



ALLEGATO 1

PROTOCOLLO DI RICERCA

Studio retrospettivo e prospettico dei casi di malattia batterica invasiva da meningococco C in Toscana

INDICE

	<i>Pag.</i>
RIASSUNTO	1
1. INFORMAZIONI GENERALI	1
2. RAZIONALE & BACKGROUND	1
3. OBIETTIVI	3
3.1 Obiettivo generale	3
3.2 Obiettivi specifici	3
4. MATERIALI E METODI	4
4.1 Disegno dello studio	4
4.2 Indagine epidemiologica retrospettiva e prospettica dei casi di MenC notificati	4
4.3 Gestione dei dati ed analisi statistica	4
4.4 Durata dello studio	5
5. OUTCOME	5
6. BIBLIOGRAFIA	5
ALLEGATO - A	
Scheda d'indagine per caso d'infezione meningococcica	

Nota: L'allegato A contiene una scheda di natura tecnica che sarà oggetto di successiva definizione e che sarà comunicata alle Aziende USL interessate.

RIASSUNTO

Un *outbreak* da meningococco serogruppo C è attualmente in corso nella Regione Toscana. In risposta, La Regione ha deciso l'implementazione di misure straordinarie di profilassi e prevenzione. Inoltre, richiedendo il supporto scientifico di ISS per lo studio e l'analisi delle cause dell'epidemia, quattro protocolli operativi di ricerca sono stati proposti dall'Istituto, dei quali il presente documento rappresenta l'*outbreak investigation*. Recentemente ECDC ha raccomandato agli EU Member States di eseguire indagini epidemiologiche di clusters da meningococco serogruppo C. Inoltre, WHO e CDC, indicano l'importanza di eseguire indagini epidemiologiche integrate nei casi in cui *Neisseria meningitidis* si presenti con un numero di casi superiori all'atteso. In linea con le raccomandazioni Nazionali ed Internazionali, il presente protocollo si pone l'obiettivo di definire la struttura operativa dell'*outbreak investigation* dei casi di meningococco C in Toscana, con l'*outcome* d'identificare gruppi di popolazione a rischio e le cause che hanno dato inizio all'epidemia e la sostengono, fornendo evidenze per indirizzare gli interventi di prevenzione.

1. INFORMAZIONI GENERALI

Titolo del protocollo: *Outbreak investigation*: Studio retrospettivo e prospettico dei casi di malattia batterica invasiva da meningococco C in Toscana.

Struttura leadership: Regione Toscana, Diritti di cittadinanza e coesione sociale, Settore Prevenzione delle Malattie Infettive & Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate.

Struttura responsabile applicazione operativa e coordinamento: Agenzia Regionale di Sanità Toscana.

Nome e titolo ricercatori (ordine alfabetico): Balocchini Emanuela, Cipriani Francesco, Innocenti Francesco, Miglietta Alessandro, Pezzotti Patrizio, Rezza Giovanni, Stefanelli Paola, Voller Fabio.

2. RAZIONALE & BACKGROUND

Le malattie batteriche invasive (Mib), cioè meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche ed altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili, rappresentano un'importante causa di morbosità, e sono caratterizzate da una elevata frequenza di gravi complicanze [1]. Diversi batteri sono causa di Mib e fra essi *Neisseria meningitidis* (Nm) rappresenta quello con il più alto potenziale epidemico [2]. Sono dodici i sierogruppi di Nm ad oggi identificati, dei quali 6 (A, B, C, W, X e Y) sono i principali responsabili di malattia meningococcica nel mondo. In Italia dal 1994 è attivo un Sistema di Sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche che dal 2007 si è esteso a tutte le malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo [3]. Nel febbraio e luglio 2015 sono state apportate modifiche per il rafforzamento del sistema di sorveglianza col fine di migliorare la stessa su tutto il territorio nazionale [4,5]. Nel 2014 sono stati segnalati 163 casi di malattia invasiva da meningococco, con un'incidenza pari a 0,27 casi per 100.000. Nella maggior parte delle Regioni l'andamento è stato pressoché stabile o ha presentato piccole oscillazioni nel triennio 2011-2013. Il sistema di sorveglianza ha invece segnalato nei primi otto mesi del 2015 un

aumento di casi da meningococco di tipo C (MenC) in Toscana [3]. Ad agosto 2015, infatti, il numero dei casi segnalati dalla Toscana è risultato essere il 30% di tutti quelli pervenuti al sistema di sorveglianza nazionale ISS. A partire da gennaio 2015, si è verificato un aumento di casi di malattia invasiva da meningococco C che ha colpito in particolare l'area nord della Toscana compresa tra Firenze, Empoli, Prato e la Costa (Pisa e Viareggio). L'incremento dei casi è iniziato nelle aree metropolitane di Firenze ed Empoli tra l'inverno e la primavera del 2015, per poi spostarsi verso le aree costiere (Pisa, Viareggio, Massa) nei mesi estivi e tornare nelle aree metropolitane in autunno, per poi aumentare nuovamente con l'inizio del 2016 anche in aree precedentemente non coinvolte (Grosseto). I dati ISS consolidati per il 2015 indicano 38 casi di Nm registrati in Toscana, di cui 31 sono appartenenti al sierogruppo C (in confronto ai 2 del 2014 e ai 3 del 2013), 5 al sierogruppo B, 1 al sierogruppo W, 1 caso non tipizzato. Tra questi, 7 sono stati i decessi (6 riconducibili al gruppo C, 1 al gruppo B). La tipizzazione dei casi da meningococco C ha rilevato la presenza del complesso clonale ST-11.

Il complesso clonale ST-11 di MenC è noto in letteratura per la sua virulenza e contagiosità [6,7,8]. Recentemente ECDC ha riportato clusters di Mib causati da MenC ST-11 in Germania e Francia [9], ed ha elaborato le seguenti raccomandazioni per gli EU Member States:

- 1. More epidemiological studies and better understanding of common risk factors in European clusters are needed in order to identify groups at higher risk. Enhanced surveillance should be considered by the EU Member States in order to quickly detect possible spread and to coordinate any required response.*
- 2. Member States should consider retrospective investigations of clusters of cases of Neisseria meningitidis serogroup C.*

In Nord Italia tra dicembre 2007 e luglio 2008, sono stati riportati 2 clusters di MenC ST-11, con alto tasso di mortalità e complicanze [10]. Le epidemie da meningococco vedono la loro causa principale in un aumento del tasso dello stato di portatore (carriage) di *Neisseria meningitidis* nella popolazione [11]. Diversi fattori, spesso concomitanti, contribuiscono allo stato di carriage ed allo sviluppo di malattia meningococcica, ma il loro apporto relativo può variare da epidemia a epidemia [12,13]. Capire il ruolo di tali fattori risulta strategico nel processo di identificazione dei targets degli interventi di sanità pubblica.

In seguito all'incremento di casi di meningococco C registrato sul territorio Toscano da inizio 2015, la Direzione "Diritti di cittadinanza e coesione sociale" della Regione Toscana, ha stabilito uno stretto contatto con l'Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, con lo scopo di condividere le scelte di sanità pubblica ed identificare le possibili cause del fenomeno. In risposta al quadro epidemiologico dei casi di MenC, La Regione Toscana ha implementato misure straordinarie di profilassi e prevenzione [14]. Nello specifico la vaccinazione, con vaccino antimeningococcico tetravalente ACWY, è stata offerta gratuitamente:

1. A tutti i ragazzi di età compresa tra 11 e 20 anni - ovvero dagli 11 anni compiuti al compimento del 20° anno di età -, anche se mai vaccinati o già vaccinati nell'infanzia.

2. Alle persone sottoposte a profilassi in quanto contatti di un caso di meningococco C. queste persone sono individuate dai Servizi di Igiene Pubblica delle Aziende USL.
3. Alle persone nella fascia di età 21-45 anni - ovvero dai 20 compiuti al compimento dei 45 anni :
 - Che hanno frequentato la stessa comunità di un caso accertato di MenC nei 10 giorni precedenti l'inizio dei sintomi dello stesso con contatto stretto o regolare.
 - Che risiedono nelle Aziende USL che hanno registrato un caso di MenC, per tutto l'anno 2015 e su richiesta dell'interessato.

Col fine di analizzare le cause che hanno dato inizio all'epidemia e la sostengono, ed individuare interventi di prevenzione appropriati, la Regione Toscana ha richiesto il supporto scientifico di ISS per l'individuazione di specifici studi. Tra le proposte operative di ricerca, successivamente condivise con ARS Toscana, sono state proposte alla Regione Toscana, l'*outbreak investigation* viene trattata nel presente protocollo.

Ad oggi la strategia della Regione Toscana è andata in una necessaria direzione di *response*, ma, come raccomandato da ECDC, al fine d'individuare le cause che hanno dato inizio all'epidemia e la sostengono, i fattori di rischio per malattia meningococcica ed indirizzare efficientemente le strategie di prevenzione, è necessario un approccio analitico di studio retrospettivo e prospettico dei casi. Inoltre, nell'eventualità in cui *Neisseria meningitidis* si presenti in forma epidemica o comunque con un numero di casi osservati significativamente superiore rispetto all'atteso, oltre alla risposta di Sanità Pubblica attraverso l'offerta vaccinale, CDC [15] e WHO [16] indicano l'importanza di raccogliere informazioni epidemiologiche dettagliate sui casi, di combinarle ed analizzarle in un'unica *epidemiological investigation*.

Al fine di seguire le raccomandazioni Nazionali ed Internazionali e fornire una risposta sugli specifici aspetti del quadro epidemiologico da MenC che la Regione sta vivendo, Il presente protocollo si pone l'obiettivo di definire la struttura operativa per un'indagine epidemiologica Regionale dettagliata dei casi di malattia batterica invasiva da meningococco C notificati in Toscana nel 2015 e del 2016 integrando la casistica con nuovi eventuali casi.

3. OBIETTIVI

3.1 Obiettivo generale

Identificare i fattori di rischio per malattia meningococcica nell'ambito dell'outbreak Toscano al fine d'individuare gruppi di popolazione a rischio sui quali indirizzare gli interventi di prevenzione.

3.2 Obiettivi specifici

- a. Analizzare delle caratteristiche epidemiologiche, cliniche e microbiologiche dei casi di MenC notificati in Toscana nel 2015-2016 con integrazione e studio di nuovi eventuali casi d'infezione meningococcica.

- b. Identificare i fattori di rischio per malattia meningococcica nel contesto dell'*outbreak* Toscano.
- c. Valutare le dinamiche evolutive e spazio-temporali dell'*outbreak*.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Disegno dello studio

Outbreak investigation. Indagine retrospettiva dei casi di MenC a oggi notificati; indagine prospettica nell'eventualità di nuove Mib da Neisseria meningitidis.

4.2 Indagine epidemiologica retrospettiva e prospettica dei casi di MenC notificati

- L'indagine epidemiologica retrospettiva e prospettica effettuata da ricercatore AR dopo che responsabili delle Igiene delle ASL hanno raccolto consenso informato per la visione delle cartelle. I dati saranno raccolti sul campo, ovvero presso le UF Igiene delle ASL, i presidi ospedalieri e se necessario tramite interviste dirette ai casi e/o proxies.
- Seguendo le raccomandazioni WHO e CDC [15,16] l'indagine verrà eseguita partendo dall'ultimo caso notificato ed arrivando via via all'indagine del caso "zero" (ordine cronologico inverso).
- La raccolta delle informazioni avverrà tramite la scheda allegato "Allegato A - Neisseria meningitidis Outbreak Toscana - Scheda d'indagine per caso d'infezione meningococcica".
- Saranno analizzate: (1) le cartelle epidemiologiche/documentazione inchiesta epidemiologica dei casi di MenC notificati in Toscana alla data dell'avvio del presente protocollo (casi retrospettivi), e di eventuali nuovi futuri casi (casi prospettici); (2) nel caso di mancate informazioni verranno analizzate le cartelle cliniche ospedaliere; (3) interviste dirette ai casi e/o proxies potranno essere eseguite face-to-face da personale ARS e/o dei servizi di igiene al fine di acquisire le informazioni necessarie.

4.3 Gestione dei dati ed analisi statistica

- I dati raccolti, saranno codificati come riportato nella scheda allegato A ed inseriti in database informatizzato costruito ad hoc da ARS.
- Le informazioni sopra descritte saranno integrate con le informazioni derivanti dal sistema di sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive ISS.
- Saranno calcolate misure descrittive per l'analisi dei fattori di rischio, per l'individuazione di popolazioni suscettibili, per la valutazione delle caratteristiche epidemiologiche, cliniche e microbiologiche dei casi.

- Saranno elaborate mappe di diffusione per l'analisi spatio-temporale dei casi, l'individuazione di luoghi comuni frequentati e la valutazione delle dinamiche evolutive dell'*outbreak*.
- In relazione ai risultati ottenuti, in collaborazione con ISS, verrà valutata la necessità di eseguire uno studio caso-controllo.
- L'analisi finale dei dati verrà eseguita congiuntamente da ARS ed ISS.

4.4 Durata dello studio

Fino a fine epidemia.

5. OUTCOME

Lo studio dei casi permetterà di individuare i fattori di rischio specifici per malattia meningococcica nel contesto dell'*outbreak* Toscano, d'identificare gruppi di popolazione a rischio e le cause che hanno dato inizio all'epidemia e la sostengono, fornendo evidenze per indirizzare gli interventi di prevenzione e "mirare" con precisione i bersagli delle strategie vaccinali.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità.
<http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/meningite.asp>
2. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>
3. Istituto Superiore di Sanità.
<http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/EpidItalia.asp>
4. Istituto Superiore di Sanità.
http://www.iss.it/binary/mabi/cont/ProtocolloSchedaMIB_20150217v2.pdf
5. Istituto Superiore di Sanità.
http://www.iss.it/binary/mabi/cont/ProtocolloSchedaMIB_20150724v1.pdf
6. Enrique Chacon-Cruz et al. *An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico*. *Ther Adv Vaccines*. 2014 May; 2(3): 71–76.
7. Martin C. J. Maiden et al. *Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity*. *J Infect Dis*. (2008) 197 (5): 737-743
8. R.C. Read. *Neisseria meningitidis; clones, carriage, and disease*. *Clinical Microbiology and Infection*
Volume 20, Issue 5, May 2014, Pages 391–395
9. ECDC. Rapid Risk Assessment. Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. July 2013.
10. Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, Neri A, Mastrantonio P. *Serogroup C meningococci in Italy in the era of conjugate menC vaccination*. *BMC Infect Dis*. 2009 Aug 22;9:135.
11. World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet N°141. Updated November 2015.

12. Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel and Diederik van de Beek. *Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis*. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul; 23(3): 467–492.
13. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. *Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2196-210.
14. Regione Toscana. Campagna contro il meningococco C Misure straordinarie di profilassi e prevenzione. <http://www.regione.toscana.it/en/-/campagna-contro-il-meningococco-c>
15. CDC. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 8: Meningococcal Disease. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt08-mening.html>
16. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition. WHO/EMC/BAC/98.3