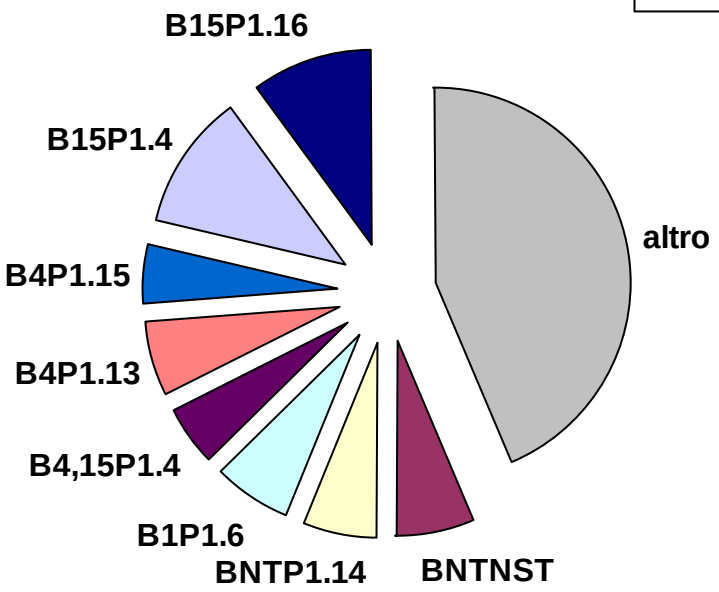
2 “outbreaks”di *N. meningitidis* C:2a/ST11 cpx

dicembre 2007(Veneto)
luglio 2008 (Lombardia)

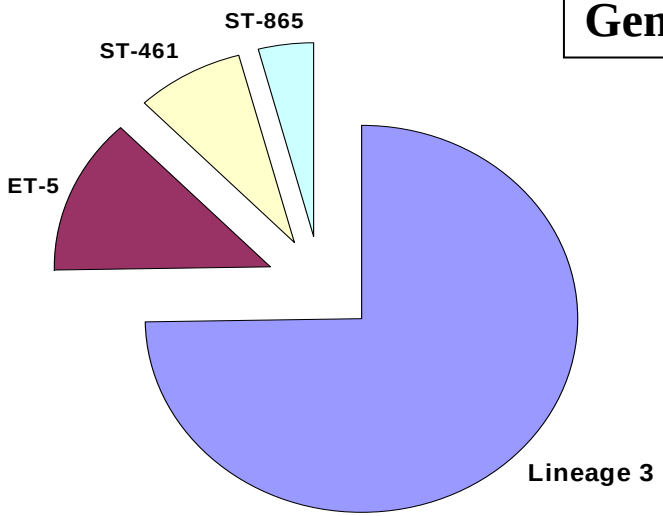




Fenotipi



Genotipi



Neisseria meningitidis B: fenotipi e genotipi identificati nell'ultimo biennio in Italia

Studio sulla variabilità dei geni codificanti nuovi antigeni di meningococco B per i futuri vaccini anti MenB

analisi di sequenza di tre geni:

NMB2132

NMB 1870

NM1994

su ceppi di meningococco B isolati negli ultimi anni

Quali dati deve monitorare la Sorveglianza Nazionale?

1. la variabilità dei sierogruppi capsulari, dei sierotipi e dei sierosottotipi proteici

2. il trend di sensibilità agli antibiotici in uso per terapia/ profilassi

3. i ceppi "emergenti", per le loro caratteristiche di "ipervirulenza"

4. i fallimenti vaccinali (eventi rari): 1 caso nel 2007 in Veneto, 1 caso nel 2008 in Campania

5. **outbreak e cluster per verificare le caratteristiche dei ceppi coinvolti**

6. **i casi secondari**

7. **i ceppi circolanti di meningococco B per l'adeguatezza di future, nuove proposte vaccinali**

I dati Nazionali sono indispensabili per un quadro dettagliato della malattia invasiva da meningococco

Ricadute della Sorveglianza sul SSN

- Incidenza nazionale per anno e per regione, con dati aggiornati trimestralmente , per decisioni di prevenzione attiva
- Fasce d'età più colpite per singolo agente patogeno ai fini di una corretta applicazione della scheda vaccinale
- Sierogruppi/sierotipi più frequenti a livello nazionale e per regione ai fini dell' appropriatezza della prevenzione attiva con vaccini attuali o futuri
- Riconoscimento di nuova introduzione nel paese di sierogruppi/tipi
- Tipizzazioni molecolari per meningococco per riconoscere la circolazione di cloni noti come ipervirulenti
- Confronto delle caratteristiche dei ceppi coinvolti in differenti cluster o outbreak
- Trend della sensibilità agli antibiotici usati per profilassi/terapia
- Presenza dei dati italiani nel network europeo per decisioni condivise a livello comunitario

ECDC: European Invasive Bacterial Infections Surveillance Network

Da Ottobre 2007 il coordinamento della EU-IBIS (European Union- Invasive Bacterial Infection Surveillance), operante dal 1999, è stato assunto dall'ECDC di Stoccolma

30 Stati Membri partecipano con i dati nazionali al fine di:

- prevedere la possibilità di epidemie
- valutare la quota prevenibile con vaccinazione
- identificare ceppi emergenti
- monitorare l'eventuale sostituzione di sierogruppi/tipi a seguito di pressione vaccinale
- stimare la circolazione di cloni ipervirulenti
- gestire outbreak trans-nazionali
- creare una collezione virtuale di ceppi rappresentativi in Europa, mediante raccolta di dati microbiologici sugli isolati forniti dai laboratori nazionali di riferimento

Istituto Superiore di Sanità

Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Paola Mastrantonio

Paola Stefanelli

Cecilia Fazio

Tonino Sofia

Arianna Neri

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

Stefania Salmaso

Fortunato Paolo D'Ancona

Maria Grazia Caporali

Emanuela Mollo