

# Immunogenicità del vaccino antimeningococco B: risultati di uno studio osservazionale

Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, et al.

Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak

N Engl J Med. 2016;375(3):220-8

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Valutare mediante uno studio osservazionale prospettico, la protezione indotta da un vaccino 4CMenB somministrato a studenti universitari durante un'epidemia di meningite da meningococco B, misurando la sierconversione e il livello degli anticorpi protettivi verso il ceppo epidemico.

### Popolazione

A circa 6000 studenti, di età superiore ai 18 anni, iscritti e alloggiati nel campus di una università statunitense (Princeton, NJ) dove si erano verificati 9 casi di meningite da meningococco B nell'arco di nove mesi, è stata offerta l'opportunità di vaccinarsi con un vaccino 4CMenB. Successivamente alla vaccinazione un campione di 607 studenti hanno aderito all'invito di partecipare allo studio sottoponendosi agli esami ematochimici e rispondendo ad un questionario.

### Esposizione

Vaccino 4CMenB, tetravalente ricombinante che contiene quattro componenti della parete di *Neisseria meningitidis* tipo B (NMB), due delle quali erano espresse anche dal ceppo responsabile del focolaio epidemico. Lo schema di somministrazione comprendeva due dosi distanziate da dieci settimane.

### Outcome/Esiti

Percentuale di sierconversione per il ceppo responsabile dei casi di meningite, definita dalla presenza di anticorpi battericidi (hSBA) con titolo >4 e calcolo della media geometrica del loro titolo (GMT). Inoltre in un sottogruppo, che comprendeva tutti i non vaccinati e un campione casuale dei vaccinati con due dosi e con risposta al ceppo epidemico, è stata valutata la sierconversione nei confronti di due altri ceppi di meningococchi: il sierotipo 44/76-SL che presentava una concordanza genetica del 96% con il ceppo del focolaio e il sierotipo 5/99 che non presentava alcuna corrispondenza con il ceppo del focolaio.

### Tempo

La vaccinazione è stata offerta agli studenti a partire dal Dicembre 2013, con una seconda dose consigliata dopo 10 settimane nel febbraio 2014. La sierconversione è stata valutata dopo 4 mesi dall'offerta del vaccino nell'aprile del 2014.

## Risultati principali

Dei 607 studenti che hanno aderito allo studio il 93.2% ha completato il ciclo vaccinale con due dosi, mentre il 3,5% ha ricevuto una sola dose e il 3.2% non si è vaccinato. Dei 499 partecipanti che hanno ricevuto due dosi di vaccino 330 (66.1%, IC 95% 61.8 – 70.3) erano sieropositivi per il ceppo responsabile dell'epidemia, anche se la media geometrica del titolo di questi anticorpi è risultata bassa 7.6 (IC 95% 6.7 – 8.5), mentre tra coloro che avevano ricevuto una dose o nessuna la sierconversione è risultata rispettivamente del 58.8% (IC95% 32.9-81.6) e del 21,1% (IC 95% 6.1 – 45.6). Tra un sottogruppo casuale di 61 soggetti vaccinati con due dosi, ma che non ha avuto una risposta protettiva rilevabile verso il ceppo epidemico, 86.9% (IC 95% 75.8 – 94.2) erano sieropositivi per il ceppo 44/76-SL con un titolo medio di anticorpi di 17.4, mentre il 100% di questi erano sieropositivi per il ceppo 5/99 con un titolo medio di anticorpi 256.3. La risposta anticorpale al ceppo epidemico era moderatamente correlata con la risposta al ceppo 44/76-SL (correlazione di Pearson 0.64,  $p < 0.001$ ) ma non con la risposta al ceppo 5/99 (correlazione di Pearson di -0.06;  $p = 0.43$ ).

## Conclusioni

Dopo 8 settimane dalla seconda somministrazione del vaccino 4CMenB, non vi era alcuna evidenza di una risposta hSBA contro il ceppo responsabile del focolaio epidemico nel 33.9% dei vaccinati. Anche se il ceppo responsabile dell'epidemia possedesse due antigeni presenti anche nel vaccino ed il sistema MATS prevedesse una buona risposta contro di esso, il tasso di sierconversione è risultato inferiore all'atteso ed anche la media geometrica del titolo anticorpale è risultata bassa. Gli autori sollevano la questione se per aumentare la percentuale di risposta anticorpale siano necessarie più dosi di vaccino. Resta inoltre da verificare l'efficacia del vaccino in termini di riduzione di tasso di attacco della malattia nei vaccinati.

## Altri studi sull'argomento

Nel Giugno del 2014 un gruppo di lavoro del CNESPS ha pubblicato un documento sulle evidenze disponibili per l'introduzione del vaccino 4CMenB nei neonati e adolescenti [1]. Non potendo utilizzare per lo sviluppo del vaccino gli antigeni della capsula comuni a tutte le NMB, è stato necessario utilizzare tre antigeni proteici (NadA, fHbp, NHBA) e una lipoproteina di membrana (PorA) presenti in quattro diversi ceppi di NMB. Il potere immunogeno è stato valutato sulla formazione di questi 4 anticorpi e sulla loro capacità battericida nei confronti dei 4 ceppi indicatori.

Negli studi di fase IIb e III, nei bambini di età inferiore ai 6 mesi tre dosi di vaccino hanno dimostrato nei trattati una risposta anticorpale molto buona nei confronti dei quattro antigeni del vaccino, in particolare per gli antigeni fHbp, NadA e PorA, sia come percentuale di sieroconversione che come media geometrica del titolo anticorpale. La quasi totalità degli adolescenti trattati con due dosi è risultata sieropositiva a sei mesi dalla seconda dose. In totale i bambini e gli adolescenti studiati sono stati circa 7.500. Per quanto riguarda la persistenza della risposta immunitaria i dati non sono sufficientemente solidi per trarre delle conclusioni definitive. A tre anni dal ciclo vaccinale è stata evidenziata una caduta del titolo anticorpale. Per valutare l'attività del vaccino nei confronti degli altri ceppi è stato sviluppato un nuovo metodo di tipizzazione, il Meningococcal Antigen Typing system (MATS) in grado di misurare l'espressione dei 4 antigeni su ogni ceppo di NMB isolato e quindi di prevedere se il vaccino è in grado di essere attivo. I dati ottenuti hanno permesso di stimare una protezione del vaccino 4CMenB verso il 78% (IC95% 65%-90%) dei ceppi circolanti in Europa e l'87% (IC95% 70%-93%) dei ceppi isolati in Italia. Nel giugno del 2015 il comitato consultivo in materia di immunizzazione (ACIP) del centro per il controllo e la prevenzione delle malattie degli Stati Uniti (CDC), in accordo con l'Accademia Americana di Pediatria ha pubblicato un documento di consenso sull'utilizzo dei vaccini per il meningococco B in cui viene raccomandata la vaccinazione di routine nei soggetti con più di 10 anni con aumentato rischio di malattia meningococcica di sierogruppo B (raccomandazione di grado A) [2]. Le categorie ad aumentato rischio sono: 1) soggetti con malattie da carenza persistente dei componenti del complemento, tra cui carenze ereditarie croniche di C3, C5-C9, properdina, fattore D o fattore H che hanno un rischio 10.000 volte superiore di malattia meningococcica e possono presentare anche recidive e coloro che ricevono l'eculizumab, un anticorpo monoclonale che si lega al C5 inibendo la parte terminale del complemento; 2) le persone con asplenia anatomica o funzionale, tra cui i soggetti affetti da anemia falciforme; 3) le persone sane che presentano un aumentato rischio di malattia a causa di un focolaio di malattia da NMB. Negli adolescenti e giovani adulti tra i 16-23 anni la vaccinazione non è raccomandata di routine, ma può essere somministrata per fornire una protezione a breve termine contro diversi ceppi di meningococco B (raccomandazione di grado B). L'età preferita di somministrazione è tra i 16-18 anni a causa della limitata persistenza degli anticorpi e del picco di incidenza delle malattie.

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo è il primo studio che ha valutato direttamente sul campo la capacità del vaccino 4CMenB di indurre anticorpi nei confronti di un ceppo di NMB responsabile di un focolaio epidemico di meningite. I risultati non permettono però di prevedere nella pratica clinica la risposta individuale nei confronti dei vari ceppi di NMB anche se questi esprimono uno o più antigeni strettamente legati a quelli del vaccino.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** studio ben descritto, riproducibile. Eventuali bias sono stati considerati, i campioni di siero infatti sono stati analizzati nel Regno Unito a Manchester da personale che non conosceva lo stato vaccinale dei partecipanti.

**Esiti:** di rilievo e chiaramente descritti.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da istituzioni pubbliche. Un ricercatore ha avuto finanziamenti da Pfizer; tre ricercatori hanno contratti di ricerca con GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer e Sanofi Pasteur.

#### Trasferibilità

In Italia la discussione sul vaccino 4CMenB si è concentrata sul suo utilizzo nei lattanti e nei bambini più piccoli in quanto i dati della sorveglianza sulle malattie invasive indicano questa fascia di età come quella più colpita da infezioni da Neisserie Meningitidis B:  $3.4 \times 100.000 < 1$  anno di età e  $1 \times 100.000$  tra 1-4 anni, rispetto ad incidenza di  $0.23 \times 100.000$  in tutte le fasce d'età. Tra il 2007-2013 il numero annuale medio di malattie invasive da meningococco B sono risultate pari a 133, di cui 43 tra i bambini con meno di 5 anni e 19 tra i bambini nel primo anno di vita. Secondo una ricerca effettuata nello stesso periodo di tempo presso l'ospedale Meyer di Firenze utilizzando simultaneamente sia la ricerca del DNA batterico mediante tecnica PCR che coltura su sangue e/o liquor, i casi reali risulterebbero triplicati. Sempre in questa ricerca il tasso di mortalità è risultato in età pediatrica del 13% e al disotto dei 12 mesi del 28.7% [3]. Diverse regioni (Toscana, Veneto, Liguria, Puglia, Basilicata, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna e Sicilia) attualmente offrono gratuitamente a tutti i lattanti il vaccino 4CMenB, il ciclo vaccinale richiede la somministrazione di 4 dosi se iniziato tra i 2-5 mesi, 3 se iniziato tra i 6-12 mesi e 2 se iniziato dopo i 2 anni di età. Per evitare di aumentare le reazioni febbrili le somministrazioni non devono coincidere con le altre vaccinazioni, incrementando in modo significativo il numero delle sedute vaccinali.

1. Gruppo di Lavoro del CNESPS, Dati e evidenze disponibili per l'introduzione della vaccinazione antimeningococco B nei nuovi nati e negli adolescenti. ISS, giugno 2014
2. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, et al. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(41):1171-6
3. Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. *Vaccine.* 2014;32(10):1187-91

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Valeria Casotti, Riccardo Cazzaniga, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Francesca Santus, Maria Teresa Tartero, Federica Zanetto.