# Le malattie batteriche invasive

Paola Stefanelli
Direttore Reparto Malattie Prevenibili da Vaccino
Responsabile Sorveglianza Nazionale Malattie Batteriche Invasive
paola.stefanelli@iss.it
Istituto Superiore di Sanità

# Malattie Batteriche Invasive

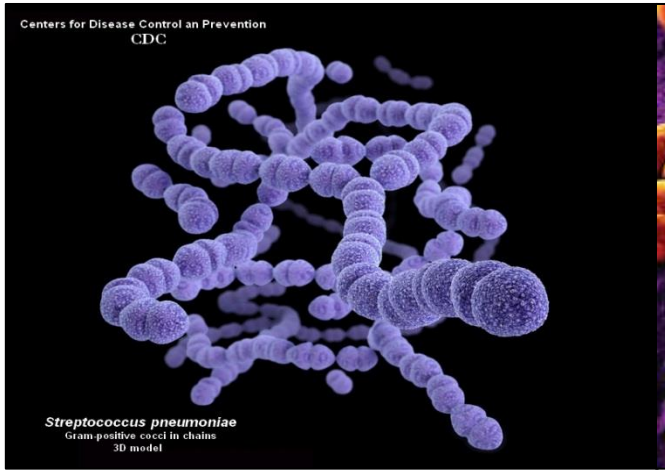
Le malattie batteriche invasive comprendono meningiti, batteriemie, polmoniti batteriemiche e altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili

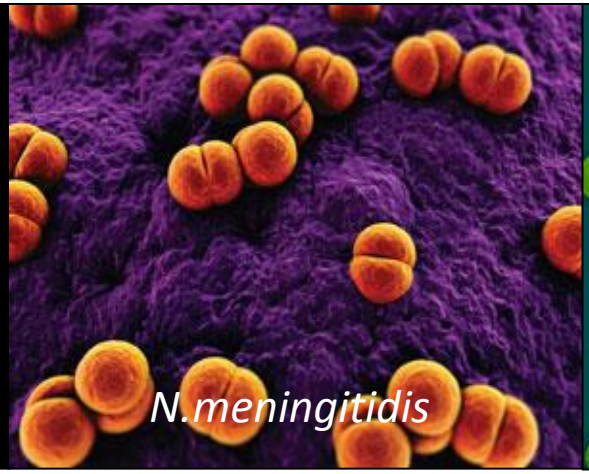
Gli agenti eziologici prevenibili da vaccino sono

*Neisseria meningitidis*

*Haemophilus influenzae*

*Streptococcus pneumoniae*



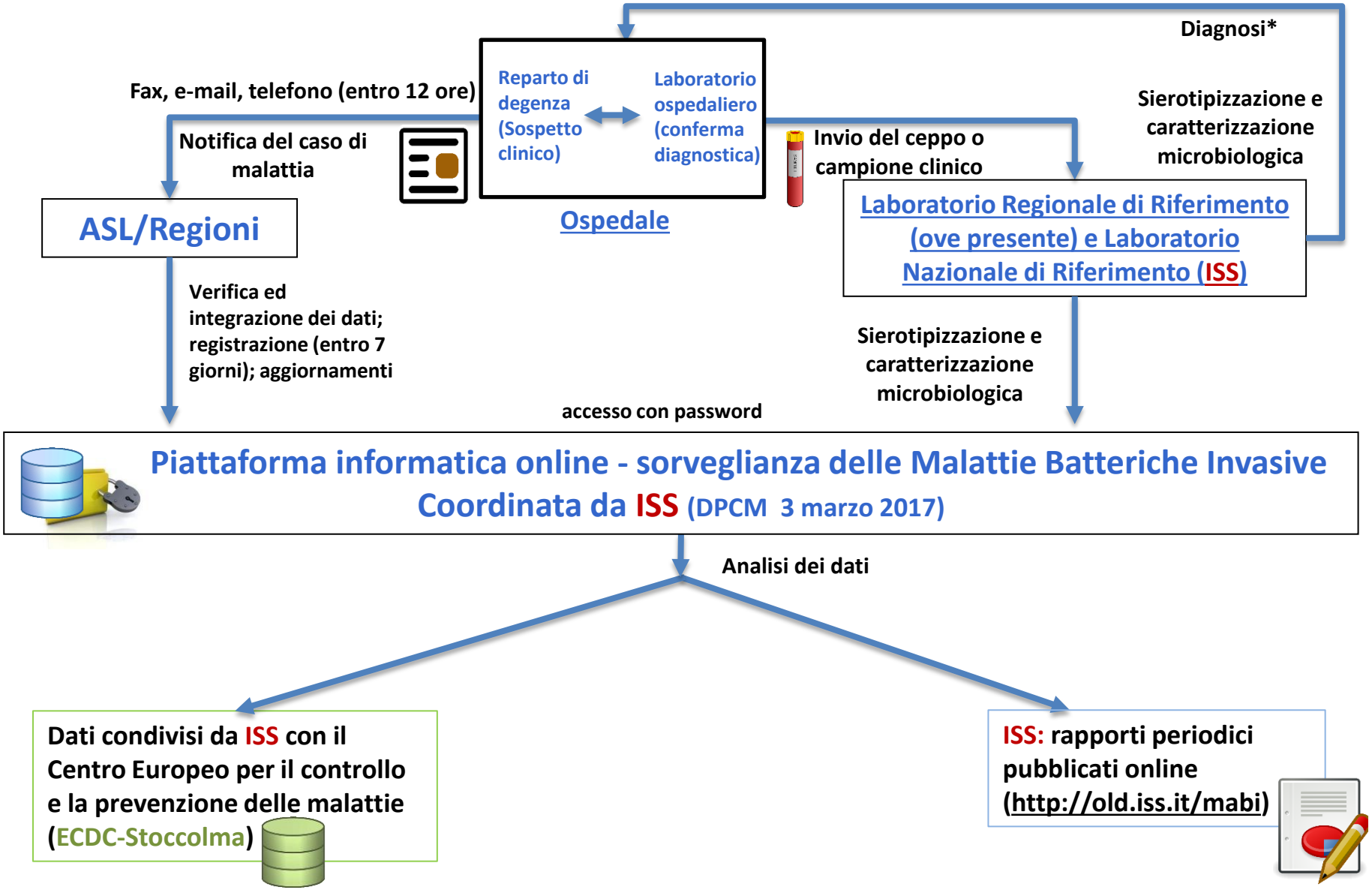


# La Sorveglianza Nazionale

**http://old.iss.it/mabi/**

**L'attuale sorveglianza nazionale integra la sorveglianza delle meningiti batteriche esistente dal 1994 e richiede la segnalazione di tutte le forme di malattia invasiva per i patogeni per i quali esiste un vaccino disponibile**

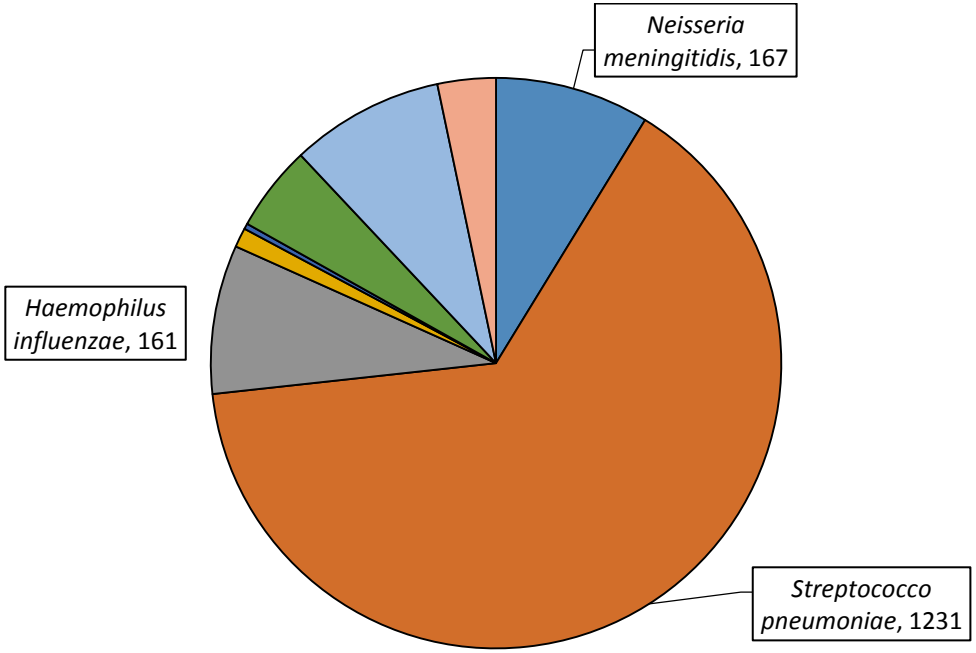
V7:Giugno 2019




* Il laboratorio nazionale di riferimento supporta, solo laddove sia richiesto, i laboratori diagnostici e Regionali di riferimento nella diagnosi eziologica. Va precisato, infatti, che il laboratorio nazionale di riferimento non svolge attività diagnostica di routine.

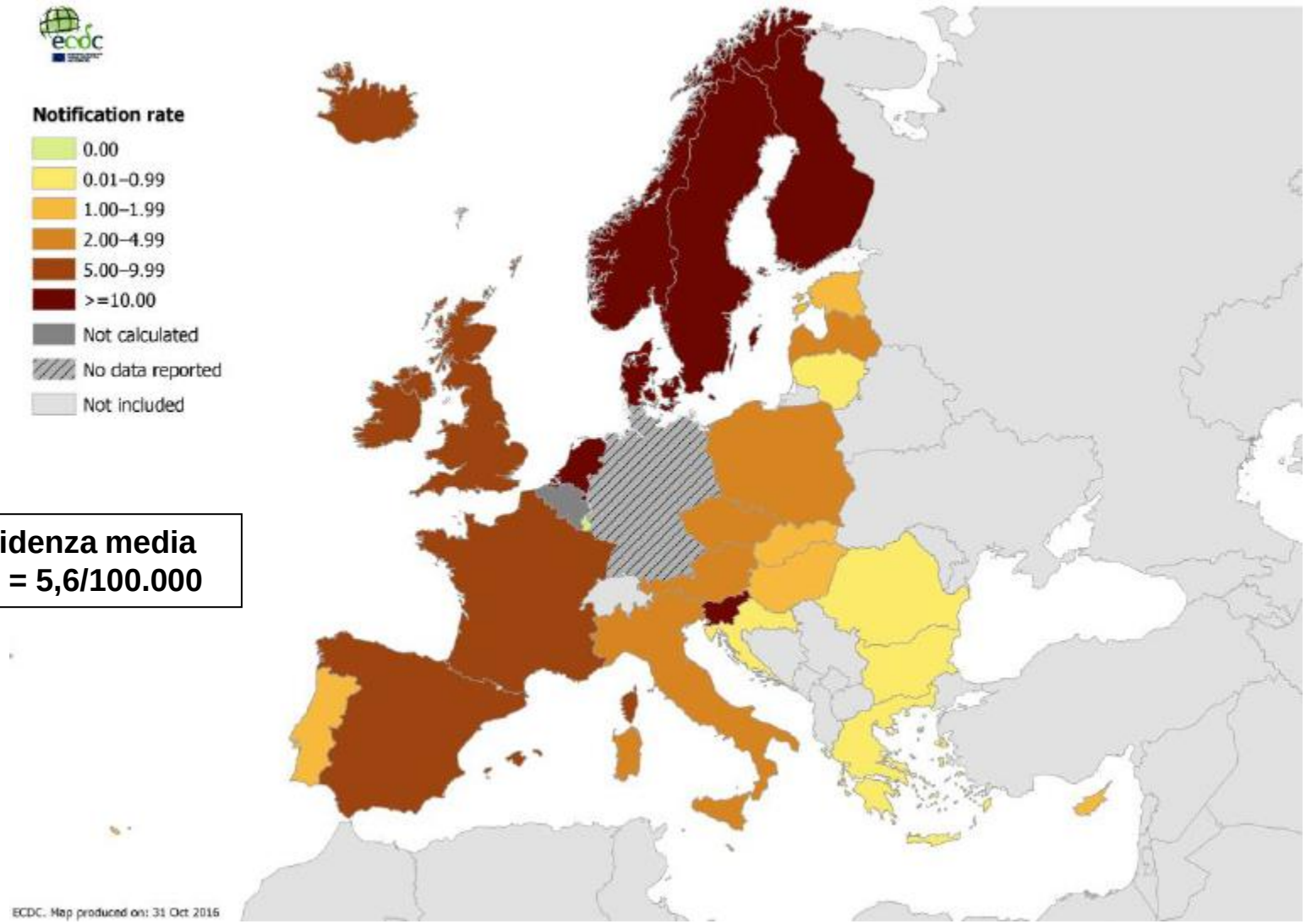
# Casi di Malattia Batterica Invasiva segnalati nel Sistema di Sorveglianza Nazionale, anno 2018*

(*Dati aggiornati al 23/04/2019)



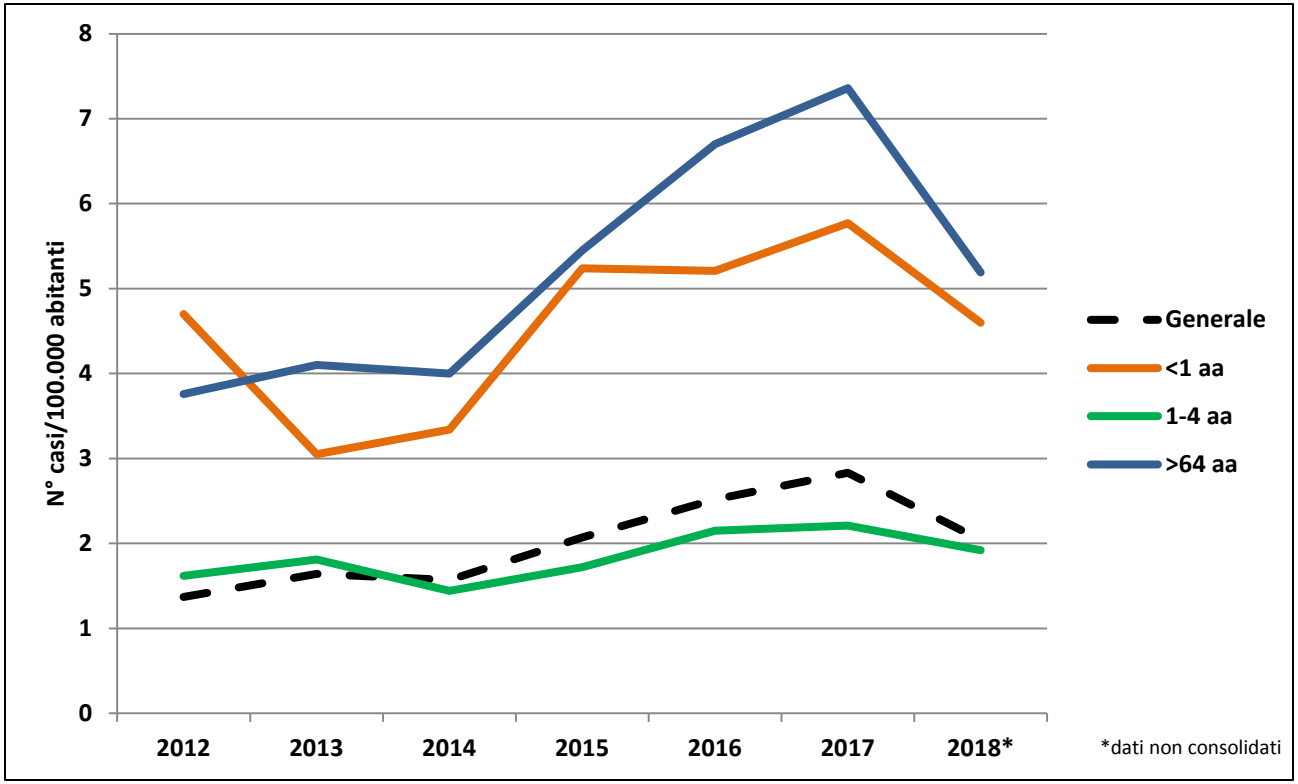
# Incidenza delle Malattie Invasive da pneumococco in Europa, 2015

**Annual Epidemiological Report for 2015 - ECDC**
**https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pneumococcal-disease-invasive.pdf**



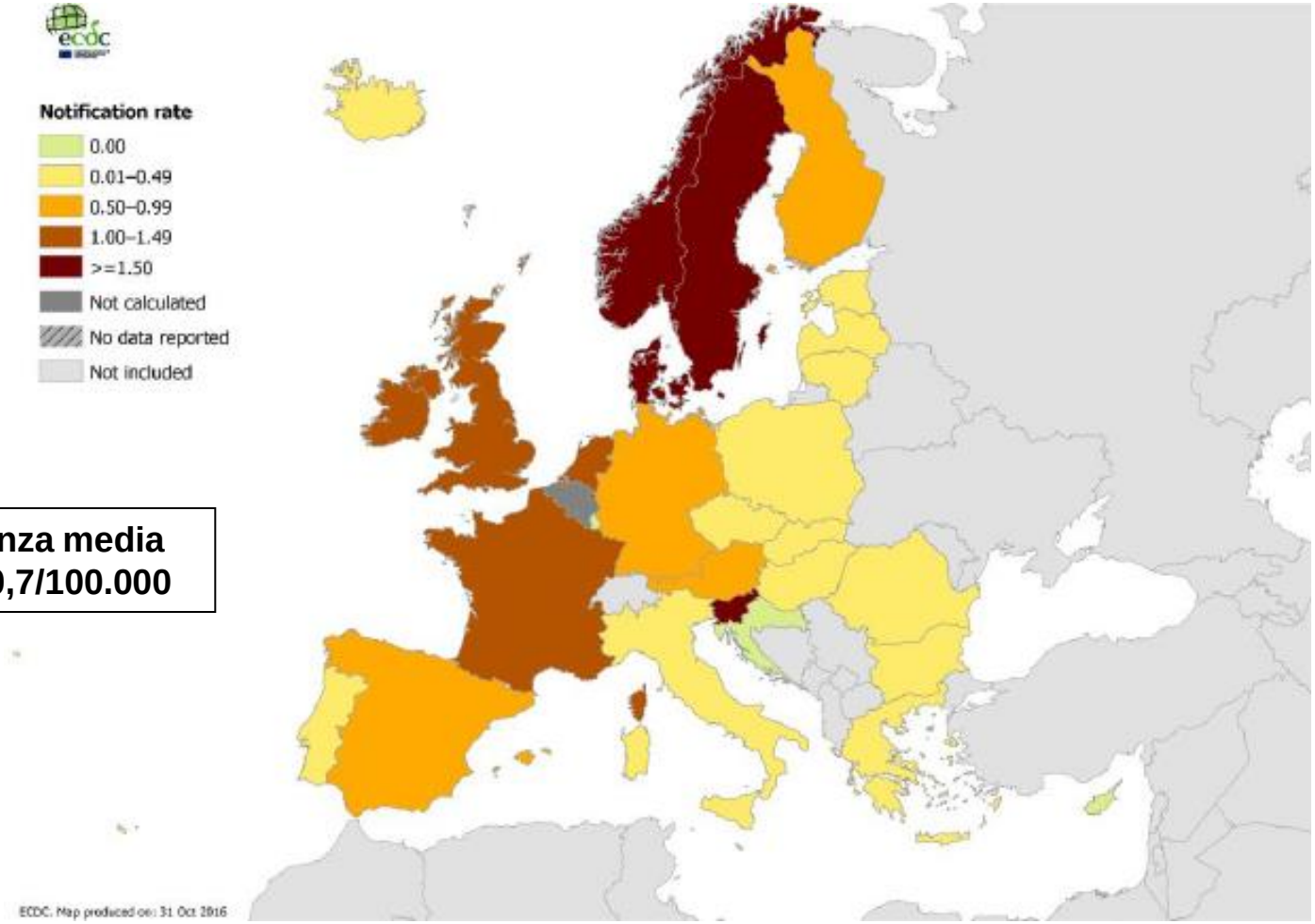

**Incidenza media EU = 5,6/100.000**

# Incidenza delle malattie invasive da *Streptococcus pneumoniae*, per fascia di età (2012-2018*)



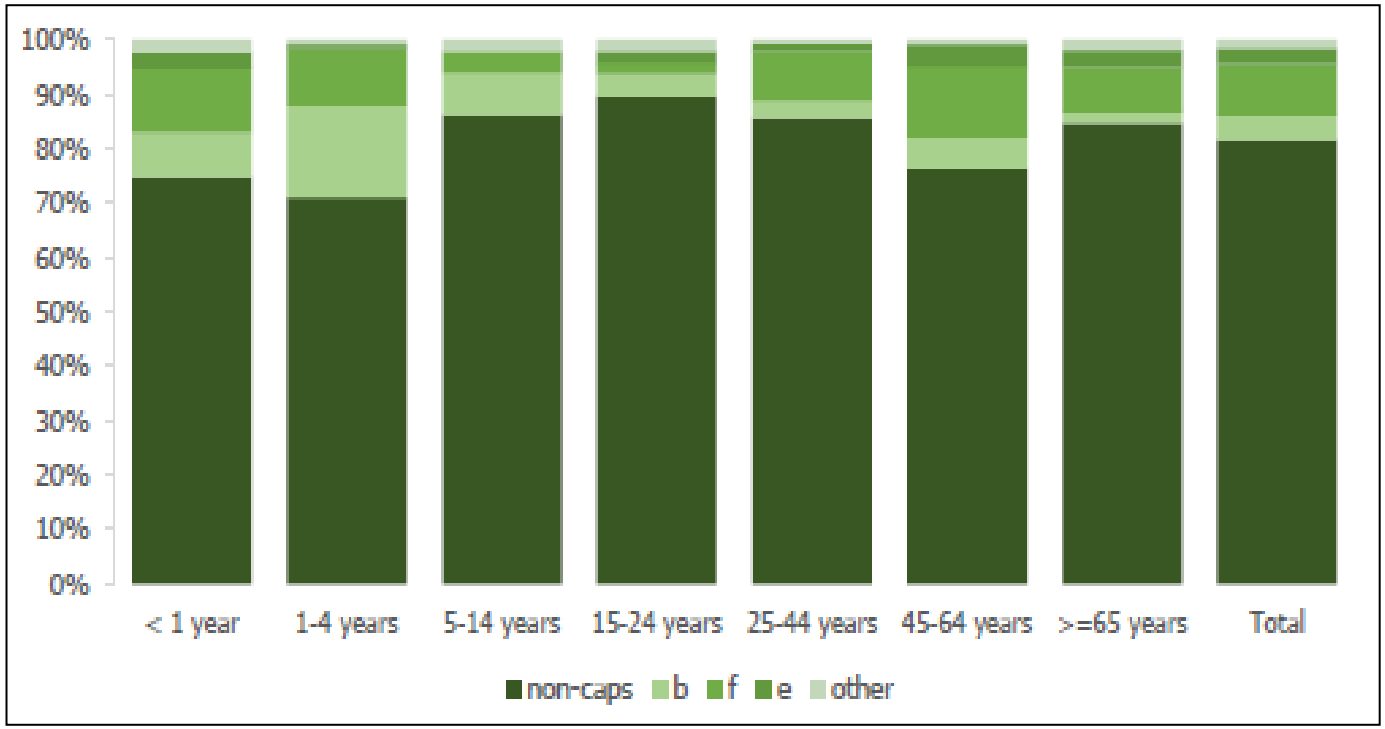
# Incidenza delle Malattie Invasive da emofilo in Europa, 2015

**Annual Epidemiological Report for 2015 - ECDC**
**https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-haemophilus-influenzae_0.pdf**



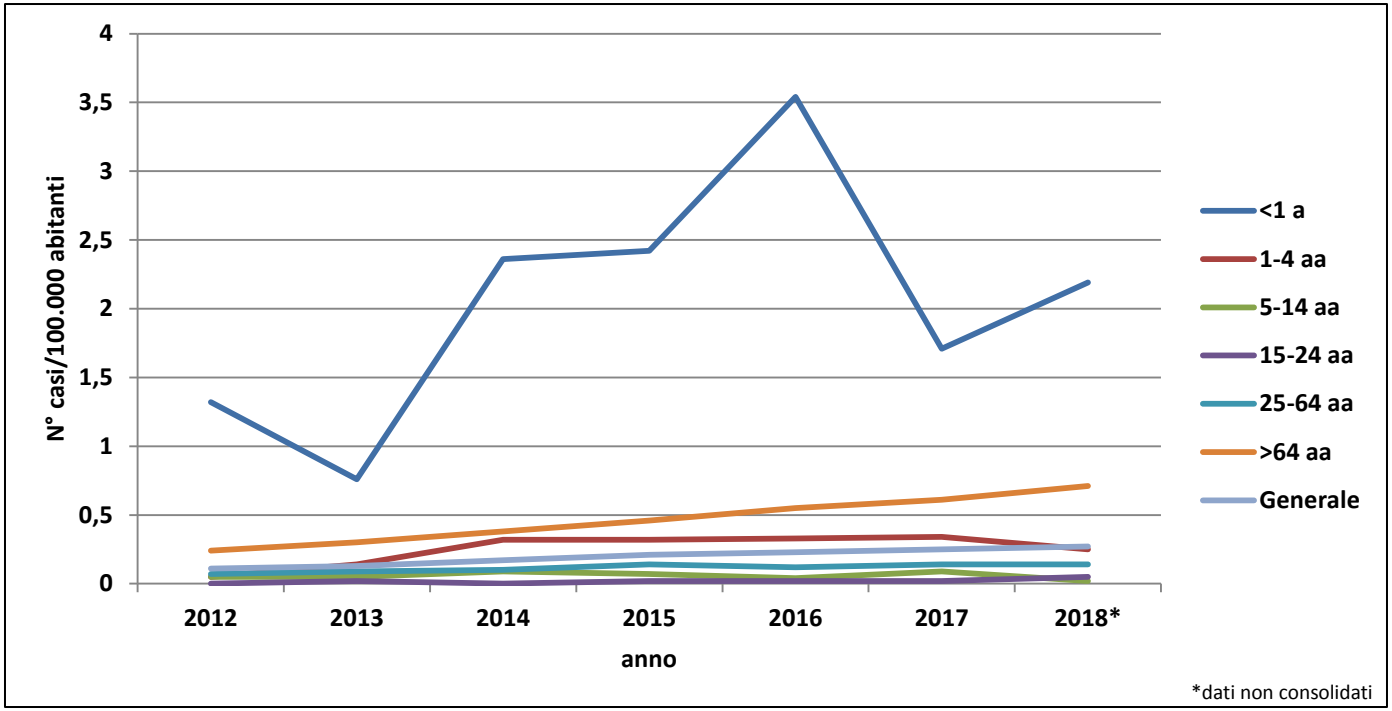

**Incidenza media**
**EU = 0,7/100.000**

# Distribuzione dei sierotipi dei casi di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* per età in Europa, anno 2015



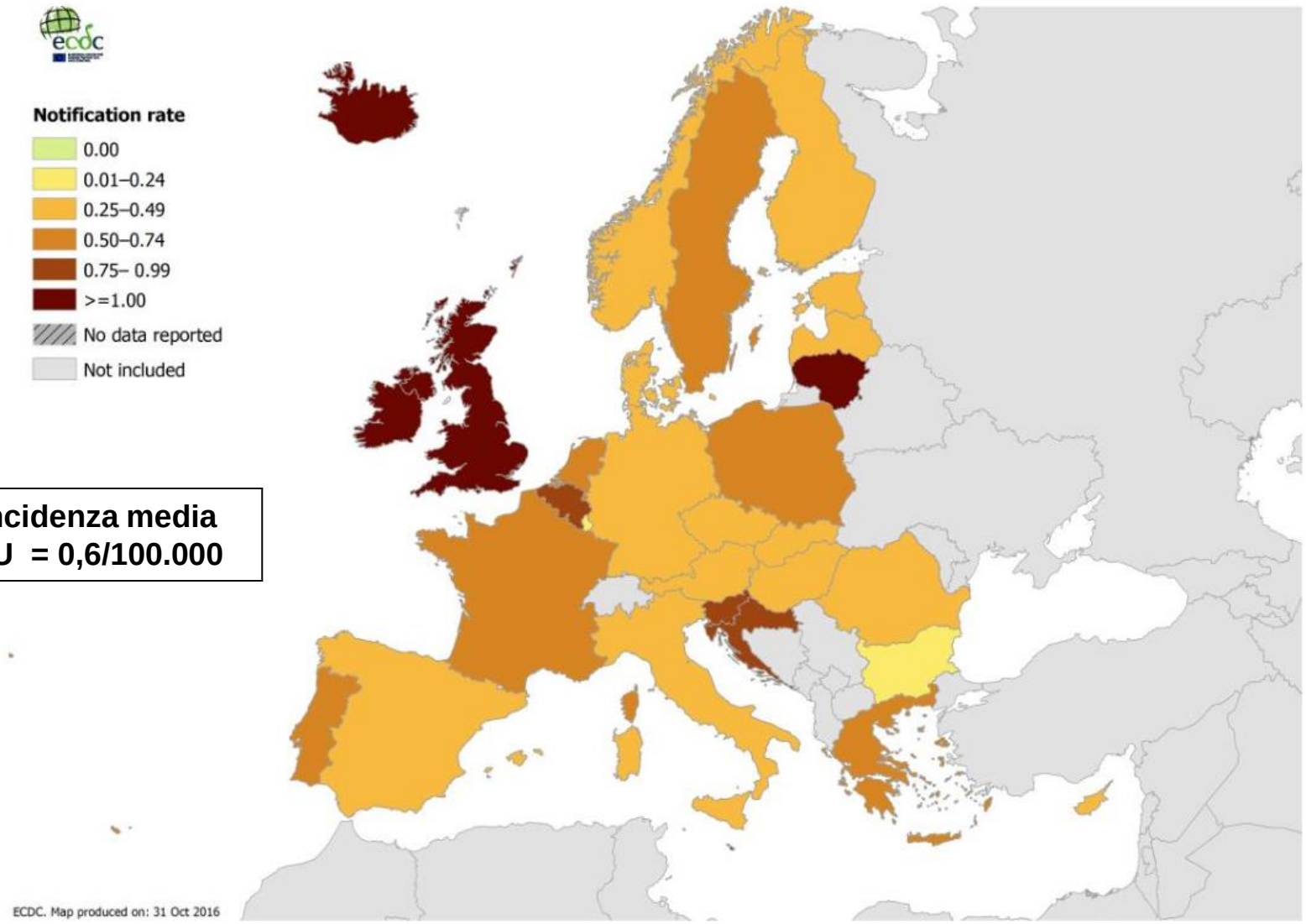

Annual Epidemiological Report for 2015 - ECDC
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-haemophilus-influenzae_0.pdf

# Incidenza delle malattie invasive da *Haemophilus influenzae*, per fascia di età (2012-2018*)



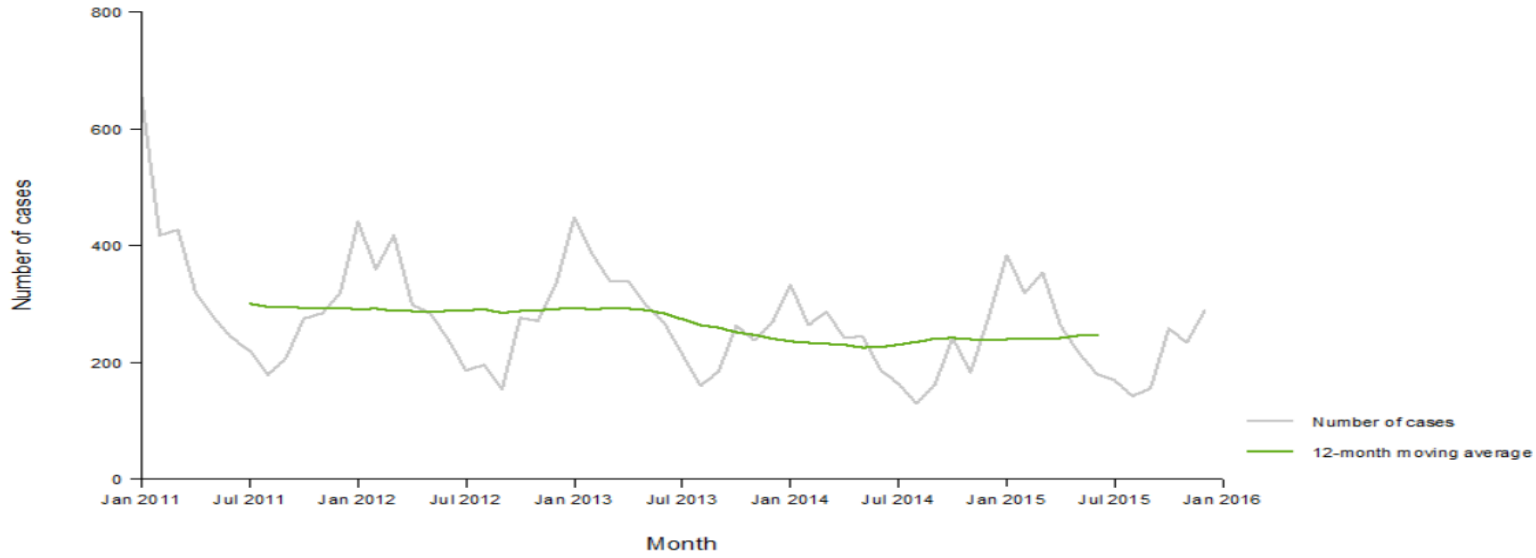
# Incidenza delle Malattie Invasive da meningococco in Europa, 2015

**Annual Epidemiological Report for 2015 - ECDC**
**https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-meningococcal-disease.pdf**

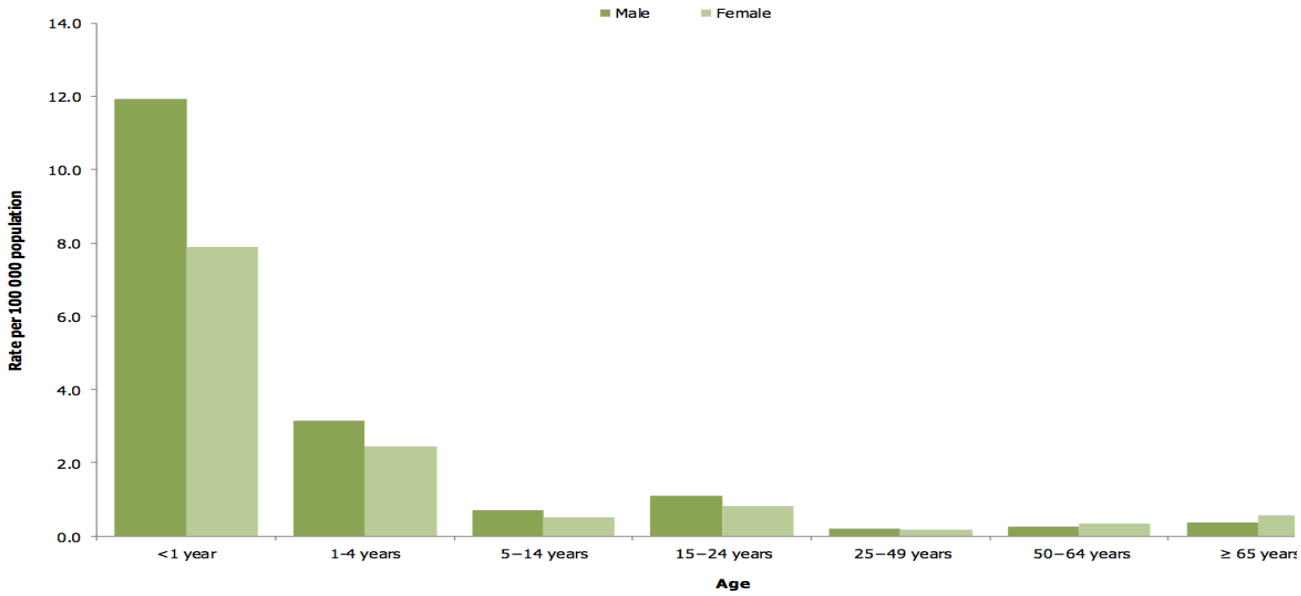



**Incidenza media**
**EU = 0,6/100.000**

# Stagionalità



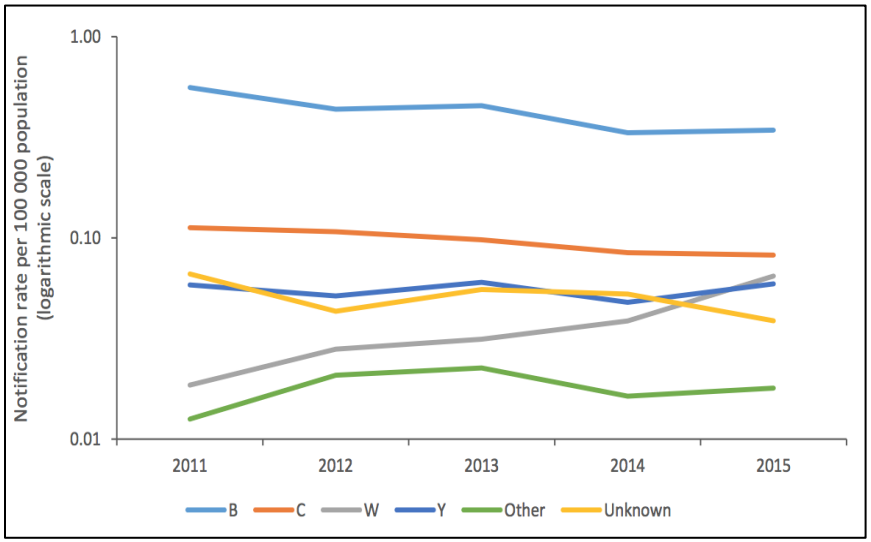

# Distribuzione per fascia d'età e genere

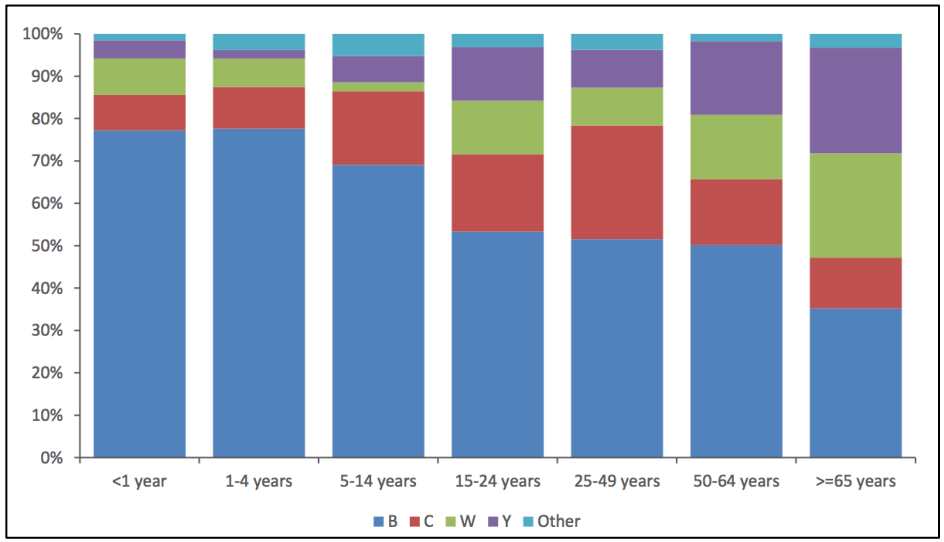



Annual Epidemiological Report for 2015 - ECDC
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-meningococcal-disease.pdf

# Distribuzione dei sierogruppi capsulari di *Neisseria meningitidis* in Europa, anno 2015

| Serogroup | Cases | % |
|---|---|---|
| B | 1 682 | 61 |
| C | 403 | 14 |
| Y | 290 | 10 |
| W | 317 | 11 |
| Other | 88 | 3 |
| Total | 2 780 | 100 |

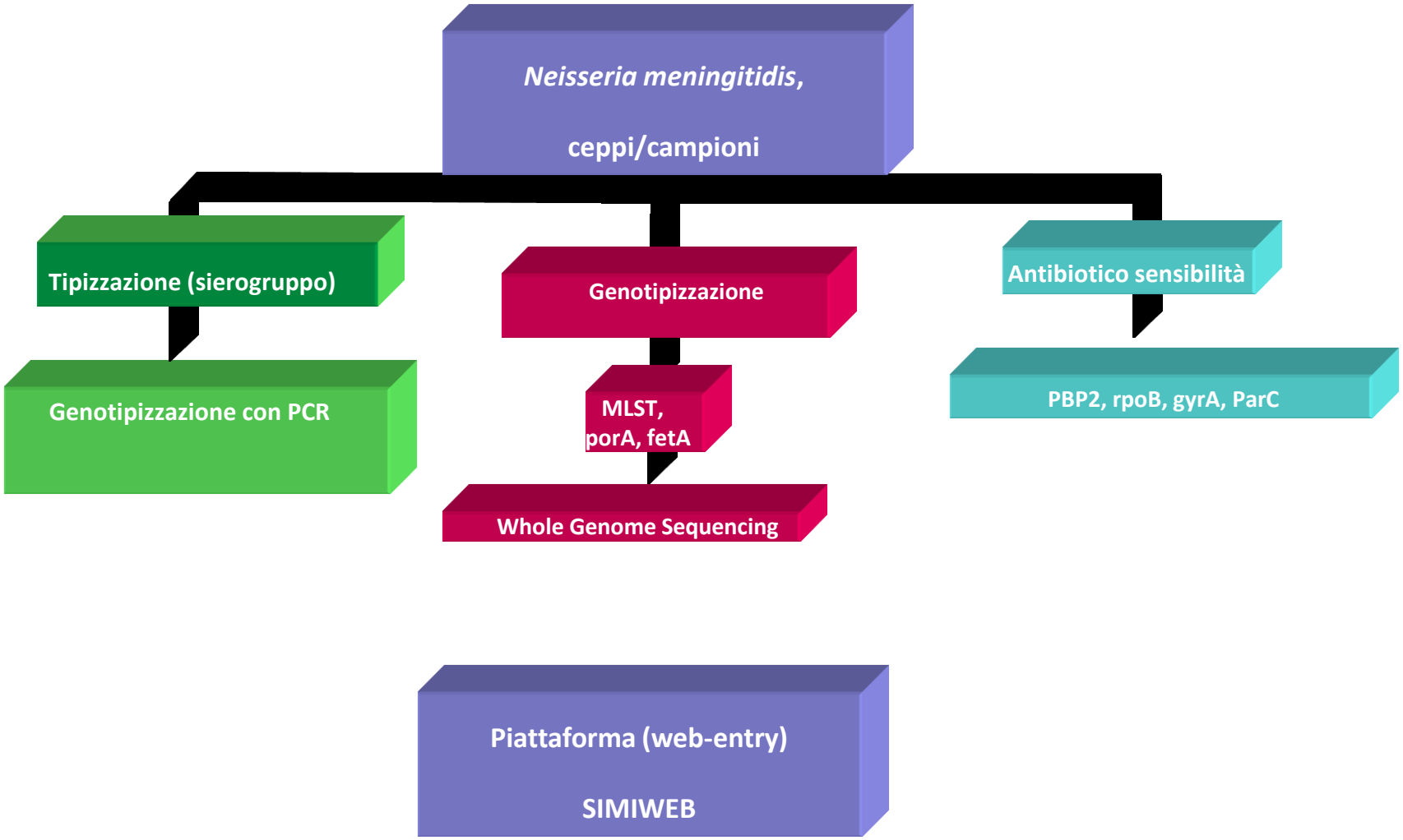



**Distribuzione per anno**

**Distribuzione per fascia d'età anno 2015**

Annual Epidemiological Report for 2015 - ECDC
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-meningococcal-disease.pdf


*Neisseria meningitidis*,
ceppi/campioni
Tipizzazione (sierogruppo)
Genotipizzazione
Antibiotico sensibilità
Genotipizzazione con PCR
MLST,
porA, fetA
PBP2, rpoB, gyrA, ParC
Whole Genome Sequencing
Piattaforma (web-entry)
SIMIWEB

# Meningococcal Disease Is a Serious, Often Severe, Illness in Infants

- Easily misdiagnosed[1]
  - Early signs and symptoms often resemble those of common viral illnesses
- Rapid disease course
  - Progression from initial, nonspecific symptoms, such as fever and irritability, to death within 24 hours[1,2]
- Significant mortality despite appropriate treatment
  - ~10% of cases are fatal[2,3]
- Significant morbidity despite appropriate treatment
  - Up to 20% of survivors have sequelae[2,3]
  - ~10% of Men child survivors experience major sequelae, including limb amputations, seizures and hearing loss[4]
  - More than 30% of Men child survivors experience other deficits such as psychological disorders, digit amputations and unilateral hearing loss[4]

Top image: Courtesy of Centers for Disease Control and Prevention and Dr. Gust. Bottom image: Courtesy of Meningitis Research Foundation UK. Available at www.meningitis.org.

1. Thompson MJ, et al. *Lancet*. 2006;367:397-403; 2. Meningococcal meningitis factsheet No 141. World Health Organization website. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html; 3. Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-1388; 4. Viner RM, et al. *Lancet Neurol*. 2012;11:774-783.

# Meningococco

**La malattia**

Il meningococco (*Neisseria meningitidis*) può essere presente nella gola di molte persone (fino al 30% della popolazione) nello stato di portatore. Causa di infezioni gravissime (meningiti o sepsi) o più raramente polmonite, gastroenteriti.

La trasmissione avviene attraverso goccioline emesse da naso e bocca di persone infette o portatrici.

**La fascia di età più colpita è quella al di sotto dei 5 anni,** seguono gli adolescenti ed i giovani adulti fino ai 25 anni di età.

Nonostante i progressi medici, ancora oggi **la malattia provocata dal meningococco può avere talvolta conseguenze anche molto serie o portare addirittura alla morte (10-15% dei casi).**

In caso di sopravvivenza si possono avere delle complicanze come amputazioni di arti o segmenti di arti, malattie del sistema nervoso (paralisi, convulsioni o ictus), sordità, disturbi della sfera psico-affettiva e ritardo mentale.

Si conoscono 13 ceppi di meningococco, ma solo cinque (A, B, C, W-135, Y) sono capaci di provocare malattie invasive ed epidemie. Di questi, due (B e C) sono responsabili della maggior parte dei casi in Italia, Europa e Americhe, sebbene anche i casi da attribuire ai tipi Y e W135 siano in aumento.

**Il Vaccino**

Sono disponibili tre tipi di vaccino e tutti si somministrano per via intramuscolare:

- il vaccino coniugato tetravalente contro **A, C, W-135 e Y**;
- il vaccino contro il **meningococco B**,
- il vaccino coniugato monovalente contro il **meningococco C**.

I vaccini B e C sono offerti gratuitamente ai bambini e anche alle persone a rischio di ammalarsi gravemente, ad esempio quelle affette da alcune patologie croniche che indeboliscono le difese immunitarie.

Il vaccino tetravalente ACWY è indicato anche per i viaggiatori che si recano in aree a maggiore rischio per i quattro ceppi di meningococco o per chi soggiorna per lunghi periodi in questi paesi a contatto con la popolazione locale; è inoltre obbligatorio per i pellegrini che si recano alla Mecca.

**Effetti collaterali**

**I vaccini sono ben tollerati,** talvolta si presentano disturbi come rossore, gonfiore e dolore nella sede in cui è stato somministrato. Possono comparire transitoriamente mal di testa, dolori muscolari o articolari e febbre, a volte elevata. In alcuni casi i bambini più piccoli possono essere irritabili o sonnolenti.

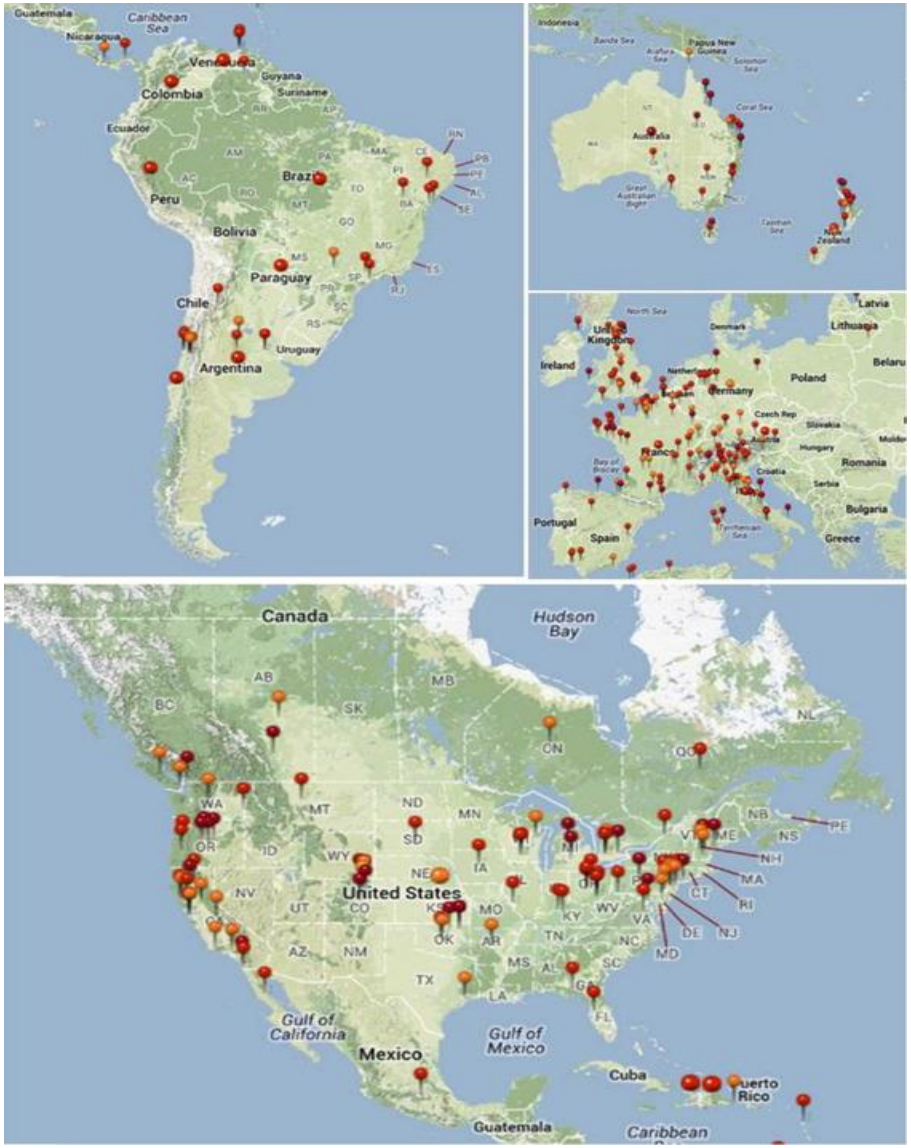
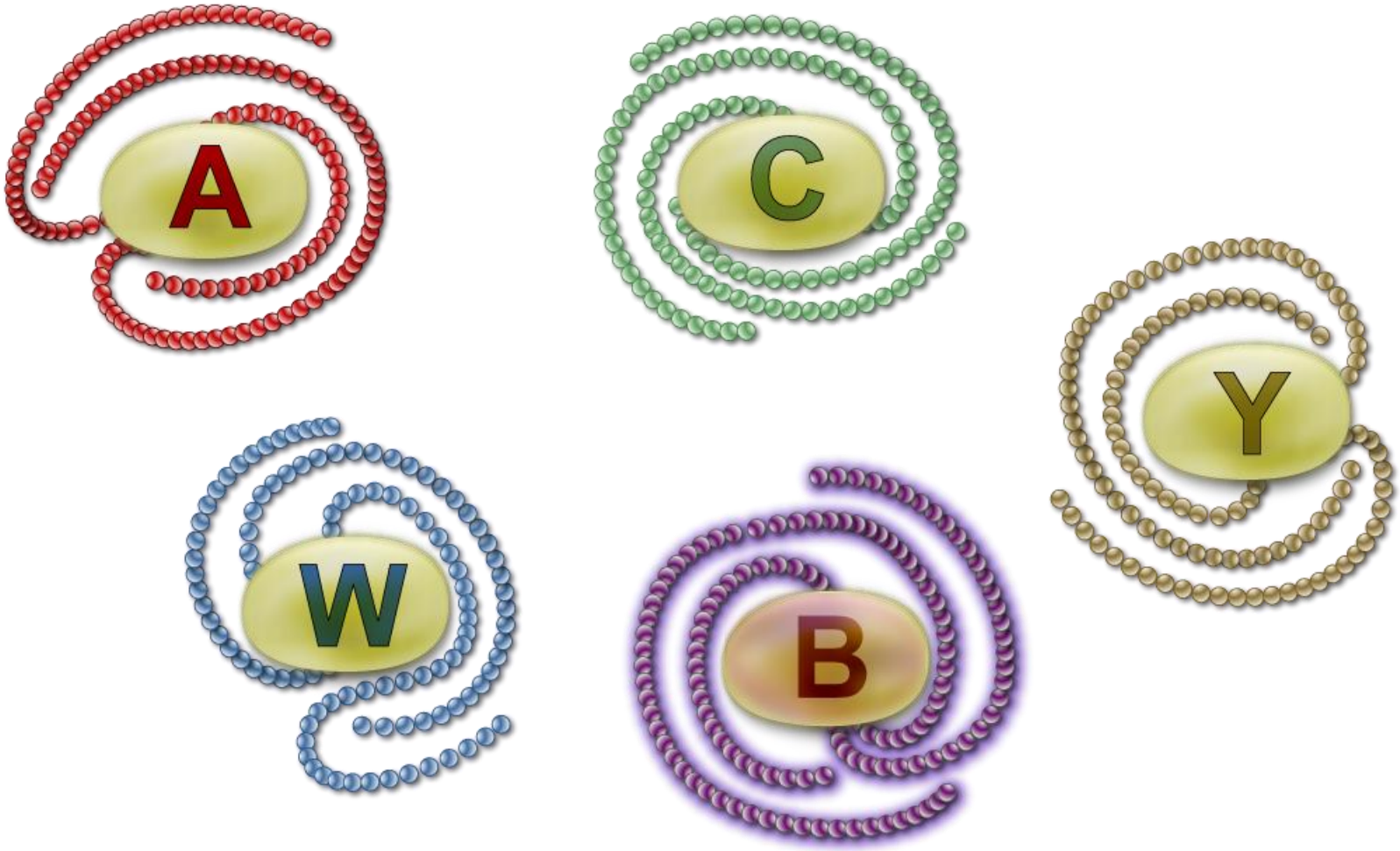


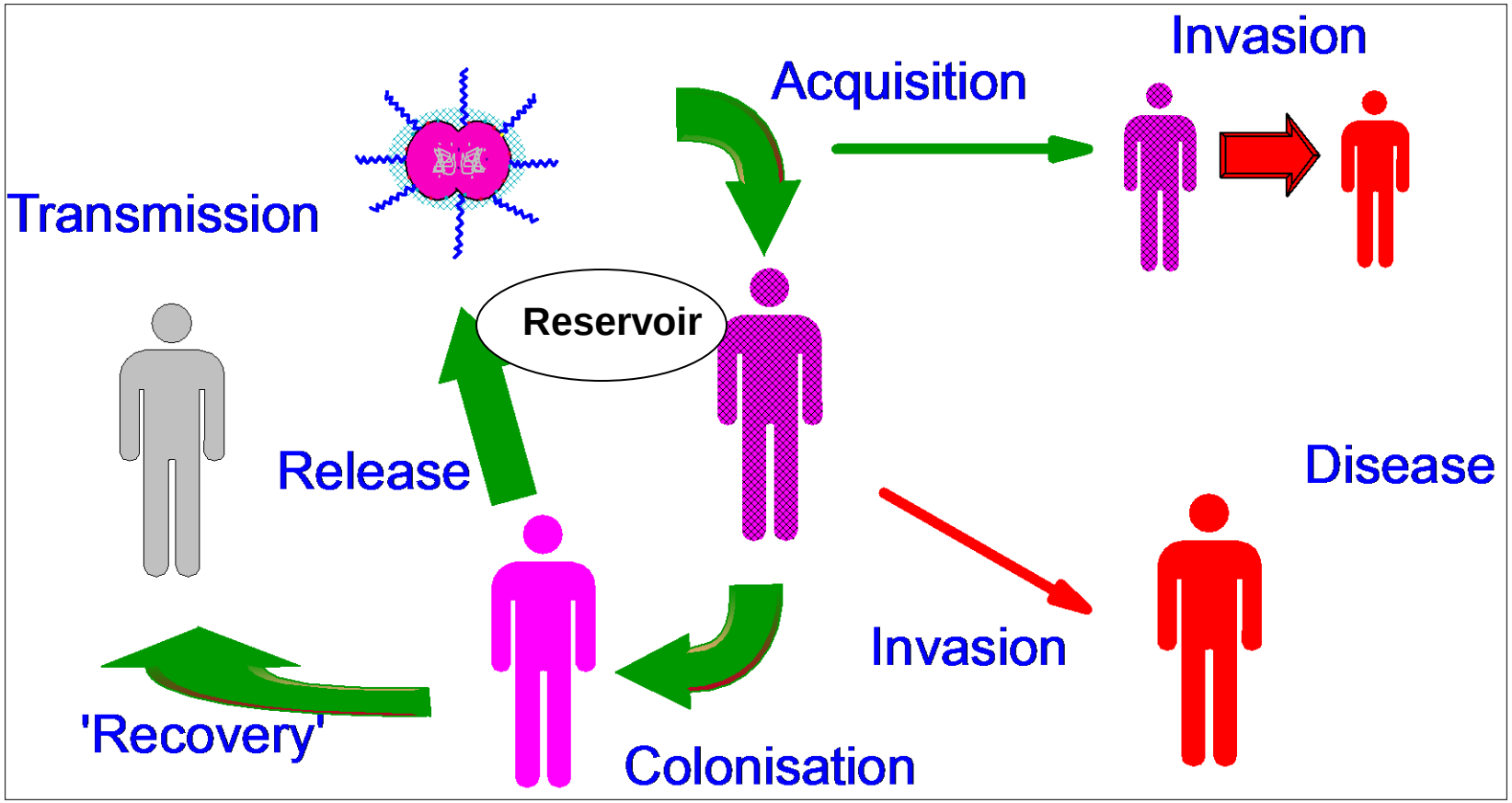

Fig. 2. HealthMap data for *Neisseria meningiditis* activity in North America, South America, Europe, and Australia 2000–2014.

Vaccine, Volume 33, Issue 31, 2015, 3628–3635
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.046

# Sierogruppi di *N. meningitidis*

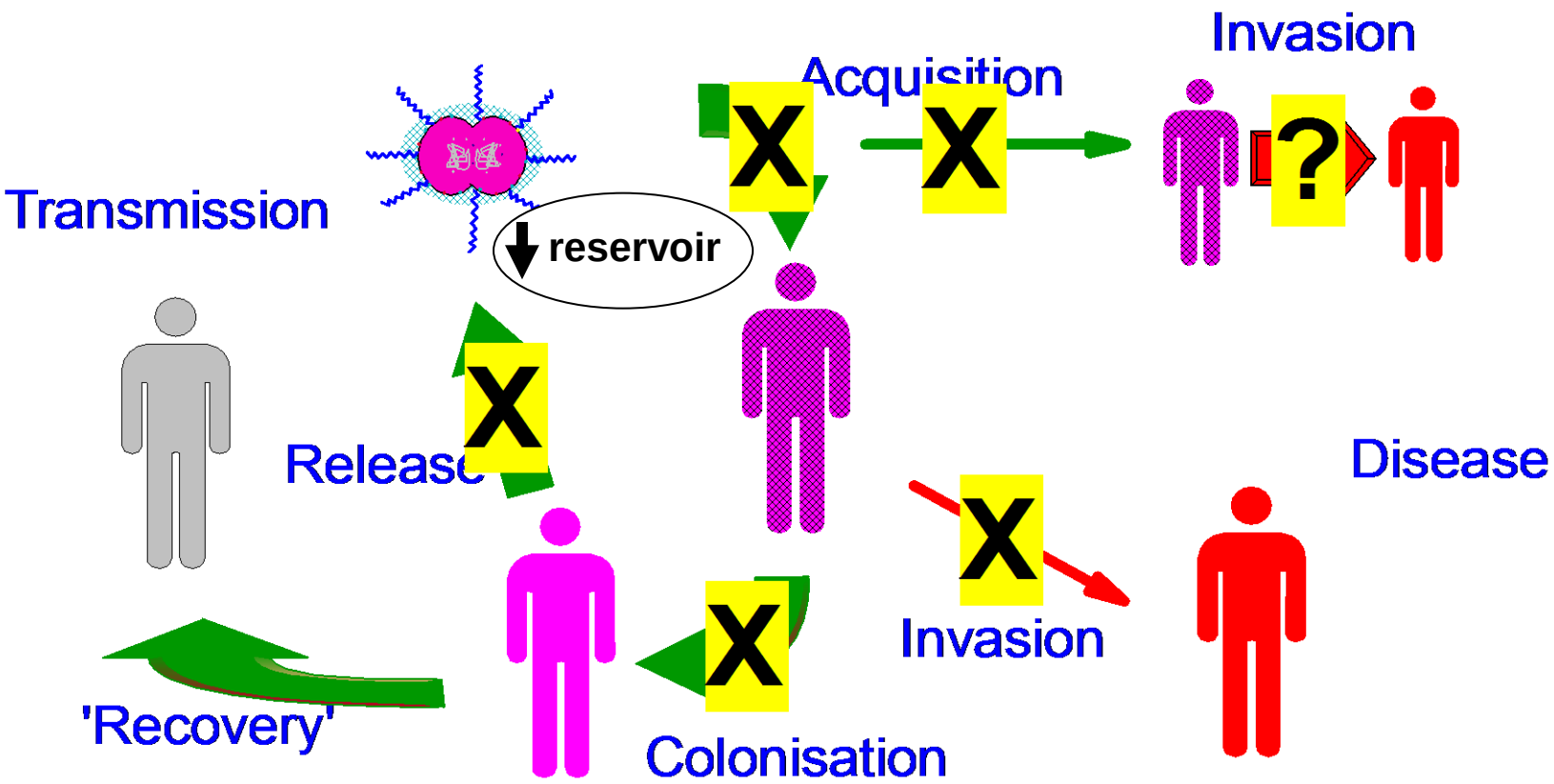


# Flow of *Neisseria meningitidis* through a population




Courtesy Dr. Martin Maiden

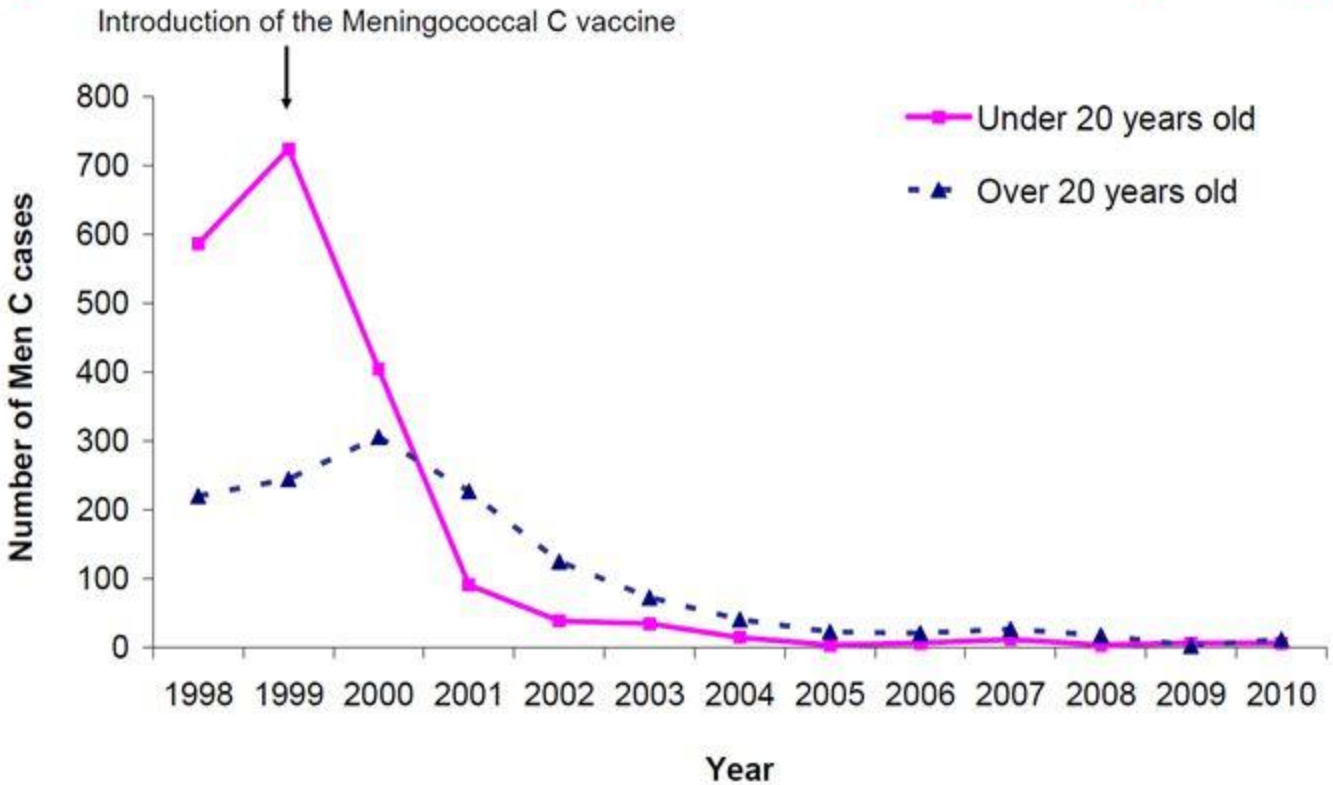
# Population Effects of Men C Conjugate Vaccines: the development of *herd immunity*




Courtesy Dr. Martin Maiden

Public Health England

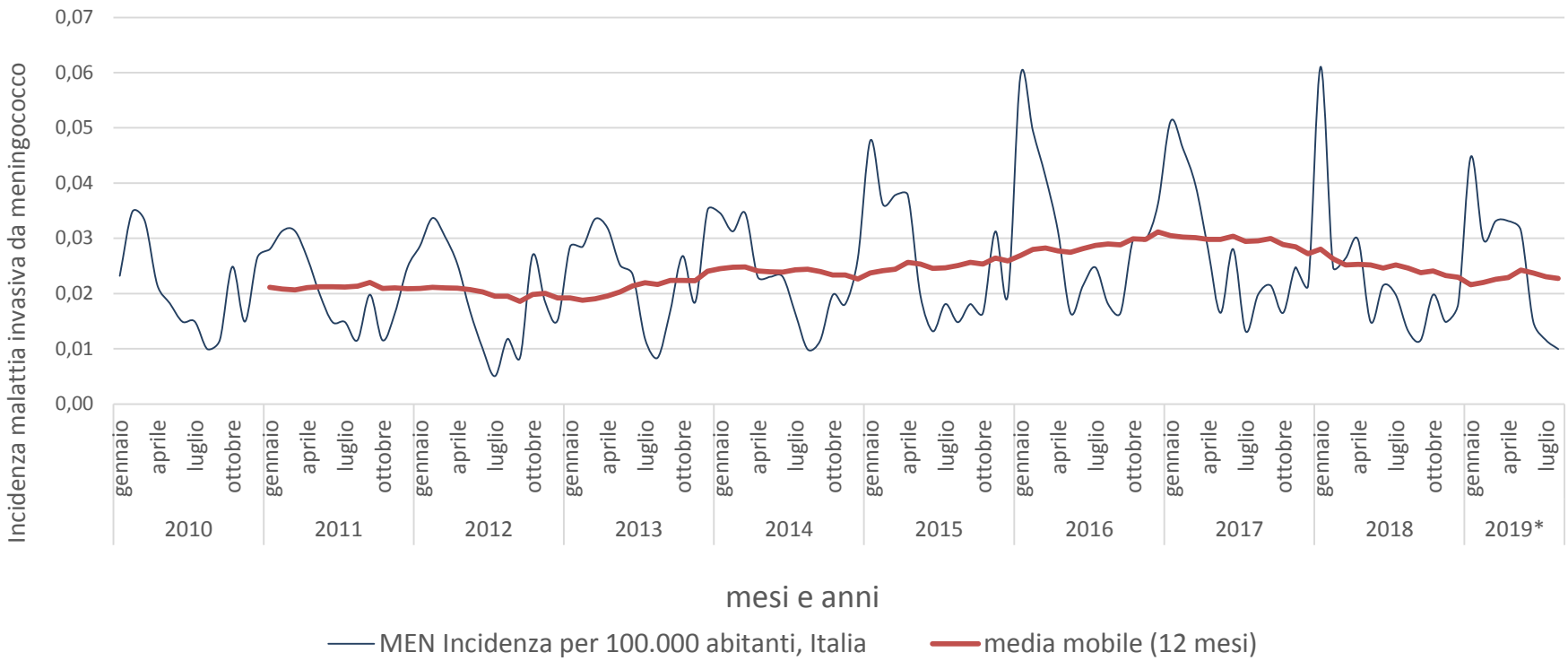
# Impact of MenC vaccination programme




Number of laboratory confirmed serogroup C cases in England and Wales, 1998-2010

Source: Public Health England, Infectious Disease Epidemiological Data
http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859709051?p=1201094595391

# Incidenza mensile della malattia invasiva da meningococco, Italia, 2010-2019* (dati al 10 settembre 2019)




* Dato parziale aggiornato al 10 settembre 2019

- Incidenza nel 2018 intera popolazione 0,28/100.000
- Andamento stagionale : picchi nei mesi invernali
- Letalità intera popolazione circa 12% nel 2017 (in linea con i dati EU/EEA) e del 14% nel 2018 (dati EU/EEA non ancora disponibili)
- Calendario vaccinale dal 2017: MEN B dal 3° mese, MEN C al 13° mese, richiamo con vaccino coniugato ACWY a 12-18 anni

Tabella 4 - Casi e incidenza di malattia invasiva da meningococco per età e anno (2016-2018*), da Interim Report Mabi http://old.iss.it/binary/mabi/cont/Interim_Report_2018_finale.pdf

| | 0-12 mesi | | 1 - 4 | | 5 - 9 | | 10 – 14 | | 15 - 24 | | 25 - 64 | | > 64 | | TOTALE | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Incidenza x 100.000 | N | Incidenza x 100.000 | N | Incidenza x 100.000 | N | Incidenza x 100.000 | N | Incidenza x 100.000 | N | Incidenza x 100.000 | N | Incidenza x 100.000 | **N** | **Incidenza x 100.000** |
| **2016** | 22 | 4,59 | 22 | 1,05 | 16 | 0,56 | 9 | 0,32 | 51 | 0,86 | 83 | 0,25 | 24 | 0,18 | 227 | 0,37 |
| **2017** | 15 | 3,21 | 19 | 0,93 | 13 | 0,46 | 12 | 0,42 | 35 | 0,59 | 79 | 0,24 | 25 | 0,18 | 198 | 0,33 |
| **2018*** | 11 | 2,41 | 16 | 0,81 | 11 | 0,40 | 6 | 0,21 | 30 | 0,51 | 61 | 0,19 | 32 | 0,23 | 167 | 0,28 |

# Incidenza dei principali sierogruppi capsulari di *Neisseria meningitidis* in Italia per anno, 2010-2018

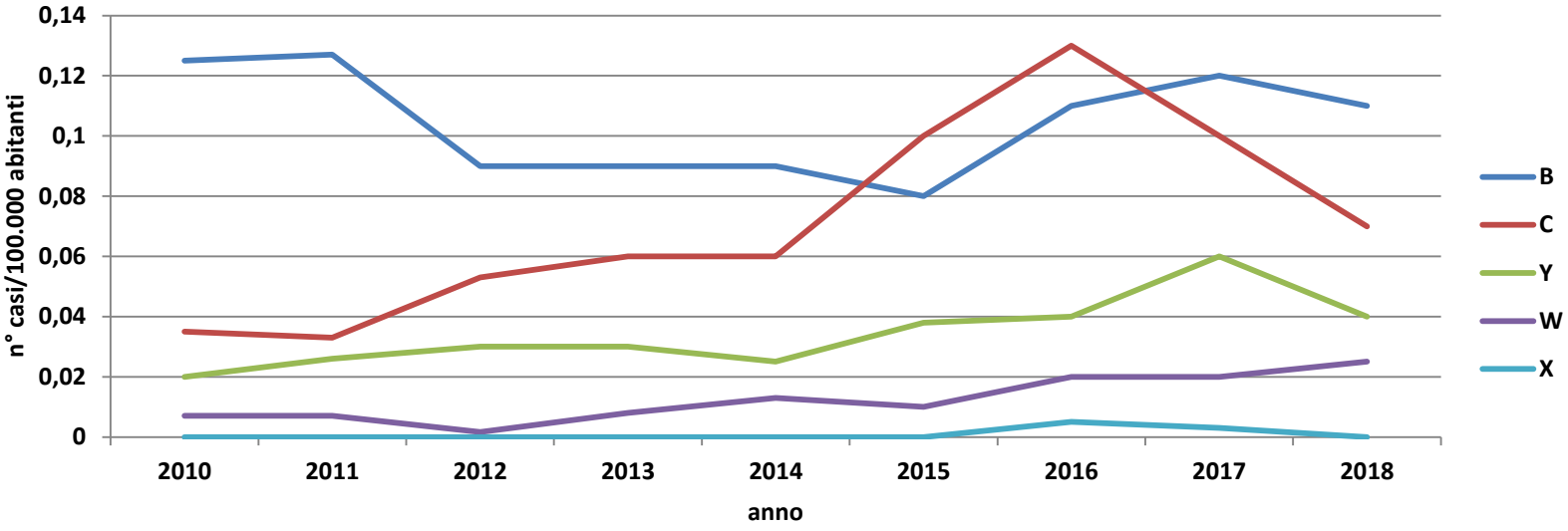
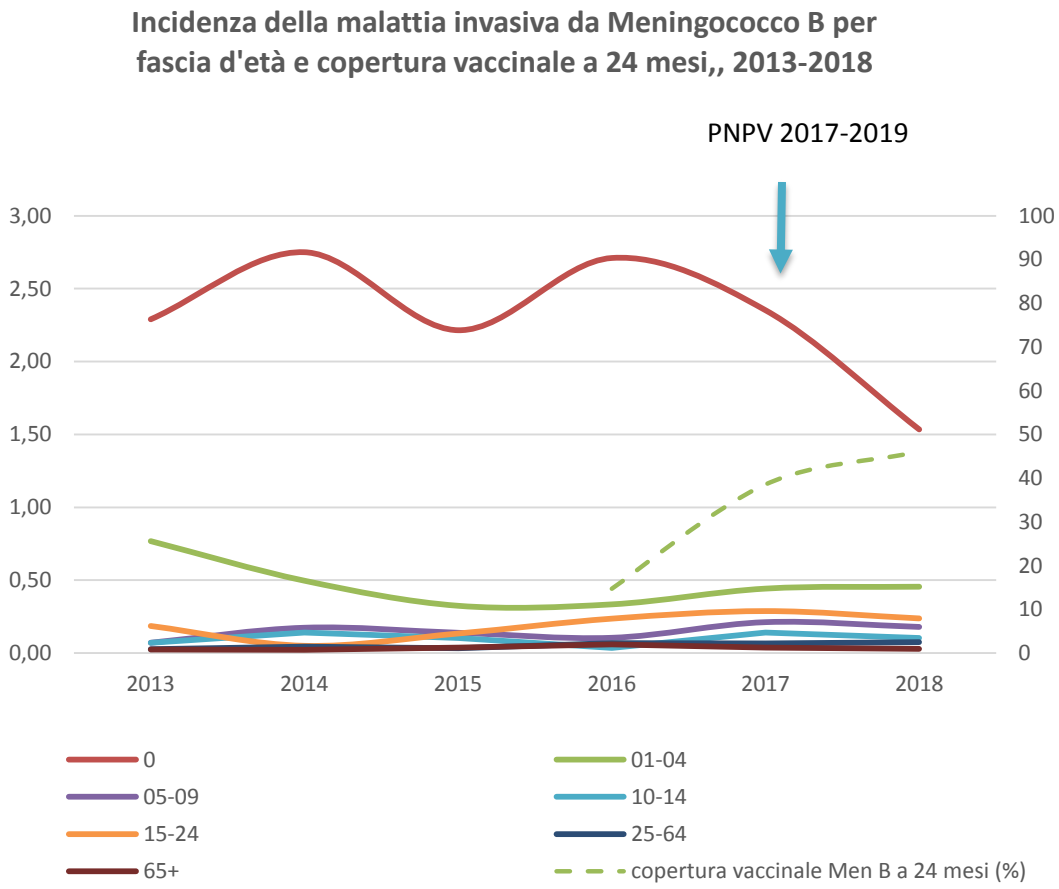


Tabella 6 - Casi di malattia invasiva da meningococco per sierogruppo, età e anno (2016-2018*) e percentuale di isolati siero-tipizzati, sul totale dei casi segnalati, da Interim Report Mabi, http://old.iss.it/binary/mabi/cont/Interim_Report_2018_finale.pdf

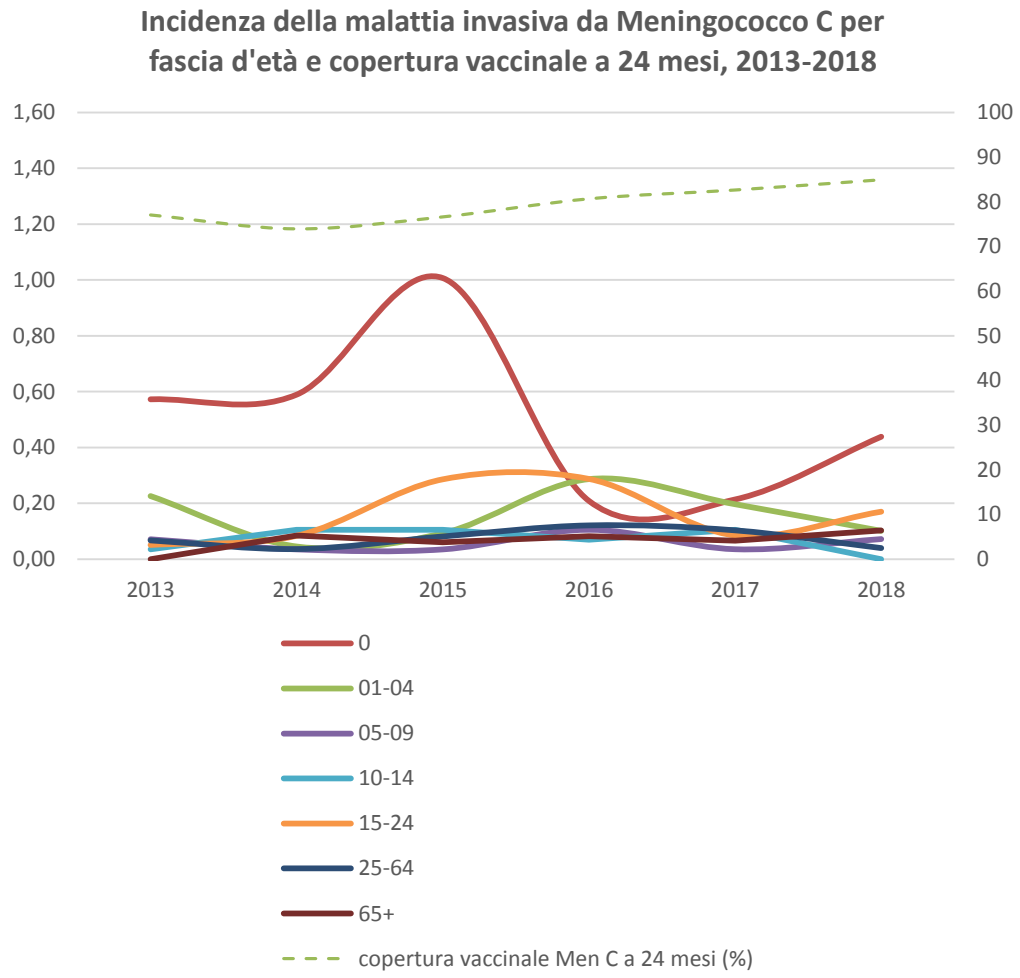
| | Sierogruppo | 0-12 mesi | 1 - 4 | 5 - 9 | 10 - 14 | 15-24 | 25-64 | > 64 | TOTALE (N) | TOTALE % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2016 | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | *0,0* |
| | B | 13 | 7 | 3 | 1 | 14 | 23 | 8 | 69 | *36,3* |
| | C | 1 | 6 | 3 | 2 | 17 | 40 | 11 | 80 | *42,1* |
| | W | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | 13 | *6,8* |
| | X | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | *1,6* |
| | Y | 2 | 1 | 6 | 5 | 5 | 4 | 2 | 25 | *13,2* |
| | TOTALE tipizzati (N,%) | **18** | **15** | **13** | **9** | **40** | **72** | **23** | **190** | |
| | | ***81,8*** | ***68,2*** | ***81,3*** | ***100,0*** | ***78,4*** | ***86,7*** | ***95,8*** | ***83,7*** | |
| 2017 | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | *0,0* |
| | B | 11 | 9 | 6 | 4 | 17 | 22 | 5 | 74 | *41,3* |
| | C | 1 | 4 | 1 | 3 | 5 | 34 | 9 | 57 | *31,8* |
| | W | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 6 | 2 | 12 | *6,7* |
| | X | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | *1,1* |
| | Y | 1 | 3 | 4 | 1 | 9 | 9 | 7 | 34 | *19,0* |
| | TOTALE tipizzati (N,%) | **13** | **18** | **13** | **8** | **33** | **71** | **23** | **179** | |
| | | ***86,7*** | ***94,7*** | ***100,0*** | ***66,7*** | ***94,3*** | ***89,9*** | ***92,0*** | ***90,4*** | |
| 2018* | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | *0,7* |
| | B | 7 | 9 | 5 | 3 | 14 | 25 | 4 | 67 | *44,7* |
| | C | 2 | 2 | 2 | 0 | 10 | 13 | 13 | 42 | *28,0* |
| | W | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 | 7 | 3 | 15 | *10,0* |
| | X | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | *0,0* |
| | Y | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 12 | 5 | 25 | *16,7* |
| | TOTALE tipizzati (N,%) | **11** | **13** | **10** | **6** | **28** | **57** | **25** | **150** | |
| | | ***100,0*** | ***81,3*** | ***90,9*** | ***100,0*** | ***93,3*** | ***93,4*** | ***78,1*** | ***89,8*** | |

# La malattia invasiva da meningococco B in Italia




- Incidenza più elevata nel primo anno di età, con andamento altalenante.
- Trend in diminuzione in particolare nei soggetti di età inferiore ad 1 anno negli ultimi 2 anni.
- Letalità complessiva nel 2018: 9%
- Vaccinazione raccomandata e introdotta a livello nazionale dalla coorte di nascita 2017 (PNPV 2017-2019)

# La malattia invasiva da meningococco C in Italia




- Incidenza più elevata durante l'infanzia (in particolare nel primo anno di età) e, a seguire tra gli adolescenti/giovani adulti
- Andamento altalenante in cui si osserva un aumento nel periodo 2015-16 outbreak Regione Toscana
- Letalità complessiva nel 2018: 30%

# Per concludere

- **NEI BAMBINI**:

a) L'incidenza della malattia invasiva da meningococco è maggiore nella fascia di età 0-4 anni e, in particolare, nel primo anno di vita (10 volte superiore all'incidenza nell'intera popolazione, 3x100 000).

b) Il sierogruppo più frequentemente riscontrato nella classe di età 0-4 anni in Italia è il sierogruppo B e il sierogruppo C e Y

- **NEGLI ADOLESCENTI, GIOVANI ADULTI:**

a) Nella fascia di età 15-24 anni, l'incidenza nel 2018* è stata pari a 0,51x100.000

b) il sierogruppo B, il sierogruppo prevalente, ma anche il sierogruppo C,Y e W sono causa di numerosi casi in questa fascia di età.

- **LE ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA** e in particolare gli studi di genomica molecolare permettono di ricostruire la sorgente dell'infezione e la catena di trasmissione in caso di un *outbreak* e di evidenziare la circolazione di cloni più virulenti e/o di nuovo ingresso nel nostro Paese.

- **LA MALATTIA INVASIVA DA MENINGOCOCCO:**

a) è un malattia grave , con un importante tasso di mortalità e di gravi complicanze

b) non bisogna abbassare la guardia nel monitoraggio della malattia e ricorrere alla vaccinazione per le fasce di età considerate ad elevato rischio ( i bambini, specialmente se neonati, e gli adolescenti, giovani adulti)

**LA COLLABORAZIONE TRA AUTORITA' SANITARIE LOCALI e ISS SONO FONDAMENTALI per CONOSCERE IL REALE IMPATTO DELLA MALATTIA NEL NOSTRO PAESE e , quindi, PER IL SUO ADEGUATO CONTROLLO.**

# Grazie!

## Gruppo di Lavoro ISS

Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive:

Sorveglianza Nazionale Malattie Invasive da Meningococco

Cecilia Fazio
Arianna Neri
Paola Vacca
Luigina Ambrosio
Annapina Palmieri

Flavia Riccardo
Mariagrazia Caporali
Massimo Fabiani
Roberta Urciuoli
Stefano Boros

**Rete Nazionale per la Sorveglianza MIB:** microbiologi, infettivologi, epidemiologi, igienisti, assistenti sanitari.