



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UO Igiene e
Sanità Pubblica

Aggiornamento sulle meningiti

Vincenzo Baldo

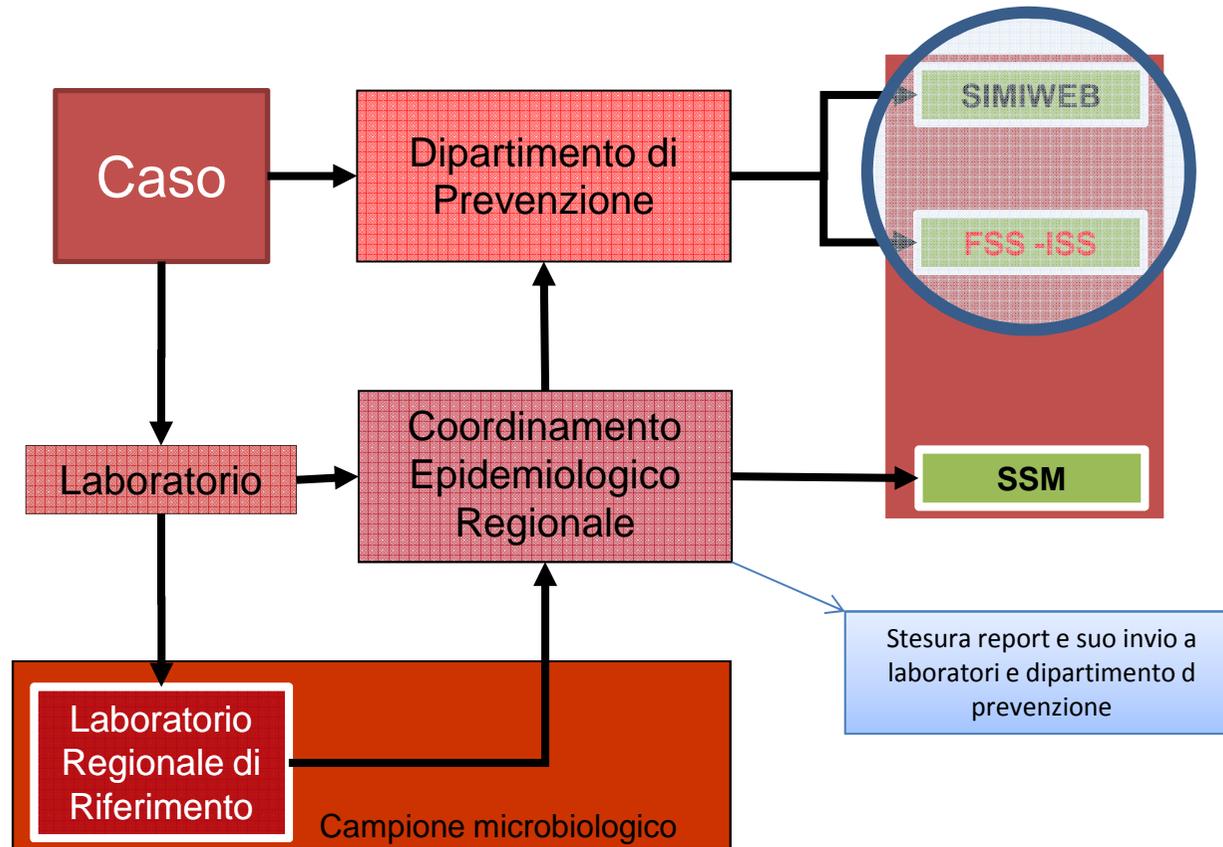
Flussi informativi presenti nella regione Veneto

-  Flusso di **sorveglianza nazionale** delle malattie batteriche invasive
-  Flusso afferente al sistema informatizzato malattie infettive **SIMI-WEB**
-  Flusso basato sulle **microbiologie** (avviato all'inizio del **2007**)
-  [Schede di dimissione ospedaliera (**SDO**)]

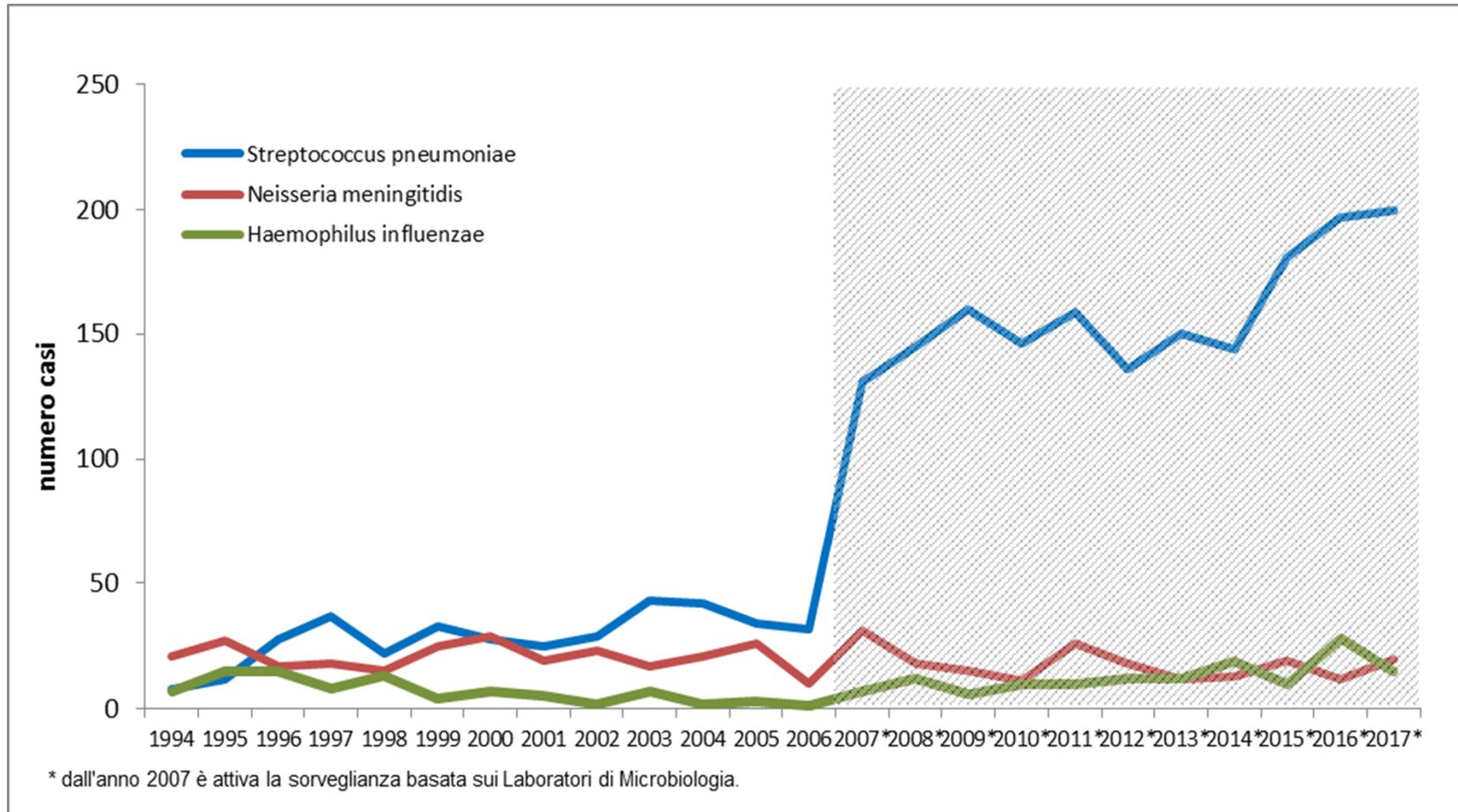
Periodo in studio 2007-2017

Sistema Sorveglianza Regione Veneto

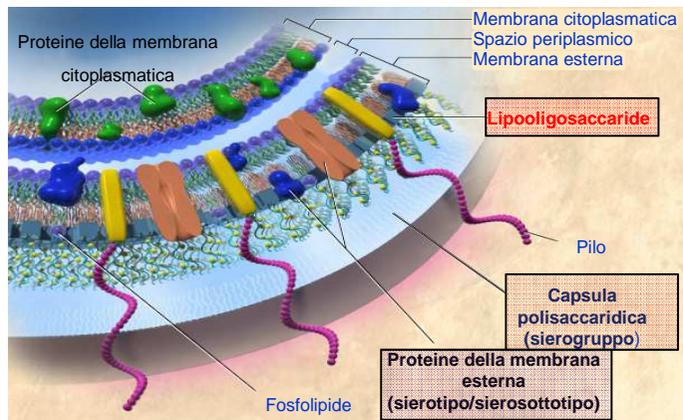
MIB - Flussi informativi presenti



Numero assoluto notifiche per malattie batteriche invasive nella Regione Veneto 1994-2017



Neisseria meningitidis



Sierogruppo

13 **sierogruppi** identificati sulla base del polisaccaride capsulare

6 **sierogruppi** causano la maggior parte dei casi di malattia



Sierotipo e sierosottotipo

Identificati sulla base delle proteine della membrana esterna incluse le proteine porine di classe 2 e 3 (*porB*) e la proteina porina di classe 1 (*porA*)

Immunotipo

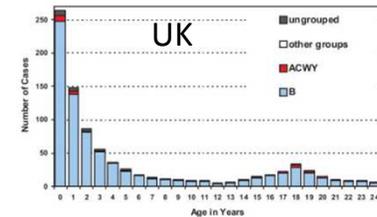
Identificato sulla base dei **lipooligosaccaridi**

Modificato da Rosenstein NE, et al. N Engl J Med. 2001;344:1378-1388.

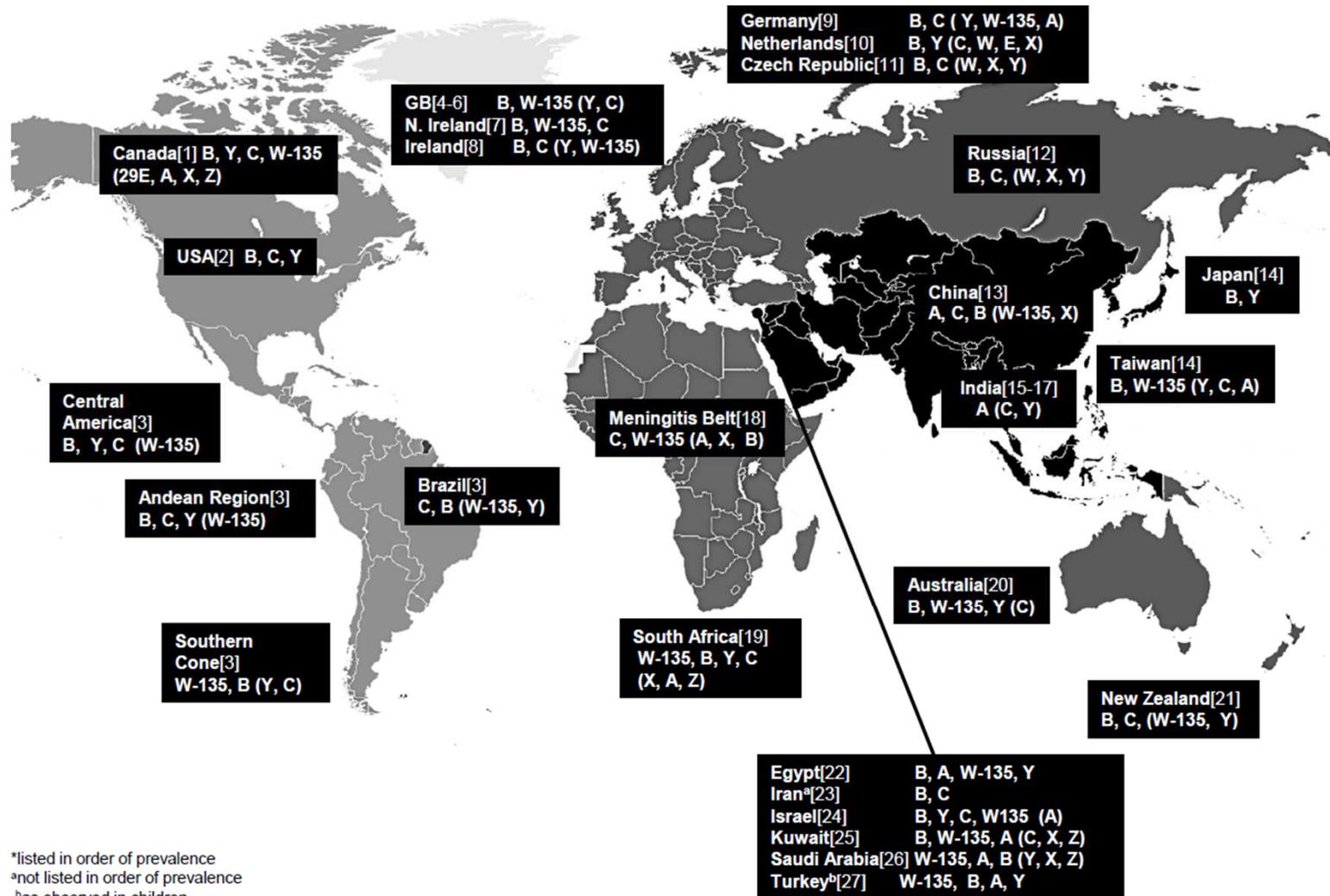
Natura della malattia

- Colpisce principalmente i bambini e gli adolescenti

- La malattia è **letale nel 5-10%** dei casi anche con trattamento antibiotico
- Tra gli individui che sopravvivono, **fino al 20% ha sequele** neurologiche permanenti
- La **setticemia meningococcica** è una forma meno comune di malattia meningococcica ed è caratterizzata da un alto tasso di mortalità.

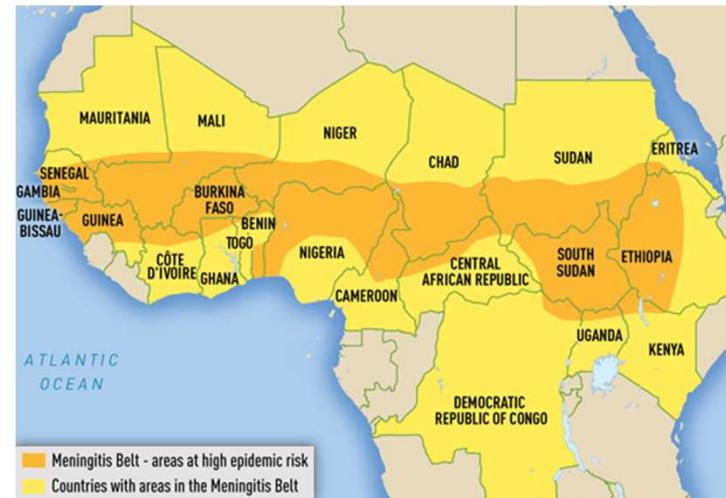
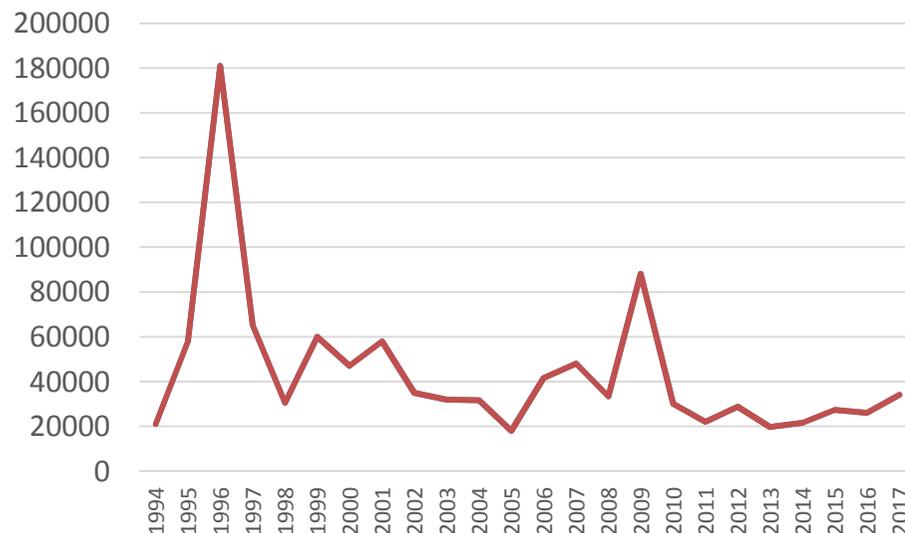


I sierogruppi di *Neisseria meningitidis* hanno una diversa distribuzione a livello globale



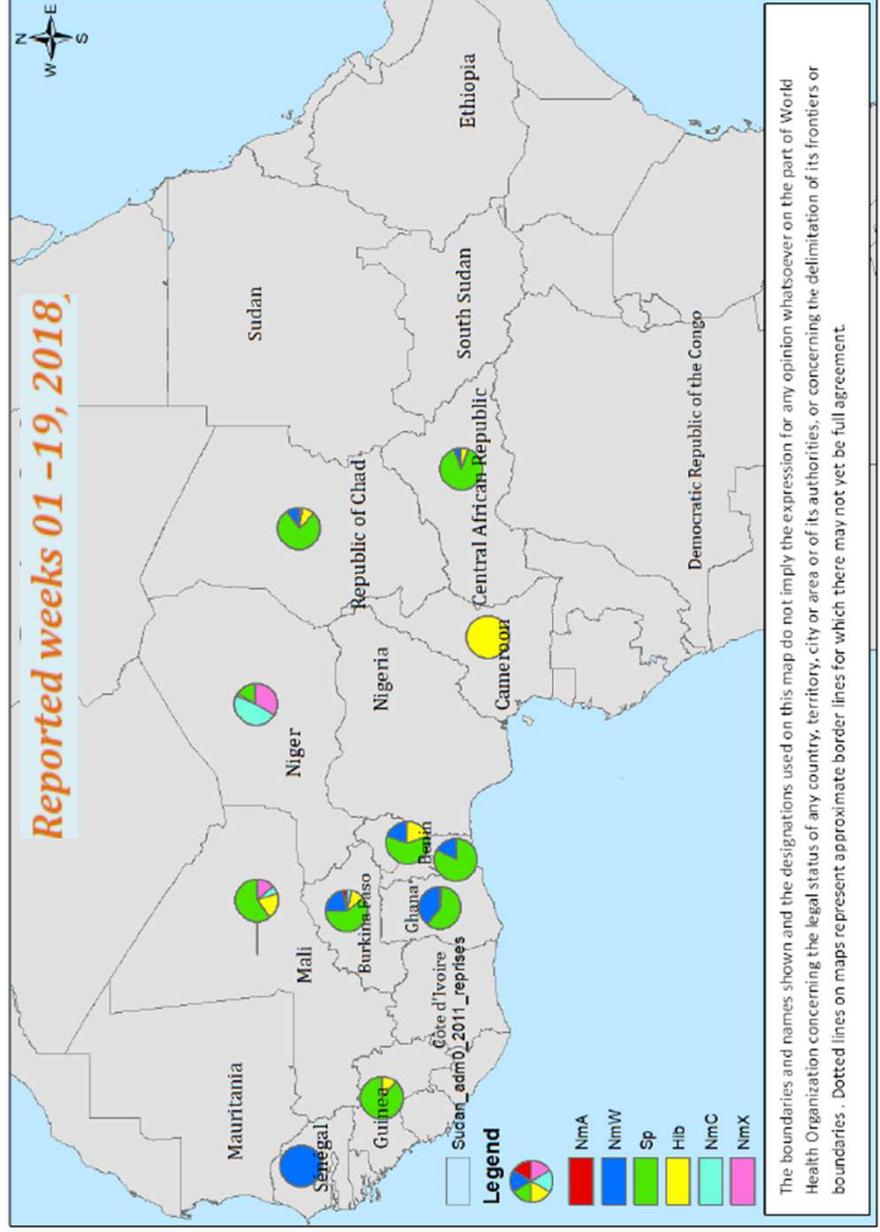
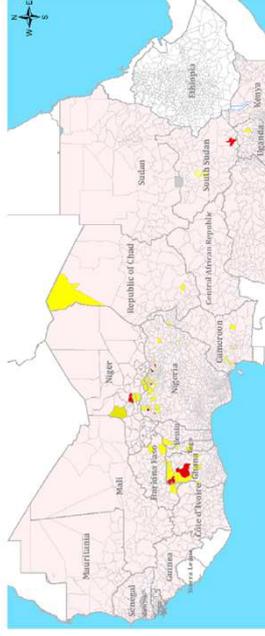
Cintura della meningite nell'Africa subsahariana

Trend of epidemic meningitidis cases in the African Belt countries, 1994-2017

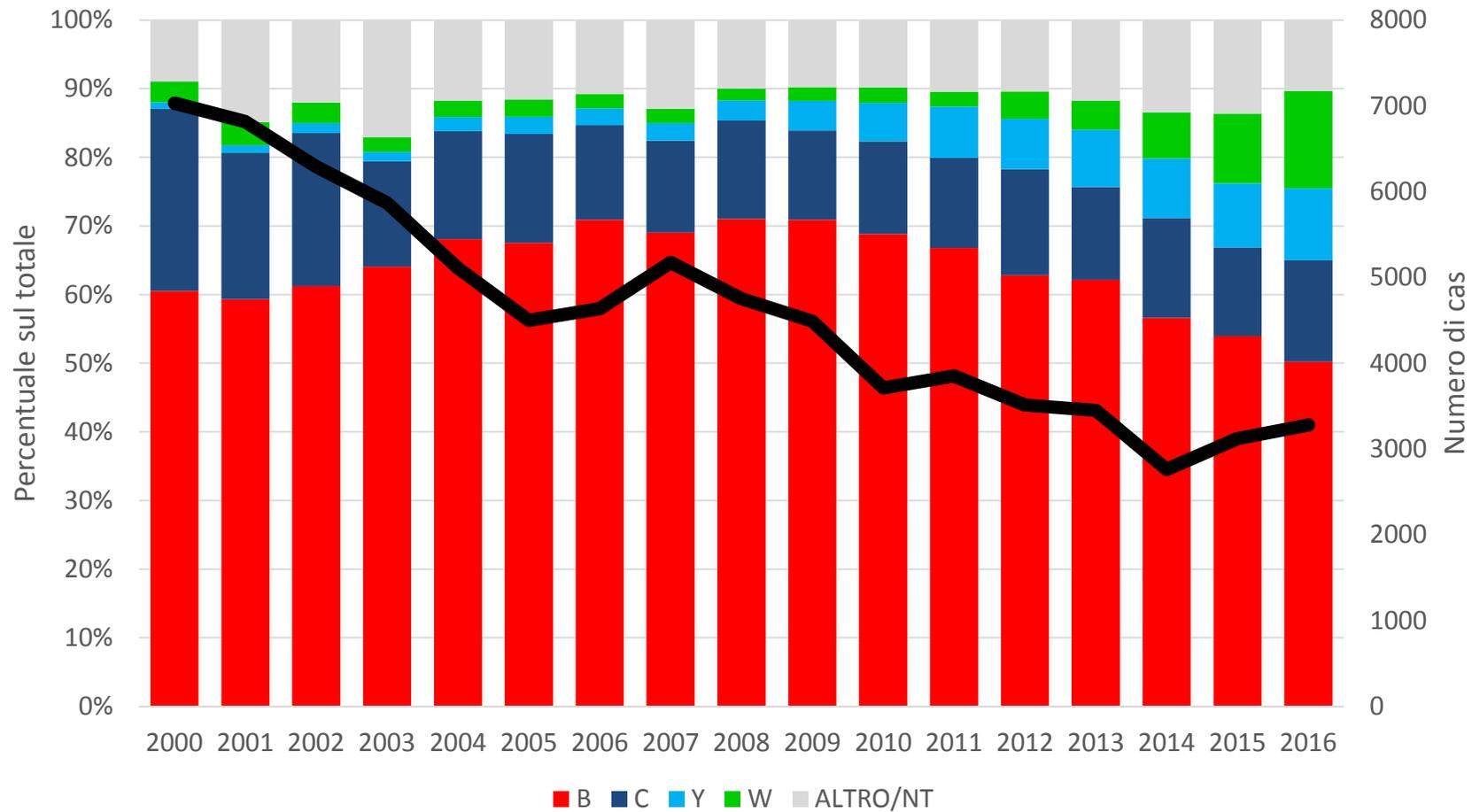


- L'area a rischio include 21 nazioni con una popolazione di più di 300 milioni di persone
- Ondate epidemiche ogni 5-10 anni
- Incidenza annuale 100 casi per 100,000.
- Durante le epidemie l'incidenza raggiunge picchi settimanali maggiori di 1000 cases per 100,000
- Epidemie durante la stagione secca (Dicembre - Maggio)
- Anche se endemia durante tutto l'anno
- Dal 1994 al 2017: un milione di casi sospetti con circa 95000

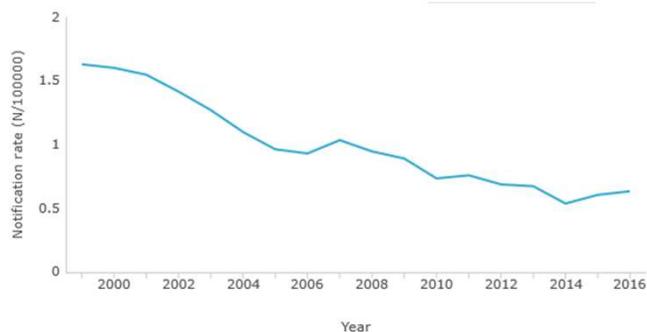
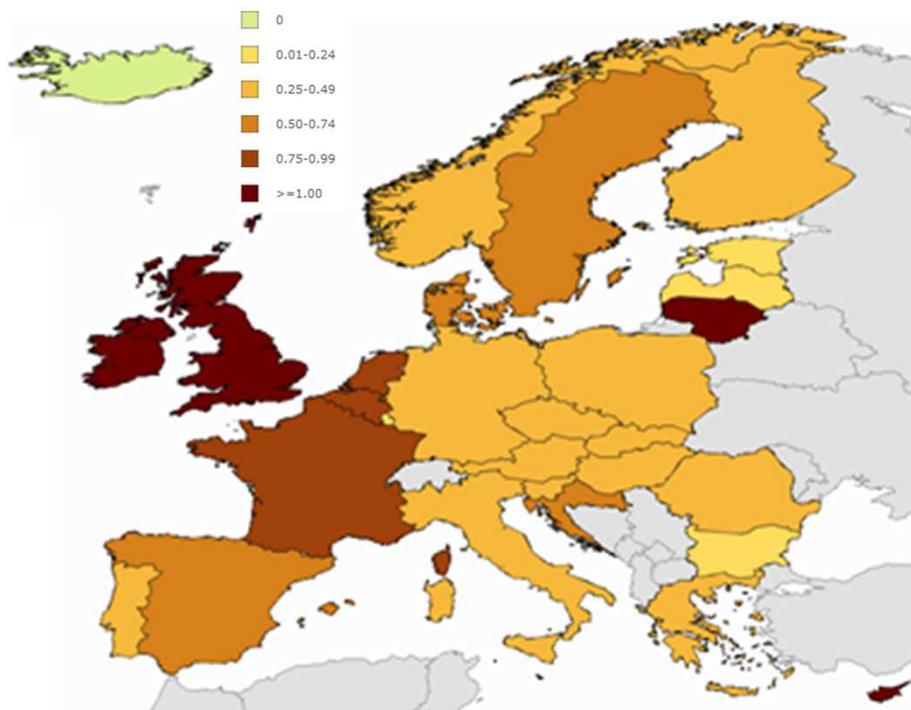
Pays Country	Cas Cases	Décès Deaths	Létalité (%) CFR (%)
Benin ^P	168	17	10.1
Burkina Faso ^T	1 193	86	7.2
Cameroun ^P	496	26	5.2
Centrafrique ^P	266	25	9.4
Côte d'Ivoire ^P	133	2	1.5
Ethiopia ^T	-	-	-
Ghana ^P	725	54	7.4
Guinea ^P	159	18	11.3
Guinée Bissau	0	0	0.0
Gambia ^T	8	1	12.5
Kenya	42	0	0.0
Mali ^T	296	1	0.3
Mauritania ^P	0	0	0.0
Niger ^T	1 151	93	8.1
Nigeria ^P	2 936	184	6.3
RD Congo ^{P**}	3 166	254	8.0
Senegal ^P	100	8	8.0
Sierra Leone	-	-	-
South Sudan ^P	208	32	15.4
Sudan ^T	20	0	0.0
Tanzania	8	0	0.0
Tchad ^T	212	34	16.0
Togo ^P	172	11	6.4
Uganda ^P	122	3	2.5
Total	11 581	849	7.3



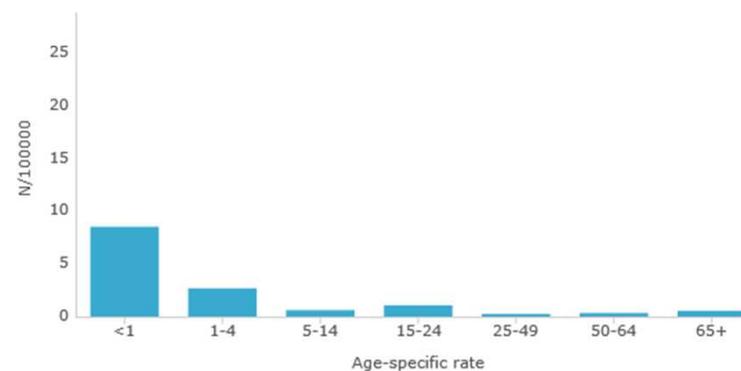
Numero di casi e percentuale per sierotipo Regione Europea (2000-2016)



In Europa dati 2016 (ECDC modificato)



Serogroup	Cases	%
B	1647	50,2
C	485	14,8
Y	344	10,5
W	464	14,1
Other /not identified	340	10,4
Total	3280	100



- In 2016, **3280** invasive meningococcal disease were reported
- The notification rate was **0.64 cases per 100 000 population**
- Age-specific rates were highest in infants
- The majority of cases were **caused by serogroup B**

Meningococco B in Inghilterra

Recommended immunisation schedule

2, 4 and 12 months (2+1)

If second routine primary immunisation appointment due on or after 1st

September then follow this schedule:

3, 4 and 12 months (2+1)

If third routine primary immunisation appointment due on or after 1st

September then follow this schedule:

4 and 12 months (1+1)

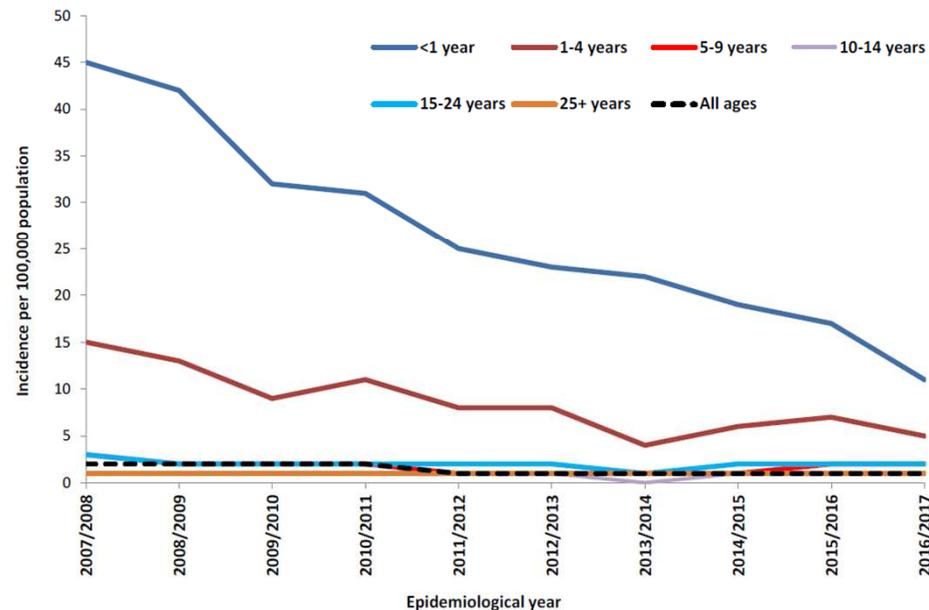
Effectiveness and impact of a reduced infant sched of 4CMenB vaccine against group B meningococca disease in England: a national observational cohort study

[Lancet Volume 388, No. 10061](#), p2775–2782, 3 December 2016

Interpretation

The two-dose 4CMenB priming schedule was highly effective in preventing MenB disease in infants. **Cases in vaccine-eligible infants halved in the first 10 months of the programme.** While ongoing national surveillance will continue to monitor the longer-term impact of the programme, these findings represent a step forward in the battle against meningococcal disease and will help reassure that the vaccine protects against this deadly infection.

Figure 2. Incidence of invasive meningococcal disease in England: 2007/2008 to 007 to 2016/2017



MenB coverage at **six months** (26 weeks) of age

95.8% for dose one; 87.8 % for dose two

Between January and March 2018

MenB coverage at **12 months** (52 weeks) of age

Coverage at 12 months

95.5% for dose one; 92.5% for dose two

Between January and March 2018

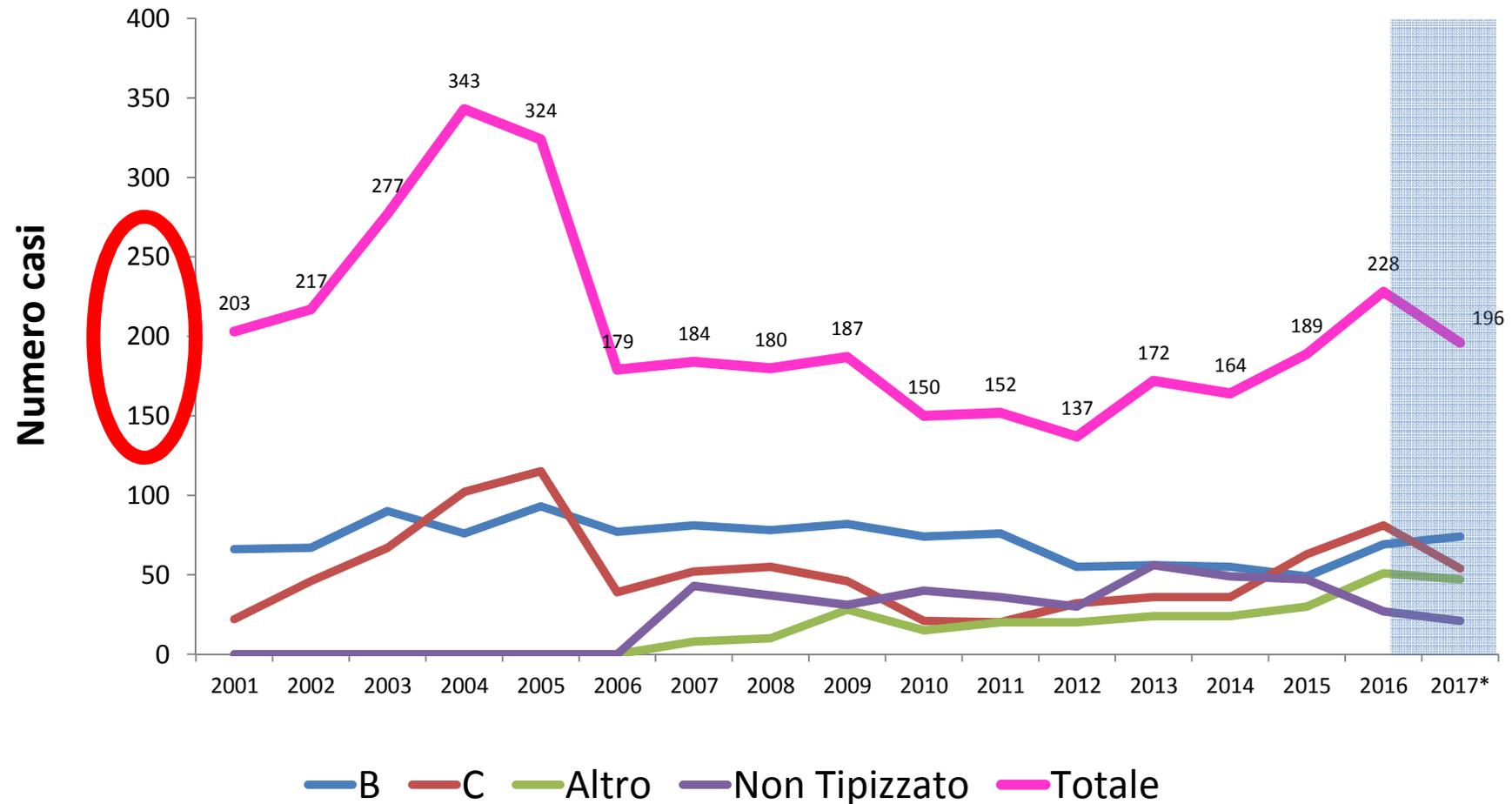
MenB coverage at **18 months** (78 weeks) of age

95.3% for dose one; 92.9% for dose two, 86.7% for the booster dose



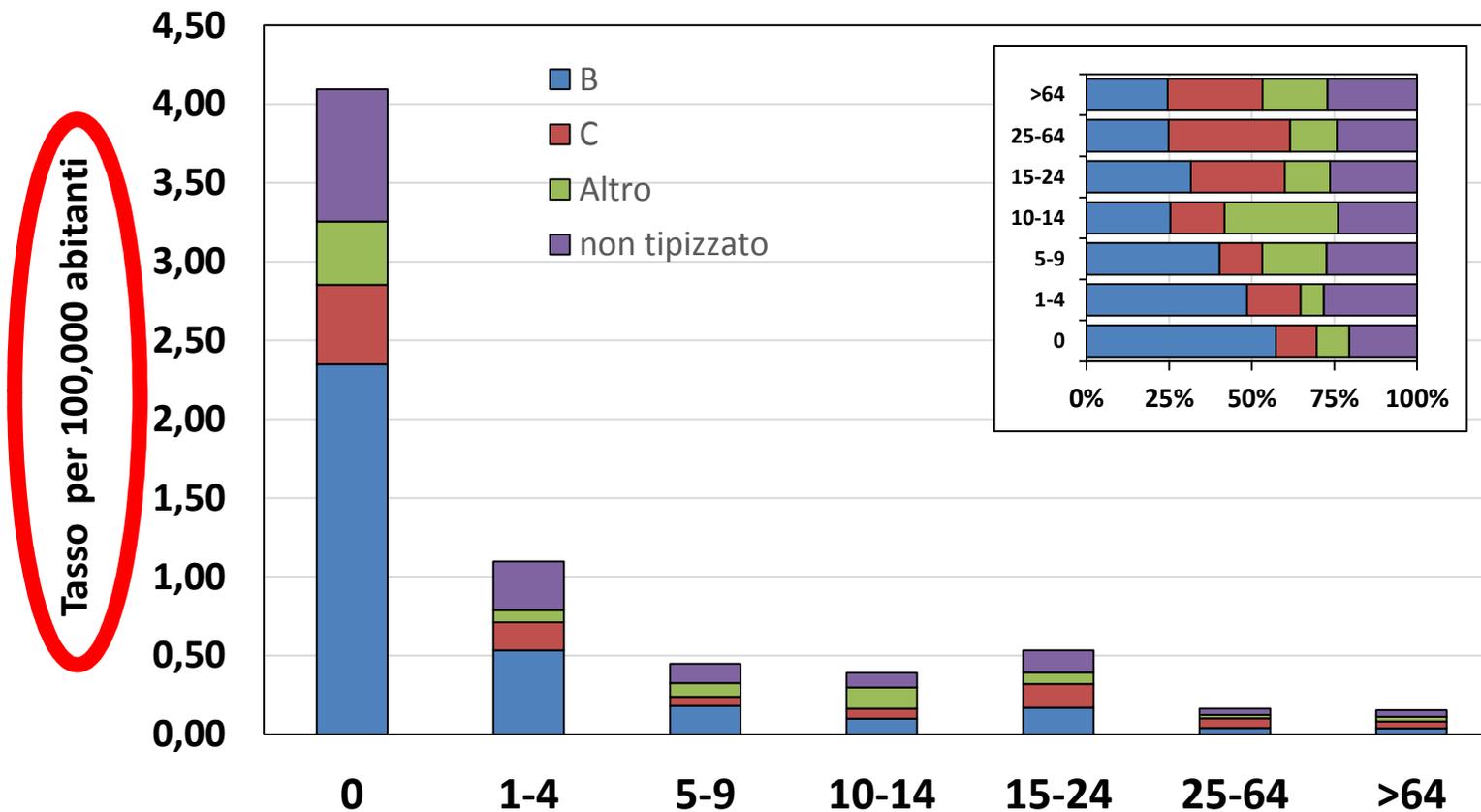
Epidemiologia in Italia: Casi di meningococco 2001-2016

Complessivamente circa il 35% delle Neisserie è di tipo C

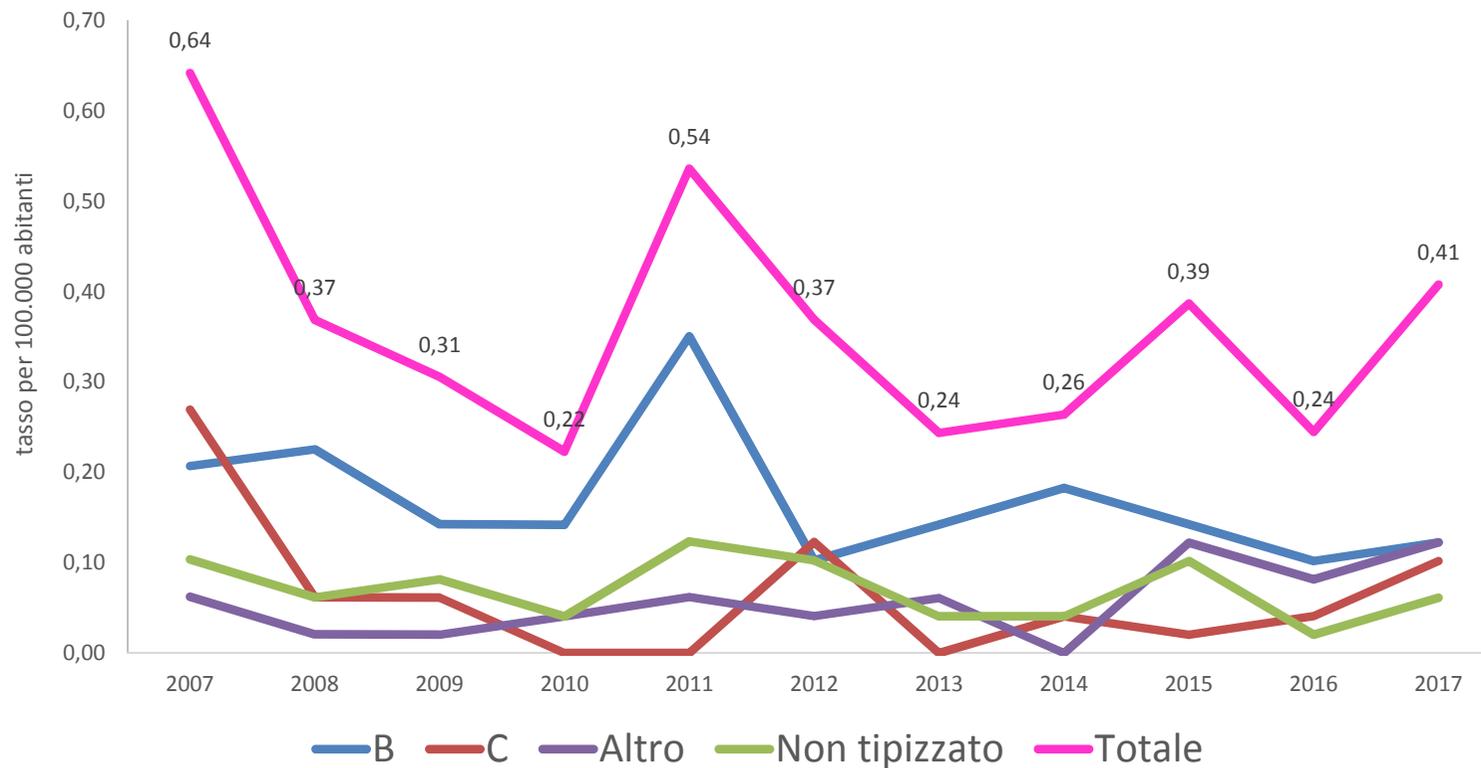




Incidenza e distribuzione N. meningitidis nelle diverse fasce di età (2011-2016)

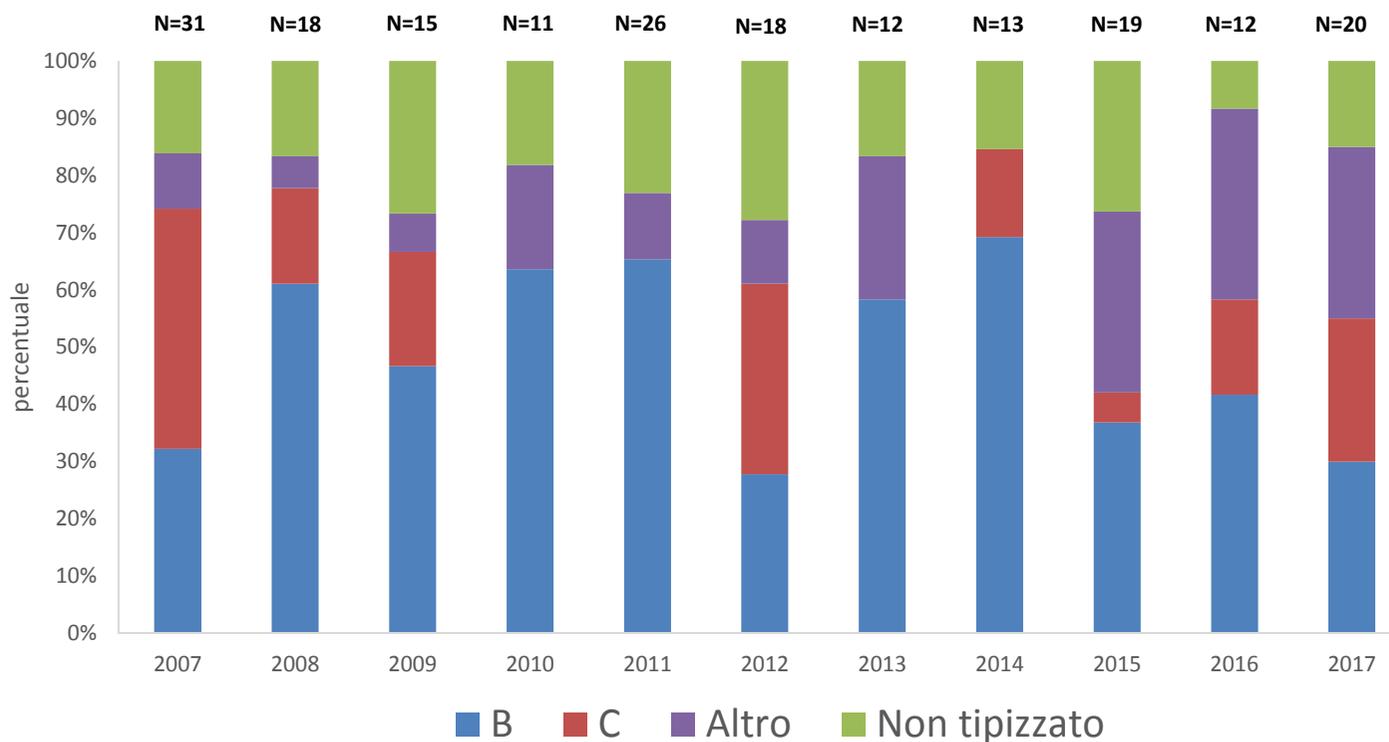


Tassi di notifica per *Neisseria meningitidis* per anno e per sierogruppo, Regione Veneto (2007-2017)



- Nel periodo 2007-2017 (**11 anni di osservazione**) attraverso tutti i flussi di sorveglianza, sono stati notificati complessivamente **195 (circa 18 casi all'anno)** casi di patologia correlata ad infezione da *Neisseria meningitidis*
- Tasso di notifica medio **0,4 per 100.000 abitanti**

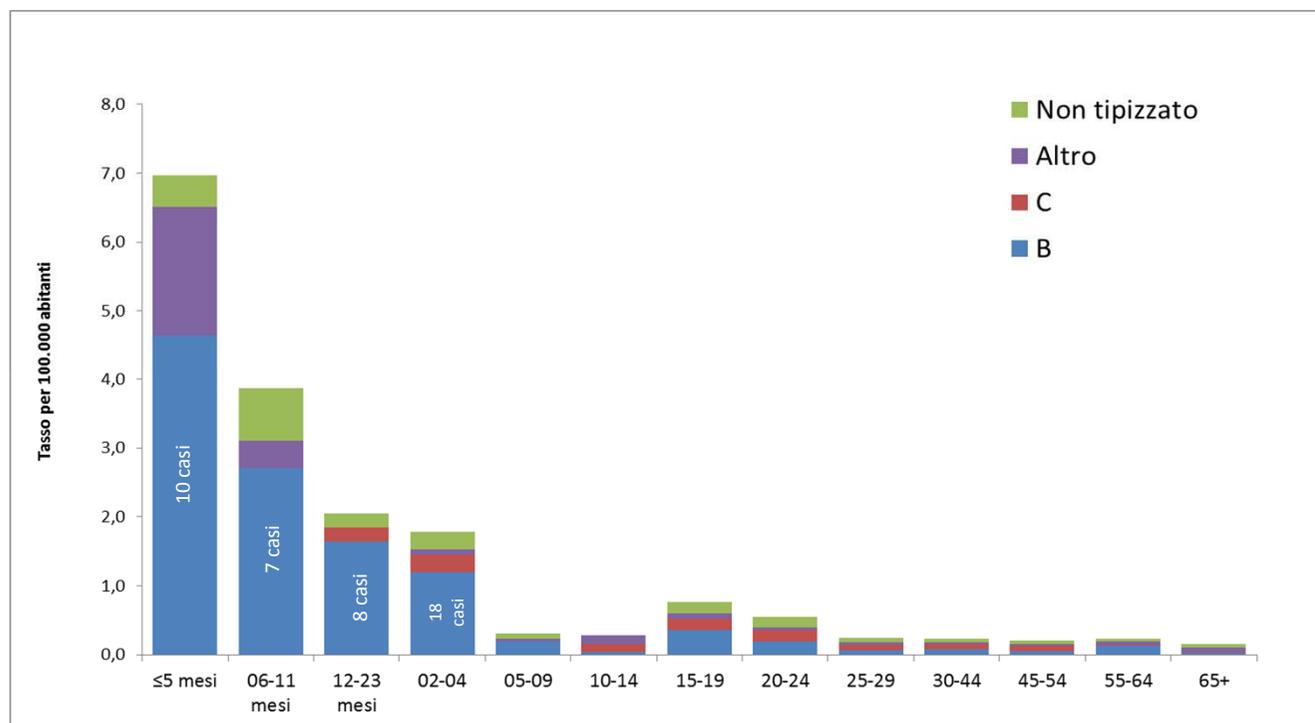
Tipizzazione *Neisseria meningitidis* per anno, Regione Veneto (2007-2017)



- **195 soggetti totali**
- riduzione dei ceppi isolati con sierogruppo C
- aumento percentuale nel tempo dei ceppi A, Y, W



Tassi di notifica per *Neisseria meningitidis* per classe di età e per sierogruppo, Regione Veneto (2007-2017)

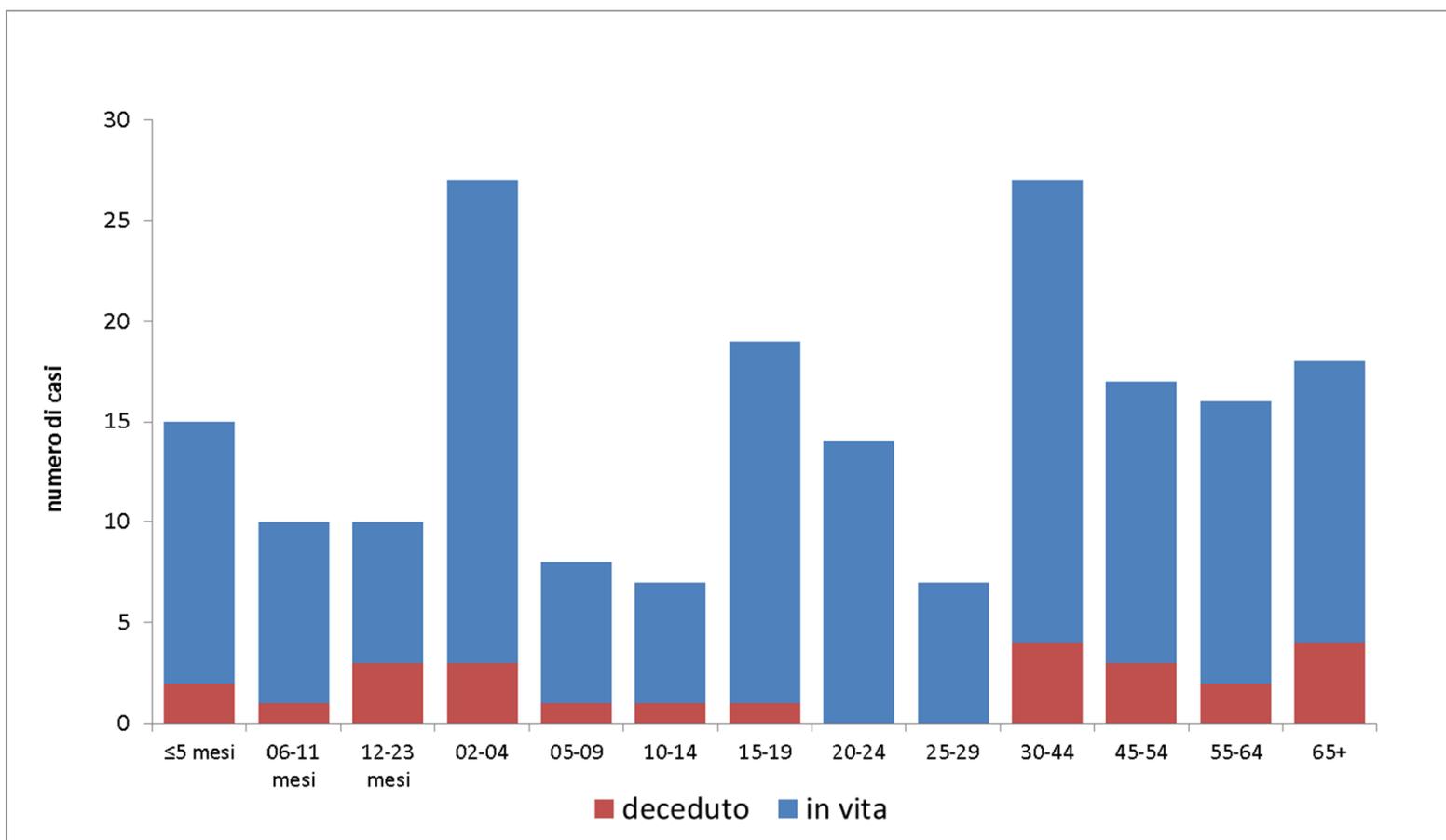


- Maggiore incidenza **nei soggetti con età inferiore all'anno di età.**
- Sotto l'anno di età il **68% dei casi sono attribuibili al meningococco tipo B** (17 casi su 25 totali) tasso specifico per il **ceppo B pari a 3,6 per 100.000 abitanti;**
- **Nella classe di età 01-04 anni (1,9 casi per 100.000 con un tasso specifico per meningococco B di 1,3 per 100.000 abitanti)**



Casi notificati per *Neisseria meningitidis* tipo B per classe di età ed esito, Regione Veneto (2007-2017)

25 decessi nel periodo, letalità pari a 12,8%, di cui 12 casi da MenB



Il vaccino MenB-fHBP induce una robusta risposta immunitaria contro diversi ceppi di MenB negli adolescenti e in giovani adulti di età 10–25 anni

		Studio 1009 ¹ (>10 - <19 anni di età)		Studio 1016 ² (>18- <26 anni di età)	
Ceppo (Variante di fHBP)		MenB-FHbp (n= 1088-1235)*		MenB-FHbp (n = 1620 - 1696)*	
		%	IC 95%	%	IC 95%
Soggetti con aumento di 4 volte del titolo hSBA, 30 gg dopo somministrazione della dose 3 (0-2-6 mesi)					
A22		83,2	(81,0-85,2)	80,5	(78,6-82,4)
A56		90,2	(88,4-91,9)	90,0	(88,4-91,4)
B24		79,8	(77,4-82,0)	79,3	(77,3-81,2)
B44		85,9	(83,8-87,8)	79,6	(77,6-81,5)
Soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA $\geq 1:8^*$ per tutti e 4 i ceppi di test dopo somministrazione della dose 3					
Endpoint Composito	Pre	1,1	(0,6-1,9)	7,3	(6,0-8,6)
	Post	83,5	(81,3-85,6)	84,9	(83,1-86,6)

*Per A22, % di soggetti con titolo hSBA $\geq 1:16$

1. Vesikari et al. ESPID 2016. Ostergaard et al. ESPID 2016

Il vaccino MenB-fHBP induce una robusta risposta immunitaria quando viene somministrato secondo uno schema primario a 2- o a 3- dosi negli adolescenti tra gli 11 - <19 anni

% soggetti con aumento ≥ 4 del titolo hSBA e della risposta composite 1 mese dopo la dose finale			
	0-2-6	0-1-6	0-6
Variante di FHbp	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
Aumento >4 volte			
A22	84.0 (79.7, 87.6)	78.1 (73.4, 82.3)	80.7 (76.2, 84.6)
A56	94.2 (91.2, 96.4)	93.4 (90.2, 95.8)	90.4 (86.8, 93.3)
B24	75.4 (70.6, 79.8)	74.6 (69.8, 79.1)	65.5 (60.4, 70.5)
B44	81.7 (77.2, 85.6)	82.2 (77.8, 86.0)	66.8 (61.6, 71.6)
Risposta composite (titolo hSBA $\geq 1:8^{\&}$ per tutti e 4 i ceppi)			
Prima della vaccinazione	2.4 (1.0, 4.7)	3.5 (1.8, 6.1)	3.2 (1.6, 5.6)
Dopo dose finale	81.7 (77.3, 85.7)	83.1 (78.6, 86.9)	73.5 (68.5, 78.1)

^Popolazione valutabile per l'immunogenicit 

& hSBA $\geq 1:16$ per ceppi esprimenti A22

*Dati combinati di hSBA dei gruppi che hanno ricevuto 2 dosi ad intervalli di 2 mesi (coorte 0,2,6 mesi e coorte 0, 2 mesi).

hSBA dopo dose 2 della coorte che ha ricevuto lo schema 0,1,6 mesi

Vesikari et al. J ped infect dis soc 2016;5(2):152-160; data on file

Schedula di immunizzazione primaria

Schedula 2-Dosi



0 mesi



6 mesi

Schedula 3-Dosi



0 mesi



Almeno 1
mese



Almeno 4
mesi



Booster dose

Può essere presa in considerazione dopo ciascuno dei due schemi vaccinali in individui a rischio di malattia meningococcica invasiva

RECOMMENDATIONS FROM THE ADVISORY COMMITTEE FOR IMMUNIZATION PRACTICES*

- ✓ For persons at increased risk for meningococcal disease and for use during serogroup B meningococcal disease outbreaks: 3 doses administered at 0, 1-2, and 6 months
- ✓ Healthy adolescents who are not at increased risk for meningococcal disease: 2 doses administered at 0 and 6 months

Category A recommendation

- persistent complement component deficiencies;
- anatomic or functional asplenia;
- microbiologists who routinely are exposed to isolates of *Neisseria meningitidis*;
- and persons identified to be at increased risk because of a serogroup B meningococcal disease outbreak.

*Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine. MMWR 2017;66(19):509-13.

il vaccino MenB-fHBP può essere co-somministrato con ciascuno dei seguenti vaccini

Vaccine	Immunogenicity endpoint met	
	Trumenba test strains	Comparator(s) antigens
Reduced diphtheria toxoid, tetanus toxoid, acellular pertussis and inactivated poliovirus vaccine (dTdap-IPV) ^{1,2}	✓	✓
Quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4) ^{1,3}	✓	✓*
Meningococcal serogroups A, C, Y, W conjugate vaccine (MenACWY [†]) ^{1,4}	✓	✓
Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine adsorbed (Tdap) ^{1,4}	✓	✓

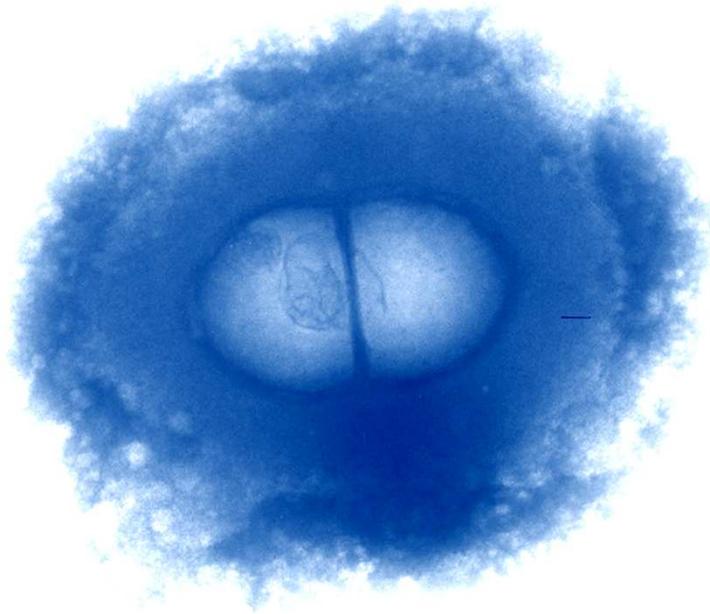
- Quando co-somministrato, deve essere somministrato in in una sede separata
- non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa

*Noninferiority criteria were met for both MenB test strains and all HPV antigens except HPV-18. Seroconversion for all 4 HPV antigens was achieved by ≥99% of subjects.³

†The MenACWY vaccine evaluated in this study was Menactra, a registered trademark of Sanofi Pasteur Inc.

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004051/WC500228995.pdf. 2. Vesikari T, et al. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:180-187. 3. Senders S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:548-554. 4. Muse D, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:673-682.

Streptococcus pneumoniae

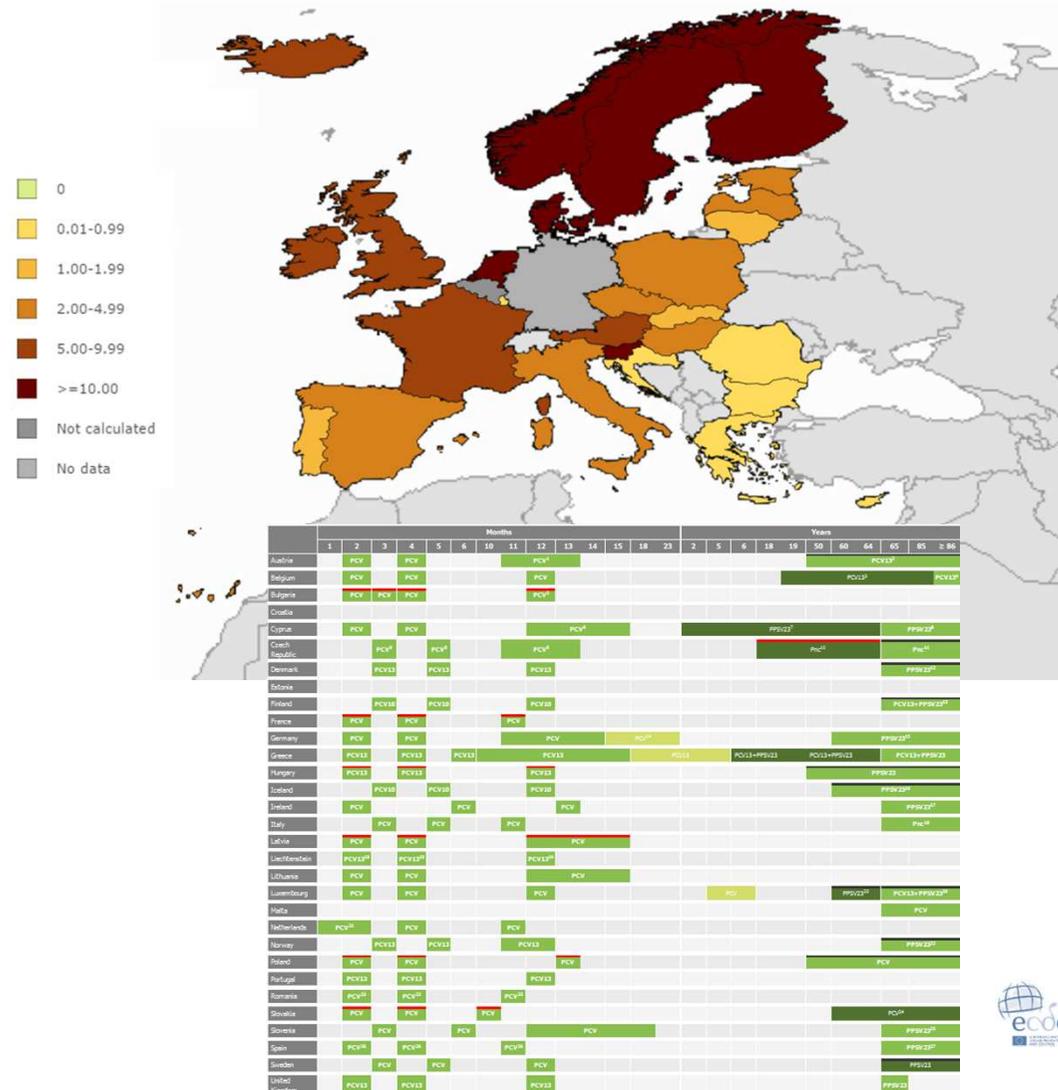
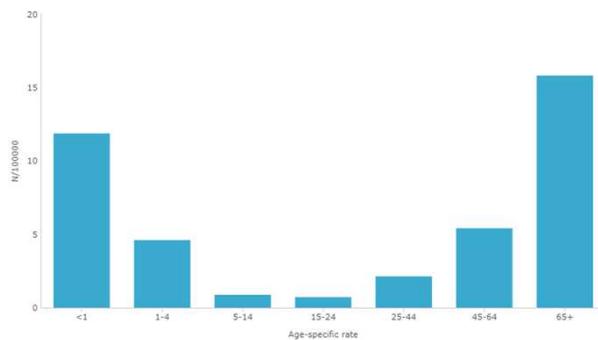


Serotype 19F; Photograph by Rob Smith (Wyeth)

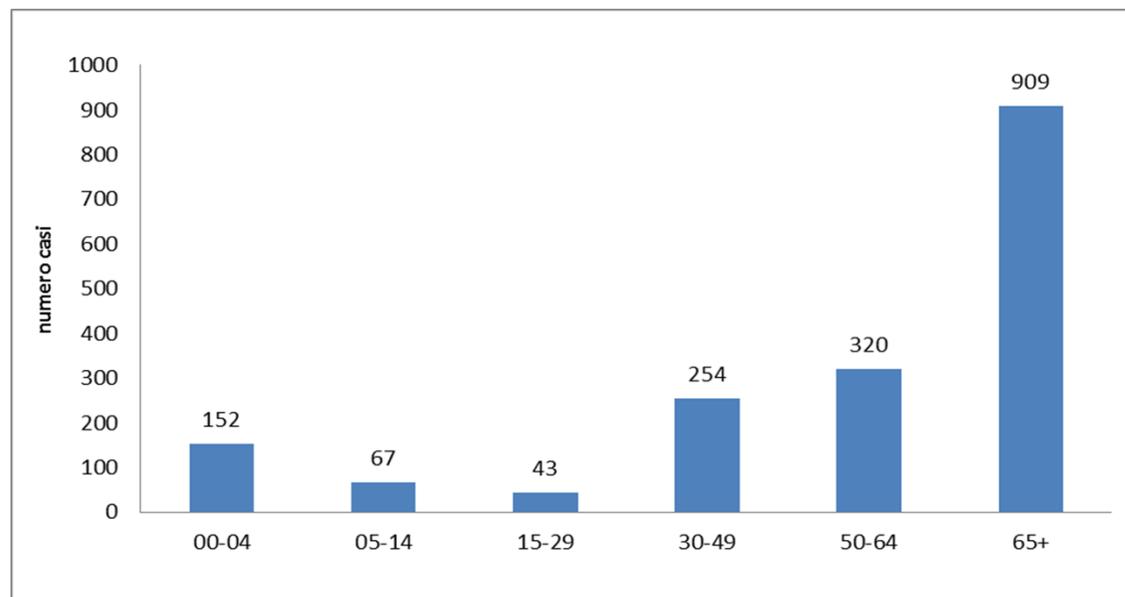
- Si osserva in coppie (diplococchi) o in piccole catene
 - L'identificazione tipo-specifico è basata sulla capsula polisaccaridica che circonda la parete cellulare
- 91 (sierotipi) finora identificati sulla base della loro reazione a specifici anti sieri
 - Anticorpi opsonizzanti
 - sono protettivi
 - tipo-specifici
 - I 10 più comuni sierotipi sono responsabili di circa il 62% delle patologie invasive

Tasso di IPD (per 100.000) in Europa

- **21.986** casi in Europa nel 2016
- Tasso del **5,45** per **100,000** abitanti
- **Range 0,33-13,7** per 100,000 della popolazione europea,
- CFR del **17,4%**
- **Sistemi di sorveglianza eterogenei**

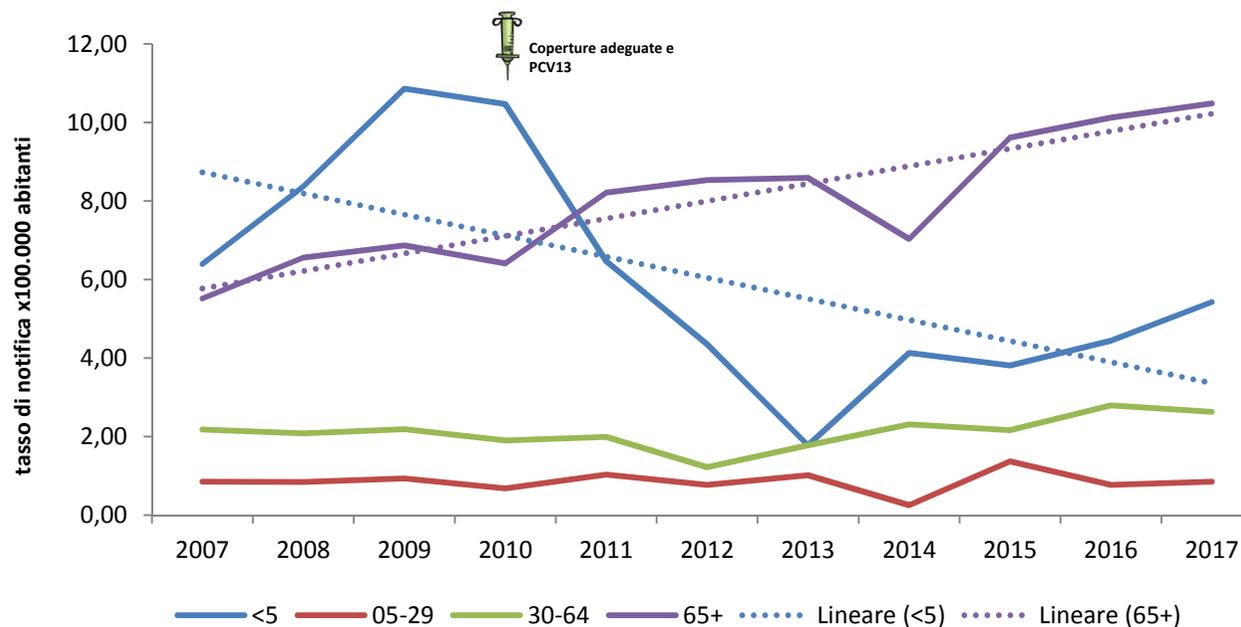


Distribuzione del numero di casi di *Streptococcus pneumoniae* per classe di età, Regione Veneto 2007-2017



Nel periodo 2007-2017, attraverso **i tre flussi di sorveglianza**, sono stati notificati complessivamente **1.749 casi** di patologia correlata ad infezione da ***Streptococcus pneumoniae***.

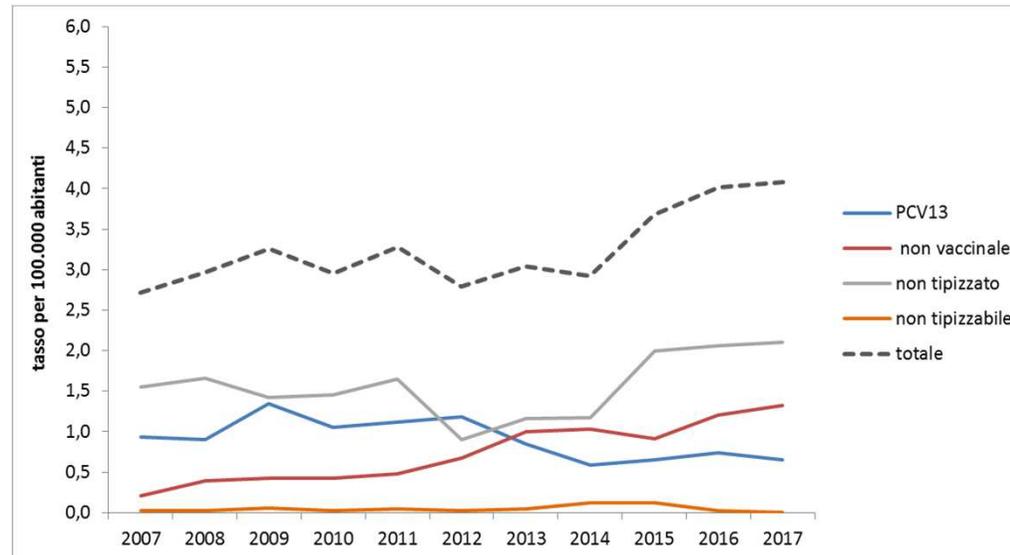
Andamento temporale delle MBI da Streptococco pneumoniae Regione Veneto (2007-2017)



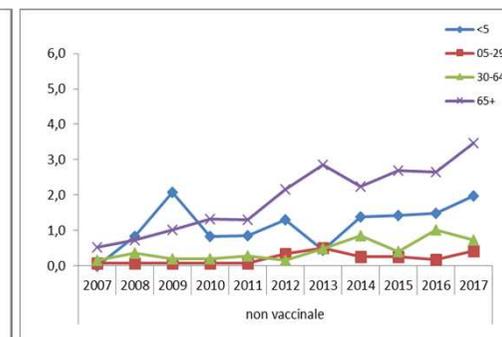
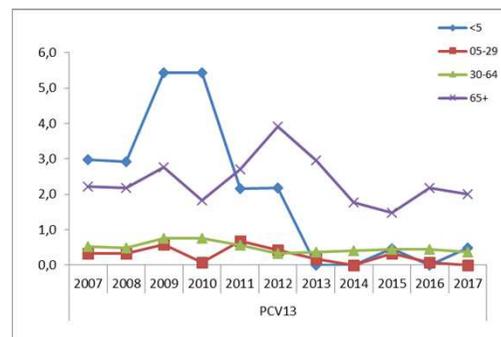
Il tasso di notifica nel periodo è pari complessivamente a **3,2
per 100.000 abitanti**

Tasso di notifica (x100.000 abitanti) per MBI da Streptococco pneumoniae per anno e valenza vaccinale, Regione Veneto (2007-2017)

1749
casi notificati



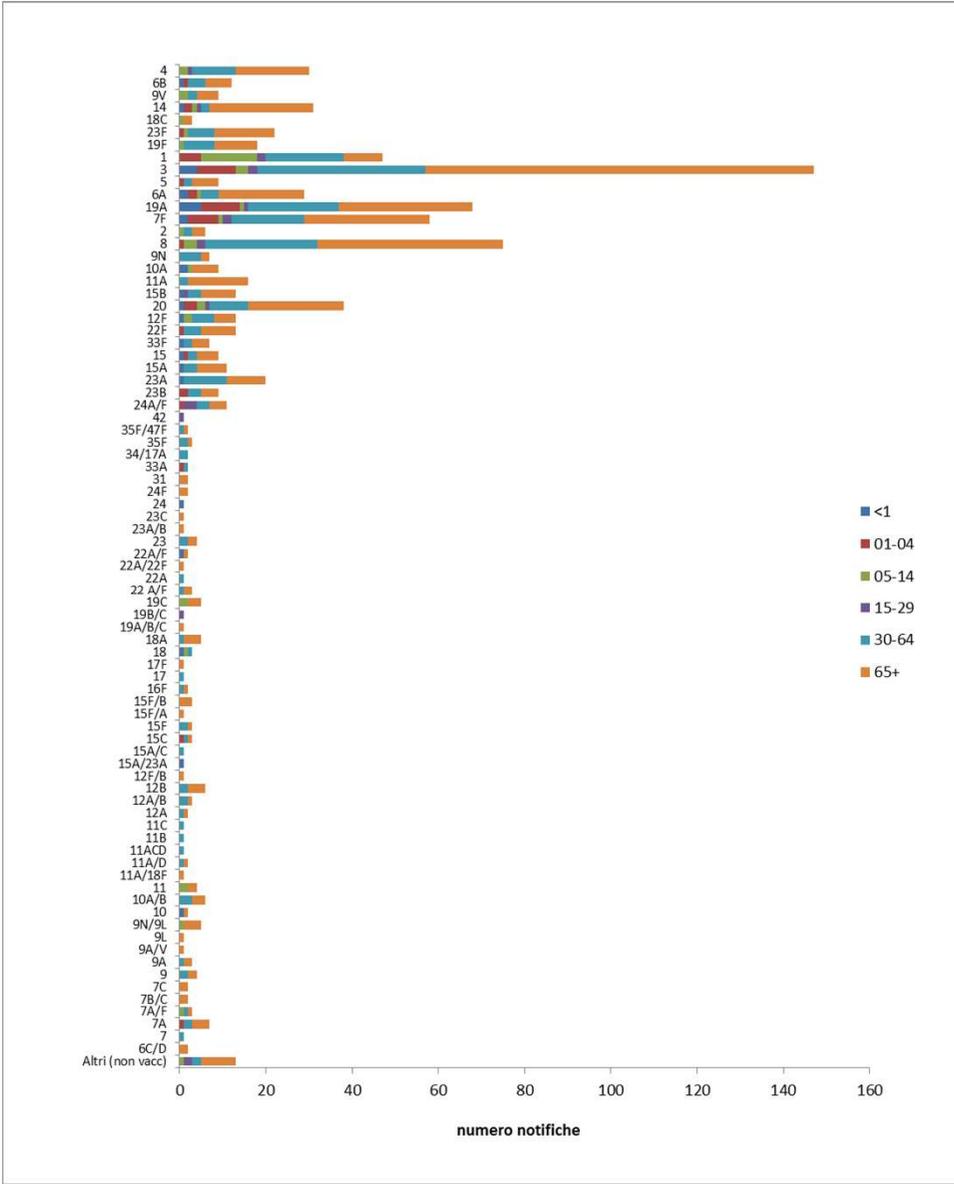
886 (50,7%)
ceppi tipizzati



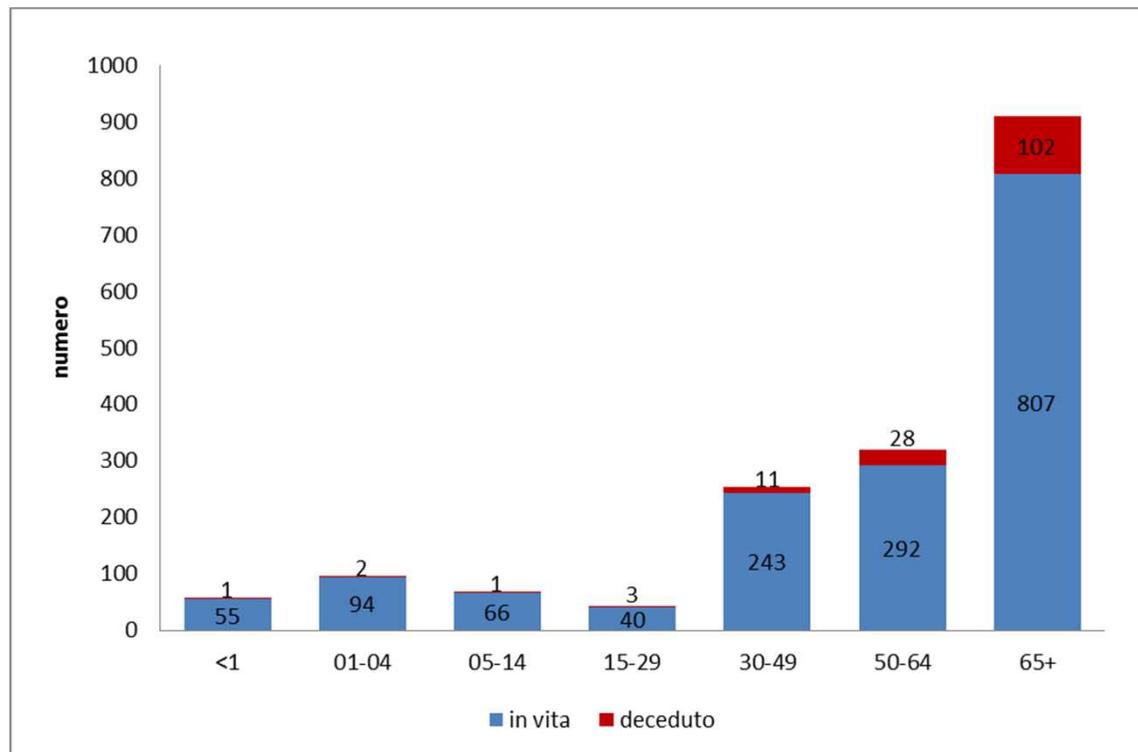
Distribuzione assoluta dei sierotipi di Streptococcus pneumoniae per classe di età, Regione Veneto (2007-2017)

Sierotipi	%
non vaccinali (NO-PCV13)	44,6
sierotipi 13 valente	55,4

sierotipo	%
3	16,8
19A	7,8
1	5,4
7F	6,6
6A	3,3
5	1,0



Casi notificati per Streptococco pneumoniae per classe di età ed esito, Regione Veneto (2007-2017)



148 decessi totali, letalità pari a 8,5%

Grazie per l'attenzione!!!

