Le Meningiti

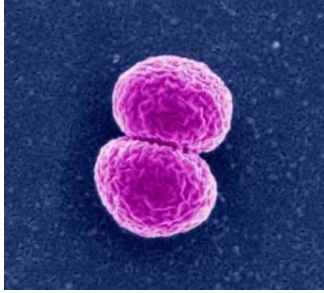
Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute DSS
Università degli Studi di Firenze

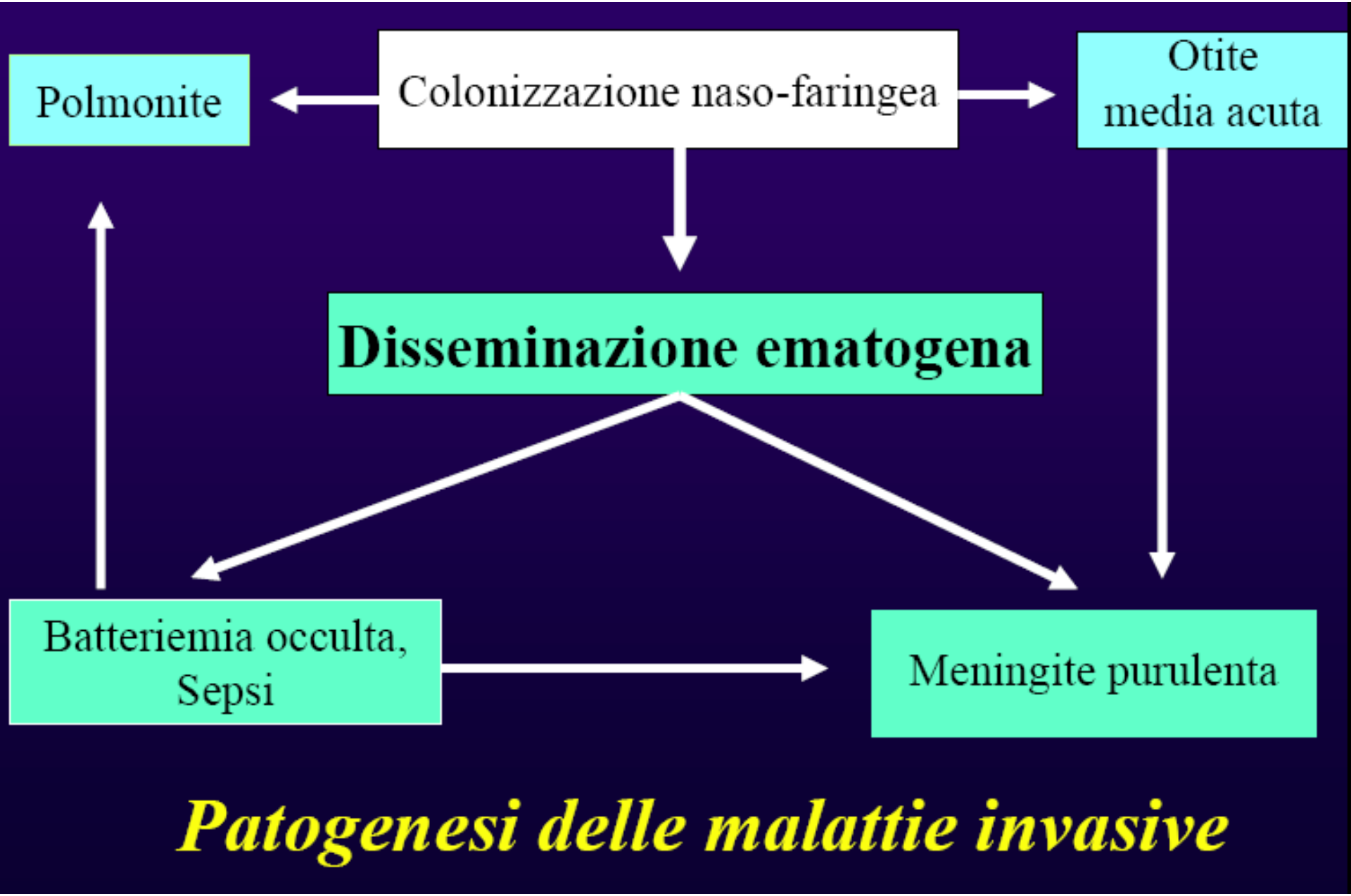
Agenti batterici responsabili della meningite

Comuni	Rari	Condizioni predisponenti
Pneumococco	Bacilli enterici Gram negativi	Neonati, interventi chirurgici
Meningococco	Streptococco gruppo B	Neonati
Hæmophilus influenzæ tipo B	Staphylococcus aureus	Interventi chirurgici derivazioni liquorali
	Staphylococcus epidermidis	Derivazioni liquorali
	Listeria monocitogenes Mycobacterium tubercolosis	Immunodeficienza, neonati

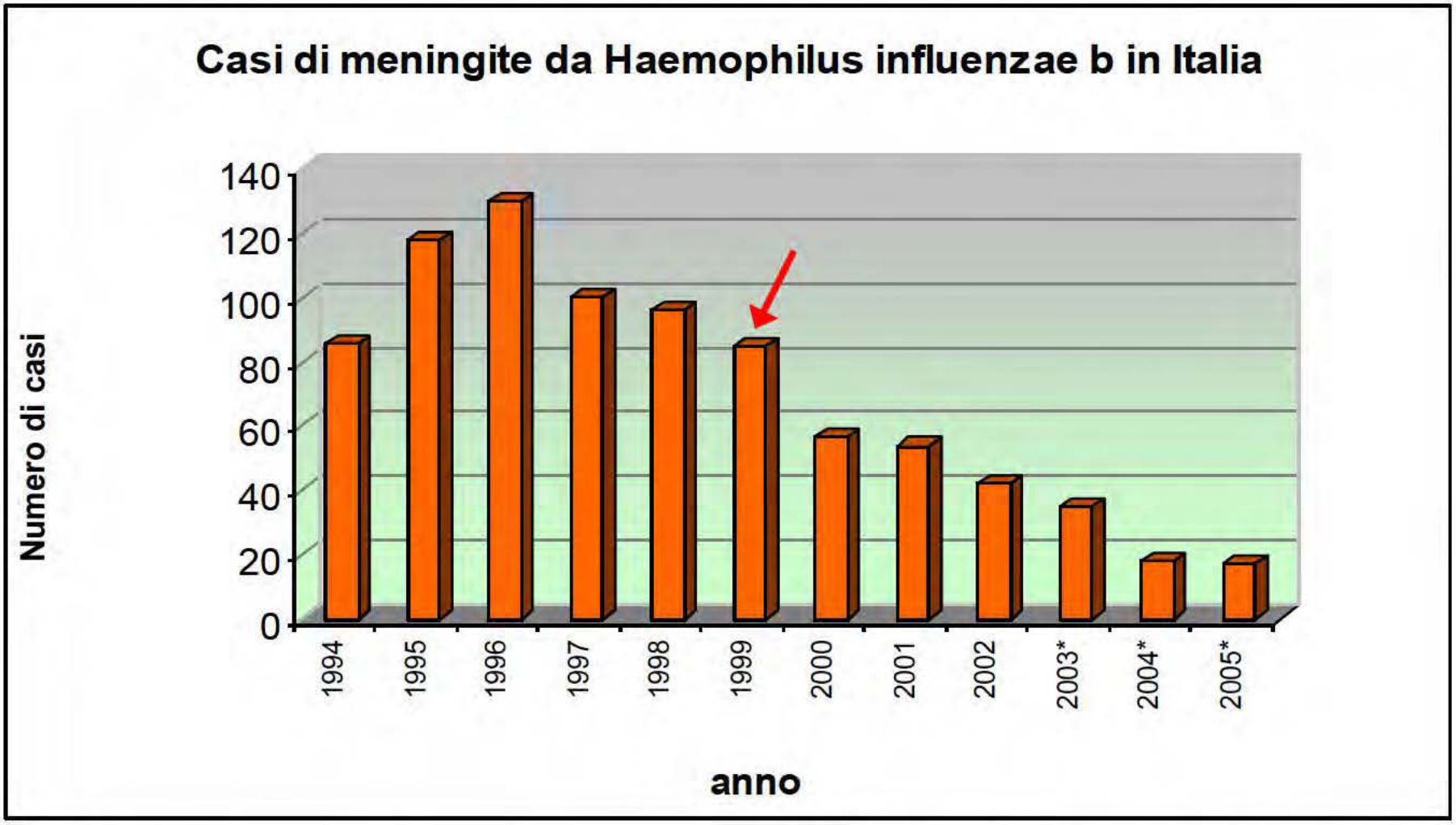
TIPIZZAZIONE DEI CEPPI



- *Neisseria meningitidis*
  - 13 Sierogruppi. Infezioni invasive da sierogruppo A, B, C, Y e W-135
- *Streptococcus pneumoniae*
  - Oltre 90 sierotipi, 23 tipi più comuni
- *Haemophilus influenzae*
  - Ceppi non capsulati (non tipizzabili): causano malattie non invasive
  - Ceppi capsulati: 6 sierogruppi (a-f); causano malattie invasive (95% tipo b)



Patogenesi delle malattie invasive

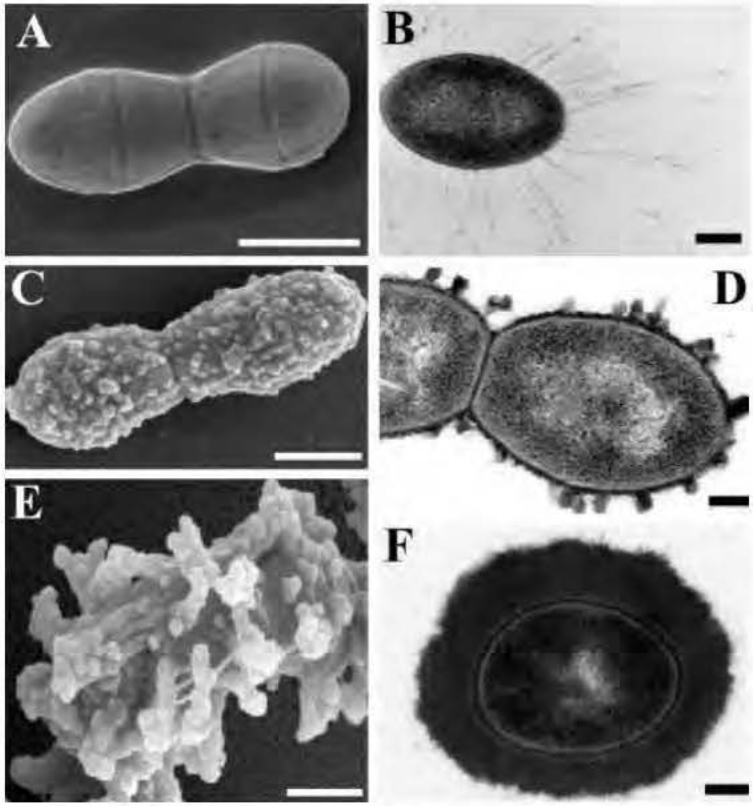


1999: anno di introduzione della vaccinazione Hib ai nuovi nati

Malattie invasive da *Hæmophilus influenzæ* in Italia

- **Epidemiologia pesantemente influenzata dal progressivo aumento della copertura vaccinale** (da un massimo di circa 130 casi nel 1996 a circa 20 casi nel 2002, corrispondenti ad un'incidenza nella popolazione generale intorno a 0,2 e circa 0,05 per 100.000, rispettivamente)
- **Nel 2002 la quota ascrivibile a Hib è scesa a meno del 5% (nel 1995 era responsabile di circa il 20% del totale di queste malattie)**
- L'incidenza per gruppo di età dimostra come il massimo decremento sia stato osservato nei primi 5 anni di vita (l'incidenza massima nel 1996 circa 4,5 per 100.000; nel 2002 invece circa 0,2 per 100.000).
- Nelle altre classi di età l'incidenza non si è modificata in modo evidente e si è sempre mantenuta a valori molto bassi.

Streptococcus pneumoniae: overview



Taken from: Hammerschmidt S, et al. *Infect Immun*. 2005;73(8): 4653–4667.

- *S. pneumoniae* è la principale causa di **batteriemia**, **meningite**, **infezioni del tratto respiratorio** ed **otite media**
- *S. pneumoniae* è la principale causa di **Polmonite Acquisita in Comunità (CAP)** nell'adulto rappresentando dal **30 al 70% dei casi che richiedono un ricovero**
- Il nasofaringe è la principale nicchia ecologica di *S. pneumoniae*
- *S. pneumoniae* può diffondere dalla colonizzazione all'infezione del tratto respiratorio e può anche causare malattia invasiva.
- sono stati identificati >90 diversi sierotipi
  - I principali sierotipi associati a malattie invasive (IPD) in tutto il mondo sono 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F and 9V

Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):189-209.

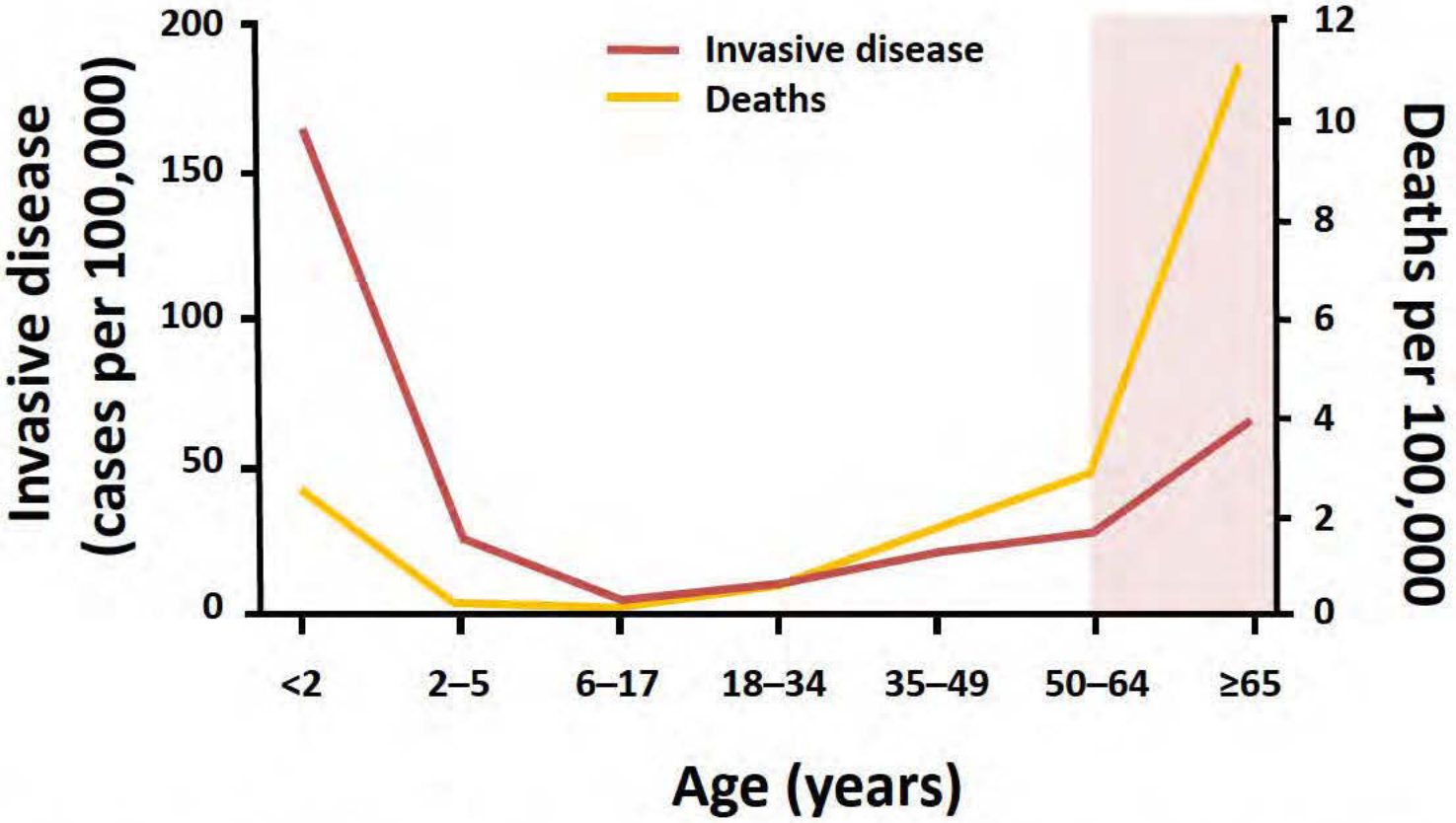
Streptococcus pneumoniae

- **Serbatoio : portatori faringei e pazienti**

- **Portatori faringei :**
  - **60% nei bambini**
  - **30% tra gli adulti**

- **Trasmissione per via aerea**

L'incidenza di IPD e la mortalità sono più elevate alle età estreme della vita



Incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) and associated deaths during 1997 from population-based surveillance conducted by the Centres for Disease Control and Prevention (US: Georgia, Tennessee, Maryland, Connecticut, Minnesota, California and Oregon)

Butler JC, Schuchat A. Drugs Aging. 1999;15 Suppl 1:11-9.

PPV23 versus PCV13: aspetti clinici

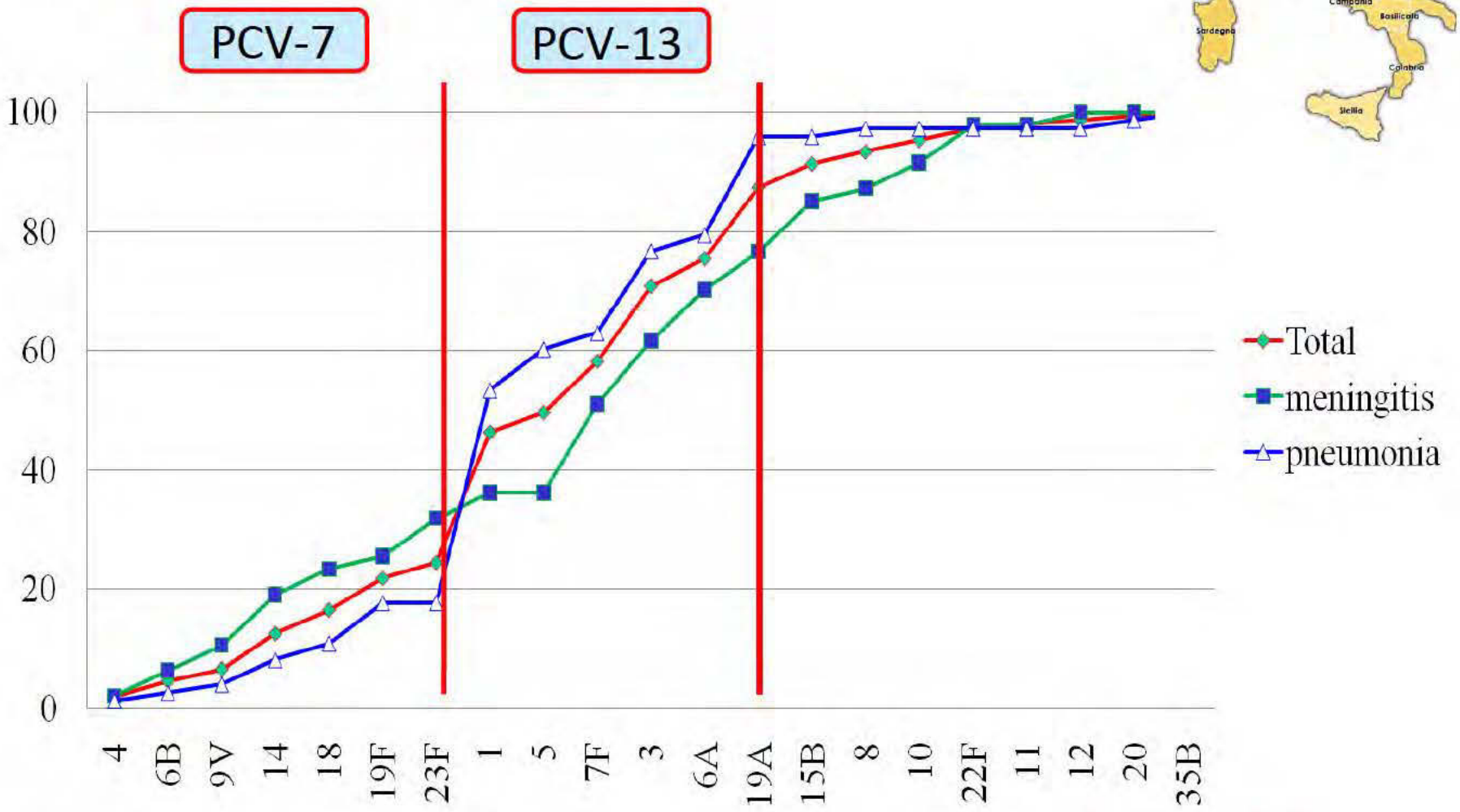
PCV13:

- Efficace nei bambini piccoli
- Induce memoria immunologica
- Reduce i portatori naso-faringei
- Induce immunità di gregge

PPV23: protegge contro le malattie invasive MA

- Efficacia non definita contro la polmoniti non-batteriemiche
- Scarca risposta anticorpale nei bambini piccoli
- Non induce memoria immunologica, protezione a breve termine
- Ipo-risposta alla rivaccinazione
- Non riduce io portatore nasofaringeo

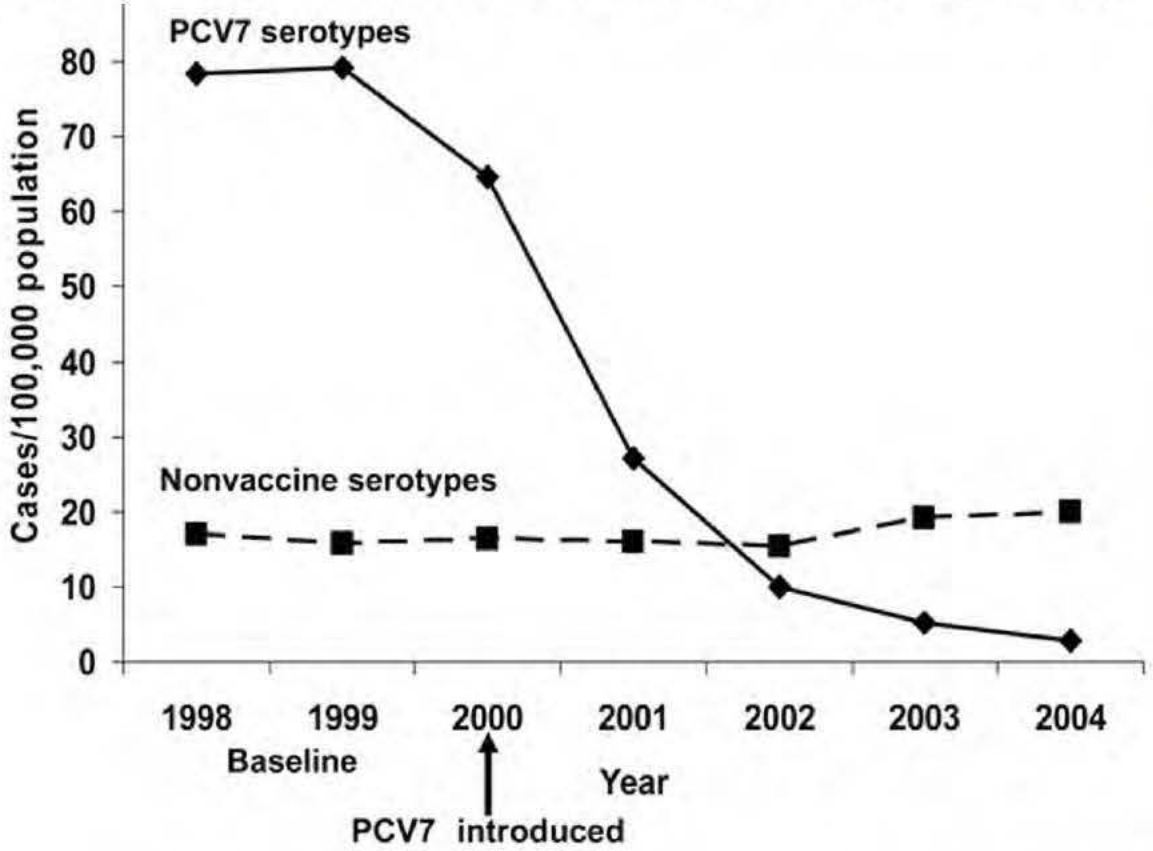
Potenziale copertura di PCV7 e PCV13 sulle patologie invasive da pneumococco nei bambini Italiani



Fonte: Azzari C, et al.

Impatto di PCV7 sulla IPD – USA

Incidenza di IPD da sierotipi vaccinali e non vaccinali, prima e dopo l'introduzione di PCV7, per sierotipo e anno (ABCs, 8 Stati†, 1998-2004, USA)



2007, incidenza IPD in bambini <5 anni (ABCs, 10 Stati, Usa):

- ↑ da sierotipi non contenuti in PCV7, particolarmente 19A (42% dei casi)
- 64% dei casi da sierotipi contenuti in PCV13

CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly* Rep. 2010 Mar 12;59(9):253-7.

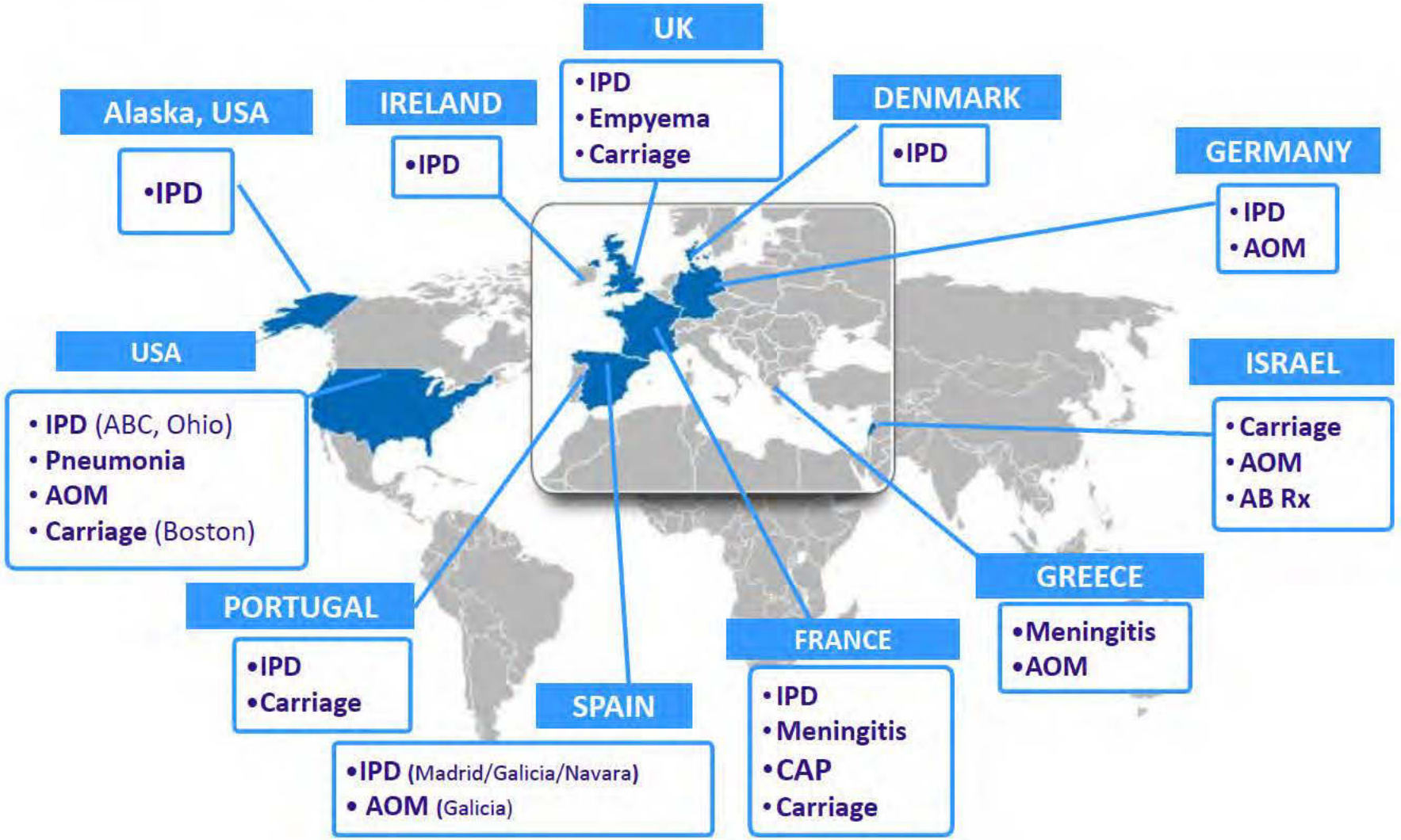
Hicks LA et al. Incidence of Pneumococcal Disease Due to Non-Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the Era of Widespread PCV7 Vaccination, 1998–2004 *J Infect Dis.* 2007;196(9):1346-1354.

Introduzione del vaccino PCV13 in Italia

Autorizzazione nazionale all'immissione in commercio

30 APRILE 2010

Studi sulla malattia pneumococcica dopo l'introduzione del PCV13



AB Rx, antibiotic resistance; AOM, acute otitis media; CAP, community acquired pneumonia; IPD, invasive pneumococcal disease

USA, sorveglianza 'ABC': IPD causata cinque sierotipi aggiuntivi* di PCV13 nei bambini di età <5 anni

USA

NIP 3 + 1

PCV13, Apr 2010

Observed vs expected cases of PCV5-type* IPD caused in children aged <5 years (2004–2012)

67%

88%

Due anni dopo l'introduzione di PCV13

- 88% di riduzione delle IPD causate dai 5 sierotipi aggiuntivi* nei bambini di età <5 anni

*Serotypes: 1, 3, 5, 7F, 19A

Reproduced from[1]

National data; CDC population-based IPD surveillance conducted in 10 ABC areas across USA. Cumulative count of IPD evaluated and modelled vs expected. Case–control study of VE in children aged 2–59 months residing in ABC areas; 765 cases and 4/case matched controls based on age (±2 weeks) & zip code (May 2010–2013)

ABC, Active Bacterial Core; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; IPD, invasive pneumococcal disease; NIP, national immunization programme; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; VE, vaccine programme effectiveness

1. Moore M *et al.* ACIP 2013. Presentation. http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads//slides-oct-2013/02-Pneumococcal-Moore.pdf Accessed Jan 2014

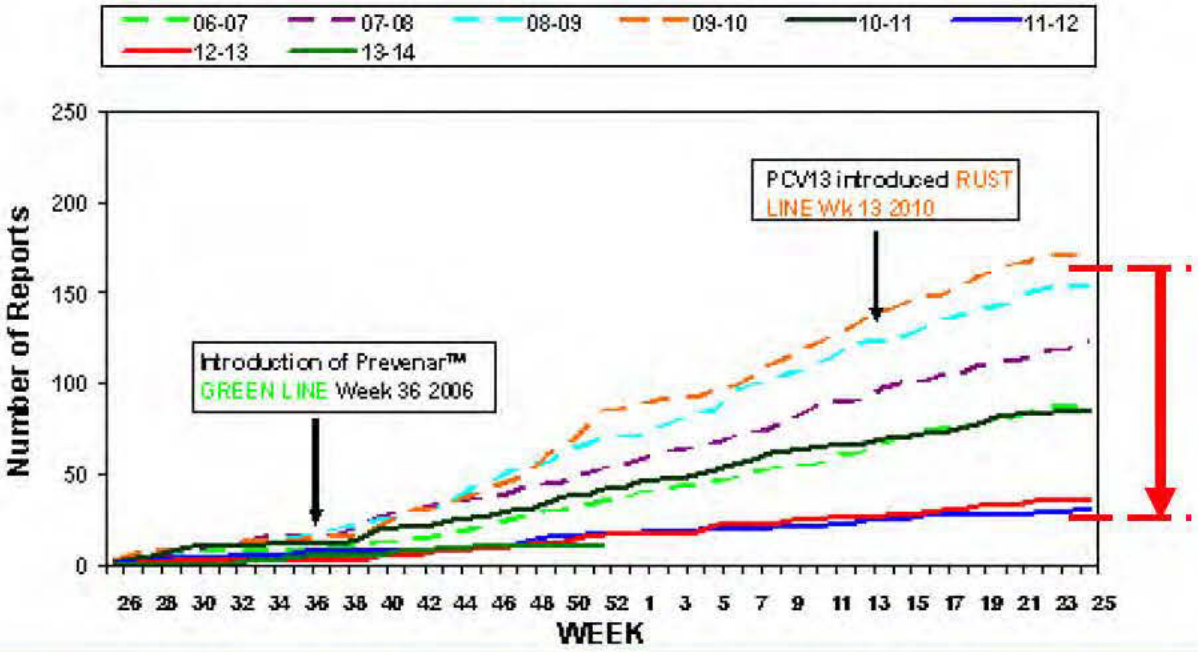
Riduzione dell'IPD per i sierotipi contenuti nel PCV13 nei bambini <2 anni di età dopo l'introduzione del PCV13

UK

NIP 2 + 1

PCV7 NIP Sept 2006
PCV13 NIP, Apr 2010

Cumulative weekly IPD reports in children aged <2 years in England and Wales by epidemiological year: six additional serotypes in PCV13 but not in PCV7



Reproduced from[1]

- Diminuzione sostanziale casi di IPD a causa di sei sierotipi aggiuntivi di PCV13 * dalla sua introduzione nei bambini di età <2 anni

*Serotypes 1,3, 5, 6A, 7F, 19A

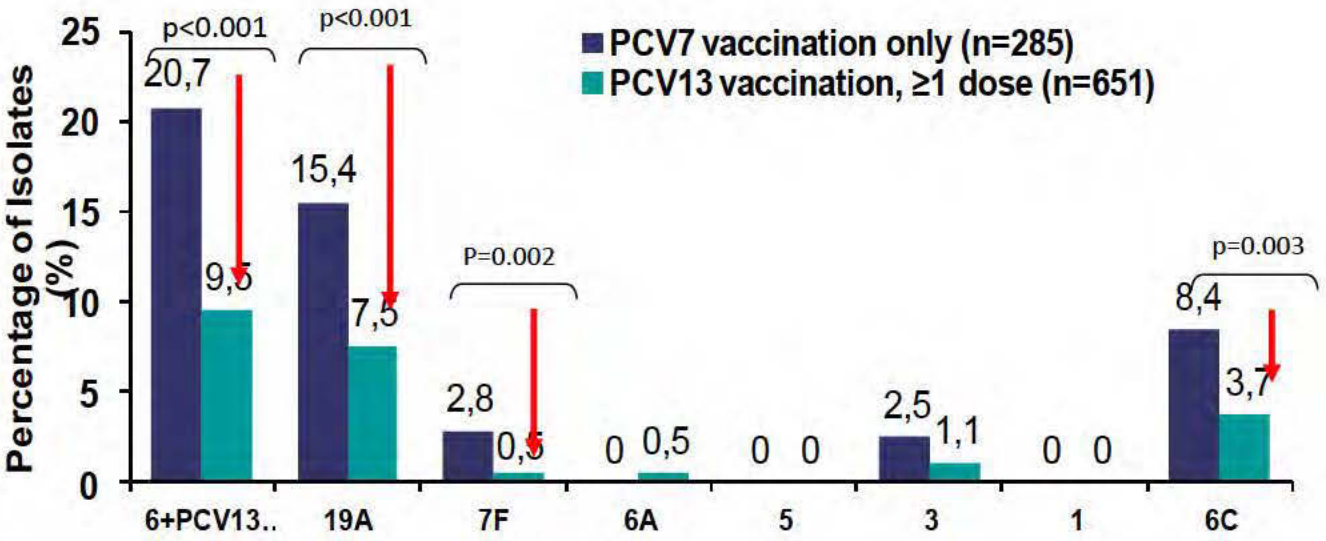
IPD, invasive pneumococcal disease; NIP, national immunization programme; PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

1.http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/InPrevenar13NotInPrevenarPCV7/pneumo07Cummulativeweeklyunder2IN13NOTIN7vacc/ Accessed Feb 2014

Riduzione del *carriage* dei sierotipi addizionali nei bambini con Otiti Medie acute

FRA
NIP 2 + 1
PCV7, 2001
PCV13, 2010

NPC serotype distribution in children aged 6–24 months receiving ≥1 dose of PCV13, 2010–2011



*Serotypes: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A
Adapted from[1]

- 49.2% di riduzione nel carriage dei 6 sierotipi in più nel PCV13 nei bambini che hanno ricevuto almeno ≥1 dose PCV13 vs PCV7
- Significativa riduzione del carriage dei sierotipi 19A, 7F e 6C

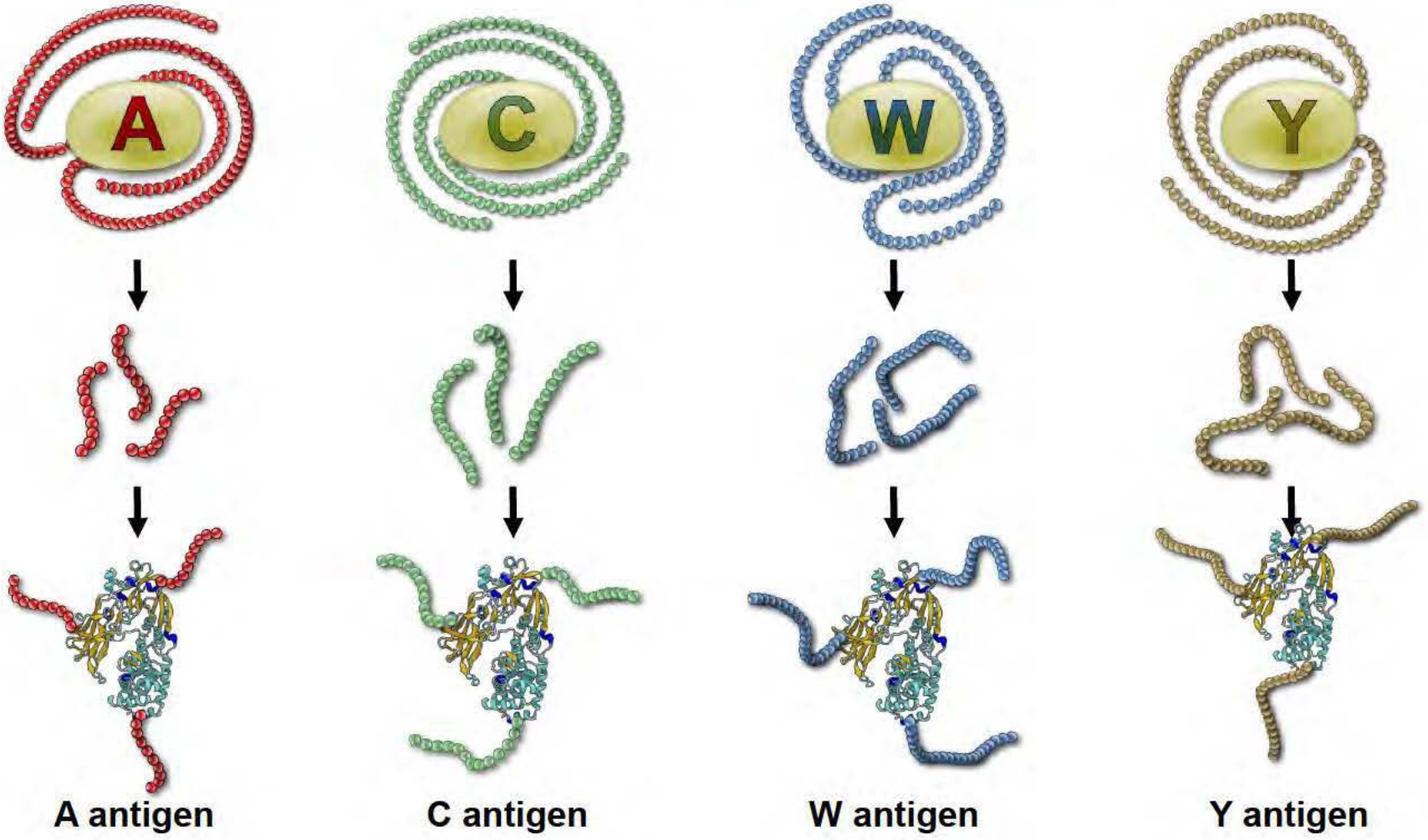
Multicentre study; 58 paediatricians across France recruited to carry out nasopharyngeal swabs in children aged 6–24 months and not receiving any antibiotic treatment within 7 days before enrolment. N=943, mean age: 13.4 months (October 2010 to May 2011)

NIP, national immunization programme; NPC, nasopharyngeal carriage, PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine

1. Cohen R *et al. Pediatr Infect Dis J* 2012;31:297–301

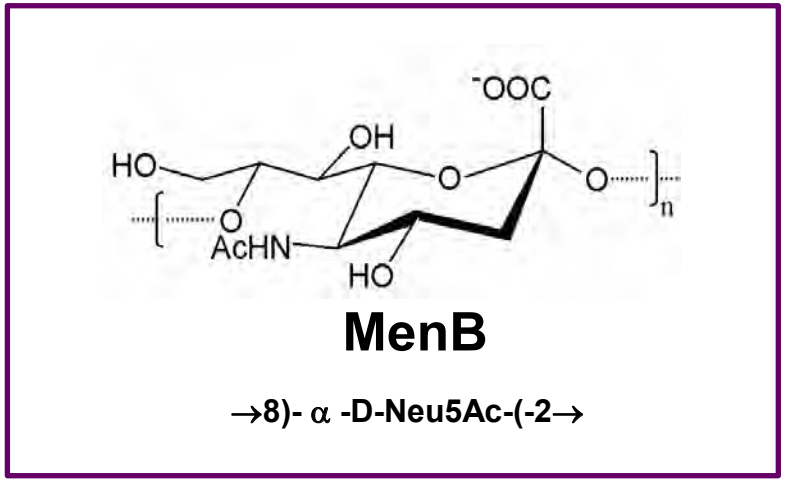
Meningococco B

Vaccini mono- e multicomponenti Men A,C,Y, W sono stati sviluppati con successo tramite glico-coniugazione



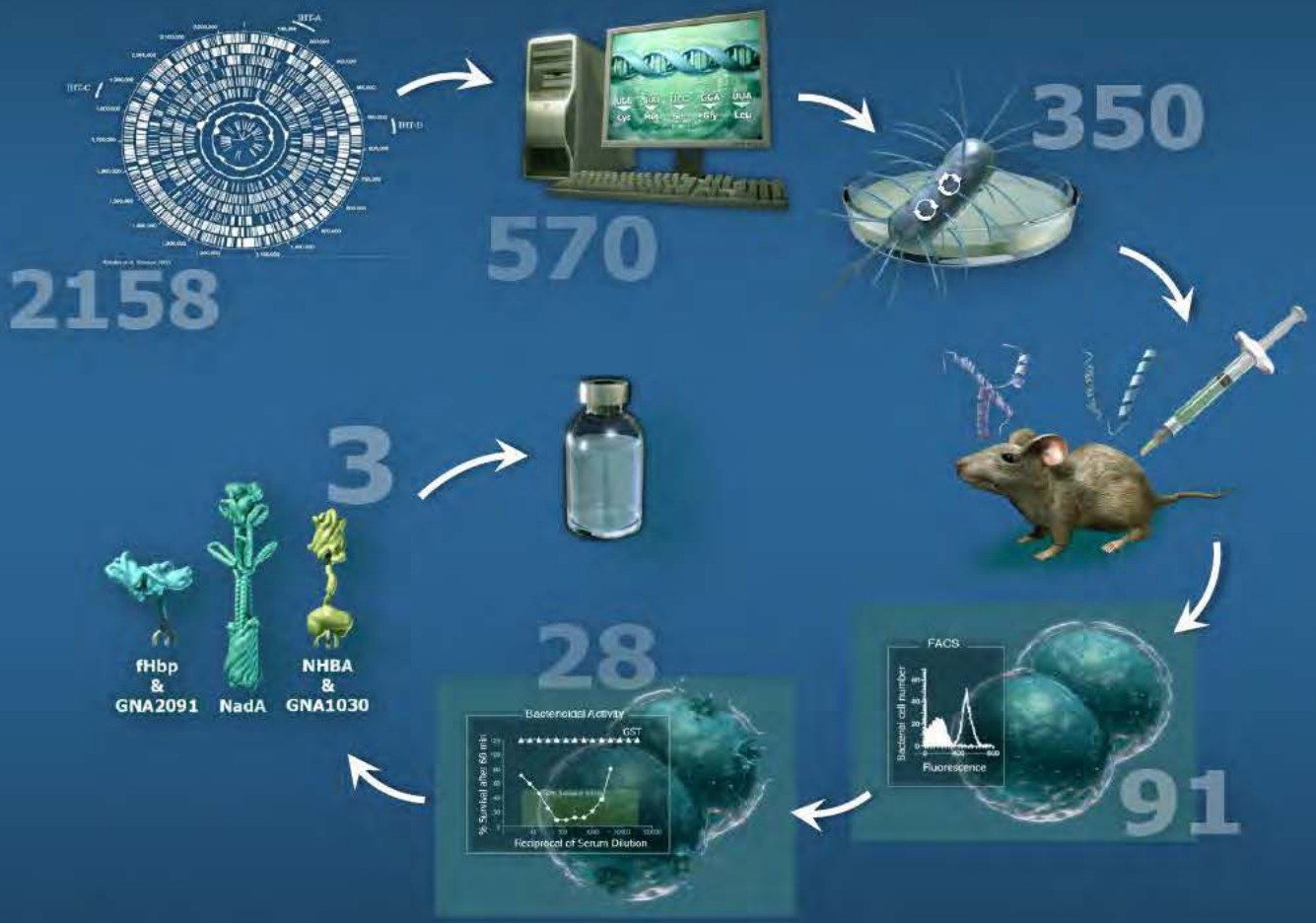
Lo stesso approccio non può essere utilizzato per il serogruppo B

- La struttura della capsula polisaccaridica è identica all'acido polisialico presente nel tessuto neuronale umano
  - Scarsamente immunogenico
  - Alto rischio di autoimmunità



Reverse Vaccinology

Genome analysis to antigens' identification

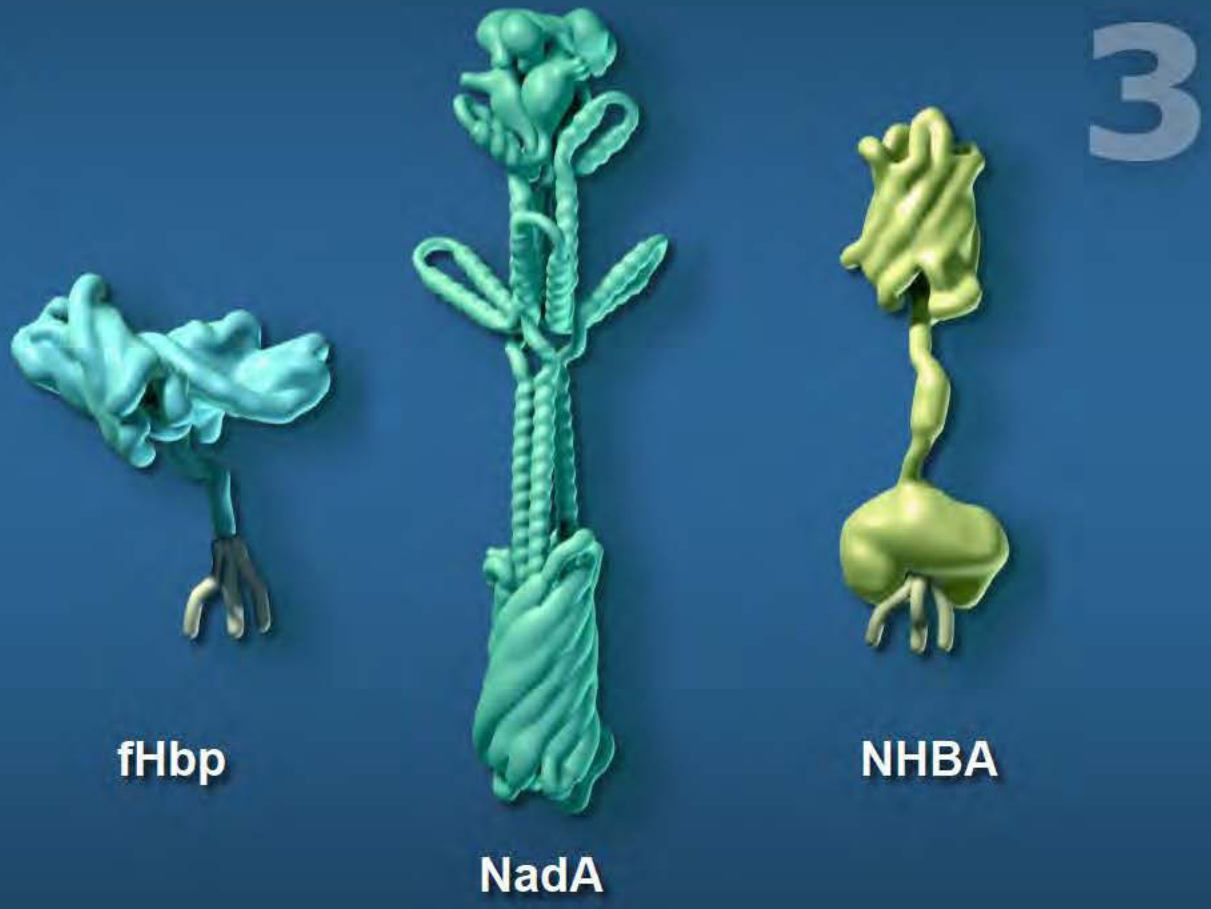


Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809–1815.
Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688–2691.
Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816–1820.

Reverse Vaccinology

The 3 antigens

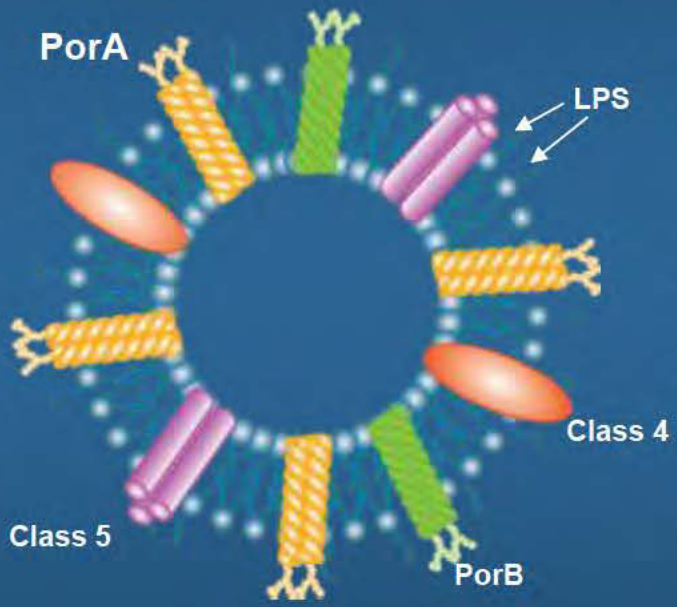
The three main antigens are involved in important virulence mechanism (adhesion, survival in the blood, complement resistance)



Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816–1820.
Giuliani MM et al. PNAS 2006

Vaccino MenB: la formulazione del nuovo vaccino multicomponente

fHbp NadA NHBA



OMV-NZ

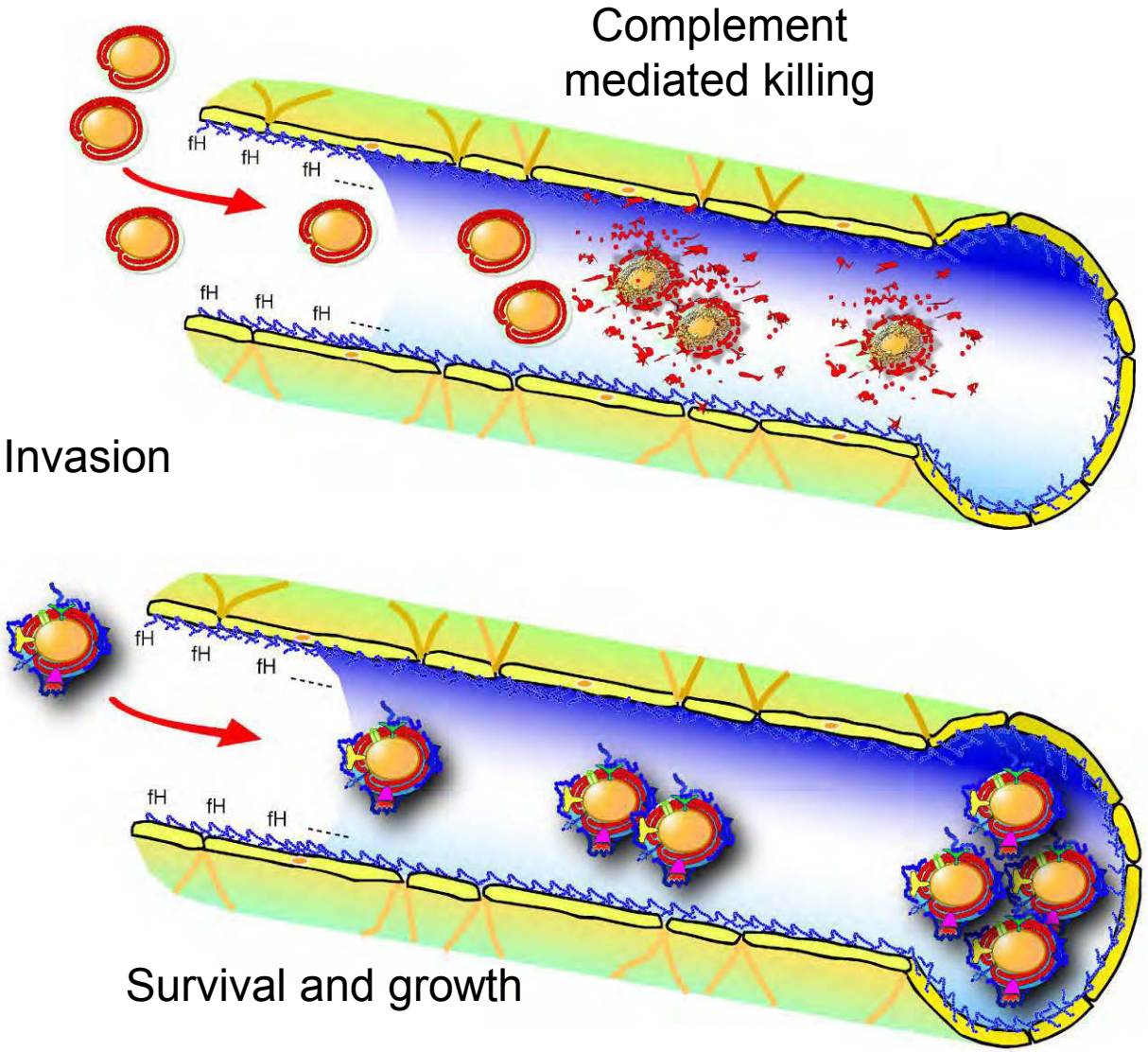
fHbp - 50 µg

NHBA - 50 µg

NadA - 50 µg

OMV-NZ – 25 µg

Il legame al fH è un meccanismo di sopravvivenza per MenB

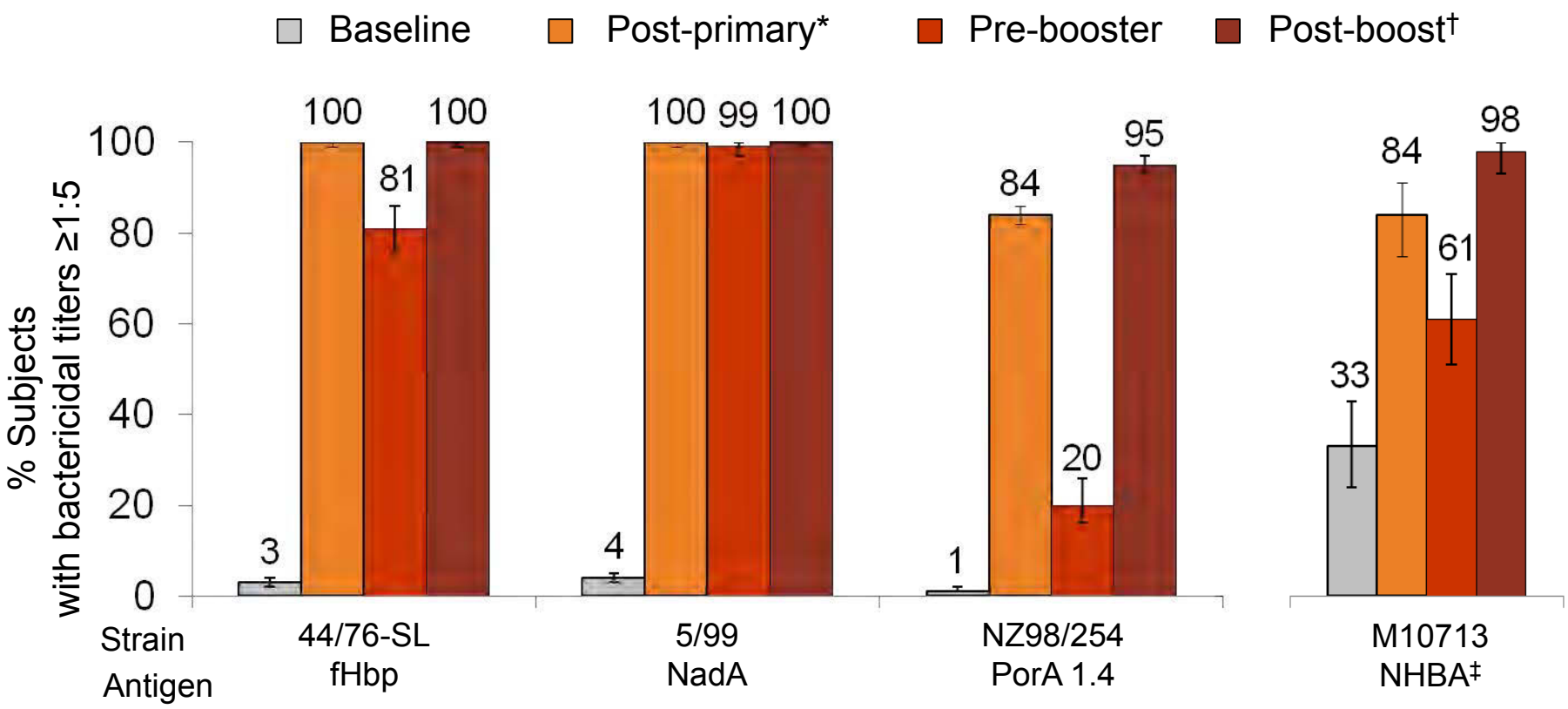


I batteri vengono riconosciuti come estranei dalla cascata alternativa del complemento. Il C3 si lega e il complemento effettua il killing

I batteri ricoperti dal complesso fHbp:fH non vengono più riconosciuti come estranei, e il C3 non si lega. I batteri possono così sopravvivere e moltiplicarsi nel sangue

Ciascun componente di vaacino MenB induce una robusta risposta battericida negli infanti

Infanti immunizzati a 2, 4, 6 e 12 mesi in fase III (Europa)



MenB può essere co-somministrato con altri vaccini

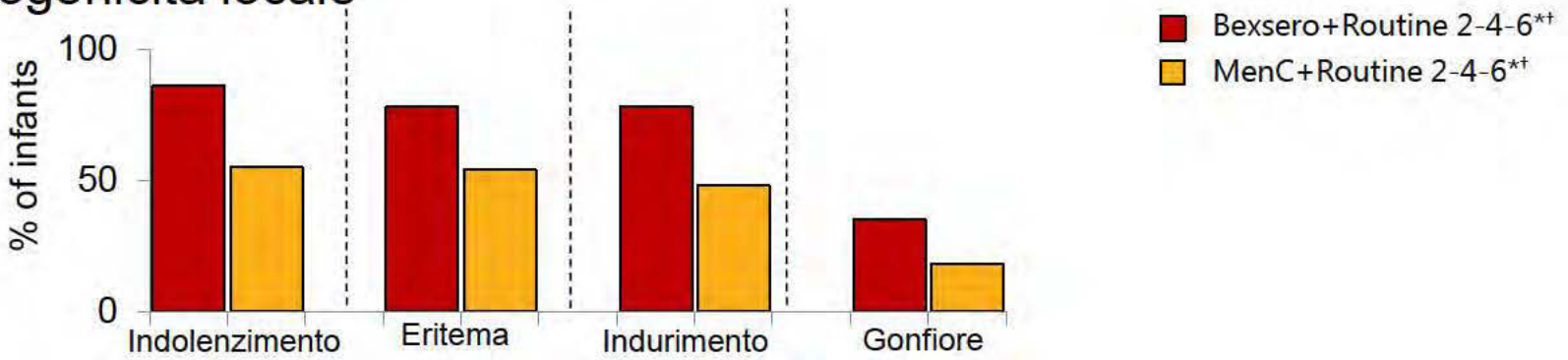
- MenB può essere somministrato in concomitanza con tutti i seguenti vaccini, sia monovalenti che combinati:

- ✓ Difterite
- ✓ Tetano
- ✓ Pertosse acellulare
- ✓ *Haemophilus influenzae* tipo B
- ✓ Poliomielite inattivato
- ✓ Epatite B
- ✓ Pneumococcico coniugato eptavalente
- ✓ Varicella
- ✓ Parotite
- ✓ Morbillo
- ✓ Rosolia

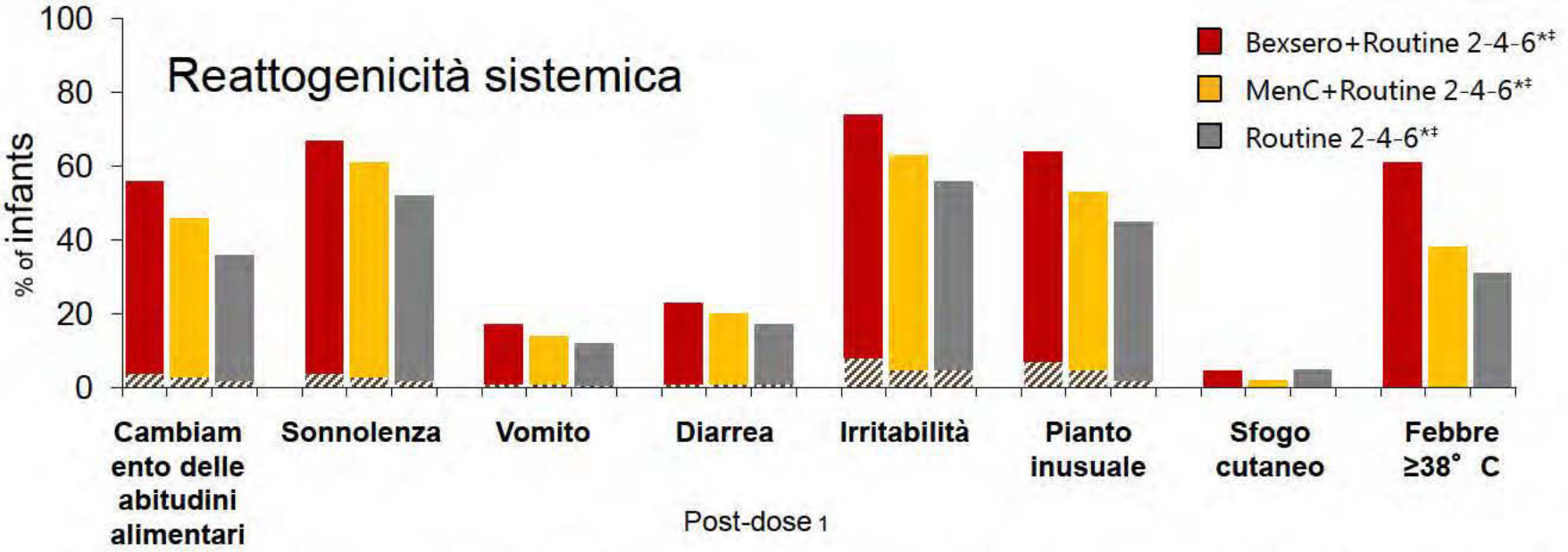
BEXSERO® Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.; Dicembre 2012.

Tollerabilità in Infants

Reattogenicità locale



Reattogenicità sistemica

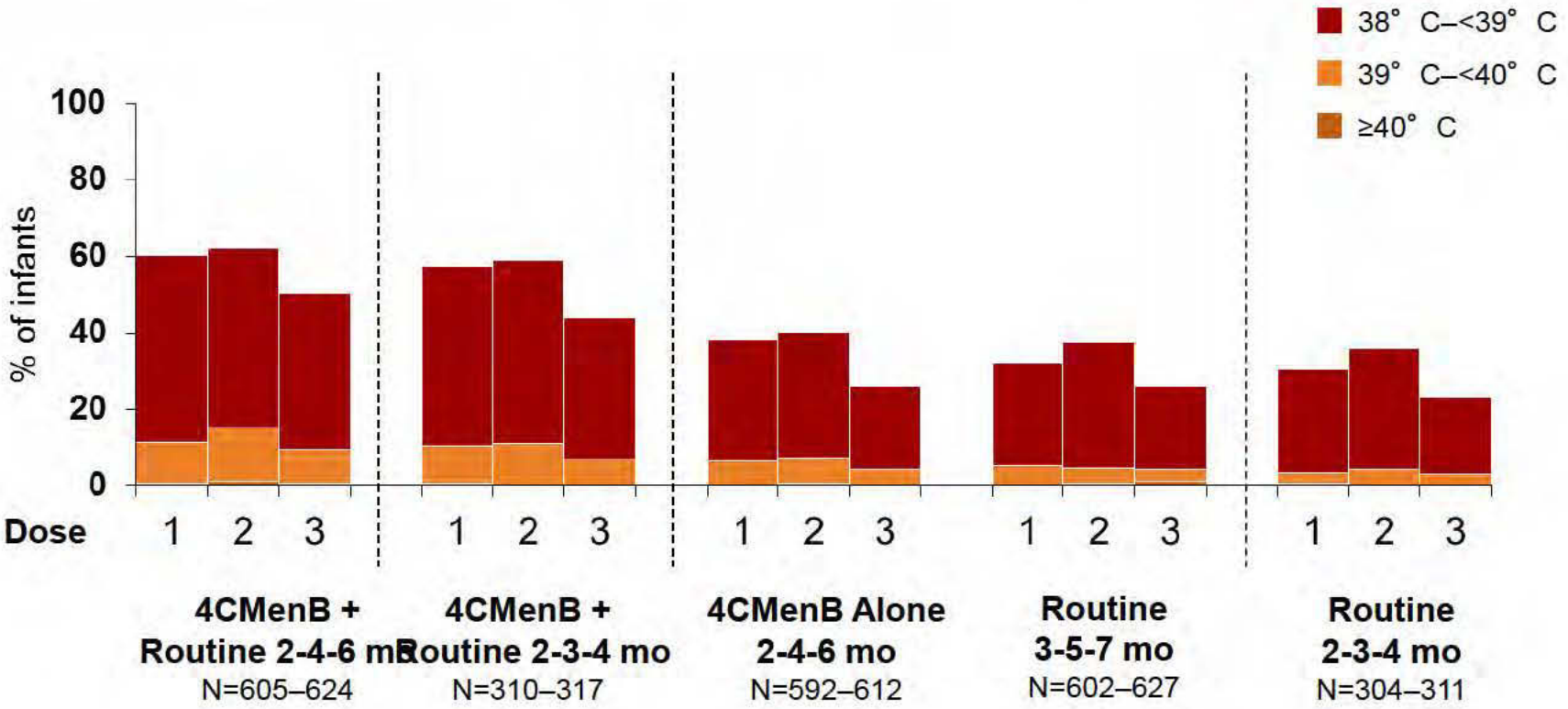


La febbre viene classificata come grave quando≥40° C. Le altre reazioni vengono classificate come gravi quando irisultano alterate le normali attività giornaliere.

†Routine: PCV7 e DTaP-HBV-IPV/Hib; 4CmenB+Routine 2-4-6: N=624; 4CMenB N=626–627; Routine: N=612.

Gossger N, et al. *JAMA*. 2012;307:573-582.

Profilo degli eventi febbrili

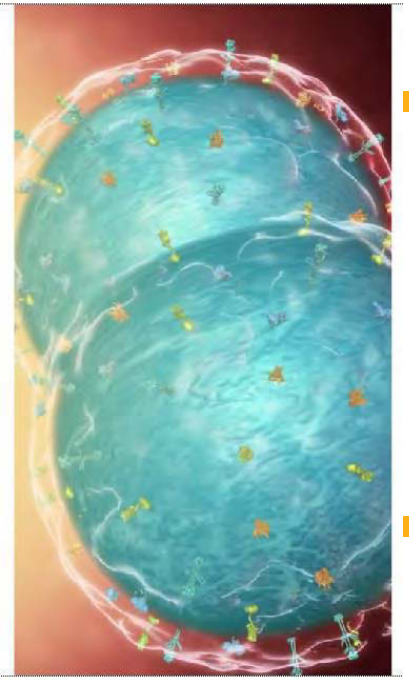


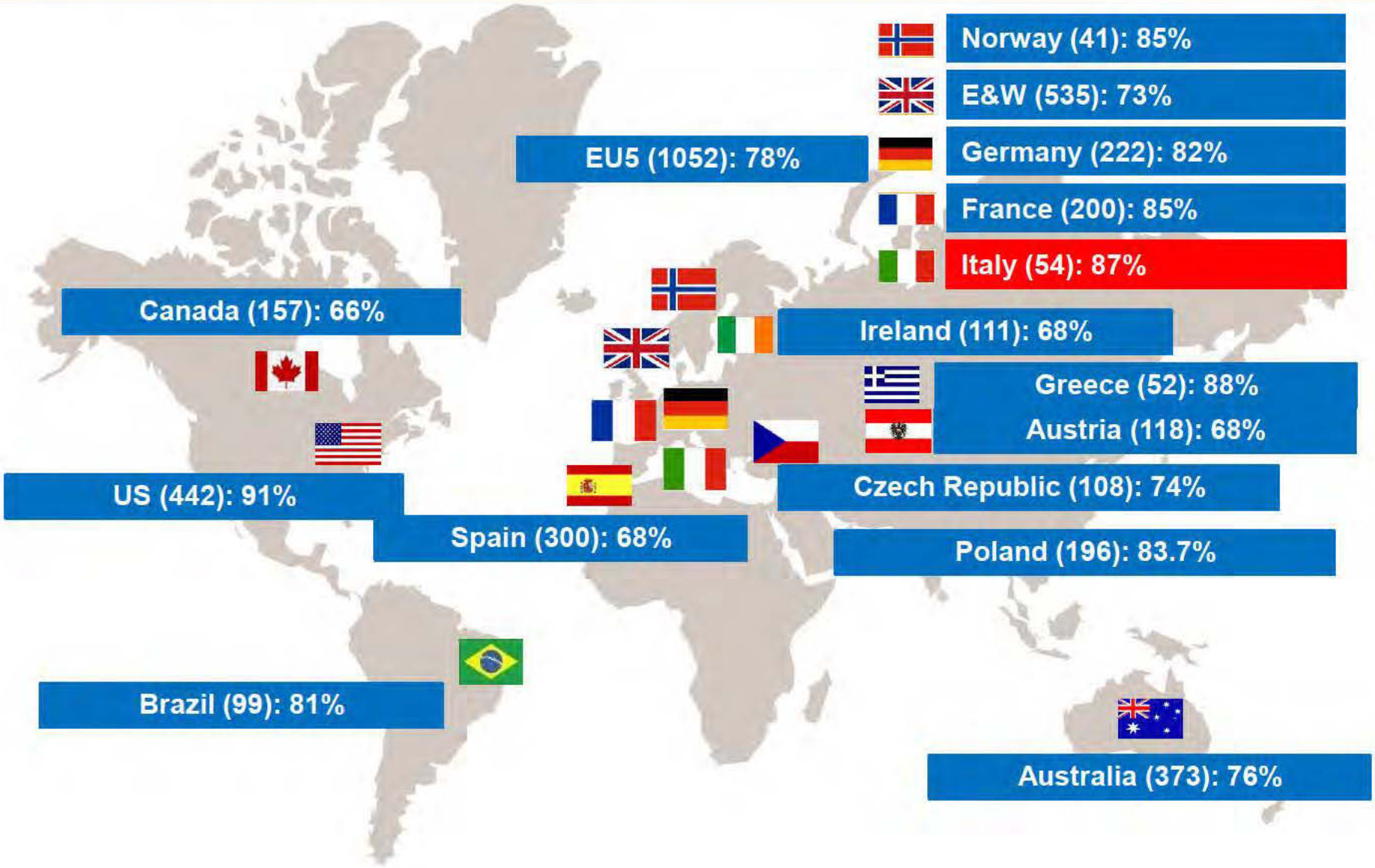
Routine vaccines: PCV7 and DTaP-HBV-IPV/Hib.

Gossger N, et al. *JAMA*. 2012;307:573-582.

Come predire la copertura del vaccino?

La soluzione: MATS



- MATS – Meningococcal antigen typing system
  - Un saggio immunologico a “sandwich” che usa anticorpi policlonali di coniglio diretti verso gli antigeni vaccinali
- Per ogni isolato meningococcico, il MATS:
  - Quantifica il livello di espressione e la reattività antigenica di ciascun antigene
  - Relaziona tali informazioni con la probabilità che l’isolato venga ucciso dal siero di soggetti immunizzati
- Il saggio MATS è stato trasferito a laboratori di riferimento distribuiti globalmente
  - L’analisi MATS di un pannello di ceppi endemici in ciascun paese consente di predire la copertura in ciascuna area geografica

La copertura di MenB nei diversi Paesi è stata stimata tramite MATS (66-91% coverage)