



Direzione Sanità
Settore Prevenzione e Veterinaria
sanita.pubblica@regione.piemonte.it

MENINGITE E SEPSI AD ETIOLOGIA BATTERICA: PROTOCOLLO D'INTERVENTO

Giugno 2017

A cura di:

Lorenza Ferrara (SeREMI – ASL AL)

Franco Giovanetti (SISP – ASL CN₂)

PATOGENESI

Il serbatoio naturale di *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* è il nasofaringe, a partire dal quale questi batteri possono essere trasmessi ad altri individui attraverso le goccioline (droplets) emesse durante la fonazione oppure tramite la tosse e gli starnuti.

Le droplets hanno costantemente un diametro $>5\mu\text{m}$, sono disseminate in un'area ristretta (entro 1 metro) e possono depositarsi sulla congiuntiva, sulla mucosa nasale o sulla bocca ⁽¹⁾. Ne consegue che soltanto un contatto ravvicinato e non protetto permette la trasmissione dell'agente patogeno ⁽¹⁻³⁾.

QUADRO CLINICO

Dati essenziali da ricordare ⁽⁴⁻⁶⁾:

- I segni di meningite da meningococco non sono distinguibili da quelli della meningite acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* e altri batteri
- Le meningiti batteriche hanno generalmente un esordio improvviso con febbre, brividi, malessere, prostrazione e un esantema che può essere maculare, maculopapulare o petecchiale
- Nei casi fulminanti possono verificarsi porpora, coagulazione intravascolare disseminata, shock, coma e morte (sindrome di Waterhouse-Friedrichsen) entro alcune ore, nonostante un'adeguata terapia.

In base alle caratteristiche del liquor, si distinguono:

1. **Meningite a liquor limpido** = generalmente ad eziologia virale; ne consegue che non è necessario alcun tipo di isolamento ed alcun tipo intervento nei confronti dei contatti di un caso. Tuttavia possono esservi forme batteriche a liquor limpido se vi è stata una precoce somministrazione di antibiotico oppure nel caso di meningite tubercolare ⁽⁷⁾;
2. **Meningite a liquor torbido** = eziologia batterica; in particolare, in caso di sospetta o accertata eziologia da *N. meningitidis*, nei confronti del paziente si adottano le misure d'isolamento per malattie a trasmissione attraverso droplets ⁽⁸⁾.

Caratteristiche del liquor in una sospetta meningite batterica

Anche in assenza di un accertamento colturale, alcuni parametri di carattere chimico e fisico dei campioni di liquor possono essere utili nella diagnosi di laboratorio di sospetta meningite batterica.

	Normale	Meningite virale	Meningite batterica
Aspetto	Limpido	Chiaro	Torbido
Cellule (per mm ³)	<10	50-2000	Da 2000 a 10000
Glucosio (mg/dl)	50-80	50-80	<40
Proteine (mg/dl)	10-45	Normali o aumentate	>100
Colorazione di Gram	Negativa	Negativa	60-90% Positiva

Clinicamente non è possibile differenziare tra loro le varie forme; nel sospetto che si tratti di meningococco occorre comportarsi di conseguenza.

Ci può aiutare la conoscenza dell'epidemiologia delle varie forme di meningite ⁽⁹⁾:

1. età: com'è noto, la frequenza delle varie forme di meningite varia a seconda dell'età; la meningite da meningococco è più frequente sotto i 5 anni e tra i 15 e i 30 anni, mentre è rara dopo i 40 nei soggetti immunocompetenti.

Nelle meningiti batteriche nell'anziano, è estremamente improbabile che l'agente etiologico sia un meningococco. Nell'anziano le infezioni invasive da pneumococco (che, in quanto tali, non richiedono la chemiopprofilassi dei contatti) sono relativamente frequenti, mentre quelle da meningococco sono molto rare. Pertanto, quando il caso è di età >64 anni, ogni eventuale decisione in favore della chemiopprofilassi ai contatti stretti deve essere assunta dopo un accurato esame della storia clinica e dei dati preliminari di laboratorio.

2. sono presenti fattori di rischio (patologia sottostante per es. asplenia, carenza di fattori del complemento, etc.)?
3. il paziente (o un suo contatto stretto, o un convivente) di recente ha effettuato un viaggio in aree ad elevata incidenza di meningite da meningococco (Africa subsahariana, altre aree tropicali) oppure ha partecipato al pellegrinaggio alla Mecca?

Nota: i pellegrini diretti alla Mecca sono obbligatoriamente vaccinati contro i sierotipi ACWY del meningococco.

Infine, oltre alla colorazione di Gram, può essere utile chiedere subito al laboratorio l'esito dell'esame microscopico del liquido cerebrospinale: la presenza di diplococchi intracellulari Gram negativi costituisce un reperto caratteristico di infezione da *N. meningitidis*.

E' sempre importante mantenere i contatti, tramite la reperibilità del SeREMI- ASL AL, con il laboratorio di microbiologia al fine di decidere se iniziare o meno la chemiopprofilassi.

TERMINOLOGIA

Contatti stretti: soggetti che frequentano "regolarmente" (quotidianamente) il paziente: partners sessuali, compagni di classe, compagni di lavoro che condividono la stessa stanza, operatori sanitari esposti, persona seduta accanto per almeno 8 ore.

Conviventi: tutti coloro che condividono con il paziente la stessa abitazione.

Contatto casuale: nessuna storia di esposizione diretta alle secrezioni orali del paziente affetto (es. compagni di scuola di altre classi; colleghi di lavoro non a stretto contatto con il caso)

Contatto indiretto: contatto esclusivamente con un contatto ad alto rischio, nessun contatto diretto con il paziente indice

NEISSERIA MENINGITIDIS

La colonizzazione asintomatica delle alte vie respiratorie è frequente e costituisce la fonte di diffusione di *Neisseria meningitidis*. Il periodo di incubazione varia da 1 a 10 giorni (solitamente <4 giorni).

Il 97% dei casi rimane singolo. Sebbene il rischio tra i contatti sia basso, il rischio assoluto e relativo più elevato si ha tra i conviventi del caso. Il rischio è più alto nei primi 7 giorni dopo l'esordio clinico nel caso indice, e scende rapidamente durante le settimane successive. Se la chemiopprofilassi non viene somministrata, il rischio assoluto in un convivente è pari a 1 su 300 entro i primi 30 giorni e tra gli altri contatti stretti è 1 su 1500 (scuola dell'infanzia), 1 su 18000 (scuola primaria) e 1 su 33000 (scuola secondaria).⁽²⁾

Il caso indice contrae solitamente l'infezione da un contatto stretto o da un convivente che è portatore asintomatico.

Il rischio di trasmissione permane fino a 24 ore dall'inizio di una terapia antibiotica efficace e il periodo di contagiosità dura fintanto che *N. meningitidis* è presente nelle secrezioni nasali e faringee^(2,3).

Il trattamento antimicrobico del paziente con farmaci a cui *N. meningitidis* è sensibile e che raggiungono adeguate concentrazioni nelle secrezioni faringee, determina la scomparsa dell'agente patogeno dal nasofaringe entro 24 ore. Quindi il rischio di trasmissione dell'infezione permane fino a 24 ore dall'inizio di una terapia antibiotica efficace^(2,3).

I portatori asintomatici sviluppano una immunità solitamente entro 14 giorni dalla colonizzazione da parte del meningococco. I casi di sepsi/meningite di norma si verificano entro pochi giorni dalla colonizzazione, prima che il soggetto abbia avuto la possibilità di sviluppare una immunità. Quindi i casi sintomatici generalmente non sono portatori del batterio sino al momento in cui la sintomatologia è evidente, o poco prima. Poiché il rischio più alto di malattia nei conviventi non profilassati è osservato nelle prime 48 ore dopo l'esordio clinico nel caso indice, è poco probabile che la fonte d'infezione nei casi successivi al caso indice sia rappresentata da quest'ultimo; spesso è rappresentata da un portatore asintomatico che fa parte dei conviventi o dei contatti stretti del caso.

Ne consegue che un contatto occasionale con il caso indice prima dell'esordio clinico non rappresenta un fattore di rischio di malattia meningococcica.

In seguito a infezione da meningococco la chemiopprofilassi è raccomandata per i contatti stretti e i conviventi del caso indice, che devono essere individuati sulla base dell'indagine epidemiologica.

Il rationale della chemiopprofilassi si basa sui dati di letteratura relativi all'epidemiologia e agli aspetti immunologici delle infezioni da *Neisseria meningitidis*^(1,2,4), di cui si riporta una breve sintesi.

La chemiopprofilassi può agire in due modi:

1. eradicando *N. meningitidis* nei portatori asintomatici, i quali costituiscono un rischio per i contatti stretti o i conviventi;
2. eradicando *N. meningitidis* in coloro che, essendo stati da poco colonizzati dal batterio, a loro volta sono a rischio di sviluppare la malattia invasiva.

I candidati alla chemiopprofilassi devono essere individuati sulla base dell'indagine epidemiologica: solo i soggetti a rischio vanno trattati, sulla base dei criteri esplicitati in precedenza.

La linea di demarcazione tra i soggetti da sottoporre a chemiopprofilassi e coloro che non necessitano di alcun trattamento non è netta, dato che le evidenze sui rischi e i benefici delle due opzioni non appaiono sufficientemente solide e alcuni contatti possono presentare situazioni borderline. Il referente SIMI deve quindi effettuare una valutazione caso per caso.

Occorre ricordare che quanto più la chemiopprofilassi viene estesa a persone non a rischio, o a rischio basso, tanto più scendono le probabilità di trattare un portatore asintomatico e aumentano le probabilità di far danno.

Le modalità attraverso cui una chemiopprofilassi estesa può determinare un danno sono essenzialmente tre:

1. il soggetto può presentare reazioni avverse al farmaco. Di recente è stata descritta un'anafilassi in un operatore sanitario sottoposto a chemiopprofilassi con ciprofloxacina ⁽¹⁰⁾ peraltro non necessaria poiché non vi era stata esposizione diretta alle goccioline del caso indice, e una porpora trombocitopenica dopo chemiopprofilassi con rifampicina ⁽¹¹⁾;
2. la chemiopprofilassi può eradicare *Neisseria lactamica*^(2,12) batterio non patogeno capace di indurre immunità cross-protettiva (in altre parole l'innocuo *N. lactamica* può indurre nell'ospite un'immunità efficace anche nei confronti di *N. meningitidis*). Questa forma di immunità crociata è particolarmente frequente nel bambino;
3. possono emergere ceppi batterici antibioticoresistenti ⁽¹³⁾.

Farmaci per la chemiopprofilassi

Farmaco	Età	Dose	Durata trattamento	Efficacia	Precauzioni Avvertenze
Rifampicina	<1 mese	5 mg/kg ogni 12 ore per os	2 giorni (4 dosi)	90-95%	Può interferire con numerosi farmaci, pertanto fare riferimento alla scheda tecnica del prodotto. Possibile emissione di urine rosse; possibili macchie sulle lenti a contatto morbide. Non raccomandato in gravidanza e allattamento.
	≥1 mese	10 mg/kg (max 600 mg) ogni 12 ore per os	2 giorni (4 dosi)		
	Adulti	600 mg ogni 12 ore per os	2 giorni (4 dosi)		
Ceftriaxone	<15 anni	125 mg i.m.	Dose singola	90-95%	Può essere usato in gravidanza
	≥15 anni	250 mg i.m.			
Ciprofloxacina	≥18 anni	500 mg per os	Dose singola	90-95%	Non usare in gravidanza. Segnalate reazioni anafilattiche e convulsioni.

La ciprofloxacina possiede dei vantaggi rispetto agli altri farmaci:

- è somministrata in dose singola
- non interagisce con i contraccettivi orali

Dopo la sua somministrazione sono tuttavia state segnalate:

- reazioni anafilattiche
- convulsioni nei pazienti con o senza anamnesi positiva per questo disturbo.

Nei bambini al di sotto dei 12 anni la rifampicina sciroppo rappresenta la preparazione somministrabile più agevolmente.

La ciprofloxacina non deve essere utilizzata in gravidanza.

Nelle donne in gravidanza si può usare il ceftriaxone.

Sull'uso della rifampicina in gravidanza i pareri sono discordi: le linee guida USA⁽³⁾ escludono l'uso della rifampicina, mentre quelle britanniche la consentono. Il foglietto illustrativo del Rifadin sconsiglia l'uso nei primi 3 mesi di gravidanza e un uso prolungato al termine della stessa, in quanto il farmaco potrebbe interferire con la sintesi di protrombina e determinare emorragie neonatali. L'AIFA, nel suo testo "Farmaci e Gravidanza" del 2005⁽¹⁴⁾ conclude affermando: "Gli studi disponibili sull'esposizione nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. L'uso nell'ultima parte della gravidanza è sconsigliato per la possibile interferenza con la sintesi di protrombina. Consigliata nel trattamento della TB in gravidanza".

Le linee guida inglesi ⁽²⁾ suggeriscono anche la possibilità di utilizzare per la chemioprolifassi la ciprofloxacina nel bambino e l'azitromicina nella donna in gravidanza. Tuttavia, poiché queste due ipotesi non sono contemplate nelle schede tecniche dei due farmaci, si dovrebbe fare ricorso a queste alternative (uso off-label) soltanto se strettamente necessario, ovvero in caso di contatti stretti da sottoporre a profilassi ma allergici agli antibiotici indicati o in mancanza dei farmaci indicati.

Chemioprolifassi raccomandata

La chemioprolifassi va somministrata ai contatti stretti e ai conviventi. I contatti stretti e i conviventi hanno un rischio consistente di malattia.

La Chemioprolifassi raccomandata è da effettuare possibilmente, e se il referto di laboratorio è già disponibile, entro 48 ore dall'esordio clinico nel caso indice (dopo le 2 settimane la chemioprolifassi ha scarsa utilità) ⁽³⁾ in caso di:

- Conviventi: specialmente bambini piccoli nei 7 giorni precedenti.
- Contatto scolastico (la classe, ma NON la scuola in toto) o al nido nei 7 giorni precedenti. Nel caso di nidi e di scuole materne è opportuno valutare se vi siano frequenti momenti di condivisione degli ambienti e di stretto contatto tra bambini appartenenti a classi diverse e se, di conseguenza, più classi o l'intera struttura debbano essere considerati come una singola comunità; se si riscontrano tali condizioni sarà necessario classificare tutti i bambini e gli insegnanti come contatti stretti.
- Contatto in ambiente lavorativo (stessa stanza) nei 7 giorni precedenti.
- Esposizione diretta alle secrezioni orali del paziente affetto attraverso baci, condivisione dello spazzolino da denti o delle posate, indizi di contatto stretto sociale nei 7 giorni precedenti
- Operatori sanitari che hanno avuto un'esposizione nei 7 giorni precedenti alle secrezioni respiratorie del paziente (per esempio durante manovre di intubazione o respirazione bocca a bocca, manovre assistenziali ravvicinate che possono generare aerosolizzazioni in ambienti ristretti come le autoambulanze). Gli operatori sanitari che non siano stati esposti alle secrezioni del paziente non sono da considerare contatti stretti e non necessitano di chemioprolifassi (contatti casuali) ⁽²⁾. Si ricorda, comunque, che i sanitari devono sempre usare gli appositi dispositivi di protezione individuali per minimizzare l'esposizione a saliva e/o secrezioni respiratorie del paziente.
- Soggetto che ha mangiato o dormito frequentemente nella stessa abitazione del paziente indice nei 7 giorni precedenti.
- Passeggeri seduti accanto al caso indice su voli di più di 8 ore (la fila di sedili che ha ospitato il paziente, nonché la fila anteriore e posteriore ad essa).

- Persone che per qualsiasi motivo siano venute a contatto con saliva o altre secrezioni respiratorie. Si precisa che l'essere stati seduti accanto o l'aver parlato a distanza ravvicinata per brevi periodi (<8 ore, per esempio in autobus, treno, aereo, cinema, ristorante) di per sé non contribuisce alla identificazione quale contatto stretto (contatti casuali).

Non è indicato né utile effettuare colture nasofaringee o orofaringee per determinare la necessità di una chemioprolassi ⁽¹⁵⁾.

Chemioprolassi non raccomandata

La chemioprolassi non deve essere somministrata ai contatti casuali o indiretti. I contatti casuali hanno un rischio di malattia molto basso ^(2, 3).

Personale sanitario non direttamente esposto alle secrezioni orali del paziente

La profilassi è raccomandata solo nel personale sanitario che ha avuto contatti stretti (respirazione bocca a bocca non protetta, intubazione o aspirazione) prima che sia stata instaurata una terapia antibiotica.

Uno studio effettuato in Gran Bretagna ha evidenziato un tasso di attacco di 0.8 per 100.000 operatori sanitari che si sono trovati a stretto contatto con un caso di malattia meningococcica; si tratta di un tasso d'attacco 25 volte più elevato che nella popolazione generale ⁽¹⁶⁾. Lo studio ha identificato 3 casi di malattia meningococcica in operatori sanitari nell'arco di 15 anni: tutti e tre avevano trascorso almeno 30 minuti con il caso indice subito prima o successivamente al ricovero in ospedale, erano stati esposti alle goccioline respiratorie del paziente e nessuno di essi aveva indossato dispositivi di protezione individuale né, in conseguenza di tale mancata protezione, aveva assunto la chemioprolassi.

Questi dati confermano che il rischio nell'operatore sanitario è limitato alle situazioni in cui si è verificata un'esposizione non protetta durante procedure quali respirazione bocca a bocca, intubazione o aspirazione ⁽¹⁷⁾.

La chemioprolassi in soggetti diversi da quelli ad alto rischio deve essere intrapresa solo dopo attenta valutazione. La sorveglianza sanitaria va attuata per 10 giorni dall'ultimo contatto con il caso

Azioni

Un caso di meningite meningococcica costituisce un'urgenza di sanità pubblica che deve essere immediatamente affrontata dal Servizio di Igiene e Sanità Pubblica (SISP) o, in determinate circostanze, dal medico reperibile del Dipartimento di Prevenzione. Un eventuale ritardo nella chemioprolassi dei conviventi e contatti stretti è potenzialmente in grado di determinare la comparsa di casi secondari.

Azioni raccomandate e prioritarie:

1. Accertarsi della diagnosi consultando il clinico ed il microbiologo del laboratorio. Soprattutto quest'ultimo è in grado di fornire informazioni preziosissime e molte volte decisive.
2. Avisare il Direttore del SISP, il Direttore del Dipartimento di Prevenzione, il Direttore Sanitario dell'ASL ed eventualmente altre figure dell'ASL e il referente SIMI dell'ASL di diagnosi e di residenza del caso indice e di eventuali contatti.
3. Informare il Servizio Regionale Epidemiologia Malattie Infettive: il seguente recapito telefonico del SEREMI è attivo 24 ore su 24 → 320.2196903
4. Effettuare l'indagine epidemiologica (fonte del contagio e ricerca dei contatti stretti)

5. Contattare i conviventi del caso e i soggetti individuati (sulla base dell'indagine epidemiologica) come contatti stretti; somministrare direttamente o, quando ciò non è possibile, prescrivere loro la chemioprolifassi. La sorveglianza sanitaria deve essere continuata nei conviventi e nei contatti stretti per 10 giorni dall'ultimo contatto con il caso indice.
6. Avvisare MMG e PdF possibilmente attraverso una mailing list o con altri sistemi di comunicazione rapida
7. Relazione scritta sul caso e sulle azioni messe in atto
8. Gestione dei rapporti con i mezzi di comunicazione (→URP – ufficio stampa)
9. Fornire al centralino dei Presidi Ospedalieri, al Direttore e al medico reperibile del Dipartimento di Prevenzione, alla Direzione Sanitaria, all'URP e al Comune in cui si è verificato il caso, un unico numero telefonico (il numero di cellulare del referente SIMI o altro numero da individuare) che sarà attivo 24 ore su 24, allo scopo di fornire informazioni ai cittadini e alla stampa per tutta la durata dell'emergenza
10. Avvisare il Sindaco del Comune ove si è verificato il caso.
11. Diffondere nella scuola del caso indice una lettera (Allegato 1) contenente le informazioni sulla malattia e sulle azioni intraprese dal SISP.

VACCINAZIONE PROFILATTICA IN CASO DI PATOLOGIA MENINGOCOCCICA INVASIVA

A completamento delle misure di controllo, viene raccomandata la vaccinazione dei contatti stretti e del caso allo scopo di bloccare la circolazione del meningococco nella comunità intorno al caso, con un effetto ovviamente a lungo termine. ⁽²⁻¹⁸⁾

Solo nel caso di infezione batterica invasiva da meningococco di sierogruppo B, in assenza al momento di rilevanti evidenze scientifiche che consentano l'elaborazione di indicazioni univoche, l'opportunità della vaccinazione dei contatti stretti dovrà essere valutata caso per caso, per es. tenendo conto dell'esistenza di condizioni di rischio nei contatti stretti quali patologie pre-esistenti. Infatti, solo in caso di focolai in ambito familiare⁽¹⁹⁾ la vaccinazione dei conviventi è da ritenersi irrinunciabile.

Nel caso di focolai da qualsiasi sierogruppo di meningococco, o sospetti tali, in una collettività ristretta, la vaccinazione deve essere estesa a tutti i membri della collettività frequentata dai casi identificati.

In caso di anomali eventi epidemici in comunità aperte o estese aree geografiche in un arco temporale limitato (es. 3 mesi) ⁽¹⁵⁾ sarà opportuno che l'Autorità sanitaria regionale competente, d'intesa con il Ministero della Salute, valuti strategie di offerta vaccinale per la popolazione a rischio in base alla situazione emersa dall'indagine epidemiologica, quali specifiche fasce di età normalmente non incluse nel programma nazionale, particolari categorie a rischio, gruppi etnici.

È, inoltre, importante condurre la sorveglianza sanitaria dei contatti stretti almeno per 10 giorni (considerando il periodo di incubazione della malattia di 2-10 giorni) dall'esordio dei sintomi del caso indice, per avviare ulteriori accertamenti diagnostici in chi dovesse presentare febbre, in modo da trattare rapidamente eventuali casi secondari.

È, infine, raccomandata, al momento della dimissione ospedaliera, l'offerta attiva del vaccino anti-meningococcico, contenente il sierogruppo identificato, al caso confermato di malattia invasiva, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale⁽³⁾. In assenza di tipizzazione è raccomandato vaccinare contro il Meningococco A, C, Y, W-135, e B.

Il numero di dosi e l'intervallo tra le stesse dipenderà dal tipo di vaccino e dall'età del caso. Per quanto riguarda il calendario vaccinale da utilizzare si rinvia al riassunto delle caratteristiche del prodotto. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza⁽¹⁸⁾.

La vaccinazione dei contatti va effettuata utilizzando il vaccino che include il sierogruppo che ha causato la malattia nel caso indice. In assenza di tipizzazione è raccomandato vaccinare contro il Meningococco A, C, Y, W-135, e B.

L'uso di un vaccino multivalente è indicato nel soggetto candidato, per età o altre condizioni di rischio, a ricevere il vaccino quadrivalente secondo il calendario vaccinale attualmente vigente.

Indicazione per la vaccinazione dei contatti stretti di casi da Meningococco A, C, Y, W-135, B (utilizzare il vaccino che include il sierogruppo responsabile della malattia)

Età	Stato vaccinale precedente	Raccomandazione
< 12 mesi	Non vaccinato	Una dose del vaccino subito dopo il completamento della chemioprophilassi. Completare la schedula vaccinale in base all'età e al tipo di vaccino. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non abbiano completato il ciclo vaccinale ⁽¹⁸⁾ .
< 12 mesi	Vaccinato (ha ricevuto in passato almeno 1 dose del vaccino)	Rivaccinare con una dose del vaccino subito dopo il completamento della chemioprophilassi, qualora siano trascorse almeno 4 settimane dall'ultima dose. Completare la schedula vaccinale in base all'età e al tipo di vaccino. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non abbiano completato il ciclo vaccinale ⁽¹⁸⁾ .
> 12 mesi, adolescenti, adulti	Non vaccinato	Una dose del vaccino subito dopo il completamento della chemioprophilassi. Completare la schedula vaccinale in base all'età e al tipo di vaccino. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non hanno completato il ciclo vaccinale ⁽¹⁸⁾ .
> 12 mesi, adolescenti, adulti	Vaccinato (ha ricevuto in passato almeno 1 dose del vaccino)	Se il soggetto non ha ricevuto nessuna dose dopo i 12 mesi di vita, oppure è un soggetto a rischio per patologia preesistente e siano trascorse almeno 4 settimane dall'ultima dose, rivaccinare con una dose di vaccino subito dopo il completamento della chemioprophilassi. Negli altri casi, rivaccinare se è trascorso almeno 1 anno dall'ultima dose. La vaccinazione anti-meningococcica B è indicata solo nei soggetti non vaccinati in precedenza o che non hanno completato il ciclo vaccinale ⁽¹⁸⁾ .

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Lo *S. pneumoniae* è ubiquitario e molte persone hanno una colonizzazione transitoria del tratto respiratorio superiore. Il periodo di trasmissibilità è sconosciuto e può durare per tutto il tempo in cui il microrganismo è presente nelle secrezioni respiratorie ma probabilmente è inferiore alle 24 dall'inizio di una efficace terapia antimicrobica. Il periodo di incubazione dipende dal tipo di infezione (meningite, sepsi o polmonite) e la sua durata varia da 1 a 3 giorni.

L'occorrenza di un caso di meningite o sepsi da pneumococco non configura un rischio sostanziale di trasmissione ai conviventi e contatti stretti e pertanto la chemiopprofilassi non è raccomandata. Non è raccomandata la vaccinazione dei casi alla dimissione.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Il periodo di incubazione non è noto e probabilmente varia notevolmente; mediamente è di 2-4 giorni.

Il periodo di contagiosità dura fintanto che il microrganismo è presente nelle secrezioni orofaringee; l'infettività cessa entro 24-48 ore dall'inizio di un adeguato trattamento antibiotico.

In caso di malattia invasiva da Hi, il rischio di un caso secondario tra i conviventi è basso, e ancora di più fra gli altri contatti stretti (asilo nido, materna, scuola).

La chemiopprofilassi conseguente ad un caso di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* deve essere somministrata esclusivamente laddove è implicato il sierotipo b (Hib). L'attuale programma di vaccinazione ha notevolmente ridotto questo sierotipo, che negli ultimi anni è stato isolato in una quota minoritaria dei casi di malattia invasiva causata da *Haemophilus influenzae* ⁽²¹⁾. Prima di intraprendere la chemiopprofilassi è quindi opportuno, quando possibile, attendere l'esito della sierotipizzazione. La chemiopprofilassi dovrebbe essere offerta ai contatti eligibili entro 4 settimane dall'inizio della malattia nel caso indice ⁽²²⁾.

Soggetti da sottoporre a chemiopprofilassi

In presenza di un caso di malattia invasiva da Hib confermato in laboratorio, sebbene il rischio di casi secondari tra i conviventi sia basso, la profilassi antibiotica specifica è indicata a tutti i conviventi e contatti stretti (in casa, in comunità o altro tipo di struttura residenziale **nei 7 giorni precedenti**) qualora sia presente almeno:

- un bambino di età <10 anni e/o
- un soggetto immunodepresso e/o
- un soggetto asplenic di qualsiasi età.

In tali casi, la profilassi antibiotica sarà estesa a tutti i conviventi e contatti stretti; è raccomandato il trattamento anche del **caso indice** ⁽²²⁾, terminata la terapia per l'infezione invasiva, ai fini dell'eradicazione dell'Hib.

Non è prevista profilassi per gli operatori sanitari venuti a contatto con il caso di malattia invasiva da Hib, né per altri tipi di contatti diversi dai contatti stretti e conviventi.

Farmaci per la chemiopprofilassi

Il farmaco di prima scelta è la Rifampicina. In caso di intolleranza, precedenti reazioni avverse o in presenza di controindicazione alla rifampicina (ad es. donna in gravidanza) è possibile utilizzare il ceftriaxone.

Rifampicina

Bambini e adulti: la rifampicina deve essere somministrata una volta al giorno per 4 giorni alla dose di 20 mg/kg/die (dose massima 600 mg).

Lattanti sotto i 3 mesi di vita: il dosaggio è di 10 mg/kg/die una volta al giorno per 4 giorni.

Ceftriaxone

Bambini di 12 anni o più grandi e adulti: 1g IM o IV al giorno per 2 giorni

Bambini <12 anni: 50mg/kg IM o IV (fino a un massimo di 1 g) al giorno per 2 giorni.

Comunità infantili (nido, asilo, scuola primaria)

Profilassi con rifampicina ai contatti stretti di qualsiasi età (incluso il personale) se si sono verificati due o più casi di malattia invasiva nel giro di 60 giorni.

È, inoltre, importante la sorveglianza dei contatti stretti e dei conviventi per identificare chi dovesse presentare febbre, in modo da diagnosticare e trattare rapidamente eventuali ulteriori casi. Questa sorveglianza è prevista per 60 giorni dall'esordio dei sintomi del caso indice ⁽²²⁾.

Vaccinazione

Laddove il microrganismo responsabile sia il sierotipo b, è raccomandata, al momento della dimissione ospedaliera, l'offerta attiva del vaccino anti-Hib al caso confermato di malattia invasiva, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale ⁽¹⁸⁾ e ai contatti stretti e conviventi che presentano una delle seguenti condizioni:

- un bambino di età <10 anni e/o
- un soggetto immunodepresso e/o
- un soggetto asplenicico di qualsiasi età.

Poiché è possibile che la sierotipizzazione dell'isolato di *H. influenzae* non sia disponibile in tempi brevi, è opportuno, comunque, avviare specifiche azioni di controllo in attesa del risultato della sierotipizzazione. Si suggerisce, pertanto, di prendere in considerazione per la chemiopprofilassi e la vaccinazione, oltre ai casi di Hib confermato (e relativi contatti), anche i casi probabili di Hib (e relativi contatti), ovvero i casi che presentino una sintomatologia clinica di epiglottite con isolamento di Hi da un sito sterile (sangue) oppure casi di meningite con positività al test latex per Hib su liquor, anche in mancanza della sierotipizzazione ⁽²²⁾.

Contatti stretti e conviventi di un caso di malattia invasiva da Hib a maggior rischio per i quali sono indicate la chemiopprofilassi e la vaccinazione ⁽²²⁾

Tra i contatti stretti e i conviventi del caso indice esiste almeno un soggetto appartenente a una delle seguenti categorie?	Azioni raccomandate	
	Chemiopprofilassi	Vaccinazione
Bambini di età <10 anni	Indicata per tutti i conviventi del caso indice	Circoscritta ai conviventi che presentano almeno uno dei fattori di rischio menzionati nella prima colonna
Immunocompromessi di tutte le età		
Asplenicici di tutte le età		
No, nessuno	Non indicata	Non indicata

Bibliografia

1. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003; 348:1256-66.
2. Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. Updated March 2012. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_AZ/meningo/meningococcalguidelines.pdf
3. American Academy of Pediatrics. Red Book 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012.
4. Rosenstein NE et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.
5. Roos KL, Tyler KL. Bacterial meningitis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition New York: McGraw-Hill. 2001.
6. Prober CG. Central Nervous System Infections. In: Nelson Textbook of Pediatrics 16th Edition Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2000.
7. Filice G. Malattie Infettive seconda edizione. 1998. McGraw-Hill.
8. Rapporto ufficiale dell'American Public Health Association. Manuale per il controllo delle malattie trasmissibili. 18° edizione. DEA Editrice 2004.
9. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2013.
10. Giovanetti F. Anaphylaxis following unnecessary meningococcal chemoprophylaxis of a healthcare worker. *Euro Surveill.* 2009; 14(19):pii=19207. Available online : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19207>
11. Davis LC, et al. Meningococcal disease in a backpackers' hostel in Scotland: a risk assessment for prophylaxis. *Euro Surveill.* 2009;14(31):pii=19291. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19291>
12. Bennet JS, et al. Genetic diversity and carriage dynamics of *Neisseria lactamica* in infants. *Infect Immun.* 2005;73:2424-32.
13. Wu HM, et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. *N Engl J Med.* 2009; 360:886-92.
14. Farmaci e gravidanza. 2005, AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases Chapter 8: Meningococcal Disease. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2014.
16. Gilmore A, et al. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet.* 2000; 356:1654-5.
17. Bolyard EA, et al. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998; 19:407-63.
18. HSE. Meningococcal Infection. September 2016. Ultimo accesso 26 marzo 2017 <http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter13.pdf>
19. Public Health England. Invasive meningococcus capsular group B (MenB): preventing secondary cases. 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/328835/Invasive_meningococcus_secondary_case_prevention_April_2014.pdf Ultimo accesso 26 marzo 2017
20. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases Chapter 8: Meningococcal Disease. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2014.
21. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive. 30 maggio 2014. Istituto Superiore di Sanità.
22. PHE. Revised recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. 1 July 2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/231009/Revised_recommendations_for_the_preventions_of_secondary_Haemophilus_influenzae_type_b_disease.pdf Ultimo accesso 31/03/2017

Allegato 1

FAC SIMILE - LETTERA DA INVIARE ALLA SCUOLA IN CUI SI E' VERIFICATO UN CASO DI MENINGITE DA MENINGOCOCCO

Ai genitori degli alunni
Al Dirigente Scolastico
Al Personale Docente e ATA
della Scuola

Vi informiamo che ci è stato segnalato un caso di meningite batterica in un bambino/ragazzo che frequenta la Vostra scuola.

La meningite e la sepsi sono malattie invasive causate da diversi agenti patogeni e si possono verificare ad ogni età.

La meningite è l'infiammazione delle meningi, cioè delle membrane che avvolgono il cervello.

L'infezione viene trasmessa direttamente da persona a persona, attraverso le goccioline emesse dal naso e dalla bocca con la respirazione, la tosse e gli starnuti.

Il periodo di incubazione è variabile da 1 a 10 giorni, in media 3-4 giorni.

La contagiosità è presente per tutto il periodo di permanenza del microrganismo nelle secrezioni orofaringee; l'infettività cessa entro 24 ore dall'inizio di un adeguato trattamento antibiotico.

Il quadro clinico è improvviso con febbre, brivido, malessere, rigidità del collo, a volte anche vomito. Talvolta questi disturbi sono preceduti da manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio.

Il batterio responsabile ha una scarsa capacità di sopravvivere nell'ambiente esterno e pertanto non si rendono mai necessari interventi di disinfezione ambientale.

Per interrompere la trasmissione dell'infezione e per alcune forme di meningite è raccomandata la profilassi antibiotica ai familiari conviventi e ai contatti stretti (compagni di classe, insegnanti e tutti coloro che hanno frequentato regolarmente il paziente).

Con la presente si chiede la Vostra adesione alla chemioprofilassi ed alla sorveglianza sanitaria invitandovi a segnalare al proprio Medico Curante eventuali sintomi sospetti.

Il giorno alle ore..... presso la scuola saranno presenti gli operatori sanitari che forniranno gli antibiotici necessari e risponderanno alle Vostre richieste di chiarimenti.

Nel caso di impossibilità ad essere presenti all'incontro, siete pregati di contattarci tramite il seguente numero telefonico: _____.

Data: _____

Il medico del Dipartimento di Prevenzione