

# CESPER 2023

**CESPER** - Centro Studi per la  
Formazione e la Ricerca in  
Pediatria Territoriale

PATROCINIO FIMP VENETO

**fimp** Federazione  
Italiana  
Medici Pediatrici

**20° Convegno Regionale di  
Formazione per i Pediatri  
di Famiglia del Veneto**

**30 settembre 2023**

**Sala Convegni Fondazione O.I.C. onlus  
Via Toblino 53 - Padova**

**Presidenti del Convegno**  
Mattia Doria, Presidente CESPER  
Vito Francesco D'Amanti, Presidente FIMP Veneto

## La meningite nell'adolescente

Dott. Bruno Ruffato

Pediatra di Famiglia , Vicenza

# CESPER 2023

## Patogeni che provocano patologie invasive

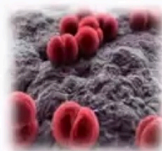
*Haemophilus H. tipo b*



*Streptococcus Pneumoniae*



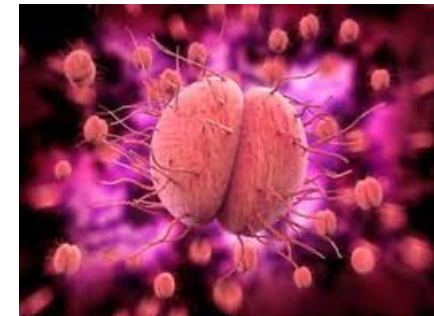
*Neisserie Meningitidis*



# CESPER 2023

## MENINGOCOCCHI: classificazione

- Sono stati identificati **12 sierogruppi**, distinti in base alla capsula polisaccaridica.
- La capsula polisaccaridica è determinante per la virulenza del batterio.
- Solo 6 (A, B, C, W, X e Y) causano malattia meningococcica invasiva. **SEPSI E MENINGITE**
- Principale causa di meningite e sepsi in bambini e adolescenti ( dopo programmi di vaccinazione pneumococco e Hib)
- Più del **90%** dei casi di malattia invasiva è causato da 5 sierogruppi: **A, B, C, Y, W135**.
- Fino al **25%** dei soggetti sani puo' essere colonizzato
- Possibili epidemie

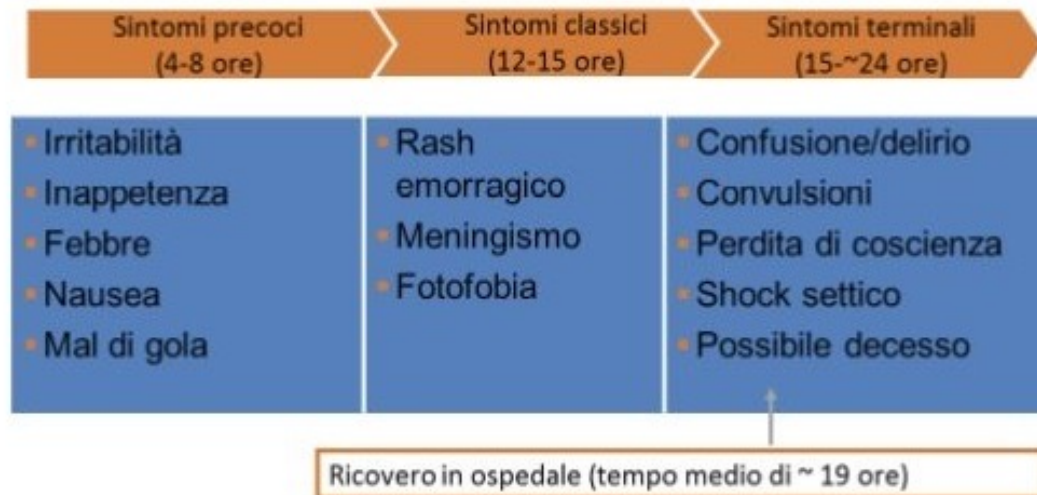


# CESPER 2023

## Intervallo tra i primi sintomi e l'accesso in ospedale

### La rapida progressione della malattia meningococcica

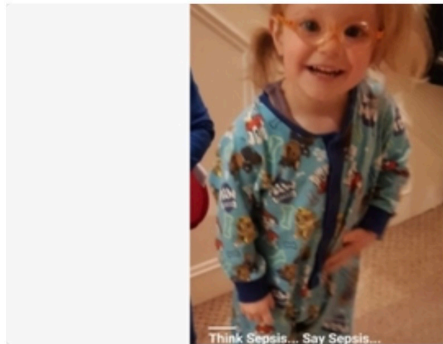
tipica evoluzione temporale del quadro clinico dall'esordio dei sintomi clinici



# CESPER 2023

## La sepsi

**Bimba di due anni muore per sepsi, i genitori pensavano fosse una banale influenza**



LONDRA - I genitori credono sia solo influenza, ma la loro bambina muore di setticemia. Eliza Woods, una bambina di appena 2 anni del Dunbartonshire occidentale, in Scozia, è morta a causa di una sepsi dopo giorni che stava male. La piccola aveva sintomi simili a quelli dell'influenza, così i genitori hanno pensato fosse un malanno di stagione e non l'hanno portata dal medico, fino a quando non è peggiorata.

Meningite fulminante, muore barista 27enne: si era presentata in ospedale a Genova con febbre alta

Eliza, come riporta il Mirror, stava giocando con i mattoncini quando si è sentita male ed è stata portata in ospedale, i medici hanno fatto il possibile, ma poche ore dopo il ricovero è morta. La piccola è morta a causa di una grave infezione che era stata trascurata perché scambiata per un virus. I figli più grandi di Mike e Jodie Woods, di 4 e 6 anni, avevano avuto l'influenza nei giorni precedenti, che era passata dopo poco con semplici farmaci da banco.

# CESPER 2023



## La sepsi

- 1/3 dei casi fulminanti si verificano in bambini <di 1 anno
- Letalità 20%

# CESPER 2023

## Intervallo tra i primi sintomi e l'accesso in ospedale

- ✓ 13 ore in bambini di età <1 anno
- ✓ 14 ore in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni
- ✓ 20 ore in bambini di età compresa tra 5 e 14 anni
- ✓ 22 ore in adolescenti

Sintomi precoci aspecifici

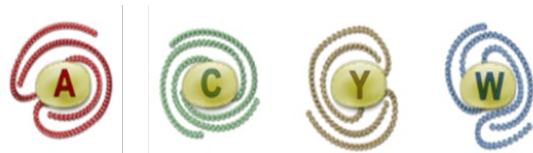


ritardo nell'accesso in ospedale

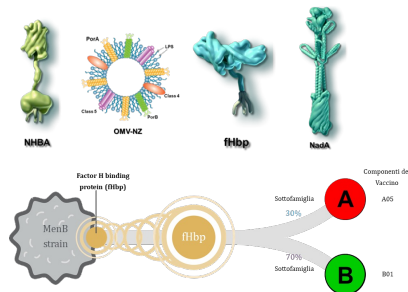
Thompson MJ, et al. Lancet. 2006;367:397-403

# CESPER 2023

## Armi nei confronti della meningite meningococcica



- MenACWY-TT: Vaccino quadrivalente coniugato utilizzando il **tossoide tetanico** (TT) (potenziato)
- MenACWY-tt: Vaccino quadrivalente coniugato utilizzando il **tossoide tetanico**
- MenACWY-CRM197: Vaccino quadrivalente coniugato utilizzando il **CRM<sub>197</sub>** (tossina difterica mutata 197)



4MenB

2MenB

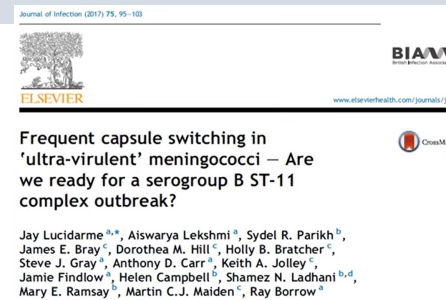




# CESPER 2023

## ATTENZIONE allo switching capsulare

- Per sfuggire all'azione del complemento e può modificare la capsula
- Acquisisce i geni coinvolti nella sintesi della capsula da un altro meningococco
- Cambia pertanto struttura capsulare e quindi sierogruppo
- Ad esempio: un meningococco ST11 con capsula C può diventare un meningococco ST11 con capsula B.



### Capsular Switching in Invasive *Neisseria meningitidis*, Brazil<sup>1</sup>

Terezinha M.P. Castiñeiras, David E. Barroso, Jane W. Marsh, Mary M. Tulenko, Mary G. Krauland, Maria C. Rebelo, and Lee H. Harrison

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 18, No. 8, August 2012



#### Research note

An outbreak of severe invasive meningococcal disease due to a capsular switched *Neisseria meningitidis* hypervirulent strain B:cc11

P. Stefanelli<sup>1,\*</sup>, C. Fazio<sup>1,1</sup>, P. Vacca<sup>1,1</sup>, A. Palmieri<sup>1</sup>, L. Ambrosio<sup>1</sup>, A. Neri<sup>1</sup>, A. Piana<sup>2</sup>, P. Castiglia<sup>2</sup>, F. Argiolas<sup>3</sup>, S. Santus<sup>4</sup>, L. Masala<sup>3</sup>, G. Steri<sup>4</sup>, F. Riccardi<sup>1</sup>, S. Iannazzo<sup>6</sup>, F.P. Maragliano<sup>6</sup>, C. D'Amario<sup>6</sup>, G. Rezza<sup>1</sup>

Epidemiol. Infect. (2009), 137, 161–165. © 2008 Cambridge University Press  
doi:10.1017/S0950268808001106 Printed in the United Kingdom

Molecular surveillance of *Neisseria meningitidis* capsular switching in Portugal, 2002–2006

M. J. SIMÕES\*, M. CUNHA, F. ALMEIDA, C. FURTADO AND L. BRUM



High prevalence of *Neisseria meningitidis* hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5.2:ST-11 clone in Southern Brazil

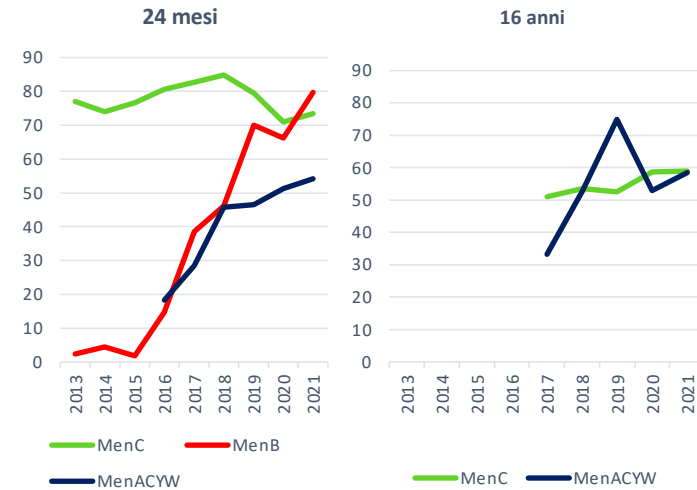
Luciana Weidlich<sup>a,b</sup>, A. B. Ludmila F. Baethgen<sup>b</sup>, Leonard W. Mayer<sup>c</sup>, Camille Moraes<sup>b</sup>, Cecilia C. Klein<sup>b</sup>, Luciana S. Nunes<sup>d</sup>, Sílvia da S. Rios<sup>e</sup>, Claudete I. Kmetzsch<sup>f</sup>, Maria L.R. Rossatti<sup>g</sup>, Arnaldo Zaha<sup>h</sup>

# CESPER 2023

## Strategie

	12° mese	13° mese	14° mese	15° mese	5-6 anni	6-9 anni	11° anno	12° anno	13° anno	14° anno	15° anno	17° anno	18° anno
<b>PNPV</b>	<b>Men C</b>				<b>Men ACWY</b>								
<b>Abruzzo</b> [14]	Men C (ACWY in copayment con pagamento della differenza)				Men ACWY								
<b>Basilicata</b> [15]	Men ACWY												
<b>Calabria</b> [16,17]	Men C o Men ACWY												
<b>Campania</b> [18]	Men ACWY				Men ACWY								
<b>Emilia Romagna</b> [19-21]	Men ACWY				Men ACWY								
<b>Friuli V.G.</b> [22-25]	Men ACWY				Men ACWY Catch up gratuito fino a 25 anni								
<b>Lazio</b> [26]	Men C/ Men ACWY				Men ACWY (catch-up 18-30 anni)								
<b>Liguria</b> [27]	Men ACWY				Men ACWY								
<b>Marche</b> [28]	Men ACWY												
<b>Molise</b> [29]	Men ACWY												
<b>Puglia</b> [30]	Men ACWY				Men ACWY								
<b>Sicilia</b> [31]	Men ACWY				Men ACWY (catch-up 18-30 anni) se richiesto PLS								
<b>Toscana</b> [11]	Men C				Men C ccol (catch-up fino a 20 anni)								
<b>P.A. Trento</b> [32]	Men ACWY				Men ACWY Catch up gratuito fino a 18 anni; > 18 anni a pagamento								
<b>Veneto</b> [33,34]	Men ACWY				Men ACWY Catch up gratuito fino a 18 anni; > 18 anni a pagamento								

Coperture vaccinali in Italia (dati Ministero)

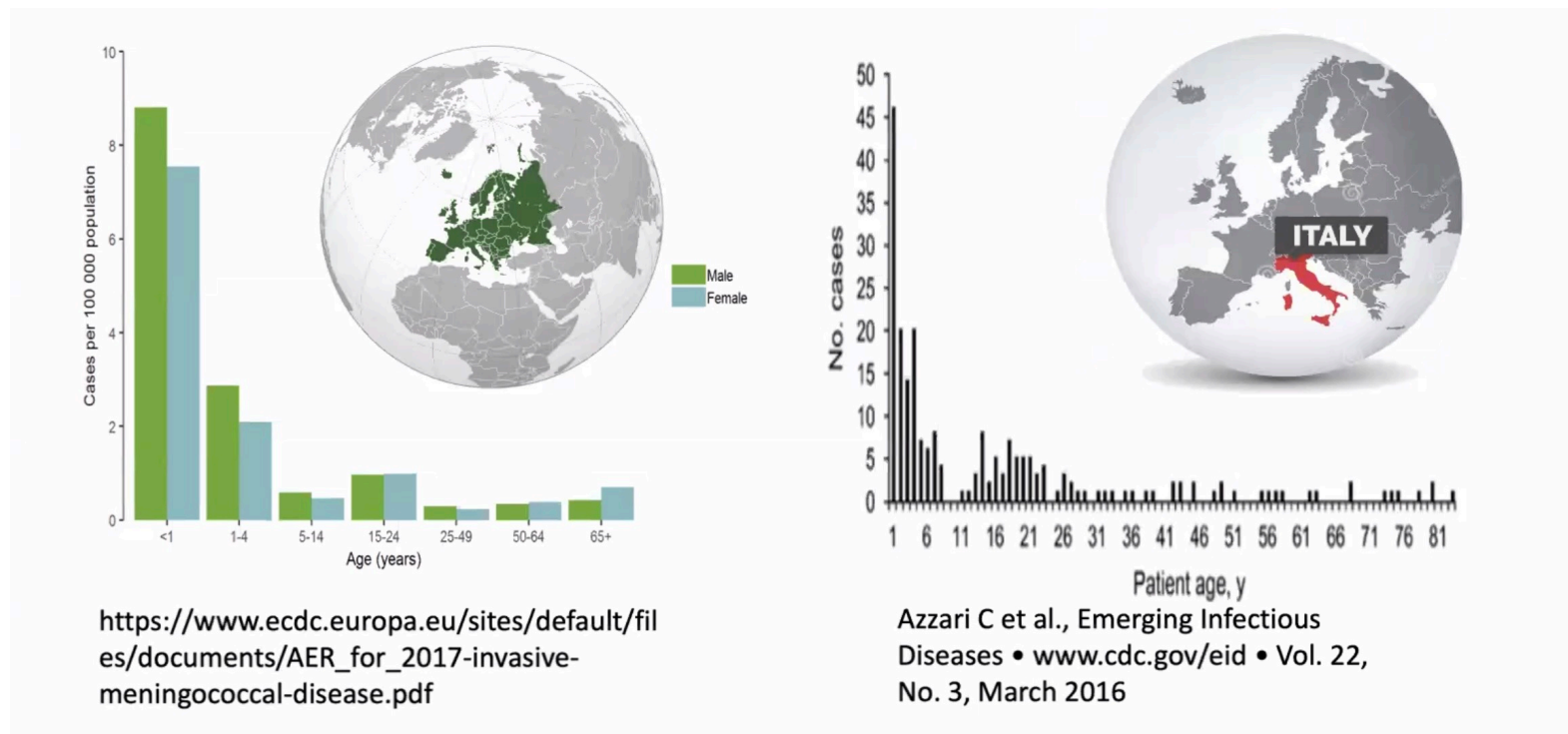


Priorità	Vaccino	Impatto dell'emergenza sui servizi di vaccinazione
1. Bambini	Prima e seconda dose vaccino esavalente Prima e seconda dose vaccino pneumococco Prima e seconda dose vaccino meningococco B Prima dose MPRV	Basso
2. Adolescenti	Prima dose HPV in entrambi i sessi <b>Meningococco ACWY</b>	Alto
3. Anziani	Herpes zoster; Pneumococco	Alto
4. Bambini	Terza dose esavalente Terza dose pneumococco Terza dose meningococco B Seconda dose MPRV	Alto
5. Tutte le età	Vaccinazioni facoltative	Basso

Fonte: Salutequità su rielaborazione grafica Ministero della Salute - Circolare n° 0025631 del 30/07/2020

# CESPER 2023

## Distribuzione per età dei casi di malattia meningococcica invasiva

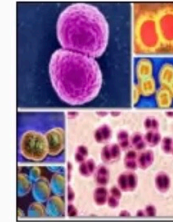


# CESPER 2023



## Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2019-2021

Rapporti ISS Sorveglianza RIS-3/2022



### Incidenza dei casi di malattia invasiva meningococcica in Italia

Anno 2019 = **0,3** casi/100.000 abitanti

Anno 2020 = **0,12** casi/100.000 abitanti

Anno 2021 = **0,04** casi /100.000 abitanti

Il calo nel numero delle segnalazioni, a partire dall'anno 2020, può essere stato influenzato dalla pandemia da COVID-19 e da una possibile riduzione delle segnalazioni dovuta al sovraccarico delle strutture sanitarie nel periodo.

# CESPER 2023

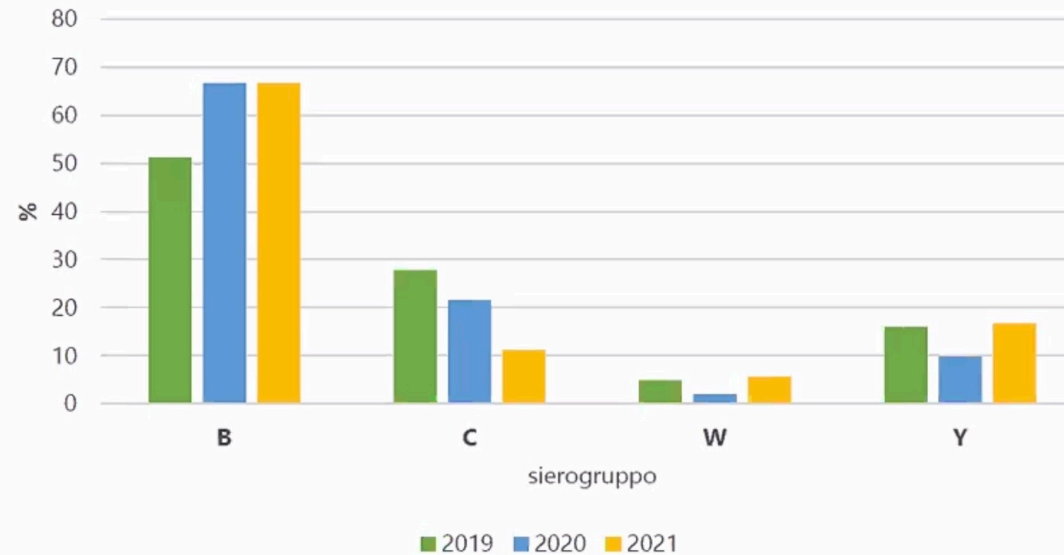


## Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2019-2021

Rapporti ISS Sorveglianza RIS-3/2022



Tra i diversi sierogruppi capsulari, il **sierogruppo B** è stato il più frequentemente riscontrato nell'intera popolazione negli ultimi tre anni

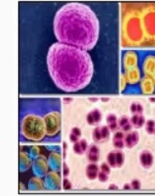


# CESPER 2023

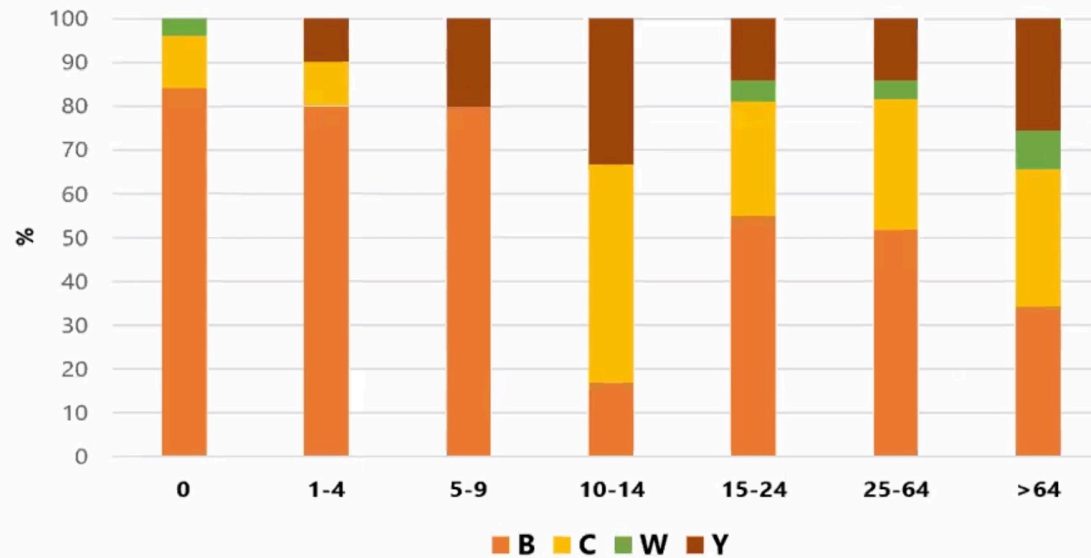


## Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2019-2021

Rapporti ISS Sorveglianza RIS-3/2022



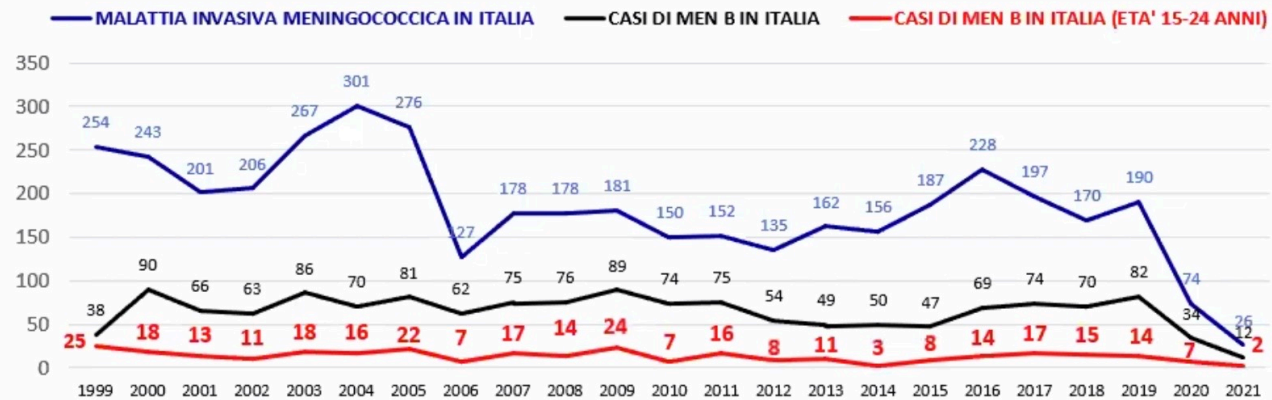
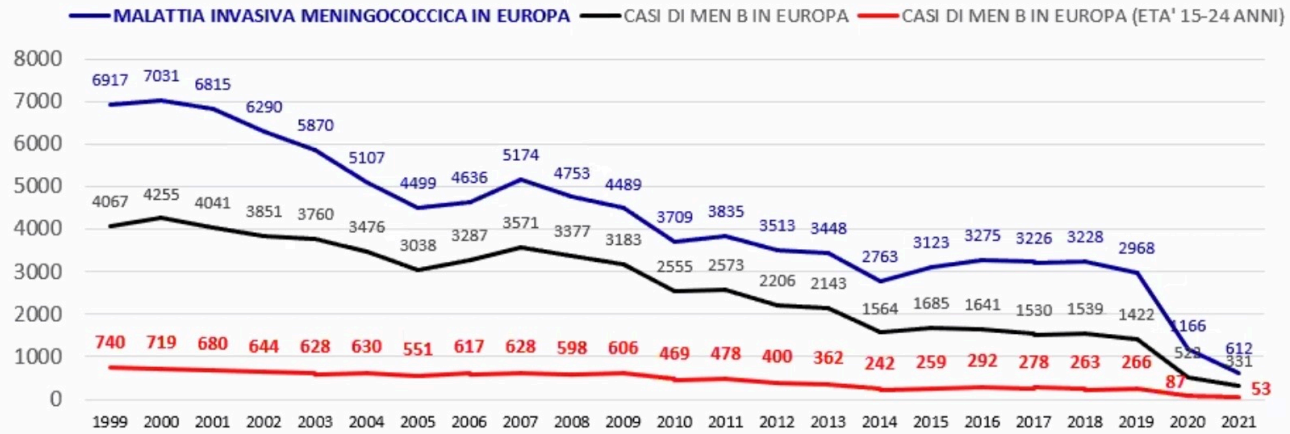
Proporzione dei sierogruppi di meningococco per fascia di età nel triennio, 2019-2021



# CESPER 2023



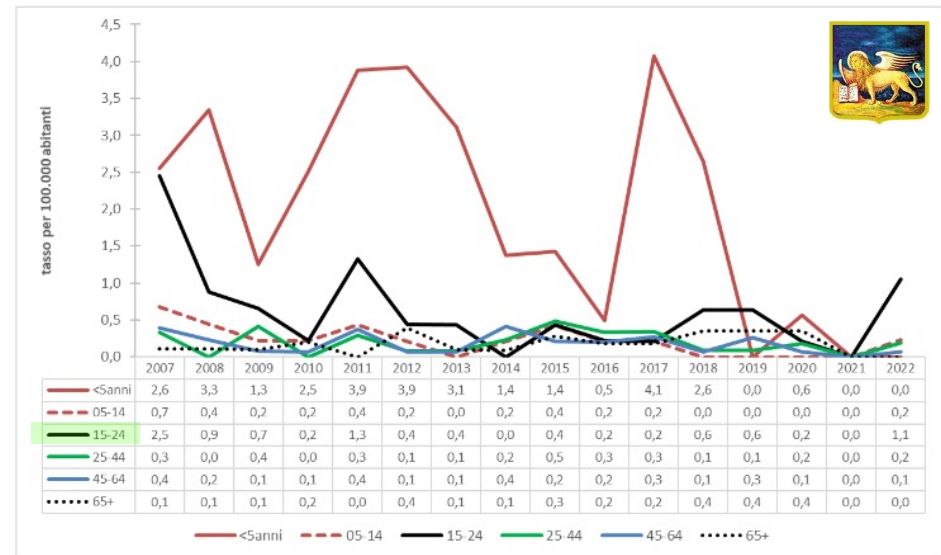
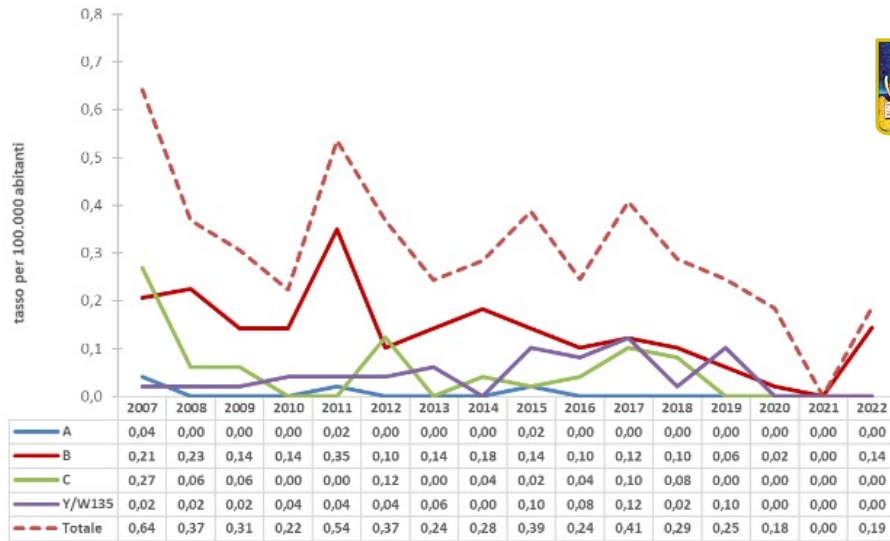
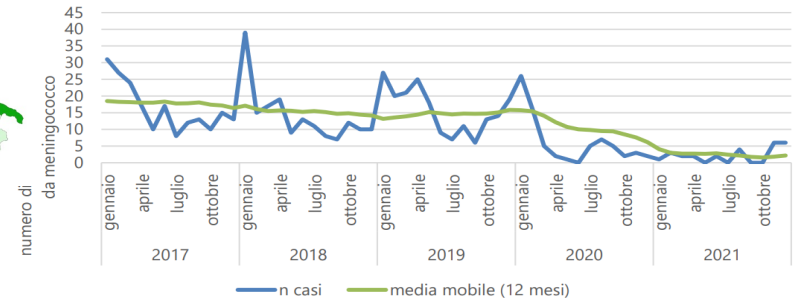
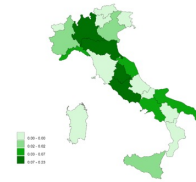
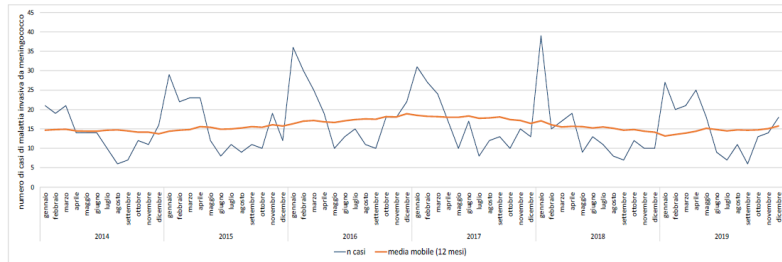
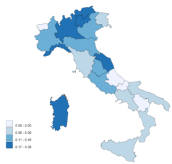
## Surveillance Atlas of Infectious Diseases



# CESPER 2023

## Numero di casi notificati di malattia batterica invasiva da

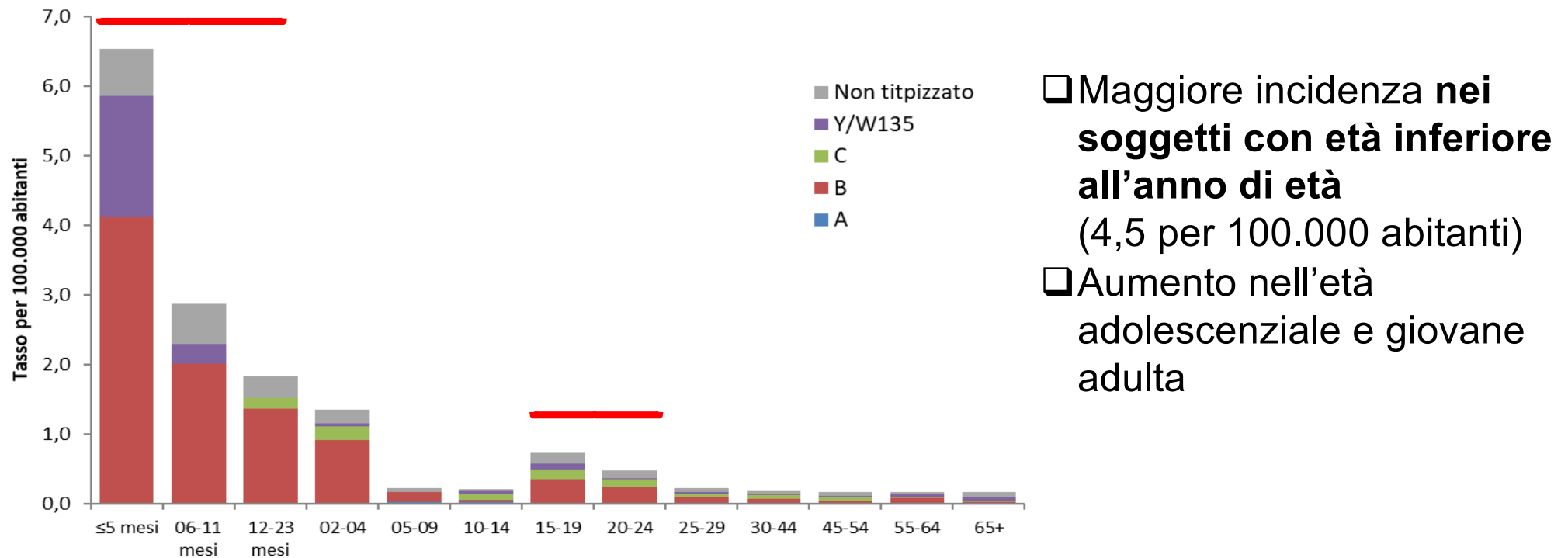
### *Neisseria meningitidis*





# CESPER 2023

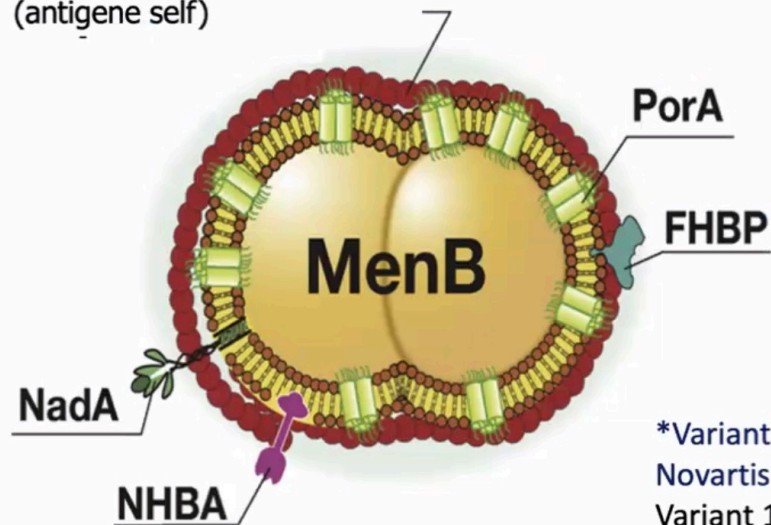
## Tassi di notifica per classe di età e per sierogruppo, Regione Veneto (2007-2022)



# CESPER 2023

Vaccini anti-meningococco B  
per adolescenti

**Polisaccaride**  
(antigene self)



\*Variant or family groups:  
Novartis                      Pfizer  
Variant 1                      Family B  
Variants 2 & 3                Family A

vaccino 4CMenB

<b>NadA</b>	subvariant 3.8
<b>NHBA</b>	variant 2
<b>PorA</b>	variant P1.4
<b>fHbp-1(B)</b>	subvariant 1.1

vaccino rLP2086

<b>fHbp-1(B)</b>	subvariant B01
<b>fHbp-2(A)</b>	subvariant A05

# CESPER 2023

## CDC Guidance for Use

**Ci sono due vaccini che possono essere usati: l'ACIP non esprime alcuna preferenza tra i due**

- I due vaccini non sono intercambiabili; il protocollo vaccinale deve essere concluso con il vaccino con cui è stato iniziato
- L'intervallo minimo tra due dosi è di 4 settimane
- I due vaccini possono essere somministrati in concomitanza con altri vaccini
- Una dose booster sarà presa in considerazione per le categorie ad alto rischio quando saranno disponibili i dati



# CESPER 2023

## CI FIDIAMO DELLA MEMORIA ?

- ❑ La presenza di anticorpi circolanti **al momento dell'infezione è rilevante** per la protezione immunitaria a breve termine
- ❑ I dati sulla persistenza hanno mostrato una **riduzione progressiva** degli anticorpi prodotti nel tempo
- ❑ La diminuzione **diversa dei livelli anticorpali contro ciascuno dei componenti** chiave del vaccino rende difficile stimare la durata e la capacità di protezione (MenB)
  - ❑ **Persistenza della risposta anticorpale di 7,5 anni** dopo la vaccinazione di base
  - ❑ **Dopo 4 anni c'è un calo significativo**
  - ❑ **Ripristinata dalla somministrazione di 1 dose di richiamo**

# CESPER 2023

## Immunogenicità di una singola dose booster

Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation



Christine S. Rollier<sup>a,\*</sup>, Christina Dold<sup>a</sup>, Luke Blackwell<sup>a</sup>, Aline Linder<sup>a</sup>, Laura Silva-Reyes<sup>a</sup>, Elizabeth Clutterbuck<sup>a</sup>, Kimberly Davis<sup>a</sup>, Karen Ford<sup>a</sup>, Xinxue Liu<sup>a</sup>, Ann Holland<sup>b</sup>, Hannah Chan<sup>b</sup>, Holly Harbinson<sup>b</sup>, Daniel O'Connor<sup>a</sup>, Ray Borrow<sup>b</sup>, Matthew D. Snape<sup>a</sup>, Andrew J. Pollard<sup>a</sup>

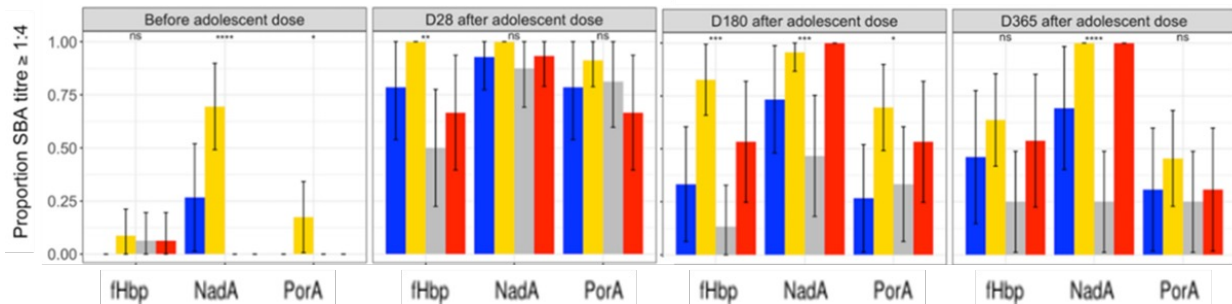
Group	Adolescent regimen
Infant group	1
Infant+ preschool group	1
Adolescent 1	1
Adolescent 2	2 (Day 0 + 28)

Age at Last dose	Adolescent regimen tested	N
12 months	1	16
3 years of age	1	24
-	1 2 (Day 0 + 28)	16 16

### Highlights


- Sono necessarie due dosi di 4CMenB negli adolescenti naïve per suscitare un'attività battericida sufficiente.
- L'impatto della vaccinazione infantile con 4CMenB sulla risposta a una singola dose durante l'adolescenza non è noto.
- Non sono emersi problemi di sicurezza dopo la somministrazione dalla quarta alla sesta dose di 4CMenB nell'adolescenza.
- Una singola dose ha indotto risposte migliori negli adolescenti precedentemente vaccinati rispetto agli adolescenti naïve.
- Le risposte alla dose per gli adolescenti sono state migliori quando è stata somministrata una dose potenziata in età prescolare



# CESPER 2023

## Calendario Nazionale Vaccinale 2023-2025

	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13/14 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più
Esavalente: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b (DTaP-IPV-HBV-Hib)																	
Rotavirus (RV)	1																
Pneumococco coniugato (PCV)																	2
Meningococco B (MenB)	3											epidemiologia					
Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MMRV o MMR+V)							4										
Meningococco ACWY (MenACWY)							5										
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV/dTap-IPV)									6			7					
Papillomavirus (HPV)											8						
Difterite, Tetano, Pertosse adulto (dTaP)													9				
Influenza (FLU)					10										11		
Herpes Zoster (HZV)																	12

 Vaccinazione raccomandata per età

**MenACWY:** ad almeno 12 mesi compiuti

**MenB:** la vaccinazione può essere iniziata non prima dei 2 mesi di età. La schedula indicata prevede comunque la seconda dose a non meno di due mesi dalla prima e la dose di richiamo ad almeno 6 mesi di distanza dalla serie primaria.

# CESPER 2023

Numero casi per fascia di età da 11/22 a 07/23 Regione Veneto

Fascia di età	n. casi		
	sierotipo B	altri sierotipi	Non tipizzabile
12-18 anni	4*	0	1
19-25 anni	3	0	0
>25 anni	1	2	2

*\* di cui un caso in un soggetto residente in Veneto ma ricoverato e notificato a fuori Regione.*

# CESPER 2023

## Calendario vaccinale Regione Veneto

(DGR n. 990 del 11.08.2023).

VACCINO	SIGLA	NUOVO NATO									BAMBINO		ADOLESCENTE			ADULTO				
		0	2° mese 61° gg	2° mese 76° gg	4° mese 121° gg	5° mese 151° gg	6° mese	10° mese	12° mese	13° mese	5 anni	6 anni	11 anni	13 anni	16 anni	18-26 anni	27-59 anni	60-64 anni	65 anni <sup>4</sup>	> 65 anni
Epatite B	HepB	<sup>2</sup>																		
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus tipo b <sup>3</sup>	DTaP-HepB-IPV-Hib		1		2				3											
Rotavirus	RV		Ciclo a 2 o 3 dosi <sup>4</sup>																	
Pneumococco coniugato	PCV		1		2				3										1 <sup>5</sup>	
Meningococco B <sup>6</sup>	MenB			1		2				3			1 <sup>7</sup>	2	<sup>8</sup>	<sup>8</sup>				
Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella <sup>9</sup>	MMRV o MMR+V								1		2									
Meningococco ACWY	MenACWY								1				1 <sup>10</sup>							
Epatite A <sup>11</sup>	HepA																			
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite	DTaP-IPV o dTaP-IPV										4			5						
Papilloma Virus	HPV												1	2	<sup>12</sup>		<sup>12</sup>			
Difterite, Tetano, Pertosse	dTaP																			richiamo ogni 10 anni
Herpes Zoster	RZV																		1	2
Influenza <sup>13</sup>	FLU								annuale		annuale									annuale

**MenACWY:** Una dose offerta al compimento del 13° anno di vita sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia ai già immunizzati secondo il calendario del nuovo nato con MenC o MenACWY.

**MenB:** È possibile proporre la vaccinazione anti MenB rispettivamente al 61° e al 121° giorno in co-somministrazione con Esavalente, Rotavirus e Pneumococco

La chiamata attiva per la vaccinazione anti Men B nell'adolescente avverrà a **partire dalla coorte del 2009**, includendo in prospettiva futura anche l'eventuale dose di richiamo per i soggetti già immunizzati secondo il calendario del nuovo nato.



# CESPER 2023

## **Popolazione Target**

Adolescenti e giovani adulti dai 14 ai 25 anni di età (dai nati nel 2009 al 1997).

Come descritto nel capitolo precedente, lo scenario epidemiologico evidenzia un aumento dell'incidenza della malattia che si concentra in questa fascia di età, anche in considerazione delle dinamiche sociali e relazionali che caratterizzano l'adolescenza.

Per tutelare la salute della popolazione a maggior rischio ed interessata da questo fenomeno la Regione Veneto ha quindi valutato di rafforzare l'offerta del vaccino anti meningococco B integrando il calendario vigente a livello regionale con l'introduzione di:

- offerta attiva gratuita ai nuovi 14enni in occasione della chiamata attiva già programmata dal Calendario Vigente (a partire dalla coorte 2009 e 2010 rispettivamente nell'anno 2023 e 2024);
- offerta passiva gratuita per tutti i soggetti residenti e domiciliati nati dal 1997 al 2009 secondo il cronoprogramma di seguito indicato; per tale offerta si suggerisce l'organizzazione di giornate dedicate di offerta vaccinale ad hoc.

# CESPER 2023

## Popolazione Target

Adolescenti e giovani adulti 14-25anni ( dai nati dal 2009 al 1997)

- Offerta attiva e gratuita ai nuovi 14enni in occasione della chiamata attiva già programmata dal vigente calendario ( a partire dalla coorte 2009 e 2010 rispettivamente nell'anno 2023 e 2024)
- Offerta passiva gratuita a tutti i soggetti domiciliati e residenti dal 1997 al 2009 secondo il cronoprogramma regionale anche attraverso giornate dedicate ad hoc

# CESPER 2023

## **Cronoprogramma**

Per pianificare l'offerta in modo omogeneo sul territorio regionale è stato definito un cronoprogramma di offerta che considera le seguenti priorità:

- coorti in cui si sono registrati i casi nello scenario epidemiologico corrente, iniziando quindi dai nati 2002 e 2005;
- coorti "buffer" (nati nel 2001, 2003 e 2004, 2006).

Di seguito si riporta la calendarizzazione dell'offerta che le Aziende dovranno contestualizzare nell'organizzazione sul proprio territorio. E' stato previsto di mantenere la possibilità di offerta passiva gratuita anche per tutto il 2025, considerando che tale anno potrebbe garantire un'ulteriore azione di rinforzo e di aumento delle coperture.

# CESPER 2023

Coorti	2023				2024												2025	
	Sett	Ott	Nov	Dic	Gen	Feb	Mar	Apr	Mag	Giu	Lug	Ago	Set	Ott	Nov	Dic		
2002; 2005	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2001; 2003			P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2004; 2006					P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
1999; 2000								P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2007; 2008											P	P	P	P	P	P	P	P
1997; 1998															P	P	P	P
2009	A							P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2010								A									P	
2011																		A

*Cronoprogramma per l'avvio dell'offerta vaccinale gratuita contro Meningococco B nelle Aziende ULSS per le coorti 1997-2010 della Regione Veneto.*

A	Offerta attiva gratuita con chiamata per coorte (nuovi 14enni) secondo l'organizzazione dell'Azienda ULSS di riferimento
P	Offerta passiva gratuita su richiesta

# CESPER 2023



## Nuovo calendario vaccinale Regione Veneto



**chiamata dei 14 anni (dai 13 anni compiuti)**

**coorte 2010 in chiamata attiva da aprile 2024 (allineamento regionale)**

primo invito: 5 dtppolio + **1 men B**

secondo invito (dopo 6 mesi): men ACWY+ **2 men B**

**!! Meningococco B adolescenti offerta gratuita:** verrà offerto gratuitamente, su richiesta, anche ai nati dal 1997 al 2009 secondo cronoprogramma regionale con modalità esposte sul sito aziendale.

# CESPER 2023

## Regioni che offrono gratuitamente il vaccino MenB agli adolescenti



# CESPER 2023

Quante tipologie di  
adolescenti?

---

Nuovi nati 2015-2022

---

Non precedentemente vaccinati (Naive)

---

Vaccinati fuori dal programma vaccinale  
(coorti prima del 2015)

---

E i bambini 2-10 anni, che hanno ricevuto un  
ciclo primario a due dosi da almeno 5 anni?

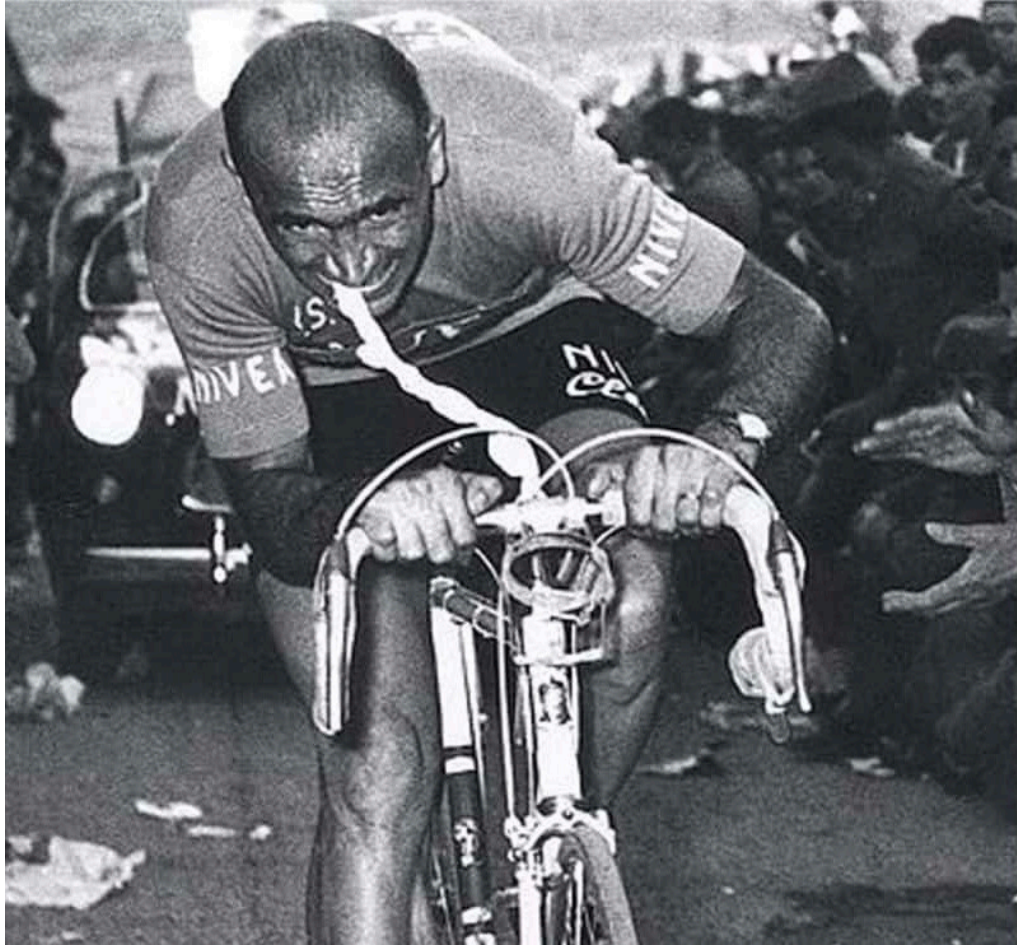
# CESPER 2023

E per finire .....alcune cose importanti

- E' auspicabile l'applicazione del calendario **vaccinale omogeneo su tutto il territorio nazionale**
- Conoscenza del calendario regionale ...ma anche di quello aziendale**
- MenB nell'adolescente: **situazione variegata ma facciamo attenzione a non «punire» in più bravi**
- Conoscere bene lo stato vaccinale dei propri pazienti : il nostro gestionale lo permette**
- Counselling vaccinale continuo**
- Consolidamento di azioni volte a **creare consapevolezza**, sia negli adolescenti che nelle loro famiglie
- E se arrivasse il «**5 valente**»..... **MenABCWY?**



# CESPER 2023



GRAZIE!