

A proposito di vaccinazione anti-Meningococco B...

Franco Giovanetti

Dirigente medico, Dipartimento di Prevenzione, ASL CN2, Alba, Bra (CN)

Università di Princeton, dicembre 2013: nel tentativo di contenere un focolaio epidemico di meningite da *Neisseria meningitidis* sierogruppo B (*MenB*) in corso da alcuni mesi tra gli studenti del campus universitario, i Centers for Disease Control (CDC) decidono di utilizzare il nuovo vaccino messo a punto da Novartis, di recente autorizzato nell'Unione Europea e in Australia, ma non ancora registrato negli Stati Uniti [1]. Si tratta della prima applicazione sul campo di un vaccino meningococcico messo a punto con la tecnologia della *reverse vaccinology*, che consiste nel ricercare all'interno del genoma batterico i geni codificanti antigeni proteici potenzialmente in grado di indurre una risposta immune, nella loro espressione in *E. coli* e infine nella valutazione dell'attività battericida degli anticorpi diretti contro gli antigeni selezionati [2]. Il vaccino è costituito da quattro antigeni: Factor H binding protein (fHbp), Neisserial Heparin Binding Antigen (NHBA), Neisserial adhesin A (NadA), Outer Membrane Vesicles (OMV) [1]. Un tale complesso procedimento si è reso necessario in quanto il polisaccaride capsulare di *MenB* è poco immunogeno, anche quando è coniugato con un carrier proteico, e inoltre è identico a un polimero dell'acido polisialico presente nel tessuto nervoso, con conseguente rischio di autoimmunità qualora sia utilizzato come vaccino.

Probabilmente quando questo articolo sarà pubblicato, il nuovo vaccino sarà già in commercio. Il Sistema sanitario dovrà quindi prendere delle decisioni, che tuttavia non risultano facili. Vediamo quindi di fare il punto, attraverso una serie di domande e risposte formulate al fine di rendere la lettura più agevole.

Qual è in Italia il burden della malattia meningococcica da sierogruppo B?

In base ai dati di sorveglianza SIMI, negli ultimi anni *MenB* è risultato responsabile di quasi la metà dei casi di meningite meningococcica [3]. Nella

FIGURA 1: SIEROGRUPPI DI *N. MENINGITIDIS* TIPIZZATI IN PAZIENTI CON MALATTIA INVASIVA. ITALIA 2007-2013 (DATI SIMI)

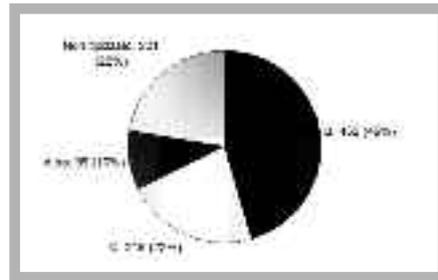


figura 1 è riportata la proporzione dei vari sierogruppi tipizzati dal 2007 al 2012 in soggetti di tutte le età affetti da malattia invasiva. L'introduzione della vaccinazione contro il Meningococco C ha ridotto la percentuale dei casi attribuiti a tale sierogruppo, mentre risulta ancora elevata la proporzione dei casi non tipizzati. Questi dati riflettono fedelmente la realtà? Probabilmente no. Uno studio, effettuato a Firenze nello stesso periodo su 136 casi di malattia invasiva da sierogruppo B, ci informa che solo il 25,6% dei campioni ematici e il 36,8% dei campioni di liquor risultati positivi alla PCR risultavano contemporaneamente positivi alla coltura [4]. In altre parole, è possibile che il dato ufficiale (basato solo sulla coltura) sia gravato da un'importante sottostima giacché, per ogni caso segnalato in base alla positività colturale, ve ne potrebbero essere altri due non rilevati. Inoltre, se consideriamo la distribuzione per età, lo stesso studio ha rilevato una particolare concentrazione (64% dei casi) al di sotto dell'anno di età. Tale dato è presente anche nella sorveglianza SIMI, che riporta un tasso d'incidenza tre volte più elevato al di sotto dell'anno rispetto alla fascia d'età 1-4 anni [3].

Quali sono i dati di efficacia e sicurezza del vaccino?

Il vaccino ha dimostrato di indurre elevati titoli protettivi nei bambini e negli adolescenti [5-6]. Data la rarità della malattia, non sono stati condotti studi di efficacia in base all'incidenza osservata nei vaccinati e nei non vaccinati, bensì è stata effettuata una stima attraverso una nuova metodica di laboratorio, denominata Meningococcal Antigen Typing

System (MATS) [7]. L'analisi ha evidenziato che il 78% di un totale di 1052 ceppi isolati nel 2007 e 2008 in vari Paesi europei è in grado di essere neutralizzato dai sieri dei soggetti vaccinati. Tale stima mostra un intervallo di confidenza 95% pari a 63-90 e presenta variazioni da un Paese all'altro. Per quanto riguarda l'Italia, è pari all'87% (IC 95%: 70-93). Gli Autori affermano che "considerati complessivamente, insieme ai dati pubblicati che dimostrano l'immunogenicità di ciascun antigene e la sua capacità di indurre risposte anticorpali protettive, i nostri risultati sostengono fortemente la possibilità di una ridotta incidenza di malattia invasiva da *MenB* in Europa con l'uso di questo vaccino" e nello stesso tempo sottolineano la necessità di produrre dati di sorveglianza nei Paesi che lo utilizzeranno [8].

Un recente studio ha rilevato che MATS fornisce stime piuttosto conservative, sicché probabilmente sottostima la capacità neutralizzante dei sieri dei soggetti vaccinati [9].

Il profilo di sicurezza è risultato simile a quello degli altri vaccini pediatrici; tuttavia nei bambini una più elevata incidenza (sino al 62% dei casi) di temperatura pari o superiore a 38 °C è stata osservata in seguito alla concomitante somministrazione dei vaccini esavalente e pneumococco, mentre negli adolescenti la reattogenicità è stata soprattutto locale [5-6].

Com'è strutturata la schedula vaccinale e qual è la sua compatibilità con l'attuale calendario pediatrico di immunizzazione?

La schedula vaccinale è differenziata in base all'età del bambino e per i dettagli si rinvia al Riassunto delle caratteristiche del prodotto [1]. Poiché i dati di sorveglianza riportano, come abbiamo visto, un tasso d'incidenza più elevato al di sotto dell'anno di vita, la vaccinazione dovrebbe essere iniziata precocemente e pertanto i lattanti di età compresa tra 2 e 5 mesi rappresentano il target principale; in questa fascia d'età il ciclo primario prevede tre dosi a distanza di un mese l'una dall'altra, con la prima dose somministrata a 2 mesi; è necessaria una dose di richiamo tra i 12 e i 23 mesi. Dato che la co-somministrazione con i

Per corrispondenza:
Franco Giovanetti
e-mail: giovanetti58@alice.it

vaccini di routine è sovente associata a febbre, e ciò potrebbe ridurre l'accettazione del vaccino, la soluzione migliore è la somministrazione separata, che peraltro è molto utile per la sorveglianza degli eventi avversi associati al solo vaccino *MenB*. L'inserimento di tre dosi nel primo semestre di vita, opportunamente distanziate dalle prime due dosi dei vaccini di routine, costituisce una sfida per i centri vaccinali, da tempo impoveriti nelle loro risorse umane, strutturali ed economiche. È pur vero che dopo i 6 mesi di vita è prevista una dose in meno, ossia due dosi distanziate tra loro di due mesi e un richiamo nel secondo anno, ma così facendo il lattante non è protetto durante il primo semestre e in ogni caso sono necessarie tre sedute vaccinali aggiuntive. È possibile che in futuro il numero delle dosi possa essere ridotto e che l'età di somministrazione venga spostata in avanti: in un siffatto scenario la riduzione dei portatori, operata dalla vaccinazione del bimbo più grandicello (per es. nel secondo anno di vita) e dell'adolescente, sarebbe in grado di determinare un effetto di *herd immunity*, proteggendo così anche i bambini nel primo anno di vita, come già sta avvenendo con il Meningococco C. Tuttavia non è possibile stabilire se il vaccino sia in grado di produrre tale effetto, finché non è utilizzato estensivamente nella popolazione pediatrica.

Quali conclusioni possiamo trarre?

La malattia invasiva da *MenB* notoriamente è gravata da un'elevata letalità e da esiti permanenti: il 10% dei bambini manifesta gravi esiti invalidanti e più di un terzo presenta uno o più deficit a livello motorio, cognitivo e psicologico [3, 10].

Il calendario vaccinale italiano include da tempo altri vaccini contro le malattie invasive, per esempio *Haemophilus B*, Pneumococco e Meningococco C, e sarebbe quindi irrazionale escludere l'opportunità di prevenire anche le forme da *MenB*. D'altra parte, è evidente che il calendario vaccinale è già piuttosto affollato, e aggiungere un nuovo vaccino che richiede più dosi fornirebbe un ulteriore argomento all'inesauribile propaganda anti-vaccinale che descrive i nostri bambini come inutilmente "iperimmunizzati". La soluzione non è facile e proprio

per questo dovrebbe essere individuata a livello nazionale; in tal modo si eviterebbe la consueta frammentazione delle decisioni tra le singole Regioni. In passato, in tema di introduzione di nuovi vaccini, furono operate scelte divergenti e contraddittorie. Questa volta non ce lo possiamo permettere. ♦

Conflitto d'interessi. Negli ultimi dieci anni l'Autore ha accettato inviti da Wyeth (ora Pfizer), Sanofi Pasteur, Novartis Vaccines e GSK per la partecipazione a convegni.

Bibliografia

- [1] European Medicines Agency. Bexsero. Meningococcal group-B vaccine. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf.
- [2] Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010;362(16):1511-20.
- [3] SIMI. Risultati della sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. <http://www.simi.iss.it/dati.htm>. (Ultimo accesso in data 12 dicembre 2013).
- [4] Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: Implications for vaccination timing. *Vaccine* 2013;S0264-410X(13)01325-X. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.055.
- [5] Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573-82. doi: 10.1001/jama.2012.85.
- [6] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379(9816):617-24. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61713-3.
- [7] Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(45):19490-5.
- [8] Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):416-25. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70006-9.
- [9] Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31(43):4968-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.006.
- [10] Viner RM, Booy R, Johnson H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012;11(9):774-83. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70180-1.

AGLI AUTORI E AI LETTORI DI QUADERNI

Dal 2014, *Quaderni acp* modifica le norme redazionali (si veda la 2ª di copertina). Qui vogliamo ricordare ai lettori che negli articoli non saranno più indicate le parole chiave.

Le modalità di indicizzazione dei motori di ricerca rendono le parole chiave sostanzialmente poco utili ai fini della ricerca online di un articolo. Anche la ricerca di un articolo pubblicato su *Quaderni acp* può avvenire facilmente attraverso i motori di ricerca; se un lettore volesse limitarsi a cercare un articolo pubblicato su *Quaderni* è sufficiente che inserisca nella casella di ricerca le parole separate da spazi senza distinzione fra maiuscole o minuscole. Gli operatori booleani *and* e *or* sono automatici. Una ricerca più stretta può essere fatta utilizzando le virgolette [es. "parola1" "parola2"].

TASSI DI MORTALITÀ dal Rapporto Istat 1887-2011

Alcuni dati contenuti nel Rapporto Istat su: "La mortalità dei bambini ieri e oggi in Italia, anni 1887-2011" ci consentono una ventata di soddisfazione. Nel nostro Paese si sono registrati nel 2011 tassi di mortalità sotto i 5 anni di vita, tra i più bassi del mondo (3,9 per mille nati vivi). Il tasso di mortalità infantile, entro il primo anno di vita (3,3 per mille) è inferiore a quello medio europeo e compreso tra quello francese e spagnolo. Il primato mondiale per il più basso tasso di mortalità sotto i 5 anni spetta però alla Svezia, mentre i tassi più elevati di mortalità sotto i 5 anni si osservano nei Paesi del continente africano. Poiché i dati del rapporto partono dal 1887 sarà interessante conoscere che nel 1887 morivano in Italia 223.000 bambini entro il primo anno di vita e 176.511 tra 1 e 5 anni, nel 2011 il numero di bambini morti nel primo anno di vita è sceso a 1.774 e quello tra 1 e 5 anni a 310.