

Linee guida per la gestione, sul territorio, dei casi di meningite batterica revisione 2014

S.C. Igiene Sanità pubblica Prevenzione Ambientale
Direttore: dott. Fulvio Zorzut

Questo documento è la revisione aggiornata, in base alle nuove evidenze scientifiche e ai dati epidemiologici attuali, delle linee guida già elaborate da questa Struttura nel 2004, allo scopo di fornire indicazioni metodologiche di carattere preventivo delle meningiti batteriche, e in particolare di evitare i casi secondari delle forme da *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*.

Le meningiti batteriche vengono prese in esame nell'ambito del concetto più ampio di malattie batteriche invasive (Mib), cioè meningiti, sepsi e altri quadri clinici, con isolamento degli agenti patogeni da siti normalmente sterili, che costituiscono una rilevante causa di morbosità e sono gravate da un'elevata frequenza di severe complicanze.

Cos'è la meningite

La **meningite** è un processo infiammatorio dell'aracnoide e della pia madre (leptomeningi) provocato dalla localizzazione diretta di un agente patogeno.

La malattia è generalmente infettiva: virale, batterica, micotica. Sono molto rari i casi da protozoi ed elminti.

La **meningite virale**, detta anche *meningite asettica*, è la forma più comune e di solito meno impegnativa dal punto di vista clinico e delle complicanze, perché in genere si risolve in una decina di giorni senza conseguenze.

Gli agenti infettivi che più frequentemente causano la meningite virale sono i virus Echo e Coxsackie, del gruppo degli enterovirus, gli stessi che provocano la gastroenterite virale.

La **meningite batterica**, invece, è meno frequente, ma estremamente più seria.

Gli agenti batterici causali sono numerosi, ma quello più temuto è la *Neisseria meningitidis*, detto meningococco, che, per la rapida evoluzione e gravità dei quadri clinici – sepsi e meningiti – e la possibile diffusione ai contatti, costituisce un'emergenza sanitaria, sia per il caso indice che per la comunità in cui vive.

Nella meningite batterica le meningi vengono aggredite da batteri provenienti per via ematica da infezioni di altre parti del corpo, ma questa può svilupparsi anche per contiguità da focolai infettivi vicini, come otiti, mastoiditi, sinusiti; o per via diretta da un'infezione cerebrale derivata da frattura cranica.

L'esordio è solitamente improvviso, con febbre elevata, cefalea e vomito, sintomi legati all'irritazione meningea e all'ipertensione endocranica, cioè all'aumento della pressione liquorale all'interno del canale spinale e della scatola cranica, causato dal processo infiammatorio.

La diagnosi di certezza, la cui tempestività è di vitale importanza, sia per la prognosi del caso che per i provvedimenti di profilassi dei suoi contatti, viene posta mediante l'esame chimico-fisico e microbiologico, tradizionale e molecolare, del liquido cerebrospinale prelevato mediante puntura lombare o rachicentesi, integrato da emocolture come suggerito dall'inquadramento nosologico nelle malattie batteriche invasive.

Cause e agenti patogeni

I batteri che causano più frequentemente la meningite e le malattie batteriche invasive appartengono a tre specie:

- **Neisseria meningitidis** (meningococco): è un diplococco Gram negativo, che frequentemente colonizza il rinofaringe di portatori sani e asintomatici (2-30% della popolazione), evenienza che non è correlata ad un aumentato rischio di meningite e altre malattie gravi.

Evidenze, infatti, indicano che la malattia insorge generalmente in persone che sono state infettate ex novo.

Esistono 13 diversi sierogruppi di meningococco, ma cinque causano meningite e altre patologie gravi: A, B, C, Y e W135. In Italia ed in Europa, i più frequenti sono i sierogruppi B e C, mentre il sierogruppo A, il maggior responsabile di malattia meningococcica epidemica, è predominante nell'Africa Sub Sahariana.

Il meningococco è un batterio molto sensibile alle variazioni di temperatura e all'essiccamento, per cui è molto labile e sopravvive solo per pochi minuti nell'ambiente esterno.

Si trasmette da persona a persona per via respiratoria e la principale causa di contagio è rappresentata dai portatori asintomatici, solo nello 0,5% dei casi la malattia è trasmessa da persone affette dalla stessa.

I pazienti sono considerati contagiosi per circa 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica specifica.

Il periodo di incubazione varia da 1 a 10 giorni e la sintomatologia non è dissimile da quella delle altre meningiti batteriche, ma nel 10-20% dei casi l'esordio è rapido e acuto, con un decorso fulminante, che può portare al decesso in poche ore nonostante una terapia adeguata. Anche se generalmente i casi secondari sono rari, il meningococco può tuttavia dare origine a focolai epidemici nelle scuole e in altre comunità.

- **Streptococcus pneumoniae** (pneumococco) è uno degli agenti più comuni di meningite e di malattia batterica invasiva. Oltre alla meningite può causare quadri clinici di sepsi, polmonite o infezioni delle prime vie respiratorie, come l'otite.

Si trasmette per via respiratoria e lo stato di portatore è molto comune, interessando dal 5 al 70% della popolazione adulta. Esistono circa 90 sierotipi, di cui 23 implicati in forme invasive. Le meningiti e le sepsi da pneumococco hanno carattere sporadico, non originano focolai epidemici, per cui non implicano provvedimenti di profilassi nei contatti.

- **Haemophilus influenzae** (emofilo), e in particolare il tipo b (Hib), era fino agli anni '90 una causa molto frequente di meningite nei bambini fino ai 5 anni. Con l'introduzione della vaccinazione i casi di meningite causati da questo batterio si sono ridotti moltissimo e sono causati da tipi non b. La diffusione avviene da persona a persona: i bambini possono contrarre l'infezione da altri bambini o da adulti portatori. L'infezione da Hib origina dall'apparato respiratorio, come infezione dell'apparato uditivo o come sinusite. In caso di meningite da Hib, è indicata la profilassi antibiotica dei contatti stretti.

Premesse epidemiologiche

Le malattie batteriche invasive (meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche ed altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili) rappresentano una importante causa di morbosità, e sono caratterizzate da una elevata frequenza di gravi complicanze.

Dal punto di vista clinico, tali malattie presentano una sintomatologia scarsamente specifica per singolo agente eziologico. L'accertamento della loro eziologia è quindi di estrema importanza, non solo ai fini terapeutici e per la eventuale profilassi dei contatti, ma anche per quanto riguarda la loro prevenzione primaria.

Come è noto, sono infatti ad oggi disponibili vaccini per la prevenzione delle infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), da *Neisseria meningitidis* (meningococco) di tipo A, C, Y e W135 e dai principali sierogruppi invasivi di *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco).

Dagli anni Novanta è ormai comune la vaccinazione contro *Haemophilus influenzae* b, che in Italia rientra tra quelle previste per tutti i nuovi nati.

Per quanto riguarda il *menigococco* sono attualmente disponibili :

- un vaccino coniugato contro il sierogruppo C, impiegato attualmente nei calendari vaccinali in Italia;
- un vaccino polisaccaridico tetravalente contro i sierogruppi A,C, Y e W135, che però fornisce una protezione di breve durata e ai soggetti di età superiore ai 2 anni;
- un vaccino coniugato tetravalente ACWY, che induce una risposta protettiva verso tutti e quattro i ceppi contenuti.

Al momento non è stato ancora inserito nei programmi vaccinali il vaccino contro il sierogruppo B, rDNA, componente, adsorbito, ma è stato recentemente approvato dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco .

Contro lo pneumococco sono disponibili il vaccino coniugato, prima 7valente e attualmente 13 valente e il vaccino 23 valente polisaccaridico.

La conoscenza dei casi causati da questi patogeni è quindi fondamentale per stimare la quota di casi prevenibili, e l'impatto delle strategie intraprese.

Per quanto riguarda l'**Europa**, a partire dall'ottobre del 2007, la sorveglianza europea delle malattie batteriche invasive è passata dal progetto Eulbis (European Union invasive bacterial infection surveillance, rete attiva dal 1999 e finanziata dalla Comunità europea) all'Ecdc con il nome di European Invasive Bacterial Diseases Surveillance Network (Eu-Ibd).

Le attività del network sono rivolte a integrare la sorveglianza di tutte le infezioni batteriche invasive causate da *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* dal punto di vista epidemiologico e microbiologico di laboratorio, al fine di ridurre l'impatto di questo tipo di malattie.

Secondo i dati Ecdc, nel 2011 in Europa sono stati riportati:

- 20.843 casi di malattia invasiva da *Streptococcus pneumoniae*. 5.59/100.000
- 2.152 casi di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* 0.58/100.000
- 3.808 casi di malattia meningococcica invasiva , 0.77/100.000

Le stime di incidenza sono molto variabili da paese a paese, con un range di 0.49-16.62/100.000 per lo pneumococco, di 0.0-2.16 /100.000 per l'emofilo e di 0.09-1.99/100.000 per il meningococco.

Per quanto riguarda lo *Pneumococco*, che è la malattia batterica invasiva più frequente, si è osservato un trend decrescente per la fascia di età inferiore all'anno e stazionario per la fascia 1-4 anni, con tassi più elevati nei paesi dove la vaccinazione antipneumococcica non è stata introdotta nel calendario vaccinale. I sierotipi compresi nel vaccino PCV13 hanno causato una minore percentuale di casi in tutti i gruppi di età nel 2011. Attualmente, in Europa la maggior parte delle infezioni invasive è causata da ceppi compresi in PCV13, ma è molto importante il monitoraggio delle variazioni dei sierotipi di *S. pneumoniae* circolanti, perché, come si è osservato con il

vaccino PCV7 , l'efficacia complessiva di PCV13 può diminuire nel tempo con l'emergenza di nuovi sierotipi.

Grazie all'introduzione della vaccinazione le malattie invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b sono notevolmente diminuite in Europa e continuano a decrescere in particolare nella fascia di età inferiore ai 5 anni. Attualmente la maggior parte dei casi è sostenuta da ceppi non capsulati e da ceppi non b.

Per quanto riguarda le patologie invasive da *Neisseria meningitidis*, in Europa nel 2011, il 73,6% è stato causato dal sierogruppo B, e il 14,4% dal sierogruppo C. Per il sierogruppo C i tassi di incidenza erano più elevati nei paesi che non avevano adottato il vaccino anti meningococco C coniugato nel loro calendario vaccinale.

E' stato osservato un trend in crescita per il sierogruppo Y, sebbene l'incidenza rimanga molto bassa.

La meningite rappresentava il 42.6% dei casi, per quanto i dati riguardanti i quadri clinici mancavano nel 49.1% dei casi.

Le malattie invasive da meningococco sono complessivamente rare in Europa, e l'introduzione del vaccino antimeningococco B fa prospettare un'ulteriore riduzione della loro incidenza, come è avvenuto con l'avvento del vaccino antimeningococco C coniugato.

Inoltre, le evidenze indicano che la immunizzazione con il vaccino antimeningococco C coniugato negli adolescenti e nei giovani adulti sarebbe rilevante per mantenere l'immunità di branco nella popolazione.

In **Italia**, dal 1994 è attivo un sistema di sorveglianza rivolto alle meningiti batteriche, che dal 2007 si è ampliato a includere tutte le malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo.

La sorveglianza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, è estesa a tutto il territorio nazionale. Per i casi in cui si conferma l'eziologia da *meningococco*, *pneumococco* ed *Haemophilus influenzae* il Dipartimento di malattie infettive dell'Iss effettua la caratterizzazione del microorganismo, indispensabile per la comparazione delle caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi responsabili di casi nel nostro Paese e negli altri Paesi europei.

Secondo i dati della Sorveglianza nazionale delle infezioni invasive da *meningococco* presentati a febbraio 2012, l'incidenza della malattia invasiva da **meningococco** in Italia nel 2010 è dello 0,24 su 100 mila abitanti di cui:

- 4,6/100.000 nei bambini con meno di 1 anno d'età
- 1/100.000 nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni
- 0,3/100.000 nei giovani appartenenti alla fascia d'età 15-24 anni.

I dati dal 1995 al 2010 mostrano un picco nel 2004 (0,6/100.000) e, negli ultimi anni una diminuzione dell'incidenza (0,3/100.000 nel 2006-2009 e, 0,24/100.000 nel 2010). Per quanto riguarda la meningite da meningococco, in Italia l'incidenza risulta minore rispetto al resto d'Europa.

Dal 1994 al 2003 la maggior parte dei meningococchi identificati era risultata appartenere al sierogruppo B (75% nel 2001, 60% nel 2002, 56% nel 2003). Il sierogruppo C, dopo un rapido aumento tra il 2000 e il 2005 (nel 2004 e 2005 è risultato prevalente rispetto al sierotipo B), ha visto una significativa riduzione dei casi fino al 2006, molto presumibilmente attribuibile all'incremento dell'offerta vaccinale specifica. I ceppi B e C rimangono ad oggi i più prevalenti .

Le stime di incidenza delle malattie batteriche invasive possono essere distorte dal mancato ricorso ad esami diagnostici, in particolare le emocolture. Rimane alto, inoltre, il numero delle infezioni per le quali non è disponibile l'informazione relativa alla tipizzazione (nel 2011 pari al 23% e nel 2012 al 22%).

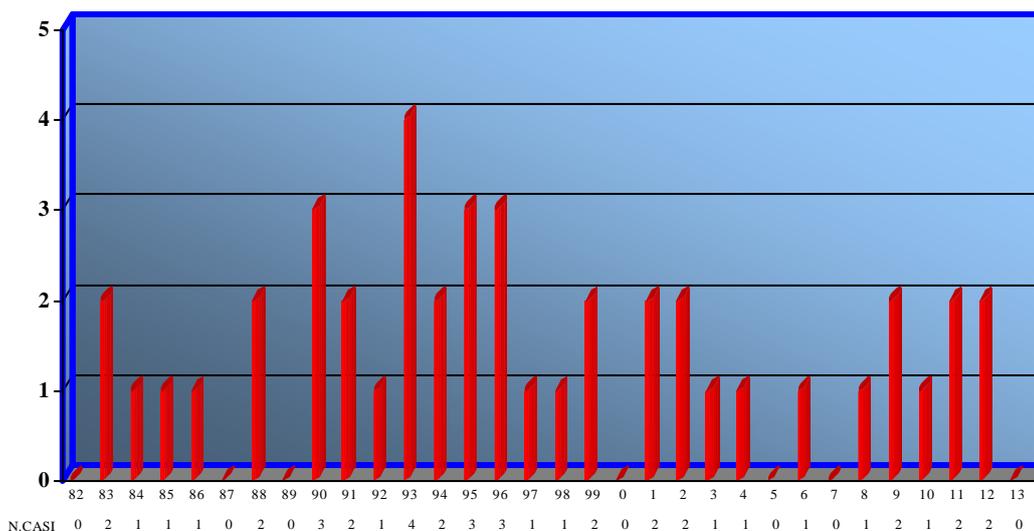
Per quanto riguarda l' ***Haemophilus influenzae tipo b*** (emofilo o Hib), in base ai dati della Sorveglianza nazionale delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* presentati a febbraio 2012, in Italia nel 2011 l'incidenza delle infezioni da Hib è stata dello 0,7 su 100 mila abitanti con 43 casi rilevati. Tra il 2007 e il 2011 sono stati notificati 256 casi di cui 17 letali.

In accordo con quanto riportato in tutti i Paesi europei dove si vaccina i bambini con il vaccino anti Hib, sono predominanti i ceppi non capsulati.

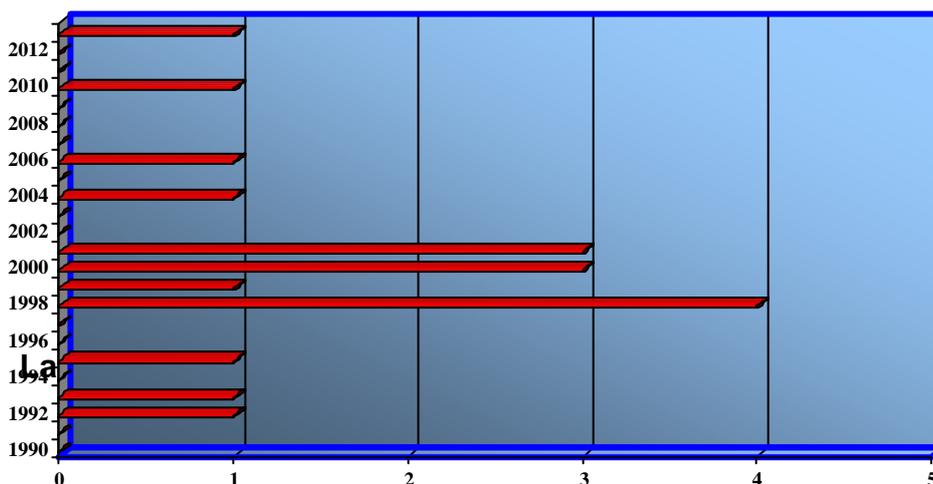
Infine, secondo i dati della Sorveglianza nazionale delle infezioni invasive da **pneumococco** presentati a febbraio 2012, in Italia i casi annuali di meningite da *S. pneumoniae* nel 2010 sono stati oltre 300. Osservando il numero di casi per gruppo di età si rileva un andamento in diminuzione, sia pure limitato, nelle fasce d'età da 0 a 5 anni, mentre si nota un aumento nella popolazione adulta e > 64 anni. Ciò potrebbe essere causato nel bambino da un aumento della copertura vaccinale, mentre nell'adulto/anziano a una maggiore attenzione alla segnalazione dei casi.

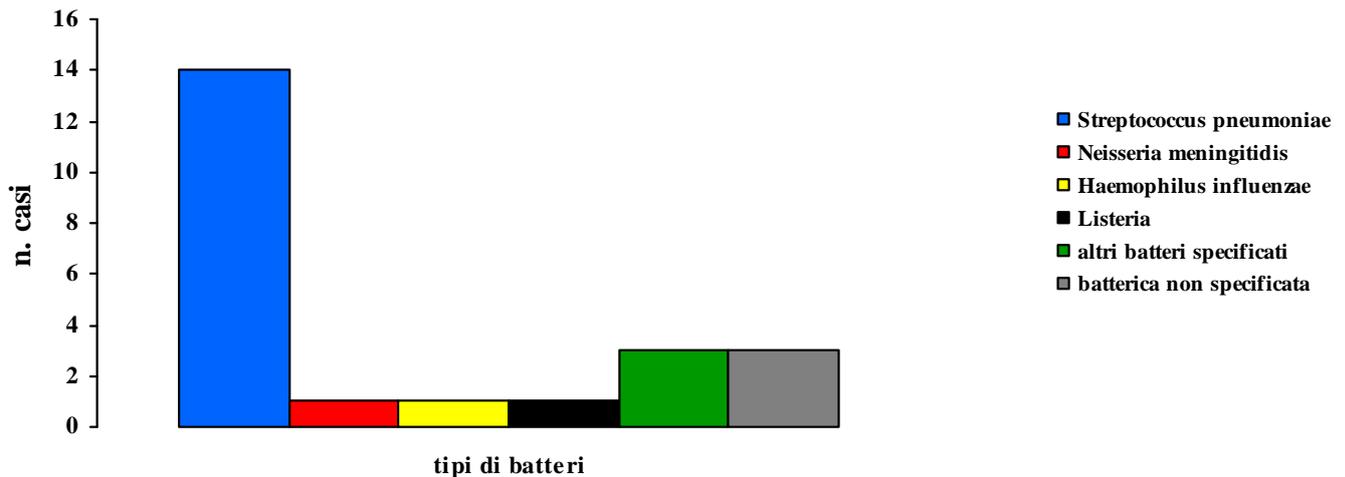
La situazione a Trieste

Casi di meningite da meningococco notificati a Trieste 1982-2013



Casi di meningite da Haemophilus influenzae a Trieste 1990-2013





Sintomi e diagnosi

I primi sintomi della meningite, che sono poco specifici e possono essere facilmente confusi con quelli dell'influenza, di solito peggiorano nell'arco di un paio di giorni, ma in alcuni casi il decorso è estremamente rapido, nelle forme cosiddette iperacute o fulminanti, che possono portare a gravi complicanze e all'exitus.

La malattia si manifesta con:

- febbre elevata
- cefalea intensa
- rigidità nucale
- nausea e vomito
- sonnolenza o irritabilità
- fotofobia
- possono essere presenti delirio , convulsioni fino al coma

Nei neonati alcuni di questi sintomi possono non essere molto evidenti, mentre deve allarmare un pianto continuo, un'irritabilità o sonnolenza inconsuete, e l'inappetenza. A volte si può osservare la tensione delle fontanelle craniche, che assumono una forma bombata .

Fattori di rischio e possibili complicazioni

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della malattia vanno elencati:

- età: la malattia colpisce soprattutto i bambini sotto i 5 anni, i giovani fra i 18 e 24 anni, e le persone anziane;
- vita di comunità: le persone che vivono e dormono in ambienti comuni, come gli studenti nei dormitori universitari o i militari in caserma, hanno un rischio più alto di essere infettati da meningococco;
- gravidanza: la donna gravida è maggiormente a rischio di listeriosi, malattia che può degenerare in meningite;
- patologie preesistenti: altre infezioni delle prime vie respiratorie o alcune immunodeficienze possono determinare un maggior rischio di meningite meningococcica, mentre immunodepressione, asplenia, insufficienza cardiaca, asma e Hiv sono un fattore di rischio per le forme da pneumococco.

Per prevenire le possibili gravi complicazioni delle meningiti è di fondamentale importanza che la diagnosi e la terapia siano tempestive. La persona affetta da meningite, infatti, può subire danni neurologici permanenti come la perdita dell'udito, della vista, della capacità di comunicazione e apprendimento, alterazioni comportamentali e deficit neurologici di tipo paralitico.

Tra le complicazioni non neurologiche ci possono essere danni renali e alle ghiandole surrenali.

Prevenzione

Le misure di prevenzione e controllo della diffusione dell'agente batterico prevedono interventi nei confronti della persona malata e dei contatti, che sono diversi, a seconda del germe in causa.

Alcuni agenti batterici della meningite (*Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*) sono contagiosi e possono quindi essere trasmessi da una persona all'altra attraverso la tosse, gli starnuti, il contatto diretto, la condivisione di spazzolini da denti o delle posate durante i pasti.

Per questo è necessario identificare immediatamente i contatti avuti da una persona colpita da meningite per avviare adeguate chemioprolissi e sorveglianza sanitaria per prevenire la diffusione e il contagio.

Gli interventi di profilassi specifica sono indicati per i casi sostenuti da *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*, ma per tutti i casi di meningite batterica senza identificazione eziologica, per i quali gli accertamenti microbiologici siano in corso, si procede a scopo precauzionale in via analoga assumendo l'ipotesi eziologica di meningococco.

La meningite da Meningococco

L'infezione con i sierotipi A, B, C, X, Y, Z, 29-E e W-135 della *Neisseria meningitidis* può causare meningite e setticemia, ma 5 sono quelli di maggior rilevanza epidemiologica, i sierotipi A, B, C, Y e W-135.

Le infezioni meningococciche sono diffuse in tutto il mondo, secondo i CDC di Atlanta nei paesi in cui la malattia meningococcica è endemica, il tasso di attacco varia tra 1-3 per 100.000 persone.

Nei paesi economicamente avanzati l'insorgenza è sporadica, con un'incidenza maggiore durante l'inverno e la primavera, e non sono frequenti importanti focolai epidemici, ma esiste sempre il potenziale pericolo di un'epidemia da malattia meningococcica.

La malattia meningococcica colpisce prevalentemente i bambini e i giovani adulti, soprattutto se vivono in condizioni di sovraffollamento, come caserme e comunità chiuse.

Secondo i dati dell'ECDC Surveillance Report, negli anni 2008-2011, l'incidenza di malattia meningococcica in Italia è stata di 2-3 casi per milione d'abitanti (da 150 a 180 casi segnalati all'anno), più bassa rispetto alla media europea che negli stessi anni è di 8,4 casi per milione.

Il 59% dei casi di malattia meningococcica identificata per sierotipo negli anni 2007-2012 è risultato appartenere al sierogruppo B, il 28% al sierogruppo C, mentre il 13% agli altri sierogruppi.

Dei 990 casi di malattia meningococcica rilevati negli stessi anni, il 22% non è stato tipizzato.

Usualmente, nella popolazione generale, esiste una consistente proporzione di soggetti che sono colonizzati dal batterio nel rino-faringe, i cosiddetti portatori sani.

La prevalenza di portatori sani è assai variabile in rapporto a fattori diversi, quali le aree geografiche, le condizioni socio-economiche e di densità di popolazione, l'età dei soggetti.

Essa può variare entro limiti ampi, dall'1-2% fino al 15-20% della popolazione sana, salvo raggiungere livelli elevati in comunità chiuse e particolari circostanze (esempio nelle reclute militari).

Rispetto al numero dei portatori sani il numero dei casi di malattia invasiva è estremamente limitato e non sono ancora del tutto noti i fattori che scatenano la malattia.

La ricerca attiva dei portatori sani con tampone naso-faringeo non è indicata per individuare l'origine del contagio di casi sporadici di malattia, vista l'elevata frequenza degli stessi nella popolazione generale. Inoltre non esistono dati che dimostrino che la bonifica dei portatori riduca il rischio di malattia meningococcica.

Al di fuori dell'organismo il meningococco presenta scarsissima resistenza agli agenti fisici ambientali (luce solare, essiccamento, ecc.) ed ai comuni disinfettanti.

La trasmissione avviene per via aerea da persona a persona e mediante secrezioni respiratorie.

Non vi è indicazione ad interventi di bonifica ambientale; va, invece, consigliata l'aerazione dei locali.

Da dati americani, è stato stimato che la probabilità di osservare casi secondari ad un primo caso di malattia meningococcica è di circa 4 su 1000 soggetti esposti nell'ambito familiare.

Nella casistica italiana il numero di casi secondari è meno del 2% di tutti i malati notificati.

Questa bassa percentuale può essere in parte attribuita all'efficacia della profilassi post-esposizione se effettuata tempestivamente (entro le 24 ore dall'ultimo contatto, in pratica entro 24 ore dall'esordio clinico del caso).

Particolare attenzione dovrà essere rivolta a soggetti con deficit immunitari (deficit di fattori terminali del complemento, carenza di properdina, asplenia funzionale o anatomica, infezione da HIV) a rischio di sviluppare forme gravi di malattia.

La diagnosi tempestiva, seguita da un'appropriata terapia antibiotica influenza notevolmente il decorso della malattia (dopo 3 ore dall'esordio della sepsi si innescano meccanismi patogenetici irreversibili).

La recente introduzione nella routine di laboratorio della Real Time PCR (Real Time Polimerasi Chain Reaction), cioè la reazione a catena della polimerasi in tempo reale , che consente di rilevare la presenza di organismi patogeni presenti in quantità piccolissime o in campioni di minime dimensioni, ha ridotto drasticamente i tempi dall'arrivo del campione in laboratorio al referto a 3-4 ore contro le 24-48 ore dell'esame colturale tradizionale.

Si tratta di un'innovazione di grande rilevanza perchè fornisce la diagnosi in poche ore, consentendo di fare una terapia adeguata e programmare interventi di profilassi solo quando necessari.

Inoltre, permettendo di individuare il sierotipo, dà indicazioni epidemiologiche che consentono di decidere i programmi di vaccinazione più idonei.

Profilassi antibiotica evidenze in letteratura

Una revisione sistematica, pubblicata su BMJ nel 2004, ha studiato l'efficacia della profilassi antibiotica, realizzata con rifampicina, ciprofloxacina o ceftriaxone, nella prevenzione di nuovi casi di malattia meningococcica invasiva nei contatti familiari o in comunità dopo un caso.

Sono stati identificati complessivamente 2606 lavori, di cui 102 potenzialmente importanti, ma solo 5 presentavano tutti i criteri per essere inclusi nella revisione: un piccolo RCT (Randomized controlled trial) e 4 studi osservazionali, per un totale di 1249 casi sporadici e di 4271 contatti familiari. E' interessante notare come nessuno di questi studi fosse realizzato in comunità (scuole , asili) , ma si riferissero solo a familiari del caso indice.

La metanalisi, realizzata con 4 studi (uno è stato escluso perché non presentava eventi) ha mostrato una riduzione nel rischio dei trattati dell'89% (risk ratio = 0,11 , 95% IC 0.02-0.58).

Gli autori concludono che pur non essendoci studi di buona qualità metodologica, i risultati sono suggestivi di un effetto della profilassi nel prevenire ulteriori casi di infezione da meningococco tra i contatti familiari.

Gli autori si soffermano su un altro aspetto, e cioè se sia necessario realizzare la profilassi anche sul caso indice (il paziente affetto). Quattro studi dimostrano infatti la persistenza

del meningococco nel rinofaringe degli ammalati, per cui il 3% dei pazienti diventerebbero portatori se non sottoposti ad una profilassi adeguata (rifampicina, ceftriaxone o ciprofloxacina).

Va però sottolineato che si tratta di pazienti in cui la meningite è stata trattata con penicilline e/o cloramfenicolo. In Italia, dove tali farmaci non rappresentano più la prima scelta per la terapia della meningite da meningococco, non dovrebbero esserci rischi.

Efficacia della profilassi

Per la profilassi post-esposizione sono disponibili sia la chemioprophilassi sia la vaccinazione antimeningococcica, per quanto ci siano studi che indicano che la vaccinoprofilassi riduca il rischio di casi tardivi nei contatti familiari stretti e prolungati, questa non viene raccomandata di routine.

La profilassi con la rifampicina nei contatti di pazienti con infezione meningococcica può ridurre il tasso di colonizzazione da parte dei meningococchi, diminuendo così il rischio d'infezioni secondarie. Schema terapeutico con la rifampicina efficace per eliminare i meningococchi negli adulti è di 600 mg due volte al giorno per due giorni.

In alcuni studi RCT, la rifampicina e la ciprofloxacina si sono dimostrate parimenti efficaci nell'eliminare i portatori faringei tra i familiari, mentre, in uno studio limitato al sierogruppo A, il ceftriaxone, in dose singola intramuscolare, si è rivelato più efficace della rifampicina.

In una recente revisione dell' ECDC(2010), rifampicina, ciprofloxacina, ceftriaxone, cefixime e azitromicina sono stati tutti raccomandati per la prevenzione di casi secondari di malattia meningococcica.

Malattia da Haemophilus Influenzae di tipo B

L'incidenza della malattia invasiva (meningiti, epiglottiti, artriti settiche) da Haemophilus influenzae di tipo b (Hib) è diminuita nettamente negli ultimi anni, molto probabilmente a seguito dell'immunizzazione di lattanti e di bambini con vaccini efficaci.

La vaccinazione antiemofilo è stata introdotta su base volontaria nel 1995, inclusa nel Calendario Nazionale delle Vaccinazioni nel 1999 e la copertura vaccinale ha raggiunto il 95.6% nei bambini al 24° mese di età (dati 2009).

L'incidenza della malattia da Hib tra i bambini con meno di cinque anni è diminuita dai 41 casi ogni 100.000 nel 1987 agli 0,07 su 100.000 nel 2011.

La maggior parte delle infezioni si verifica durante la prima infanzia, ma molti bambini rimangono suscettibili fino ai 4-5 anni. I bambini piccoli sono particolarmente a rischio se entrano in contatto con persone infette a casa o all'asilo. Molti casi di malattia da Hib, secondari a contatti familiari, insorgono a distanza di 1-2 settimane dal caso primario.

La profilassi con rifampicina può ridurre il rischio d'infezioni secondarie nelle persone esposte all'Hib. Uno studio clinico randomizzato e controllato e uno studio non controllato hanno dimostrato che una terapia antibiotica della durata di quattro giorni può ridurre sia la percentuale di portatori asintomatici sia l'incidenza d'infezioni secondarie nei conviventi e in coloro che curano una persona malata.

Dato il vasto numero di bambini immunizzati con il vaccino coniugato contro l'Hib, la profilassi post-esposizione, a volte, può non essere necessaria. Oltre a proteggere i bambini vaccinati contro l'infezione da Hib, il vaccino coniugato sembra diminuire la colonizzazione dell'orofaringe da parte del microrganismo, contribuendo così a ridurre la trasmissione dell'infezione ai bambini non vaccinati.

I vaccini

Per quanto riguarda il **meningococco** oggi sono disponibili i seguenti vaccini

- Vaccino tetravalente polisaccardico ACYW135

- Vaccino anti sierogruppo C coniugato
- Vaccino tetravalente coniugato ACYW135
- Vaccino , rDNA, componente, adsorbito anti sierogruppo B

Il *vaccino tetravalente polisaccaridico ACYW135*, fornisce una protezione di breve durata, non essendo in grado di indurre la memoria immunologica, e ai soggetti di età superiore ai 2 anni. Inoltre, può causare iporesponsività immunitaria a successive dosi di richiamo .

Il *vaccino antimeningococco C coniugato* , è invece in grado di indurre una protezione a lungo termine e già dai due mesi di età. Viene offerto ai nuovi nati al 13° -15° mese di vita e agli adolescenti di 12-18 anni, anche se già immunizzati nell'infanzia.

Il *vaccino tetravalente coniugato ACYW135*, che induce una risposta protettiva a lungo termine verso tutti e quattro i ceppi contenuti, attualmente raccomandato, a partire dai due anni di età, ai viaggiatori, e in due dosi ai soggetti ad alto rischio di infezione invasiva meningococcica.

Il *vaccino, rDNA, componente, adsorbito anti sierogruppo B*, è stato recentemente approvato dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco e in attesa di essere inserito nei programmi vaccinali.

E' stato ottenuto con una tecnica diversa dalla glicoconiugazione, perché i vari tentativi con la stessa non ebbero successo, perché il polisaccaride capsulare del meningococco B, oltre a essere poco immunogeno, è molto simile alle glicoproteine polisialilate del cervello fetale.

Presentava quindi il rischio di indurre la produzione di autoanticorpi. Il vaccino è stato perciò messo a punto mediante la tecnologia di Dna ricombinante su E. coli e contiene vescicole della membrana esterna (OMV) e proteine sottocapsulari di meningococco B.

E' indicato a partire dai 2 mesi di età.

Per i bambini dai due ai cinque mesi è indicata una schedula a tre dosi più una dose di richiamo tra i 12 e 23 mesi.

Per i bambini dai 6 mesi ai 23 mesi l'immunizzazione primaria prevede due dosi con una dose di richiamo, mentre nei bambini dai 2 anni e negli adulti la schedula è anche di due dosi , ma non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Induce una buona immunogenicità nei ragazzi fra 11-17 anni , di cui il 93% raggiunge titoli anticorpali protettivi dopo una dose e il 99% dopo due dosi.

L'immunogenicità è più bassa nei bambini, specialmente dopo due dosi, e non ci sono dati sulla risposta immunitaria dopo una singola dose.

Per quel che concerne lo **pneumococco**, sono attualmente impiegati nei programmi vaccinali il vaccino coniugato a 13 sierotipi PCV13, che ha sostituito l'analogo a 7 sierotipi, e il vaccino polisaccaridico a 23 sierotipi PPV23.

Il *vaccino coniugato PCV13*, ha un'elevata efficacia nel 85-90% delle forme invasive pneumococciche dell'infanzia, per cui è stato introdotto nel calendario vaccinale e viene proposto in 3 dosi nel primo anno di vita, ma il suo impiego è esteso nei soggetti a rischio di tutte le età, e negli over 65.

Il *vaccino polisaccaridico 23 valente PPV23*, autorizzato a partire dall'età di 2 anni, come gli altri vaccini polisaccaridici non conferisce la memoria immunologica e la risposta immunitaria perde di efficacia dopo dosi ripetute. Attualmente integra la vaccinazione con PCV13 nei soggetti a rischio.

Per l'**emofilo di tipo b**, dagli anni '90 è inserito nel calendario vaccinale dell'infanzia il vaccino polisaccaridico coniugato, anche in formulazioni combinate con altri vaccini (es. esavalente), da somministrare in tre dosi.

Protocollo operativo

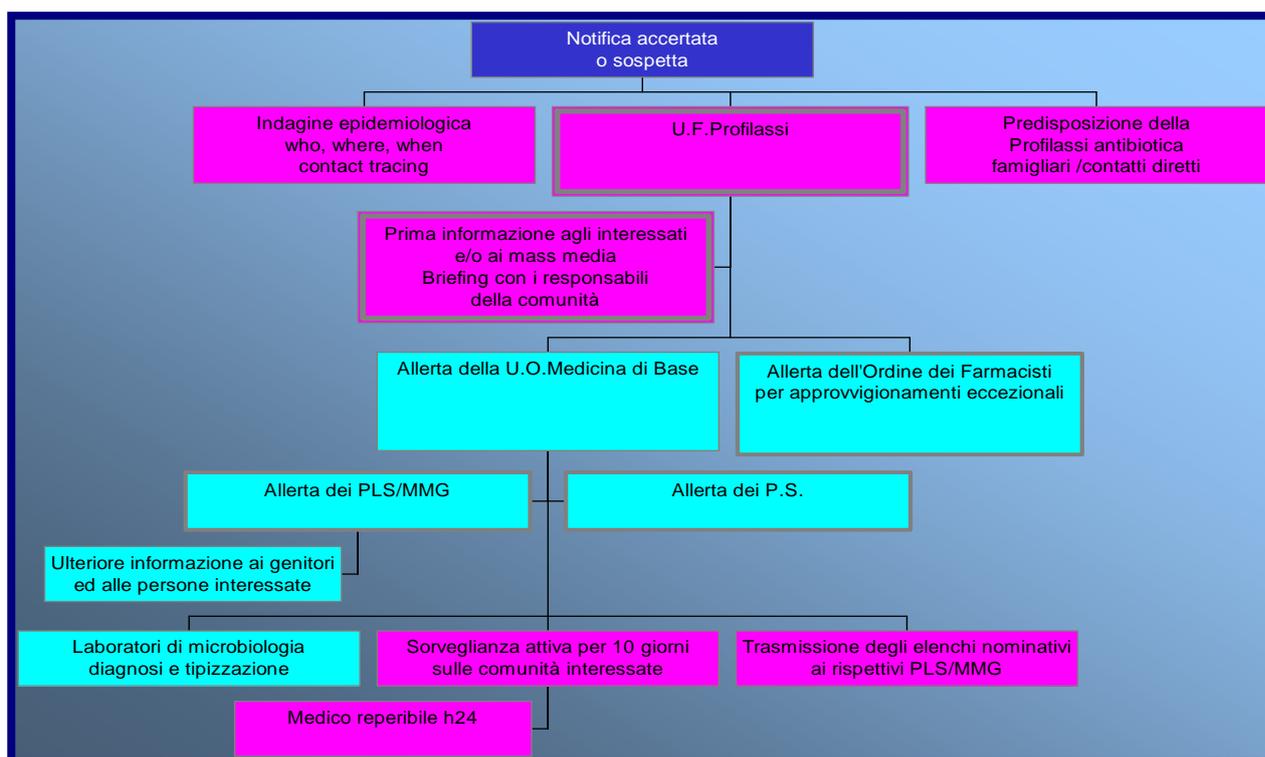
S.C. Igiene Sanità pubblica Prevenzione Ambientale di Trieste

Il sospetto di un caso di malattia invasiva da meningococco costituisce "un' emergenza sanitaria", un evento che richiede la massima tempestività nelle decisioni operative e nella attuazione di interventi di sanità pubblica atti a prevenire casi secondari nella collettività.

E' una situazione che presuppone il coinvolgimento e un intervento integrato di più figure professionali (clinici, MMG, PLS, medici dei servizi di igiene e sanità pubblica, laboratoristi, farmacisti) e ha un notevole impatto emotivo sui contatti e sulla collettività in generale.

Da qui la necessità di redigere un protocollo operativo che consenta di assicurare da parte del servizio di igiene e profilassi la rapida messa in opera delle misure di controllo e prevenzione post esposizione, sistematiche ed oggettive, supportate dalle evidenze scientifiche disponibili in letteratura.

Flow chart della gestione di un caso



1. Il primo passo è rappresentato dalla **denuncia di malattia infettiva** (classe seconda) anche in caso di sospetto. Deve essere trasmessa dalle strutture sanitarie di ricovero e cura per le vie brevi, con la massima tempestività anche nel caso di solo sospetto clinico di meningite batterica, senza attendere una diagnosi eziologica.

La presenza di un liquor cefalorachidiano torbido impone di partire comunque con il protocollo operativo.

La notifica va fatta utilizzando la scheda di notifica prevista dal D.M. 15.12.1990, al:

**Servizio Profilassi delle Malattie Infettive
del Dipartimento di Prevenzione di Via De Ralli 3
Recapiti : Tel 040 399 7490-7492 fax 040 399 7497**

In orario di servizio

Il Servizio di PROFILASSI del Dipartimento di Prevenzione di Via De Ralli 3
(tel.040 399 7490-92)

Fuori orario di servizio

Il **Medico Reperibile del Dipartimento di Prevenzione**, (tel 040 3991111) garantisce la pronta disponibilità dalle ore 8 alle ore 17 e dalle ore 20 alle ore 8 di tutte le giornate della settimana e dalle ore 8 alle ore 20 delle giornate festive per la consulenza operativa.

2. Ad opera del personale sanitario del **Servizio di Profilassi** (medico, assistenti sanitarie, medico reperibile) viene avviata **l'inchiesta epidemiologica** per l'individuazione dei **contatti** e la valutazione del rischio degli stessi:

Alto rischio:

- contatti conviventi specialmente bambini
- contatti dei bambini degli asili nido compreso il personale di assistenza
- contatti dei bambini di scuola materna solo della sezione e quelli che hanno condiviso con il caso indice l'ambiente
- esposizione diretta alle secrezioni del malato attraverso baci, condivisione delle stoviglie
- contatti non protetti durante intubazione endotracheale o respirazione bocca-bocca
- soggetti che hanno mangiato o dormito frequentemente nella stessa abitazione del caso indice (dormitori, collegi, caserme e affini)

Sono questi contatti conviventi e stretti , ad " alto rischio", che vanno ricercati attivamente e sottoposti a chemioprofilassi entro 48 ore dall'ultimo contatto con il caso e comunque nel più breve tempo possibile (sino allo scadere del decimo giorno).

Basso rischio:

- contatto casuale, senza storia di esposizione diretta alle secrezioni orali ed aeree
- contatto indiretto, nessun contatto con il caso indice, ma solo con soggetto "ad alto rischio"
- personale di assistenza non direttamente esposto al contatto con secrezioni orali del malato

Nessun rischio

- i contatti dei contatti

NB: L'esposizione durante la frequenza di altre comunità come scuola dell'obbligo e medie superiori, piscine, palestre discoteche, ecc. sarà oggetto di valutazione da parte del medico di sanità pubblica.

La tendenza ad estendere il gruppo suscettibile a scopo precauzionale si profila come inappropriata e comporta effetti collaterali sia a livello individuale, per i possibili effetti collaterali degli antibiotici , che di comunità , selezionando resistenze agli antibiotici e riducendo

la circolazione di ceppi di *Neisseria agalactiae*, agente non patogeno, ma in grado di conferire immunità crociata.

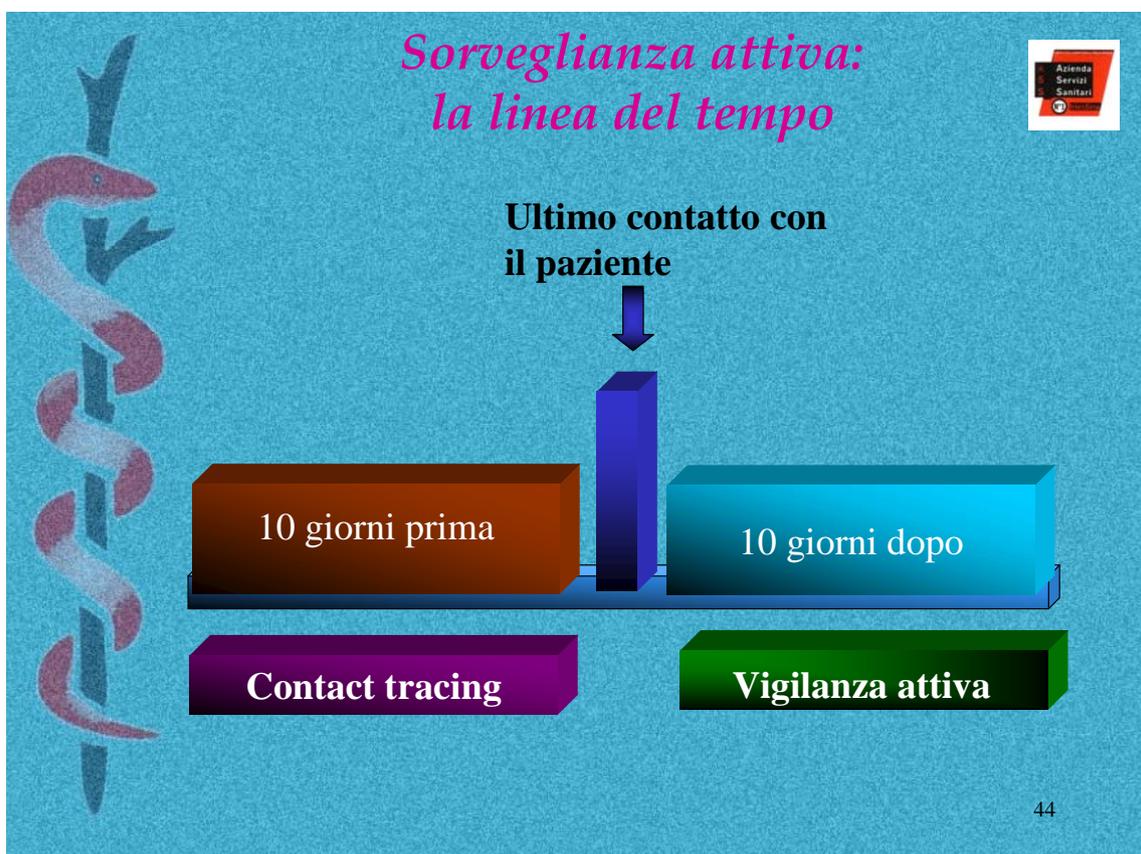
La prevenzione si fonda su tre capisaldi:

1. - *La sorveglianza sanitaria*
2. - *L'informazione*
3. - *La chemioprolassi antibiotica*

1. La sorveglianza sanitaria

Circolare n°4 13/3/1998 "Misure di profilassi per le esigenze di sanità pubblica"

- La sorveglianza sanitaria è il monitoraggio dello stato di salute di conviventi e contatti diretti del caso per 10 giorni dall'ultimo contatto. E' lo strumento fondamentale per monitorare l'andamento epidemiologico della situazione. Il tempo massimo di 10 giorni è stabilito tenendo in considerazione il massimo periodo di incubazione della malattia.
- Devono essere allertati i MMG, i Pediatri di L/S, i medici di continuità assistenziale. Nel caso il malato risiedesse in altra ASL informare il SISP di appartenenza.
- Gli individui esposti che presentino febbre devono essere subito valutati dal medico.
- In caso di frequenza in comunità si devono utilizzare gli elenchi nominativi per contattare gli assenti, quotidianamente.
- Le famiglie inoltre sentono di essere seguite e si contribuisce a stemperare l'allarme sociale
- E' importante dare un taglio temporale d'inizio e di chiusura, subito



2. L'informazione

Molta importanza riveste il ruolo di un'informazione sanitaria accurata e tempestiva relativamente alla malattia ed al rischio di trasmissione.

- I famigliari, spesso, sono già stati informati dal personale dei reparti di diagnosi e cura.
- Diversa è la situazione relativa ai contatti privati, e di comunità.
- Bisogna raggiungere i responsabili (scuole, circoli, gruppi sportivi, posti di lavoro ecc.) per informarli sull'accaduto, fornendo le informazioni epidemiologiche essenziali.
- Quindi informare i contatti diretti, individuati con il contact tracing, spiegando tempi di incubazione, modalità di contagio, perché non occorre chiudere gli ambienti.
- Predisposizione di un comunicato per i media se necessario.
- L'immediata comunicazione delle informazioni ai media, alle scuole e ad altri gruppi a rischio può servire a ridurre l'ansia nella comunità.

La chemiopprofilassi antibiotica

- **MENINGOCOCCO**

Viene effettuata nei conviventi e nei contatti stretti di casi di meningite meningococcica.

La **Rifampicina** è indicata soprattutto nei soggetti con età < 18 anni.

Posologia: Nei lattanti < 1 mese: 5 mg/kg ogni 12 ore per due giorni
 Nei bambini > 1 mese e adulti: 10 mg/kg (max 600 mg) ogni 12 ore per 2 giorni

Criticità della chemiopprofilassi con Rifampicina:

- L'uso di massa può selezionare ceppi di meningococco resistente.
- Causa un colore rossastro delle urine, delle lacrime (colorazione permanente lenti a contatto morbide).
- E' controindicato in gravidanza.
- Da usarsi con cautela in presenza di ittero ed epatopatia.
- Induce modifiche dei sistemi enzimatici farmaco metabolizzanti del fegato con modificazione degli effetti di farmaci come gli anticoagulanti, gli antidiabetici orali, i digitalici, i contraccettivi orali, i barbiturici.
- La presenza di sodio metasolfito nello sciroppo può causare nei soggetti asmatici sensibili all'additivo reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici.

I prodotti commerciali contenenti Rifampicina sono i seguenti:

Rifadin: 300mg (confezione da 8 cps);
Rifadin da 450mg (confezione da 8 confetti);
Rifadin da 600 mg (confezione da 8 confetti);
Rifadin sciroppo da 60 ml al 2% (20mg/ml)

Ciprofloxacina 500 mg in dose singola per os: non è consigliata per i soggetti con meno di 18 anni e nelle donne gravide:

Prodotto in commercio Ciproxin 500 mg (confezione da 5 cps).

Ceftriaxone (Rocefin): singola dose IM: 125 mg per bambini <12 anni, 250 mg per >12 anni (l'efficacia è stata confermata per i ceppi di gruppo A, ma è probabilmente attiva sugli altri gruppi.). **Può essere usato in gravidanza e nelle condizioni che sconsigliano l'uso degli altri 2 antibiotici.**

La prescrizione sarà eseguita dal medico di continuità assistenziale o dal medico di MG o dal pediatra

Schema raccomandato per la chemioprolifassi nei contatti ad alto rischio (da Red Book)

Lattanti, bambini e adulti	dose	durata	% efficacia	Precauzioni
Rifampicina < 1 mese > 1 mese	5mg/kg x 2/die 10mg/kg x 2/die (max 600mg/die sino a < 12 anni; max 600mg x 2/die > 12 anni)	2 giorni	72 – 90	Induttore enzimatico: attenzione a contestuale terapia con antiepilettici, contraccettivi orali, anticoagulanti. Urine e lacrime rossastre.
Ceftriaxone < 12 anni > 12 anni	125 mg IM 250 mg IM	dose singola	97	
Ciprofloxacina > 18 anni	500 mg per os	dose singola	90 - 95	Non raccomandata per l'utilizzo < 18 anni e in gravidanza

• HAEMOPHILUS INFLUENTIAE B

Viene effettuata nei confronti di tutti i contatti domestici negli ambienti familiari in cui siano resenti bambini, oltre al caso indice, di età inferiore a 6 anni; nei confronti dei bambini fino a 6 anni e del personale di scuole materne e asili nido.

Lo schema raccomandato per la Chemioantibiotico profilassi dei contatti ad alto rischio è quello indicato nella Circolare del Ministero della Sanità n. 4 del 13.03.1998:

Rifampicina: posologia

Nei lattanti < 1 mese: 10 mg/kg una volta al giorno per 4 giorni

Nei bambini > 1 mese e adulti: 20 mg/kg (max 600 mg) una volta al giorno per 4 giorni

La pregressa vaccinazione non esclude il trattamento profilattico.

Interventi sull'ambiente

Il meningococco è altamente sensibile alle variazioni di temperatura e all'essiccamento perciò è sufficiente procedere ad un'accurata pulizia degli oggetti contaminati dalle secrezioni respiratorie ed ad una prolungata aerazione degli ambienti.

Particolare attenzione sarà posta in caso di collettività (caserme, colonie, convitti, dormitori) o situazioni di sovraffollamento.

Non è necessaria la chiusura e la disinfezione di locali comuni quali scuole dove si sia verificato un caso. Non esiste alcuna raccomandazione riguardante la chiusura e/o disinfezione di locali

pubblici, scuole, ecc. in quanto il meningococco viene trasmesso unicamente per via aerea direttamente da persona a persona e non sopravvive nell'ambiente esterno.

Criticità

- La notifica di meningite a liquor torbido rappresenta sempre una grande emergenza ed urgenza che non tiene conto di carenze di organico, riorganizzazioni interne o altri compiti istituzionali preordinati.
- La priorità è assoluta e deve coinvolgere immediatamente le risorse necessarie e disponibili.
- Non ci sono limiti di orario come ben sa il personale della U.F. Profilassi.
- La comunicazione delle varie figure professionali spesso è dissonante generando ulteriore confusione in una comunità già in preda a vero panico, per cui è importante l'ottimizzazione di una strategia di rete che definisca i ruoli e gli interventi delle varie figure professionali : Medici Reparti Malattie Infettive, Pediatri di Libera Scelta, Medici di Medicina Generale, Medici di Continuità Assistenziale, Medici Competenti, Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Laboratori analisi, Ufficio stampa ASS, Autorità sanitarie locali, Farmacie territoriali ed ospedaliera, Responsabili delle strutture collettive (scolastiche, lavorative, ecc) Mass-media.
- Gestione dell'allarme sociale, giustificato ma a volte irrazionale

Conclusioni

- Negli ultimi anni in Italia si è registrata una diminuzione del numero assoluto delle infezioni invasive da meningococco. Il sierogruppo C, dopo un rapido aumento tra il 2000 e il 2005 (nel 2004 e 2005 è risultato prevalente rispetto al sierotipo B), ha visto una significativa riduzione dei casi fino al 2006. Dai dati per fascia d'età e sierogruppo si rileva che la diminuzione dei casi da meningococco di tipo C al di sotto dei 10 anni e nella fascia di età che include adolescenti e giovani adulti , si è assestata su valori invariati. I ceppi B e C rimangono ad oggi i più prevalenti .
- La vaccinazione e la relativa copertura vaccinale risultano gli strumenti indispensabili per il controllo e il monitoraggio della malattia invasiva da meningococco. Il vaccino coniugato contro il meningococco C è stato adottato nella pratica routinaria nell'infanzia e nell'adolescenza . E' attualmente disponibile un vaccino polisaccaridico coniugato ACYW135 per l'immunizzazione attiva di adulti e bambini di età pari o superiore ai due anni ,impiegato nei gruppi ad alto rischio e nei viaggiatori internazionali ,ma raccomandato in alcuni protocolli internazionali anche in Paesi con epidemiologia assimilabile a quella italiana , e va rilevato che recentemente è stato riscontrato un lieve aumento da sierotipi Y e W135 anche in Italia. Un ulteriore impatto positivo è auspicabile con l'introduzione nelle strategie vaccinali del vaccino proteico antimeningococco B , di recente approvato anche in Italia.

Bibliografia

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001 Jul;29(7):1303-10.

Aracil B, Slack M, Perez-Vazquez M, Roman F, Ramsay M, Campos J. Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b causing vaccine failures in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2006 May;44(5):1645-9

Cerquetti M. *Haemophilus influenzae* in epoca post vaccinale Workshop MIB Roma, 28-29 Febbraio 2012

http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/wkshpdancona/web_Cerquetti_workshop_MIB_2012.pdf

D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco PL, Rizzo C, et al. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005 Mar 31;23(19):2494-500

ECDC Surveillance Report Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009

http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf

ECDC Surveillance Report Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011

Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:123-128

Fazio C, Starnino S, Solda MD, Sofia T, Neri A, Mastrantonio P, et al. *Neisseria meningitidis* serogroup X sequence type 2888, Italy. *Emerg Infect Dis* 2010;16(2):359-60.

Heininger U. Introduction of pneumococcal vaccine to standard immunisation programmes in Europe: what are we waiting for? *Eur J Pediatr* 2002 Dec;161 Suppl 2:S125-S126.

Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi RP, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006 Jul;6(7):405-10

Lansley M, Bedford H. Reflections on the meningococcal group C infection immunisation campaign: views from the sharp end. *Vaccine* 2003 Jun 20;21(21-22):2877-81.

Lucia Pastore Celentano La sorveglianza europea delle Malattie Batteriche Invasive Roma, 28-29 febbraio 2012

http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/wkshpdancona/web_Pastore%20Celentano_workshop_MIB_2012.pdf

Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJM, et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *MJ* 2004;328:1339.

Schwarz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'ashi J, Hightower AW, Broome Cv, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet*.1988 Jun 4;1(8597):1239-42.

Shamez N. Ladhani, Rebecca Cordery, Sema Mandal, Helen Campbell, Ray Borrow, Mary Ramsay
Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B disease: benefits of offering vaccination in addition to antibiotic chemoprophylaxis to close contacts of cases in the household, in educational settings, clusters and the wider community
Version 1.0, Dated 13 December 2013
Public Health England <http://www.hpa.org.uk/>

SIMI. Dati di sorveglianza sulle meningiti. SIMI 2006 [cited 2006 Apr 1]; Available from: URL: www.simi.iss.it/dati.htm

SIMI. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 10 aprile 2013
http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf

Tunkel A, Schilder AG. Acute Meningitis. In: Mandell GL, Douglas RM, Bennet JE, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Sixth Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1083-126.