

Evoluzione della vaccinazione antimeningococco

Gianni Bona¹, Carla Guidi¹

Abstract

Neisseria meningitidis is a leading cause of bacterial sepsis and meningitis worldwide. Although polysaccharide and glycoconjugate vaccines have been developed for serogroups A, C, Y and W-135, currently there are no broadly effective vaccines available for the prevention of meningococcal B disease. A general overview of the burden of the disease and the strains prevalence in the world with the focus in particular on the Italian situation is provided in this article, together with the vaccinations developed and under evaluation.

Keywords: Meningococcal disease; *Neisseria meningitidis*; Meningococcal vaccines; Meningococcal conjugate vaccines
Meningococcal vaccine evolution
CMI 2012; 6(2): 59-66

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

INTRODUZIONE

La malattia meningococcica invasiva (IMD) continua a essere un importante problema di salute nel mondo, essendo associata a elevata mortalità e morbilità.

Neisseria meningitidis è un diplococco Gram negativo, aerobio, patogeno umano obbligato. È il principale agente eziologico di meningite e sepsi nei Paesi industrializzati, in cui la malattia meningococcica invasiva risulta per lo più endemica, con tassi di incidenza di 0,2-5/100.000 abitanti [1,2].

Sebbene relativamente rara, i tassi di mortalità di IMD si attestano intorno al 10%, e sono più elevati in età adolescenziale [3,4]; le sequele permanenti (complicanze neurologiche, sordità, paralisi, convulsioni e ritardo mentale) si verificano nel 10-20% dei casi [5,6].

Colpisce individui di ogni età, ma l'incidenza è più elevata in bambini di età inferiore a 5 anni, in particolare modo nel primo anno di vita (tra 3 e 6 mesi di età, in seguito alla graduale riduzione dei titoli anticorpa-

li materni passivamente acquisiti durante la gravidanza), negli adolescenti (risultato dell'aumentato rischio di trasmissione, particolarmente in condizioni di sovraffollamento) e negli anziani.

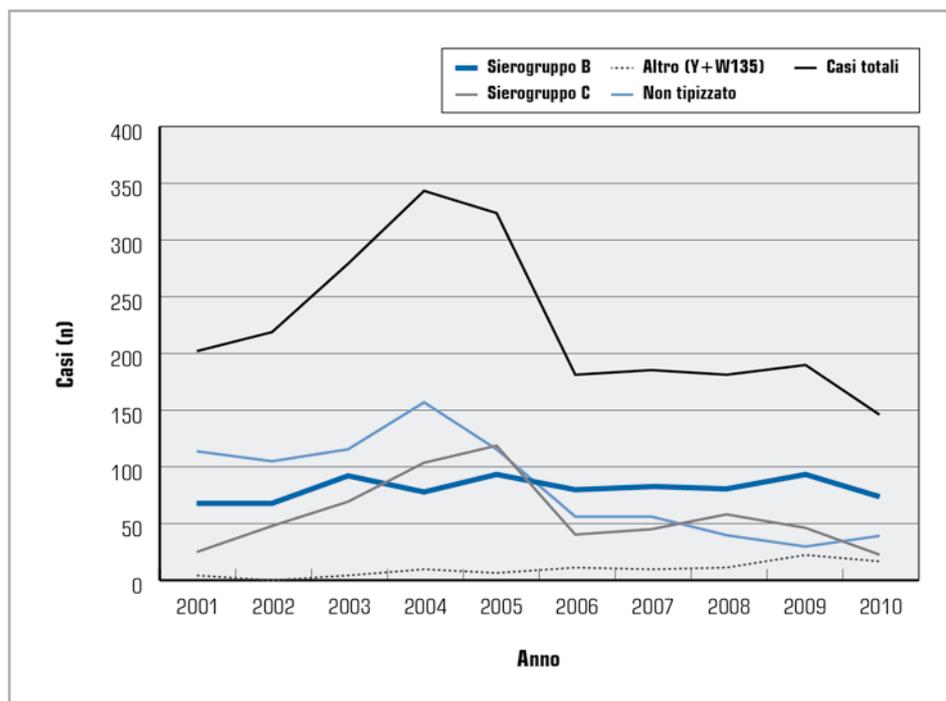
In tutti i Paesi l'incidenza di malattia meningococcica è più elevata in inverno nei soggetti di età inferiore a un anno. Approssimativamente il 10% degli adulti sani risulta portatore di *N. meningitidis* nel nasofaringe, rappresentando un continuo *reservoir* per la trasmissione del batterio, specialmente in condizioni di sovraffollamento [7].

Tra i 13 differenti sierogruppi di *N. meningitidis* identificati in base alla composizione biochimica del polisaccaride capsulare, i sierogruppi A, B, C, W-135 e Y sono clinicamente rilevanti e responsabili del 90% dei casi di meningite e setticemia.

In Europa, l'incidenza di IMD si attesta tra 0,2 e 14 casi/100.000 e, specialmente nei Paesi che hanno introdotto il vaccino coniugato contro il meningococco C, il principale agente eziologico risulta attualmente il sierogruppo B [1].

Corresponding author
Prof. Gianni Bona
Corso Mazzini 18
28100 Novara
Tel.: 0321/3733350
gianni.bona@maggioreosp.novara.it

Figura 1. Casi di malattia meningococcica in Italia nel periodo 2001-2010. Modificata da [9]



Il **sierogruppo B** è la causa più importante di meningite endemica nei Paesi industrializzati, rappresentando il 23% dei casi in Nord America e fino all'80% in alcuni Paesi europei; il **sierogruppo C** causa la maggior parte dei restanti casi in Europa. Il sierogruppo B causa anche epidemie gravi e persistenti, come quelle verificatesi nei Paesi dell'America Latina (Cuba, Colombia, Brasile e Cile) o in Norvegia. Il sierogruppo B predomina anche in Australia (in seguito alla vaccinazione contro il sierogruppo C) e in Nuova Zelanda.

Sebbene i sierogruppi B e C siano i principali responsabili di malattia meningococcica nei Paesi industrializzati, negli **Stati Uniti**, dove l'incidenza è di 0,3-4 casi/100.000, si è assistito, a partire dai primi anni '90, a un aumento dei casi sostenuti dal **sierogruppo Y**, che attualmente risulta il sierogruppo più frequente, rappresentando circa il 35% dei casi (23% sierogruppo B, 31% C e 11% W-135) [1].

L'incidenza di IMD nei Paesi in via di sviluppo risulta più elevata di quella dei Paesi industrializzati, con tassi di incidenza di 10-25 casi/100.000 abitanti; tassi più elevati si osservano nella "cintura della meningite" dell'Africa sub-sahariana (dal Senegal all'Etiopia), dove la malattia meningococcica si verifica in cicli annuali stagionali (durante la stagione secca) e periodicamente in epidemie. Durante le epidemie, il tasso di incidenza di IMD raggiunge 1.000 casi/100.000 abitanti. Il **sie-**

rogruppo A rappresenta la causa principale di malattia meningococcica endemica ed epidemica in Africa.

Recentemente si è assistito all'emergenza del **sierogruppo W-135**, che si è reso responsabile di un'epidemia in Arabia Saudita nel 2000-2001 durante un pellegrinaggio a La Mecca, con successiva diffusione ad altri Paesi (Europa, Asia e Nord America) durante il ritorno dei pellegrini ai Paesi di origine [8].

Il **sierogruppo X** determina principalmente malattia invasiva nell'Africa sub-sahariana, raramente in altre parti del mondo [7].

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE MENINGOCOCCICA IN ITALIA

Per quanto riguarda la distribuzione dei sierogruppi di *N. meningitidis*, in base ai dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità dal 1994 al 2010, in Italia, dove l'incidenza di malattia meningococcica è pari a 0,37/100.000 abitanti, i principali sierogruppi sono B e C (Figura 1).

Attualmente il ceppo B è responsabile di circa il 60% delle meningiti meningococciche [9].

In Italia, dopo l'introduzione del vaccino anti-meningococco C coniugato (2005) e il suo utilizzo via via più diffuso, i casi di meningite da sierogruppo C si sono ridotti drasticamente.

Dal 2007, nel nostro Paese, la tipizzazione permette di verificare anche la presenza dei sierogruppi “non B-non C”, i quali, analogamente ad altri Paesi europei, mostrano una tendenza all'aumento.

Nel 2009, di tutti i casi tipizzati (159), il 58% era causato dal sierogruppo B, il 29% dal sierogruppo C e il 13% da altri sierogruppi (A, W e Y).

Nel 2011 il numero di casi da meningite C è risultato inferiore rispetto a tutte le altre categorie (B, “altro” e non tipizzati), con molta probabilità grazie al successo dell'implementazione delle campagne di immunizzazione contro il sierogruppo C. Nel 2011 i casi sostenuti dai sierogruppi A, W e Y (“altro”) hanno per la prima volta superato i casi da sierogruppo C (dati parziali SIMI aggiornati al 24/02/2012 [9]): la stragrande maggioranza di questi erano sierogruppi W-135 e Y. La Figura 2 mostra i casi di malattia meningococcica per età in Italia.

In effetti, come riportato anche dal Centro europeo di prevenzione delle malattie (ECDC), l'incidenza di malattia meningococcica varia a seconda dell'età [10]. A livello europeo, i bambini al di sotto dell'anno di vita rappresentano la popolazione a più alto rischio di malattia meningococcica, con un'incidenza pari a 16,98/100.000, seguita dai bambini di 1-4 anni (7,07/100.000). Il secondo picco si verifica negli adolescenti e giovani adulti, in particolare tra 15 e 19 anni (2,29/100.000).

VACCINI ANTIMENINGOCOCCO

Attualmente sono in commercio vaccini coniugati monovalenti per il meningococco A e C e il vaccino tetravalente coniugato A, C, Y e W-135. Questi vaccini hanno determinato una riduzione dell'incidenza di malattia invasiva meningococcica nei Paesi in cui il vaccino anti-meningococco C è stato introdotto nei programmi di vaccinazione universale.

Nonostante i significativi progressi ottenuti nello sviluppo di vaccini contro *N. meningitidis*, non è ancora in commercio un vaccino che copra i sierotipi A, C, W-135 e Y in tutti i gruppi di età (lattanti e bambini < 2 anni di età), e non vi è nessun vaccino efficace contro una vasta gamma di ceppi appartenenti al sierogruppo B [11].

Allo stato attuale sono disponibili due tipologie di vaccini per i sierogruppi A, C, W-135 e Y, rappresentate dai vaccini di tipo polisaccaridico e di tipo coniugato.

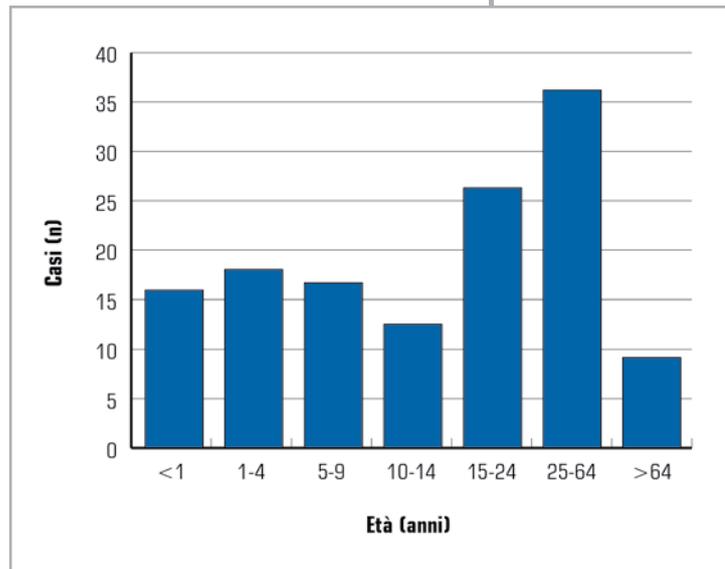


Figura 2. Casi di malattia meningococcica (numero assoluto) in Italia suddivisi per età (dati SIMI aggiornati al 24/02/2012 [9])

I vaccini di tipo polisaccaridico sono prodotti utilizzando, come antigeni, polisaccaridi capsulari purificati da specifici sierogruppi di *N. meningitidis* capaci di stimolare la produzione di anticorpi sierici che svolgono un ruolo importante nella batteriolisi complemento-mediata e nella fagocitosi [12].

I primi vaccini polisaccaridici utilizzati con successo contro la malattia meningococcica furono sviluppati per i sierogruppi A e C circa 30 anni fa negli Stati Uniti e, in seguito, ampiamente sperimentati in Europa, America Latina e Africa. Il vaccino si è dimostrato sicuro ed efficace nel prevenire le epidemie da sierogruppo C nei militari degli Stati Uniti e nelle campagne di massa per il controllo delle epidemie da sierogruppo A in Africa [13].

In aggiunta a tale vaccino successivamente è stato sviluppato un vaccino tetravalente che comprende anche gli antigeni da sierogruppi W-135 e Y [14].

Questi vaccini sono sicuri ed efficaci ma hanno una serie di limitazioni significative legate alla ridotta o assente immunogenicità nei bambini, alla mancata induzione di memoria immunologica, all'attività di durata limitata e alla iporesponsività a dosi ripetute.

I vaccini polisaccaridici sono scarsamente immunogenici nei bambini e soprattutto nei lattanti [15], fascia di età nella quale l'incidenza di malattia meningococcica è notoriamente più elevata. Inoltre, anche se capaci di generare una risposta immunitaria di tipo anticorpale, tale risposta è T-indipendente, ovvero non induce una memoria immunologica [13]. L'iporesponsività con l'esposizione ripetuta si osserva soprattutto nei bambini di età < 2 anni.

Diversi studi hanno dimostrato che i vaccini polisaccaridici hanno un impatto limitato o assente sulla trasmissione dell'agente patogeno a livello del cavo nasofaringeo, di conseguenza non sembrano contribuire allo sviluppo di una immunità di gregge (*herd immunity*) [16].

Per ovviare a tali limiti, recentemente sono stati sviluppati vaccini costituiti da unità polisaccaridiche coniugate a una proteina *carrier* (tossoidi tetanico, tossoidi difterico, materiale cross-reattivo difterico (CRM197)) [17].

Il primo vaccino meningococcico coniugato, sviluppato nel 1980, conteneva oligosaccaridi capsulari meningococcici A e C coniugati a CRM197 [18].

La maggior parte dei vaccini meningococcici coniugati autorizzati utilizza solo alcuni tipi di vettori proteici, principalmente tossoidi tetanico (TT) e antigeni difterici (DT e CRM197). La coniugazione di polisaccaridi a tali proteine è responsabile del cambiamento della risposta antipolisaccaridica verso un pattern di risposta T-dipendente. Infatti, in fase di riconoscimento del polisaccaride, i linfociti B processano la proteina *carrier* e presentano i peptidi ottenuti alle cellule T CD4⁺.

La presentazione del complesso antigenico induce, a differenza dei vaccini polisaccaridici, la produzione di elevati livelli anticorpali, un'elevata avidità anticorpale e aumenta l'attività battericida sierica. Inoltre è responsabile della formazione di popolazioni stabili di linfociti B tipo *memory*, fornendo una risposta anamnesticca (effetto *booster*), in caso di ri-esposizione [17,18].

I vaccini coniugati limitano la trasmissione dell'agente patogeno a livello del cavo nasofaringeo: di conseguenza potrebbero contribuire allo sviluppo di una immunità di gregge. Infine, la somministrazione di dosi ripetute non induce iporesponsività immunitaria [16].

Nel 1999 il vaccino coniugato contro il sierogruppo C fu introdotto nel Regno Unito in una campagna vaccinale nazionale che includeva le vaccinazioni di routine e una campagna di *catch-up* per i soggetti di età 1-17 anni. L'efficacia del vaccino nel primo anno dopo la vaccinazione si dimostrò compresa tra l'88% e il 98% nei vari gruppi di età [19]. Inoltre l'incidenza di malattia meningococcica da sierogruppo C si ridusse del 67% in soggetti non vaccinati (1-17 anni) e del 35% in soggetti di età > 25 anni, con riduzione del 66% dei soggetti porta-

tori di meningococco C nel nasofaringe, dimostrando effetti benefici addizionali del vaccino, quali lo sviluppo dell'immunità di gregge e la riduzione dei portatori sani e/o della colonizzazione nasofaringea da parte del meningococco C [20,21].

Il primo vaccino meningococcico tetravalente (A, C, W-135 e Y) costituito da polisaccaridi coniugati a una proteina *carrier* (tossoidi difterico) è stato autorizzato negli Stati Uniti nel 2005 in soggetti di 11-55 anni e in Canada (soggetti 2-55 anni) [22].

Più recentemente, un vaccino tetravalente coniugato con un mutante non tossico della proteina difterica (MenACWY-CRM197 (Menveo®)) è stato autorizzato in Europa, negli USA, nel Medio Oriente e in America Latina. In Europa tale vaccino è stato autorizzato nel 2010 per soggetti adolescenti (età > 11 anni) e adulti a rischio. Recentemente in America la *Food and Drug Administration* ha autorizzato l'impiego di tale vaccino con schedula a due dosi in soggetti di età compresa tra 9 e 23 mesi, fascia di età nella quale si verificano elevati tassi di malattia meningococcica [23].

Numerosi studi sono stati condotti o sono in corso per verificare la sicurezza e l'immunogenicità di MenACWY-CRM197 in diverse fasce di età.

In particolare, uno studio multicentrico randomizzato [24] è stato condotto nel Regno Unito e in Canada su lattanti per valutare la tollerabilità e l'immunogenicità del vaccino meningococcico sperimentale MenACWY-CRM197 somministrato con diverse schedule (2, 3 e 4 mesi; 2, 4 e 6 mesi; 2 e 4 mesi) in concomitanza con le immunizzazioni di routine. Un gruppo addizionale di soggetti riceveva il vaccino coniugato antimeningococco C (MenC) a 2 e 4 mesi come controllo. In più, nel corso dello studio, a 12 mesi di età alcuni soggetti ricevevano una dose di richiamo del vaccino sperimentale, altri una dose ridotta di vaccino tetravalente polisaccaridico (MenPS; Menomune® – utilizzato per valutare l'induzione della memoria immunologica), ad altri ancora non veniva somministrato nessun vaccino. Più del 92% dei soggetti che avevano ricevuto MenACWY-CRM197 a 2, 3 e 4 mesi mostrava un titolo di attività battericida sierica $\geq 1:4$ per tutti e quattro i sierogruppi. Con la schedula 2, 4 e 6 mesi, si ottenevano risultati simili per i sierogruppi C, W-135 e Y, mentre la proporzione di soggetti con titolo di attività battericida $\geq 1:4$ per il sierogruppo A era leggermente inferiore (81%).

Dopo immunizzazione a 2 e 4 mesi, almeno l'84% dei soggetti aveva raggiunto titoli anticorpali protettivi per i sierogruppi C, W-135 e Y, e il 60-66% per il sierogruppo A. Per tutte le schedule si verificava un decremento del titolo medio geometrico dell'attività battericida sierica dal 12° mese; ma in seguito a una dose di richiamo a 12 mesi, si raggiungevano livelli anticorpali protettivi in almeno il 95% di lattanti contro 3 dei 4 sierogruppi e nell'84% contro il sierogruppo A, mostrando, pertanto, la presenza di memoria immunologica.

Nei lattanti le reazioni locali in sede di iniezione erano risultate sovrapponibili tra i soggetti che avevano ricevuto il ciclo primario di MenACWY-CRM197 o MenC (dolore post-immunizzazione di grado 3 nel 2% e nel 4% rispettivamente). Una temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ era stata osservata nel 2% dei soggetti che avevano ricevuto MenACWY-CRM197 e nel 4% di quelli che avevano ricevuto MenC.

In un recente studio effettuato su adolescenti, la somministrazione del vaccino tetravalente MenACWY-CRM197, da solo o in concomitanza con il vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare, ha dimostrato una buona risposta immunologica verso tutti i sierotipi contenuti nel vaccino, senza interferenze con la risposta immunitaria verso il vaccino dTpa. Il vaccino è risultato ben tollerato e immunogeno in adolescenti e giovani adulti, fornendo una protezione nei confronti dei quattro sierogruppi di *N. meningitidis* contenuti [25].

In uno studio di fase II, condotto negli Stati Uniti, 616 bambini sani (di età compresa tra 2 e 10 anni) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una dose del vaccino sperimentale MenACWY-CRM197 o Menomune®, un vaccino meningococcico polisaccaridico tetravalente. L'immunogenicità dei due vaccini è stata valutata tramite l'attività sierica battericida mediata dal complemento (hSBA) 1 e 12 mesi dopo la vaccinazione. A un mese dalla vaccinazione un numero significativamente superiore di soggetti appartenenti al gruppo MenACWY-CRM197 raggiungeva un titolo hSBA $\geq 1:4$. Dodici mesi dopo la vaccinazione, un numero significativo di soggetti nel gruppo di MenACWY-CRM197 rispetto al gruppo Menomune® mostrava un titolo hSBA $\geq 1:4$ per i sierogruppi A (28% *vs* 19%), C (68% *vs* 53%), W (93% *vs* 49%) e Y (86% *vs* 38%). Questi dati dimostrano che MenACWY induce una immunogenicità statisticamente superiore al vaccino po-

lisaccaridico nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni. Inoltre MenACWY-CRM197 ha determinato risposte immunitarie robuste e persistenti per almeno un anno dopo la vaccinazione [26].

Uno studio condotto su adolescenti (11-18 anni) ha comparato la sicurezza e l'immunogenicità di MenACWY-CRM197 rispetto a MenACWY-D (Menactra®).

Sono state valutate le reazioni locali e sistemiche fino a 7 giorni dopo la vaccinazione e tutti gli eventi avversi significativi.

L'immunogenicità è stata valutata un mese dopo la vaccinazione, utilizzando l'attività sierica battericida mediata dal complemento (hSBA). La superiorità statistica è stata valutata sulle differenze tra i gruppi nella proporzione di soggetti con un titolo hSBA $\geq 1:8$ e del titolo medio geometrico (GMT). Un mese dopo la vaccinazione una percentuale maggiore di soggetti vaccinati con MenACWY-CRM raggiungeva un titolo hSBA $\geq 1:8$ per i sierogruppi A, W-135, e Y, mentre era sovrapponibile per C, rispetto ai soggetti vaccinati con Menactra®. Per tutti i sierogruppi, un mese dopo la vaccinazione i valori di GMTs erano più elevati dopo vaccinazione con Men ACWY-CRM. Entrambi i vaccini sono risultati ben tollerati per le reazioni sistemiche. Nessun evento avverso grave è stato valutato come correlato al vaccino nel corso dello studio [27].

Maggiori difficoltà sono state incontrate nello sviluppo del vaccino contro il meningococco B, del quale si sta completando la fase di sperimentazione e si è in attesa della registrazione europea. Il polisaccaride del sierogruppo B risulta scarsamente immunogeno e, rispetto ai polisaccaridi degli altri sierogruppi, presenta analogie strutturali con glicoproteine dell'organismo umano (acido sialico dei tessuti fetali). A causa della suddetta cross-reattività, la presenza di tale polisaccaride nel vaccino potrebbe causare tolleranza immunologica oppure una reazione autoimmune.

La ricerca si è quindi focalizzata su approcci alternativi, basati sull'uso di antigeni proteici. L'utilizzo di proteine della membrana esterna (OMV) è risultato efficace per il controllo di epidemie causate da ceppi omologhi a quello del vaccino (come l'epidemia clonale in Nuova Zelanda del 2000), ma, a causa della variabilità antigenica, l'attività battericida indotta dal vaccino è ceppo-specifica (diretta solo contro il ceppo omologo, da cui l'antigene stesso deriva). L'utilizzo dei vaccini OMV è pertanto efficace per il

controllo di epidemie causate da un ceppo predominante [28,29].

Un nuovo approccio, definito *Reverse Vaccinology* [30], partendo dal sequenziamento del genoma del meningococco B, ha permesso di identificare e includere nel vaccino quattro nuove proteine comuni alla maggior parte dei ceppi di meningococco B. Il vaccino contiene quindi quattro componenti coinvolte nella sopravvivenza del batterio:

- fHbp (*factor H binding protein*): legando il fattore H, protegge il batterio dall'azione del complemento;
- NHBA (*Neisserial Heparin Binding Antigen*): legando l'eparina alla superficie cellulare, protegge dall'azione del complemento;
- NadA (*Neisserial Adhesin A*), importante per l'adesione alle cellule e la successiva invasione del meningococco;
- OMV che contengono antigeni multipli tra cui PorA, proteina canale della membrana esterna.

Il 23 dicembre 2010 la documentazione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino anti-meningococcico B è stata sottoposta alla valutazione dell'EMA (*European Medicines Agency*).

In un recente studio di Gossger e collaboratori [31] sono stati arruolati in Europa (UK, Italia, Germania, Repubblica Ceca, Belgio, Spagna) 1885 lattanti di 2 mesi di età per valutare l'immunogenicità e la tollerabilità del vaccino multicomponente contro MenB (4CMenB) somministrato con o senza le vaccinazioni di routine (esavalente + pneumococco eptavalente) con diverse schedule: concomitante (4CMenB + routine a 2, 4 e 6 mesi), accelerata (4CMenB + routine a 2, 3 e 4 mesi) o intercalata (4CMenB a 2, 4 e 6 mesi + routine a 3, 5 e 7 mesi). Il gruppo di controllo riceveva le vaccinazioni di routine a 2, 3 e 4 mesi.

Sono stati scelti tre ceppi di meningococco B (ceppi 44/76-SL, 5/99 e NZ98/254) per valutare il contributo individuale di tre componenti del vaccino (fHbp, NadA, OMV). Per il quarto componente, NHBA, è stato valutato il titolo anticorpale ELISA.

In seguito a tre dosi di 4CMenB, il 99% dei soggetti raggiungeva un titolo protettivo verso i ceppi 44/76-SL e 5/99; il 79-86% dei soggetti mostrava titolo protettivo verso il ceppo NZ98/254. Inoltre le risposte ai vaccini di routine somministrate con 4CMenB sono risultate non inferiori ai vaccini di routine da soli per tutti gli antigeni tranne che per la pertattina e per il sierotipo pneumococcico 6B.

Per quanto riguarda le reazioni locali, meno dell'1% dei soggetti vaccinati ha mostrato eritema, gonfiore o indurimento in sede vaccinale di grado severo; tuttavia il 12-16% ha presentato dolore di grado severo dopo somministrazione di 4CMenB (scheda concomitante o accelerata) verso l'1-3% dei soggetti che avevano ricevuto le vaccinazioni di routine. La febbre ($\geq 38^\circ\text{C}$) è stata descritta nell'80% dopo scheda concomitante, nel 76% dopo scheda accelerata, nel 71% dopo scheda intercalata rispetto al 51% nel gruppo di controllo. Il vaccino 4CMenB è risultato meno reattogenico se somministrato separatamente ai vaccini di routine. Non è stato dimostrato un aumentato rischio di convulsioni febbrili.

Nel primo anno di vita il vaccino coniugato contro il MenB si è dimostrato immunogenico e ben tollerato e ha mostrato una minima interferenza con le vaccinazioni di routine.

In uno studio randomizzato effettuato su 1.631 adolescenti cileni per valutare l'immunogenicità e la tollerabilità di 4CMenB, la somministrazione di due dosi di vaccino (a distanza di 6 mesi) determinava titoli protettivi nel 99-100% dei soggetti [32]. I tassi di reazioni locali e sistemiche erano simili tra dosi successive di 4CMenB, più elevati rispetto al gruppo placebo. Le reazioni più frequenti risultavano il dolore in sede di iniezione (nell'86% dopo 4CMenB *vs* 60% dopo placebo), il malessere (51% *vs* 30%) e la febbre (4% *vs* 2%).

Attualmente un altro vaccino antimeningococcico B, contenente due varianti (rLP2086) di fHbp (*factor H binding protein*) è in fase avanzata di sperimentazione: tale vaccino bivalente si è dimostrato immunogenico e ben tollerato in un'elevata proporzione di adulti e adolescenti [33,34].

VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA: SITUAZIONE ATTUALE E PROSPETTIVE FUTURE

Il vaccino meningococcico coniugato contro il meningococco C si è dimostrato sicuro, immunogenico ed efficace in tutte le età. Nei Paesi che hanno condotto una vaccinazione di massa contro il sierogruppo C con differenti schedule, si è assistito a una rilevante riduzione della malattia invasiva sostenuta da questo sierogruppo [35].

La dinamicità dell'epidemiologia di *Neisseria meningitidis* dimostrata dal recente

aumento dei casi di malattia meningococcica sostenuti da sierogruppi non B-non C comporta la necessità di avere un vaccino multivalente in grado di proteggere individui di ogni età contro più sierogruppi possibili.

La variabilità di *Neisseria meningitidis* dipende principalmente da diversi fattori, quali i viaggi internazionali, che facilitano la circolazione di ceppi patogeni di meningococco all'interno di uno stesso Paese o tra Paesi diversi [36] e il fenomeno del *capsular switching*, meccanismo utilizzato dal batterio per modificare il proprio fenotipo, passando da un sierogruppo a un altro. Esempio di *capsular switching* è il sierogruppo W-135, emerso in seguito al pellegrinaggio a La Mecca del 2000, che risulta geneticamente correlato a un ceppo C particolarmente virulento [37].

Negli anni futuri, la diffusione e l'inclusione del vaccino tetravalente coniugato ACWY in nuove strategie vaccinali, quali la vaccinazione universale dei lattanti, la vaccinazione *booster* di vari gruppi di età e la vaccinazione dei viaggiatori, potrebbero fornire una ampia protezione anche nei confronti dei sierogruppi emergenti di meningococco con significativi benefici di sanità pubblica.

Per quanto riguarda il sierogruppo B, prevalente nella maggior parte dei Paesi che hanno introdotto il vaccino anti-meningococcico C, il vaccino, non ancora disponibile, rappresenterà una pietra miliare nella lotta contro il meningococco. Negli anni a venire si potranno valutare l'efficacia del vaccino anti-meningococcico B sulla diversa distribuzione geografica dei ceppi patogeni, sul tasso di portatori sani di *N. meningitidis* e l'eventuale comparsa di mutanti.

L'imminente avvio della sperimentazione di fase 3 di un nuovo vaccino pentavalente che comprende i 5 ceppi responsabili di oltre il 90% delle forme invasive sostenute da *N. meningitidis* potrà contribuire a vincere la battaglia contro la malattia meningococcica, rendendo al tempo stesso più semplici i problemi inerenti all'organizzazione della relativa campagna vaccinale.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27: B51-B63
- Martinez AI, Dominguez A, Oviedo M, et al. Changes in the evolution of meningococcal disease, 2001-2008, Catalonia (Spain). *Vaccine* 2009; 27: 3496-8
- Lala HM, Mills GD, Barratt K, et al. Meningococcal disease deaths and the frequency of antibiotic administration delays. *J Infect* 2007; 54: 551-7
- Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 184-91
- Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, et al. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 967-79
- Rosestein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88
- Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853-61
- Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 665-71
- SIMI. Sistema Informatizzato delle Malattie Infettive. Disponibile all'indirizzo: <http://www.simi.iss.it/>
- European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance (EU-IBIS) Network. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2006. London: Health Protection Agency, 2007. Disponibile all'indirizzo http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibis/documents/2006_meningo.pdf (ultimo accesso aprile 2012)
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116: 496-505

12. Price A. Meningococcal vaccines. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2009-14
13. Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT, et al. A review of vaccine research and development: meningococcal disease. *Vaccine* 2006; 24: 4692-700
14. Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 314
15. Bilukha O, Messonnier N, Fischer M. Use of meningococcal vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 371-6
16. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 142-64
17. Baraldo K, Mori E, Bartoloni A, et al. Combined conjugate vaccines: enhanced immunogenicity with the N19 polyepitope as a carrier protein. *Infect Immun* 2005; 73: 5835-41
18. Sáfadi MAP, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(3 Suppl): S35-S44
19. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in UK: a success story. *Vaccine* 2001; 20 Suppl 1: S58-S67
20. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365-6
21. Maiden MC, Stuart JM, UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829-31
22. Menactra. Summary of Product Characteristics. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis; 2007
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1391-2
24. Snape MD, Perret KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controller trial. *JAMA* 2008; 299: 173-84
25. Gasparini R, Conversano M, Bona G, et al. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 537-44
26. Black S, Klein NP, Shah J, et al. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010; 28: 657-63
27. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e1-e10
28. Holst J. Strategies for development of universal vaccines against meningococcal serogroup B disease: the most promising options and the challenges evaluating them. *Hum Vaccin* 2007; 3: 290-4
29. Holst J, Feiring B, Naess LM, et al. The concept of 'tailor-made,' protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccine* 2005; 23: 2202-5
30. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genoma-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001; 19: 2688-91
31. Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tollerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules. A randomized controlled Study. *JAMA* 2012; 307: 573-82
32. 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: 617-24
33. Panatto D, Amicizia D, Lai PL, et al. *Neisseria meningitidis* group B vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 1337-51
34. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010; 362: 1511-20
35. Chiappini E, Venturini E, Bonsignori F, et al. Serogroup C *Neisseria meningitidis* invasive infection analysis of the possible vaccination strategies for a mass campaign. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1609-14
36. Wilder-Smith A. Meningococcal vaccine in travelers. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 454-60
37. Davidsen T, Tønjum T. Meningococcal genome dynamics. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 11-22