

HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
DELLA VACCINAZIONE
CONTRO MENINGOCOCCO B

AUTHORS' AFFILIATIONS

Maria Luisa di Pietro, Stefano Capri, Flavia Kheiraoui, Chiara deWaure, Gianluigi Quaranta, Andrea Poscia, Maria Lucia Specchia, Maria Assunta Veneziano, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato, AnnaMaria Ferriero, Agostino Mancuso, Alessandro Miglietta, Monika Delon, Mufida Alicevc
Per il Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giuseppe La Torre

Per il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Simona Fantoni, Alessia Bianchi

Per Novartis Vaccines and Diagnostics

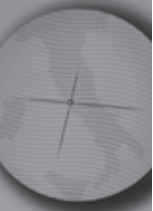
SI RINGRAZIANO PER IL CONTRIBUTO SCIENTIFICO

Prof. Roberto Gasparini

Università degli Studi di Genova

Prof.ssa Chiara Azzari

Università degli Studi di Firenze

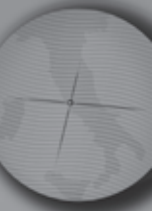


QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 13

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Indice

	INTRODUZIONE	
	INTRODUZIONE AL REPORT HTA DI BEXSERO	
	<i>Flavia Kheiraoui, Maria Luisa di Pietro</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA E BURDEN OF DISEASE DELLE INFEZIONI DA MENINGOCOCCO B IN EUROPA E IN ITALIA	
	<i>Chiara de Waure, Gianluigi Quaranta, Andrea Poscia, Alessandro Miglietta, Maria Luisa Di Pietro</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	COSTI DELLA MENINGITE MENINGOCOCCICA	
	<i>Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano</i>	25
3	CAPITOLO 3	
	LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE DA MENINGOCOCCO	
	<i>Francesco Di Nardo, Chiara de Waure, Monika Delon, Maria Luisa Di Pietro</i>	34
4	CAPITOLO 4	
	IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA MENINGOCOCCO B: DATI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DELLE TERAPIE ATTUALMENTE IMPIEGATE	
	<i>Chiara Cadeddu, Mufida Alicevjc, Maria Luisa Di Pietro</i>	48
5	CAPITOLO 5	
	BEXSERO®: IL VACCINO MULTICOMPONENTE CONTRO IL MENINGOCOCCO B	
	<i>Simona Fantoni, Alessia Bianchi</i>	59
6	CAPITOLO 6	
	VALUTAZIONE ECONOMICA DI BEXSERO	
	<i>Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano, Chiara de Waure</i>	68
7	CAPITOLO 7	
	IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE DELLA DIFFUSIONE E DELLA SOMMINISTRAZIONE DELLA VACCINAZIONE CONTRO IL MENINGOCOCCO B	
	<i>Maria Lucia Specchia, Emanuela Lovato, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Agostino Mancuso, Flavia Kheiraoui, Giuseppe La Torre, Maria Luisa Di Pietro</i>	80
8	CAPITOLO 8	
	ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTIMENINGOCOCCO B	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	105
9	CAPITOLO 9	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Maria Luisa di Pietro</i>	113



QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 13

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Introduzione al Report HTA di Bexsero

Flavia Kheiraoui, Maria Luisa di Pietro

Lo sviluppo di tecnologie innovative ha assunto, negli ultimi anni, un' importanza cruciale per i sistemi sanitari. Le nuove tecnologie quali farmaci, vaccini, dispositivi, strumenti diagnostici e procedure chirurgiche, hanno apportato benefici rilevanti per i pazienti, consentendo un miglioramento anche in termini di efficacia, efficienza e qualità di trattamento; questo ha determinato per i decision makers la necessità di assicurare cure innovative e di alta qualità e la necessità di gestire tali esigenze con una sempre maggiore limitatezza di risorse, salvaguardando i principi di equità di accesso e possibilità di scelta dei pazienti/cittadini.

L'Health Technology Assessment (HTA), sviluppato a supporto delle decisioni relative all'allocazione delle risorse economiche [1] si occupa di valutare gli aspetti medici, economici, organizzativi, etici e sociali dell'introduzione, implementazione o dismissione di tecnologie o interventi sanitari, analizzando tutti gli aspetti che possono essere influenzati dalla tecnologia in studio, ma anche tutti quelli che possono influenzarne l'impiego e i relativi risultati [2].

L'HTA, con la sua multidisciplinarietà, rappresenta un processo sistematico, rigoroso e riproducibile di valutazione, accessibile e validato, in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale [3,4].

I principi e i metodi dell'HTA sono ampiamente diffusi e applicati in campo internazionale e nazionale e sono stati ormai recepiti anche nell'ambito della Sanità Pubblica, come dimostrato anche dal testo del nuovo Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale.

Il vaccino multicomponente contro il meningococco B è il primo vaccino ad ampia protezione indicato per la prevenzione della malattia meningococcica invasiva causata dal sierogruppo B con l'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa e in Italia [5], sviluppato per proteggere i lattanti, i bambini, gli adolescenti e gli adulti dalla malattia

invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo B [6].

Neisseria meningitidis è la causa maggiore di meningite batterica e di setticemie fulminanti. A causa della rapidità del suo esordio, la malattia meningococcica è associata a letalità significativa nonostante la disponibilità di antibiotici e di terapie intensive [7,8] e può comportare anche gravi complicanze.

La malattia meningococcica, che ha un'incidenza compresa tra lo 0,2 e il 14/100.000 nei Paesi industrializzati [9] con un tasso più alto nei bambini e negli adolescenti, è causata da uno dei sei maggiori sierogruppi (A, B, C, W135, X e Y).

La disponibilità di vaccini diretti verso quattro sierogruppi, A, C, W135 e Y e la messa in atto di programmi di vaccinazione nei bambini piccoli e negli adolescenti ha permesso la riduzione del numero di casi di malattia meningococcica.

OBIETTIVO DEL PROGETTO DI HTA

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di sviluppare un Report di HTA del vaccino multicomponente contro il meningococco B autorizzato alla commercializzazione con il nome di Bexsero®.

METODOLOGIA

Il Report è stato realizzato dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Sanità Pubblica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, che ha prodotto una analisi multidisciplinare utilizzando l'approccio sistematico e strutturato dell'HTA. Il Report è stato presentato ad alcuni esperti di Sanità Pubblica, per la presentazione e condivisione delle finalità della valutazione oggetto di questo Report, che hanno fornito

indicazioni utili all' orientamento da seguire nella scelta e nella sintesi delle evidenze raccolte a supporto della valutazione

Il Report è strutturato nei seguenti 8 capitoli:

- Epidemiologia e burden of disease delle infezioni da meningococco B in Europa e in Italia;
- Costi della meningite meningococcica;
- La prevenzione delle malattie da meningococco;
- Il trattamento delle infezioni da meningococco B: dati di efficacia e di sicurezza delle terapie attualmente impiegate;

- Il vaccino multicomponente contro il meningococco B;
- Valutazione economica di Bexsero;
- Implicazioni organizzative della diffusione e della somministrazione della vaccinazione contro il meningococco;
- Analisi etica in un processo di HTA del vaccino antimeningococco B;

E' stato inoltre redatto un capitolo contenente gli elementi chiave per i decisori per fornire una sintesi dei risultati a supporto delle decisioni operative.

Bibliografia

- [1] Jonsson E, Banta HD. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319:1293-- Busse R, Orvain J, Velasco M et al. Best practice in undertaking and reporting health technology assessment. *Int J Technol Assess Healthcare* 2002;18(2): 361-422. (Disponibile online da: http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/AboutHTA_Best_Practice_in_Undertaking_and_Reporting_HTAs.pdf.)
- [2] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. *The scientific basis of health services*. London: BMJ Publishing Group, 1996.
- [3] Battista RN, Hodge Mj. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999;160:1464-7
- [4] Banta D, Battista R, Gelband H, Jonsson E. *Health care technology and its assessment in eight countries*. Washington, DC: United States Congress, 1995
- [5] EMA, EPAR summary for the public Bexsero, 2013, Disponibile on line su http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Ultimo accesso 28 Gennaio 2013;
- [6] "Gazzetta Ufficiale n. 194 del 20 agosto 2013, Decreti e delibere di altre autorità - Agenzia Italiana del Farmaco; Determina 29 luglio 2013 Classificazione del medicinale per uso umano «Bexsero», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 698/2013). (13A06868) Pag. 70.
- [7] Novartis Vaccines. Bexsero® Summary of Product Characteristics, 2013
- [8] Visintin C, Mugglestone MA, Fields EJ, et al. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;3 40: c3209;
- [9] Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, et al. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch Dis Child* 2007; 92: 283 – 286;
- [10] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 (suppl 2): B51-B63.



Epidemiologia e burden of disease delle infezioni da meningococco B in Europa e in Italia

Chiara de Waure, Gianluigi Quaranta, Andrea Poscia, Alessandro Miglietta, Maria Luisa Di Pietro

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

La meningite è un'infezione delle membrane che avvolgono il cervello e il midollo spinale. La malattia è generalmente di origine infettiva e può avere un'eziologia batterica, virale o fungina. Il periodo di incubazione può variare a seconda del microorganismo responsabile dell'infezione e, nel caso della meningite batterica, è compreso tra i 2 e i 10 giorni [1]. La malattia è contagiosa solo durante la fase acuta dei sintomi e nei giorni immediatamente precedenti l'esordio [1].

Con riferimento alla meningite meningococcica, causata da *Neisseria meningitidis* (altrimenti detto meningococco) e oggetto del presente report, va osservato che i sintomi non sono diversi da quelli delle altre meningiti batteriche anche se, nel 10-20% dei casi, la malattia può presentare un decorso fulminante e portare alla morte in poche ore, anche quando si somministra una terapia antibiotica adeguata. I malati sono considerati contagiosi per circa 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica specifica. La contagiosità è considerata bassa ma, pur essendo i casi secondari osservati rari, il meningococco può, tuttavia, dare origine a focolai epidemici [1].

N. meningitidis è un batterio Gram-negativo, dotato di diversi fattori di virulenza comprendenti una capsula batterica con proprietà anti-fagocitarie, il lipopolisaccaride, un sistema di captazione del ferro, flagelli e proteasi IgA1 [2]. Il batterio è un ospite delle prime vie respiratorie ed è presente nel naso e nella gola di una proporzione rilevante della popolazione sana (dal 2 al 30%), nonostante i portatori non manifestino alcun sintomo [1].

Le infezioni da *N. meningitidis* colpiscono generalmente individui sani, soprattutto bambini

e giovani adulti, sotto forma di infezioni invasive severe. Tra queste, in particolare, si deve annoverare, oltre alla meningite, la setticemia fulminante con shock settico e le batteriemie isolate.

Si deve, tuttavia, ricordare che esistono alcune condizioni che agiscono come fattori predisponenti: tra queste, in particolare, alcuni polimorfismi genetici correlati a deficit del complemento e della properdina nonché difetti a carico del Toll-like receptor 4 che espongono a un aumentato rischio di meningiti batteriche acquisite in comunità, in particolare da *N. meningitidis* [3-5]. Anche il diabete mellito, l'alcolismo, l'età anziana (superiore a 60 anni) e l'immunodeficienza sono considerate condizioni favorevoli alle meningiti batteriche di origine comunitaria [3]. Peraltro, l'elevata incidenza di malattia meningococcica in individui HIV-positivi conferma che l'immunodeficienza rappresenta una condizione di aumentato rischio per questo tipo di infezioni [6-7].

È noto come la malattia presenti epidemiologicamente un andamento bimodale: mostra, infatti, un primo e più evidente picco d'incidenza in tenera età, colpendo i bambini molto piccoli e, successivamente, un secondo picco tra gli adolescenti e i giovani adulti. Le ragioni sono da ricercarsi nel fatto che il sistema immunitario dei bambini piccoli non è ancora sufficientemente maturo e nel contemporaneo calo della presenza degli anticorpi materni. In età adolescenziale, invece, sono la maggiore percentuale di soggetti che vivono la condizione di portatore sano e i loro stili di vita (ad esempio l'esposizione al fumo e la frequentazione di ambienti molto affollati) a spiegare il picco [8-11].

La trasmissione del batterio avviene per via respiratoria e il rischio di sviluppare la malattia sembra maggiore in persone che abbiano

acquisito l'infezione da poco, rispetto a chi è portatore da più tempo.

Esistono 12 diversi sierogruppi di meningococco, ma solo 5 (A, B, C, W 135 e Y) causano meningite e altre malattie gravi [1]. Tuttavia, recentemente, è stato riconosciuto come responsabile di diverse epidemie anche il sierogruppo X, principalmente nella cosiddetta "fascia della meningite" africana [12].

1.1 Fattori di rischio

I fattori che possono aumentare il rischio di meningite meningococcica sono di seguito elencati e illustrati [13].

- Età: i neonati sono a più alto rischio di sviluppare una meningite rispetto alle persone appartenenti agli altri gruppi di età.
- Ambiente: come tutte le malattie infettive, anche la meningite tende a diffondersi più rapidamente dove si riuniscono grandi gruppi di persone; gli studenti universitari che vivono in collegi e il personale militare sono ad aumentato rischio.
- Specifiche condizioni cliniche: vi sono malattie, farmaci e interventi chirurgici che possono indebolire il sistema immunitario e aumentare il rischio di meningite.
- Esposizione professionale: i microbiologi che sono regolarmente esposti agli agenti patogeni responsabili della meningite sono ad aumentato rischio.
- Viaggi: i viaggiatori che si recano nella "fascia della meningite" dell'Africa subsahariana potrebbero essere a rischio per la meningite meningococcica, specialmente durante la stagione secca; anche i viaggiatori che si recano in pellegrinaggio alla Mecca sono considerati a rischio.

Ai fattori di rischio sopra elencati meritano, inoltre, di essere aggiunti: il fumo e l'esposizione al fumo passivo [1,14], la presenza di altre infezioni delle prime vie respiratorie [1] e, come già precedentemente riportato, l'età anziana (superiore a 60 anni), il diabete mellito, l'alcolismo, l'immunodeficienza e alcuni polimorfismi genetici [3]. Si deve, infine, ricordare che, recentemente, è stato ipotizzato che anche alcune varianti dei geni

che influenzano la funzione dei componenti della risposta immunitaria innata e acquisita, in particolare quelli che codificano per l'IL-1 e per il TNF, siano associati alla suscettibilità dell'ospite alla malattia meningococcica [15].

1.2 Sintomatologia e diagnosi

Quando si manifesta la malattia, i sintomi all'inizio possono essere aspecifici e talvolta confusi con altre patologie: sonnolenza, cefalea, inappetenza. In genere, però, dopo 2-3 giorni peggiorano e compaiono nausea e vomito, febbre, pallore, fotosensibilità; tipiche la rigidità della nuca ("rigor nuchalis") e quella all'estensione della gamba.

Nei neonati alcuni di questi sintomi non sono molto evidenti e, più spesso, sono presenti un pianto continuo, maggiore irritabilità, inusuale sonnolenza e scarso appetito. A volte si nota, nei punti non ancora saldati completamente (le fontanelle), un rigonfiamento che può essere facilmente palpato [1].

La coltura del liquido cerebrospinale è stata finora considerata, in Italia, il riferimento diagnostico standard per la meningite batterica: l'isolamento batterico è, infatti, importante per l'effettuazione dei test di suscettibilità antimicrobica e per l'epidemiologia molecolare. Tuttavia, la coltura del liquor richiede almeno un giorno o più giorni e ha una limitata sensibilità. La PCR in tempo reale (RT-PCR – Real-Time Polymerase Chain Reaction) e la colorazione di Gram si sono rivelate altamente accurate nella diagnosi di meningite causata da *N. meningitidis*, oltre che da *S. pneumoniae* e da *H. influenzae*; inoltre, sono meno influenzate dalla presenza di eventuali antibiotici. In particolare, la PCR è risultata molto utile rispetto all'esame colturale: Drew et al., su un campione di 266 casi, hanno rilevato la positività della sola PCR rispettivamente nel 63% dei casi con sepsi e nel 69% dei casi di meningite [16]. Questa ultima metodica è utile soprattutto quando la terapia antibiotica sia già stata iniziata [17].

1.3 Letalità e complicanze della meningite meningococcica: panoramica generale

N. meningitidis può causare infezioni invasive severe, soprattutto in bambini e in giovani adulti. Tra queste, in particolare, si devono ricordare la meningite, ma anche la

setticemia fulminante con shock settico e le batteriemie isolate [18].

Anche se percepita come rara, la malattia meningococcica è ancora oggi la principale causa infettiva di decesso nell'infanzia [19]; la letalità della malattia è risultata variabile da Paese a Paese e pari, complessivamente, al 7,3% nel 2009, all'8,5% nel 2008, all'8,1% nel 2007 e al 7,7% nel 2006. Ai fini della valutazione in oggetto si è fatto riferimento al valore del 9% riportato per le infezioni da *N. meningitidis* di tipo B in Italia [20]. La meningite rappresenta l'espressione clinica più comune, con una frequenza pari all'80-85% di tutti i casi di malattia meningococcica; nella metà circa di questi casi è presente simultaneamente la sepsi [19-20].

La malattia può avere complicazioni anche gravi, con danni neurologici permanenti, come la perdita dell'udito, della vista, della capacità di comunicare o di apprendere, problemi comportamentali e danni cerebrali e la paralisi. Tra le complicanze non neurologiche sono possibili danni renali e alle ghiandole surrenali, con conseguenti squilibri ormonali [1].

Le sequele delle malattie meningococciche sono estremamente gravose. Con riferimento alle meningiti meningococciche da sierogruppo B le principali complicanze sono rappresentate da (Tabella 1):

- necrosi e cicatrici a livello cutaneo: possono interessare da poco più dell'1% dei soggetti [21-22] a quasi il 49% [23],
- amputazioni, riscontrate in una percentuale variabile dallo 0,6% [21] al 9% [23],
- perdita dell'udito, rilevata nell'1,9-3,1% dei casi [21-22, 24],
- artrite che colpisce il 2,4-3,4% dei bambini affetti [22],
- problemi del linguaggio che si riscontrano nel 3,8% dei casi [24],
- disfunzioni cognitive che interessano dall'1,5% dei soggetti a oltre il 20% [22],
- disturbi visivi che possono riscontrarsi nello 0,4% dei casi [24],
- convulsioni o epilessia, sequela che si registra in una quota variabile dal 2% dei casi [24] al 5,1% [22],

TABELLA 1

PROBABILITÀ DI SVILUPPO DELLE COMPLICANZE: PANORAMICA DELLA LETTERATURA		
TIPO DI SEQUELA	FREQUENZA	REFERENCE
CICATRICI CUTANEE	1,2-48,9%	Erickson 1998: 1,2% (2 su 158 pazienti) Buysse 2009: 48,9% (43 su 88 pazienti)
NECROSI CUTANEE	1,5%	Gottfredsson 2011: 1,5% (4 su 261 pazienti)
AMPUTAZIONI	0,6-9%	Erickson 1998: 0,6% (1 su 158 pazienti) Viner 2012: 1% (3 su 239 pazienti) Buysse 2009: 9% (7 su 78 pazienti)
PERDITA DELL'UDITO	1,9-3,1%	Erickson 1998: 1,9% (3 su 158 pazienti) Gottfredsson 2011: 3,1% (8 su 261 pazienti) Viner 2012: 2% (6 su 245 pazienti)
ARTRITE	2,3-3,4%	Gottfredsson 2011: 2,3% (6 su 261 pazienti) e 3,4% (2 su 59* pazienti)
INSUFFICIENZA RENALE ACUTA	1,9%	Gottfredsson 2011: 1,9% (5 su 261 pazienti)
DISFUNZIONI COGNITIVE	1,5-23,7%	Gottfredsson 2011: 1,5% (4 su 261 pazienti) e 23,7% (14 su 59* pazienti)
CECITÀ	0,4%	Viner 2012: 0,4% (1 su 239 pazienti)
PROBLEMI DI LINGUAGGIO	3,8%	Viner 2012: 3,8% (9 su 239 pazienti)
EPILESSIA/CONVULSIONI	2-5,1%	Viner 2012: 2% (5 su 239 pazienti) Gottfredsson: 5,1% (3 su 59* pazienti)

*Per la parte prospettica dello studio di Gottfredsson si fa riferimento a 59 pazienti invece che a 70 perchè è stata richiesta all'autore la distinzione tra i soggetti arruolati random e non.

- problemi motori che si espletano in diverse forme e sono più difficili da codificare.

Uno studio retrospettivo, condotto in Nuova Zelanda su 21 bambini che hanno riportato sequele a seguito della malattia meningococcica, ha dimostrato che sono stati necessari 117 interventi in un periodo di 12 anni; le procedure chirurgiche hanno riguardato principalmente l'innesto autologo di pelle e la gestione delle complicanze necrotiche successive alla porpora fulminante secondaria alla sepsi meningococcica. In 9 dei 21 bambini (43% dei casi) è stato necessario effettuare delle amputazioni [25]. I dati riportati mettono in risalto l'importante problema correlato alla sepsi meningococcica e alla porpora fulminante, nei confronti delle quali è indispensabile evitare qualsiasi ritardo diagnostico, da qui l'importanza di introdurre in maniera più diffusa test diagnostici a rapida risposta, per evitare i decessi e per ridurre al minimo le possibili complicanze, come le disabilità fisiche correlate ad amputazioni, le cicatrici e la crescita ossea anormale [26].

Un altro studio, pubblicato negli Stati Uniti, ha concluso che, pur essendo la porpora fulminante una malattia non frequente dell'infanzia, anche se causata nel 78% dei casi da *N. meningitidis*, i bambini che sopravvivono presentano generalmente sequele devastanti; inoltre il trattamento ricostruttivo richiede un approccio multidisciplinare, che coinvolge più specialità [27].

2. I DATI EPIDEMIOLOGICI INTERNAZIONALI

La malattia meningococcica invasiva è ampiamente diffusa ed è una patologia complessa che colpisce tutte le fasce di età. Il suo onere economico è di notevole importanza per la Sanità Pubblica, non solo nella regioni epidemiche, ma anche in zone con forme sporadiche della malattia [28-29].

Con l'introduzione dei vaccini contro i sierogruppi A, C, W135 e Y, il sierogrupo B ha assunto un'importanza crescente in regioni come l'Europa, l'America Latina e l'America del Nord, come è possibile vedere nella figura 1. Epidemie da *N. meningitidis* sierogrupo B sono state riportate già verso la metà del XX secolo in Islanda e in Norvegia [30] e in Turchia [31] così come a Cuba [32].

Queste epidemie sono state seguite da altre in Cile [33], in Brasile [34], nei Paesi Bassi [35], in Belgio [36] e in Nuova Zelanda [37]. Dal 1990, sono stati segnalati focolai localizzati anche in Oregon, Stati Uniti [38]. In Francia, nel Dipartimento della Senna Marittima, una situazione iperendemica è stata segnalata dal 2003 ed attribuita al sierogrupo B ST32 (ET 5) [39], dominante anche in Oregon [40]. A ciò si deve aggiungere l'importanza crescente del sierogrupo B in Europa e in America del Nord, con un aumento relativo dei casi imputabili a tale sierogrupo rispetto al C nell'ultimo decennio [41-42]; peraltro, recenti studi in Asia hanno anche segnalato questo sierogrupo come prevalente in Taiwan e Giappone [43-44].

Il meningococco rappresenta la principale causa di meningite e di sepsi severe nei bambini e nei giovani adulti [45], in particolare nei Paesi ad alto reddito [46].

In Europa il sierogrupo B è, attualmente, la causa più importante di meningite batterica infantile e di setticemia [47-49]. Infatti, sia in Europa che nel Nord America, gli attuali responsabili della maggior parte dei casi sono il meningococco di sierogrupo B e C, che hanno generato epidemie in Spagna nel triennio 1995-97 e in Canada negli anni 1992-93 [50].

La distribuzione dei maggiori sierogruppi del meningococco e, in particolare, delle epidemie causate dal sierogrupo B è mostrata nella figura 2.

N. meningitidis continua ancora oggi a essere una minaccia in tutto il mondo come è dimostrato dalla persistenza di grandi epidemie da sierogrupo A in Africa, l'emergere dei sierogruppi Y, X e W135 in differenti regioni nelle passate decadi e, soprattutto, la persistenza di malattie causate dai sierogruppi B e C in molte nazioni industrializzate [51-54]. Peculiare è l'andamento epidemiologico dinamico e ciclico delle infezioni da *N. meningitidis*. Il meningococco, infatti, oltre ad avere una distribuzione geograficamente diversificata, può anche mostrare un'alternanza nel tempo dei diversi sierogruppi.

L'incidenza della malattia meningococcica può variare molto nelle diverse aree geografiche: da rara fino a superare, annualmente, i 1.000 casi per 100.000 abitanti [51-52, 55-57].

I tassi di malattia meningococcica sono più alti nei bambini (in relazione al calo della protezione anticorpale materna) [58-59].

La letalità è significativa (secondo alcune statistiche, si arriva fino al 14% dei casi)

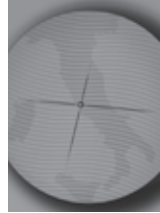


FIGURA 1

INCIDENZA (PER 100.000) DELLA MALATTIA MENINGOCOCCICA PER SIEROGRUPPO DAL 1994 AL 2007 [40]

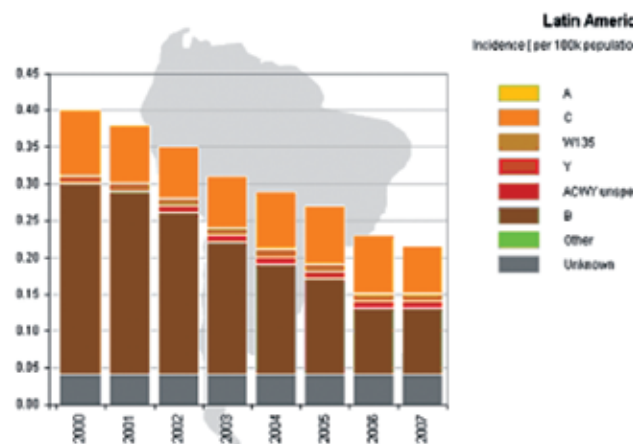
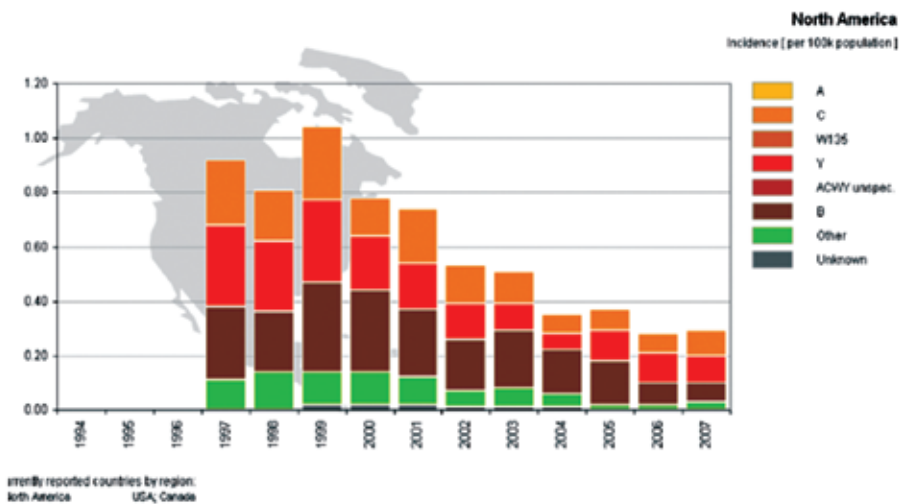
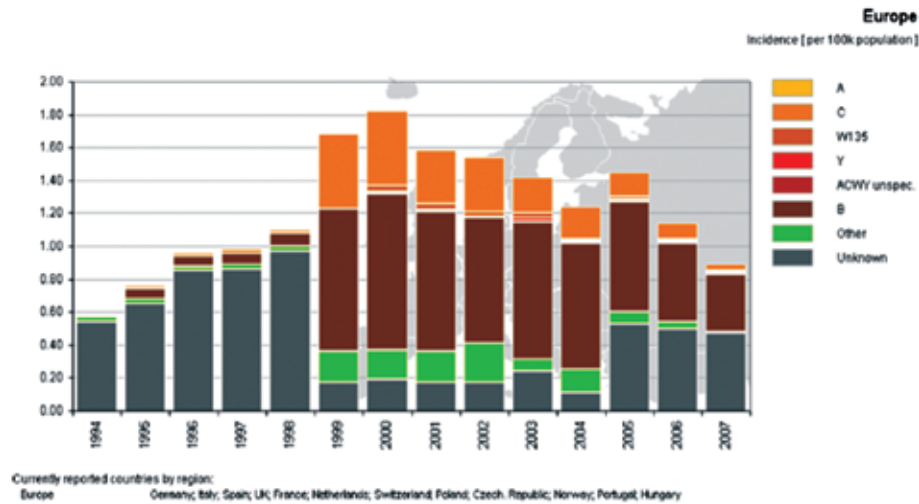
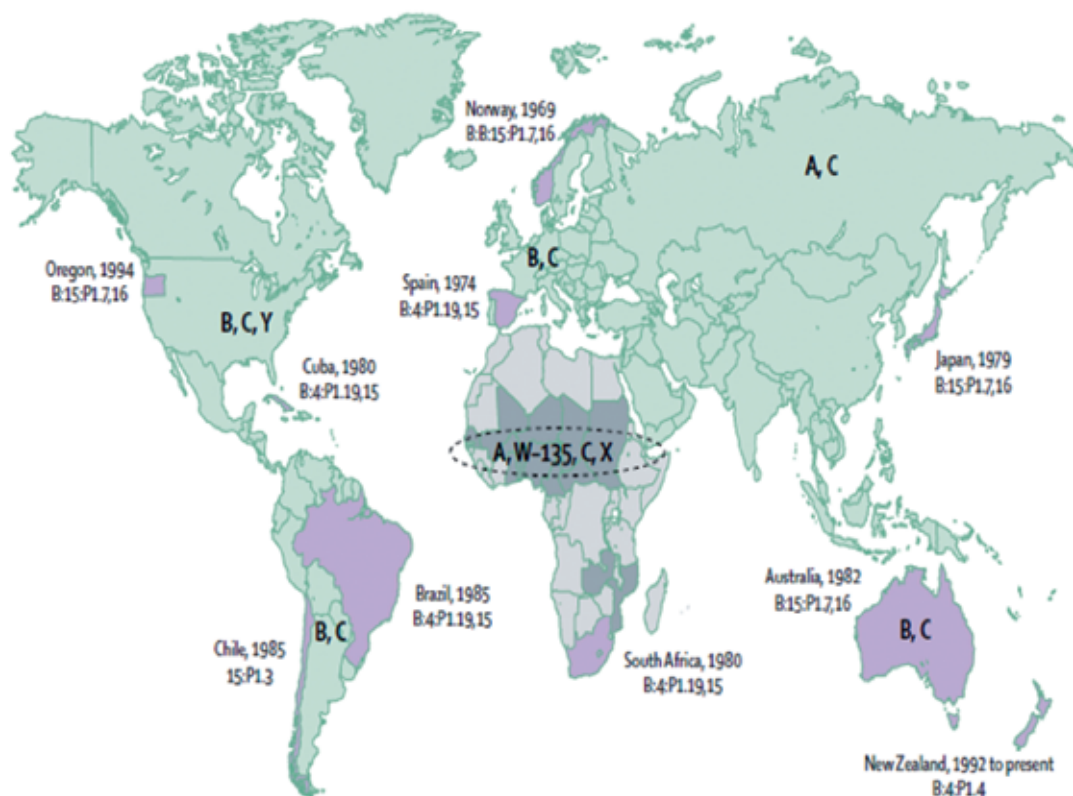


FIGURA 2

DISTRIBUZIONE MONDIALE DEI MAGGIORI SIEROGRUPPI DI *N. MENINGITIDIS* E DELLE EPIDEMIE CAUSATE DA *N. MENINGITIDIS* SIEROGRUPPO B [45]



soprattutto nella forma fulminante e, tra i pazienti che guariscono, un 10-15% va incontro a conseguenze permanenti [50]. Inoltre, sempre nei bambini, la letalità sembra essere superiore: in una review relativa ai ricoveri ospedalieri, è stato riportato un valore pari al 20% nei bambini affetti dalla malattia [60].

In studi di popolazione comprendenti tutte le età, la letalità generale per malattia meningococcica è risultata pari a circa il 7-8% con differenze in funzione del sierogruppo e delle manifestazioni cliniche [19, 61-62].

2.1 Distribuzione dei diversi sierogruppi di *N. meningitidis* in Europa

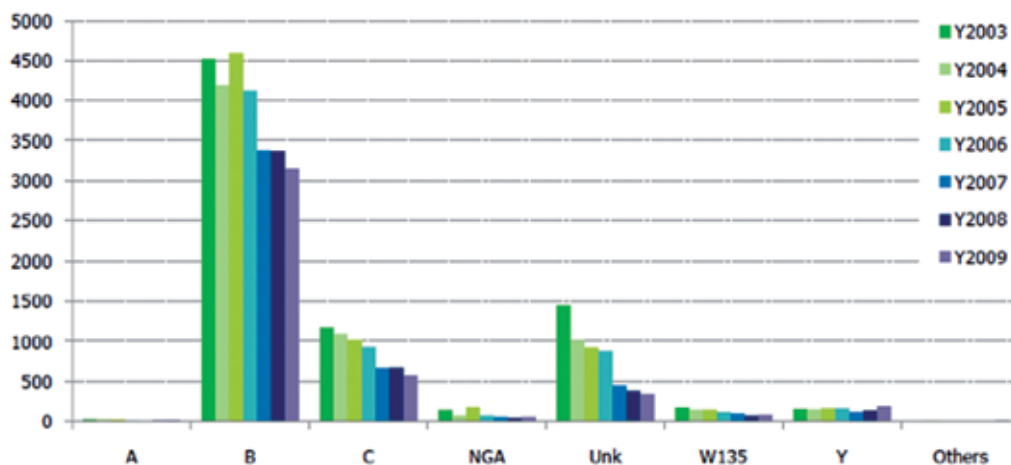
La distribuzione dei diversi sierogruppi nei casi diagnosticati in laboratorio tra il 2003 e il 2009 in Europa è mostrata nella figura 3, tratta dal report di sorveglianza delle malattie batteriche invasive dell'ECDC [20]. Il report in questione è stato prodotto dall'ECDC Vaccine-

preventable Diseases Group ed è il risultato delle attività di sorveglianza condotte nei Paesi dell'Unione Europea a partire dal 1999, anno in cui è stato fondato il network EU-IBIS che ha raccolto dati fino al 2007. Dal 2007 in poi, il coordinamento del network è stato trasferito all'ECDC e la raccolta dei dati avviene attraverso lo European Surveillance System (TESSy). Partecipano a oggi al network le 27 nazioni dell'Unione Europea e l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.

Nel corso del tempo si è assistito a una certa tendenza alla riduzione del numero di casi, più evidente per i sierogruppi C e B, sempre comunque responsabili del maggior numero di infezioni. Ciò può essere dovuto alle note fluttuazioni epidemiologiche, caratteristica intrinseca del meningococco, come alla implementazione di campagne vaccinali per il gruppo C. La distribuzione degli altri sierogruppi è rimasta sostanzialmente immutata, per quanto la figura mostri un aumento di quelli imputabili al sierogruppo Y. In generale la qualità dei dati

FIGURA 3

DISTRIBUZIONE DEI SIEROGRUPPI DI *N. MENINGITIDIS* TRA I CASI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA DIAGNOSTICATI IN LABORATORIO NEI PAESI DELL'EU/EEA CON REPORT CONSISTENTI ANNI 2003-2009 (N = 41.745) [20]



Contributing countries: Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Malta, Norway, Poland, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

è migliorata nel corso degli anni e il numero di casi da sierogruppo sconosciuto si è ridotto dal 19% nel 2003 al 6% nel 2009 [20] grazie a una maggiore attenzione da parte dei sistemi di sorveglianza nazionali e all'adozione di nuove tecniche di tipizzazione.

Nella tabella 2 sono presentati i casi di malattia meningococcica invasiva, espressi sia sotto forma di tassi che in numero assoluto, per singolo Paese e per anno, nel periodo compreso tra il 1999 ed il 2009. Per la maggior parte delle nazioni il tasso di notifica presenta un picco tra il 1999 e il 2003. Il Belgio, la Danimarca, l'Irlanda, i Paesi Bassi, la Spagna e il Regno Unito hanno riportato i tassi di notifica più alti; i dati in Finlandia, Irlanda, Paesi Bassi e Regno Unito mostrano una consistente riduzione nel periodo esaminato. Si deve, comunque, evidenziare che i dati riportati, unitamente ai relativi trend temporali, devono essere analizzati e interpretati con molta cautela, considerando che sono avvenuti diversi cambiamenti nei metodi di raccolta dei dati e di sorveglianza tra gli Stati Membri nel corso degli anni [20].

In base a quanto riportato nel medesimo rapporto di sorveglianza, nel 2008 e nel 2009 – ultimi anni di cui sono, attualmente, disponibili dati – sono stati notificati 9.615 casi di malattia invasiva meningococcica da 29 Paesi (rispettivamente, 4.978 nel 2008 e 4.637

nel 2009), con un tasso di notifica pari a 0,99 per 100.000 abitanti nel 2008 e a 0,92 nel 2009 (i tassi di notifica di malattia meningococcica invasiva, per 100.000 abitanti, divisi per nazione e per sierogruppo, negli anni 2008 e 2009, sono riportati nelle tabelle 3 e 4). Le evidenti differenze tra i diversi Paesi europei possono essere comprese nel contesto dei sistemi di sorveglianza nazionale come pure nell'ambito dei programmi vaccinali [20]. Nel 2010, come riportato nel report epidemiologico annuale dell'ECDC, il tasso di infezioni invasive da *N. meningitidis* si mantiene basso con valori di 0,73 per 100.000, variabile tuttavia da nazione a nazione, da 0,11 a 2,19 casi per 100.000 [63]. I soggetti di età inferiore ai 5 anni rappresentano la classe a maggior rischio con un tasso di incidenza pari a 5,95 per 100.000, seguita da quella degli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni con un tasso di 1,22 per 100.000 [63].

Con riferimento all'età, uno studio pubblicato su *Vaccine* nel 2012 [64] ha riportato i dati epidemiologici del Regno Unito dal 2006 al 2011 descrivendo un tasso di incidenza totale pari a 2 per 100.000 che raggiunge, tuttavia, un picco di 36,2 per 100.000 nei soggetti al di sotto dei 2 anni di età. In questo gruppo, il numero di casi aumenta fino ai 5 mesi di età per poi declinare. Infatti, dei 245 casi che in media si registrano ogni anno al di sotto dei 2 anni, 135 (55,1%) si manifestano in soggetti con età ≤ 6 mesi (Figura 4).

TABELLA 2

 CASI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA, ESPRESSI SOTTO FORMA DI TASSO E IN NUMERO ASSOLUTO, PER SINGOLO PAESE, DAL 1999 AL 2009¹ [20]

Country	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007 ²	2008 ²	2009 ²
Austria	1.20 (97)	1.05 (85)	1.32 (107)	1.06 (86)	1.00 (82)	1.08 (88)	1.30 (106)	0.93 (76)	0.74 (69)	1.01 (84)	1.07 (89)
Belgium	2.90 (297)	2.60 (267)	3.69 (380)	2.54 (262)	2.20 (228)	1.51 (157)	1.63 (171)	1.32 (138)	1.49 (158)	1.03 (110)	0.97 (104)
Bulgaria	-	-	-	-	-	-	-	-	0.31 (24)	0.26 (20)	0.21 (16)
Cyprus	-	-	-	-	-	-	-	-	0.51 (4)	0.25 (2)	0.13 (1)
Czech Republic	1.00 (103)	0.72 (74)	1.06 (108)	1.20 (122)	0.98 (100)	1.03 (105)	0.95 (97)	0.77 (79)	0.73 (75)	0.79 (82)	0.76 (80)
Denmark	3.50 (186)	3.00 (160)	3.08 (165)	1.86 (100)	1.95 (105)	1.85 (100)	1.64 (89)	1.45 (79)	1.43 (78)	1.15 (63)	1.29 (71)
Estonia	0.44 (6)	0.80 (11)	1.61 (22)	0.73 (10)	0.74 (10)	0.81 (11)	0.96 (13)	0.82 (11)	0.82 (11)	0.45 (6)	0.37 (5)
Finland	1.11 (57)	0.93 (48)	0.98 (51)	0.94 (49)	0.81 (42)	0.86 (45)	0.77 (40)	0.86 (45)	0.81 (43)	0.53 (28)	0.62 (33)
France	0.74 (448)	0.81 (489)	0.92 (559)	1.11 (678)	1.31 (803)	1.13 (699)	1.19 (748)	1.13 (714)	1.07 (680)	1.05 (673)	0.95 (614)
Germany	0.49 (402)	0.55 (452)	0.95 (782)	0.89 (736)	0.94 (774)	0.73 (601)	0.76 (629)	0.67 (555)	0.53 (439)	0.55 (452)	0.59 (485)
Greece	1.94 (211)	2.39 (261)	2.14 (234)	2.12 (233)	1.19 (131)	0.65 (72)	0.88 (98)	1.02 (114)	0.95 (106)	0.70 (78)	0.68 (77)
Hungary	-	-	-	-	0.42 (43)	0.43 (43)	0.32 (32)	0.35 (35)	0.43 (43)	0.30 (30)	0.37 (37)
Ireland	14.33 (536)	13.59 (515)	8.58 (330)	6.49 (253)	5.96 (237)	4.92 (198)	4.91 (203)	4.97 (209)	3.76 (162)	3.45 (152)	3.01 (134)
Italy	0.48 (275)	0.44 (250)	0.36 (203)	0.39 (223)	0.48 (278)	0.55 (321)	0.56 (327)	0.30 (176)	0.30 (178)	0.30 (178)	0.30 (181)
Latvia	-	-	-	-	1.03 (24)	1.03 (24)	0.78 (18)	0.52 (12)	0.66 (15)	0.31 (7)	0.22 (5)
Lithuania	-	-	2.18 (76)	1.90 (66)	1.27 (44)	2.67 (92)	2.36 (81)	2.26 (77)	1.48 (50)	1.43 (68)	1.16 (39)
Luxembourg	4.15 (18)	0.23 (1)	0.23 (1)	0.23 (1)	0.45 (2)	0.00	0.22 (1)	-	0.42 (2)	0.41 (2)	0.61 (3)
Malta	5.88 (23)	7.92 (31)	5.32 (21)	3.52 (14)	4.25 (17)	3.33 (13)	2.47 (10)	8.90 (36)	1.47 (6)	0.73 (3)	0.97 (4)
Netherlands	3.65 (576)	3.42 (542)	4.51 (721)	3.82 (616)	2.19 (354)	1.75 (284)	1.51 (246)	1.09 (178)	1.19 (195)	0.99 (162)	0.91 (150)
Poland	0.17 (67)	0.11 (43)	0.10 (37)	0.09 (35)	0.15 (58)	0.31 (117)	0.52 (198)	0.43 (165)	0.88 (335)	0.84 (321)	0.79 (301)
Portugal	-	0.57 (59)	1.03 (106)	2.08 (216)	1.99 (208)	1.73 (182)	1.60 (169)	1.25 (132)	0.92 (98)	0.57 (60)	0.61 (65)
Romania	-	-	-	-	-	-	-	-	0.67 (145)	0.46 (99)	0.47 (102)
Slovakia	-	-	-	-	0.91 (49)	0.59 (32)	0.82 (44)	0.67 (36)	0.65 (35)	0.89 (48)	0.72 (39)
Slovenia	0.30 (6)	0.40 (8)	0.50 (10)	0.40 (8)	0.80 (16)	0.45 (9)	0.80 (16)	0.40 (8)	0.90 (18)	1.19 (24)	0.74 (15)
Spain	3.52 (1403)	3.74 (1499)	2.23 (904)	2.71 (1109)	2.45 (1019)	2.11 (892)	2.15 (923)	1.84 (800)	1.39 (620)	1.30 (590)	1.16 (533)
Sweden	0.37 (33)	0.46 (41)	0.64 (57)	0.53 (47)	0.63 (56)	0.65 (59)	0.63 (57)	0.57 (52)	0.54 (49)	0.53 (49)	0.70 (65)
United Kingdom	5.39 (3150)	5.23 (3067)	4.51 (2655)	3.38 (2004)	3.10 (1848)	2.59 (1549)	2.78 (1672)	2.33 (1401)	2.50 (1522)	2.21 (1355)	1.93 (1190)
Iceland	7.58 (21)	6.40 (18)	6.67 (19)	5.22 (15)	2.77 (8)	3.42 (10)	1.69 (5)	1.31 (4)	1.30 (4)	0.63 (2)	1.57 (5)
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	1.80 (80)	1.94 (87)	1.71 (77)	1.13 (51)	1.12 (51)	0.74 (34)	0.85 (39)	0.75 (35)	0.64 (30)	0.76 (36)	0.92 (44)

1 Population data source: EU-IBIS; 1999-2006 contains laboratory-confirmed and laboratory-confirmed probable cases according to the 2002 case definition.

2 Population data source: Eurostat; 2007-2009 contains only confirmed cases. -: no data was reported (unknown number of cases, not necessarily zero).

I dati appena mostrati sembrerebbero in linea con quelli di un lavoro italiano pubblicato su Vaccine da Azzari et al. [65] che verrà discusso successivamente.

Nelle figure 5 e 6 viene presentata la distribuzione percentuale dei sierogruppi di *N. meningitidis* nei casi di malattia meningococcica invasiva confermati in

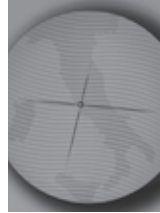


FIGURA 4

DISTRIBUZIONE DEI CASI DI MENINGITE AL DI SOTTO DEI 2 ANNI - REGNO UNITO, ANNI 2006-2011 [64]

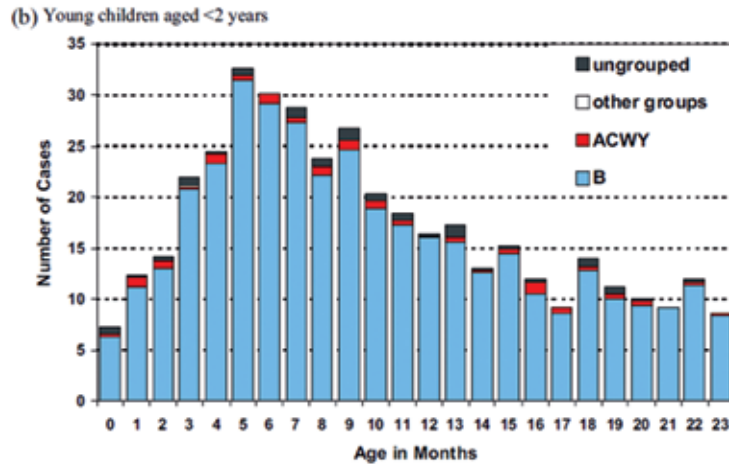
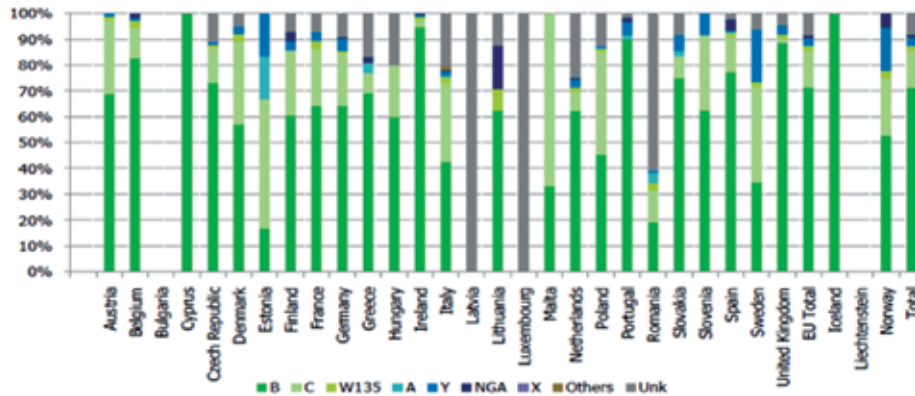


FIGURE 5 E 6

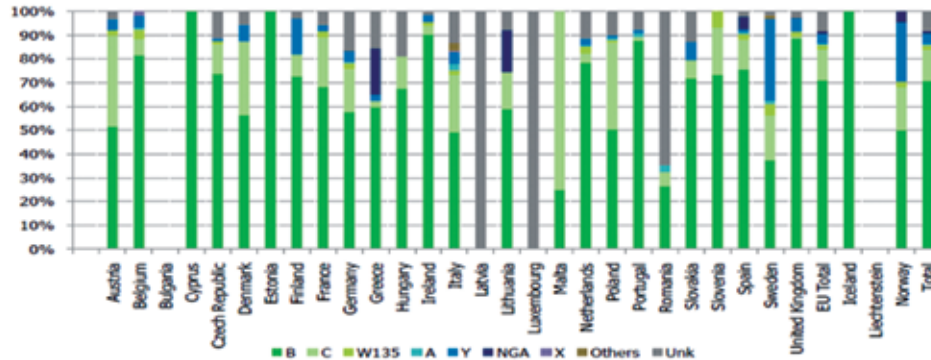
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI SIEROGRUPPI DI N. MENINGITIDIS NEI CASI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA CONFERMATI IN LABORATORIO NEGLI ANNI 2008 – 2009 [20]

2008



Data from Bulgaria is not included since aggregated reporting did not include reporting of serogroups.
 Unk = the serogroup is not known at MS level.
 O = Other. The specific codes are kept for the most common serogroups. Others are the remaining/other groupable serogroups that should be reported.

2009



Data from Bulgaria is not included since aggregated reporting did not include reporting of serogroups.
 Unk = the serogroup is not known at MS level.
 O = Other. The specific codes are kept for the most common serogroups. Others are the remaining/other groupable serogroups that should be reported.

TABELLA 3

TASSI DI NOTIFICA (PER 100.000) DEI CASI CONFERMATI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA, DIVISI PER PAESE E PER SIEROGRUPPO, ANNI 2008 – 2009 [20]

2008

Country	Serogrop									Non-groupable	Not known	Serogroup C vaccination (year of introduction)
	B	C	W 135	A	X	Y	Z 29E	29E	O			
Austria	0.70	0.29	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Belgium	0.85	0.12	0.03	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	2002
Bulgaria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyprus	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Czech Republic	0.58	0.11	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	-
Denmark	0.66	0.37	0.04	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	-
Estonia	0.07	0.22	0.00	0.07	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Finland	0.32	0.13	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.04	-
France	0.67	0.23	0.03	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	-
Germany	0.35	0.11	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	2006
Greece	0.48	0.05	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.12	2007
Hungary	0.18	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	-
Ireland	3.27	0.09	0.05	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	2000
Italy	0.13	0.09	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.06	2005
Latvia	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.31	-
Lithuania	0.89	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24	0.18	-
Luxembourg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	-
Malta	0.24	0.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Netherlands	0.60	0.07	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.24	2002
Poland	0.38	0.33	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	-
Portugal	0.51	0.00	0.00	0.01	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	2006
Romania	0.09	0.06	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	-
Slovakia	0.67	0.07	0.00	0.02	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	-
Slovenia	0.75	0.35	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Spain	1.01	0.18	0.02	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	2000
Sweden	0.19	0.20	0.01	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	-
United Kingdom	1.96	0.04	0.03	0.00	0.00	0.08	0.00	0.01	0.00	0.00	0.09	1999
EU total	0.67	0.13	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.08	-
Iceland	0.63	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2002
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	0.40	0.17	0.02	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	-
Total	0.67	0.13	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.01	0.08	-

laboratorio negli anni 2008 e 2009 mentre nelle tabelle 3 e 4 vengono riportati i tassi di notifica stratificati sempre per sierogruppo e per Paese.

Con riferimento alla distribuzione dei sierogruppi per età, si può evincere dalla figura 7 come il B sia più frequentemente chiamato in causa nei soggetti più giovani e come si renda responsabile della maggior parte dei casi in tutta la popolazione [20].

Infine, nelle tabelle 5 e 6 sono riportati i Case Fatality Ratio (CFR), ossia la proporzione

di decessi tra coloro con infezione, relativi ai casi confermati di malattia meningococcica invasiva, sempre negli anni 2008 e 2009.

3. I DATI EPIDEMIOLOGICI ITALIANI

In Italia, dal 1994, sono disponibili i dati di sorveglianza sulle meningiti batteriche e sulle sepsi da *N. meningitidis* stratificati per regione e per fascia di età cui si aggiunge, dal 2007, l'indicazione del sierogruppo di appartenenza.

TABELLA 4

TASSI DI NOTIFICA (PER 100.000) DEI CASI CONFERMATI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA, DIVISI PER PAESE E PER SIEROGRUPPO, ANNI 2008 – 2009 [20]

2009

Country	Serogrop									Non-groupable	Not known	Serogroup C vaccination (year of introduction)
	B	C	W135	A	X	Y	Z29E	29E	O			
Austria	0.55	0.41	0.02	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	-
Belgium	0.79	0.07	0.04	0.01	0.02	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2002
Bulgaria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyprus	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Czech Republic	0.56	0.10	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	-
Denmark	0.73	0.40	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	-
Estonia	0.37	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Finland	0.45	0.06	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	-
France	0.64	0.20	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	-
Germany	0.34	0.11	0.01	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	2006
Greece	0.41	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.13	0.11	2007
Hungary	0.25	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	-
Ireland	2.72	0.11	0.04	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	2000
Italy	0.15	0.07	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.04	2005
Latvia	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.22	-
Lithuania	0.69	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.21	0.09	-
Luxembourg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.61	-
Malta	0.24	0.73	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Netherlands	0.70	0.04	0.02	0.01	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	2002
Poland	0.39	0.28	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	-
Portugal	0.54	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	2006
Romania	0.13	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.31	-
Slovakia	0.52	0.06	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	-
Slovenia	0.54	0.15	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-
Spain	0.88	0.15	0.03	0.01	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	2000
Sweden	0.26	0.13	0.03	0.01	0.00	0.24	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	-
United Kingdom	1.71	0.01	0.04	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	1999
EU total	0.63	0.11	0.02	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.01	0.07	-
Iceland	1.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2002
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	0.46	0.17	0.02	0.00	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	-
Total	0.62	0.11	0.02	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.01	0.07	-

Il sistema di sorveglianza è passivo ma ha copertura nazionale.

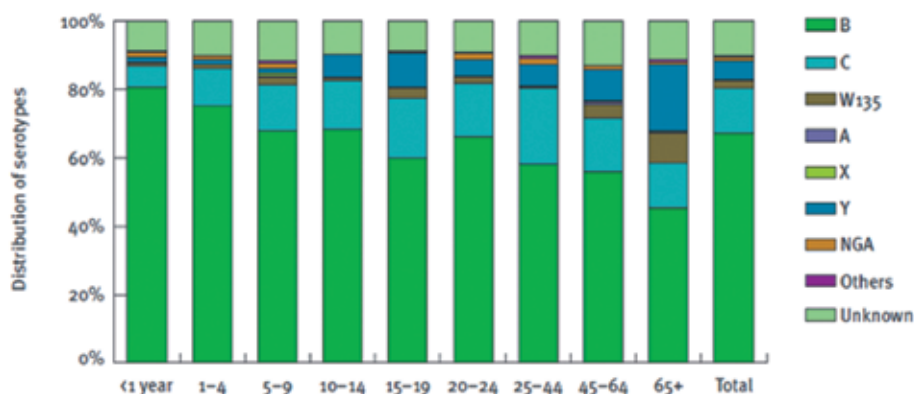
Dal report delle Malattie Batteriche Invasive aggiornato al 10/04/2013 [66] risulta che il numero assoluto delle infezioni invasive imputabili al meningococco è in diminuzione tranne che in Emilia Romagna, Piemonte e Toscana dove risulta in leggero aumento.

Tale aumento potrebbe essere giustificato dall'impiego di saggi diagnostici più sensibili. La distribuzione per fasce di età risulta invece sostanzialmente invariata così come inalterato e alto, superiore al 20%, rimane il numero di infezioni per le quali non è disponibile l'informazione relativa alla tipizzazione.

In figura 8 si riportano i tassi di incidenza

FIGURA 7

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI SIEROGRUPPI DI *N. MENINGITIDIS* NEI CASI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA STRATIFICATI PER ETÀ, 2010 [20]



Source: Country reports from Austria, Belgium, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom. A, B, C, NGA, W135, X, Y: serogroups.

per 100.000 calcolati a partire dal numero di notifiche riportate al sistema di sorveglianza speciale, stratificati per fasce di età mentre in figura 9 si descrive la distribuzione per sierogruppo dei casi notificati dal 1994 al 2012. Ne risulta che il tasso di incidenza totale dei casi di meningite meningococcica nel periodo 1994-2012 è stato pari a 0,36 per 100.000, maggiore tuttavia nelle fasce di età < 1 anno (4,28 per 100.000) e 1-4 anni (1,84 per 100.000). Nel periodo 2007-2012 tali valori sono scesi rispettivamente a 0,28 per 100.000 nella popolazione generale e a 3,44 e 1,29 per 100.000 rispettivamente al di sotto di 1 anno e tra 1 e 4 anni.

Con riferimento al sierogruppo si fa presente che, dal 2007 in poi, la quota di casi imputabile al B è aumentata raggiungendo il 45,7% mentre quella dei casi dovuti a sierogruppo C è diminuita raggiungendo il 22%. Sono stati attribuiti ad altri sierogruppi un 10% dei casi mentre sono rimasti non tipizzati il 22,3%. Escludendo i casi non tipizzati, il sierogruppo B si è reso quindi responsabile del 58,8% dei casi, seguito dal sierogruppo C (28,3%) e da altri sierogruppi (12,9%).

I dati di incidenza risultano estremamente eterogenei con riferimento alle diverse regioni italiane. Infatti, il dato di incidenza media del periodo 1994-2012 è risultato variabile da 0,08 per 100.000 a 1,25 per 100.000 (Figura 10).

Con riferimento all'evoluzione dell'incidenza delle infezioni da *N. meningitidis* di sierogruppo B e C, si rimanda alla figura 11.

L'incidenza media delle infezioni da sierogruppo B risulta più elevata rispetto a quella da sierogruppo C. Questo è verificato sull'intero periodo, ma risulta accentuato se andiamo a considerare i dati dal 2007 in poi: infatti, in quest'ultimo caso, l'incidenza delle infezioni da *N. meningitidis* C e B risulta complessivamente pari a 0,06 per 100.000 e a 0,13 per 100.000 rispettivamente. Considerando le fasce di età più colpite, quelle dei bambini < 1 anno e tra 1 e 4 anni, l'incidenza delle infezioni da sierogruppo C risulta pari a 0,42 per 100.000 e a 0,30 per 100.000 contro un dato rispettivamente di 2,28 per 100.000 e 0,67 per 100.000 per le infezioni da sierogruppo B. Dai medesimi dati del sistema di sorveglianza si evince che la quota dei casi attribuibili al sierogruppo B è maggiore al di sotto di un anno di età. In figura 12 si riportano le distribuzioni dei casi sostenuti dai diversi sierogruppi dal 2007 al 2012 nella fascia di età < 1 anno.

Benchè esista un sistema di sorveglianza nazionale, l'analisi epidemiologica è stata approfondita con la ricerca di articoli pubblicati e indicizzati su PubMed, condotti in Italia.

Lo studio di Azzari et al. [65] si è concentrato sugli aspetti epidemiologici delle infezioni da meningococco di sierogruppo B nella popolazione pediatrica di età inferiore a 19 anni. Come dimostrato anche dai dati estratti dal sistema di sorveglianza speciale la maggior parte delle infezioni si concentrano nella fascia di età tra 0 e 5 anni. In particolare, il 28,7% dei casi si manifesta prima dell'anno di vita, il

TABELLA 5

CFR DEI CASI CONFERMATI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA, ANNI 2008 – 2009 [20]

2008

Country	Serogroup B			Serogroup C			Other serogroups/ non-groupable		
	Deaths	Cases	CFR (%)	Deaths	Cases	CFR (%)	Deaths	Cases	CFR (%)
Austria	7	58	12	3	24	13	0	2	0
Belgium	3	91	3	1	13	8	0	6	0
Bulgaria	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyprus	0	2	0	-	-	-	-	-	-
Czech Republic	4	60	7	1	11	9	1	11	9
Denmark	3	36	8	4	20	20	0	7	0
Estonia	0	1	0	1	3	33	1	2	50
Finland	2	17	12	0	7	0	0	4	0
France	38	427	9	26	145	18	9	91	10
Germany	27	291	9	10	91	11	7	70	10
Greece	5	54	9	0	6	0	0	18	0
Hungary	4	18	22	1	6	17	1	6	17
Ireland	6	144	4	1	4	25	1	4	25
Italy	7	76	9	8	54	15	5	48	10
Latvia	-	-	-	-	-	-	1	7	14
Lithuania	1	30	3	-	-	-	1	18	6
Luxembourg	-	-	-	-	-	-	0	2	0
Malta	1	1	100	1	2	50	-	-	-
Netherlands	3	98	3	3	11	27	0	48	0
Poland	20	145	14	11	126	9	8	48	17
Portugal	1	54	2	-	-	-	0	6	0
Romania	2	19	11	1	12	8	7	68	10
Slovakia	2	36	6	0	4	0	0	8	0
Slovenia	0	15	0	0	7	0	0	2	0
Spain	45	456	10	13	81	16	2	53	4
Sweden	3	17	18	2	18	11	2	14	14
United Kingdom	63	1201	5	3	24	13	11	130	8
EU total	247	3 347	7	90	669	13	57	673	8
Iceland	0	2	0	-	-	-	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	2	19	11	1	8	13	0	9	0
Total	249	3 368	7	91	677	13	57	682	8

Cases with blank serogroup are not included.

16,2% tra 1 e 2 anni e il 25,7% tra 2 e 5 anni. Interessante è osservare la distribuzione dei casi al di sotto di 1 anno con un picco tra il 4 e l'8 mese di vita (Figura 13).

Uno degli studi più recenti sull'incidenza delle meningiti da meningococco B riporta che, in Veneto, dal 2007 si è assistito a un declino

dei casi totali imputabili al sierogruppo C (dal 44,4% del 2007 allo 0% del 2011), mentre quelli dovuti al sierogruppo B sono aumentati (dal 37% del 2007 all'86,7% del 2011) [67].

L'aumento dell'incidenza delle infezioni da sierogruppo B è confermato anche da un altro lavoro del 2012 che, su 309 casi di

TABELLA 6

CFR DEI CASI CONFERMATI DI MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA, ANNI 2008 – 2009 [20]

2009

Country	Serogroup B			Serogroup C			Other serogroups/ non-groupable		
	Deaths	Cases	CFR (%)	Deaths	Cases	CFR (%)	Deaths	Cases	CFR (%)
Austria	6	46	13	3	34	9	0	9	0
Belgium	4	85	5	1	7	14	0	12	0
Bulgaria	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyprus	0	1	0	-	-	-	-	-	-
Czech Republic	4	59	7	2	10	20	1	11	9
Denmark	2	40	5	1	22	5	0	9	0
Estonia	1	5	20	-	-	-	-	-	-
Finland	1	24	4	1	3	33	1	6	17
France	38	412	9	12	126	10	5	66	8
Germany	22	280	8	5	87	6	8	118	7
Greece	4	46	9	0	2	0	0	29	0
Hungary	2	25	8	0	5	0	3	7	43
Ireland	6	121	5	0	5	0	0	8	0
Italy	8	89	9	3	44	7	3	48	6
Latvia	-	-	-	-	-	-	0	5	0
Lithuania	2	23	9	0	6	0	0	10	0
Luxembourg	-	-	-	-	-	-	0	3	0
Malta	1	1	100	2	3	67	-	-	-
Netherlands	6	116	5	1	6	17	0	26	0
Poland	16	149	11	12	108	11	2	38	5
Portugal	3	57	5	0	1	0	0	7	0
Romania	0	27	0	0	6	0	5	69	7
Slovakia	3	28	11	0	3	0	1	8	13
Slovenia	0	11	0	0	3	0	0	1	0
Spain	41	403	10	11	67	16	2	63	3
Sweden	3	24	13	1	12	8	1	28	4
United Kingdom	56	1055	5	1	9	11	7	126	6
EU total	229	3 127	7	56	569	10	39	707	6
Iceland	0	5	0	-	-	-	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	3	22	14	0	8	0	3	14	21
Total	232	3 154	7	56	577	10	42	721	6

N. meningitidis isolati in Italia attraverso la rete nazionale di sorveglianza delle malattie invasive da meningococco nel periodo 2008-2010, ne imputa 167 (54%) al sierogruppo B. Al 2010, la proporzione di casi imputabili al sierogruppo B è risultata pari al 58,7% contro il 24% dei casi da attribuire al sierogruppo C

[68]. L'andamento temporale delle infezioni sostenute dai 2 sierogruppi è evidenziato nella figura 14 [68].

I dati del sistema di sorveglianza nazionale sembrano quindi confermati da recenti pubblicazioni che mostrano come, a partire dal 2006, si sia reso evidente un calo delle infezioni

FIGURA 8

TASSI DI INCIDENZA (PER 100.000) DI INFEZIONI DA N. MENINGITIDIS NEL PERIODO 1994-2012

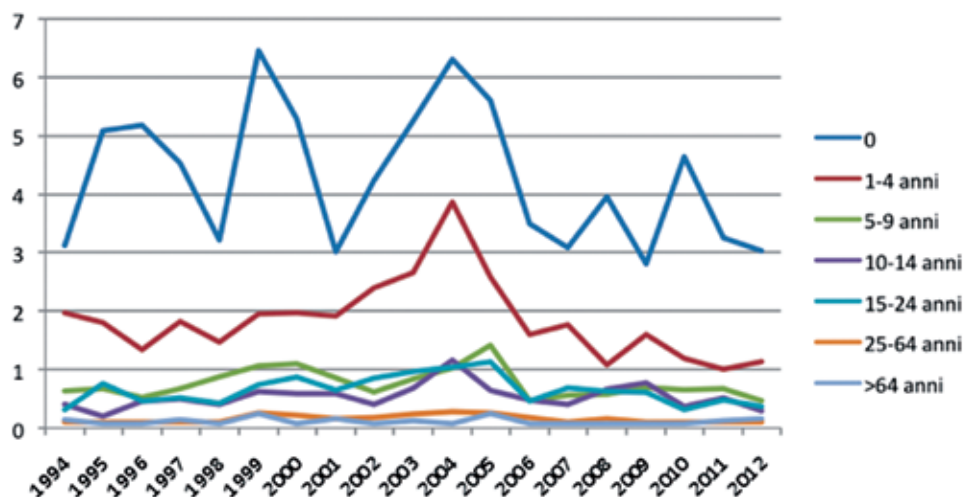
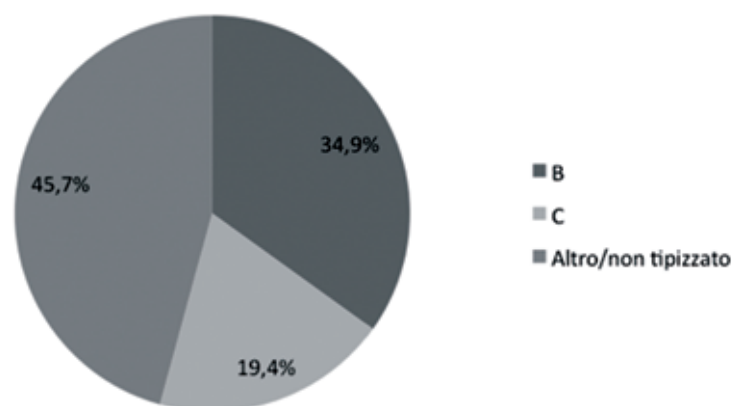


FIGURA 9

DISTRIBUZIONE PER SIEROGRUPPO DEI CASI TIPIZZATI IN ITALIA DAL 1994 AL 2012



dovute al sierogruppo C [68-69]. La figura 15 riporta a tal proposito i casi di meningite, disaggregati per sierogruppo e anno, dal 2001 al 2011.

La graduale diminuzione dei casi imputabili al sierogruppo C può essere interpretabile come la conseguenza dei programmi di vaccinazione avviati in molte regioni italiane. Allo stesso tempo le infezioni dovute al sierogruppo B, che è diventato la causa principale della malattia, risultano sostanzialmente stabili a ulteriore conferma del successo della vaccinazione contro il meningococco C che non ha dato luogo al fenomeno del replacement.

Uno studio condotto negli anni

precedenti all'introduzione della vaccinazione meningococcica su 433 isolati da bambini e adolescenti ha identificato 188 casi (43,4%) dovuti al sierogruppo B e 227 (52,4%) al sierogruppo C. I dati specifici per anno sono riportati in tabella 7 [70].

Riferendosi a un periodo simile, Pavan et al. riportano una chiara predominanza del sierogruppo B e una modifica rilevante del rapporto C/C+B negli anni successivi al 2002 [71].

Esistono, inoltre, alcuni studi che hanno valutato la prevalenza di portatori sani di meningococco B. Un recente studio italiano, condotto su 564 adolescenti sani di età compresa

tra 15 e 19 anni con l'impiego della PCR, ha permesso di rilevare una prevalenza di portatori del 6,6% e di identificare il sierogruppo B come il più comune in quanto isolato nel 40,5% dei casi, seguito dall'Y (13,5%), dall'X (10,8%), dal W135 (8,1%), dall'A (5,4%) e dallo Z (2,7%) [72]. Tali valori sono in linea con quelli rilevati nel resto del mondo.

Un aspetto importante per comprendere l'andamento temporale della meningite in Italia è l'analisi del fenomeno della sottostima. Questo fenomeno può essere riconducibile sia alla possibilità di mancare la diagnosi di infezione meningococcica, in virtù delle metodiche correntemente usate per l'accertamento diagnostico che non prevedono l'impiego della

FIGURA 10

TASSI DI INCIDENZA MEDIA (PER 100.000) DELLE INFEZIONI DA N. MENINGITIDIS NEL PERIODO 1994-2012 STRATIFICATI PER REGIONE

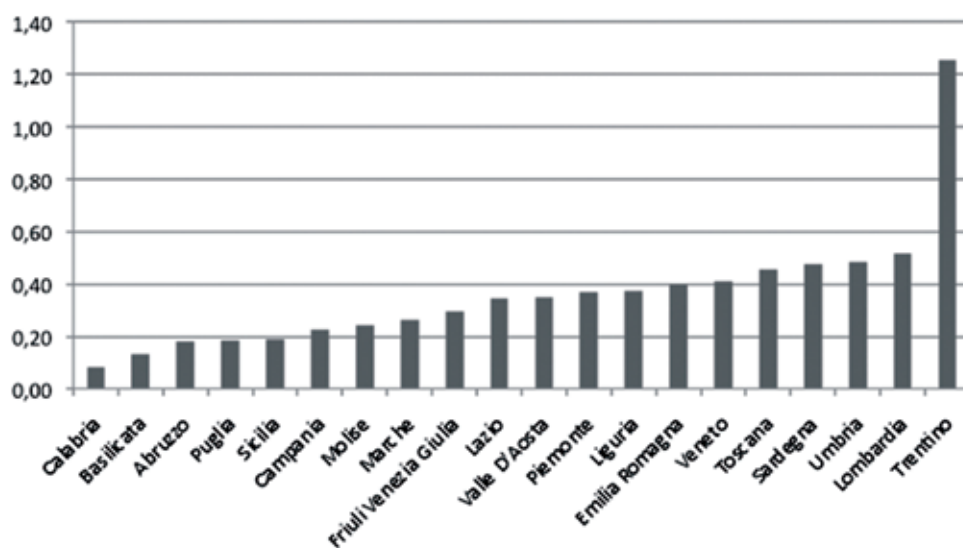
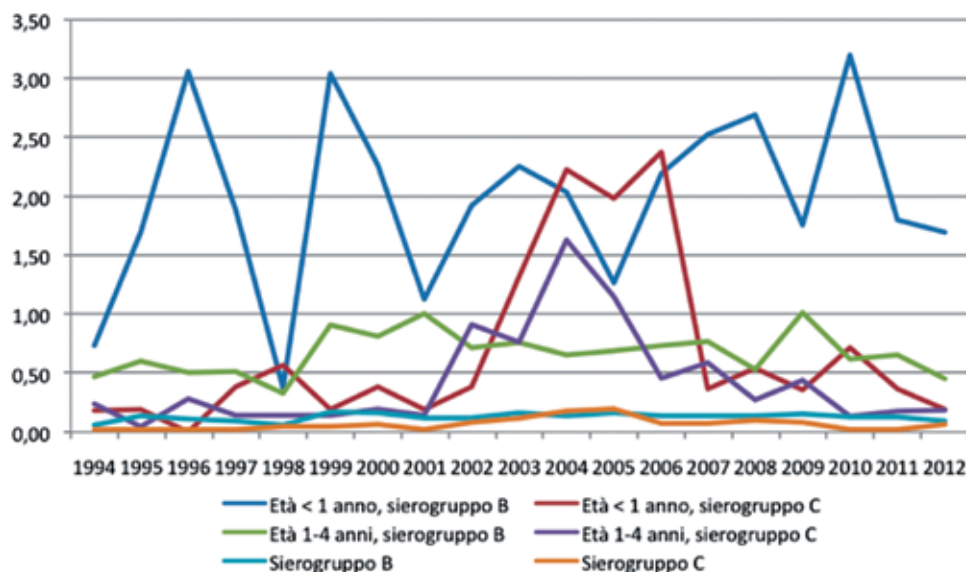


FIGURA 11

TASSI DI INCIDENZA (PER 100.000) DELLE INFEZIONI DA N. MENINGITIDIS NEL PERIODO 1994-2012 STRATIFICATI PER SIEROGRUPPO ED ETÀ



PCR, significativamente più sensibile della coltura, sia al mancato invio delle schede di notifica al Ministero della Salute.

Dal report sulla situazione epidemiologica delle meningiti nella Regione Veneto [73] si evince come, su un totale di 1.563 infezioni batteriche invasive occorse nel periodo 2007-2012 (di cui 120 causate da *N. meningitidis*), 1.024 siano state segnalate attraverso il sistema di sorveglianza basato sulle microbiologie,

attivo nella regione Veneto, 654 attraverso il sistema di sorveglianza speciale delle malattie batteriche invasive e 775 per mezzo del sistema informatizzato malattie infettive. Questo equivale a dire che del totale delle infezioni batteriche invasive, soltanto il 41,8% sono state segnalate attraverso la sorveglianza speciale che rappresenta la fonte dati cui ci siamo riferiti in questo capitolo. Sulla base di questi dati, così come in funzione

FIGURA 12

PROPORZIONI PERCENTUALI DI CASI DA SIEROGRUPPO B, C E ALTRO E NON TIPIZZATI NELLA CLASSE DI ETÀ < 1 ANNO

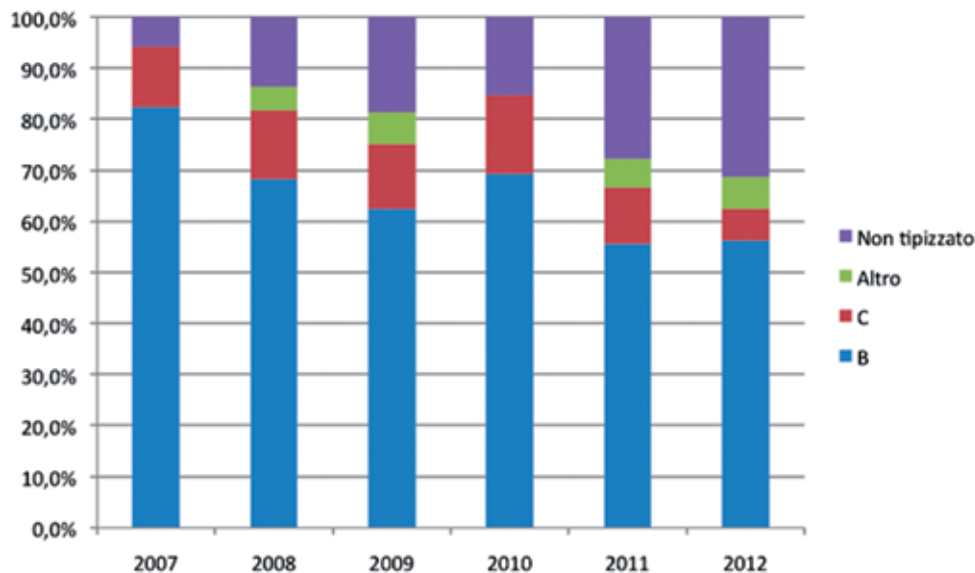


FIGURA 13

DISTRIBUZIONE DEI CASI DI INFEZIONI DA *N. MENINGITIDIS* B NEGLI OSPEDALI ITALIANI DAL DICEMBRE 2006 AL DICEMBRE 2012 [65]

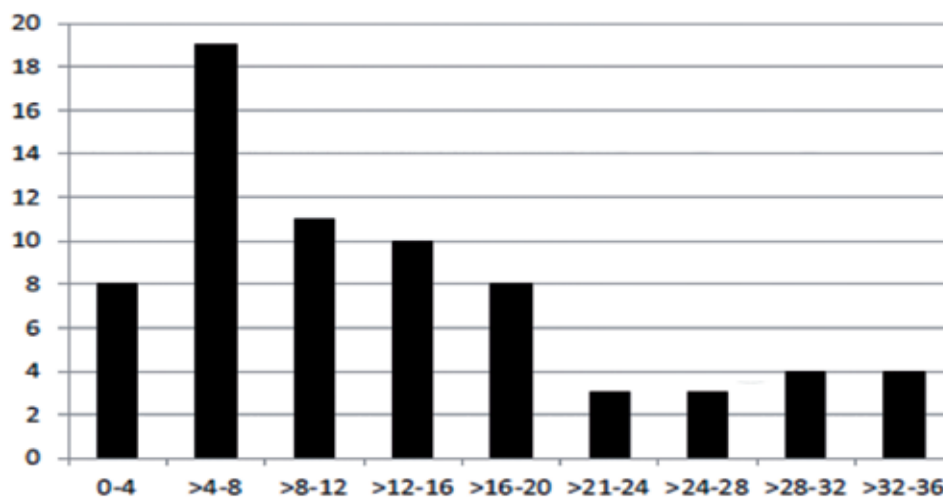


FIGURA 14

DISTRIBUZIONE DEI SIEROGRUPPI DI *N. MENINGITIDIS* ISOLATI TRA IL 2008 ED IL 2010 DAI CASI DI MENINGITE INVASIVA [68]

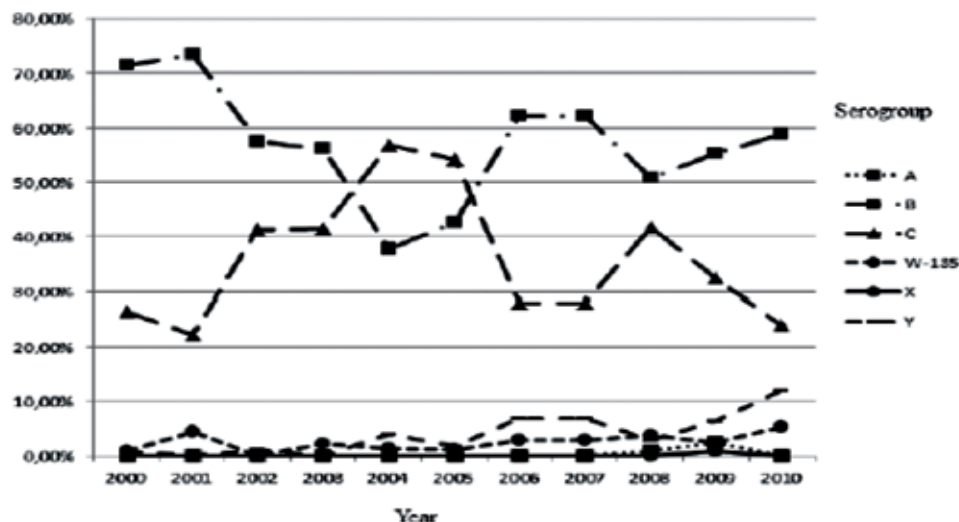
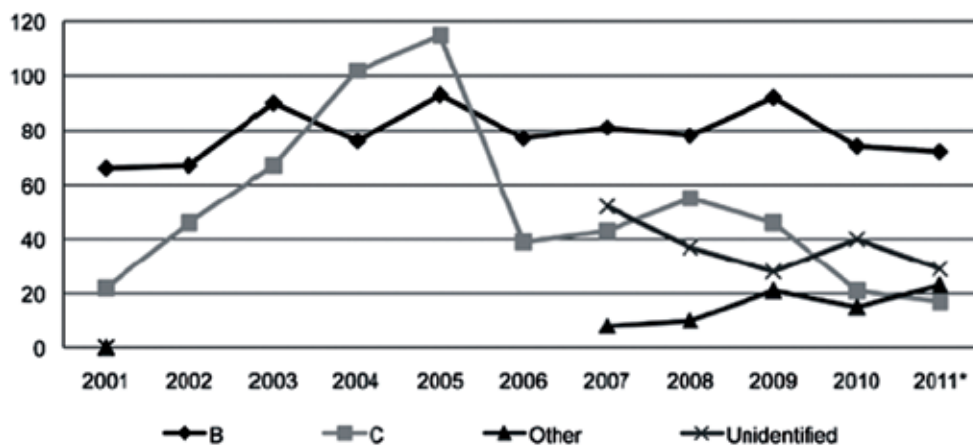


FIGURA 15

CASI DI *N. MENINGITIDIS* DISAGGREGATI PER SIEROGRUPPO E ANNO DAL 2001 AL 2011 [69]



di quelli sulla PCR riportati nello studio di Drew et al. [16], discussi in precedenza, è possibile ipotizzare che il numero di casi possa essere incrementato di un fattore pari a 2-3. In particolare il fattore moltiplicativo 3 sembrerebbe essere supportato anche dal lavoro di Azzari et al. [65]. Infatti, considerando gli 82 campioni contemporaneamente analizzati con RT-PCR e esame colturale, il batterio è stato identificato nel 98,8% dei casi a fronte del 32,9%, rispettivamente con RT-PCR e esame colturale. Alla sottostima imputabile al metodo di isolamento impiegato andrebbe

poi aggiunta quella da sottotitola, ossia da mancata comunicazione agli organi centrali. Il fattore moltiplicativo 3 deve quindi essere visto come conservativo.

Per quanto riguarda i dati italiani sulla letalità delle infezioni invasive da *N. meningitidis*, il rapporto ISTISAN riporta, per il periodo 2005-2009, un dato complessivo del 9,6% diverso tuttavia a seconda del quadro clinico (2,7% in caso di meningite, 15,3% in caso di sepsi/meningite, 17,7% in caso di sepsi) [74]. La letalità è risultata invece complessivamente del 13,3% nel report sulla

TABELLA 7

SIEROGRUPPI B E C DI MENINGOCOCCO CIRCOLANTI IN ITALIA NEL PERIODO 2003-2005 [70]

Serogroup B				Serogroup C			
Phenotype	2003	2004	2005	Phenotype	2003	2004	2005
B:14:P1.13	5	2	4	C:2a:P1.5	10	4	9
B:15:P1.16	5	2	2	C:2bnst	5	12	8
B:15:P1.4	13	10	7	C:2b:P1.2	0	4	5
B:15:P1.7,16	4	2	4	C:2b:P1.5	25	9	0
B:4:P1.13	2	7	4	C:2b:P1.5,2	2	41	54
B:4:P1.15	2	2	4	C:nt:nst	4	1	1
B:4:P1.3,6	2	2	5				
B:4:P1.4	4	2	3				
B:nt:nst	3	2	3				
B:nt:P1.5	4	0	0				
B:nt:P1.9	1	4	5				
Other phenotypes	23	15	29	Other phenotypes	8	11	14
Total	68	50	70	Total	54	82	91

nt, not typeable; nst, not subtypeable.

situazione epidemiologica delle meningiti nella Regione Veneto raggiungendo valori del 14% per i casi dovuti al sierogruppo B [73]. Ulteriori studi primari condotti in Italia sull'argomento hanno rilasciato risultati tra loro diversi. Lo studio di Russo et al., già citato in precedenza, ha riportato che tra i 1.028 casi di malattia invasiva l'infezione è risultata fatale in un totale di 10 casi (0,9%) (5 causati dal sierogruppo B, di cui 4 bambini < 5 anni e un 58enne, 4 casi causati dal sierogruppo C e 1 caso dal sierogruppo Y) [67]. La letalità risulta invece del 13,2% nella pubblicazione di Azzari et al.: essa è risultata sostanzialmente diversa in relazione alla diagnosi di ingresso e, in particolare, pari al 24,4% nei 45 casi con diagnosi di sepsi e del 7,7% nei 91 casi con diagnosi di meningite soltanto [65].

Vista l'eterogeneità dei dati presenti in letteratura e la necessità di focalizzare l'attenzione sul sierogruppo B, si ritiene, tuttavia, che il dato più robusto possa essere considerato quello estraibile dal report di sorveglianza dell'ECDC per il periodo 2008/2009 che rilascia, per l'Italia, un CFR del 9% per le infezioni da *N. meningitidis* di sierogruppo B [20].

Non sono invece disponibili studi italiani che abbiano definito la frequenza delle complicanze delle infezioni sostenute dal sierogruppo B, per cui si rimanda a quanto descritto in precedenza.

4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- L'incidenza della malattia meningococcica invasiva presenta importanti eterogeneità in Europa con una variabilità tra i diversi Stati Membri dell'ordine di circa 10 volte. Quest'importante eterogeneità potrebbe riflettere differenze reali ma anche disuguaglianze nei metodi di sorveglianza, nelle regole di validazione, nella definizione di caso e nelle tecniche diagnostiche utilizzate.
- In Europa, il tasso di notifica complessivo della meningite meningococcica è risultato pari a 0,73 per 100.000 nel 2010, a 0,92 per 100.000 nel 2009 e a 0,99 per 100.000 abitanti nel 2008 con un'importante riduzione rispetto agli anni precedenti. I soggetti di età inferiore ai 5 anni rappresentano la classe a maggior rischio con un tasso di incidenza, nel 2010, pari a 5,95 per 100.000, seguita da quella degli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni con un tasso di 1,22 per 100.000. Il sierogruppo B risulta responsabile del maggior numero di infezioni tanto nella popolazione generale quanto nelle fasce di età maggiormente colpite.
- In Italia, l'incidenza di meningite meningococcica nel periodo 2007-2012 risulta di 0,28 casi per 100.000; essa

raggiunge tuttavia valori di 3,44 casi per 100.000 nei bambini con età < 1 anno e di 1,29 per 100.000 in coloro con età compresa tra 1 e 4 anni.

- In totale, in Italia, tra i casi tipizzati, il 58,8% risulta imputabile al sierogruppo B. Tutte le evidenze di letteratura sono inoltre a favore di un incremento relativo del numero di casi sostenuti da tale sierogruppo; l'incidenza media delle infezioni da *N. meningitidis* B è risultata, nel periodo 2007-2012, pari a 0,13 per 100.000 contro lo 0,06 per 100.000 dei casi da sierogruppo C. Considerando i bambini con età inferiore a 1 anno tali valori aumentano a 2,28 per 100.000 e a 0,42 per 100.000 rispettivamente; tra i bambini di 1-4 anni ritroviamo invece un'incidenza di

0,67 per 100.000 e di 0,30 per 100.000 rispettivamente per le infezioni da sierogruppo B e C. Va inoltre osservato che, nella fascia di età sotto l'anno, la distribuzione dei casi privilegia i soggetti nei primi mesi di vita.

- Con riferimento al rischio di decesso e alle sequele, si può assumere che la letalità dei casi imputabili al sierogruppo B sia pari al 9% e che, stando ai dati più aggiornati sull'argomento, l'1,5% dei soggetti vada incontro a necrosi cutanee, il 2,4-3,4% ad artrite, il 2% ad amputazioni, il 2% a perdita totale dell'udito, il 3,8% a problemi di linguaggio, lo 0,4% a cecità, il 2-5,1% a convulsioni/epilessia e fino a oltre il 20% a problemi cognitivi.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Meningite. Disponibile online da: <http://www.salute.gov.it/malattieInfettive/paginaInternaMenuMalattieInfettive.jsp?id=842&lingua=italiano&menu=malattie> (ultimo accesso: 14.02.2013).
- [2] Raymond J. Neisseria meningitidis: characterisation and epidemiology. Arch Pediatr 2012;19 Suppl 2:S55-60.
- [3] Revest M, Michelet C. Predisposing factors of community acquired bacterial meningitis (excluding neonates). Med Mal Infect 2009;39(7-8):-526-71.
- [4] Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, et al. Host genetic determinants of Neisseria meningitidis infections. Lancet Infect Dis 2003;3(9):565-77.
- [5] Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-2):1-28.
- [6] Cohen C, Singh E, Wu HM, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. AIDS 2010;24(9):1351-60.
- [7] Domingo P, Suarez-Lozano I, Torres F, et al. Bacterial meningitis in HIV-1-infected patients in the era of high active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51(5):582-7.
- [8] Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. Epidemiol Infect 2006;134(3):556-566.
- [9] Marks MI, Frasch CE, Shapera RM. Meningococcal colonization and infection in children and their household contacts. Am J Epidemiol 1979;109(5):563-71.
- [10] Ercis S, Köseoğlu O, Salmanzadeh-Ahrabi S, et al. The prevalence of nasopharyngeal Neisseria meningitidis carriage, serogroup distribution, and antibiotic resistance among healthy children in Cankaya municipality schools of Ankara province. Mikrobiyol Bul 2005;39(4):411-20.
- [11] Kremastinou J, Tzanakaki G, Levidiotou S, et al. Carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in northern Greece. FEMS Immunol Med Microbiol 2003;39(1):23-9.
- [12] Garrido R, Puyada A, Fernández A, et al. Quantitative proton nuclear magnetic resonance evaluation and total assignment of the capsular polysaccharide Neisseria meningitidis serogroup X. J Pharm Biomed Anal 2012;70:295-300.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial Meningitis. Disponibile online da: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html (ultimo accesso: 12.02.2013).
- [14] Rashid H, Booy R. Passive smoking, invasive meningococcal disease and preventive measures: a commentary. BMC Med 2012;10:160.
- [15] Dale AP, Read RC. Genetic susceptibility to meningococcal infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11(2):187-99.
- [16] Drew RJ, Ó Maoldomhnaigh C, Gavin PJ, O'Sullivan N, Butler KM, Cafferkey M. The impact of meningococcal polymerase chain reaction testing on laboratory confirmation of invasive meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 2012;31(3):316-8.
- [17] Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, et al. Accuracy

- of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae meningitis* diagnosis. *BMC Infect Dis* 2013;13:26.
- [18] Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:71–83.
- [19] Sabatini C, Bosis S, Semino M, et al. Clinical presentation of meningococcal disease in childhood. *J Prev Med Hyg* 2012;53(2):116–9.
- [20] ECDC Surveillance Report. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Disponibile online da: www.ecdc.europa.eu/en/publications/.../1107_SUR_IBD_2008-09.pdf (ultimo accesso: 22.02.2013).
- [21] Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1159–64.
- [22] Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, et al. Comparative long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. *Clin Infect Dis* 2011;53(9):e117–24.
- [23] Buysse CM, Oranje AP, Zuidema E, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2009;94(5):381–6.
- [24] 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.
- [25] Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalain TM. Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans—a review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):597–603.
- [26] Canavese F, Krajbich JI, LaFleur BJ. Orthopaedic sequelae of childhood meningococemia: management considerations and outcome. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(12):2196–203.
- [27] Huang DB, Prioce M, Pokomy J, et al. Reconstructive surgery in children after meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Surg* 1999;34(4):595–601.
- [28] Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q* 1997;50:170–177.
- [29] Ortega-Sanchez IR, Meltzer MI, Shepard C, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. *Clin Infect Dis* 2008;46(1):1–13.
- [30] Peltola H. Meningococcal disease: still with us. *Rev Infect Dis* 1983;5:71–91.
- [31] Berkman E, Ozben G. Meningococcal meningitis epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul* 1982;16(2):101–6.
- [32] Caugant DA, Froholm LO, Bovre K, et al. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4927–4931.
- [33] Cruz C, Pavez G, Aguilar E, et al. Serotype-specific outbreak of group B meningococcal disease in Iquique, Chile. *Epidemiol Infect* 1990;105:119–126.
- [34] Sacchi CT, Pessoa LL, Ramos SR, et al. Ongoing group B *Neisseria meningitidis* epidemic in São Paulo, Brazil, due to increased prevalence of a single clone of the ET-5 complex. *J Clin Microbiol* 1992;30(7):1734–8.
- [35] Scholten RJ, Bijlmer HA, Poolman JT, et al. Meningococcal disease in The Netherlands, 1958–1990: a steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1993;16(2):237–46.
- [36] Van Looveren M, Vandamme P, Hauchecorne M, et al. Molecular epidemiology of recent belgian isolates of *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Clin Microbiol* 1998;36:2828–2834.
- [37] Dyet KH, Martin DR. Clonal analysis of the serogroup B meningococci causing New Zealand's epidemic. *Epidemiol Infect* 2006;134:377–383.
- [38] Active Bacterial Core surveillance. Disponibile online da: <http://www.oregon.gov/DHS/ph/acd/abc.shtml> (ultimo accesso 14.02.2013).
- [39] Rouaud P, Perrocheau A, Taha MK, et al. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. *Euro Surveill* 2006;11(7):178–81.
- [40] Racloz VR, Luiz SJD. The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology. *BMC Infect Dis* 2010;10:175.
- [41] The European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network. Disponibile online da: <http://www.euibis.org> (ultimo accesso 14.02.2013).
- [42] Centers for Disease Control and Prevention. Disponibile online da: <http://www.cdc.gov> (ultimo accesso 14.02.2013).
- [43] Chiou CS, Liao JC, Liao TL, et al. Molecular epidemiology and emergence of worldwide epidemic clones of *Neisseria meningitidis* in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2006;6:25.
- [44] Takahashi H, Kuroki T, Watanabe Y, et al. Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing. *J Med Microbiol* 2004;53:657–662.
- [45] Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007;369:2196–210.
- [46] Brouwer MC, Read RC, van de Beek D. Host

- genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:262–74.
- [47] Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010;362:1511–20.
- [48] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27(suppl 3):B51–63.
- [49] Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *Lancet Infect Dis* 2010;10:112–24.
- [50] Epicentro. Malattie batteriche invasive (sepsi e meningiti). Aspetti epidemiologici. Disponibile online da: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/EpidMondo.asp> (ultimo accesso: 22.02.2013).
- [51] Rosenstein NE, Bradley BA, Stephens DS, et al. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378–88.
- [52] Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th edn. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone Publishers, 2005:2498–513.
- [53] Raghunathan PL, Jones JD, Tiendrebeogo SR, et al. Predictors of immunity after a major serogroup W-135 meningococcal disease epidemic, Burkina Faso, 2002. *J Infect Dis* 2006;193:607–16.
- [54] Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* 1998;106:505–10.
- [55] Tzeng Y-L, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect* 2000;2:687–700.
- [56] World Health Organization Working Group. Control of epidemic meningococcal diseases: WHO practical guidelines. Lyon: Edition Foundation Marcel Merieux, 1995.
- [57] Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992–1996. *J Infect Dis* 1999;180:1894–1901.
- [58] Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307–26.
- [59] Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969;129:1327–48.
- [60] Derkx HHF, Van den Hoek J, Redekop WK, et al. Meningococcal disease: a comparison of eight severity scores in 125 children. *Intensive Care Med* 1996;22:1433–41.
- [61] Wylie PAL, Stevens D, Drake W, et al. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *BMJ* 1997;315:774–9.
- [62] Schildkamp RL, Lodder MC, Biljmer HA, et al. Clinical manifestations and course of meningococcal disease in 562 patients. *Scand J Infect Dis* 1996;28:47–51.
- [63] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC, 2013.
- [64] Ladhani SN, Flood JS, Ramsay ME, et al. Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines. *Vaccine* 2012;30(24):3710–6.
- [65] Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: Implications for vaccination timing. *Vaccine* 2013 Oct 8 [Epub ahead of print].
- [66] SIMI. Risultati della sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Disponibile online da: <http://www.simi.iss.it/dati.htm> (ultimo accesso: 15.09.2013).
- [67] Russo F, Pozza F, Napoletano G, et al. Experience of vaccination against invasive bacterial diseases in Veneto region (north east Italy). *J Prev Med Hyg* 2012;53(2):113–5.
- [68] Neri A, Fazio C, Carannante A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Diversity of *Neisseria meningitidis* invasive isolates in Italy in the period 2008–2010. *J Prev Med Hyg* 2012;53(2):109–12.
- [69] Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. Present situation and new perspectives for vaccination against *Neisseria meningitidis* in Tuscany, Central Italy. *J Prev Med Hyg* 2012;53(2):61–7.
- [70] Mastrantonio P, Sofia T, Neri A, Fazio C, Stefanelli P. Characterisation of invasive meningococcal isolates from Italian children and adolescents. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(1):100–3.
- [71] Pavan A, Antinori S, Belloni A, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in Lombardy Region in the period 2000–2006. *New Microbiol* 2007;30(3):340–5.
- [72] Esposito S, Zampiero A, Terranova L, et al. Comparison of posterior pharyngeal wall and nasopharyngeal swabbing as a means of detecting the carriage of *Neisseria meningitidis* in adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013 Mar 17 [Epub ahead of print].
- [73] Baldovin T, Furlan P, Lazzari R, Cocchio S, Baldo V. Flussi informativi delle meningiti e delle malattie batteriche invasive presenti nella Regione Veneto. Disponibile online da: http://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/news/report_situazione_meningiti_veneto/report_%202007_2012_ssm-simi-mib.pdf (ultimo accesso 18.09.2013).
- [74] Rapporto ISTISAN 12/25. La sorveglianza delle meningiti e delle altre malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto 2005–2009 Disponibile da: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/dodici25web.pdf> (ultimo accesso 18.09.2013).

Costi della meningite meningococcica

Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano

Le patologie meningococciche comportano un elevato peso tanto dal punto di vista economico quanto epidemiologico, come riportato nell'ambito del capitolo relativo all'epidemiologia. Difatti, tale patologia costituisce una condizione potenzialmente mortale e responsabile di gravi sequelae quali sordità, ritardo mentale, difficoltà di parola, menomazioni della vista), a cui è associato un notevole assorbimento di risorse economiche.

Nel caso di sequelae, tale patologia è responsabile di notevoli costi sia dal punto di vista sociale che del sistema sanitario [1]. A testimonianza di questo, si riporta il caso della Gran Bretagna in cui sono stati registrati, tra il 2008 e il 2009, 1166 nuovi casi di malattia che, a loro volta, hanno impattato in maniera considerevole in termini economici e finanziari [2]. Nell'ambito del presente capitolo si riportano i risultati degli studi pubblicati che si sono proposti di quantificare il peso economico della meningite B a livello internazionale e nazionale. Occorre a tal proposito evidenziare che non esistono, ad oggi, studi condotti a livello nazionale volti a quantificare il peso economico della meningite B. Pertanto, nell'ambito del presente capitolo, viene riportato uno studio, condotto da Lucioni et al [3] che, per molteplici aspetti, risulta interessante, nonostante si focalizzi sulla quantificazione economica della meningite pneumococcica. A livello internazionale, due studi di costo della malattia particolarmente rilevanti sono stati pubblicati da Wright et al [4-5]. Nell'ambito delle successive sezioni, si riportano i dettagli di tali studi.

CONTESTO INTERNAZIONALE

Lo studio di costo della malattia, condotto da Wright et al [4], si era proposto di quantificare le risorse assorbite per il trattamento di tutte le forme di meningite, non nello specifico sulla meningite B. Lo studio è stato condotto secondo

la prospettiva dell'NHS inglese e della società. In particolare, gli Autori si sono focalizzati sulla quantificazione dei costi associati alle sequelae.

I costi, espressi in £2008/2009, sono stati quantificati attraverso la somministrazione di un questionario ai genitori dei bambini e attraverso interviste somministrate ai medici, professionisti e operatori sanitari. Dal momento che l'orizzonte temporale di riferimento è stato lifetime, i costi - diretti, indiretti e sociali - sono stati scontati per i primi anni impiegando un tasso di sconto del 3,5%.

Lo studio ha quantificato il costo per un soggetto colpito dalle sequelae più gravi. Si è ipotizzato che il bambino affetto da meningite avesse subito l'amputazione multipla delle gambe e, successivamente, presentasse disturbi comportamentali. Pertanto, lo studio si propone di quantificare in maniera omnicomprensiva tutte le risorse impiegate per trattare e assistere il bambino oggetto di studio.

Nell'ambito dell'analisi sono stati considerati sia i costi diretti che indiretti. Di seguito si riportano le principali voci di costo per ognuna delle categorie incluse nell'analisi.

COSTI PER EPISODIO ACUTO ASSOCIATI ALLA PERMANENZA IN TERAPIA INTENSIVA IN REPARTO PEDIATRICO

Tale tipologia di costo prende in considerazione i costi associati alla visita presso il medico di medicina generale (GP), per il trasferimento in ambulanza, per gli esami in emergenza e urgenza, per il trasporto presso il paediatric critical care, per il ricovero nella terapia intensiva pediatrica (PICU), costi di hospital spell (è una voce di costo introdotta in Gran Bretagna che rappresenta "la completa permanenza di un paziente che occupa un posto letto per un determinato periodo, sotto la responsabilità di uno o più specialisti." [6] per la tomografia computerizzata (TC), per risonanza magnetica.

FIGURA 1

COSTI PER EPISODIO ACUTO DI MENINGITE

$$E_{Acute\ phase} = E(GP + AT + A\&E + RT + (PICU_{dr} * PICU_{los}) + HS + CT + MRI)$$

Where:

GP	=	£40	Cost of GP appointment[19]
AT	=	£240	Cost of Ambulance transfer[13]
A&E	=	£136	Cost of A&E investigation[13]
RT	=	£2417	Cost of Paediatric critical care transportation[13]
PICU _{dr}	=	£2327	Cost of PICU per bed day[13]
PICU _{los}	=	31 days	Length of stay in PICU
HS	=	£76,374	Cost of hospital spell
CT	=	£206	Cost of a CT Scan[13]
MRI	=	£101	Cost of an MRI Scan[13]

TABELLA 1

COSTI ASSOCIATI AD INTERVENTI DI SANITÀ PUBBLICA

Public Health Action	Assumption	Cost	Source
Chemoprophylaxis is supplied to the immediate family	The child has one brother aged 4 and lives with both parents. The parents each take 600mg Rifampicin twice daily for two days and the child takes 150mg Rifampicin twice daily for two days[20]	£8	BNF[21-22]
Contact Tracing and Information sharing	HPU undertakes contact tracing. The CCDC ensures that information is made available to the nursery and to the parents of children who attend that nursery. The CCDC must also ensure that information about the case is shared with other NHS colleagues and external agencies as necessary[20]	£100	Estimate
Blood sample is processed at MRU	The sample is processed and PCR undertaken to identify the type of bacteria present in the blood	£46	Personal communication, Ray Borrow, HPA Manchester

I costi per episodio acuto (Total Cost of Acute Episode) sono stati calcolati attraverso la formula riportata in figura 1.

Come, emerge dalla figura sopra riportata, i costi per episodio acuto grave di meningite appaiono elevati e il principale fattore di costo è costituito dall'ospedalizzazione.

COSTI ASSOCIATI AD INTERVENTI DI SANITÀ PUBBLICA

I costi associati ad interventi di sanità pubblica vengono di seguito riportati (Tabella 1).

Nello studio sono stati considerati i costi

sostenuti dopo che il paziente viene dimesso, per l'assistenza in termini di visite fisioterapiche, visite pediatriche, chirurgia plastica (Tabella 2).

Per quanto riguarda la medicina di comunità, sono stati considerati i costi di riabilitazione del bambino affetto da gravi sequelae in termini di visite presso pediatri di comunità e fisioterapisti per la riabilitazione.

Sono state considerate anche altre voci di costo imputabili agli ausili di cui necessita il bambino che è stato sottoposto ad amputazioni di arti.

Sono state considerate anche le voci relative a ricostruzione e chirurgia della pelle e i costi relativi alla fornitura protesica.

TABELLA 2

COSTI PER VISITE AMBULATORIALI

Type	Description	Assumption*	Unit costs	Source
Prosthetic Appointments	Patient has access to: Lead prosthetic therapist Prosthetist Counsellor.	The child is followed up every three months for the first year, then every four months until age 16, then 6-monthly until age 30 and yearly thereafter.	First attendance: £742 Follow up attendance: £325	Department of Health reference costs 2008/9[13]
Prosthetic Physiotherapy Appointments	Specialist physiotherapy to help gait etc when using prosthetic legs	The physiotherapist will see the child at every prosthetic outpatient's clinic. However when there is a change in circumstances such as change in prosthetics the child receives a block of physiotherapy. The average number of sessions in a block of physiotherapy with the prosthetics physiotherapist is about 16. It has been assumed that the child will receive 4 blocks of physiotherapy throughout his development.	£44 per hour of client contact	Unit costs[19]
Prosthetic Occupational Therapy appointments	Specialist OT to help use the prosthetic arm for specific tasks	The OT sees the child at the quarterly rehabilitation appointments, but has more of an input when there is a change in circumstance such as when the child starts to use a myoelectric arm or wants a specific prosthetic tool for a given activity. It has been assumed that the child sees the OT outside of the routine appointments for 4 extra sessions per year until age 18. This is ongoing input because the child may require new equipment as the activities he participates in change. After age 18 it is assumed that as an adult he may need to see the OT for one extra session (outside of the routine prosthetic rehab appointments) per year.	£44 per hour of client contact	Unit costs[19]
Combined Clinic Appointments	Patient sees Plastic surgeon, lead prosthetic therapist and sometimes orthopaedic surgeon in a combined clinic.	These appointments take place on a six monthly basis until the child reaches 18 years of age. They then take place on an as needed basis. For this particular scenario the patient has four extra appointments beyond age 18. These appointments are for issues such as the breakdown of existing skin grafts.	First attendance: £188 Follow up attendance: £130	Department of Health reference costs 2008/9[13]
Hospital Paediatrician Appointments	Patient is followed up by the hospital paediatrician in charge of his acute care	These appointments are quarterly until the child reaches 3 years of age at which point care is handed over to a community paediatrician.	First attendance: £98 Follow up attendance: £34	Department of Health reference costs 2008/9[13]
Plastic surgery appointments	Plastic surgeon	The patient has five appointments on an as needed basis beyond age 18. These appointments are for issues such as the breakdown of existing skin grafts.	First attendance: £113 Follow up attendance: £54	Department of Health reference costs 2008/9[13]

*Assumptions based on the clinical opinions of occupational therapists, physiotherapists, consultants in rehabilitation medicine, prosthetists, plastic surgeons, orthopaedic surgeons and paediatricians (see Acknowledgements).

Inoltre, sono state considerate le voci di costo sostenute nel caso in cui il bambino sia affetto da problemi comportamentali e richiede pertanto assistenza ad hoc (Tabella 5).

Sono stati considerati anche i costi relativi all'assistenza nell'apprendimento e i costi sostenuti nel caso in cui sia necessario una educazione speciale per i bambini (SES) (Tabella 6).

Si è inoltre stimato il costo di trasporto dei bambini fino all'età di 18 anni. Il costo medio annuo per bambino è risultato pari a £3.594.

Sono stati anche considerati i costi sostenuti

per apportare modifiche ai locali in modo da poter garantire un ambiente facilmente accessibile al bambino con tali complicanze.

COSTI DIRETTI SOCIALI E I COSTI INDIRETTI (TABELLA 8)

Lo studio dimostra che i costi totali appaiono considerevoli nel caso di soggetti affetti da meningite. In particolare, i costi scontati (impiegando un tasso di sconto del

TABELLA 3

COSTI DI RIABILITAZIONE E ASSISTENZA DI COMUNITÀ

Type	Description	Assumption*	Unit costs	Source
Community Paediatrician Appointments	Patient is followed up by a community paediatrician	When the child reaches three years of age a community paediatrician sees him six monthly and then yearly until age 16.	£293 per visit	Department of Health reference costs 2008/9[13]
Community physiotherapist and OT	Patient is followed up by community therapists	Initially the community therapists (physiotherapist and OT) saw the child on average once a fortnight until he reached 4 years of age. From 4 to 13 years of age the therapists saw the child on average once a month either at school or at home. From age 13 onwards the therapists visited the school once a term.	£44 per hour of client contact	Unit costs[19]

*Assumptions based on the clinical opinions of occupational therapists and physiotherapists (see acknowledgements).

TABELLA 4

COSTI PER AUSILI SANITARI

Equipment*	Description	Unit Cost	Source
Splints	3 x Elbow splints to help prevent contractures	£6.11 per splint	Promedics - www.promedics.co.uk
Pressure suit	8 x Pressure suit to help reduce scarring provided by the children's hospital (the suits needed changing as he grew).	£225 per suit	Jobskin - www.jobskin.co.uk
Wheelchair	Manual wheelchair with paediatric cushion and adapted leg rests	£452	Stockport wheelchair services
	Power wheelchair with low profile cushion and adapted leg rests	£2,374	Stockport wheelchair services
	Wheelchair replacement/maintenance costs	£300 per year	Estimation based on wheelchair voucher scheme
Walker	2 x Crocodile walker with forearm supporters and flip down seat (he was provided with this aged 3, but he required a larger version aged 5)	£865 per walker	Personal communication with community physiotherapist
Crutches	Adapted crutches	£20	NHS Supply Chain
Therapy bench	Small therapy bench	£227	Quest88
Standing Frame	Lecki size 2 prone stander	£909	Personal communication with community physiotherapist

*Equipment has been based on the equipment received by a real child with similar disabilities. The list of equipment is not exhaustive, but an example of some of the types of equipment that an individual with such disabilities might need

3,5% annuo) risultano pari a £1,396,968, di cui il 34,7% sono costi diretti sanitari, l'11% costi per il sistema scolastico e il restante 54,3% sono costi sociali e indiretti.

Un secondo studio, più recente, condotto da Wright et al [5], si proponeva di quantificare i costi associati a casi severi di meningite, secondo un orizzonte temporale lifetime. Nell'ambito dell'analisi di cost of

illness, sono state considerate due tipologie di pazienti: paziente A affetto da setticemia meningococcica e paziente B affetto da meningite meningococcica con sequelae gravi. Lo studio, condotto sia dalla prospettiva della società che da quella del NHS inglese, considerava sia i costi diretti (sanitari e non sanitari) che indiretti e sociali. Tali costi sono stati riportati in £ 2010/2011. È stato applicato

TABELLA 5

COSTI DI ASSISTENZA NEL CASO IN CUI IL BAMBINO SIA AFFETTO DA PROBLEMI COMPORTAMENTALI

Treatment	Assumption*	Cost	Source
First appointment with child psychiatrist	The cost of the appointment includes a clinical psychiatric assessment	£394	Department of Health reference costs 2008/9[13]
Ten sessions at a parenting group	Assumes that the group size is 13 parents per session[23]	£152 per child for ten sessions	NICE[24]
Outpatient appointments with a child psychiatrist	The child attends outpatient appointments six times in the first year, and then attends on a six monthly basis until age 18.	£208 per appointment	Department of Health reference costs 2008/9[13]
Medication	The child starts taking modified release methylphenidate medication at age 5 when he starts primary school in order to help his concentration and remains on this medication until age 12. The price is based on an average dosage of 40mg/day	£723 per year	NICE[24]

*Assumptions have been based on the clinical opinions of a psychiatrist and community paediatrician

TABELLA 6

COSTI DI ASSISTENZA ALL'APPRENDIMENTO

Age and School	Assumptions	Cost Per Year
3 and 4 Nursery	The child attends Nursery for 570 hours each year. This is based on the entitlement of all children to 15 hours free education per week for 38 weeks a year aged 3 and 4. Learning support assistant is on a salary of £12,000 per year and is with the child throughout the day. Total cost including pension at 5% and NI contributions is 13,380	£5,018
5 to 13 Primary school, secondary school and sixth form college	The learning assistant has a salary of £12,000 per year and is with the child throughout the entire school day. Total cost including pension at 5% and NI contributions is 13,380	£13,380

un tasso di sconto pari al 3,5% per i primi 30 anni e uno del 3% per gli anni successivi.

Lo studio ha dimostrato che i costi totali appaiono considerevoli nel caso di soggetti affetti da casi gravi di meningite, come riportato nella seguente tabella. In particolare, nel primo caso (setticemia meningococcica), i costi indiretti e sociali ammontavano al 57,2% del totale mentre, i costi diretti rappresentavano il 43,8%. Nel secondo caso (meningite meningococcica con sequelae gravi), i costi diretti rappresentano il 63,2%, mentre i costi indiretti e sociali rappresentavano il 36,8% del totale.

CONTESTO NAZIONALE

Lo studio condotto da Lucioni et [3] si proponeva di quantificare i costi associati alla meningite pneumococcica in maniera retrospettiva, individuando un campione di casi di meningite pneumococcica sulla base dei quali raccogliere una documentazione statistica, attraverso un questionario somministrato alle tutte le famiglie di bambini (di età inferiore ai 5 anni) per cui era giunta all'Ufficio Profilassi delle malattie infettive della Regione Lombardia la notifica di meningite da pneumococco negli anni 2000 e 2001. Il questionario si

TABELLA 7

COSTI DI ADATTAMENTO DEI LOCALI

Description	Cost	Source
New Bathroom x 2	£15,562	Unit Costs[19]
Grab rail x 2	£55	Unit Costs[19]
Hoist x 2	£2,724	Unit Costs[19]
Small Therapy Bench	£227	Quest88
Large Therapy Bench	£268	Quest88

*School equipment/adaptations have been based on a case of a real child with similar disabilities

proponeva di raccogliere informazioni in merito all'uso delle risorse sanitarie ospedaliere ed extraospedaliere (visite, esami diagnostici, farmaci ecc.), all'impegno in termini di assistenza (distinguendo se in tempo lavorativo o no) e di trasporti.

Lo studio è stato condotto secondo la prospettiva della società e ha stimato i costi della meningite per un anno. In questa prospettiva, sono stati considerati tutti i costi che tale patologia comporta:

- costi diretti sanitari: sono quelli tipicamente a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e rappresentano il valore delle risorse (ricoveri, specialistica, farmaci, etc...);
- costi diretti non sanitari quali ad esempio spostamenti e varie (Tabella 10);
- costi indiretti: corrispondono alle perdite di produttività dovute a tale patologia, che in questo caso riguardano i genitori dei soggetti affetti da meningite dal momento che l'orizzonte temporale di riferimento è di un anno e riguarda un campione di bambini di età <5 anni.

I costi sono stati espressi in euro 2002.

Nello studio non è stato considerato il costo opportunità associato alle ore di assistenza in cui i familiari erano coinvolti in orari non lavorativi, in modo da avere una stima più conservativa del peso economico di malattia.

Per la valorizzazione dei ricoveri ospedalieri

è stata effettuata una distinzione in base alla tipologia di ricovero, ossia primo ricovero e successivi, con o senza sequelae.

I ricoveri iniziali (quelli corrispondenti al manifestarsi del caso di meningite) sono stati valorizzati con il valore medio degli importi effettivamente corrisposti in Lombardia negli anni 2000 e 2001 per i ricoveri in degenza ordinaria e assistenza specialistica (extradegenza) nei soggetti di età inferiore ai 5 anni, quando la patologia in questione compariva nella SDO come diagnosi principale. Si è considerato il DRG 020 come tariffa di riferimento (Infezioni del sistema nervoso escluso meningite virale).

Per i ricoveri successivi al primo, la tariffa DRG attribuita nel caso in cui non vi fossero sequelae è la 467 (Altri fattori che influenzano lo stato di salute). Nel caso in cui i bambini avessero avuto sequelae, i DRG assegnati nei ricoveri per sequelae erano stati: 026 (Convulsioni e cefalea, età < 18); 035 (Altre malattie del sistema nervoso, senza cc); 049 (Interventi maggiori sul capo e sul collo); 070 (Otite media e infezioni alle alte vie respiratorie, età < 18); 074 (Altre diagnosi relative a orecchio, naso, bocca e gola, età < 18); 429 (Disturbi organici e ritardo mentale); 467 (Altri fattori che influenzano lo stato di salute).

Per quanto riguarda le visite presso i medici di medicina generale (MMG), è stato attribuito un costo-opportunità di € 16,1. Per le visite specialistiche si è fatto riferimento al Nomenclatore Tariffario (NT).

TABELLA 8

COSTI TOTALI PER BAMBINO AFFETTO DA MENINGITE CON LE SEQUELAE PIÙ GRAVI

Category	Sub Category	Discounted cost (3.5%)	Non-Discounted cost	
MEDICAL COSTS	Acute care	151,651	151,651	
	Public Health	154	154	
	Outpatient appointments	30,150	55,046	
	Prosthetic provision	245,481	655,024	
	Community Medicine	9,895	12,925	
	Specialist Equipment provision	13,814	27,630	
	Stump revisions and skin graft surgery	21,827	33,045	
	Behavioural problems	11,790	16,601	
	MEDICAL TOTAL	484,762	952,076	
EDUCATIONAL COSTS	Learning Assistant	89,048	117,076	
	Transport to and from school	32,268	46,722	
	SEN Statementing and review	4,094	5,794	
	Adaptations/special equipment for school	28,422	37,177	
	EDUCATIONAL TOTAL	153,832	206,769	
SOCIAL CARE COSTS	Direct social costs	Disabled facilities Grant	38,972	60,000
		Government's Specialised Vehicles Fund	44,740	122,226
		Direct payments Personal Assistant	74,225	276,640
		Direct Payment assessment and reviews	2,140	7,862
		Disabled Students' Allowances (University non medical helper)	32,033	61,560
		Disabled Students' Allowances (University equipment)	2,778	5,161
		Total direct social costs	194,890	533,449
	Indirect social costs	Mother's employment - missed opportunity costs	341,752	490,200
		Peter's employment - missed opportunity costs	221,732	871,200
		Total missed opportunity costs	563,484	1,361,400
		Mother's lost income tax revenue	41,965	77,400
		Peter's lost income tax revenue	2,636	17,424
		Total lost income tax revenue	44,601	94,824
	Transfer Payments	Disabled Students' Allowances (General Disabled Students' Allowances)	2,691	5,172
		Pension Credits	4,064	41,371
		DLA (Care)	57,453	125,497
		DLA (Mobility)	60,136	173,677
		Carers Allowance	31,544	43,551
		Child tax credits	39,027	53,159
		Council tax benefit	10,776	45,708
		Housing Benefit	86,867	360,715
		Working Tax Credits	50,282	197,560
		Total Transfer Payments	342,840	1,046,410
SOCIAL CARE TOTAL - lost resources to society (excludes transfer payments and lost income tax revenue)		758,374	1,894,849	
TOTAL LIFE LONG COSTS (includes lost resources to society but excludes transfer payments and lost income tax revenue)		1,396,968	3,053,694	

TABELLA 9

COSTI PER PAZIENTE A E B (ORIZZONTE TEMPORALE LIFETIME)

Category	Perspective		Patient A		Patient B	
	NHS/ PSS	Government	Discounted (£)	Undiscounted (£)	Discounted (£)	Undiscounted (£)
Acute costs	•	•	157,101	157,101	136,401	136,401
Outpatient appointments	•	•	32,591	57,151	20,226	35,086
Community medicine	•	•	13,563	17,412	19,572	23,392
Specialist equipment provision	•	•	14,464	27,630	29,967	59,528
Prosthetic provision	•	•	259,288	654,784	NA	NA
Stump revisions and skin graft surgery	•	•	21,793	30,809	NA	NA
Behavioural problems	•	•	8,382	11,241	NA	NA
Public health response	•	•	154	154	265	265
Cochlear implantation	•	•	NA	NA	175,481	361,897
General health problems	•	•	NA	NA	43,372	100,775
Epilepsy	•	•	NA	NA	3,739	9,515
Shunt revision surgery	•	•	NA	NA	18,610	33,269
Social care assessment, home visits and reviews	•	•	2,390	8,188	16,238	24,501
Direct payments	•	•	83,009	288,259	131,231	185,352
Residential overnight provision	•	•	NA	NA	61,917	116,622
Residential care home	•	•	NA	NA	430,413	2,235,844
Maintained special needs school		•	NA	NA	147,318	189,868
Learning assistant		•	100,629	127,242	NA	NA
Transport to and from school		•	41,612	58,214	49,831	67,170
Special educational needs statement		•	4,647	6,326	5,358	7,023
School adaptations		•	30,634	38,717	NA	NA
Direct government costs		•	127,389	256,602	70,748	99,839
Indirect government costs (lost tax revenue)		•	105,688	252,480	139,125	351,105
Transfer payments		•	365,121	1,046,410	221,956	436,975
<i>Total</i>						
NHS/PSS costs			592,734	1,252,729	1,087,432	3,322,446
Government costs			1,368,454	3,038,719	1,721,768	4,474,427

NA not applicable, NHS/PSS National Health Service/Personal Social Services, • indicates that the cost category is included in this cost perspective

Anche per i costi di riabilitazione effettuata presso strutture pubbliche, si è fatto riferimento al NT. Poiché quest'ultimo prevede cicli di 10 sedute, si è ipotizzato che per ogni tipo di riabilitazione (fisioterapia, logopedia, psicomotricità ecc.) la terapia durasse 2 anni, con due sedute alla settimana, per un totale dunque di 208 sedute ovvero di circa 20 cicli.

Il costo dei farmaci è stato estrapolato considerando il prezzo al pubblico. Per il calcolo dei costi indiretti, è stata calcolata la quantità di tempo, misurata in ore, che i genitori hanno dedicato ai bambini (ricavata attraverso un questionario somministrato ai genitori). In particolare, per stimare il valore di una giornata di lavoro, è stato considerato il reddito annuo di un'unità di lavoro dipendente

(€30.479 nel 2002), divisa per un numero di giornate lavorative (220 annue).

Lo studio ha dimostrato che su un totale di 20 bambini affetti da meningite, 3 hanno avuto sequelae. In tutti i casi di sequelae si sono avuti dei ricoveri successivi a quello iniziale. Nei restanti casi, si sono verificati solo due ricoveri correlabili alla precedente diagnosi di meningite.

Includendo il ricovero iniziale, il costo complessivo di un caso di meningite senza sequelae, pari a € 7.610, si compone per il 78,3% di costi diretti a carico del SSN, e per il rimanente di costi indiretti dovuti a perdite di produzione per assenze dal lavoro dei familiari impegnati ad assistere il piccolo paziente. Al contrario, il costo della meningite con sequelae appare essere di cinque volte superiore (€

TABELLA 10

COSTI MEDI PER PAZIENTE NEI 3 ANNI SUCCESSIVI ALLA NOTIFICA

		17 casi senza sequele		3 casi con sequele		Totale casi	
		€	%	€	%	€	%
Costi diretti a carico del SSN							
Episodio iniziale	Ricovero	5.468	91,8%	5.468	14,6%	5.468	51,1%
Follow-up	Altri ricoveri	300	5,0%	19.685	52,5%	3.207	30,0%
	Visite MG	24	0,4%	204	0,5%	51	0,5%
	Visite specialistiche	62	1,0%	995	2,7%	202	1,9%
	Diagnostica	83	1,4%	2.808	7,5%	492	4,6%
	Farmaci	20	0,3%	561	1,5%	101	0,9%
	Riabilitazione	-	0,0%	6.524	17,4%	979	9,2%
	Protesi e ausili	-	0,0%	1.277	3,4%	192	1,8%
Totale		5.957	100%	37.522	100%	10.692	100%
	IC 95% -	5.381		30.115		5.516	
	IC 95% +	6.533		44.929		15.867	
Altri costi diretti							
	Spostamenti	32		2.516		405	
	Varie	19		1.557		250	
Totale		51	0,7%	4.073	9,5%	655	5,1%
Costi indiretti							
	Assenze dal lavoro	1.602	21,1%	1.293	3,0%	1.556	12,1%
Totale generale		7.610	100%	42.888	100%	12.903	100%
	IC 95% -	6.636		35.874		7.111	
	IC 95% +	8.585		49.901		18.693	

Fonte: Lucioni et al., 2005

42.888) rispetto al caso senza sequelae e i costi diretti sanitari pesano in maniera considerevole sul totale dei costi (87,5%).

Lo studio dimostra come, in media, i costi totali per paziente risultano pari a € 12.903, di cui l'82,9% rappresenta il costo a carico del SSN (il principale driver di costo è costituito dal ricovero, seguito dalla riabilitazione e dalla diagnostica).

In conclusione gli autori sostengono che, considerando l'incidenza dei casi al 2002, il

costo annuo sostenuto dal SSN italiano per la meningite da pneumococco in età pediatrica è risultato pari a €524.000 circa.

CONCLUSIONI

Dallo studio emerge che i costi associati ad un caso grave di meningite risultano considerevoli, specie nel caso in cui i soggetti presentano sequelae gravi.

Bibliografia

- [1] Wright, C., Wordsworth, R., Glennie, L. Counting the Cost of Meningitis. Meningitis Research Foundation. 2011.
- [2] National Health Service. Meningitis. Available at: <http://www.nhs.uk/Conditions/Meningitis/Pages/Introduction.aspx>. Accessed November 2012.
- [3] Lucioni C, Alliata E, Mazzi S, Lizioli A. I costi della meningite pneumococcica in età pediatrica. Pharmacoeconomics-Italian. Research Articles 2005; 7: 177-86.
- [4] Wright, C., Wordsworth, R., Glennie, L. Counting the Cost of Meningitis. Meningitis Research Foundation. 2011.
- [5] Wright C, Wordsworth R, Glennie L. Counting the Cost of Meningococcal Disease. Scenarios of Severe Meningitis and Septicemia. Pediatr Drugs 2013.
- [6] DrFoster.Health.co.uk. Disponibile online al sito: <http://www.drfoosterhealth.co.uk/medical-dictionary/terminology/hospital-spell.aspx>



La prevenzione delle malattie da meningococco

Francesco Di Nardo, Chiara de Waure, Monika Delon, Maria Luisa Di Pietro

L'obiettivo di questo capitolo è fornire una panoramica dei vaccini disponibili e della loro efficacia nella prevenzione delle patologie da meningococco.

Come precedentemente illustrato, i meningococchi vengono classificati in 12 sierogruppi in base alla natura chimica dei polisaccaridi che costituiscono la capsula. Di questi, 5 sierogruppi sono responsabili della quasi totalità delle meningiti meningococciche e setticemie a livello globale: A, B, C, W135 e Y. La disponibilità di vaccini diretti verso quattro sierogruppi e la messa in atto di programmi di vaccinazione nei bambini piccoli e negli adolescenti ha permesso la riduzione del numero di casi di malattia meningococcica causata dai sierogruppi A, C, W135 e Y, mentre per il sierogruppo B (MenB) non erano disponibili, fino ad oggi, sistemi di prevenzione adeguati. Gli unici vaccini contro il MenB formulati nel passato si basavano sull'impiego delle vescicole della membrana esterna del ceppo prevalente in un dato paese (i cosiddetti vaccini "tailor made"). Possedevano una certa immunogenicità, ma essendo specifici per il ceppo omologo non fornivano alcuna protezione contro i ceppi eterologhi di MenB.

Il meningococco di tipo B rimane quindi il sierogruppo predominante in Europa, Nord e Sud America, Australia e Nuova Zelanda. Nel 2006 l'incidenza totale media, confermata in laboratorio, di malattia meningococcica in ventisette paesi europei era pari a 1.01 (0.3-4.7) per 100.000 abitanti, in Italia è pari a 0.37/100.000 abitanti.

Lo sviluppo di vaccini contro il sierogruppo B è stato ostacolato dal fatto che il polisaccaride di *N. meningitidis* del sierogruppo B contiene epitopi che cross-reagiscono con antigeni umani ed è quindi poco immunogenico. Dunque per la messa a punto di un vaccino è stato necessario identificare un cocktail antigenico efficace e utilizzabile in tutto il mondo.

Il vaccino contro il MenB, Bexsero, è il primo vaccino indicato per la prevenzione della malattia meningococcica invasiva causata dal sierogruppo B che ottiene l'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa. Per la discussione della tecnologia si rimanda al rispettivo capitolo [1].

Per quanto riguarda il meningococco X, non sono attualmente disponibili vaccini [1].

I vaccini meningococcici comunemente impiegati per la prevenzione delle patologie da meningococco sono essenzialmente i vaccini polisaccaridici ed i vaccini coniugati. Entrambi i tipi sono disponibili contro i sierogruppi A, C, W135 ed Y.

I vaccini polisaccaridici (i primi a essere introdotti), costituiti da polisaccaridi capsulari, presentano un grave svantaggio: sono efficaci nello stimolare le cellule B del sistema immunitario, ma non la risposta T, principale responsabile della memoria immunologica, e sono detti pertanto timo-indipendenti. I più recenti vaccini coniugati, nei quali i polisaccaridi capsulari sono coniugati a proteine carrier, sono in grado di stimolare tanto la risposta B-mediata quanto quella T-mediata, e sono quindi utilizzabili per ottenere memoria immune a lungo termine, nonché per indurre titoli anticorpali protettivi anche nei soggetti con meno di 2 anni di età.

I vaccini polisaccaridici sono disponibili in formulazioni bivalenti (A, C), trivalenti (A, C, W135) e quadrivalenti (A, C, W135, Y). Sono somministrati in singola dose e generalmente per via sottocutanea a soggetti con età superiore o uguale ai 2 anni [1].

I vaccini coniugati sono disponibili in formulazioni monovalenti (A, utilizzato principalmente in Africa nell'area della cintura della meningite o C, ampiamente impiegato anche in Italia) o quadrivalenti (A, C, W135 e Y, anch'essi impiegati in Italia). In questi vaccini le componenti batteriche sono coniugate al tossoide

tetanico, al tosoide difterico o ad una tossina difterica mutante non tossica (CRM 197) [1].

Inoltre, sono disponibili vaccini che combinano l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e la *N. meningitidis* del sierogruppo C [1].

Di seguito sono più ampiamente discusse la sicurezza e l'efficacia delle tipologie di vaccini disponibili in Italia e più impiegate nella prevenzione delle patologie da meningococco: i vaccini tetravalenti ACWY ed i vaccini monovalenti contro il sierogruppo C.

IL VACCINO ANTI-MENINGOCOCCO C

I vaccini monovalenti disponibili contro *N. meningitidis* C (MenC) sono di tipo coniugato. In Italia sono commercializzati:

- Meningitec (Nuron Biotech), contenente 10 µg di oligosaccaride della *N. meningitidis* gruppo C (ceppo C11) coniugato alla proteina CRM197 di *Corynebacterium diphtheriae* e adsorbito su alluminio fosfato [2].
- Menjugate (Novartis), contenenti 10 µg di oligosaccaride della *N. meningitidis* gruppo C (ceppo C11) coniugato alla proteina CRM197 di *Corynebacterium diphtheriae* e adsorbito su idrossido di alluminio [3].
- Neisvac (Baxter), contenente 10 µg di polisaccaride (de-O-acetilato) della *N. meningitidis* gruppo C (ceppo C11) coniugato al tosoide tetanico e adsorbito su idrossido di alluminio [4].

I sopra menzionati vaccini sono indicati per l'immunizzazione attiva di bambini a partire dai 2 mesi di età, di adolescenti e di adulti e vanno somministrati per via intramuscolare [2-4].

Questo tipo di vaccino è stato introdotto inizialmente nel 1999 e ad oggi numerosi sono i paesi che hanno implementato la vaccinazione di routine contro il meningococco C secondo schemi di vaccinazioni differenti, probabilmente in base al profilo epidemiologico del paese che l'adotta [5-6]. Scendendo nel dettaglio, quattro sono le strategie principalmente adottate per campagne di immunizzazione di massa, tre delle quali sono risultate particolarmente efficaci:

- Due dosi nel primo anno di vita ed una nel secondo [7]. Questa strategia ha permesso un'immunizzazione di lunga durata ed una drastica diminuzione dei tassi di incidenza delle patologie

meningococciche da meningococco C.

- Una sola dose nel secondo anno di vita: somministrare una singola dose durante il secondo anno di vita sembra una soluzione più costo-efficace, ma per garantire una valida herd-immunity ai soggetti con età inferiore ai 2 anni si dovrebbe estendere la vaccinazione anche ad altre fasce d'età con una estesa campagna di recupero dei suscettibili [6].
- Una dose nel secondo anno di vita ed un booster nell'adolescenza: in alternativa alla soluzione precedente si può prevedere di somministrare una dose nel primo anno di vita ed un booster a 12 anni, anche se ancora non c'è consenso generale su questa strategia [6].

A livello europeo, la vaccinazione contro il meningococco C è stata quindi implementata secondo diversi programmi di vaccinazione, riassunti in tabella 1 [8].

Il primo paese ad introdurre la vaccinazione contro il meningococco C è stato il Regno Unito nel 1999 [9-10].

In Italia, il vaccino contro il meningococco C è stato incluso nel piano nazionale di prevenzione vaccinale PNPV 2012-2014 con una schedula di immunizzazione che prevede una dose singola tra il 13° e 15° mese di età. L'offerta attiva e gratuita è estesa agli adolescenti 11-18 anni come dose di recupero (vedere tabella 2) [11].

Prima dell'inclusione nei LEA, la vaccinazione contro il meningococco C è stata implementata in alcuni calendari regionali già a partire dal 2005. In Toscana per esempio in seguito ad un repentino aumento dei casi di malattie invasive meningococciche (da 1 caso nel 2003 a 22 casi nel 2005), è stata introdotta la vaccinazione anti-meningococco C secondo un calendario a due dosi a 3 e 5 mesi ed una successiva dose a 12 mesi. Secondo quanto riportato da Bechini A. et al [12], dal 2006 al 2011 in Toscana non sono stati rilevati casi di malattia invasiva da meningococco C nei soggetti vaccinati confermando anche a livello regionale il successo della vaccinazione contro questo sierogruppo.

Ai fini di descrivere l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza dei vaccini coniugati monovalenti diretti contro il sierogruppo C è stata condotta una ricerca su PubMed attraverso l'uso del seguente algoritmo: ("serogroup C meningococcal conjugate vaccine"

TABELLA 1

CALENDARI VACCINALI PER MALATTIE MENINGOCOCCICHE RACCOMANDATI IN EUROPA. MODIFICATO DA ECDC VACCINE SCHEDULE [8]																					
	MESI											ANNI									
	2	3	4	6	8	11	12	13	14	15	23	2	6	11	12	14	15	17	18	24	25+
AUSTRIA							MCVC*							MCV4							
BELGIO									MCVC												
BULGARIA																					
CIPRO							MCVC														
CROAZIA																					
REP. CECA																					
DANIMARCA																					
ESTONIA																					
FINLANDIA																					
FRANCIA							MCVC							MCVC*							
GERMANIA							MCVC							MCVC							
GRECIA	MCVC		MCVC				MCVC							MCV4							
UNGHERIA																					
ISLANDA				MCVC	MCVC																
IRLANDA			MCVC	MCVC				MCVC													
ITALIA								MCVC						MCVC*							
LETTONIA																					
LIECHTENSTEIN							MCVC*							MCVC*							
LITUANIA																					
LUSSEMBURGO								MCVC													
MALTA																					
PAESI BASSI									MCVC												
NORVEGIA																					
POLONIA																					
PORTOGALLO							MCVC														
ROMANIA																					
SLOVACCHIA																					
SLOVENIA																					
SPAGNA	MCVC*						MCVC							MCVC							
SVEZIA																					
REGNO UNITO		MCVC					MCVC*													MCVC*	

MCVC: Vaccino anti-meningococco C coniugato; MCV4: Vaccino coniugato tetravalente; MPSV4: Vaccino polisaccaridico tetravalente. Testo su campo verde: raccomandazione generale; testo su campo azzurro: raccomandazione specifica; testo su campo giallo: recupero (catch-up). * Per informazioni più complete visitare la pagina web dell'ECDC: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

[Supplementary Concept]) OR meningitec OR neisvac OR menjugate) e limitazione dapprima a review sistematiche e meta-analisi e successivamente a clinical trial. A causa della scarsità di risultati, la ricerca si è avvalsa anche della snowball search, ed è stata estesa anche agli studi osservazionali.

Una revisione del 2006 ha confrontato gli studi sui vaccini meningococcici coniugati contro il sierogruppo C [13]. Da tale review emerge che precedentemente al 2006 sono stati condotti 16 studi su MenC [9, 14-28]. La nostra revisione della letteratura ha fatto emergere

ulteriori 15 lavori non inclusi nella review di Conterno [29-43].

A causa della grande eterogeneità di trial, saranno trattate l'efficacia e la sicurezza per l'intera classe di vaccini MenC e non per i singoli vaccini disponibili in Italia.

Per quanto riguarda l'immunogenicità di MenC nella popolazione pediatrica, è stata dimostrata in 3 trial che hanno valutato il vaccino somministrato in tre dosi nel primo anno di vita [21, 23-24], ed in uno [36] che ha valutato la somministrazione in due dosi nel primo anno di vita più il booster. In tutti

TABELLA 2

CALENDARIO NAZIONALE DELLE VACCINAZIONI OFFERTE ATTIVAMENTE A TUTTA LA POPOLAZIONE ITALIANA [11]

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	> 65 anni	Ogni 10 anni
Difterite-Tetano-Pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa ¹	dTpa		dT ²
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV			
Epatite B	HBV ³	HBV	HBV		HBV						
Haemophilus Influenzae b		Hib	Hib		Hib						
Morbillo-Parotite-Rosolia						MPR		MPR	MPR ⁴		
Pneumococco		PCV	PCV		PCV						
Meningococco C						Men C ⁵			Men C ⁵		
Infezione papillomavirus umano									HPV ⁶ (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ⁷ (2 dosi)		

1. Dopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidifto-tetanico-pertossoico acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa).
2. Gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.
3. Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche anti-epatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.
4. In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (catch up) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (mop up).
5. Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia.
6. Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi. Vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0, 1 e 6 mesi; vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0, 2 e 6 mesi.
7. Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra.

gli studi è emerso un aumento della media geometrica della concentrazione degli anticorpi sierici contro il meningococco C nei gruppi in studio rispetto al gruppo di controllo. Borrow e Tejedor [18, 27] hanno evidenziato che la media geometrica della concentrazione sierica di anticorpi tende a diminuire dopo una sola somministrazione nel primo anno di vita e anche dopo tre somministrazioni nel primo anno di vita, suggerendo la necessità di una dose booster [18, 27].

Richmond e Burrage hanno messo a confronto i vaccini MenC coniugati alla tossina CRM 197 e quelli coniugati al tossoide tetanico

[19, 26]. Dallo studio di Richmond, condotto su 192 soggetti tra i 12 e i 18 mesi ai quali è stata somministrata una dose di MenC ed un booster di vaccino polisaccaridico contro il sierogruppo C (MPLS), emerge che la media geometrica della concentrazione sierica di anticorpi nei soggetti è significativamente maggiore nei soggetti ai quali è stato somministrato il tossoide tetanico (5272 µg/ml) rispetto ai soggetti ai quali è stata somministrata la tossina CRM 197 (tra 979 e 1318 µg/ml in base al prodotto impiegato, $p < 0,001$). Non sono state tuttavia osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di proporzione di soggetti con

titoli anticorpali battericidi pari almeno a 1:8 [26]. Nello studio condotto da Burrage su 832 soggetti di età compresa tra i 2 ed i 17 anni, è stato osservato che la risposta immune indotta dal tossoide tetanico diminuisce se il soggetto ricevente è stato precedentemente vaccinato per il tetano; tuttavia questo non abbassa i livelli anticorpali al punto da comprometterne l'immunogenicità. La somministrazione concomitante o precedente di vaccini per la difterite non sembra invece influire in alcun modo sull'effetto dei vaccini MenC coniugati alla tossina CRM 197 [19].

In 5 studi, descritti in tabella 4, i vaccini MenC sono stati confrontati ai vaccini MPLS [14, 20, 22, 24-25].

La prevalenza di portatori asintomatici di *N. meningitidis* del sierogruppo C dopo la somministrazione di MenC è stata studiata da 2 studi osservazionali [17, 41]. Maiden nel 2002 riportava i risultati di un'indagine trasversale condotta a cavallo della campagna vaccinale tenutasi nel Regno Unito. Confrontando i dati raccolti da circa 15.000 soggetti prima della campagna e circa 15.000 soggetti un anno dopo la somministrazione dei vaccini, la proporzione di portatori sani di meningococco del sierogruppo C di età compresa tra 15 e 17 anni è calata dallo 0,45% allo 0,15%. Inoltre è emerso che tra i vaccinati la proporzione di portatori sani era dello 0,12%, in confronto allo 0,34% dei soggetti non vaccinati [17]. Successivamente, lo stesso Maiden, analizzando circa 50.000 campioni (dai quali sono state isolate colonie di *N. meningitidis* del sierogruppo C in circa 9.000 casi), ha riportato che il vaccino MenC ha avuto un'efficacia del 75% nell'eliminare il meningococco nei portatori sani [41].

L'efficacia dei vaccini MenC è stata studiata in 13 studi osservazionali [9, 15-16, 28, 30-32, 35, 37-39, 42-43], i cui principali risultati sono riportati in tabella 5.

Sono stati identificati 4 studi incentrati sulla sicurezza dei vaccini MenC [29, 33-34, 40] dai quali è emerso che, complessivamente, il 4,9% dei soggetti sottoposti a vaccino riporta un evento avverso. Gli eventi avversi più frequentemente osservati sono i disturbi al sito di inoculo (48,4% di tutti gli eventi avversi), cefalea (12,4%), febbre (12,3%) e disturbi del tratto gastro-intestinale (4,7%) [40]. Tredici eventi seri sono stati osservati in uno studio su soggetti dai 2 mesi ai 24 anni condotto in Francia su una coorte di oltre 260.000 individui

(circa un evento avverso serio ogni 20.000 soggetti vaccinati). Di questi eventi solo due (un caso di sincope ed un caso di febbre con temperatura superiore ai 40°C) sono stati imputati con certezza al vaccino [40]. Non vi è prova di un aumentato rischio di convulsioni a due settimane dal vaccino, né di purpura ad un mese dal vaccino [29]. Uno studio condotto su una coorte di 1,9 milioni di persone in Canada non ha evidenziato una maggiore incidenza di sindrome di Guillain-Barré nei soggetti da 2 mesi a 20 anni che hanno ricevuto il MenC coniugato alla tossina CRM 197 [33], né nella stessa coorte sono stati successivamente osservati casi di shock anafilattico o altre patologie correlabili al vaccino [34].

Per quanto riguarda la sicurezza della somministrazione dei vaccini coniugati in prossimità di altri vaccini, Tejedor [27] ha riportato i risultati di un trial che metteva a confronto tre dosi nel primo anno di vita di MenC co-somministrate coi vaccini contro difterite, epatite b, poliomielite ed *Haemophilus influenzae* a 2, 4 e 6 mesi con tre dosi di MenC somministrate separatamente a 3, 5 e 7 mesi. Dallo studio non è emersa una differenza nella reattogenicità tra i due gruppi, ma è stata osservata una minore concentrazione di anticorpi contro il polisaccaride del meningococco C nel siero di soggetti sottoposti a co-somministrazione [27].

IL VACCINO MENINGOCOCCO TETRAVALENTE

I vaccini tetraivalenti contengono i polisaccaridi meningococcici dei sierogruppi A, C, Y e W135 e si distinguono in prodotti coniugati e non coniugati. Con riferimento ai prodotti coniugati, sono disponibili 3 vaccini: Menactra (MenACWY-DT, Sanofi Pasteur) [44], coniugato alla proteina del tossoide difterico [45]; Menveo (MenACWY-CRM, Novartis) [46], coniugato con l'anatossina difterica CRM19 e indicato oltre i 2 anni d'età per via intramuscolare [45]; Nimenrix (MenACWY-TT, GSK), coniugato al tossoide tetanico [47]. Di questi, Menveo e Nimerix sono commercializzati in Italia.

Per quanto riguarda i vaccini polisaccaridici, in commercio troviamo Mencevax (GSK) e Menomune (Sanofi Pasteur MSD), quest'ultimo non disponibile in Italia.

Ai fini di descrivere l'immunogenicità,

TABELLA 3

CONFRONTO TRA MENC E MPLS/MPLS-AC			
AUTORE E ANNO	POPOLAZIONE IN STUDIO	INTERVENTO	RISULTATI
MacDonald 1998	211 soggetti tra 15 e 23 mesi	Due dosi di MenC (Menjugate) o due dosi di MPLS	Dopo la seconda dose di vaccino il titolo di anticorpi battericidi è risultato maggiore di 1:8 nel 98% dei soggetti ai quali è stato somministrato MenC contro il 32% dei soggetti ai quali è stato somministrato MPLS ($p < 0,001$)
Choo 2000	176 soggetti tra 11 e 17 anni	Una dose di MenC (Menjugate) o una dose di MPLS-AC	La media geometrica delle concentrazioni sieriche di anticorpi dopo 12 mesi era di 6,1 $\mu\text{g/ml}$ (IC95%: 4,0-9,2) nel gruppo MenC rispetto a 3,0 (IC95%: 2,0-4,6) nel gruppo MPLS-AC. Le IgA salivari sono risultate essere 0,39 U/ml nel gruppo MenC contro 0,48 nel gruppo MPLS-AC. Le IgG salivari sono risultate essere 1,34 U/ml nel gruppo MenC contro 0,76 U/ml nel gruppo MPLS-AC
MacLennan 2000	108 soggetti di 12 mesi	Una dose di MenC (Menjugate) o una dose di MPLS	La media geometrica delle concentrazioni sieriche di anticorpi dopo la somministrazione è risultata di 2,7 $\mu\text{g/ml}$ nel gruppo MenC e di 0,8 $\mu\text{g/ml}$ nel gruppo MPLS ($p < 0,001$). La media geometrica di titolazione è risultata 15 nel gruppo MenC e 4,5 nel gruppo MPLS ($p < 0,001$)
Richmond 2000	190 soggetti adulti vaccinati con MPLS-AC 6 mesi prima	Una dose di MenC (Meningitec) o una dose di MPLS	La media geometrica delle concentrazioni sieriche di anticorpi contro il polisaccaride del meningococco C è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con MenC (35,3 $\mu\text{g/ml}$, IC95%: 28,3-43,9) rispetto a quello trattato con MPLS (16,9 $\mu\text{g/ml}$, IC95%: 12,4-23,0), così come è risultata superiore la media geometrica di titolazione (663, IC95%: 446-987 vs 220, IC95%: 136-335)
Goldblatt 2002	190 studenti universitari vaccinati con MPLS 6 mesi prima	Una dose di MenC (Meningitec) o una dose di MPLS-AC	L'avidità degli anticorpi non è aumentata dopo la somministrazione della dose di MenC o di MPLS-AC

L'efficacia e la sicurezza dei vaccini coniugati tetravalenti disponibili sul mercato è stata condotta una ricerca su PubMed attraverso l'uso del seguente algoritmo: "Meningococcal Vaccines" [Mesh] AND (tetravalent OR quadrivalent). Dapprima la ricerca è stata limitata alle revisioni sistematiche e alle metanalisi esitando tuttavia esclusivamente in raccomandazioni, in particolare quelle dell'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

Queste ultime sono state elaborate in merito ai vaccini Menactra, non disponibile in Italia, e Menveo. Di seguito le principali indicazioni fornite dall'ACIP:

- Attraverso la revisione di 4 clinical

trial sulla sicurezza e l'immunogenicità l'ACIP ha stabilito di raccomandare 2 dosi di vaccino a 3 mesi di distanza l'una dall'altra nei bambini di età compresa tra 9 e 23 mesi affetti da specifiche condizioni (deficit del complemento, a rischio in corso di outbreak di comunità, che viaggiano o risiedono in zone endemiche) [48]. Tale raccomandazione è stata formulata sulla base dell'evidenza della sierconversione (titolo anticorpale $\geq 1:8$) in oltre il 90% dei soggetti vaccinati nei confronti di tutti i sierogruppi ad eccezione di W135 ($\geq 80\%$) [49].

TABELLA 4

PRINCIPALI CARATTERISTICHE E RISULTATI DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI CONDOTTI SUI VACCINI MENC PER VALUTARNE L'EFFICACIA				
AUTORE E ANNO	POPOLAZIONE IN STUDIO	PAESE	INTERVENTO	RISULTATI
RAMSAY 2003	Soggetti 19 anni	Regno Unito	Campagna vaccinale del 1999 con MenC, 3 dosi nel primo anno e coorte di recupero < 19 anni	Il 78% dei casi di malattia meningococcica sono stati registrati in soggetti non vaccinati. Il tasso d'incidenza è calato del 67% (IC95%: 52-77)
TROTTER 2004	Soggetti <19 anni	Regno Unito	Campagna vaccinale del 1999 con MenC, 3 dosi nel primo anno e coorte di recupero < 19 anni	Efficacia del 66% (IC95% 6-8%) nella coorte di bambini <1 anno che non garantisce protezione di lunga durata ed efficacia dell'83% (IC95%: 69-93%) nei soggetti di età superiore e stabilità nel tempo della memoria immunologica
DE WALS 2004	Intera popolazione	Canada	Menjugate. Campagna vaccinale su soggetti tra 2 mesi e 20 anni	Incidenza ridotta da 7,84 casi/100.000 ab. a 3,63/100.000 in un anno. Efficacia del 96,8% (IC95%: 75-99,9%)
LARRAURI 2005	Intera popolazione	Spagna	Campagna vaccinale del 1999 con MenC, 3 dosi nel primo anno e coorte di recupero	Riduzione in un anno dell'incidenza delle patologie meningococciche nei soggetti <10 anni dell'85%. Nei soggetti vaccinati nei primi sei mesi di vita la protezione si perderà nel 22,0% dei casi contro il 5,7% dei vaccinati tra 7 mesi e 5 anni
KAFETZIS 2007	Soggetti <16 anni	Grecia	Libera somministrazione di MenC da parte dei pediatri senza alcuna indicazione istituzionale a soggetti di almeno 12 mesi d'età	Da un picco di 48 casi di malattie meningococciche imputabili al sierogruppo C osservati nel 1996, l'incidenza è andata costantemente calando fino ad osservare 0 casi nel 2004
SIU 2008	Intera popolazione	Canada (British Columbia)	Campagna vaccinale su soggetti tra 2 mesi e 20 anni	Un calo significativo dell'incidenza di malattie imputabili al sierogruppo C è stato osservato nei soggetti <19 anni. L'età mediana dei soggetti affetti è aumentata da 16 a 42 anni. Non è cambiata l'incidenza per quanto riguarda gli altri sierogruppi
BETTINGER 2009	Intera popolazione	Canada	Campagna vaccinale su soggetti tra 2 mesi e 20 anni	L'incidenza di malattie ascrivibili al sierogruppo C è calata in 5 anni dallo 0,23% (IC95%: 0,16-0,32%) allo 0,08% (IC95%: 0,04-0,14%), mentre non è aumentata l'incidenza degli altri sierogruppi.
KINLIN 2009	Intera popolazione	Canada (Ontario)	Singola dose a 12 mesi e due coorti di recupero a 12 e a 15-19 anni	L'incidenza è calata da 5,48 a 4,26 casi per 1.000.000 in 6 anni, senza un significativo calo della mortalità. L'incidenza delle patologie da sierogruppo C è calata del 50,12%, rispetto al 5,61% degli altri sierogruppi
CAMPBELL 2010	Intera popolazione	Inghilterra e Galles	Sia soggetti che hanno ricevuto due dosi nel primo anno ed un booster a 12 mesi, sia soggetti con 3 dosi nel primo anno (2, 3 e 4 mesi)	L'incidenza di malattie ascrivibili a tutti i sierogruppi è calata in 10 anni da 5,37 a 2,21 casi per 100.000. I soggetti che ricevono tre dosi conservano l'immunità a più di un anno nel 68% dei casi contro il 93% di coloro vaccinati tra 3 e 18 anni.
DE VOER 2010	8539 soggetti nel 1995 e 6386 nel 2006 (tutte le età)	Olanda	Vaccino coniugato al tossoide tetanico in singola dose a 14 mesi e coorte di recupero < 19 anni	I livelli di immunoglobuline battericide specifiche a 4 anni dall'immunizzazione sono più elevati nei soggetti vaccinati dopo 5 anni d'età e più bassi nei soggetti vaccinati nei primi 14 mesi di vita
DE WALS 2011	Intera popolazione	Canada	Vaccino coniugato alla tossina CRM 197. Soggetti tra 2 mesi e 20 anni. 3 dosi se <4 mesi, 2 dosi se tra 4 mesi e 1 anno, 1 dose da un anno	Efficacia globale del vaccino dell'87,4% (IC95%: 75,4-94,2%). La protezione è minore e di minor durata nei soggetti vaccinati a meno di 2 anni d'età
REGO ROMERO 2011	286.000 soggetti tra 13 e 25 anni	Spagna (Galicia)	Soggetti con età <26 anni con tre dosi nel primo anno o due dosi nel primo anno ed un booster o 1 dose da un anno	L'incidenza di malattie ascrivibili al sierogruppo C è calata da 0,84 a 0,76 casi su 100.000 ab. in due anni e la mortalità è calata da 0,29 a 0,03 casi su 100.000
HELLENBRAND 2013	Intera popolazione	Germania	MenC raccomandato nel secondo anno di vita	Nei soggetti < 25 anni, l'incidenza di malattie ascrivibili al sierogruppo C è calata in otto anni da 0,26 casi su 100.000 a 0,10 su 100.000. Inoltre, è stato osservato un calo dell'incidenza delle malattie imputabili al sierogruppo B (da 0,63 a 0,32 casi/100.000 ab.)

- Nei soggetti a rischio (soggetti con deficit del complemento, asplenia, HIV) è consigliata la somministrazione di 2 dosi a partire dai 2 anni in su. È consigliata una dose booster ogni 5 anni nei pazienti vaccinati a un'età ≥ 7 anni e ogni 3 anni fino al raggiungimento di 7 anni per coloro vaccinati in età più precoce.
- La vaccinazione con uno dei due vaccini coniugati è consigliata anche nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni che viaggiano o risiedono in aree endemiche (Africa Sub-Sahariana e Arabia Saudita) [50].
- Negli adolescenti, popolazione considerata a rischio di malattia meningococcica, l'ACIP raccomanda la vaccinazione di routine a 11-12 anni di età seguita da un booster a 16 anni di età. Per gli adolescenti che ricevono la prima dose tra 13 e 15 anni la dose booster dovrebbe essere somministrata tra 16 e 18 anni. Per coloro che hanno ricevuto la prima dose a 16 anni non è richiesta la dose booster.

Altri paesi, come Canada, Austria e Grecia hanno stilato proprie linee guida per la vaccinazione meningococcica prevedendo l'utilizzo del vaccino tetravalente coniugato come dose booster negli adolescenti.

Passando dal panorama internazionale a quello nazionale, riportiamo di seguito le principali raccomandazioni vigenti per la vaccinazione con i vaccini tetravalenti coniugati. In Italia il vaccino coniugato contro i meningococchi A, C, W135 e Y è stato introdotto in alcuni calendari regionali, nello specifico di Puglia, Basilicata, Sicilia, Molise, Lazio e Liguria. Queste regioni indicano l'utilizzo del vaccino tetravalente coniugato come dose di recupero in adolescenti e per la vaccinazioni di categorie a rischio quali i viaggiatori in zone endemiche e soggetti a rischio come riportati nel PNPV 2012-2014. A queste regioni si aggiungono Emilia Romagna, Veneto e Friuli Venezia Giulia che hanno introdotto nei propri calendari la vaccinazione nei soggetti a rischio (soggetti con deficit del complemento, asplenia, HIV-positive) secondo la schedula di immunizzazione indicata dall'ACIP: 2 dosi somministrate con 2 mesi di intervallo tra dosi.

Infine, La Società Italiana di Igiene (SII) raccomanda programmi di vaccinazione col

vaccino tetravalente per gli adolescenti (12-15 anni) e la vaccinazione di tutti i soggetti a rischio con asplenia anatomica o funzionale o deficit della cascata del complemento. Altre indicazioni riguardano inoltre i militari di nuova assunzione e i soggetti che viaggiano o vivono in Paesi in cui la malattia è iperendemica o epidemica [51].

Con riferimento alle pubblicazioni relative all'immunogenicità, all'efficacia e alla sicurezza dei due vaccini Menactra e Menveo sono stati identificati rispettivamente 6 [52-57] e 8 lavori [58-65]. Si è deciso in questa sede di considerare anche Menactra, benché non disponibile in Italia, perché alcuni dei risultati ottenuti su Menveo prevedono proprio il confronto con il vaccino Menactra, da più tempo sul mercato.

Con riferimento al vaccino Menveo sono stati rilevati studi non comparativi che hanno dimostrato la tollerabilità e l'immunogenicità del prodotto [63] e lavori comparativi in cui Menveo è stato confrontato con il vaccino coniugato diretto contro il sierotipo C, il vaccino polisaccaridico e il vaccino coniugato Menactra. Il lavoro di Snape et al. [60] ha dimostrato che il vaccino MenACWY-CRM, somministrato a 2, 3 e 4 mesi o a 2, 4 e 6 mesi è ben tollerato e immunogeno. Benché la schedula a 2 dosi somministrate a 2 e 4 mesi abbia comportato una minore protezione nei confronti del sierogruppo A, la somministrazione della dose booster a 12 mesi determina il raggiungimento della protezione (intesa come livello di anticorpi battericidi $\geq 1:4$) in almeno il 95% dei casi nei confronti dei sierogruppi C, W-135 e Y e in almeno l'84% per il sierogruppo A.

I lavori di Black et al., Jackson et al. e Stambouljian et al. [59-60, 64] hanno comparato Menveo con il vaccino polisaccaridico. I dati di efficacia, sempre riferiti al titolo di anticorpi battericidi, sono riportati in tabella 2.

Complessivamente, la probabilità di sviluppare eventi avversi severi, locali o sistemici, si è mantenuta bassa in entrambi i gruppi ($\leq 5\%$ con Men-ACWY-CRM e $\leq 3\%$ con MPSV4). La maggior parte di effetti avversi è stata rappresentata da reazioni locali, verificatesi nel 63-71% di coloro che hanno ricevuto MenACWY-CRM e nel 60-62% dei riceventi MPSV4 [64].

Quattro lavori hanno valutato il vaccino Menveo rispetto a Menactra [58-59, 61-62]; di essi si riportano le principali caratteristiche in tabella 3.

Complessivamente il vaccino Men-ACWY-

TABELLA 5

DATI DI IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO MENACWY-CRM IN CONFRONTO AL VACCINO QUADRIVALENTE POLISACCARIDICO					
AUTORE E ANNO	POPOLAZIONE IN STUDIO	PAESE	INTERVENTO E CONTROLLO	ENDPOINT PRIMARIO	RISULTATI
BLACK 2010	619 bambini sani di età compresa tra 2 e 10 anni	Stati Uniti	MenACWY-CRM vs MPS4	Proporzione di soggetti con titolo di anticorpi battericidi $\geq 1:4$ a un mese dalla vaccinazione	Proporzione pari a 82%, 83%, 95% e 91% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y nel gruppo vaccinato con MenACWY-CRM. Proporzioni pari a 45%, 66%, 71% e 61% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y nel gruppo vaccinato con MPS4
JACKSON PEDIATR INFECT DIS J 2009	524 soggetti di età compresa tra 11 e 17 anni	Stati Uniti	MenACWY-CRM (con o senza adiuvante) vs MPSV4	Proporzione di soggetti con titolo di anticorpi battericidi $\geq 1:4$ a un mese dalla vaccinazione	La proporzione di soggetti che ha raggiunto l'endpoint è risultata significativamente superiore in caso di MenACWY-CRM. Quest'ultimo, nella forma non adiuvata, ha determinato una sieroconversione nell'84%, 88%, 95% e 96% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y rispetto a valori del 46%, 71%, 88% e 84% conseguiti con MPSV4
STAMBOULIAN 2010	326 adulti con età compresa tra 56 e 65 anni	Argentina e Colombia	MenACWY-CRM vs MPSV4	Proporzione di soggetti responders (titolo anticorpale maggiore o uguale a 4 volte quello basale a 1 mese di distanza dalla vaccinazione)*	La percentuale di responders è risultata maggiore in caso di MenACWY-CRM rispetto al MPSV4: 86% vs. 61% per l'A, 83% vs. 73% per il C; 61% vs. 54% per il W-135 e 77% vs. 54% per l'Y

MenACWY-CRM, quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine against groups A, C, Y, and W-135; MPSV-4, quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine against groups A, C, Y, and W-135; * Tranne in coloro con titolo baseline $< 1:4$ in cui la risposta è stata definita come un titolo $\geq 1:8$

CRM è risultato non inferiore e, in taluni casi, superiore rispetto a Men-ACWY-DT. La tollerabilità è stata buona con reazioni avverse locali lievi, rappresentate da dolore, eritema e indurimento, riscontrate nel 64% dei riceventi Men-ACWY-CRM e nel 70% di coloro che hanno ricevuto MenACWY-DT [62]; percentuali simili di reazioni avverse, 60% versus 51%, sono state riscontrate nello studio di Halperin [58].

Il dolore locale e l'eritema sono risultate le reazioni maggiormente segnalate [58, 61].

Recentemente è stato autorizzato il vaccino tetravalente coniugato al tossoide tetanico,

Nimenrix, la cui indicazione è per i soggetti di età pari e superiore a 1 anno.

CONCLUSIONI

In questo capitolo sono analizzati i vaccini attualmente impiegati in Italia per la prevenzione delle patologie da meningococco. Tra questi ritroviamo prodotti tetravalenti, ovvero diretti contro i sierogruppi ACWY (vaccino polisaccaridico Mencevax e vaccini coniugati Menveo e Nimenrix), o monovalenti, ovvero diretti

TABELLA 6

DATI DI IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO MENACWY-CRM IN CONFRONTO AL VACCINO MENACWY-DT					
AUTORE E ANNO	POPOLAZIONE IN STUDIO	PAESE	INTERVENTO E CONTROLLO	ENDPOINT PRIMARIO	RISULTATI
REISINGER 2009	1.359 soggetti con età compresa tra 19 e 55 anni	Stati Uniti	MenACWY-CRM vs MenACWY-DT	Proporzione di soggetti responders (titolo anticorpale maggiore o uguale a 4 volte quello basale a 1 mese di distanza dalla vaccinazione)*	La percentuale di responders è stata più alta nei soggetti che hanno ricevuto MenACWY-CRM per i sierogruppi C, W-135 e Y (67% versus 58%, 50% versus 41% e 56% versus 40% rispettivamente). Percentuali similari sono state ottenute per l'A (67% versus 68%)
JACKSON CLIN INFECT DIS 2009	2.180 soggetti con età compresa tra 11 e 18 anni	Stati Uniti	MenACWY-CRM vs MenACWY-DT	Proporzione di soggetti con titolo di anticorpi battericidi $\geq 1:4$ a un mese dalla vaccinazione	La proporzione di soggetti che ha raggiunto l'endpoint è risultata significativamente superiore in caso di MenACWY-CRM. Quest'ultimo ha determinato una sieroconversione nel 75%, 75%, 75% e 68% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W-135 e Y rispetto a valori del 66%, 73%, 63% e 41% conseguiti con MPSV4
STAMBOULIAN 2010	2.505 adulti di età compresa tra 19 e 55 anni	Argentina e Colombia	MenACWY-CRM vs MenACWY-DT	Proporzione di soggetti responders (titolo anticorpale maggiore o uguale a 4 volte quello basale a 1 mese di distanza dalla vaccinazione)*	La percentuale di responders è stata superiore per MenACWY-CRM rispetto a MenACWY-DT: 78% vs. 77% per l'A; 83% vs. 81% per il C; 66% vs. 53% per il W-135 e 80% vs. 58% per l'Y
HALPERIN 2010	2.907 bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Stati Uniti e Canada	MenACWY-CRM (1 o 2 dosi) vs MenACWY-DT	Proporzione di soggetti responders (titolo anticorpale maggiore o uguale a 4 volte quello basale a 1 mese di distanza dalla vaccinazione)*	Nei soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni, la percentuale di responders è risultata superiore con MenACWY-CRM con riferimento al sierogruppo W-135 (72% vs. 58%) e Y (66% vs. 45%). Le percentuali di responders sono risultate simili per il C (60% vs. 56%) e per l'A (72% vs 77%) anche se per quest'ultimo non è stato soddisfatto il criterio di non inferiorità. Risultati analoghi sono stati raggiunti nei soggetti di età compresa tra 6 e 10 anni: 57% vs. 44% per W-135, 58% vs. 39% per l'Y, 63% vs. 57% per il C e 77% vs. 83 per l'A.

MenACWY-CRM, quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine against groups A, C, Y, and W-135; MenACWY-DT, quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine against groups A, C, Y, and W-135; * Tranne in coloro con titolo baseline $< 1:4$ in cui la risposta è stata definita come un titolo $\geq 1:8$

solo contro il sierogruppo C (vaccini coniugati Meningitec, Menjugate e Neisvac). Mentre i vaccini polisaccaridici sono poco immunogeni e conferiscono un'immunità esclusivamente B-dipendente, i vaccini coniugati si sono rivelati efficaci nel generare una lunga memoria immunologica e nel proteggere dalla patologia.

Tali vaccini sono inoltre sicuri, in quanto comportano raramente eventi avversi seri e generalmente comportano solo reazioni locali nel sito di somministrazione.

In Italia è attivamente offerto il vaccino monovalente contro il sierogruppo C in somministrazione singola a 12-15 mesi o a 11-17 anni di età ed è raccomandato dalla

Società Italiana di Igiene il vaccino coniugato tetravalente per gli adolescenti (12-15 anni) e per tutti i soggetti a rischio, i militari di nuova assunzione, i viaggiatori in aree a rischio.

L'impiego dei vaccini diretti contro il sierogruppo C si è dimostrato efficace nel ridurre in pochi anni l'incidenza delle patologie da meningococco di sierogruppo C nella popolazione generale.

L'introduzione di un vaccino altrettanto immunogenico diretto contro il sierogruppo B è pertanto auspicabile e può condurre ad una riduzione dell'incidenza delle patologie da meningococco di sierogruppo B, causa principale di malattia meningococcica in Italia.

Bibliografia

- [1] WHO. Meningococcal vaccines. Who position paper, November 2011. *Weekly epidemiological record*. 2011;86:521-40.
- [2] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Meningitec.
- [3] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Menjugate.
- [4] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Neisvac.
- [5] Bona G, Guidi C. Meningococcal vaccine evolution. *J Prev Med Hyg*. 2012;53(3):131-5.
- [6] Chiappini E, Venturini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Serogroup C Neisseria meningitidis invasive infection: analysis of the possible vaccination strategies for a mass campaign. *Acta Paediatr*. 2010;99(11):1609-14.
- [7] Bonanni P, Bechini A, Boccalini A, Pecori L, Graziani G, Balocchini E. Meningococcal C vaccination campaign following an increasing number of reported meningitis cases in Tuscany. *V&I News - ECDC Newsletter on Vaccines and Immunization* 2006;1:3.
- [8] ECDC Vaccine Schedule. Disponibile online: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (ultimo accesso ottobre 2013).
- [9] Trotter CL, Andrews N, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *The Lancet* 2004;364:365-7.
- [10] Public Health England. Immunisation against infectious disease: the green book. Disponibile online: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22> (ultimo accesso ottobre 2013).
- [11] Ministero della salute. Calendario vaccinale. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=648&area=Malattie%20infettive&menu=vaccinazioni (ultimo accesso ottobre 2013).
- [12] Bechini A, Levi M, Boccalini S, Tiscione E, Balocchini E, Canessa C, Azzari C, Bonanni P. Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against Neisseria meningitidis C in Tuscany, Italy. *Vaccine*. 2012;30(45):6396-401.
- [13] Conterno LO, da Silva Filho CR, Rugeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001834.
- [14] MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(19):1685-9.
- [15] De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292(20):2491-4.
- [16] Larrauri A, Cano R, García M, Mateo Sd. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23(32):4097-100.
- [17] Maiden MCJ, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002;359:1829-30.
- [18] Borrow R, Goldblatt D, Finn A et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infection and Immunity* 2003;71(10):5549-55.

- [19] Burrage M, Robinson A, Borrow R, et al. Effect of vaccination with carrier protein on response to meningococcal C conjugate vaccine and values of different immunoassays as predictors of protection. *Infection and Immunity* 2002;70(9):4946-54.
- [20] Choo S, Zuckerman J, Goilav C, Hatzmann E, Everard J, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000;18(24):2686-92.
- [21] English M, MacLennan JM, Bowen-Morris et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2000;19(9-10):1232-8.
- [22] Goldblatt D, Borrow R, Miller E. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *Journal of Infectious Diseases* 2002;185(3):397-400.
- [23] Halperin SA, McDonald J, Samson L et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. *Clinical & Investigative Medicine - Medecine Clinique et Experimentale* 2002;25(6):243-51.
- [24] MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(21):2795-801.
- [25] Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hypo-responsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 2000;181(2):761-4.
- [26] Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *Journal of Infectious Diseases* 2001;183(1):160-3.
- [27] Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(12):1109-15.
- [28] Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarek EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003;326:365-6.
- [29] Andrews N, Stowe J, Miller E, Taylor B. Post-licensure safety of the meningococcal group C conjugate vaccine. *Hum Vaccin*. 2007;3(2):59-63.
- [30] Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(5):840-7.
- [31] Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R; Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):220-4.
- [32] de Voer RM, Mollema L, Schepp RM et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One*. 2010;5(8):e12144.
- [33] De Wals P, Deceuninck G, Boucher RM, Ouakki M. Risk of Guillain-Barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):e75-7.
- [34] De Wals P, Deceuninck G, Ouakki M, Boulianne N, De Serres G, Danzig L. Analysis of mortality following a mass immunization campaign with serogroup C meningococcal conjugate vaccine: methodological difficulties and imperfect solutions. *Vaccine*. 2009;27(24):3223-7.
- [35] De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):566-9.
- [36] Diez-Domingo J, Planelles-Cantarino MV, Baldo-Torrenti JM et al. Antibody persistence 12 months after a booster dose of meningococcal-C conjugated vaccine in the second year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(8):768-70.
- [37] Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Dehnert M, Frosch M, Vogel U. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002-2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect*. 2013;66(1):48-56.
- [38] Kafetzis DA, Stamboulidis KN, Tzanakaki G et al. Meningococcal group C disease in Greece during 1993-2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(5):550-2.

- [39] Kinlin LM, Jamieson F, Brown EM et al. Rapid identification of herd effects with the introduction of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Ontario, Canada, 2000-2006. *Vaccine*. 2009;27(11):1735-40.
- [40] Laribièrè A, Miremont-Salamé G, Reyre H et al. Surveillance of adverse effects during a vaccination campaign against meningitis C. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):907-11.
- [41] Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008;197(5):737-43.
- [42] Rego Romero E, Nartallo Penas V, Taboada Rodríguez JA, Malvar Pintos A, Hervada Vidal X, López Pimentel MJ. Implementation and impact of a meningococcal C conjugate vaccination program in 13- to 25-year-old individuals in Galicia, Spain. *Z Gesundh Wiss*. 2011;19(5):409-415.
- [43] Siu T, Tang W, Dawar M, Patrick DM. Impact of routine immunization using meningococcal C conjugate vaccine on invasive meningococcal disease in British Columbia. *Can J Public Health*. 2008;99(5):380-2.
- [44] Food and Drug Administration. April 22, 2011 approval letter-Menactra. Disponibile online: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm252511.htm> (ultimo accesso ottobre 2013).
- [45] Gasparini R, Panatto D. Meningococcal glycoconjugate vaccines. *Hum Vaccin* 2011;7(2):170-82.
- [46] Food and Drug Administration. January 28, 2011 approval letter-Menveo. Disponibile online: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm249742.htm> (ultimo accesso ottobre 2013).
- [47] EMA/CHMP/70728/2012, 16 February 2012.
- [48] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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(40):1391-2.
- [49] CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR* 2011;60:72–6.
- [50] CDC. Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease – Advisory Committee on Immunization Practices, 2011. *MMWR* 2011;60:1018–9.
- [51] Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). Proposta calendario vaccinale per la vita. 2012. Disponibile online: <http://www.societaitalianaigiene.org/cms/images/docs/calendariovaccinale/2012/cvplv.pdf> (ultimo accesso ottobre 2013).
- [52] Campbell JD, Edelman R, King JC Jr, Papa T, Ryall R, Rennels MB. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis* 2002;186(12):1848-51.
- [53] Rennels M, King J Jr, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(5):429-35.
- [54] Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1):57-62.
- [55] Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):907-13.
- [56] Vu DM, Welsch JA, Zuno-Mitchell P, Dela Cruz JV, Granoff DM. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2006 Mar 15;193(6):821-8.
- [57] Pichichero M, Papa T, Blatter M, et al. Immune memory in children previously vaccinated with an experimental quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(11):995-1000.
- [58] Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28(50):7865-72.
- [59] Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM(197) conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010;14(10):e868-75.
- [60] Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent

- meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28(3):657-63.
- [61] Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L, Dull PM. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(12):1810-5.
- [62] 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(1):e1-10.
- [63] Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3):186-93.
- [64] Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Feb;28(2):86-91.
- [65] Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):173-84.



Il trattamento delle infezioni da meningococco B: dati di efficacia e di sicurezza delle terapie attualmente impiegate

Chiara Cadeddu, Mufida Alicevic, Maria Luisa Di Pietro

ANTIBIOTICOTERAPIA PER LE PATOLOGIE DA MENINGOCOCCO

Linee guida

La meningite batterica, compresa quella meningococcica, rappresenta una sfida terapeutica in evoluzione: la somministrazione precoce della terapia antibiotica può salvare la vita, ma l'emergere a livello globale di batteri multiantibioticoresistenti minaccia l'efficacia di molti antibiotici a basso costo e ampiamente disponibili [1].

La gestione dei pazienti affetti appare quindi complessa; di conseguenza è importante la consultazione delle linee guida, che vanno poi applicate e adattate alla realtà in cui si opera, anche in relazione alle risorse a disposizione. Le linee guida per la gestione dei pazienti affetti da meningite batterica maggiormente accreditate sono:

- quelle della **World Health Organization (WHO)** specifiche per il controllo delle epidemie da meningococco [2];
- quelle della **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** sulla gestione della meningite batterica [3];
- quelle del **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** sulla gestione della meningite batterica e della setticemia meningococcica in bambini e giovani di età inferiore ai 16 anni nell'assistenza primaria e secondaria [4];
- quelle della **Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)** inerenti la diagnosi e il trattamento dei focolai epidemici di meningite in Italia [5].

Linee guida WHO [2]

I principi di base enunciati in queste linee guida sono i seguenti:

- La malattia da meningococco (sia la meningite che la setticemia) è una condizione potenzialmente fatale e dovrebbe essere sempre considerata come **un'emergenza medica**;
- Per la diagnosi e per il trattamento è necessario il ricovero (puntura lombare ed esame del liquor cefalorachidiano, LCR);
- **È essenziale la terapia antibiotica**, la quale dovrebbe essere associata ad una terapia di supporto;
- Dal momento che la contagiosità dei pazienti non è elevata e si riduce rapidamente dopo il trattamento antibiotico, **non è necessario l'isolamento del paziente**.

Per quanto riguarda la scelta dell'antibiotico, è preferibile utilizzare *penicillina* o *ampicillina*. Il *cloramfenicolo* è una alternativa efficace ed economica. Le cefalosporine di terza generazione, *ceftriaxone* e *cefotaxime*, sono anch'esse alternative eccellenti ma più costose. La via di somministrazione suggerita è quella endovenosa e la durata di trattamento è generalmente di 7 giorni (Tabella 1).

In relazione alla prevenzione, la chemioprophilassi appare in grado di eradicare la trasmissione nasofaringea solo in caso di utilizzo di antibiotici per via sistemica e dovrebbe essere somministrata esclusivamente ai contatti stretti. I farmaci raccomandati sono mostrati in tabella 2.

TABELLA 1

ANTIBIOTICI PER IL TRATTAMENTO DELLA MENINGITE BATTERICA [2]

Agent (generic name)	Route	Dose adults	Dose children	Duration (1) (days)	Cost (2)
Penicillin G	IV	3-4 MU q. 4-6 h	400,000 U/kg	≥ 4	low
Ampicillin or Amoxicillin	IV	2-3 g q. 6 h	250 mg/kg	≥ 4	moderate
Amoxicillin	oral	2-3 g q. 6 h	250 mg/kg	≥ 4	high
Chloramphenicol	IV	1 g q. 8-12 h	100 mg/kg	≥ 4	moderate
Chloramphenicol (oily)	IM	3 g single dose	100 mg/kg	1-2	low
Cefotaxime	IV	2 g q. 6 h	250 mg/kg	≥ 4	very high
Ceftriaxone	IV	1-2 g q. 12-24 h	50-80 mg/kg	≥ 4	very high
Ceftriaxone	IM	1-2 g single dose	50-80 mg/kg	1-2	high

(1) Duration of treatment of meningococcal disease: conventional - at least 4 days; short - single dose 1 or 2 days.

(2) Cost of full treatment (conventional or short): low: US\$ <10; moderate: US\$ 10-50; high: US\$ 50-250; very high: US\$ >250 (when infusion is required, the cost of material and solution should be added).

IV = Intravenous.

IM = Intramuscular.

TABELLA 2

ANTIBIOTICI PER LA CHEMIOPROFILASSI DELLA MALATTIA DA MENINGOCOCCO [2]

Generic name	Dose adults	Dose children	Route	Duration	Cost
Rifampicin	600 mg/12h.	10 mg/kg/12h.	oral	2 days	moderate
Spiramycin	1 mg/12h.	25 mg/kg/12h.	oral	5 days	moderate
Ciprofloxacin	500 mg	-	oral	single dose	high
Ceftriaxone	250 mg	-	IM	single dose	high

IM = Intramuscular.

Linee guida IDSA [3]

Secondo le Linee Guida dell'IDSA, l'approccio iniziale al paziente con sospetta meningite batterica acuta si basa su un precoce riconoscimento della sindrome meningitica, una rapida valutazione diagnostica e una pronta terapia antibiotica e di supporto, che riduce la mortalità e migliora l'outcome neurologico e

la sopravvivenza in pazienti con un Glasgow Coma Scale (GCS) <10 [6-8]. Il ritardo nel somministrare la terapia antibiotica può infatti essere associato ad avversi outcome clinici e ciò ha costituito il motivo di denuncia per malpractice nei confronti di medici accusati di errori nella tempestività della diagnosi e nel trattamento della meningite batterica [9].

Nel caso ci si trovi di fronte ad una

meningite purulenta, la terapia empirica consigliata è la seguente:

- **Bambini da 1 a 23 mesi e soggetti dai 2 ai 50 anni:** *vancomicina + cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime)*;
- **Soggetti > 50 anni:** *vancomicina + ampicillina + cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime)*.

In tabella 3 vengono mostrate le raccomandazioni relative ai pazienti adulti per i quali dalla colorazione Gram risulti una positività per *N. meningitidis*. La durata di somministrazione della terapia consigliata è per tutte di 7 giorni.

Viene infine ricordata l'utilità della PCR (Polymerase Chain Reaction) per escludere la diagnosi di meningite batterica e il suo potenziale per iniziare o interrompere la terapia antibiotica. Questo tipo di test ha dimostrato infatti una sensibilità del 100%, una specificità del 98,2% e un valore predittivo negativo del 100% [10]. Il suo utilizzo è comunque raccomandato nei pazienti con sospetta meningite batterica la cui colorazione Gram del LCR sia risultata negativa.

NICE [4]

Di seguito vengono riportate le raccomandazioni emanate dal NICE in caso di pazienti con sospetta meningite batterica o malattia meningococcica:

- In caso di sospetta meningite batterica, trattare senza esitazione i bambini di età inferiore ai 3 mesi con cefotaxime endovena associato a amoxicillina o ampicillina;
- In caso di sospetta meningite batterica, trattare senza esitazione i bambini dai 3 mesi in su con ceftriaxone endovena;
- In caso di sospetta malattia

meningococcica, trattare senza esitazione con ceftriaxone endovena;

- In caso di sospetta meningite batterica, bambini e giovani che abbiano recentemente viaggiato fuori dal Regno Unito o siano stati esposti a prolungato o multiplo trattamento antibiotico (nei precedenti 3 mesi) vanno trattati con vancomicina associata ai trattamenti sopra citati;
- Se si infonde ceftriaxone, non bisogna somministrare contemporaneamente infusioni contenenti calcio; in caso contrario utilizzare cefotaxime [11].
- Nei bambini con meno di 3 mesi, il ceftriaxone può essere utilizzato come alternativa al cefotaxime (associato o meno ad ampicillina o amoxicillina), ma non in bambini prematuri o con ittero, ipoalbuminemia o acidosi poiché potrebbe esacerbare l'iperbilirubinemia;
- Nei bambini e nei giovani con malattia meningococcica da confermare ma clinicamente sospetta, trattare con ceftriaxone endovena per 7 giorni complessivi;
- Nei bambini e nei giovani con malattia meningococcica confermata, trattare con ceftriaxone endovena per 7 giorni complessivi, a meno che i risultati dell'antibiogramma non determinino modifiche della terapia in relazione alla diversa suscettibilità del microrganismo.

I corticosteroidi non devono essere utilizzati in bambini di età inferiore ai 3 mesi con sospetta o confermata meningite batterica. Bisogna somministrare desametasone (0,15 mg/kg fino ad una massima dose di 10 mg, 4 volte al giorno per 4 giorni) il prima possibile solo se dalla puntura lombare risulta una delle seguenti condizioni:

TABELLA 3

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA ANTIBIOTICA SPECIFICA PER IL MENINGOCOCCO [3]

SUSCETTIBILITÀ (MIC DELLA PENICILLIN)	TERAPIA STANDARD	TERAPIE ALTERNATIVE
<0,1 µg/ml	Penicillina G o ampicillina	Cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime), cloramfenicolo
0,1-1,0 µg/ml	Cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxime)	Cloramfenicolo, fluorochinolone, meropenem

- Il LCR è francamente purulento;
- La conta leucocitaria del LCR è >1000/ μ l;
- La conta leucocitaria del LCR è aumentata e presenta una concentrazione proteica > 1 g/l;

Anche in queste linee guida si fa menzione della PCR, con le seguenti raccomandazioni:

- Eseguire la real-time PCR per *N. meningitidis* su sangue intero per confermare la diagnosi di malattia meningococcica;
- Tale test dovrebbe essere eseguito il prima possibile dal momento che su campioni prelevati in fase precoce della malattia è più facile riscontrare positività;
- Utilizzare il test PCR su campioni di sangue di altri laboratori ospedalieri, se disponibile, per evitare di ripetere il test;
- Prestare attenzione al fatto che una PCR negativa per *N. meningitidis* non esclude la malattia meningococcica;
- Eseguire la PCR per *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* su LCR, ma solo se la coltura è risultata negativa;
- Prestare attenzione al fatto che campioni di LCR prelevati fino a 96 ore dal ricovero possono dare utili risultati.

SIMIT [5]

Nelle linee guida della SIMIT per la diagnosi ed il trattamento della meningite meningococcica, si rammenta che l'analisi del LCR indirizza la gestione del caso: l'aspetto torbido del liquor impone l'immediata somministrazione di terapia antibiotica empirica per meningite batterica; in caso di allergia nota ai betalattamici e alle cefalosporine (farmaci di scelta) è raccomandato l'impiego di levofloxacina 500 mg o vancomicina 1 g in un'ora + cloramfenicolo 25 mg/kg in altra via, o meropenem. È inoltre raccomandata la contemporanea somministrazione endovenosa di desametasone 8 mg.

EFFICACIA E SICUREZZA DEI TRATTAMENTI CORRENTEMENTE IMPIEGATI

Come visto nel paragrafo precedente, gli antibiotici correntemente impiegati nel trattamento della meningite meningococcica sono rappresentati dalla *penicillina G*,

dall'*amoxicillina*, dall'*ampicillina* e dalle sempre più utilizzate *cefalosporine di terza generazione* [2, 12-14]. Il trattamento rapido è di vitale importanza di fronte a questa patologia, e per questo i medici spesso optano empiricamente per le cefalosporine, per essere tempestivi e allo stesso tempo evitare fenomeni di resistenza nei confronti degli antibiotici convenzionali [14]. Al fine di comprendere se tale atteggiamento apporti differenze in relazione all'efficacia e alla sicurezza nei confronti dei pazienti trattati, Prasad e colleghi hanno condotto una revisione Cochrane ponendo a confronto proprio le cefalosporine di terza generazione con gli antibiotici convenzionali per il trattamento della meningite batterica acuta [14]. I trial randomizzati controllati (RCT) inclusi nell'analisi sono 19, di cui 9 relativi ai Paesi sviluppati, per un totale di 1.496 pazienti, sia bambini che adulti. In particolare, le cefalosporine di terza generazione esaminate sono state ceftriaxone (16 RCT), cefotaxime (2 RCT) e ceftazidime (1 RCT), mentre il trattamento convenzionale ha incluso la penicillina da sola, la combinazione ampicillina-cloramfenicolo, la combinazione penicillina-cloramfenicolo e il cloramfenicolo da solo, tutti somministrati preferibilmente per via endovenosa data la gravità della patologia in atto. Le misure di outcome utilizzate sono state: mortalità, ipoacusia neurosensoriale grave, positività della coltura del LCR dopo 10-48 ore e reazioni avverse legate ai farmaci. Come sottolineato dagli Autori, gli studi non riportavano dettagli a sufficienza per permettere un'adeguata valutazione della loro qualità metodologica.

Non è apparsa eterogeneità fra i risultati degli studi in relazione a nessuno degli outcome presi in considerazione, tranne che per la diarrea. Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi in relazione al rischio di morte (Rischio Differenziale [RD] 0%; Intervallo di Confidenza al 95% [IC95%] -3% - 2%), di ipoacusia neurosensoriale grave (RD -4%; IC95% -9% - 1%), all'endpoint combinato di morte o ipoacusia (RD 1%, IC95% -4% +2%) o al rischio di fallimento della terapia (RD -1%; IC95% -4% - 2%). Tuttavia, nei gruppi trattati con le cefalosporine di terza generazione è risultato significativamente ridotto il rischio di positività della coltura del LCR dopo 10-48 ore dall'inizio della terapia (RD -6%; IC95% -11% - 0%) e significativamente aumentato quello di

FIGURA 1

CONFRONTO TRA LE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE E LA TERAPIA ANTIBIOTICA CONVENZIONALE.
OUTCOME: POSITIVITÀ DELLA COLTURA DOPO 10-48 ORE DALL'INIZIO DELLA TERAPIA [14]

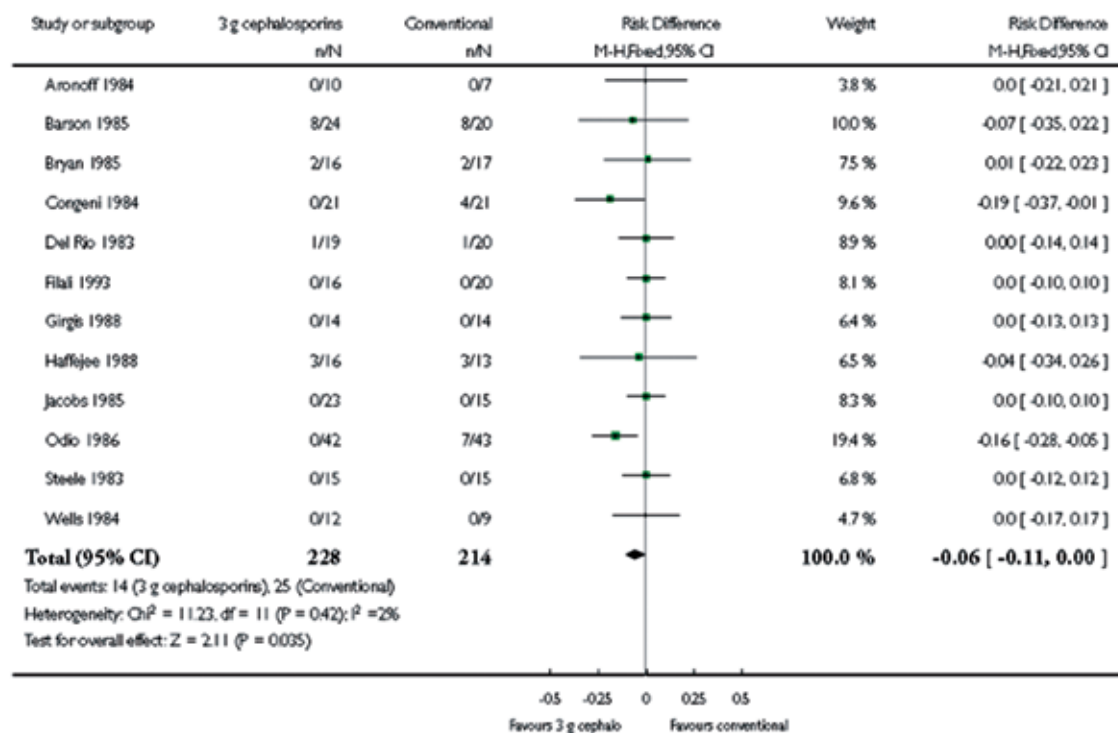
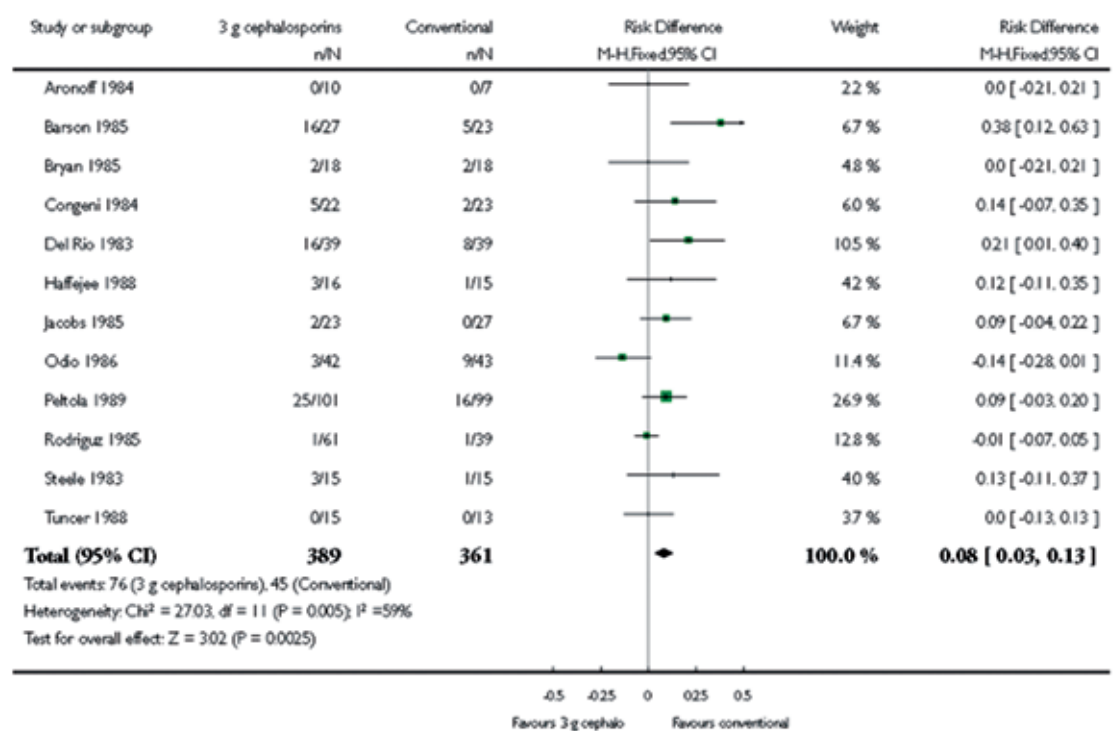


FIGURA 2

CONFRONTO TRA LE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE E LA TERAPIA ANTIBIOTICA CONVENZIONALE.
OUTCOME: DIARREA [14]



diarrea (RD 8%; IC95% 3% - 13%) (Figure 1, 2). Il rischio di neutropenia e quello di rash cutaneo non sono apparsi significativamente differenti tra i 2 gruppi.

Nemmeno per quanto riguarda l'analisi sul sottogruppo di pazienti affetti da meningite meningococcica sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti in relazione all'outcome mortalità. I dati specifici per ciascun microrganismo erano scarsi e la potenza per l'analisi riferita a ciascun microrganismo si è dimostrata inadeguata. Gli Autori concludono quindi che, alla luce dei risultati della revisione condotta, la scelta della terapia antibiotica da utilizzare dovrebbe essere basata sui costi e sulla disponibilità. D'altro canto sottolineano come il pattern di resistenza stesse e sta tuttora cambiando dal momento in cui sono stati pubblicati gli RCT inclusi nel lavoro, la maggior parte dei quali risalenti agli anni '80. Di conseguenza, per concludere consigliano di tenere sempre presente l'aspetto della resistenza, insieme a quello della disponibilità, in occasione della prescrizione di una terapia antibiotica empirica di fronte a un caso di meningite meningococcica.

È noto inoltre che nella meningite meningococcica la severità della risposta infiammatoria del LCR correla bene con gli outcome [15-17]. I corticosteroidi sono in grado di ridurre tale infiammazione e di conseguenza

possono migliorare l'esito del trattamento. Al fine di investigare gli effetti dei corticosteroidi adiuvanti sulla mortalità, sull'ipoacusia grave e sulle sequele neurologiche, Brouwer e colleghi hanno condotto nel 2011 una revisione Cochrane includendo gli RCT effettuati con tali farmaci su soggetti di qualsiasi età affetti da meningite batterica acuta [18]. Sono stati selezionati 24 studi per un totale di 4.041 partecipanti. Di essi è deceduto un numero simile nel gruppo di trattamento e in quello placebo (18% vs. 20%; RR 0,92; IC95% 0,82-1,04; p=0,18). Si è verificato un trend verso una minore mortalità negli adulti che hanno ricevuto corticosteroidi (RR 0,74; IC95% 0,53-1,05; p=0,09). I corticosteroidi sono stati associati a percentuali inferiori di ipoacusia grave (RR 0,67; IC95% 0,51-0,88), ipoacusia di qualunque tipo (RR 0,76; IC95% 0,64-0,89) e sequele neurologiche (RR 0,83; IC95% 0,69-1,00). Dall'analisi per sottogruppi relativa alla *Neisseria meningitidis* non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione alla mortalità (RR 0,71; IC95% 0,35-1,46) (Figura 3).

Nell'analisi limitata agli studi condotti in Paesi a reddito elevato, i corticosteroidi sono apparsi in grado di ridurre l'ipoacusia grave (RR 0,51; IC95% 0,45-0,73) e le sequele neurologiche a breve termine (RR 0,64; IC95% 0,48-0,85), mentre per quanto attiene agli eventi avversi successivi alla loro somministrazione è

FIGURA 3

FOREST PLOT DI CONFRONTO: MICRORGANISMI CAUSALI (OUTCOME: MORTALITÀ) [18]

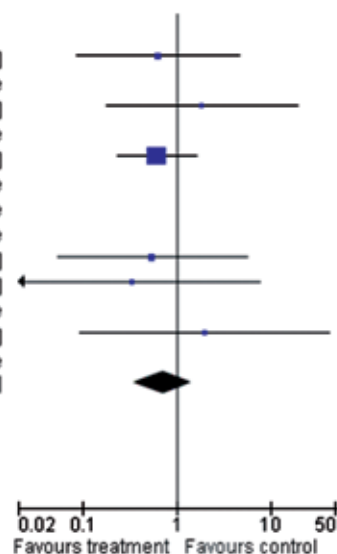
4.1.3 *Neisseria meningitidis*

Bennett 1963	1	4	2	5	10.6%	0.63 [0.08, 4.66]
Ciana 1995	0	1	0	1		Not estimable
de Gans 2002	2	50	1	47	6.2%	1.88 [0.18, 20.05]
DeLemos 1969	0	9	0	7		Not estimable
Girgis 1989	6	132	10	135	59.2%	0.61 [0.23, 1.64]
Kilpi 1995	0	14	0	7		Not estimable
Lebel 1988a	0	3	0	4		Not estimable
Lebel 1988b	0	6	0	4		Not estimable
Molyneux 2002	1	32	2	35	11.4%	0.55 [0.05, 5.75]
Peltola 2007	0	26	1	26	9.0%	0.33 [0.01, 7.82]
Schaad 1993	0	12	0	16		Not estimable
Thomas 1999	1	11	0	7	3.6%	2.00 [0.09, 43.22]
Wald 1995	0	11	0	13		Not estimable
Subtotal (95% CI)		311		307	100.0%	0.71 [0.35, 1.46]

Total events 11 16

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.45$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.92$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.93$ ($P = 0.35$)



stato associato esclusivamente un incremento del 27% del rischio di febbri ricorrenti (RR 1,27; IC95% 1,09-1,47).

Un aspetto importante da affrontare, oltre a quello del trattamento, è quello della profilassi. I contatti stretti degli affetti hanno infatti un rischio elevato di contrarre la malattia durante la prima settimana dal riscontro di un caso [19, 20]. Inoltre nelle popolazioni in cui la percentuale di portatori nasofaringei del meningococco è elevata, la somministrazione di antibiotici si è dimostrata efficace nel ridurre il numero di portatori e l'incidenza della patologia [21, 22].

Al fine di valutare l'efficacia di diversi regimi di profilassi, Zalmanovici Trestioreanu e colleghi hanno condotto una revisione Cochrane in cui sono stati selezionati 24 studi (19 RCT per un totale di 2.531 partecipanti e 5 quasi-RCT con 4.354 partecipanti totali randomizzati in cluster) che avevano come obiettivo di misurare l'efficacia dei diversi antibiotici per la profilassi della patologia meningococcica e l'eradicazione della *N. meningitidis* [22]. Gli Autori stessi sottolineano come in tali trial non si siano verificati casi di patologia meningococcica durante il follow-up stabilito, per cui non è stato possibile valutare in maniera diretta l'efficacia relativa alla prevenzione della patologia nel futuro. La ciprofloxacina (RR 0,04; IC95% 0,01-0,12), la rifampicina (RR 0,17; IC95% 0,13-0,24), la minociclina (RR 0,28; IC95% 0,21-0,37) e la penicillina (RR 0,47; IC95% 0,24-0,94) si sono dimostrate tutte efficaci rispetto al placebo nell'eradicare la *N. meningitidis* una settimana dopo il trattamento (Figure 4-7).

La rifampicina (RR 0,20; IC95% 0,14-0,29), la ciprofloxacina (RR 0,03; IC95% 0,00-0,42) e la penicillina (RR 0,63; IC95% 0,51-0,79) hanno tutte dimostrato efficacia anche a 1-2 settimane di follow-up (Figure 8-10).

La rifampicina è stata efficace fino a 4 settimane dopo il trattamento rispetto al placebo, ma si è osservato l'emergere di isolati resistenti a seguito della profilassi. Nessun trial ha confrontato il ceftriaxone rispetto al placebo, ma esso si è dimostrato più efficace della rifampicina dopo 1-2 settimane dal follow-up (RR 5,93; IC95% 1,22-28,68) (Figura 11).

Per quanto attiene agli eventi avversi, 18 dei 24 trial hanno fornito dati quantitativi relativi alla loro occorrenza. Essi sono stati tutti di lieve entità e hanno incluso nausea, diarrea, dolore addominale, cefalea, capogiri, rash cutaneo e dolore nel sito di iniezione. In uno studio che ha confrontato la rifampicina col ceftriaxone, per la prima si è osservato il 39% di rischio di eventi avversi in più rispetto al secondo (RR 1,39; IC95% 1,10-1,75) (Figura 12).

Gli Autori concludono quindi che durante un'epidemia, l'utilizzo della rifampicina può portare alla circolazione di isolati resistenti. Alla luce di ciò, dovrebbe essere considerato maggiormente l'utilizzo di ciprofloxacina, ceftriaxone o penicillina. Tutti e quattro gli antibiotici appena menzionati si sono dimostrati efficaci fino a 2 settimane di follow-up; tuttavia, ulteriori trial di confronto relativi all'efficacia di questi agenti nell'eradicare la *N. meningitidis* potrebbero fornire nuovi interessanti risultati.

FIGURA 4

CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: FINO A UNA SETTIMANA), OUTCOME: CIPROFLOXACINA VS. PLACEBO [22]

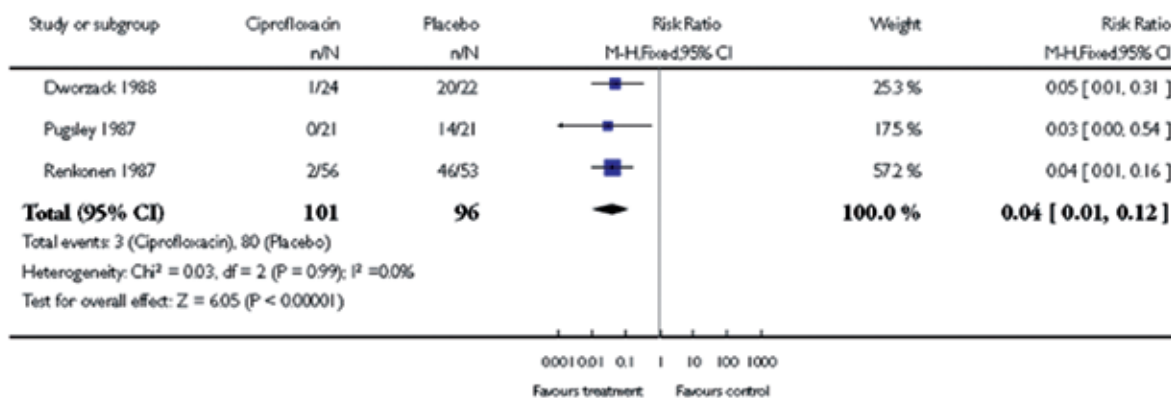


FIGURA 5

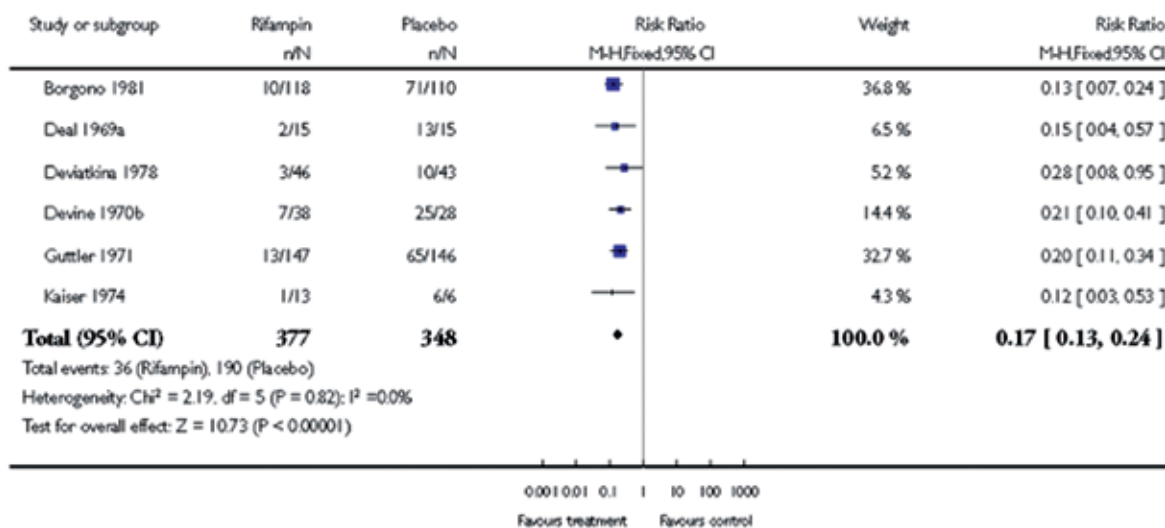
 CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: FINO A UNA SETTIMANA), OUTCOME:
RIFAMPICINA VS. PLACEBO [22]


FIGURA 6

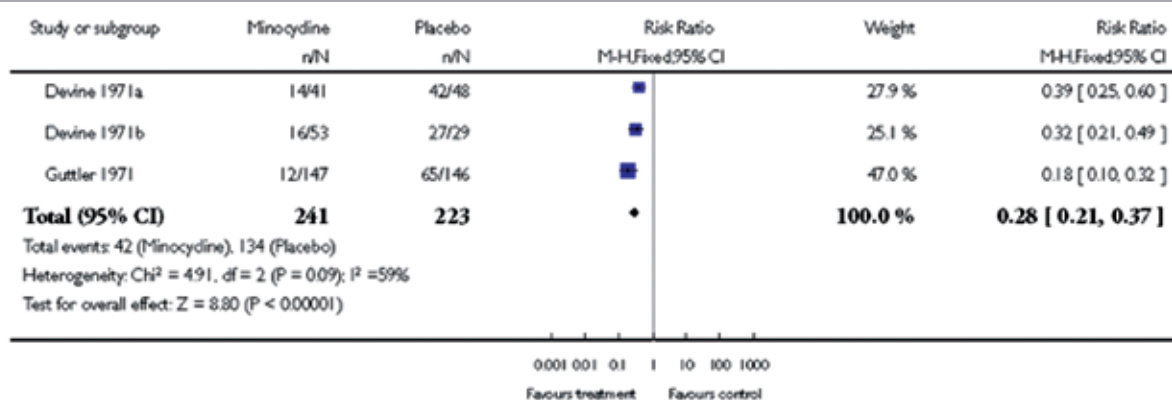
 CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: FINO A UNA SETTIMANA), OUTCOME:
MINOCICLINA VS. PLACEBO [22]


FIGURA 7

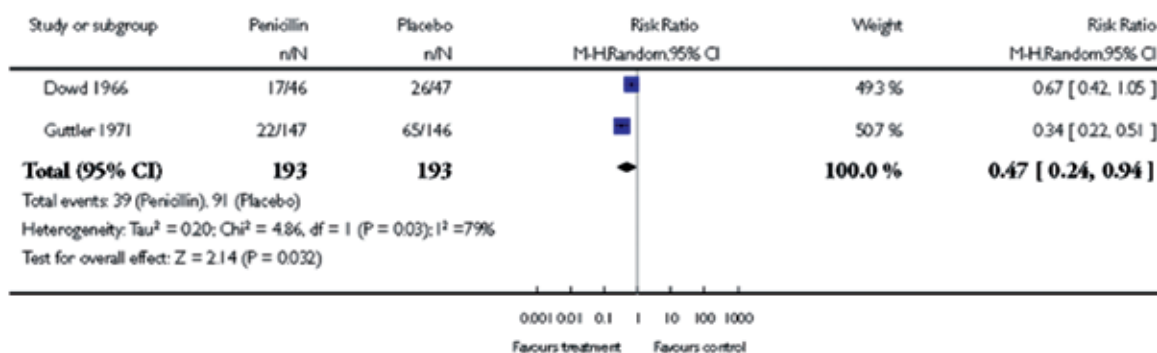
 CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: FINO A UNA SETTIMANA), OUTCOME:
PENICILLINA VS. PLACEBO [22]


FIGURA 8

CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: DA 1 A 2 SETTIMANE), OUTCOME: RIFAMPICINA VS. PLACEBO [22]

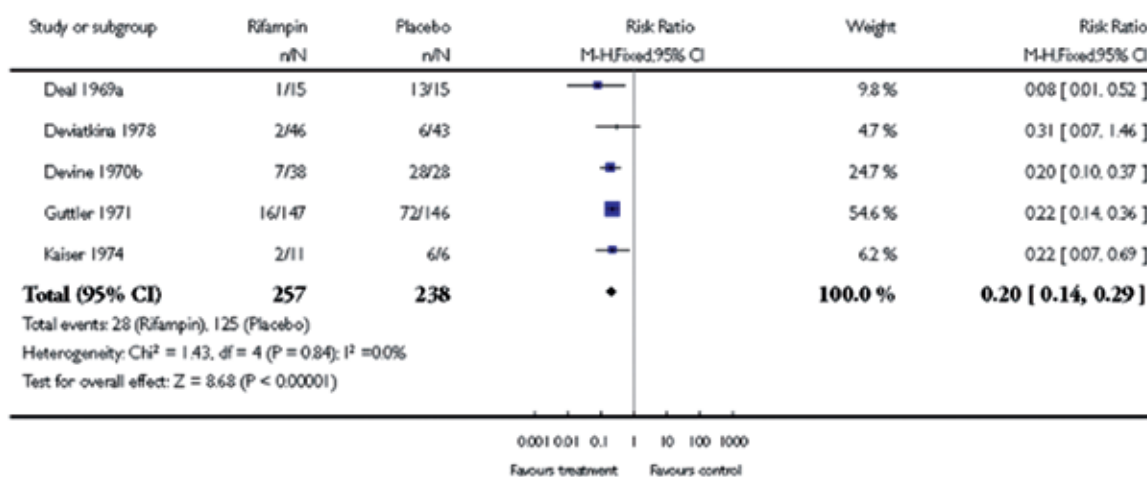


FIGURA 9

CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: DA 1 A 2 SETTIMANE), OUTCOME: CIPROFLOXACINA VS. PLACEBO [22]

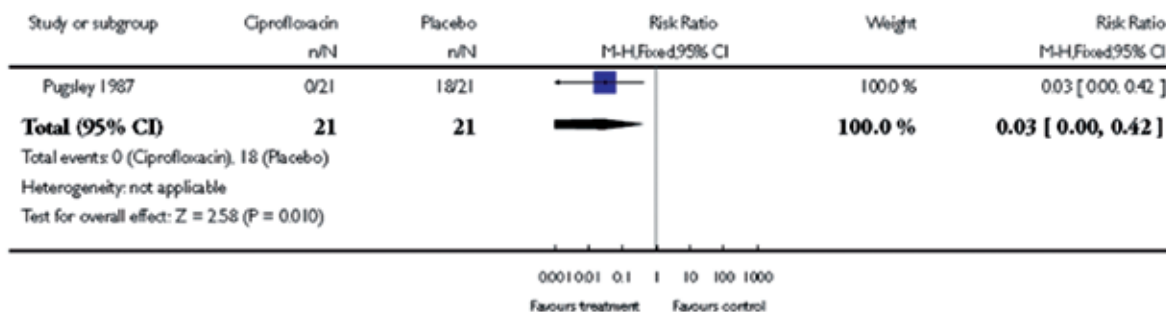


FIGURA 10

CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: DA 1 A 2 SETTIMANE), OUTCOME: PENICILLINA VS. PLACEBO [22]

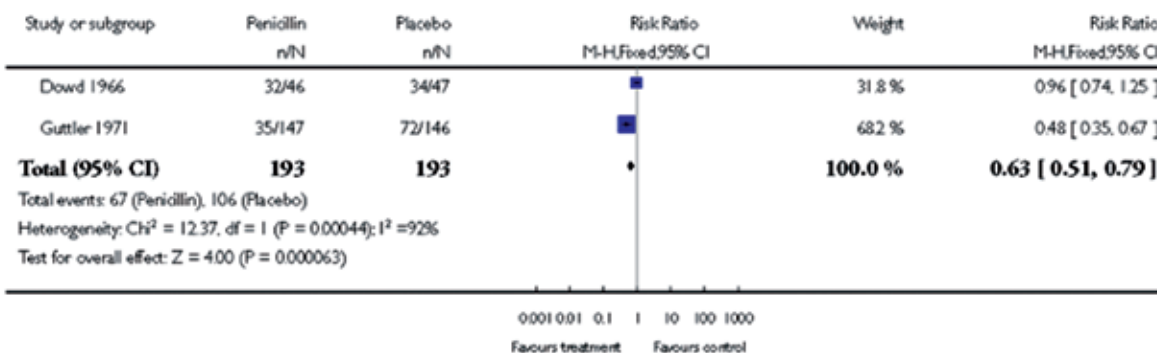


FIGURA 11

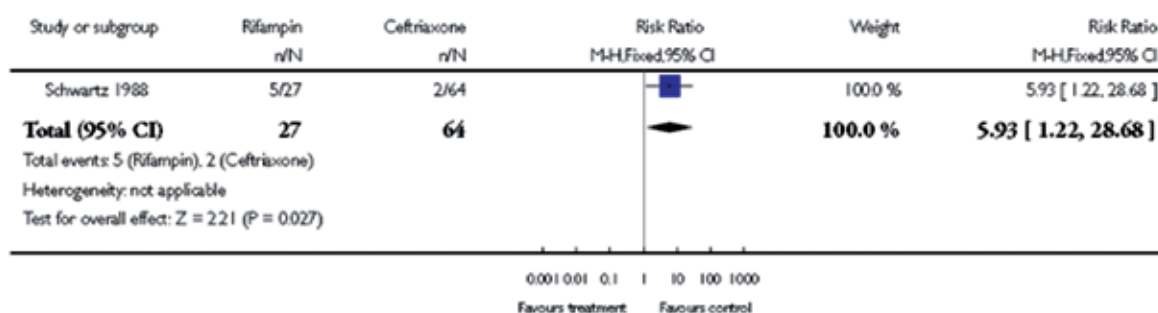
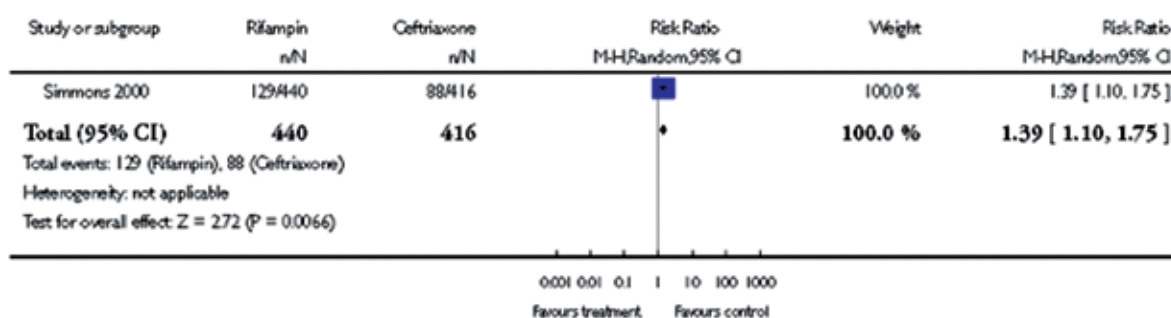
 CONFRONTO: INCAPACITÀ DI ERADICAZIONE (FOLLOW-UP: DA 1 A 2 SETTIMANE), OUTCOME:
 CEFTRIAXONE VS. RIFAMPICINA [22]


FIGURA 12

CONFRONTO: EVENTI AVVERSI, OUTCOME: RIFAMPICINA VS. CEFTRIAXONE [22]



CONCLUSIONI

La meningite batterica, compresa quella meningococcica, rappresenta una sfida terapeutica in evoluzione: la gestione dei pazienti affetti appare infatti complessa e per questo è importante consultare le linee guida, che vanno poi applicate e adattate alla realtà in cui si opera, anche in relazione alle risorse a disposizione.

Tutte le linee guida nazionali e internazionali disponibili sono concordi nell'affermare che la somministrazione precoce della terapia antibiotica può salvare la vita dei pazienti. Quella consigliata per via empirica è principalmente a base di penicilline e cefalosporine di terza generazione e va poi adattata in base ai risultati dell'analisi del liquor cefalorachidiano (LCR). Per la terapia di supporto, si riscontra disaccordo in merito alla somministrazione di desametasone, che andrebbe comunque riservata a casi selezionati. Anche i fluidi vanno somministrati solo dopo aver attentamente valutato le eventuali condizioni di shock, l'ipertensione endocranica e i segni di disidratazione. La chemioprolifassi dovrebbe

essere riservata esclusivamente ai contatti stretti del paziente.

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia antibiotica, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra la terapia tradizionale (penicilline) e quella a base di cefalosporine di terza generazione in relazione al rischio di morte, di ipoacusia neurosensoriale grave, all'endpoint combinato di morte o ipoacusia o al rischio di fallimento della terapia. Nei gruppi trattati con le cefalosporine di terza generazione è risultato significativamente ridotto il rischio di positività della coltura del LCR dopo 10-48 ore dall'inizio della terapia e significativamente aumentato quello di diarrea. In merito alla sicurezza, il rischio di neutropenia e quello di rash cutaneo non sono apparsi significativamente differenti tra i 2 gruppi.

Per quanto concerne l'efficacia dei corticosteroidi, sono apparsi in grado di ridurre del 49% il rischio di ipoacusia grave e del 36% quello di sequele neurologiche a breve termine. In relazione agli eventi avversi successivi alla loro somministrazione è stato associato esclusivamente un incremento del 27%

del rischio di febbri ricorrenti. Dall'analisi per sottogruppi relativa alla *Neisseria meningitidis* non sono invece emerse differenze statisticamente significative in relazione alla mortalità.

Infine, in relazione alla chemioprophilassi dei contatti, dalla revisione analizzata è stato riscontrato che, durante un'epidemia, l'utilizzo

della rifampicina può portare alla circolazione di isolati resistenti. Alla luce di ciò, dovrebbe quindi essere tenuto maggiormente in considerazione l'utilizzo di ciprofloxacina, ceftriaxone o penicillina. Tutti e quattro gli antibiotici appena menzionati si sono infatti dimostrati efficaci fino a 2 settimane di follow-up.

Bibliografia

- [1] van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693-702.
- [2] Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition. Disponibile online: http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC_BAC_98_3_EN/en/ (Ultimo accesso: 18 dicembre 2012).
- [3] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
- [4] NICE. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. Issue date: June 2010, revised September 2010. Disponibile online: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13027/49339/49339.pdf> (Ultimo accesso: 18 dicembre 2012).
- [5] Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). Focolai epidemici di meningite in Italia – Linee guida per la diagnosi e il trattamento. Disponibile online: <http://www.simit.org/Formazione/focuson/Focolai.aspx?idP=5#testo> (Ultimo accesso: 18 dicembre 2012).
- [6] Lu CH, Huang CR, Chang WN, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:352-8.
- [7] Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:118-36.
- [8] Tunkel AR. Bacterial meningitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [9] Feigin RD, Kaplan SL. Commentary. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:698-700.
- [10] Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5:130-45.
- [11] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2009) Drug Safety Update: Vol. 3 Issue 3. Disponibile online: www.mhra.gov.uk (Ultimo accesso: 15 febbraio 2013).
- [12] van de Beek D, de Gans J, Tunkel -AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
- [13] Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:467-92.
- [14] Prasad K, Kumar A, Gupta PK, Singhal T. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001832.
- [15] Van de Beek D, Schmand B, De Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:1047e52.
- [16] Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, Welsh JE, Jane JA, Sande MA. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *Journal of Clinical Investigation* 1980;66(2):243e53.
- [17] Tauber MG, Khayam Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure and CSF lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *Journal of Infectious Diseases* 1985;151(3):528e34.
- [18] Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD004405.
- [19] Public Health Laboratory Service Meningococcus Forum. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Communicable Disease and Public Health* 2002;5(3):187-204.
- [20] Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *NEJM* 2001;344(18):1378-88.
- [21] Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, El Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17(9):816-9.
- [22] Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD004785.

Bexsero®: Il vaccino multicomponente contro il meningococco B

Simona Fantoni, Alessia Bianchi

Come descritto in precedenza, i meningococchi vengono classificati in sierogruppi in base alla natura chimica dei polisaccaridi che costituiscono la capsula. Di questi, cinque sierogruppi sono responsabili della quasi totalità delle meningiti meningococciche e setticemie a livello globale: A, B, C, Y, W135. Il meningococco di tipo B predomina in Europa, Nord e Sud America, Australia e Nuova Zelanda.

La disponibilità di vaccini diretti verso quattro sierogruppi -A, C, W135 e Y- e la messa in atto di programmi di vaccinazione nei bambini piccoli e negli adolescenti ha permesso la riduzione del numero di casi di malattia meningococcica causati da tali sierogruppi. Il vaccino contro il meningococco di sierogruppo B si inserisce pertanto nel quadro di controllo di una malattia invasiva grave ed invalidante e fino ad oggi non prevenibile e neppure del tutto trattabile, fornendo uno strumento nuovo ed estremamente importante: le infezioni da meningococco di sierogruppo B sono la causa principale di malattia meningococcica nei bambini piccoli, soprattutto nei paesi industrializzati [1].

UN VACCINO INNOVATIVO

Il vaccino multicomponente contro il MenB è il primo vaccino ad ampia protezione indicato per la prevenzione della malattia meningococcica invasiva causata dal sierogruppo B che ottiene l'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa e in Italia [2,3].

Per la messa a punto del vaccino contro il meningococco B sono stati superati due importanti problemi legati alle caratteristiche del batterio: il primo è correlato all'antigene capsulare, ossia l'antigene che tradizionalmente viene usato nei vaccini glicoconiugati. Nel caso del meningococco di sierogruppo B il polisaccaride capsulare possiede una struttura riconosciuta dal sistema immunitario umano

come "self" e di conseguenza non può essere utilizzato come antigene. In secondo luogo il meningococco B esiste in molteplici varianti, tutte in grado di determinare malattia invasiva: la combinazione dei diversi sottotipi varia da paese a paese e dunque è stato necessario identificare una formulazione unica in grado di prevenire la malattia causata da numerosi sottotipi [1].

Gli unici vaccini contro il MenB formulati in passato -essenzialmente per rispondere a situazioni di emergenza come i focolai epidemici- si basavano sull'impiego delle vescicole della membrana esterna del ceppo del batterio prevalente in un dato paese (i cosiddetti vaccini "tailor made"): pur essendo immunogenici, questi vaccini sono specifici per il ceppo omologo e non forniscono alcuna protezione contro i ceppi eterologhi di MenB [1]. Per il MenB è stato quindi necessario identificare un cocktail antigenico efficace e in grado di determinare ampia protezione verso i ceppi circolanti in varie parti del mondo.

Il fallimento degli approcci biochimici e microbiologici convenzionali ha convinto alla fine degli anni '90 il Dr. Rappuoli e il suo gruppo a tentare con un approccio assolutamente innovativo sperimentando una tecnologia che stava emergendo in quegli anni: la genomica [4]. Tradizionalmente i vaccini sono sviluppati isolando e purificando gli antigeni a partire dal patogeno di interesse che viene ucciso o inattivato chimicamente [5]. Nel caso del meningococco B, invece, per prima cosa è stato sequenziato il genoma del batterio con l'idea di usare le informazioni in esso contenute per scoprire nuovi e migliori antigeni, non identificabili attraverso la vaccinologia convenzionale. Questo approccio innovativo è stato chiamato Reverse Vaccinology, o vaccinologia inversa, proprio per sottolineare il fatto che lo sviluppo del vaccino parte dall'analisi *in silico* del genoma e non più dalla crescita in laboratorio del batterio [5].

Il processo di Reverse Vaccinology è poi proseguito con l'analisi del genoma di

Neisseria meningitidis di tipo B mediante strumenti bio-informatici che hanno portato all'individuazione di circa seicento "antigeni candidati" le cui sequenze sono poi state espresse in *Escherichia coli*. Questi "candidati" sono stati analizzati attraverso l'immunizzazione di topi e la successiva analisi dei sieri ha portato alla scoperta di novanta nuove proteine espresse in superficie. Tra queste, ventinove sono risultate in grado di indurre anticorpi ad attività battericida [5].

Successive analisi hanno portato alla formulazione finale del vaccino contro il MenB che include tre antigeni proteici (figura 1): la proteina legante fattore H (fHbp), l'adesina A di *Neisseria* (NadA), e l'antigene legante l'eparina di *Neisseria* (NHBA), combinati infine con le vescicole (OMV) dal ceppo MenB NZ 98/254 (il componente primario del vaccino MeNZB® che ha controllato con successo il focolaio epidemico in Nuova Zelanda) [6].

Ulteriori sforzi sono serviti per caratterizzare il ruolo funzionale delle tre proteine presenti nella composizione del vaccino:

- La proteina NadA promuove l'aderenza alle cellule epiteliali umane [7].
- La proteina fHbp lega il fattore H umano (down regolatore della via alternativa del complemento), consentendo la sopravvivenza batterica nel siero [8,9].
- La proteina NHBA può aumentare la resistenza nel siero dei batteri in quanto è in grado di legare l'eparina [10].

Due delle proteine identificate, fHbp e NHBA, sono state fuse ad altri due antigeni

(GNA1030 e GNA2091) per aumentare la stabilità delle proteine espresse [11]. Ciascuno degli antigeni proteici ricombinanti contribuisce *in vivo* alla virulenza del meningococco, all'adesione alle cellule epiteliali umane, e/o alla capacità del microrganismo di sopravvivere nel siero umano.

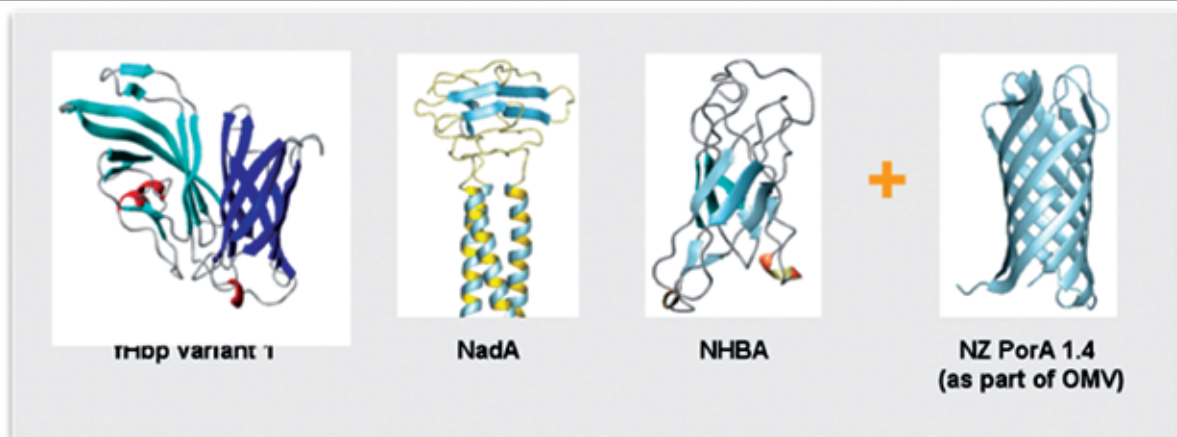
RAZIONALE DELLO SVILUPPO DI UN VACCINO MULTICOMPONENTE

La metodologia della Reverse Vaccinology ha permesso di selezionare proteine immunogeniche in grado di proteggere contro un ampio pannello di ceppi di meningococco B. Gli antigeni sono stati scelti sulla base di precise caratteristiche quali l'esposizione sulla superficie del batterio e l'induzione di anticorpi battericidi [1].

La scelta di utilizzare più componenti nella formulazione finale del vaccino è dovuta alla alta variabilità antigenica e genetica del meningococco B: vaccini che contemplassero l'utilizzo di un solo componente/proteina avrebbero una limitata capacità di copertura dato che nessun antigene del MenB è universalmente presente in tutti i sottotipi. Inoltre, un vaccino formulato con un singolo antigene comporterebbe il rischio di non proteggere da eventuali "escape mutants" che si possono creare a seguito di piccole mutazioni genomiche casuali. Invece, un vaccino sviluppato utilizzando più antigeni può ampliare la copertura e ridurre il rischio di possibili "escape mutants" [1]. Come dimostrato dagli studi clinici e dal modello MATS (Meningococcal Antigen Typing

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEGLI ANTIGENI CONTENUTI IN BEXSERO®: FHBP (FACTOR H BINDING PROTEIN); NADA (NEISSERIA ADESIN A); NHBA (NEISSERIAL HEPARIN BINDING ANTIGEN) E PORA (PORIN A)



System) ogni singolo componente proteico è altamente immunogenico e la combinazione di tali antigeni determina la possibilità di proteggere da un ampio numero di ceppi che causano la malattia [11].

PROFILO DEL VACCINO

Il vaccino multicomponente contro il meningococco B è stato sviluppato per proteggere i lattanti, i bambini, gli adolescenti e gli adulti dalla malattia invasiva causata da *N. meningitidis* di sierogruppo B [11].

Il 14 Gennaio 2013 la Commissione Europea ha autorizzato l'immissione sul mercato del vaccino contro il meningococco B di Novartis Vaccines con il nome di Bexsero®. L'autorizzazione alla commercializzazione è stata in seguito ufficializzata anche dall'Agenzia Italia per il Farmaco (AIFA) attraverso l'inserimento di Bexsero® in Gazzetta Ufficiale (ultimo aggiornamento 29 luglio 2013) [2,3].

Al momento più di 15.000 dosi di vaccino multicomponente MenB sono state somministrate a oltre 7800 soggetti di età

pari o superiore ai 2 mesi. Il vaccino contro il MenB ha dimostrato di essere altamente immunogenico a partire dai 2 mesi di età: nei lattanti, nei bambini, negli adolescenti e adulti; e di possedere un profilo di tollerabilità e sicurezza paragonabile a quello dei vaccini di routine della prima infanzia [11]. La posologia con la quale si indica di somministrare il vaccino contro il MenB è riportata in tabella 1.

VALUTAZIONE DELLA "PERFORMANCE" DEL VACCINO MULTICOMPONENTE CONTRO IL MENINGOCOCCO B

Ad oggi sono stati isolati migliaia di ceppi di meningococco B, ognuno dei quali può presentare diverse varianti antigeniche o diversi livelli di espressione delle proteine di superficie che sono state selezionate come antigeni del vaccino contro il MenB. La valutazione preliminare della performance di Bexsero si basa quindi su due metodologie: una è la classica battericidia (test di hSBA, che misura un correlato di protezione universalmente accettato per i vaccini meningococcici) e

TABELLA 1

QUADRO RIASSUNTIVO DELLA POSOLOGIA

	Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervallo tra le dosi primarie	Richiamo
Primaria	Lattanti di età compresa tra 2 e 5 mesi*	Tre dosi da 0.5 ml ciascuna, con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi	Non meno di 1 mese	Sì, una dose nell'intervallo compreso tra 12 e 23 mesi di età
	Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0.5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo
Recupero	Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0.5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose dopo un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo
	Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0.5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Necessità non stabilita
Adolescenti	Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti*	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Necessità non stabilita

.La sicurezza e l'efficacia di Bexsero in bambini con età inferiore alle 8 settimane non è stata ancora valutata. -Non sono disponibili dati per adulti oltre i 50 anni.

l'altro -MATS (Meningococcal Antigen Typing System)- è un metodo innovativo per predire la percentuale di ceppi di meningococco B potenzialmente suscettibili agli anticorpi indotti dal vaccino contro il MenB [1]. Più in dettaglio:

1. Misura dell'immunogenicità. Il saggio battericida con complemento umano (hSBA) ha permesso di misurare negli studi clinici la capacità di ciascun componente del vaccino (fHbp, NadA, NHBA e PorA) di indurre una risposta immunitaria protettiva nelle diverse fasce di età. Per i vaccini meningococcici coniugati il saggio hSBA prevede l'utilizzo di ceppi di meningococco rappresentanti ciascuno un diverso sierogruppo (A, C, W135, Y). Analogamente, sono stati identificati quattro ceppi di meningococco B definiti ceppi indicatori perché rappresentanti ciascuno un singolo componente del vaccino contro il MenB [1].
2. Stabilito il profilo di immunogenicità e di sicurezza nei diversi studi clinici, la capacità del vaccino contro il MenB di prevenire la malattia causata da diversi ceppi di MenB è stata valutata grazie ad un nuovo metodo di tipizzazione denominato MATS. Non essendo possibile valutare l'efficacia del nuovo vaccino verso il mix di diversi sottogruppi di B circolanti in un dato paese prima del suo utilizzo in grandi campagne di immunizzazione, è stato sviluppato questo sistema di tipizzazione per fornire una stima della percentuale di ceppi circolanti di meningococco B suscettibili agli anticorpi indotti dal vaccino contro il MenB [12].

VALUTAZIONE CLINICA DEL VACCINO MULTICOMPONENTE CONTRO IL MENINGOCOCCO B

La capacità del vaccino contro il MenB di indurre una risposta anticorpale protettiva è stata studiata in diversi gruppi di età ed in particolare in fascia pediatrica, il principale gruppo di età per incidenza della malattia meningococcica da sierogruppo B [1].

Immunogenicità e sicurezza sono state

valutate in nove studi clinici controllati nei quali 7802 soggetti a partire da due mesi di età hanno ricevuto almeno una dose di vaccino [11]. Tra i riceventi, 5849 erano lattanti e bambini e 1703 erano adolescenti e adulti. La risposta immunitaria è risultata robusta indipendentemente dalla schedula di immunizzazione adottata e dalla co-somministrazione con vaccini pediatrici di routine (Esavalente e Pneumococcico 7-valente) [13,14].

La schedula di immunizzazione in età pediatrica è stata definita grazie a due principali studi clinici su larga scala -inclusi nel file di sottomissione per l'ente regolatorio europeo EMA (European Medicine Agency)- in cui sono stati confrontati diversi protocolli di vaccinazione ed è stata valutata la possibilità di co-somministrare il vaccino contro il MenB con le vaccinazioni di routine nei bambini a partire dai 2 mesi di età [13,14]. E' stata inoltre verificata la persistenza della risposta anticorpale e l'eventuale necessità dell'introduzione della dose di richiamo nei bambini vaccinati in età pediatrica:

- Il primo studio su larga scala ha previsto l'arruolamento di 1885 lattanti di 2 mesi di età per comparare due cicli di immunizzazione primaria a tre dosi -somministrate a 2, 4 e 6 mesi oppure a 2, 3 e 4 mesi di età- in termini di immunogenicità e di non interferenza con le vaccinazioni di routine (Esavalente e PCV-7). Questo studio ha confermato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino contro il MenB quando somministrato con o senza le vaccinazioni pediatriche di routine a lattanti sani nel primo anno di vita [13] (*Studio V72P12: studio di fase 2b, in aperto, multicentrico, randomizzato*).
- Il secondo studio su larga scala è stato condotto in 3.630 lattanti sani a partire dai 2 mesi d'età secondo la schedula di immunizzazione a 2, 4 e 6 mesi. Questo studio ha dimostrato l'immunogenicità e la sicurezza dei vaccini pediatrici di routine quando somministrati insieme al vaccino contro il MenB [14] (*Studio V72P13: studio di fase 3, parzialmente in cieco, multicentrico, controllato, randomizzato*).

Una fase di estensione dello studio

V72P13 ha previsto l'arruolamento di bambini dai 12 mesi di età che avevano completato il ciclo primario e di bambini della stessa età naïve (non precedentemente vaccinati con vaccino contro il MenB) allo scopo di valutare il programma di vaccinazione di richiamo e di recupero. Questo studio ha dimostrato l'immunogenicità della dose booster a 12 mesi di età e del programma di recupero a due dosi, e la non interferenza con la vaccinazione di routine contro Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MPRV) in 2.249 bambini [11].

Successive estensioni di questi studi sono state condotte per valutare i dati di persistenza della risposta immunitaria in bambini vaccinati nella prima infanzia [11]; nei paragrafi seguenti ne saranno descritti i principali risultati.

RISULTATI DI IMMUNOGENICITÀ NEI BAMBINI (PERCENTUALE DEI SOGGETTI CON TITOLO HSBA PROTETTIVO)

La risposta immunitaria, misurata come la percentuale di soggetti con titolo hSBA protettivo un mese dopo il ciclo di immunizzazione primaria a tre dosi (a 2, 4 e 6 mesi o 2, 3 e 4 mesi di età) con concomitante vaccinazione di

routine, è riepilogata in tabella 2. L'obiettivo primario è stato raggiunto per entrambi gli studi: la percentuale di soggetti con titolo hSBA protettivo è risultata di almeno il 79% nel primo studio su larga scala e 84% nel secondo. La percentuale di soggetti che sviluppa titolo hSBA protettivo contro i tre ceppi di riferimento è molto simile nei programmi di vaccinazione a 2, 3, 4 mesi e a 2, 4, 6 mesi [11].

La risposta anticorpale battericida a 12 mesi di età, ossia otto o sei mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria, persiste, ma la percentuale di soggetti con titolo hSBA protettivo risulta inferiore per i quattro antigeni e in particolare nei confronti di NHBA e PorA (61% e 20% rispettivamente). Da qui la necessità di una dose di richiamo a 12 mesi di età. La persistenza anticorpale risulta leggermente più elevata per il programma 2, 4, 6-mesi comparato con il programma 2, 3, 4-mesi.

Le risposte al richiamo sono robuste e simili per le due schedule e per i tre antigeni (fHbp, NadA e PorA), in particolare per i ceppi di riferimento di fHbp e NadA il 99-100% dei soggetti raggiunge il titolo hSBA protettivo, e il 94%-97% di soggetti per il ceppo riferimento di PorA*.

L'induzione della memoria immunologica

TABELLA 2

RISPOSTE ANTICORPALI BATTERICIDE SIERICHE 1 MESE DOPO LA TERZA DOSE DI VACCINO CONTRO IL MENB SOMMINISTRATA A 2, 3, 4 O A 2, 4, 6 MESE DI ETÀ

Antigene		Studio V72P13 2, 4, 6 mesi	Studio V72P12 2, 3, 4 mesi
fHbp	% sieropositivi* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)
NadA	% sieropositivi (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)
PorA P1.4	% sieropositivi (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)
	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)
NHBA	% sieropositivi (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)
	hSBA GMT (95% CI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)

*% sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:5.

** GMT = Titolo geometrico medio.

*al tempo dello studio V72P12 non era stato ancora identificato il ceppo di riferimento per la proteina NHBA, la cui immunogenicità è stata testata negli studi clinici successivi.

è stata dimostrata dalla superiorità dei titoli hSBA rilevati nei soggetti che avevano ricevuto una dose di richiamo rispetto ai soggetti non precedentemente immunizzati [11].

Da questi dati si evince che un programma di immunizzazione primaria a tre dosi con il vaccino contro il MenB somministrato a 2, 4, e 6 mesi di età oppure a 2, 3, e 4 mesi di età, con o senza le concomitanti vaccinazioni di routine, fornisce una robusta risposta immunitaria risultante in un'alta percentuale di soggetti che raggiunge un titolo battericida protettivo contro i principali antigeni presenti nel vaccino. I risultati di uno studio di estensione dimostrano inoltre una robusta risposta alla quarta dose del vaccino contro il MenB somministrato a 12 mesi di età, consistente con l'induzione della memoria immunologica. Una seconda estensione dello stesso studio ha dimostrato la persistenza degli anticorpi battericidi diretti contro gli antigeni fHbp, NadA e PorA un anno dopo la quarta dose [11,13,14].

Non vi è evidenza che il vaccino contro il MenB interferisca con la risposta immunitaria alle vaccinazioni pediatriche di routine, in particolare con gli antigeni di difterite, tetano, pertosse, polio, pneumococcico eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella [11].

RISULTATI DI SICUREZZA

Il profilo di sicurezza del vaccino contro il MenB è comparabile a quello dei vaccini di routine usati attualmente. Gli eventi avversi più comuni sono dolore presso il sito di iniezione, eritema, irritabilità e febbre, generalmente da lieve a moderata in intensità, e transitoria. Come con qualsiasi altro vaccino, l'incidenza di determinati eventi avversi aumenta quando il vaccino contro il MenB viene co-somministrato con le vaccinazioni infantili di routine [11].

In particolare, soggetti che ricevono il vaccino contro il MenB co-somministrato con i vaccini di routine riportano tassi più elevati di reazioni sistemiche comparati a coloro che ricevono i vaccini di routine da soli. La maggior parte delle reazioni sistemiche sono da lievi a moderate e si verificano entro i primi due/tre giorni dalla vaccinazione risolvendosi spontaneamente entro il settimo giorno. Le reazioni non aumentano con le vaccinazioni successive [11].

Analogamente, una percentuale più alta di

soggetti ha riportato febbre dopo la vaccinazione con il vaccino contro MenB co-somministrato con i vaccini di routine rispetto ai soggetti cui è stato somministrato solo il vaccino contro MenB. Nel gruppo di riceventi il vaccino contro MenB da solo, la frequenza della febbre è risultata invece simile a quella associata ai vaccini pediatrici di routine. In caso di manifestazione, la febbre segue in generale un modello prevedibile e nella maggior parte dei casi scompare il giorno successivo alla vaccinazione [11]. Lo studio di fase III ha inoltre dimostrato che all'aumento di episodi febbrili sopra menzionato non corrisponde un aumento di richieste di intervento medico associate alla febbre in seguito a co-somministrazione del vaccino contro il MenB con i vaccini di routine rispetto alla somministrazione dei soli vaccini di routine. Come riportato in figura 2, nel braccio open-label (aperto) dello studio sono stati osservati i seguenti tassi di "richieste di intervento medico a causa della febbre": 1.42% e 1.82% rispettivamente nel gruppo di soggetti vaccinati con il vaccino MenB + vaccini di routine e nel gruppo di riceventi i soli vaccini di routine. In comparazione, i tassi di "richieste di intervento medico a causa della febbre" osservati nel braccio a singolo cieco dello stesso studio erano pari a 5.27% e 2.77% rispettivamente nel gruppo di soggetti vaccinati con il vaccino MenB + vaccini di routine e il gruppo di controllo (soggetti che hanno ricevuto il vaccino MenC + i vaccini di routine). L'inferiore percentuale di "febbre che richiede intervento medico" nel braccio open-label indica che informando il genitore dell'attesa e prevedibile manifestazione febbrile si ottiene una riduzione della preoccupazione e conseguente richiesta di una visita da parte del medico [14,15].

RISULTATI DI IMMUNOGENICITÀ NEGLI ADOLESCENTI (PERCENTUALE DEI SOGGETTI CON TITOLO HSBA PROTETTIVO)

Dopo aver ricevuto una dose di vaccino contro il MenB (1.355 soggetti 11-17 anni di età), il 93-97% dei soggetti mostra il titolo hSBA protettivo. Sono stati clinicamente valutati programmi di vaccinazione a una, due o tre dosi. Nel caso di somministrazione di due o tre dosi l'intervallo è stato di uno, due o sei mesi. Il 99-100% dei soggetti che ha ricevuto più di

FIGURA 2

LA FEBBRE È DEFINITA COME TEMPERATURA RETTALE $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ O TEMPERATURA ASCELLARE $\geq 38^{\circ}\text{C}$. SONO STATE CONSIDERATE "FEBBRI RICHIEDENTI INTERVENTO MEDICO" TUTTE LE MANIFESTAZIONI FEBBRILI PER LE QUALI È STATA RICHIESTA ATTENZIONE DA PARTE DEL MEDICO (VISITA MEDICA). ROUTINE: PCV7 AND DTAP-HBV-IPV

Numero di soggetti con febbre che richiede intervento medico/numero totale di soggetti (%)

	MenB + Routine	MenC + Routine	Routine
Dati di sicurezza combinati	57/2478 (2.30%)	16/490 (3.27%)	12/659 (1.82%)
Dati dal subset singolo cieco	26/493 (5.27%)	13/470 (2.77%)	
Dati dal subset open-label	28/1966 (1.42%)		12/659 (1.82%)

una dose di vaccino contro il MenB raggiunge il titolo hSBA protettivo (tabella 3) [16].

Nel complesso i tre antigeni del vaccino (fHbp, NadA e NHBA) sono risultati altamente immunogenici in adolescenti dopo ciascun programma di vaccinazione. I programmi di vaccinazione con due dosi somministrate con un intervallo di uno o due mesi mostrano una risposta immunitaria comparabile. La risposta è relativamente più bassa nel programma di vaccinazione a una dose, mentre il programma a tre dosi di vaccino non fornisce una risposta immunitaria aggiuntiva quando comparato con il programma a due dosi [16].

UTILIZZO DEL MATS PER LA VALUTAZIONE DELLA COPERTURA DEI DIVERSI CEPPI CIRCOLANTI DI MENINGOCOCCO B

I sistemi di tipizzazione di *N.meningitidis* normalmente utilizzati possono monitorare efficacemente la diffusione dei ceppi virulenti di meningococco B per scopi epidemiologici, tuttavia non sono in grado di predire l'efficacia del vaccino contro il MenB in quanto vi è una correlazione limitata e inconsistente tra tali sistemi di tipizzazione e il profilo antigenico dei ceppi che causano la malattia invasiva. La presenza, il livello

di espressione e la variazione di sequenza degli antigeni fHbp, NadA, NHBA e PorA -complessivamente il profilo di espressione degli antigeni- sono importanti predittori di come i ceppi circolanti di meningococco B possano essere riconosciuti ed eliminati dagli anticorpi indotti dalla vaccinazione con il vaccino contro il MenB [1].

Pertanto, per classificare gli isolati invasivi di meningococco B in base all'espressione e alla variabilità degli antigeni proteici che sono contenuti nel vaccino contro il MenB è stato sviluppato un metodo di tipizzazione differente chiamato MATS (Meningococcal Antigen Typing System) che si basa sui quattro principali componenti del vaccino e che può fungere da modello predittivo della potenziale capacità del vaccino di proteggere dai ceppi circolanti di MenB [17].

Il MATS collega le informazioni genotipiche e fenotipiche di ciascun isolato clinico di meningococco B alla loro suscettibilità agli anticorpi generati in risposta alla vaccinazione con il vaccino contro il MenB: tre piastre MATS ELISA, ognuna specifica per un componente del vaccino (NadA, fHbp e NHBA), misurano il livello di espressione e la distanza antigenica rispetto alle varianti incluse in Bexsero delle proteine NadA, fHbp e NHBA espresse dai ceppi isolati clinicamente. Per rilevare la presenza della proteina PorA P1.4, predittiva

TABELLA 3

RISPOSTE ANTICORPALI BATTERICIDE SIERICHE NEGLI ADOLESCENTI O NEGLI ADULTI UN MESE DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DI DUE DOSI DI VACCINO CONTRO IL MENB SOMMINISTRATO IN ACCORDO ALLE DIVERSE SCHEDULE A DUE DOSI

Antigene		Adolescenti			Adulti	
		0. 1 mese	0. 2 mesi	0. 6 mesi	0. 1 mese	0. 2 mesi
fHbp	% sieropositivi* (95% CI)	N=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	% sieropositivi (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	% sieropositivi (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (96-100)	N=28 96% (82-100)	N=46 91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
NHBA	% sieropositivi (95% CI)	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-	-	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:4.

** GMT = Titolo medio geometrico.

del contributo battericida del componente OMV, viene utilizzato il sequenziamento convenzionale del DNA [12].

L'evidenza della sequenza di PorA e i sistemi MATS ELISA vengono combinati per stimare la probabilità che i sieri immuni dei soggetti vaccinati con il vaccino contro il MenB possano eliminare un isolato clinico di meningococco B nel saggio di battericidia con complemento umano hSBA.

Per dimostrare la consistenza e robustezza del sistema MATS è stato condotto uno studio di standardizzazione inter-laboratoriale: diversi laboratori indipendenti tra cui quelli in Inghilterra e in Galles (HPA, Agenzia di Protezione della Salute), in Germania (Università di Würzburg), in Francia (Istituto Pasteur), in Norvegia (Istituto Norvegese di Salute Pubblica), in Italia (Istituto Superiore di Sanità) hanno adottato la metodica MATS e dunque è stato possibile analizzare migliaia di isolati clinici di MenB e definire quindi la potenziale copertura del vaccino contro il MenB [18]. In base ai primi dati ottenuti, si stima che il vaccino contro il MenB abbia il potenziale di proteggere dal 91% (IC95%: 72-96%) dei ceppi circolanti negli Stati Uniti al 78% (95% CI: 64-90%) di quelli circolanti in Europa [17].

STIMA DELLA COPERTURA IN ITALIA

Un totale di 54 ceppi invasivi di meningococco B rappresentanti i ceppi isolati tra il 2007 e 2008 in Italia sono stati raccolti e analizzati mediante MATS ELISA dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [17].

In base all'analisi MATS sulla collezione di 54 ceppi isolati in Italia nel biennio 2007-2008 la stima di copertura è dell'87% (CI 95%: 70% - 93%), pari a 45/54 ceppi potenzialmente riconosciuti da anticorpi generati dal vaccino contro il MenB. Di questi, la maggior parte (45.3%) è protetta da più di un antigene. Tale "ridondanza" indica una potenziale efficacia del vaccino contro il MenB anche in caso di down-regulation o insorgenza di mutanti di uno degli antigeni del vaccino. Da notare, la stima di copertura complessiva per l'Europa (da 1052 ceppi di MenB raccolti in 5 paesi europei) è del 78% (95% CI: 64-90%) [17].

Dato che il MATS non prende in considerazione proteine presenti sulle OMV diverse da PorA, l'effetto sinergico dei diversi componenti del vaccino contro il MenB e la diversità di espressione di alcuni componenti del vaccino *in vivo* rispetto alle condizioni *in vitro*, questo valore di copertura viene considerato una stima conservativa della reale copertura. In base all'analisi MATS, per esempio, l'antigene NadA non contribuisce al

dato di copertura, tuttavia almeno il 15% dei ceppi raccolti in Italia possiede il gene *nadA*. L'espressione del gene *nadA* è finemente regolata e altamente dipendente da diversi fattori ambientali, di conseguenza il contributo della proteina NadA all'efficacia del vaccino contro il MenB è presumibilmente mascherata dalle condizioni *in vitro* impiegate per il saggio SBA [19].

Gli antigeni contenuti nel vaccino contro il MenB sono espressi anche da meningococchi di sierogruppi non-B, quindi il vaccino contro il MenB potrebbe indurre una risposta protettiva anche verso ceppi di sierogruppo A, C, W135 e Y sebbene, al pari del sierogruppo B, non si possa presumere la copertura di tutti i ceppi appartenenti ad un dato sierogruppo [1,20].

CONCLUSIONE

Lo sviluppo del vaccino contro il MenB si è rivelata una sfida estremamente difficile: come conseguenza della mancanza di un antigene capsulare utilizzabile si è posta la necessità di individuare antigeni proteici che avessero le caratteristiche adatte per essere inclusi in un vaccino. La plasticità del genoma di *N.meningitidis* insieme alla sua tendenza a variare da un punto di

vista antigenico ha reso difficile raggiungere questo risultato [1].

Il primo passo per la scoperta di nuovi antigeni è stato il sequenziamento e l'analisi del genoma di *N. meningitidis*: da più di 2000 geni inizialmente individuati è stata selezionata una combinazione di quattro antigeni principali in grado di indurre la migliore risposta in termini di battericidia indotta e ampiezza di copertura fornita, notevolmente superiore a quella ottenibile con i vaccini basati sulle OMV [1].

Gli studi clinici hanno dimostrato che in un'elevata percentuale di soggetti vaccinati, in particolare negli appartenenti alla fascia pediatrica, si ottiene una risposta anticorpale protettiva contro i componenti del vaccino contro il MenB. È stato successivamente dimostrato che la maggior parte dei ceppi di meningococco B isolati in Europa, Nord America, Canada e Australia possiede un profilo antigenico che li rende suscettibili alla risposta anticorpale indotta dagli antigeni fHbp, NadA, NHBA e PorA inclusi nel vaccino [17]. Di conseguenza si ritiene che l'implementazione dell'immunizzazione con il vaccino contro il MenB possa finalmente fornire uno strumento atto a ridurre la malattia invasiva causata da *N. meningitidis* di sierogruppo B, principale causa di malattia meningococcica nei bambini piccoli nei paesi industrializzati [1].

Bibliografia

- [1] Taha MK et al. Vaccine: Development and Therapy 2012;215-22
- [2] Disponibile su http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Ultimo accesso 28 Gennaio 2013
- [3] Disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:053:FULL:IT:PDF>
- [4] Massignani V et al. Expert Opin Biol Ther. 2002 Dec;2(8):895-905.
- [5] Jones D. et al. Nat Rev Drug Discov. 2012 Feb 10;11(3):175-6
- [6] Arnold R. et al. Vaccine 29 (2011) 7100– 7106
- [7] Metruccio MM et al. PLoS Pathog. 2009 Dec;5(12).
- [8] Cantini F. et al. J Biol Chem. 2009 Apr 3;284(14):9022-6;
- [9] Seib KL. Et al. Infect Immun. 2011 Feb;79(2):970-81
- [10] Serruto D. et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Feb 23;107(8):3770-5
- [11] Novartis Vaccines. Bexsero® Summary of Product Characteristics, 2013
- [12] Donnelly J. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Nov9;107 (45):19490-5
- [13] Gossger N. et al. JAMA. 2012 Feb 8;307(6):573-82
- [14] Vesikari T. et al. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):825-35
- [15] Esposito S, et al. Presented at: 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC);11-16September2010; Banff, Canada; Poster #182.
- [16] Santolaya ME. et al. Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):617-24
- [17] Vogel U. et al. Lancet Infect Dis. 2013 May;13(5):416-25).
- [18] Plikaytis BD et al. Clin Vaccine Immunol. 2012 Oct;19(10):1609-17)
- [19] Fagnocchi L. J Bacteriol. 2012 Jan;194(2):460-74
- [20] Holst J. et al. Human Vaccines & Immunotherapeutics 9:6, 1241–1253; June 2013

Valutazione economica di Bexsero

Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano, Chiara de Waure

Le patologie meningococciche rappresentano un'importante causa di mortalità e morbosità tra neonati e bambini di età compresa tra 0 e 3 anni (cfr Capitolo epidemiologia). Tale patologia inoltre comporta un elevato carico in termini di costi e di diminuzione della qualità di vita sia per i bambini che per i loro genitori.

La meningite B costituisce una patologia che, nel caso in cui i soggetti abbiano sequele, essa diventa economicamente onerosa sia della prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale sia della società. [1], come riportato in letteratura [2-3].

Il presente capitolo si propone di condurre un'analisi costo-efficacia (ACE) della vaccinazione contro il meningococco B, confrontandola con la non vaccinazione, secondo la prospettiva del SSN e della società in Italia.

METODI

L'obiettivo di tale studio consiste nell'analizzare il rapporto costo-efficacia di Bexsero in una coorte di soggetti di età compresa tra 0 e 1 anno (soggetti nati nel 2011 in Italia) sulla base dei dati ISTAT [4]. Nell'ambito di tale analisi, l'alternativa presa in esame è la non vaccinazione.

L'analisi è stata condotta secondo due diverse prospettive: SSN e società. Pertanto sono stati considerati i costi sanitari diretti nel primo caso e i costi sia diretti che indiretti nel secondo caso. La schedula vaccinale prevede la somministrazione del vaccino a 2,3,4 mesi + una dose booster al 12 mese.

DESCRIZIONE DEL MODELLO ECONOMICO

Per analizzare il rapporto costo-efficacia della politica vaccinale per la prevenzione della

malattia invasiva da meningococco B, è stato modificato e adattato al contesto nazionale italiano un modello sviluppato da Novartis, attraverso Microsoft Office Excel 2007-2010. Tale modello consiste in un modello di Markov ed un albero decisionale:

1. Il modello di coorte, sviluppato attraverso un modello di Markov, stima il numero di soggetti affetti da Meningite B con e senza la vaccinazione anti meningococco. All'interno del modello non è assunta alcuna cross protection del vaccino verso gli altri sierogruppi anche se questa è attesa, vista la composizione antigenica del vaccino [5]. Sono in corso studi per misurare la proporzione di tale cross protection.
2. Il modello ad albero decisionale è sviluppato al fine di stimare i costi e le conseguenze per ogni sequela inclusa all'interno del modello.

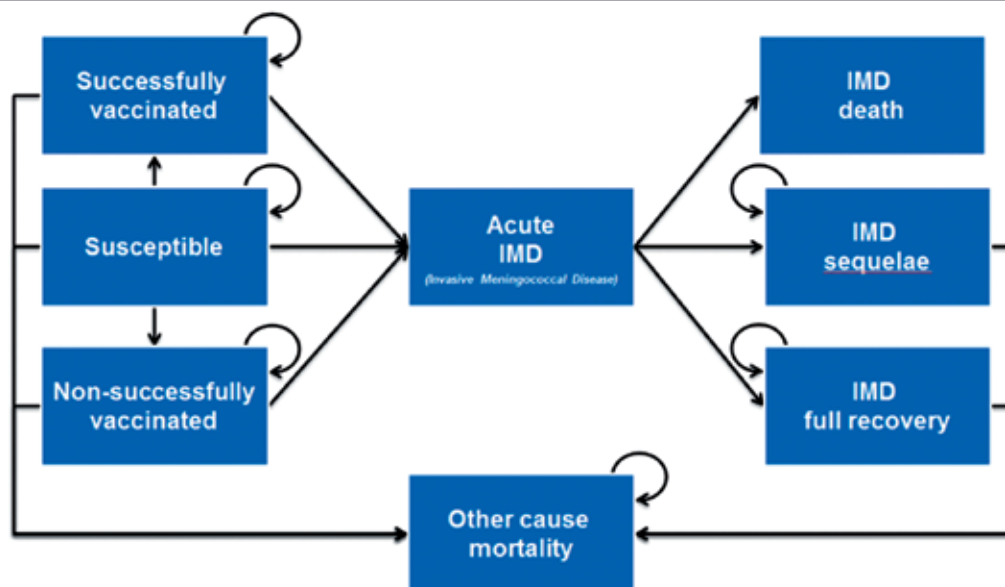
Struttura del modello di Markov

Il modello di Markov, riportato in figura 1, si estende su un orizzonte temporale di 100 anni, suddiviso in 1.200 cicli di Markov (la durata di ogni ciclo è pari a un mese). La coorte di soggetti nati nel 2011 fa parte della popolazione non vaccinata e pertanto suscettibile. I soggetti della coorte inclusi nel modello passano da un ciclo all'altro, transitando per i diversi stati di salute individuati (Figura 1).

I soggetti vaccinati si muovono tra i seguenti stati: soggetti suscettibili; vaccinati con successo; non vaccinati con successo ('susceptible', 'successfully vaccinated', 'non-successfully vaccinated' in figura 1). Il successo o meno della vaccinazione fa riferimento all'efficacia del vaccino; ad esempio, se l'efficacia del vaccino è pari al 90%, il 90% soggetti appartenenti alla

FIGURA 1

STRUTTURA DEL MODELLO DI COORTE



IMD = Invasive Meningococcal Disease

popolazione suscettibile passerà nello stato “vaccinati con successo” mentre il restante 10% passerà nello stato “non vaccinati con successo”, pertanto, a tale categoria di soggetti verrà applicato il tasso di incidenza di meningite B che viene applicato ai soggetti non vaccinati, poiché questi individui hanno lo stesso rischio di sviluppare la meningite B degli individui non vaccinati.

Durante ciascun ciclo, una percentuale di soggetti ‘suscettibili’ e ‘vaccinati senza successo’ può sviluppare la Meningite B (Invasive Meningococcal Disease, IMD), pertanto passa nello stato transitorio ‘IMD acuto’. L’IMD può verificarsi con una probabilità che si ottiene moltiplicando la probabilità specifica per ogni età di sviluppare la malattia per ogni ciclo per la rispettiva dimensione della coorte di riferimento. Come gli altri modelli matematici sviluppati per le IMD, si assume che gli individui possano sviluppare IMD solo una volta nella loro vita. Dopo aver sviluppato l’IMD acuta, i soggetti possono guarire completamente e passare allo stato ‘IMD full recovery’ oppure possono sviluppare sequele e passare allo stato ‘IMD sequelae’ oppure i soggetti possono morire e passare quindi allo stato ‘IMD death’, uscendo pertanto dal modello. I soggetti possono inoltre passare da tutti gli stati previsti nel

modello, tranne dallo stato ‘IMD acute’, allo stato ‘other cause mortality’ se decidono per altre cause non associate alla meningite B.

Albero decisionale per i soggetti con sequele

Per poter tener conto dei costi e degli outcomes dei soggetti con sequele, è stato sviluppato un albero decisionale. I soggetti con sequele possono sviluppare uno o più sequele permanenti. Dal momento che in letteratura vi sono dati limitati relativamente all’incidenza delle sequele multiple, all’interno del modello è stato assunto che la probabilità di sviluppare ogni sequela è indipendente e non differisce per età o per sierogruppo meningococcico. Il rischio di sviluppare sequele dopo meningite è considerato lo stesso per tutti i sierogruppi.

Nell’ambito del modello economico sono state considerate le sequele più gravi che solitamente colpiscono i soggetti affetti da meningite B: amputazioni, perdita dell’udito, necrosi cutanee, ritardo mentale, insufficienza renale, epilessia, artrite, cecità, deficit motori, amputazione, disturbi del linguaggio, disabilità neurologica severa, emicrania, ansia e depressione. I dettagli relativi ai dati impiegati all’interno del modello sono descritti nella sezione dedicata alle sequele.

Presentazione dei risultati e scenari di riferimento

I principali outcomes di interesse sono il numero di casi di malattia invasiva da meningococco B evitati attraverso il vaccino confrontati con i casi che si otterrebbero senza vaccinazione. I costi sono stati espressi in Euro 2012 e gli outcomes sono stati riportati in termini di QALYs (Quality Adjusted Life Year). I risultati sono espressi in termini di ICER (costo incrementale per QALY guadagnato). È stato preso in considerazione un orizzonte temporale lifetime, pertanto sia i costi che gli outcomes sono stati scontati.

Benchè il vaccino contro le malattie invasive da meningococco B sia stato approvato solo quest'anno in Europa, esistono già due pubblicazioni disponibili sul rapporto costo efficacia [6-7].

Nella prima pubblicazione è stata analizzato il rapporto costo-efficacia della vaccinazione anti-meningococco B rispetto alla non vaccinazione. In particolare, lo studio condotto da Pouwels e colleghi, secondo la prospettiva della Società, ha evidenziato che il vaccino non è costo-efficace in quanto l'ICER per QALY era pari a €243.778, quando si considera un tasso di sconto differenziato (1,5% per outcomes e 4,5% per i costi) e un prezzo per dose di vaccino pari a €40.

Il secondo studio, pubblicato in Gran Bretagna, condotto secondo le prospettive del terzo pagante e del personal and social services, considerando un prezzo per dose di vaccino pari a £40 e scontando costi e outcomes al 3,5% (per i primi 30 anni), 3,0% (tra 31 e 75 anni) e al 2,5% (tra 76 e 99), ha evidenziato come la vaccinazione non risulti costo-efficace comportando un ICER pari a £162.000 (€191.000). Risulterebbe costo-efficace in corrispondenza di un prezzo per dose pari a £9 (€10,5) per la vaccinazione dei bambini sotto l'anno e in corrispondenza di un prezzo/dose di 17 sterline (€20) per la strategia "bambini sotto l'anno e recuperi"

Per quanto riguarda il tasso di sconto, la sua applicazione ed il valore scelto influenzano sensibilmente i risultati dell'analisi costo-efficacia nei casi in cui le tecnologie facciano sopportare i costi nel presente e producano benefici nel lungo periodo. Ciò accade nella prevenzione in generale, ed in particolare quando un vaccino somministrato nei primi

mesi di vita produrrà benefici durante l'intera vita dei soggetti vaccinati. Pertanto si è scelto per l'analisi economica di Bexsero di sviluppare quattro differenti scenari in cui sono stati applicati diversi tassi di sconto, anche per tener conto della variabilità di impiego di tali tassi da parte di diverse agenzie nazionali di HTA [8]. Analogamente per ciascun scenario sono presentati i risultati da due punti di vista, il SSN e la società.

Scenario 1) Tasso di sconto pari al 3% sia per i costi che per gli outcomes

(come indicato dalle linee guida italiane, [9-10] e utilizzato in gran parte dei paesi che applicano valutazioni di HTA).

Scenario 2) Tasso di sconto pari all'1,5% sia per i costi sia per gli outcomes

(come indicato da NICE, National Institute for Health and Care Excellence del Regno Unito nel caso di trattamenti che prevenivano il decesso o malattie che possano determinare una severa riduzione della qualità della vita quando il beneficio sia duraturo) [11].

Scenario 3) Tasso di sconto del 3% per i costi e dell'1,5% per gli outcomes

Scenario 4) Non è stato applicato alcun tasso di sconto né ai costi né agli outcomes.

Di seguito si riportano le principali caratteristiche del modello sopra descritto (Tabella 1).

Dati epidemiologici e di efficacia

Per i dati epidemiologici si è fatto ricorso a fonti ufficiali [12; 4].

Per quel che concerne il Case Fatality Ratio (CFR) impiegato all'interno del modello economico (Tabella 2), si è fatto riferimento al valore pubblicato all'interno del rapporto a cura dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [13]. Relativamente ai tassi di mortalità generale, si è fatto ricorso ai dati ISTAT [4].

Il tasso di incidenza della malattia è stato calcolato prendendo in considerazione il numero di casi di malattie invasive da meningococco B dal 2005 al 2012 riportati dal Sistema Sorveglianza Speciale dell' Istituto

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DEL MODELLO	
PRINCIPALI VOCI	DETTAGLI
Obiettivo	Valutare il rapporto costo efficacia della politica vaccinale antimeningococco B (Bexsero)
Popolazione	Coorte di soggetti <1 anno (nati 2011)
Comparator	Non vaccinazione
Tasso di copertura vaccinale	90%
Prospettiva	SSN e società
Paese	Italia
Costi	Costi diretti e costi indiretti
Orizzonte temporale	100 anni
Valuta e anno	€2012
Efficacia	QALYs e LYs
Risultati	Costi incrementali per QALY guadagnato (ICER)
Tasso di sconto	Scenario 1: 3% (costi e outcome) Scenario 2: 1,5% (costi e outcome) Scenario 3: 1,5% outcome; 3% costi Scenario 4: nessun tasso di sconto

TABELLA 2

CASE FATALITY RATIO	
VOCE	VALORE (%)
Tasso di letalità	9%

Superiore di Sanità, SIMI, per le fasce di età di interesse. Tali valori sono stati aumentati aggiungendo la quota di casi non tipizzati che si presume siano riconducibili al B, e rapportati alla popolazione di riferimento per gli anni di interesse [4;12]. Tale valore è stato corretto, moltiplicando l'incidenza per 3, tenendo conto dei dati pubblicati da Azzari et al [14] in quanto tale patologia risente di una notevole sotto notifica. Per i dettagli relativi ai valori di incidenza impiegati, si veda l'Appendice A.

Relativamente alle principali sequele, i valori inseriti all'interno del modello economico sono illustrati nella tabella di seguito riportata (Tabella 3).

Per quanto riguarda la stima della capacità del vaccino di proteggere dai diversi ceppi di meningococco B circolanti in Italia, è stato preso in esame lo studio di Vogel et al., in cui si riporta un modello matematico (MATS, Meningococcal Antigen Typing System) che predice i risultati in termini di copertura che si potrà ottenere potenzialmente in Europa. Per l'Italia questo valore è pari all'87% (95% CI: 70%-93%) [18].

Infine, sono stati considerati gli eventi avversi che hanno provocato febbre nei soggetti vaccinati e richiesto un intervento da parte del medico, sulla base di quanto riportato nello studio condotto da Gossger et al [19], considerando la somministrazione di Bexsero non accoppiata ad altri vaccini. Sono stati considerati come eventi avversi la frequenza di febbre superiore a 38°C di durata compresa tra 2-3 giorni (Tabella 5).

Utilità

Al fine di poter calcolare le utilità da inserire nell'ambito del modello economico, sono stati prima identificati i principali stati di salute in cui i soggetti affetti da malattia invasiva da meningococco B possono incorrere. Per il calcolo delle utilità necessarie al fine di alimentare il modello, si è provveduto a calcolare tali valori facendo riferimento ai dati pubblicati in letteratura. La tabella 6 presenta i valori delle utilità dei principali stati di salute.

TABELLA 3

TASSI DI INCIDENZA PRINCIPALI SEQUELE		
TIPO DI SEQUELA	INCIDENZA	FONTE
Skin Necrosis	1,5%	Gottfredson, 2011 [15]
Amputation with Substantial Disability	1,0%	Viner, 2012 [16]
Hearing loss. With cochlear implantation	2,0%	Viner, 2012 [16]
Moderately Severe bilateral	5,0%	Viner, 2012 [16]
Any unilateral or bilateral hearing loss	5,0%	Viner, 2012 [16]
Severe neurological disability	2,1%	Shepard, 2005 [17]
Mental Retard (cognitive problem)	23,7%	Gottfredson, 2011 [15]
Arthritis (*annual)	2,9%	Gottfredson, 2011 [15]
Epilepsy or seizure	2,0%	Viner, 2012 [16]
Depression	5,7%	Gottfredson, 2011 [15]
Anxiety	7,1%	Gottfredson, 2011 [15]
Blindness	0,4%	Viner, 2012 [16]
Motor Deficit	1,9%	Powels, 2013 [6]
Severe speech communication problems	3,8%	Viner, 2012 [16]
Migraine	10,0%	Gottfredson, 2011 [15]
Renal failure	1,9%	Gottfredson, 2011 [15]

TABELLA 4

COPERTURA STIMATA VERSO CEPPI CIRCOLANTI IN ITALIA SECONDO IL METODO MATS		
	VALORE (%)	FONTE
TASSO EFFICACIA DEL VACCINO	0.87	Vogel et al., 2013

TABELLA 5

EVENTI AVVERSI		
	VALORE	FONTE
PROBABILITÀ EVENTI AVVERSI	0.335	Gossger et al., 2012

Dati di costo

Relativamente ai dati di costo impiegati, si è fatto riferimento ai tariffari nazionali e, ove non disponibili, alla letteratura nazionale e internazionale al momento in cui la valutazione economica è stata condotta. I costi sono espressi in Euro 2012 attraverso l'indice dei prezzi al consumo annuale (Consumer Price Index, CPI) [30]. In particolare, si è fatto ricorso alla seguente formula:

$$\text{Costo}_{(n)} = \text{Costo}_{(t)} \times (\text{CPI}_n / \text{CPI}_t)$$

Dove n rappresenta l'anno di riferimento (nell'ambito della presente valutazione il 2012),

mentre t rappresenta l'anno in cui i costi sono stati originariamente espressi.

Per quanto riguarda l'impiego delle risorse, ci si è avvalsi di dati presenti in letteratura. Sono stati considerati sia i costi diretti che i costi indiretti sostenuti rispettivamente dal SSN e dalla società. Nella tabella 7, sono presentate le voci di costo (€2012) incluse all'interno del modello e i riferimenti bibliografici relativi alle singole voci impiegate.

RISULTATI

Nell'ambito della presente sezione, si riportano i risultati della valutazione economica

TABELLA 6

UTILITÀ INSERITE NEL MODELLO ECONOMICO		
SEQUELAE	UTILITÀ	FORTE
Skin Necrosis	0,9	Thein HH, 2010 [20]
Amputation with Substantial Disability	0,613	Shepard, 2005 [17]
Hearing loss. With cochlear implantation	0,810	Ostenbring, 2002 [21]
Moderately Severe bilateral hearing loss	0,910	Ostenbring, 2002 [21]
Moderately severe unilateral hearing loss	0,910	Ostenbring, 2002 [21]
Severe neurological disability	0,060	Shepard, 2005 [17]
Mental Retard (cognitive problem)	0,541	Donev, D [22]
Arthritis	0,690	Caban-Martinez AJ, 2011 [23]
Epilepsy or seizure	0,830	Ostenbring, 2002 [21]
Depression	0,729	Saarni, 2007 [24]
Anxiety	0,687	Saarni, 2007 [24]
Blindness	0,260	Brown 2001 [25]
Motor Deficit	0,830	Stouthard, 1997 [26]
Severe speech communication problems	0,390	Yfantopoulos, 2001 [27]
Migraine	0,814	XU R, 2011 [28]
Renal failure	0,820	Wyld M, 2012 [29]

suddivisi per prospettiva di riferimento (SSN e società) e tasso di sconto impiegato.

In tutti gli scenari che seguono il costo di acquisizione del vaccino è stato considerato di €60 ed il costo della somministrazione di €5,8 per dose.

Scenario 1) Tasso di sconto 3% costi e outcomes

L'analisi costo-efficacia dimostra che, nell'ambito del primo scenario di riferimento, la politica vaccinale anti-meningococco B non risulta costo-efficace rispetto alla non vaccinazione in quanto, pur consentendo un guadagno in termini di QALYs (+1.085), presenta costi sensibilmente superiori (Tabelle 8-9). In particolare, si registra un ICER/QALY pari a € 102.211, che risulta superiore al valore soglia di accettabilità di €50.000/QALY, secondo la prospettiva del SSN, mentre si registra un ICER pari a €76.479, secondo la prospettiva della Società. L'analisi univariata, condotta sul prezzo, dimostra che la vaccinazione, nell'ambito del primo scenario risulterebbe costo-efficace in corrispondenza di un prezzo/dose pari a € 31 e € 46 secondo la prospettiva del SSN e della società, rispettivamente, considerando un valore soglia per QALY pari a €50.000.

Scenario 2) Tasso di sconto 1,5% costi e outcomes

Nell'ambito del secondo scenario di riferimento, si registra un ICER/QALY pari a € 52.472, secondo la prospettiva del SSN, mentre si registra un ICER pari a €26.806, secondo la prospettiva della Società (Tabella 10-11). L'analisi univariata, condotta sul prezzo, dimostra che la vaccinazione, nell'ambito di questo scenario risulterebbe costo-efficace in corrispondenza di un prezzo/dose pari a €58 e €82 secondo la prospettiva del SSN e della società, rispettivamente, considerando un valore soglia per QALY pari a €50.000.

Scenario 3) Tasso di sconto 1,5% outcomes; 3% costi

Nell'ambito del terzo scenario di riferimento, si registra un ICER/QALY pari a € 59.969, secondo la prospettiva del SSN, mentre si registra un ICER pari a €44.872, secondo la prospettiva della Società (Tabella 12-13). L'analisi univariata, condotta sul prezzo, dimostra che la vaccinazione, risulterebbe costo-efficace in corrispondenza di un prezzo/dose pari a €51 e € 65 secondo la prospettiva del SSN e della società, rispettivamente, considerando un valore soglia per QALY pari a €50.000.

TABELLA 7

VOCI DI COSTO CONSIDERATE ALL'INTERNO DEL MODELLO ECONOMICO		
VOCI DI COSTO	ANNUAL VALUE (€ 2012)	SOURCE
DIRECT COSTS		
SEQUELAE		
Skin Necrosis	177,31	Shepard 2005
Amputation with Substantial Disability	5.693,01	Shepard 2005
Hearing loss. With cochlear implantation	2.135,95	Shepard 2005
Moderately Severe bilateral/unilateral hearing loss	814,98	Shepard 2005
Severe neurological disability	23.679,47	Hepkema 2013
Mental Retard (cognitive problem)	7.339,86	Olesen 2012
Arthritis	1.090,85	Oxford 2012
Epilepsy or seizure	1.914,96	Beghi 2004, Guerrini 2001
Depression	2.923,16	Deambrosis 2004
Anxiety	1.065,68	Gustaffson 2011
Blindness	1.114,85	Frick 2008
Motor Deficit	7.667,98	Olesen 2012
Severe speech communication problems	9.585,67	Internal Expert Opinion
Migraine	86,11	Bloudek 2012
Renal failure	49.082,87	Gopal 1996
VACCINATION COSTS		
Cost per dose vaccine	60	Assumption
Cost of vaccine administration for dose	5,8	Mennini FS et al., 2009
Cost of hospitalization for 1 anaphylactic reaction	1280,75	Agenas, 2010
Cost of 1 adverse event *	3,40	www.torinomedica.it
Meningitis acute case		
Cost of treatment (hospitalization) for 1 case	7730,33	Agenas, 2010
Cost for Public Health Response	3223	Shepard, 2005
INDIRECT COSTS		
Special Education	9.736,26	Hepkema, 2013
Missed production of parent during acute care costs	2.133	Shepard, 2005
Productivity loss	25.200	EUROSTAT, 2013

* Per soggetti di età < 1 anno e febbre > 38°C, è stato considerato il paracetamolo (125 mg)

TABELLA 8

PROSPETTIVA SSN						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	27.387.880	1.343	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	138.334.321	257	110.946.441	1.085	102.211	102.211

TABELLA 9

PROSPETTIVA SOCIETÀ						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	61.934.036	1.343	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	144.949.539	257	83.015.503	1.085	76.479	76.479

TABELLA 10

PROSPETTIVA SSN						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	44.944.320	2.275	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	142.019.574	425	97.075.254	1.850	52.472	52.472

TABELLA 11

PROSPETTIVA SOCIETÀ						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	103.596	2.275	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	152.928.438	425	49.592.842	1.850	26.806	26.806

TABELLA 12

PROSPETTIVA SSN						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	27.387.880	2.275	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	138.334.321	425	110.946.441	1.850	59.969	59.969

TABELLA 13

PROSPETTIVA SOCIETÀ						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	61.934.036	2.275	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	144.949.539	425	83.015.503	1.850	44.872	44.872

TABELLA 14

PROSPETTIVA SSN						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	82.542.802	4.305	--	--	Ref	Ref
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	149.328.726	787	66.785.924	3.517	18.988	18.988

TABELLA 15

PROSPETTIVA SOCIETÀ						
STRATEGY	TOTAL COST (€)	QALY LOST	INCREMENTAL COST (€)	INCREMENTAL QALY	ICER (€)*	ICER (€)* COMPARED TO NO VACCINATION
No Vaccination	169.487.905	787	--	--	Ref	Dominant
Routine 2/4/6/12 I (MenB Str 1)	192.792.834	4.305	23.304.928	-3.517	Dominated	-6.626

Scenario 4) Nessun tasso di sconto

Nell'ambito del quarto scenario di riferimento, si registra un ICER/QALY pari a € 18.988, secondo la prospettiva del SSN, mentre secondo la prospettiva della Società la vaccinazione risulta dominante (ICER= -€6.626/QALY), cioè comporterebbe un vantaggio in termini di QALY e un risparmio per i costi (Tabella 14-15). I risultati appaiono pertanto particolarmente costo-efficaci nel presente scenario sia rispetto ad un valore soglia per QALY pari a €30.000 che rispetto ad un valore soglia pari a €50.000. L'analisi univariata, condotta sul prezzo, dimostra che la vaccinazione, risulterebbe costo-efficace in

corrispondenza di un prezzo/dose pari a €114 e €159 secondo la prospettiva del SSN e della società, rispettivamente, considerando un valore soglia per QALY pari a €50.000.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

In conclusione l'analisi ha dimostrato che Bexsero, ad un prezzo di acquisizione di €60 è costo efficace negli scenari 2, 3 e 4 quando si consideri la prospettiva della società.

E' costo efficace negli scenari 2 e 4 anche nella prospettiva più conservativa del SSN. Negli altri scenari risulta costo efficace se il prezzo scende, a seconda dello scenario

considerato, a valori al di sotto del prezzo di acquisizione di €60.

Scenario 1 Bexsero costo efficace ad un prezzo compreso tra €31 e €46

Scenario 2 Bexsero costo efficace ad un prezzo compreso tra €58 e €82

Scenario 3 Bexsero costo efficace ad un prezzo compreso tra €51 e €65

Scenario 4 Bexsero costo efficace ad un prezzo compreso tra €114 e €159

APPENDICE A

Per il calcolo dell'incidenza delle malattie invasive da meningococco B, sono stati presi in considerazione i casi registrati attraverso il sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive sommati ad una quota di casi non tipizzati (registrati nello stesso sistema) che si presume siano riconducibili al serogruppo B e rapportati alla popolazione di riferimento (ISTAT. Disponibile online al sito: <http://www.istat.it/it/popolazione> (Ultimo accesso: 10.06.2013) per ogni anno di età preso in considerazione. Si è pertanto provveduto a calcolare i tassi di incidenza per ogni singolo anno di età della popolazione considerata.

DATI DI SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE BATTERICHE INVASIVE (AGGIORNATI AD APRILE 2013)

YEAR: 2005 - 2012	AGE								
SEROGROUP	NOT SPECIFIED	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	64+	TOTAL
A	8	0	0	0	0	0	0	0	8
B	156	95	91	54	28	84	88	29	625
C	142	28	40	10	19	50	74	11	374
W	19	0	0	0	0	0	0	0	19
Y	36	0	0	0	0	0	0	0	36
Others	2	4	8	13	12	10	40	12	101
Not classified	161	21	36	21	16	41	31	9	336
TOTAL	524	148	175	98	75	185	233	61	1,499

Bibliografia

- [1] NICE. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children: Full guideline 2010; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13027/49437/49437.pdf>.
- [2] Wright, C., Wordsworth, R., Glennie, L. Counting the Cost of Meningitis. Meningitis Research Foundation. 2011.
- [3] Lucioni C, Alliata E, Mazzi S, Lizioli A. I costi della meningite pneumococcica in età pediatrica. Pharmacoeconomics-Italian. Research Articles 2005; 7: 177-86.
- [4] Istituto Nazionale di Statistica, ISTAT. Disponibile online al sito: <http://www.istat.it/it/popolazione> (Ultimo accesso: 10.02.2013).
- [5] Taha MK and Deghmane AE, June 2012, in Vaccine: Development and Therapy, DovePress.
- [6] Pouwels et al. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2013; 9:5, 1-10.
- [7] Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. Vaccine. 2013 May 28;31(23):2638-46.
- [8] Mathes T, Jacobs E, Morfeld JC, Pieper D. Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations- a comparative analysis. BMC Health Services Research 2013,13:371.
- [9] AIES, Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia.

- PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2009; 11(2):83-93.
- [10] Capri S, Ceci A., Terranova L. et al. Guidelines for economic evaluations in Italy: Recommendations from the Italian Group of Pharmacoeconomic Studies. *Drug Information Journal*, 2001, 35:189-201.
- [11] NICE: GUIDE TO METHODS TECHNOLOGY APPRAISAL 2013, disponibile online su: <http://www.nice.org.uk/media/D45/1E/GuideToMethodsTechnologyAppraisal2013.pdf>.
- [12] SIMI. Risultati della sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Disponibile online: <http://www.simi.iss.it/dati.htm>.
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011.
- [14] Azzari C, Canessa C, Lippi F, Moriondo M, Indolfi G, Nieddu F, Martini M, deMartino M, Castiglia P, Baldo V, Resti M; the Italian group for the study of Invasive Bacterial Disease. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: Implications for vaccination timing. *Vaccine*. 2013 Oct 8. doi:pii: S0264-410X(13)01325-X. 10.1016/j.vaccine.2013.09.055.
- [15] Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, Schneerson R, Robbins JB, Miller MA. Comparative Long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. *CID* 2011;53:e117.
- [16] Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarek E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
- [17] Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD 2nd, Rosenstein NE; ABCs Team. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*. 2005;115(5):1.
- [18] Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, Caugant DA, Kriz P, Abad R, Bambini S, Carannante A, Deghmane AE, Fazio C, Frosch M, Frosi G, Gilchrist S, Giuliani MM, Hong E, Ledroit M, Lovaglio PG, Lucidarme J, Musilek M, Muzzi A, Oksnes J, Rigat F, Orlandi L, Stella M, Thompson D, Pizza M, Rappuoli R, Serruto D, Comanducci M, Boccadifuoco G, Donnelly JJ, Medini D, Borrow R. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (MenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):416-25.
- [19] Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, Kieninger D, Prymula R, Dull P, Ypma E, Toneatto D, Kimura A, Pollard AJ; European MenB Vaccine Study Group. 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.
- [20] Thein HH, Gomes T, Krahn MD, Wodchis WP. Health status utilities and the impact of pressure ulcers in long-term care residents in Ontario. *Qual Life Res* 2010;19(1):81-9.
- [21] Oostenbrink R, A Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):791-9.
- [22] Donev D, Zalatel-Kragelj, Bjegovic V, Burazeri G. Measuring the burden of disease: Disability Adjusted Life Year (DALY). Available at www.mf.uni-lj.si/.../6b695fc9385e3e2ab8fb41ec7...
- [23] Caban-Martinez AJ, Lee DJ, Fleming LE, Tancredi DJ, Arheart KL, LeBlanc WG, McCollister KE, Christ SL, Louie GH, Muennig PA. Arthritis, occupational class, and the aging US workforce. *Am J Public Health*. 2011;101(9):1729-34.
- [24] Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H, Pirkola S, Koskinen S, Aromaa A, Lonnqvist J. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry*. 2007;190:326-32.
- [25] Brown MM, Brown GC, Sharma S, Kistler J, Brown H. Utility values associated with blindness in an adult population. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(3):327-31.
- [26] Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, Barendregt JJ, Kramers PGN, van de Water HPA et al. Disability weights for disease in The Netherlands. Amsterdam Medical Centre, Institute for Social Health Care, Amsterdam. 1997.
- [27] Yfantopoulos J. Quality of life and QALYs in the measurement of health. *Archives of Hellenic Medicine* 2001; 18(2) : 114-130.
- [28] Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQoL (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res*. 2011;20(4):601-608.
- [29] Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLOS Medicine* 2012; 9(9) e1001307.
- [30] ISTAT. Rivaluta - Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. Reperibile al sito: <http://rivaluta.istat.it/Rivaluta/>. Accesso del 15 Febbraio 2013.

- [31] AGENAS. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Ricoveri ospedalieri. I sistemi tariffari regionali vigenti nell'anno 2009. Gennaio 2010.
- [32] www.torrimedica.it.
- [33] Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. *PLOSone*. 2013:e65036.
- [34] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012 ;19(1):155-62.
- [35] Oxford Economic. The economic costs of arthritis for the UK economy. Final report, March 2010.
- [36] Guerrini R, Battini R, Ferrari AR, Veggiotti P, Besana D, Gobbi G, Pezzani M, Berta E, Tetto A, Beghi E, Monticelli ML, Tediosi F, Garattini L, Russo S, Rasmini P, Amadi A, Quarti P, Fabrizzi R. Epilepsy Collaborative Study Group. The costs of childhood epilepsy in Italy: comparative findings from three health care settings. *Epilepsia*. 2001;42(5):641-6.
- [37] Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F; EPICOS Group. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia*. 2004;45(2):171-8.
- [38] Deambrosis P, Terrazzani G, Giusti P, Pullia G. Il costo del paziente depresso: l'esperienza della Ulss 9 di Treviso. *PharmacoEconomics Italian Research* 2007;9: 1-8.
- [39] Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jenum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J; CDBE2010Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *EurNeuropsychopharmacol*. 2011 ;21(10):718-79.
- [40] Frick KD, Walt JG, Chiang TH, Doyle JJ, Stern LS, Katz LM, Dolgitsers M, Hendlish SK. Direct costs of blindness experienced by patients enrolled in managed care. *Ophthalmology*. 2008;115(1):11-7.
- [41] Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, Varon SF, Blumenfeld AM, Katsarava Z, Pascual J, Lanteri-Minet M, Cortelli P, Martelletti P. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13:361-378.
- [42] Gopal I, Bhonagiri S, Ronco C, Bellomo R. Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemofiltration/hemodiafiltration. *Intensive*.
- [43] EUROSTAT, 2013 Disponibile online al sito: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00001&plugin=1> (Ultimo accesso 23.09.2013).



Implicazioni organizzative della diffusione e della somministrazione della vaccinazione contro il meningococco B

Maria Lucia Specchia, Emanuela Lovato, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Agostino Mancuso, Flavia Kheiraoui, Giuseppe La Torre, Maria Luisa Di Pietro

POLITICHE DI OFFERTA DELLA VACCINAZIONE

I dati disponibili in letteratura in merito alle politiche vaccinali e ai programmi di immunizzazione avviati nei vari Paesi europei ed extraeuropei riguardano quasi esclusivamente il meningococco C [1].

In Italia, in seguito alla modifica del 2001 del capitolo V della Costituzione e conseguente "federalismo" (Legge Costituzionale 3/2001), ogni Regione ha il compito di deliberare la propria offerta sanitaria allocando le proprie risorse in maniera autonoma pur con l'appoggio strategico e le direttive del Ministero della Salute. Questo ha portato, nell'ambito specifico delle vaccinazioni, alla creazione di differenti strategie vaccinali specialmente nei confronti di alcuni vaccini. Infatti, accanto ai tradizionali vaccini inclusi nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) e offerti gratuitamente a tutti i cittadini, altre vaccinazioni possono essere offerte sulla base di singole politiche regionali di vaccinazione [2].

In merito alla vaccinazione anti-meningococcica, il vaccino contro il meningococco C è stato incluso nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 con una schedula che prevede una dose singola tra il 13° e 15° mese di età [3].

L'offerta attiva e gratuita è inoltre estesa agli adolescenti di età compresa tra 11 e 18 anni di età come dose di recupero (cfr. capitolo prevenzione).

Nello stesso documento viene inoltre raccomandata l'identificazione e l'immunizzazione di alcuni soggetti particolarmente a rischio (affetti da:

talassemia e anemia falciforme, asplenia funzionale o anatomica, condizioni associate a immunodepressione, diabete mellito tipo 1, insufficienza renale con creatinina clearance <30 ml/min, infezione da HIV, immunodeficienze congenite, malattie epatiche croniche gravi, perdita di liquido cerebrospinale, difetti congeniti del complemento C5 - C9, difetti dei toll like receptors di tipo 4, difetti della properdina) [3].

L'introduzione del vaccino anti-meningococco C nelle strategie vaccinali di diversi Paesi ha contribuito a ridurre drasticamente l'incidenza di malattia causata dal sierogruppo C, lasciando come principale responsabile di meningite batterica il meningococco di sierogruppo B. [1] (cfr capitolo 4 prevenzione). In Europa infatti si stima che il tipo B rappresenti il 90% di tutti i casi di malattia meningococcica [4].

Fino ad oggi le uniche esperienze di politica di offerta vaccinale relative al meningococco B hanno previsto l'utilizzo di vaccini costituiti dalle vescicole di membrana esterna o OMV (outer membrane vesicles), specificatamente creati per combattere focolai epidemici causati da ceppi clonali. Questi vaccini possiedono una certa immunogenicità, ma essendo specifici per il ceppo omologo non forniscono alcuna protezione contro i ceppi eterologhi di MenB (cfr. capitolo 3) [5] e quindi non sono utilizzabili nelle strategie vaccinali internazionali per il contenimento della meningite endemica da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo B.

I Paesi in cui le esperienze nell'utilizzo di vaccini a base OMV sono maggiori, sono quelli che negli ultimi anni sono stati colpiti da focolai epidemici (Nuova Zelanda, Cuba, Brasile,

FIGURA 1

CALENDARIO NAZIONALE DELLE VACCINAZIONI OFFERTE ATTIVAMENTE A TUTTA LA POPOLAZIONE

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	ogni 10 anni
DTPa		DTPa	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa	DTPa ¹	dTpa			dT ²
IPV		IPV	IPV	IPV	IPV	IPV	IPV				
HBV	HBV ³	HBV	HBV	HBV	HBV	HBV					
Hib		Hib	Hib	Hib	Hib	Hib					
MPR							MPR	MPR	MPR ⁴		
PCV		PCV	PCV	PCV	PCV	PCV					
Men C							Men C ⁵		Men C ⁵		
HPV									HPV ⁶ (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ⁷ (2 dosi)		

Tratto da: Ministero della Salute - Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile on line al sito: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf> (ultimo accesso 27/12/2012)

Argentina, Uruguay, Normandia). In Nuova Zelanda, colpita nel 1991 da un'importante epidemia da *Neisseria meningitidis*, dal 2004 al 2006, è stato avviato un programma nazionale di somministrazione del vaccino MenZB™ (OMV attivo contro il ceppo P1.7-b,4) che prevedeva la somministrazione di tre dosi a tutti i cittadini di età inferiore ai 20 anni e di una quarta dose per i bambini che avevano ricevuto la prima dose prima dei 6 mesi di età. Nello specifico la vaccinazione prevedeva:

- per i bambini di età inferiore a 6 mesi, somministrazione di 4 dosi (a 6 settimane, 3 mesi, 5 mesi e 10 mesi) con intervallo di 6 settimane tra la prima e la seconda dose, di 8 settimane tra la 2° e la 3° dose e di non meno di 5 mesi tra la 3° e 4° dose;
- per i bambini di età superiore a 6 mesi e per gli adolescenti, 3 dosi distanziate di 6 settimane l'una dall'altra [6].

Tale vaccino è rimasto nei programmi di immunizzazione infantile di routine fino al 1° giugno 2008, determinando una significativa riduzione dell'incidenza della malattia [7].

Altro esempio degno di nota è quello di Cuba, dove alla fine degli anni '90 è stato intrapreso un programma di vaccinazione di massa con il vaccino VA-MENGOC-BC® (vaccino a base OMV attivo nei confronti di *Neisseria meningitidis* B:4:P1.19,15:L3,7,9 e C), in occasione di un'epidemia; tale vaccino è stato successivamente introdotto nel

programma vaccinale nazionale con 2 dosi a 3 e 5 mesi e attualmente Cuba è l'unico Paese al mondo in cui la vaccinazione anti-meningococco B sia inserita tra le vaccinazioni raccomandate, insieme alla vaccinazione anti-meningococco C [1,4,8,9]. Lo stesso vaccino, VA-MENGOC-BC®, è stato utilizzato anche in Brasile, Argentina ed Uruguay pur non essendo attualmente inserito nelle schedule vaccinali di questi Paesi [10]. In Europa è da citare il caso della Normandia, in cui a fine anni '80, a seguito di un'epidemia di meningite acuta di sierogruppo B, è stato utilizzato il vaccino MenBvac (vaccino a base OMV attivo nei confronti del ceppo P1.7,16) [11].

PROPOSTE PER L'OFFERTA DELLA VACCINAZIONE IN ITALIA

Inserimento nel calendario vaccinale

Una risposta ottimale a una vaccinazione dipende da molti fattori quali ad esempio le caratteristiche del vaccino, l'età e lo stato immunitario del soggetto da vaccinare. Le indicazioni che riguardano l'età in cui un soggetto deve essere vaccinato sono influenzate dal rischio specifico di malattia o di complicanze, dalle capacità di risposta immunitaria, dalla presenza di anticorpi materni, caratteristiche tutte che cambiano con il variare dell'età [12]. La maggior parte dei vaccini, fra cui quelli inattivati,

quelli costituiti da tossoidi o da componenti ricombinanti, o quelli polisaccaridici coniugati, richiedono più di una somministrazione per garantire una adeguata e persistente risposta anticorpale. Altri richiedono l'effettuazione di richiami per mantenere livelli di anticorpi protettivi, mentre alcuni vaccini (ad esempio quelli vivi attenuati) sembrerebbero in grado di garantire un'immunità di lunga durata, anche se il livello di anticorpi nel sangue diminuisce progressivamente.

In merito alla tecnologia oggetto della presente valutazione, nel novembre 2012 il vaccino multicomponente contro il meningococco B ha ricevuto parere positivo da parte del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) [13] e il 14 gennaio 2013 è stato approvato dalla Commissione Europea [14].

Alle autorizzazioni europee ha fatto seguito anche l'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), ufficializzata mediante l'inserimento del vaccino contro il meningococco B in Gazzetta Ufficiale con il nome di Bexsero® (ultimo aggiornamento 29 luglio 2013) [15].

L'indicazione è quella dell'immunizzazione attiva nei confronti di *Neisseria meningitidis* di sierogruppo B in soggetti di età pari o superiore a 2 mesi. In particolare tale vaccino ad iniezione intramuscolare, è utilizzabile:

- nei bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi (3 iniezioni a intervalli di almeno un mese);
- nei bambini tra 6 mesi e 2 anni di età (due iniezioni con un intervallo di almeno due mesi);
- negli adulti e negli adolescenti a partire da 11 anni (2 iniezioni con un intervallo tra le dosi di almeno 1 mese).

Inoltre, per i soggetti che hanno ricevuto il ciclo primario di immunizzazione prima dei 2 anni di età, è prevista la somministrazione di una dose di richiamo [16].

In relazione alla schedula che potrebbe essere utilizzata per il vaccino in questione, interessanti sono i risultati del trial randomizzato controllato di Gossger e colleghi [17], in cui il vaccino ricombinante contro MenB è stato somministrato a 1.885 neonati con 3 differenti modalità:

- a 2, 4 e 6 mesi, insieme ai vaccini dell'infanzia ("concomitante");
- a 2, 4 e 6 mesi separatamente rispetto ai vaccini di routine che vengono

somministrati ad intercalare a 3, 5, e 7 mesi ("intercalata");

- a 2, 3 e 4 mesi, in concomitanza con i vaccini dell'infanzia ("accelerata").

Nei casi in cui il vaccino veniva somministrato in concomitanza con i vaccini di routine, le iniezioni venivano effettuate su due arti differenti (faccia anterolaterale del quadricipite).

I risultati dello studio hanno dimostrato buona efficacia nelle somministrazioni a 2, 4, e 6 mesi e a 2, 3, e 4 mesi di età, senza interferenza significativa con la risposta alle vaccinazioni pediatriche di routine. Gli Autori hanno pertanto concluso che le schedule vaccinali valutate (concomitante, accelerata e intercalata) risultavano ben tollerate ed immunogene, garantendo perciò flessibilità nell'inserimento del vaccino contro MenB nei diversi calendari di immunizzazione pediatrica.

Risultati analoghi sono emersi anche nel trial conclusosi più recentemente che ha valutato efficacia e sicurezza del vaccino multicomponente MenB in un campione di più di 3600 bambini provenienti da 5 Paesi Europei. Dai risultati è emerso che MenB è immunogeno nei lattanti e nei bambini di età compresa tra 2 e 12 mesi di età e che non vi sono interferenze clinicamente rilevanti con i vaccini di routine pneumococcico, esavalente e MPRV. E' tuttavia emerso un aumento di reattogenicità (reazioni febbrili) quando il vaccino contro MenB veniva somministrato in concomitanza con le vaccinazioni routinarie pneumococcica ed esavalente, pur di entità e proporzioni analoghe rispetto a quanto riportato in altri studi [18].

Maggiori dettagli e approfondimenti dei dati clinici relativi al vaccino multicomponente contro MenB sono descritti nel capitolo 3.

La flessibilità delle schedule vaccinali del vaccino contro il MenB permette, quindi, di disegnare diverse proposte di inserimento negli attuali calendari in modo da ottimizzare da un lato l'aspetto organizzativo dell'immunizzazione pediatrica e dall'altro di rispondere alle esigenze dettate dall'epidemiologia del meningococco B (cfr. cap. epidemiologia). Tra le diverse possibilità sperimentate vi sono schedule in cui le tre dosi di vaccino contro MenB vengono somministrate con intervalli tra dosi differenti (es. a 2, 3 e 5 mesi di età), nonché combinazioni di sedute vaccinali in cui i tre vaccini (PCV, Esavalente e MenB) vengono somministrati, ciascuno, concomitantemente o separatamente

(es. Esavalente al 3° mese, PCV e MenB al 4° mese, etc) [17,18].

Alla luce dei risultati dei trial pubblicati e della maggiore incidenza della patologia invasiva da MenB nei bambini sotto l'anno di età (cfr capitolo Epidemiologia), ci sono diverse possibilità di inserimento del vaccino nel calendario di immunizzazione pediatrica (vedi figura 2) :

- schedula intercalata con sedute dedicate per il vaccino contro MenB intervallate di 15 giorni rispetto alle sedute di routine (figura 2, parte A)
- schedula concomitante: vaccino contro MenB somministrato al 3° e 5° mese

insieme ai vaccini di routine, e al 7° mese come iniezione singola. (figura 2, parte B)

Per entrambe le proposte, la dose booster di vaccino contro MenB è da somministrarsi sopra l'anno di età (13°-15° mese), come indicato in scheda tecnica.

Entrambe le proposte descritte presentano diversi vantaggi. Relativamente alla schedula intercalata, si minimizzerebbe il rischio di aumento di reattogenicità conseguente alla somministrazione di tre vaccini durante la stessa seduta. Anche da un punto di vista di farmacovigilanza e sorveglianza delle reazioni

FIGURA 2

PROPOSTE DI SCHEDULA VACCINALE PER IL CALENDARIO VACCINALE DELL'INFANZIA-ADOLESCENZA IN ITALIA

A.

Vaccino	Nascita	2° mese	3°mese (61°giorno)	3°mese +15gg (75°giorno)	4°mese	5°mese (121°giorno)	5°mese +15gg (135°giorno)	6°mese	7°mese	11° mese	13° mese	15°mese	5-6 anni	11-18 anni
DTPa			DTPa			DTPa				DTPa			DTPa*	dTpa
IPV			IPV			IPV				IPV			IPV	
HBV	HBV*		HBV			HBV				HBV				
Hib			Hib			Hib				Hib				
MRP											MRP		MRP	MRP*
PCV			PCV			PCV				PCV				
Men C											Men C			Men C*
HPV														HPV*
Varicella														Var*
Men B				MenB			MenB		MenB			MenB Dose booster		

B.

Vaccino	Nascita	2° mese	3°mese (61°giorno)	4°mese	5°mese (121°giorno)	6°mese	7°mese	11° mese	13°mese	15°mese	5-6 anni	11-18 anni
DTPa			DTPa		DTPa			DTPa			DTPa*	dTpa
IPV			IPV		IPV			IPV			IPV	
HBV	HBV*		HBV		HBV			HBV				
Hib			Hib		Hib			Hib				
MRP									MRP		MRP	MRP*
PCV			PCV		PCV			PCV				
Men C									Men C			Men C*
HPV											4	HPV*
Varicella												Var*
Men B				MenB		MenB		MenB		MenB Dose booster		

A)Schedula intercalata e B)Schedula concomitante. DTPa: Difterite, Tetano, Pertosse acellulare; IPV: antipolio inattivato; HBV: antiepatite B; Hib: antiHaemophilus influenzae di tipo b; MRP: Morbillo, Rosolia, Parotite; PCV: antipneumococco coniugato; Men C: antimeningococco C; HPV: antipapillomavirus umano.

avverse la separazione delle vaccinazioni risulterebbe vantaggiosa.

Per quanto riguarda la seconda proposta, ossia la schedula concomitante, i bambini verrebbero richiamati solo una volta in più rispetto ai programmi attuali, con conseguenti inferiori costi sia sul fronte della sanità pubblica sia legati alla perdita di produttività dei genitori rispetto alla proposta precedente.

In entrambi i casi, le schedule garantiscono un'adeguata protezione entro il primo anno di vita, obiettivo essenziale di un programma di sanità pubblica in un contesto epidemiologico come quello italiano. L'eliminazione dei casi sotto l'anno di vita in un breve lasso di tempo dall'avvio del programma di vaccinazione potrebbe favorire le vaccinazioni in senso lato, aumentando la consapevolezza da parte dei cittadini e dei genitori dei benefici dei programmi vaccinali.

Infine, in merito alla proposta di vaccinazione degli adolescenti - la seconda fascia d'età dopo i lattanti in cui viene maggiormente contratta l'infezione da MenB (cfr. capitolo epidemiologia) - uno studio analogo a quello di Gossger et al. ha valutato tollerabilità e immunogenicità del vaccino MenB in una coorte di soggetti sani di età compresa tra 11 e 17 anni in Cile [19]. I risultati di questo studio hanno dimostrato efficacia e sicurezza della somministrazione di 2 dosi di vaccino e ne supportano quindi l'inserimento nelle schedule vaccinali per gli adolescenti con un intervallo tra le dosi compreso tra 1 e 6 mesi (cfr. Capitolo 3)

Nello scegliere un programma vaccinale, appare molto importante, come per i farmaci, che chi si sottopone alle vaccinazioni (nel caso dei bambini, i genitori che li accompagnano) aderisca più strettamente possibile al calendario raccomandato nonché alla schedula di ciascuna vaccinazione [12]. Per ottenere una buona compliance alla schedula vaccinale e garantire la migliore efficacia vaccinale, oltre che assicurare elevati livelli di efficienza per il Sistema Sanitario Nazionale, appare di fondamentale importanza il ruolo del Pediatra di Libera Scelta (PLS) e del Medico di Medicina Generale (MMG, quest'ultimo per la vaccinazione degli adolescenti), attori chiave della vaccinazione in generale.

I luoghi e gli attori e della vaccinazione: i servizi di vaccinazione e il loro collegamento con i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale

Nel nostro Paese le strutture deputate a mettere in atto le politiche vaccinali e ad attuare quanto stabilito in quest'ambito da Ministero della Salute, Conferenza Stato-Regioni e Regioni sono le ASL e i Dipartimenti di Prevenzione [20]. Nello specifico, questi ultimi due hanno come responsabilità e compiti quelli di [20,21]:

- chiamare attivamente i soggetti da sottoporre alle vaccinazioni obbligatorie e fornire il counseling sia per esse che per quelle raccomandate;
- somministrare i vaccini attraverso il Dipartimento di Prevenzione stesso, il Dipartimento Materno-Infantile, MMG, PLS, specialisti;
- eseguire il catch-up dei non vaccinati;
- migliorare la capacità di raggiungere le persone ad alto rischio cui offrire le vaccinazioni necessarie;
- mettere in atto la sorveglianza attiva delle malattie infettive, comprese le meningiti batteriche.

Dal punto di vista valutativo, è da queste strutture che partono i flussi contenenti i dati dell'anagrafe vaccinale, compresi la sorveglianza e il monitoraggio, e le stesse provvedono anche a valutare l'efficacia dei programmi vaccinali, tramite studi ad hoc o semplicemente attraverso l'attuazione della farmacovigilanza.

Come anticipato nel precedente paragrafo, il PLS è un attore chiave per tutte le vaccinazioni dell'infanzia-adolescenza. Egli infatti [22]:

- conosce il bambino e la famiglia, quindi è la figura più adatta a valutare la situazione sanitaria e a proporre interventi di profilassi vaccinale mirati al singolo bambino;
- è il punto di riferimento per la famiglia, con la quale ha un rapporto di fiducia e di dialogo, perciò è particolarmente importante il suo ruolo nel campo dell'informazione e dell'educazione sanitaria, in particolare nel dare consigli sulle vaccinazioni;
- è coinvolto direttamente nella notifica delle malattie infettive e nella segnalazione di eventuali effetti avversi ai vaccini.

Il PLS ha quindi il compito primario di informare i genitori, per aumentare le conoscenze, modificare le false convinzioni, rispondere alle domande poste e aumentare la capacità di gestione autonoma delle diverse situazioni. L'informazione deve avvenire prima della vaccinazione, in relazione alle caratteristiche dei vaccini (efficacia, rischi, effetti collaterali) e ai consigli nella scelta dei vaccini non obbligatori, anche ai fini di ottimizzare il tempo al momento della seduta vaccinale e per aumentare la motivazione da parte dei genitori. Per fare ciò, è peraltro auspicabile la partecipazione del PLS stesso a percorsi formativi comuni con il personale delle ASL e dei Dipartimenti di Prevenzione e la condivisione dei materiali informativi tra queste figure. Tra le azioni da intraprendere per consentire un'adeguata sinergia e incidere sui tassi di copertura sarebbe necessario che lo stesso PLS fosse coinvolto nella conoscenza dell'anagrafe assistiti e dei tassi di copertura e nella verifica periodica degli elenchi. Ciò permetterebbe di realizzare un adeguato "consenso informato" e di rendere più capillare l'adesione ai programmi vaccinali, anche e soprattutto nei confronti di quei genitori che rifiutano le vaccinazioni e che potrebbero incidere sui tassi di copertura, creando anche dei serbatoi di suscettibili [22].

Il PLS è responsabile della prevenzione attiva del bambino (obbligatoriamente fino al compimento del 6° anno) e dell'adolescente (fino ai 14 anni o fino ai 16 per motivi particolari e su richiesta motivata), come previsto dal progetto Salute-Infanzia, sottoscritto nell'Accordo Collettivo Nazionale (ACN) del 1992 e applicato da molti anni in tutte le Regioni [23]. Tale progetto prevede l'esecuzione di bilanci di salute per ogni bambino, dalla nascita fino all'adolescenza, e di ciascun bilancio fa parte anche la promozione della vaccinazione con 2 modalità operative: supporto all'azione dei centri vaccinali e vaccinazione diretta dei propri assistiti. Tra le azioni previste, inoltre, vi è l'implementazione del sistema informatico sistematizzato per la gestione e l'organizzazione della storia clinica del singolo assistito, compresa la storia vaccinale.

Il PLS diventa importante anche nel suggerire e tranquillizzare la famiglia in relazione all'efficacia e sicurezza delle vaccinazioni polivalenti, che hanno il grande vantaggio di ridurre gli accessi e allo stesso tempo di

garantire il raggiungimento e il mantenimento di tassi elevati di copertura. Per ottenere ciò è imprescindibile il coordinamento e la collaborazione del PLS con i servizi vaccinali del Dipartimento di Prevenzione. In Italia si sono recentemente verificati esempi fruttuosi di un'azione sinergica di questo tipo, come il successo della Regione Veneto che, grazie a una efficace promozione della cultura vaccinale fra la popolazione, è riuscita a sospendere con ottimi risultati l'obbligatorietà vaccinale a partire dal 1° gennaio 2008 [24,25].

Quanto affermato fin qui per il PLS, vale anche per il MMG, che ha la possibilità di assistere i bambini a partire dei 6 anni di età qualora i genitori optino per tale scelta. Anche il MMG ha quindi il compito di interfacciarsi coi servizi vaccinali, in particolare attraverso azioni quali [20]:

- la formazione e il continuo aggiornamento riguardo all'organizzazione del servizio vaccinale del proprio ambito territoriale, agli obiettivi delle strategie vaccinali, alle procedure dei flussi di sorveglianza e monitoraggio;
- il controllo dello stato di vaccinazione del singolo assistito in occasione di ogni visita;
- mantenere il flusso informativo di ritorno verso il Dipartimento di Prevenzione, le autorità regionali e nazionali, attraverso referenti appositi cui trasmettere le informazioni con cadenza prefissata e con una modulistica ad hoc, per comunicare l'eventuale insorgenza di reazioni avverse alla vaccinazione e il sospetto di malattia infettiva;
- recepire, in maniera analoga ai PLS, il consenso informato alla vaccinazione, adottato dal servizio di vaccinazione secondo le direttive regionali.

Al fine di promuovere adeguatamente la cultura vaccinale sarebbe infine auspicabile per i PLS e i MMG [26]:

- essere pienamente a conoscenza e convinti dell'importanza della vaccinazione in termini di efficacia e sicurezza;
- conoscere indicazioni e controindicazioni di ogni singolo vaccino;
- aver ben presente il calendario vaccinale applicato nella propria regione;

- operare l'appropriatezza prescrittiva dei vaccini;
- avere capacità di fare counseling vaccinale;
- effettuare la formazione, compresa quella sulle nozioni di epidemiologia delle malattie infettive;
- avere competenze medico-legali;
- accettare il ruolo attivo come medico vaccinatore;
- conoscere il sistema in cui si opera.

Alla luce di quanto finora esposto, sarà interessante osservare l'accettabilità del vaccino antimeningococco B da parte dei PLS e dei MMG del nostro Paese. Un'analoga esperienza francese ha analizzato l'implementazione di questa vaccinazione in Francia attraverso una survey condotta nel 2012 su 6.905 medici [27]. I risultati di questa survey mostrano che la maggioranza (96,1%) dei medici considera importante implementare la vaccinazione antimeningococco B all'interno del calendario vaccinale francese. Dalla stessa survey emerge inoltre che l'80,5% dei medici preferirebbe non effettuare più di una iniezione vaccinale nella medesima visita (esavalente o pentavalente, Prevenar® e vaccino antimeningococco B) e che più della metà (53,5%) preferirebbe somministrare il vaccino anti-meningococco da solo, in occasione di una visita periodica. La migliore schedula per la vaccinazione primaria secondo i medici arruolati potrebbe essere quella a 3, 5 e 6 mesi. Infine, sempre secondo quanto emerso dallo studio, gli argomenti considerati utili per incoraggiare i genitori ad accettare il vaccino potrebbero essere l'incidenza della malattia, la gravità della meningite (82,1%) e la morte in breve tempo (82,8%).

I SISTEMI DI SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO

In Italia, così come nel resto del mondo, è ormai evidente il successo dei programmi di immunizzazione, rivolti a tutte le fasce di popolazione e in particolare ai soggetti in età pediatrica. La sicurezza dei vaccini costituisce un requisito fondamentale per il loro utilizzo, perché, a differenza dei farmaci a scopo terapeutico, essi vengono somministrati ad individui sani per prevenire l'insorgenza di malattie, piuttosto che per curare una condizione morbosa [28,29]. Il successo dei

programmi di vaccinazione crea una situazione paradossale nei Paesi sviluppati: mentre la percezione del rischio associato a malattie prevenibili diminuisce, aumenta la paura di eventi avversi alla vaccinazione (Adverse Events Following Immunization: AEFI). Questo può ridurre la compliance alla vaccinazione stessa e far riemergere malattie ormai ben controllate [29]. La prevenzione e il controllo degli AEFI rappresenta, quindi, un aspetto centrale per migliorare la sicurezza e mantenere la fiducia nei vaccini da parte della popolazione. La fiducia, infatti, è un elemento cruciale per raggiungere un livello di copertura vaccinale ottimale e ridurre la frequenza di malattie prevenibili [30]. Nasce da qui l'esigenza di garantire il più elevato livello di sicurezza legato al processo di vaccinazione e quindi effettuare un attento controllo anche dopo l'introduzione del vaccino nei programmi di vaccinazione, quando è necessario e fondamentale continuare a sorvegliare gli eventi clinici associati ai vaccini, per indagare eventuali manifestazioni cliniche così rare che potrebbero non essere state evidenziate durante le fasi precedenti, oppure attribuibili a procedure errate di conservazione e/o di somministrazione del prodotto [31]. Questo perché, sebbene i trial clinici di fase III includano anche un numero elevato di soggetti, la capacità di identificare le reazioni avverse rare è comunque limitata dalla dimensione del campione. Una valutazione affidabile del rischio di AEFI rari spesso richiede una popolazione da 50 a più di 100 milioni di persone. La necessità di campioni di grandi dimensioni e la rapida distribuzione dei vaccini a livello globale sottolineano, inoltre, la necessità di una concreta e ben strutturata collaborazione internazionale [32].

Un AEFI è definito come qualsiasi segno o sintomo avverso, severo e/o inaspettato, che si verifica dopo la vaccinazione. Può essere associato al vaccino, quando è causato da esso essere conseguenza di errori di programma - legati a inadeguata preparazione, manipolazione e somministrazione del vaccino -, o ancora può essere un evento fortuito che si verifica dopo la vaccinazione ma la cui associazione con l'immunizzazione è temporale piuttosto che casuale [29]. Il monitoraggio degli eventi avversi dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio viene definita "sorveglianza post-marketing" e per i vaccini rappresenta una componente

essenziale delle strategie di vaccinazione [33,34]. La sorveglianza delle eventuali reazioni avverse consente di individuare un aumento inaspettato di un particolare evento, di valutare la necessità di condurre studi ad hoc per la valutazione di un nesso di causalità e individuare, se necessario, gli interventi da attuare per prevenire ulteriori reazioni avverse. I risultati della sorveglianza post-marketing contribuiscono inoltre alla formazione del personale coinvolto nei programmi vaccinali e all'informazione appropriata della popolazione circa i reali rischi connessi alle vaccinazioni [35]. Le preoccupazioni in merito alla sicurezza dei vaccini e al mantenimento di un'alta copertura vaccinale hanno portato, pertanto, una serie di Paesi con differenti strutture dei servizi di assistenza sanitaria a creare sistemi di sorveglianza per gli eventi avversi alla vaccinazione (Surveillance for Adverse Effects Following Immunization - SAEFI) [29].

I sistemi di sorveglianza e monitoraggio hanno lo scopo di fornire tempestivamente informazioni che consentano una continua valutazione della sicurezza di un dato vaccino nella popolazione studiata. Inoltre questi sistemi devono fornire agli utenti informazioni aggiornate sugli eventi avversi e le controindicazioni nonché supporto allo sviluppo di procedure volte a garantire la sicurezza dei programmi di immunizzazione.

Tra gli obiettivi principali dei sistemi di sorveglianza ci sono:

- individuare, correggere e prevenire errori di programmazione;
- identificare problemi con specifici lotti e brand di vaccini;
- allertare la popolazione su eventi avversi falsamente attribuiti a un vaccino a causa di determinate coincidenze;
- mantenere la fiducia della comunità nel programma, rispondendo in maniera adeguata all'aumentata percezione dei rischi associati alle vaccinazioni;
- indagare eventi avversi rari, non identificati negli studi che hanno preceduto la commercializzazione del vaccino, così come reazioni ritardate al vaccino;
- monitorare aumenti di AEFI noti;
- identificare fattori di rischio associati agli eventi avversi;
- identificare i segni di potenziali eventi

avversi che sono sconosciuti o non pienamente compresi [29,36].

Semplicità, basso costo e abilità di identificare eventi avversi con buona sensibilità e specificità sono considerate necessarie per un sistema di sorveglianza per ottenere buone performance. A questo si aggiunge la capacità di agire tempestivamente, in modo da poter adottare misure di intervento ogni volta che sia necessario; quest'ultima caratteristica è di particolare importanza soprattutto in situazioni che comportano un rischio grave per la salute della popolazione.

Le informazioni minime richieste per il buon funzionamento di un sistema di sorveglianza e monitoraggio sono:

- tipo di vaccino, data di somministrazione e insorgenza di manifestazioni cliniche;
- tipo di servizio sanitario e di unità in cui il vaccino è stato somministrato;
- caratteristiche della persona vaccinata;
- in caso di ospedalizzazione è necessario ottenere anche informazioni sulla durata, condizioni alla dimissione e informazioni in merito alla continuità della schedula vaccinale;
- informazioni su co-morbidità, storia di patologie personali o familiari, anamnesi positiva per precedenti AEFI e tipo di reazione avversa [29].

Tipi di sistemi di sorveglianza e monitoraggio

I sistemi SAEFI possono essere passivi o attivi. I sistemi passivi sono quelli più spesso utilizzati e sono basati sulla notifica volontaria di eventi avversi da parte degli operatori sanitari oppure dai pazienti o dai loro caregiver [29,36]. Questo tipo di sistema, basato su segnalazioni spontanee, rappresenta l'alternativa più semplice e meno costosa e, rivolgendosi all'intera popolazione, consente l'identificazione di eventi rari e del profilo di sicurezza del vaccino nel periodo post-autorizzazione. D'altra parte, questo approccio ha bassa sensibilità e fornisce stime del rischio imprecise quando si utilizza come denominatore il numero di dosi di vaccino distribuite o somministrate, che è una definizione imperfetta della popolazione esposta [29]. Inoltre, si è osservato che le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse sono uno strumento di monitoraggio poco utilizzato in ambito

vaccini e in generale in ambito pediatrico [28].

Date le limitazioni dei trial clinici nell'identificare eventi rari e la bassa sensibilità dei sistemi di sorveglianza passivi, diversi Paesi sviluppati hanno attivato sistemi di sorveglianza attivi. I sistemi attivi controllano le attività di vaccinazione di tutti gli individui in una popolazione definita, questo permette di collegare le manifestazioni cliniche post-vaccinazione al tipo di vaccino somministrato. In questo modo si riduce il fenomeno della sotto-segnalazione e si riescono ad effettuare stime più precise dell'incidenza degli eventi avversi [29].

Tra gli esempi meno complessi di sistema di sorveglianza attivo va ricordato il Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT), fondato nel 1990. IMPACT rappresenta una collaborazione tra la Società Canadese di Pediatria e 12 centri pediatrici distribuiti in tutto il Paese, che sono responsabili di circa il 30% dell'assistenza terziaria.

Un'altra alternativa semplice è stata adottata in un'area della città di Rio de Janeiro, in Brasile, per valutare gli eventi avversi gravi in seguito alla vaccinazione DPwT/Hib (antidifterite-tetano-pertosse, e anti *Haemophilus Influenzae b*), dopo l'inclusione di questo vaccino nella routine vaccinale a partire dal 2002. Questo programma ha studiato una coorte di bambini in 16 unità di assistenza primaria; queste unità facevano parte della rete di assistenza sanitaria municipale della città di Rio de Janeiro, e quindi comprendevano una popolazione ben definita.

Una strategia di sorveglianza attiva più complessa, invece, è rappresentata dall'analisi di informazioni provenienti da coorti di individui all'interno di zone delimitate o aree coperte dagli stessi provider di assistenza sanitaria. Questi provider hanno database di grandi dimensioni costituiti da file elettronici dei pazienti (EPFs: Electronic Patient Files), collegati a registri vaccinali elettronici (EIRs: Electronic Immunization Registries). I dati raccolti in questi database includono informazioni su vaccinazione, eventi clinici intercorrenti e altri dati relativi alla popolazione target. L'immissione dei dati in tempo reale riduce il fenomeno della sotto-notifica e del recall bias e permette di ottenere denominatori più precisi per la stima del rischio. Tuttavia le limitazioni di questa strategia sono rappresentate dall'alto costo, da una possibile bassa rappresentatività e dalla difficoltà di identificare eventi molto rari

nelle popolazioni poco numerose incluse nei registri vaccinali [29].

Uno degli aspetti più critici di questi sistemi di sorveglianza e monitoraggio è rappresentato dalle difficoltà nello standardizzare le definizioni di AEFI. Alcuni Paesi, pertanto, come gli Stati Uniti e l'Australia, seguono le direttive adottate dalla sorveglianza farmacologica e adottano classificazioni basate su criteri di severità. Questa classificazione considera come gravi tutti gli eventi avversi che portano alla morte, al rischio di morte, a disabilità permanente o significativa, o all'ospedalizzazione.

Al fine di stabilire il profilo di sicurezza di un vaccino, tuttavia, è essenziale che la definizione dei casi di ogni evento avverso sia standardizzata, poiché questo permette la comparabilità dei dati e aumenta la specificità della sorveglianza.

Nel 2000, da una collaborazione tra il CDC, l'OMS, l'European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) e diversi specialisti, è stata istituita la Brighton Collaboration (BC) internazionale, che sostiene la creazione di gruppi tecnici interessati allo sviluppo e al miglioramento delle definizioni dei casi di AEFI e facilita la distribuzione e la valutazione della qualità delle informazioni sulla sicurezza dei vaccini umani. Inizialmente la BC aveva proposto di sviluppare tra 50 e 100 definizioni standardizzate pre e post-marketing di AEFI, così come le norme per standardizzare la raccolta dei campioni, l'analisi e la presentazione/pubblicazione dei dati relativi alla sicurezza dei vaccini e dei metodi utili sia per i sistemi di sorveglianza attiva che quella passiva. Gli studi pubblicati da questo gruppo includono oggi definizioni standardizzate di casi di evento ipotonico iporesponsivo, convulsioni, febbre e noduli nel sito di iniezione [29].

Esempi di sistemi di sorveglianza e monitoraggio

L'organizzazione dei programmi di vaccinazione nei diversi Paesi segue la struttura politico-amministrativa dei servizi sanitari in questi Paesi. Queste strutture sono condizionate dallo sviluppo socioeconomico e da caratteristiche sociali, politiche e culturali, così come dall'accesso alle differenti tecnologie. Queste diversità giustificano l'adozione di diversi tipi di sistemi di sorveglianza nei vari Paesi [29].

Negli Stati Uniti, i sistemi SAEFI si sono avviati nel 1986, quando la notifica degli AEFI da parte dei professionisti sanitari e delle industrie farmaceutiche è diventata obbligatoria. All'epoca erano in funzione due sistemi di sorveglianza, uno gestito dal CDC e l'altro dalla Food and Drug Administration (FDA); nel 1990 i due sistemi si sono fusi nel Vaccine Adverse Event Reporting System, un sistema di sorveglianza passiva nazionale, sotto il controllo del CDC, mentre l'FDA assunse la responsabilità di indagare lotti di vaccini associati a eventi avversi gravi.

In Canada i sistemi SAEFI e la farmacovigilanza erano gestiti dallo stesso sistema fino al 1987, quando fu creato un sistema di sorveglianza passivo, il Vaccine Associated Adverse Event Surveillance System, gestito dall'agenzia regolatoria e dal programma di vaccinazione.

In Australia negli anni '90 fu attivato un sistema di sorveglianza passiva, l'Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Anche se questo sistema aveva una copertura nazionale, c'erano poi differenze nei diversi stati e territori. L'Australia, inoltre, è stato uno dei primi Paesi ad attivare un registro elettronico per le vaccinazioni in età pediatrica con lo scopo di incrementare la copertura vaccinale e migliorare il sistema di sorveglianza. Nel sistema australiano il SAEFI passivo è completato da un sistema attivo nelle unità sentinella, che si occupano di eventi avversi gravi.

Nella maggior parte dei Paesi europei i SAEFI sono gestiti dall'European Medicines Agency (EMA). Questa agenzia utilizza lo stesso flusso di informazioni e moduli di notifica dell'agenzia di farmacovigilanza, questo però crea problemi per l'analisi dei dati a causa dell'assenza di informazioni specifiche importanti per la sicurezza del vaccino.

Nell'Europa Occidentale i SAEFI sono passivi ed eterogenei e molti Paesi hanno una propria legislazione che disciplina la notifica degli eventi avversi; tra le limitazioni di questo modello, pertanto, c'è la mancanza di definizioni di casi per specifici eventi avversi e una sostanziale variazione nella gamma di eventi notificabili.

In Brasile il primo esempio di SAEFI è stato attivato nello stato di San Paolo nel 1984; nel 1998 il Ministero della Salute Brasiliano ha attivato un sistema di sorveglianza nazionale passivo.

La definizione di caso adottata in Brasile

si concentra principalmente sugli eventi con manifestazioni sistemiche più gravi; le fonti di informazioni di questo sistema sono rappresentate dalle reti dell'assistenza primaria e degli ospedali e le notifiche sono fatte utilizzando un form specifico standardizzato. Dal 2000, le informazioni vengono trasmesse e memorizzate elettronicamente utilizzando un software sviluppato appositamente per questo scopo.

Una caratteristica del sistema SAEFI brasiliano è che è stato messo in atto prima del sistema di farmacovigilanza. Questo sistema è collegato esclusivamente con il Programma Nazionale di Vaccinazione senza specifici legami con l'agenzia regolatoria del sistema sanitario, il che lo distingue dalle esperienze attivate nei Paesi del Nord America e dell'Unione Europea. Nel 2008 è stato creato un Comitato Interistituzionale per la Farmacovigilanza dei Vaccini e degli altri farmaci Immunobiologici che rappresenta un collegamento tra il Piano Nazionale dei Vaccini e l'agenzia regolatoria [29]. Un altro esempio di sistema di sorveglianza è rappresentato dal VISION (Vaccine and Immunization Surveillance in Ontario), sviluppato in Canada collegando tra di loro diversi database amministrativi sanitari. Il sistema VISION ha condotto analisi per valutare la sicurezza di vaccini pediatrici raccomandati nella popolazione generale e in specifici sottogruppi. Le analisi condotte, grazie al linkage dei diversi database, hanno utilizzato la vaccinazione come esposizione e le visite in pronto soccorso, le ammissioni in ospedale o le morti come outcome.

Il collegamento tra questi dati ha permesso:

- l'identificazione degli individui: ogni individuo nel dataset dell'ICES (Institute for Clinical Evaluative Sciences) è identificato con un codice unico personale (IKN) che permette il linkage dei dati;
- l'identificazione dell'esposizione: per ognuno di questi individui i dati sull'esposizione e il tempo della vaccinazione sono disponibili dai dati di fatturazione dei medici (Ontario Health Insurance Program). Dato che i dati di fatturazione della vaccinazione sono disponibili per circa il 90% della popolazione le analisi possono essere virtualmente riferite a tutta la popolazione, la potenza dell'analisi aumenta e si riduce la preoccupazione

riguardo alla selezione dei casi e alla generalizzabilità.

L'identificazione degli outcome: i dati sulle visite in PS e le ammissioni sono ottenuti rispettivamente dal database del National Ambulatory Care Reporting System (NACRS) e dal Discharge Abstract Database (DAD).

L'identificazione di covariate: la metodologia "self-controlled case series" (SCCS) aggiusta per variabili di confondimento fisse.

L'utilizzo di dati amministrativi sanitari in questo contesto ha diversi vantaggi. Primo fra tutti, essendo i dati ottenuti da un sistema di assistenza sanitaria pubblica è meno probabile che si verifichi un bias di selezione. Inoltre, le valutazioni sulla sicurezza dei vaccini condotte sulla popolazione possono consentire la valutazione del rischio attribuibile e gli effetti a livello della popolazione. Questo sistema dimostra l'utilità di collegare tra loro dati amministrativi e clinici [34].

La sorveglianza post-marketing in Italia

In Italia i sistemi di sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a vaccinazione fanno capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rientrano in un sistema internazionale, in collaborazione con altri Paesi Europei [36]. Nel nostro Paese una procedura per l'acquisizione delle segnalazioni delle reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, è in vigore dalla fine degli anni '80 [37]. Dal 2003 la responsabilità della raccolta delle reazioni avverse, a farmaci così come a vaccini, è affidata all'AIFA [38]. Recentemente inoltre è stata recepita la normativa europea in materia di farmacovigilanza, modificata con l'adozione nel 2010, del Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012, e della Direttiva 2010/84/UE, attualmente in fase di recepimento [37]. I cambiamenti introdotti grazie alla normativa europea tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza attraverso regole che mirano a: rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, (ruoli e responsabilità chiaramente definiti per tutte le parti);

- razionalizzare le attività tra gli Stati Membri ad esempio attraverso una ripartizione delle stesse attività con condivisione del lavoro svolto evitando duplicazioni;

- incrementare la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari;
- migliorare i sistemi di comunicazione delle decisioni prese e darne adeguata motivazione;
- aumentare la trasparenza.

Per quanto riguarda i vaccini, nel nostro Paese esiste un sistema informativo volto ad assicurare la raccolta tempestiva e completa di tutti i dati rilevanti relativi all'efficacia delle vaccinazioni, comprendente anche la sorveglianza degli eventi avversi [20]. Uno degli aspetti più critici della sorveglianza degli eventi avversi post-vaccinazione è che, coinvolgendo la gestione dei vaccini diversi attori, se non c'è interazione tra tutte le parti in gioco, le attività di sorveglianza restano parziali. È necessaria, pertanto, un'integrazione tra i sistemi di farmacovigilanza e i servizi di prevenzione e di sanità pubblica attraverso, ad esempio, il collegamento con le anagrafi vaccinali informatizzate delle Regioni [36]. L'obbligo della segnalazione di una reazione avversa a vaccino compete agli operatori sanitari che vengono a conoscenza della reazione (medico vaccinatore, pediatra di libera scelta, medico di medicina generale, medico del Pronto Soccorso, medico ospedaliero, azienda produttrice, ecc.). Per segnalare le reazioni avverse ai vaccini, come per tutti i farmaci, esiste un modello unico di scheda. Questo modello, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati, essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria [31].

Al fine, inoltre, di assicurare la qualità scientifica delle informazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza e monitoraggio e delle conclusioni che da esse si possono trarre, è stato costituito in Italia un Gruppo di esperti per la valutazione dell'effettiva correlazione con la somministrazione dei vaccini di singoli casi sospetti di eventi avversi gravi [21]. L'attività di tale gruppo si svolge indipendentemente e senza interferenze con quella degli organi deputati alla farmacovigilanza e delle Commissioni Mediche Ospedaliere, cui la legge affida il giudizio sul nesso di causalità fra complicanza permanente e vaccinazione. Il gruppo deve fornire piuttosto un ulteriore supporto di elevato profilo scientifico, anche

ai fini di una appropriata informazione della popolazione circa i reali rischi associati alla pratica vaccinale.

Un'esperienza italiana, ben strutturata, di sistema di sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini rientra in un programma più ampio di miglioramento dell'attività vaccinale messo a punto in Veneto. Nel 1992 il Servizio Igiene Pubblica dell'ULSS di Verona e l'Istituto di Immunologia e Malattie Infettive dell'Università di Verona hanno avviato questo programma, che prevedeva:

- un servizio di consulenza specialistica pre-vaccinale denominato "Canale Verde", per la valutazione dell'idoneità alle vaccinazioni, obbligatorie e raccomandate, in soggetti che richiedessero un approfondimento in caso di presunte reazioni avverse a precedenti vaccinazioni o in presenza di sospette controindicazioni alla somministrazione di vaccini, rilevate presso i servizi vaccinali;
- un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini, segnalate nella regione Veneto, analizzate e classificate dai medici dell'Istituto che curava anche la diffusione dei dati agli operatori e ai soggetti interessati.

L'anno successivo la Giunta Regionale, con delibera n° 2089/93, ha approvato la realizzazione a livello regionale di tale progetto di collaborazione, estendendo questa collaborazione a tutte le aziende ULSS del Veneto e l'Istituto di Immunologia redige annualmente una relazione sull'attività svolta [29,38,39].

Per quanto riguarda la sorveglianza degli eventi avversi a vaccini, questa attività svolta, per tutto l'ambito regionale dal 1993, consiste in:

- gestione della banca dati di tutti gli eventi avversi a vaccinazione segnalati in Veneto;
- raccolta e analisi delle segnalazioni;
- monitoraggio degli esiti delle reazioni avverse alle vaccinazioni che non risultino risolte;
- sorveglianza attiva di particolari eventi avversi a vaccinazione, sulla base di segnali di allarme emersi dai medici segnalatori o dall'analisi della banca dati;
- redazione di rapporti annuali sulla suddetta attività [40].

Strategie per migliorare l'efficacia del monitoraggio

Nonostante i diversi esempi nazionali e internazionali di sistemi di sorveglianza e monitoraggio post-marketing dei vaccini, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riferito che soltanto il 35% di 192 Paesi ha un sistema di monitoraggio degli eventi avversi a vaccini adeguatamente funzionante [32]. Sarebbe necessario, pertanto, individuare delle strategie mirate a migliorare l'efficacia del monitoraggio [20].

Tra queste potrebbero essere utili:

- interventi di sensibilizzazione di tutti i soggetti tenuti alla segnalazione delle reazioni avverse attraverso:
 - la definizione di un protocollo operativo che preveda la definizione di caso, la valutazione dei criteri temporali, i flussi di notifica, i criteri di analisi e di approfondimento dell'intervento;
 - la diffusione periodica dei dati;
- la creazione di un'organizzazione in cui tutti i servizi siano integrati nel miglior modo possibile per assicurare:
 - l'accertamento dell'incidenza reale nella popolazione dei vaccinati, tramite strumenti come il metodo del record linkage [41-45], condotto "incrociando" i due archivi anagrafe vaccinale e dimissioni ospedaliere, tramite chiavi comuni quali cognome, nome codice del comune di nascita, comune di residenza, codice del comune di residenza;
 - il follow-up dei casi con reazione avversa grave.

Per la valutazione dell'efficacia e dell'efficienza di questi sistemi, inoltre, potrebbe essere un passo importante introdurre dei benchmark globali di sistemi di reporting spontanei. Ciò richiederebbe la definizione di fonti accettate a livello internazionale e di eventi benchmark, così come parametri di performance funzionale e un alto valore predittivo negativo [32].

Esistono, inoltre, alcune strategie in grado di aumentare la sensibilità dei sistemi di sorveglianza attivi e passivi. Una di questi è rappresentata dalla distribuzione, dopo la vaccinazione, di moduli contenenti informazioni sugli AEFI e istruzioni su come segnalare

eventuali reazioni che hanno esitato in un trattamento medico nelle quattro settimane successive alla vaccinazione. Un'altra strategia è lo sviluppo di un sistema attivo basato su ospedali pediatrici sentinella in parallelo con la sorveglianza passiva.

L'utilizzo di un sistema di self-reporting attraverso internet come strumento per incrementare la sensibilità dei sistemi SAEFI è stato applicato sulla vaccinazione contro il vaiolo effettuata su larga scala sul personale militare. Ad oggi, Paesi come gli Stati Uniti, il Canada, la Spagna e l'Inghilterra ricevono report elettronici sugli AEFI.

Un approccio simile è quello di collegare i registri vaccinali elettronici (EIR) con i dati relativi ai ricoveri ospedalieri e alle prestazioni ambulatoriali, che si basano sull'identificazione del paziente, sui database dei ricoveri ospedalieri nazionali e sulla creazione di file elettronici dei pazienti nell'ambito della rete dell'assistenza primaria, che deve includere registri vaccinali [29].

Per concludere, quindi, i pilastri fondamentali della sorveglianza dei vaccini, su cui è opportuno riflettere per costruire sistemi di sorveglianza ad hoc, sono:

- le segnalazioni spontanee degli eventi avversi;
- gli studi epidemiologici population-based, che permettono la costruzioni di diversi tipi di database e il loro linkage;
- e la ricerca clinica che, indaga, ad esempio, i meccanismi fisiopatologici e farmacologici (Figura 1) [32].

Dati questi presupposti, la collaborazione internazionale emerge come una necessità per migliorare questi pilastri, concentrandosi e affrontando le rispettive problematiche. In Figura 2 sono schematizzate le infrastrutture di monitoraggio di sicurezza vaccinale e ricerca disponibili all'interno degli stati e come collaborazione internazionale, negli Stati Uniti e in Europa [32].

La sfida più grande è rappresentata dalla possibilità di raggiungere dimensioni delle popolazioni grandi abbastanza da poter identificare in maniera affidabile eventi rari o la complessità dei diversi modelli internazionali di esposizioni sequenziali ai vaccini e i loro rispettivi effetti.

Una valutazione del rischio affidabile può essere realizzata in modo ottimale, e di fatto anche finanziata, nell'ambito degli studi di sicurezza post-marketing collegando grandi

database con i dati sanitari della popolazione attraverso la collaborazione internazionale.

Negli Stati Uniti e in Europa sono in corso due importanti progetti per costruire grandi dataset basati su un'integrazione metodologica e tecnica: il Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM), che utilizza database nazionali negli Stati Uniti, e il Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication Network (VAESCO), che utilizza database sanitari internazionali in otto Paesi Europei (Finlandia, Svezia, Norvegia, Danimarca, Olanda, Spagna e Italia). Entrambe questi network coprono una popolazione di oltre 50 mila persone. Finora il PRISM si concentra maggiormente sulla rilevazione del segnalazione e su approcci di verifica di quest'ultimo definiti Rapid Cycle Analysis (RCA), basati su database sanitari, mentre nell'ambito del VAESCO è stata istituita un'infrastruttura comune per la condivisione dei dati a livello internazionale [32].

PROGRAMMAZIONE DI AZIONI EFFICACI FINALIZZATE AD OTTENERE ADEGUATI LIVELLI DI COPERTURA VACCINALE

Secondo quanto emerge dalle raccomandazioni della "Community Preventive Services Task Force Findings", l'implementazione della copertura vaccinale può essere ottenuta perseguendo una serie di strategie raggruppabili sinteticamente in 3 sottogruppi: [46]

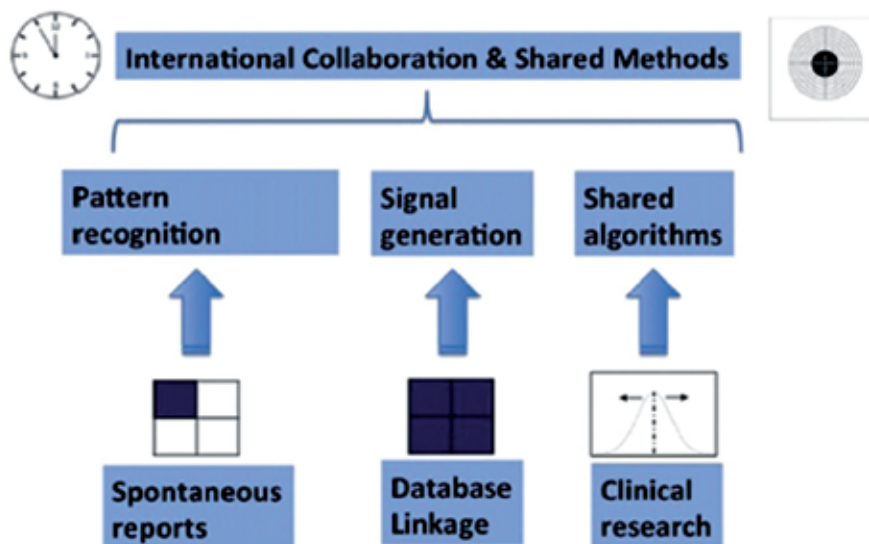
I. Facilitazione dell'accesso ai servizi vaccinali:

- tenendo in considerazione al momento della definizione delle schedule vaccinali il numero di accessi richiesti per l'individuo e le sovrapposizioni di più vaccinazioni concomitanti;
- facilitando l'effettuazione di visite domiciliari da parte di operatori formati, in casi specifici;
- eliminando i costi di copayment per il cittadino e le famiglie e cercando di ridurre al minimo i costi indiretti.

II. Aumento della domanda da parte della Comunità: appartengono a questa categoria di raccomandazioni tutti i provvedimenti volti a informare ed educare il pubblico, aumentando la

FIGURA 1

I PILASTRI FONDAMENTALI DELLA SORVEGLIANZA DEI VACCINI



Tratto da: Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals* 40 (2012) 393-397

FIGURA 2

INFRASTRUTTURE DI MONITORAGGIO DI SICUREZZA VACCINALE E RICERCA DISPONIBILI ALL'INTERNO DEGLI STATI E COME COLLABORAZIONE INTERNAZIONALE, NEGLI STATI UNITI E IN EUROPA

Infrastructure	US	Europe
<i>Spontaneous reports</i>		
Passive Surveillance	VAERS ^a [5]	EUDRAVIGILANCE ^d [19] WHO-UMC ^b
<i>Population based epidemiologic studies</i>		
Active surveillance	RCA ^c in VSD ^d [10]	—
Disease Incidence Rates	VSD ^d [20,21] PRISM ^e [22]	VAESCO ^f [23]
Hypothesis testing Studies	VSD ^d [20,21] PRISM ^e [22]	VAESCO ^f [23]
Vaccine coverage data	VSD/PRISM/ registries	VAESCO databases/registries (VENICE ^h) [24]
<i>Mechanistic studies</i>		
Clinical research network	CISA ^g [15]	Sporadic

^a VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System.
^b UMC: WHO-Uppsala Monitoring Center.
^c RCA: Rapid Cycle Analysis.
^d VSD: Vaccine Safety Data Link.
^e PRISM: Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring
^f VAESCO: Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication.
^g CISA: Clinical Immunization Safety Assessment Centers.
^h VENICE: Vaccine European New Integrated Collaboration Effort.
ⁱ EURDAVIGILANCE: Pharmacovigilance in European Economic Area.

Tratto da: Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, et al. 2012 [32]

TABELLA 9

INTERVENTI FINALIZZATI AD AMPLIARE/FACILITARE L'ACCESSO AI SERVIZI VACCINALI

Descrizione dell'intervento	Evidenza
Offerta attiva e gratuita della vaccinazione	Fortemente raccomandato
Ampliamento dell'accesso alle strutture sanitarie	Fortemente raccomandato come parte di un intervento multifattoriale; Evidenza insufficiente quando utilizzato in modo isolato
Visite domiciliari (nel contesto o meno di programmi di sorveglianza specifici ad esempio: controllo dello stato di salute della donna o del neonato nel post-partum, sorveglianza dello stato di salute nel corso del primo anno di vita da parte del pediatra di libera scelta)	Raccomandato
Programmi di vaccinazione nelle strutture di assistenza alla prima infanzia e nelle scuole	Evidenza insufficiente
Programmi di educazione a se stanti nelle strutture sanitarie	Evidenza insufficiente

Tratto da: Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute.

consapevolezza dell'importanza degli interventi vaccinali:

- per mezzo di campagne educative singole e comunitarie che sensibilizzino i cittadini a considerare la vaccinazione non solo un diritto ma anche un dovere verso i minori e verso la comunità intera;
- per mezzo di strategie di incentivazione/penalizzazione;
- richiamando i cittadini che non hanno risposto a precedenti convocazioni e fornendo agli stessi oltre a materiale informativo anche un "libretto vaccinale" per sensibilizzare alla tematica.

Tali provvedimenti, coinvolgono in primis i MMG e i PLS, ma anche tutto il personale sanitario e gli educatori scolastici.

III. Implementazione di interventi per gli operatori: interventi di sensibilizzazione, formazione, informazione e feedback attivo per quanto concerne la risposta dei propri assistiti alle campagne vaccinali. Tali raccomandazioni riguardano una formazione adeguata, non solo sulla pratica dell'immunizzazione da un punto di vista medico-clinico, ma anche sull'organizzazione stessa dei servizi vaccinali e sui loro obiettivi.

Per rispondere in maniera adeguata a tali raccomandazioni, emerge l'importanza delle anagrafi vaccinali informatizzate che permettano operazioni di rilevamento dati (ritardatari, inadempienti) ma anche di progettare adeguatamente gli interventi [47]. La diffusione di anagrafi vaccinali informatizzate ha ricadute positive sull'adesione alle vaccinazioni, vista la dimostrata efficacia nell'aumentare le coperture vaccinali di interventi come la chiamata attiva alla vaccinazione, il sollecito di chi non si presenta, e i sistemi di promemoria per gli operatori sanitari [48]. Le anagrafi vaccinali informatizzate costituiscono uno strumento importante per condurre i programmi di vaccinazione e monitoraggio; il loro uso, infatti, semplifica la stima delle coperture vaccinali - che insieme all'andamento delle malattie prevenibili e alla frequenza di reazioni avverse, rappresenta un indicatore fondamentale per valutare l'impatto dei programmi di vaccinazione - e facilita lo svolgimento di numerose attività dei Centri vaccinali (tra cui la registrazione dei dati anagrafici e vaccinali, l'identificazione dei soggetti con indicazione alla vaccinazione, l'identificazione dei casi di mancata vaccinazione, e la gestione delle scorte vaccinali) [49]. Sin dal 2003 i vari Piani Nazionali Prevenzione Vaccinale hanno individuato tali registri informatizzati come elemento chiave e prioritario per aumentare la copertura vaccinale;

TABELLA 10

INTERVENTI FINALIZZATI AD AUMENTARE LA RICHIESTA DI VACCINAZIONE DA PARTE DELLA POPOLAZIONE

Descrizione dell'intervento	Evidenza
Invito attivo con sollecito alla popolazione bersaglio	Fortemente raccomandato
Interventi integrati di formazione ed educazione alla salute con coinvolgimento degli operatori sanitari e della popolazione bersaglio	Fortemente raccomandato
Obbligo di vaccinazione per la frequenza di scuole per l'infanzia, iscrizione alla scuola dell'obbligo e a istituti di istruzione superiore	Raccomandato
Programmi di educazione a se stanti a livello di comunità	Evidenza insufficiente
Programmi di educazione a se stanti nelle strutture sanitarie	Evidenza insufficiente
Incentivi finanziari o di altro tipo agli utenti o alle famiglie	Evidenza insufficiente
Libretto sulle vaccinazioni o altra documentazione sulle vaccinazioni fornite agli utenti	Evidenza insufficiente

Tratto da: Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute.

TABELLA 11

INTERVENTI RIVOLTI AGLI OPERATORI DEI SERVIZI VACCINALI

Descrizione dell'intervento	Evidenza
Sistemi di promemoria/sollecito rivolti agli operatori sanitari (<i>può corrispondere al piano di lavoro o piano di generazione degli inviti/reinviti per i servizi che operano sulla base di un'anagrafe vaccinale</i>)	Fortemente raccomandato
Valutazione e feed-back per gli operatori sanitari preposti all'esecuzione delle vaccinazioni (<i>può corrispondere alla valutazione "a consuntivo" del piano di lavoro o al calcolo delle coperture vaccinali per i servizi che operano sulla base di un'anagrafe vaccinale</i>)	Fortemente raccomandato
Protocolli operativi e/o linee guida per il personale dei servizi vaccinali	Fortemente raccomandato per gli adulti. Evidenza insufficiente per i bambini
Attività di formazione a se stante per il personale dei servizi vaccinali	Evidenza insufficiente

Tratto da: Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute.

a tal proposito tale aspetto risulta rimarcato anche nel recente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012 - 2014, in cui l'anagrafe

vaccinale informatizzata collegata all'anagrafe sanitaria degli assistiti e a quella comunale dei residenti risulta essere strumento essenziale nella

definizione della copertura vaccinale (dimensioni della popolazione vaccinata, incidenza di eventi avversi che si verificano in soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati, proporzione di popolazione target vaccinata completamente in un anno di calendario o in una stagione, ecc). L'informatizzazione del sistema permette inoltre di incrociare gli item di altre banche dati e di individuare i soggetti che sfuggono all'inclusione nel registro informatizzato (es migranti) [3].

Attualmente la situazione italiana in merito alla copertura vaccinale, specialmente per alcune tipologie di vaccini (anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-varicella) è ancora varia, così come la presenza di anagrafi vaccinali informatizzate. Da quanto emerge da uno studio recente sulla situazione italiana delle anagrafi vaccinali, dal 2007 al 2011 si è registrato un aumento delle Regioni italiane e province autonome che hanno istituito dei registri vaccinali computerizzati: attualmente 14 regioni sono dotate di anagrafe vaccinale

computerizzata (contro le 8 Regioni del 2007) e di queste, 7 utilizzano un medesimo software; l'83% delle Aziende Sanitarie Locali sono provviste di registri informatizzati (contro il 70% del 2007) (Figura 3) [50].

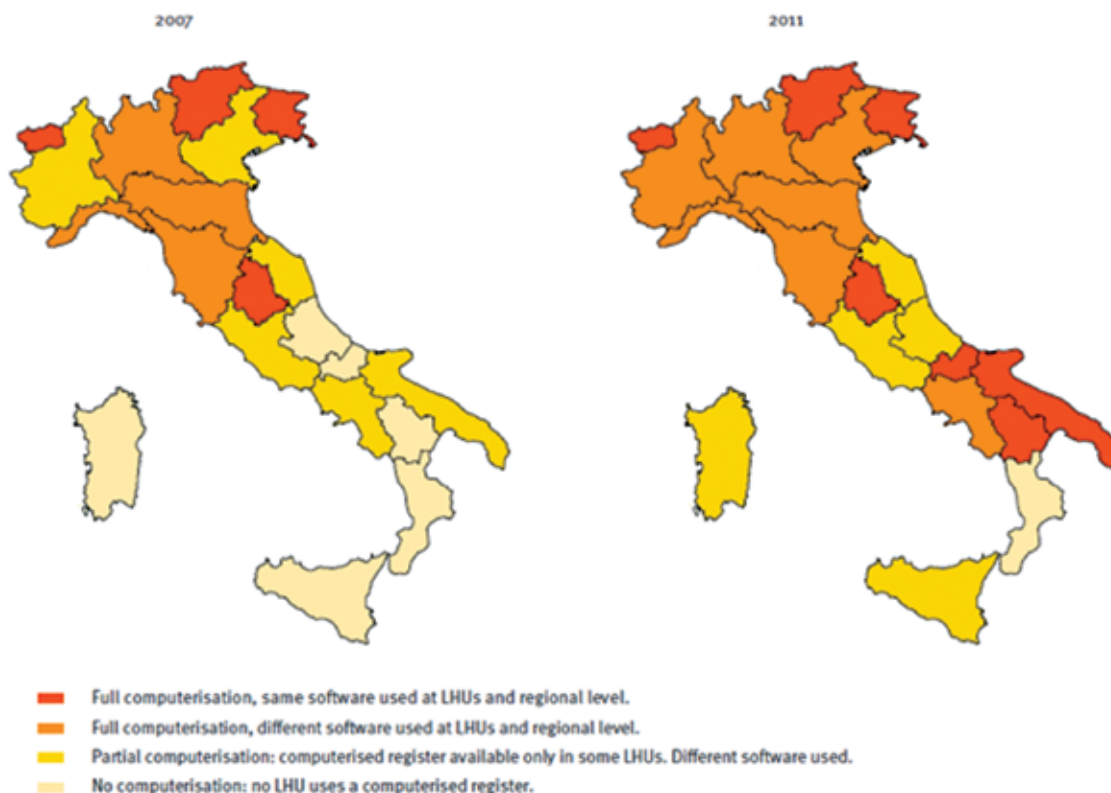
Nonostante i dati indichino un'importante implementazione negli ultimi anni, la capacità di monitorare il tasso di copertura vaccinale nel nostro Paese appare ancora limitato ed ulteriori sforzi dovranno essere messi in atto, basti pensare che solo 4 Regioni sono attualmente in grado di ottenere dati in tempo reale [50].

La disomogeneità che si registra all'interno del Paese rende attualmente difficile la condivisione di informazioni specialmente per quegli individui che si spostano tra una regione e l'altra [49].

La creazione di un unico sistema di anagrafe vaccinale a livello Nazionale, che permetta di poter usufruire di un unico registro, garantirebbe un maggiore confronto della casistica e dei risultati tra le varie

FIGURA 3

ESTENSIONE DELLE ANAGRAFI VACCINALI INFORMATIZZATE (2007-2011)



Tratto da: Alfonsi V, et al 2012 [50].

regioni; tuttavia, anche se attualmente questa ipotesi non appare ancora realizzabile, sarebbe auspicabile che gli sforzi sia a livello centrale che da parte dei diversi decision maker e stakeholder regionali venissero il più possibile rivolti ad armonizzare la tipologia di dati raccolti (la struttura e le variabili chiave dei software dedicati alle anagrafi vaccinali) come indicato già nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2005-2007. L'integrazione di tali dati consentirebbe, infatti, non soltanto di avere un quadro dettagliato della situazione italiana in ambito di vaccinazione anti-meningococco B, ma anche di poter attuare strategie efficaci volte a ridurre i rischi provenienti dalla mancata vaccinazione e migliorare il livello di copertura vaccinale [21].

EMPOWERMENT DEL CITTADINO

Le decisioni dei cittadini dipendono da una complessa serie di fattori che contribuiscono a renderlo empowered cioè in grado di comprendere e scegliere, costruttore dei propri stili di vita, protagonista del proprio benessere e capace di interagire in modo responsabile con il SSN; a questo contribuisce, in ambito di vaccinazioni, un sistema complesso fatto da colloqui con gli operatori sanitari (Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta), norme sociali, esperienze, fiducia negli individui e nelle organizzazioni nonché altre cognizioni. In un contesto storico-sociale in cui si riconosce ad ogni persona libertà di opinione e scelte di vita, è quindi fondamentale che il cittadino venga informato adeguatamente dei benefici individuali e collettivi della pratica vaccinale per poter sviluppare una cultura della prevenzione e diventare più attivamente partecipe della propria salute.

Secondo una recente definizione fornita da Wallerstein, derivata dalle note elaborazioni teoriche dei due principali studiosi della materia (Julian Rappaport e Marc Zimmerman), l'empowerment è un "processo dell'azione sociale attraverso il quale le persone, le organizzazioni e le comunità acquisiscono competenza sulle proprie vite, al fine di cambiare il proprio ambiente sociale e politico per migliorare l'equità e la qualità di vita" [51]. A livello internazionale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, sin dal 1978 con la Dichiarazione di Alma Ata, ha più volte chiesto

agli Stati membri impegno e responsabilità concrete sul tema della partecipazione dei cittadini [52-55]. Nell'ultima Conferenza globale sulla promozione della salute, tenutasi a Nairobi nell'ottobre del 2009, l'empowerment individuale e della comunità sono stati considerati dall'OMS strategie fondamentali per implementare concretamente ed efficacemente la promozione della salute [56].

A ribadire l'importanza dell'empowerment nel contesto sanitario si è espressa anche la stessa Commissione delle Comunità Europee, nell'ambito dell'Approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013, individuando nella partecipazione dei cittadini uno dei principi fondamentali che debbono guidare l'azione comunitaria nel settore della salute [57].

A livello italiano, il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, per la prima volta ha introdotto il termine empowerment in un documento programmatico nazionale, affermando che attraverso tale processo si punta ad erogare "cure efficaci ed appropriate sotto il profilo clinico ed etico e, nel contempo, garantire il massimo livello possibile di equità nell'uso delle risorse [58].

L'importanza dell'empowerment del cittadino e della comunità è estremamente evidente nell'ambito delle vaccinazioni: la letteratura scientifica non lascia dubbi circa l'efficacia e la costo-efficacia dei vaccini [59]. Tuttavia il cittadino spesso non ha piena consapevolezza dell'importanza della vaccinazione per sé e la comunità, proprio per le caratteristiche delle vaccinazioni (strategie di prevenzione primaria rivolte ad individui sani, che quindi potrebbero non sviluppare mai nella loro vita una malattia, ed effetto benefico a lungo termine e su ampie coorti di popolazioni) [59-62].

A rendere ancora più urgente la piena e consapevole partecipazione dei cittadini nell'ambito delle vaccinazioni, vi è il passaggio in alcune Regioni Italiane dall'obbligatorietà dei vaccini all'adesione consapevole [3,21]. In merito a ciò, il Piano Nazionale Vaccinazioni 2012-2014 cita l'empowerment del cittadino come lo strumento chiave anche per garantire il mantenimento di un'adeguata copertura vaccinale [3].

Un altro elemento da tenere in considerazione è la diffusione di un sentimento di diffidenza nei confronti della vaccinazione, esasperato dall'insistenza di movimenti anti-vaccinazioni.

Ad alimentare tale sentimento, contribuiscono sempre più spesso le informazioni, totalmente fuorvianti per l'opinione pubblica, che vengono diffuse in maniera incontrollata tramite i nuovi strumenti di comunicazione (internet in primis), pur non essendo adeguatamente supportate da evidenze scientifiche. Infatti la probabilità che i cittadini ritrovino in internet informazioni negative sulle vaccinazioni, rispetto ai comprovati benefici è estremamente alta. [63].

Negli ultimi anni il web si è dimostrato un importante determinante nell'empowerment del cittadino [64]. Recenti studi hanno infatti dimostrato come le scelte e i comportamenti sanitari della popolazione siano influenzati da quanto gli stessi cittadini ricercano e trovano su internet, incluse informazioni riguardanti le vaccinazioni [65,66]. In tale contesto gli operatori sanitari devono quindi impegnarsi in una "comunicazione personalizzata", in modo da identificare i cittadini particolarmente predisposti a ricercare on line informazioni che potrebbero essere inaffidabili e fuorvianti. [67] Tuttavia il web è al contempo un importante facilitatore di comunicazione, pertanto è auspicabile un aumento della consapevolezza nei decisori circa l'imprescindibilità di tale strumento nel passaggio comunicativo, la sua necessità per il contesto sanitario e la sua utilità per implementare una strategia comunicativa efficace promuovendo la creazione di canali istituzionalizzati e controllati.

Provato che la comunicazione all'interno di un programma vaccinale svolge un ruolo primario nell'aumentare la compliance della popolazione [68], è altrettanto vero che tale comunicazione non può essere delegata esclusivamente a strumenti come il web o i media e che nessun aspetto della comunicazione dovrebbe essere improvvisato, ma pianificato attraverso una chiara definizione degli obiettivi e delle modalità per raggiungerli [64]. Specifici programmi di formazione dovrebbero pertanto essere rivolti a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo; una corretta comunicazione, che aumenti la fiducia da parte dei cittadini implica che vengano illustrati sia i benefici che i rischi connessi alla vaccinazione e i rischi connessi alla non adesione alla vaccinazione o al ritardo della stessa. Gli operatori sanitari dovrebbero approfondire con le famiglie la eventuale riluttanza alla vaccinazione [69]. Infatti le indicazioni per una comunicazione efficace che

renda "empowered" in cittadino prevedono il passaggio di informazioni corrette, complete ed aggiornate, la verifica di quanto il cittadino ha compreso, l'analisi della componente emotiva del processo comunicativo e il supporto al cittadino ad esprimere una scelta autonoma e consapevole. La modalità comunicativa deve inoltre essere adeguata all'audience cui ci si rivolge. Il cittadino ha diritto di essere informato - e le istituzioni hanno il dovere di farlo - in modo da essere reso consapevole del proprio diritto alla salute, come sancito anche nell'Articolo 32 della Costituzione Italiana, favorendo così un processo di autoresponsabilizzazione [70].

A loro volta, i cittadini, adeguatamente informati e guidati, potranno contribuire a svolgere con successo un ruolo attivo nella promozione della propria salute e di quella della collettività, come si evince da esperienze quale la campagna per la vaccinazione anti-meningococco lanciata nel 2004 dal Movimento Italiano Genitori (MOIGE) [71].

CONCLUSIONI

Il vaccino multicomponente contro il meningococco B autorizzato alla commercializzazione da parte dell'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), con il nome di Bexsero®, è indicato per l'immunizzazione attiva nei confronti di *Neisseria meningitidis* di sierogruppo B in soggetti di età pari o superiore a 2 mesi. In particolare tale vaccino ad iniezione intramuscolare, è utilizzabile:

- nei bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi (3 iniezioni a intervalli di almeno un mese);
- nei bambini tra 6 mesi e 2 anni di età (due iniezioni con un intervallo di almeno due mesi);
- negli adulti e negli adolescenti a partire da 11 anni (2 iniezioni con un intervallo tra le dosi di almeno 1 mese).

Inoltre, per i soggetti che hanno ricevuto il ciclo primario di immunizzazione prima dei 2 anni di età, è prevista la somministrazione di una dose di richiamo.

Alla luce dei risultati dei trial pubblicati e della maggiore incidenza della patologia invasiva da MenB nei bambini sotto l'anno di età, ci sono diverse possibilità di inserimento del vaccino nel calendario di immunizzazione pediatrica:

- schedula intercalata con sedute

dedicate per il vaccino contro MenB intervallate di 15 giorni rispetto alle sedute di routine;

- schedula concomitante: vaccino contro MenB somministrato al 3° e 5° mese insieme ai vaccini di routine, e al 7° mese come iniezione singola.

Per entrambe le proposte, la dose booster di vaccino contro MenB è da somministrarsi sopra l'anno di età (13°-15° mese), come indicato in scheda tecnica.

Le proposte descritte, che garantiscono entrambe un'adeguata protezione entro il primo anno di vita, presentano vantaggi differenti. La schedula intercalata risulterebbe vantaggiosa nel minimizzare il rischio di aumento di reattogenicità conseguente alla somministrazione di tre vaccini durante la stessa seduta e anche da un punto di vista di farmacovigilanza e sorveglianza delle reazioni avverse. La schedula concomitante consentirebbe di richiamare i bambini solo una volta in più rispetto ai programmi attuali, con conseguenti inferiori costi, sia sul fronte della sanità pubblica sia legati alla perdita di produttività dei genitori, rispetto alla proposta precedente.

In merito alla proposta di vaccinazione degli adolescenti - la seconda fascia d'età dopo i lattanti in cui viene maggiormente contratta l'infezione da MenB - i risultati dello studio di Santolaya ME et al in termini di efficacia e sicurezza supportano l'inserimento del vaccino nelle schedule vaccinali per gli adolescenti con un intervallo tra le dosi compreso tra 1 e 6 mesi.

Al fine di ottenere una buona compliance alla schedula vaccinale e garantire la migliore efficacia vaccinale, oltre che assicurare elevati livelli di efficienza per il Sistema Sanitario Nazionale, appare di fondamentale importanza la promozione della cultura vaccinale nella popolazione. Molto rilevante è a tale proposito il ruolo del Pediatra di Libera Scelta (PLS) e del Medico di Medicina Generale (MMG), quest'ultimo per la vaccinazione degli adolescenti, attori chiave della vaccinazione in generale, che hanno il compito primario di informare i genitori, rispondere alle domande poste, aumentare le conoscenze, modificare le false convinzioni. La prevenzione e il controllo degli eventi avversi alla vaccinazione rappresenta un aspetto centrale per migliorare la sicurezza e mantenere la fiducia nei vaccini da parte della popolazione, elemento cruciale

per raggiungere un livello di copertura vaccinale ottimale e ridurre la frequenza di malattie prevenibili.

Il monitoraggio degli eventi avversi dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, definito "sorveglianza post-marketing", rappresenta una componente essenziale delle strategie di vaccinazione. I sistemi di sorveglianza e monitoraggio hanno lo scopo di fornire tempestivamente informazioni che consentano una continua valutazione della sicurezza di un dato vaccino nella popolazione studiata. Inoltre questi sistemi devono fornire agli utenti informazioni aggiornate sugli eventi avversi e le controindicazioni nonché supporto allo sviluppo di procedure volte a garantire la sicurezza dei programmi di immunizzazione.

Nonostante i diversi esempi nazionali e internazionali di sistemi di sorveglianza e monitoraggio post-marketing dei vaccini, secondo quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, soltanto il 35% di 192 Paesi ha un sistema di monitoraggio degli eventi avversi a vaccini (AEFI) adeguatamente funzionante. Sarebbe necessario, pertanto, individuare delle strategie mirate a migliorare l'efficacia del monitoraggio quali: interventi di sensibilizzazione di tutti i soggetti tenuti alla segnalazione delle reazioni avverse attraverso la definizione di protocolli operativi e il reporting periodico; l'accertamento dell'incidenza reale nella popolazione dei vaccinati, tramite il record linkage, condotto "incrociando" i due archivi anagrafe vaccinale e dimissioni ospedaliere; il follow-up dei casi con reazione avversa grave; l'introduzione dei benchmark globali di sistemi di reporting spontanei. Altrettanto opportune sono, inoltre, strategie in grado di aumentare la sensibilità dei sistemi di sorveglianza attivi e passivi, quali: la distribuzione, dopo la vaccinazione, di moduli contenenti informazioni sugli AEFI e istruzioni su come segnalare eventuali reazioni che abbiano esitato in un trattamento medico nelle quattro settimane successive alla vaccinazione; lo sviluppo di un sistema attivo basato su ospedali pediatrici sentinella in parallelo con la sorveglianza passiva; l'utilizzo di un sistema di self-reporting attraverso internet; il collegamento dei registri vaccinali elettronici (EIR) con i dati relativi ai ricoveri ospedalieri e alle prestazioni ambulatoriali.

La sfida più grande è rappresentata dalla possibilità di raggiungere dimensioni

delle popolazioni grandi abbastanza da poter identificare in maniera affidabile eventi rari o la complessità dei diversi modelli internazionali di esposizioni sequenziali ai vaccini e i loro rispettivi effetti. Una valutazione del rischio affidabile può essere realizzata in modo ottimale, e di fatto anche finanziata, nell'ambito degli studi di sicurezza post-marketing collegando grandi database con i dati sanitari della popolazione attraverso la collaborazione internazionale.

Per quanto concerne la programmazione di azioni efficaci finalizzate ad ottenere adeguati livelli di copertura vaccinale, secondo quanto emerge dalle raccomandazioni della "Community Preventive Services Task Force Findings", le strategie perseguibili sono raggruppabili sinteticamente in 3 sottogruppi: facilitazione dell'accesso ai servizi vaccinali; aumento della domanda da parte della comunità; interventi di sensibilizzazione, formazione, informazione e feedback attivo per i professionisti sanitari.

Le anagrafi vaccinali informatizzate, che permettano operazioni di rilevamento dati (ritardatari, inadempienti) ma anche di progettare adeguatamente gli interventi necessari, rappresentano un elemento chiave e di prioritaria importanza per aumentare la copertura vaccinale, data la dimostrata efficacia nell'aumentare le coperture vaccinali di interventi come la chiamata attiva alla vaccinazione, il sollecito di chi non si presenta, e i sistemi di promemoria per gli operatori sanitari. Attualmente la situazione italiana in merito alla presenza di anagrafi vaccinali informatizzate è ancora varia: 14 regioni sono dotate di anagrafe vaccinale computerizzata (contro le 8 Regioni del 2007) e, di queste, 7 utilizzano un medesimo software; l'83% delle Aziende Sanitarie Locali sono provviste di registri informatizzati (contro il 70% del 2007). Nonostante i dati indichino un'importante implementazione negli ultimi anni, la capacità di monitorare il tasso di copertura vaccinale nel nostro Paese appare ancora limitata - solo 4 Regioni sono attualmente in grado di ottenere dati in tempo reale - ed ulteriori sforzi dovranno essere messi in atto.

La creazione di un unico sistema di anagrafe vaccinale a livello Nazionale, che permetta di poter usufruire di un unico registro, garantirebbe un maggiore confronto della casistica e dei risultati tra le varie regioni. Anche se attualmente questa ipotesi

non appare ancora realizzabile, sarebbero auspicabili sforzi, sia a livello centrale che da parte dei diversi decision maker e stakeholder regionali, il più possibile rivolti ad armonizzare la tipologia di dati raccolti (la struttura e le variabili chiave dei software dedicati alle anagrafi vaccinali), come indicato già nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2005-2007. L'integrazione di tali dati consentirebbe, infatti, non soltanto di avere un quadro dettagliato della situazione italiana in ambito di vaccinazione anti-meningococco B, ma anche di poter attuare strategie efficaci volte a ridurre i rischi provenienti dalla mancata vaccinazione e migliorare il livello di copertura vaccinale.

Infine, estremamente evidente nell'ambito delle vaccinazioni è l'importanza dell'empowerment del cittadino e della comunità, attraverso specifici programmi di formazione, rivolti sia ai cittadini che agli operatori sanitari. Una corretta comunicazione, che aumenti la fiducia da parte dei cittadini, implica l'illustrazione sia dei benefici che dei rischi connessi alla vaccinazione nonché dei rischi connessi alla non adesione alla vaccinazione o al ritardo della stessa, con modalità comunicative deguate all'audience cui ci si rivolge. La piena consapevolezza dell'importanza della vaccinazione per il singolo e la comunità, fondamentale ai fini di una piena e cosciente partecipazione dei cittadini nell'ambito delle vaccinazioni, è resa oggi ancora più urgente da fenomeni quali il passaggio in alcune Regioni italiane dall'obbligatorietà dei vaccini all'adesione consapevole a la diffusione di un sentimento di diffidenza nei confronti della vaccinazione, esasperato dall'insistenza di movimenti anti-vaccinazioni. Ad alimentare tale sentimento, contribuiscono sempre più spesso le informazioni, totalmente fuorvianti per l'opinione pubblica, diffuse in maniera incontrollata tramite i nuovi strumenti di comunicazione (internet in primis), pur non adeguatamente supportate da evidenze scientifiche. In tale contesto gli operatori sanitari devono quindi impegnarsi in una "comunicazione personalizzata", in modo da identificare i cittadini particolarmente predisposti a ricercare informazioni online che potrebbero essere inaffidabili e fuorvianti. Tuttavia, essendo nel contempo il web un importante facilitatore di comunicazione, è auspicabile un aumento della consapevolezza

nei decisori circa l'imprescindibilità di tale strumento nel passaggio comunicativo, la sua necessità per il contesto sanitario e la sua utilità per implementare strategie comunicative efficaci, promuovendo la creazione di canali istituzionalizzati e controllati. A loro volta, i cittadini, adeguatamente informati e guidati,

potranno contribuire a svolgere con successo un ruolo attivo nella promozione della propria salute e di quella della collettività, come si evince da esperienze quali la campagna per la vaccinazione anti-meningococco lanciata nel 2004 dal Movimento Italiano Genitori (MOIGE).

Bibliografia

- [1] Sáfadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Dec;10(12):1717-30.
- [2] Alfonsi V, D'Ancona F, Giambi C et al.; Regional Coordinators for Infectious Diseases and Vaccinations. Current immunization policies for pneumococcal, meningococcal C, varicella and rotavirus vaccinations in Italy. *Health Policy*. 2011 Dec;103(2-3):176-83.
- [3] Ministero della Salute - Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile on line al sito: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf> (ultimo accesso 27/12/2012).
- [4] Panatto D, Amicizia D, Lai PL et al. Neisseria meningitidis B vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Sep;10(9):1337-51 PubMed PMID: 21919622.
- [5] Taha MK, Deghmane AE. New recombinant vaccines for the prevention of meningococcal B disease. *Vaccine: Development and Therapy* 2012;2:15-22.
- [6] Options for the future of Meningococcal B Vaccine (MeNZB) in the Childhood Immunisation Schedule. Disponibile on line al sito <http://www.health.govt.nz/publication/options-future-meningococcal-b-vaccine-menzb-childhood-immunisation-schedule> (ultimo accesso 20/12/2012).
- [7] Arnold R, Galloway Y, AMcNicholas A et al. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine* 29 (2011) 7100– 7106 - Halperin SA, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012 May 30;30.
- [8] Reed G, Galindo MS. Cuba's National Immunization Program Disponibile on line al sito: http://www.medicc.org/mediccreview/articles/mr_56.pdf (ultimo accesso: 9 gennaio 2013).
- [9] Jackson C, Lennon D, Wong S, et al. Antibody persistence following MeNZB vaccination of adults and children and response to a fourth dose in toddlers. *Arch Dis Child*. 2011 Aug;96(8):744-51.
- [10] Sotolongo F, Casanueva GV, Fajardo E, et al. Cuban meningococcal BC vaccine: experiences and contributions from 20 years of application. *MEDICC Rev* 2007 ; 9 : 16 – 22. Disponibile on line al sito: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=6> Ultimo accesso 20/12/2012).
- [11] Caron F, Delbos V, Houivet E et al. Evolution of immune response against Neisseria meningitidis B:14:P1.7,16 before and after the outer membrane vesicle vaccine MenBvac. *Vaccine*. 2012 Jul 20;30(34):5059-62.
- [12] Regione Calabria. Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza, Dipartimento di Prevenzione. Manuale regionale - Linee guida per la effettuazione delle vaccinazioni. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/calabria.pdf> (Ultimo accesso: 11 gennaio 2013).
- [13] EMA, 2012. Disponibile on line al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf (ultimo accesso: 27/12/2012).
- [14] European Commission, 2013. Disponibile on line al sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ultimo accesso 19/05/2013).
- [15] Gazzetta Ufficiale n. 194 del 20 agosto 2013, Decreti e delibere di altre autorità - Agenzia Italiana del Farmaco; Determina 29 luglio 2013 Classificazione del medicinale per uso umano «Bexsero», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 698/2013). (13A06868) Pag. 70.
- [16] Novartis Vaccines. Bexsero® Summary of Product Characteristics, 2013, disponibile on line al sito http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_en.pdf.
- [17] 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 Feb 8;307(6):573-82. PMID: 22318278.
- [18] Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A; for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (MenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013 Jan 11. doi:pii: S0140-6736(12)61961-8. 10.1016/S0140-6736(12)61961-8.
- [19] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (MenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.
- [20] Specchia ML, Capizzi S, Malaj A, Valerio L, La Torre G, Ricciardi W. Aspetti organizzativi relativi all'introduzione di Prevenar13® nel contesto di cura italiano. In *Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13*. *IJPH* 2010;7(2 Suppl.1):S46-60.
- [21] Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_543_allegato.pdf (Ultimo accesso: ottobre 2012).
- [22] Conforti G, De Fabrizio L, Ferrando A, Ghinelli G, Semprini G, Associazione Pediatri Extraospedalieri Genovesi (APEG). Ruolo del pediatra nelle vaccinazioni. Disponibile online: <http://www.apel-pediatri.it/relazioni/Ruolo%20del%20Pediatra%20nelle%20vaccinazioni1.rtf> (Ultimo accesso: ottobre 2012).
- [23] Associazione Pediatri in Gruppo - APEG. Progetto Salute-Infanzia. Disponibile online: http://www.apeg.it/apeg/Normative/Allegato_L.pdf (Ultimo accesso: ottobre 2012).
- [24] Regione Veneto. Legge Regionale N.7 del 23 marzo 2007: sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva. Disponibile online: <http://bur.regione.veneto.it/BurServices/Pubblica/DettaglioLegge.aspx?id=196236> (Ultimo accesso: ottobre 2012).
- [25] Valsecchi M, Russo F. Valutazione dell'evoluzione degli obiettivi e delle modalità operative e comunicative delle attività vaccinali nella regione Veneto. Venezia, SItI 3-6 ottobre 2010. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/10-1-2011/2010%20Venezia%20SITI%20sospensione%20obbligo%20Valsecchi.pdf> (Ultimo accesso: ottobre 2012).
- [26] Bartolozzi G, Chiamenti G, Tozzi AE. Manuale delle vaccinazioni. Cuzzolin, 2009.
- [27] Cohen R, Levy C, Bechet S, Elbez A, Corrad F. [How pediatricians and GP consider the implementation of meningococcal B vaccination in France?]. [Article in French] *Arch Pediatr*. 2012;19(12):1379-85.
- [28] AIFA. Bollettino d'informazione sui farmaci. 2008;XV(2):72-74.
- [29] Waldman EA, Luhm KM, Monteiro SAMG, de Freitas FRM. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. *Rev Saude Publica*. 2011 Feb;45(1):173-84.
- [30] Zanoni G, Berra P, Lucchi I, Ferro A, O'Flanagan D, Levy-Bruhl D, Salmaso S, Tridente G. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: Time for unifying efforts. *Vaccine* 27 (2009) 3376-3384.
- [31] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza post-marketing delle vaccinazioni nei primi 2 anni di vita (1999-2004). Comitato operativo Studio Hera. Rapporti ISTISAN 07/34.
- [32] Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals* 40 (2012) 393-397.
- [33] Spilker B. Guide to clinical trials. New York, NY: Raven Press; 1991.
- [34] Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, Manuel D. Vaccine and Immunization Surveillance in Ontario (VISION) - Using linked health administrative databases to monitor vaccine safety. *Vaccine* 30 (2012) 6115- 6120.
- [35] Tozzi AE. Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine* 2004;22(15-16):2091-5.
- [36] Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010. Novembre 2011.
- [37] Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA. La nuova legislazione di farmacovigilanza. Disponibile online: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0> (Ultimo accesso: novembre 2012).
- [38] Micheletti F, Moretti U, Tridente G, Zanoni G. Consultancy and surveillance of post-immunisation adverse events in the Veneto region of Italy for 1992-2008. *Human Vaccines* 7: Supplement, 234-239; January/February 2011; 2011 Landes Bioscience.
- [39] Dipartimento di Prevenzione. Regione Veneto ULSS 20. Verona. Disponibile online al sito: <http://prevenzione.ulss20.verona.it/canaleverde.html> (ultimo accesso: 29/01/2013).
- [40] Zanoni C, Micheletti F, Lucchi I, Frison G, Russo F, Tridente G. Un canale dedicato alla prevenzione e sorveglianza degli eventi avversi a vaccini. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 04/2009. 30-36.
- [41] Nash JQ, Chandrakumar M, Farrington CP, Williamson

- S, Miller E. Feasibility study for identifying adverse events attributable to vaccination by record linkage. *Epidemiol Infect* 1995;114(3):475-80.
- [42] Farrington P, Pugh S, Colville A, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995;345(8949):567-9.
- [43] Heijbel H, Jefferson T. Vaccine safety—improving monitoring. *Vaccine* 2001;19(17-19):2457-60.
- [44] Botham SJ, Poulos RG, McFarland KJ et al. Getting it right—the Australian Childhood Immunisation Register and immunisation rates in south-eastern Sydney. *Aust N Z J Public Health* 2004;28(1):68-71.
- [45] Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, et al. Invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2001: use of record linkage to explore associations between patients and disease in relation to future vaccination policy. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1283-91.
- [46] The community Guide - Increasing Appropriate Vaccination: Universally Recommended Vaccinations Disponibile on line al sito: <http://www.thecommunityguide.org/vaccines/universally/index.html> (ultimo accesso: 9 gennaio 2013).
- [47] Laroche JA, Diniz AJ. Immunisation registers in Canada: progress made, current situation, and challenges for the future. *Euro Surveill.* 2012 Apr 26;17(17).
- [48] Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults. A report on recommendations from the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-8):1-15.
- [49] Bollettino Epidemiologico Nazionale - Indagine sulle anagrafi vaccinali informatizzate, Volume 21, n°1. Disponibile on line al sito: <http://www.epicentro.iss.it/ben/2008/gennaio/1.asp> (Ultimo accesso: 10/01/2013).
- [50] Alfonsi V, et al Regional coordinators for infectious diseases and vaccinations. Immunisation registers in Italy: a patchwork of computerisation. *Euro Surveill.* 2012 Apr 26;17(17).
- [51] Wallerstein N. (2006), What is the evidence on effectiveness of empowerment to improve health? Copenhagen, Who Regional Office for Europe (Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>, December 2007).
- [52] WHO (1978), Declaration of Alma Ata, Geneva.
- [53] WHO (1986), Ottawa Charter for Health Promotion, Geneva.
- [54] WHO (1998), The Jakarta Declaration on Leading Health Promotion into the 21st Century, Geneva.
- [55] WHO (2005), The Bangkok Charter for Health Promotion in a Globalized World, Geneva; Il sistema sanitario e l'empowerment. Disponibile on line al sito <http://www.circolodidatticomagione.it/Monitor.pdf> (Ultimo accesso 24/1/2013).
- [56] Nairobi Declaration 2009 Disponibile on line al sito: http://www.unep.org/roa/Amcen/Amcen_Events/3rd_ss/Docs/nairobi-Declaration-2009.pdf (Ultimo accesso 24/1/2013).
- [57] Libro Bianco. Un impegno comune per la salute. Approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013, Commissione delle Comunità Europee, Bruxelles, 23.10.2007 Disponibile on line al sito <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2008-0477+0+DOC+XML+V0//IT> (ultimo accesso 24/1/2012).
- [58] Piano Sanitario Nazionale 2006-2008. Disponibile on line al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_507_allegato.pdf (Ultimo accesso 24/1/2013).
- [59] Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine* 2003;21(27-30):4105-17.
- [60] Lieu TA, McGuire TG, Hinman AR. Overcoming economic barriers to the optimal use of vaccines. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24(3):666-79.
- [61] May T. Public communication, risk perception, and the viability of preventive vaccination against communicable diseases. *Bioethics.* 2005 Aug;19(4):407-21.
- [62] Reluga TC, Bauch CT, Galvani AP. Evolving public perceptions and stability in vaccine uptake. *Math Biosci.* 2006 Dec;204(2):185-98.
- [63] Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm—an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine.* 2012 May 28;30(25):3778-89.
- [64] Linee Guida per la comunicazione on line in tema di tutela e promozione della salute, 2010 - Università Sapienza di Roma. Disponibile on line al sito: <http://www.salute.gov.it/dettaglio/dettaglioNews.jsp?id=1388&tipo=new> (Ultimo accesso 24/1/2013).
- [65] Siliquini R, et al. Surfing the Internet for health information: an Italian survey on use and population choices. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011 Apr 7;11(1):21 - Betsch C. et al. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. *Vaccine.* 2012 May 28;30(25):3727-33.
- [66] Poscia A, et al. Availability and quality of vaccines information on the Web: a systematic review and implication in Public Health]. *Ann Ig.* 2012 Mar-Apr;24(2):113-21.
- [67] Betsch C. et al. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. *Vaccine.* 2012 May 28;30(25):3727-33.
- [68] Shimp L. Strengthening Immunization Programs:

- The Communication Component. Published by the Basic Support for Institutionalizing Child Survival Project (BASICS II) for the United States Agency for International Development. Arlington, Virginia, May 2004. Disponibile online al sito: <http://www.savic.ac.za/backend/docs/Strengthening%20immunisation%20programmes.pdf>. Ultimo accesso: novembre 2012.
- [69] Douglas S. et al Improving Childhood Vaccination Rates *N Engl J Med* 2012, 366;5: 391-393.
- [70] Giunta della Provincia Autonoma di Trento, 2004. Linee guida programmatiche di legislatura in materia di politiche per la salute. Disponibile online al sito: http://www.giunta.provincia.tn.it/binary/pat_giunta_09/XIII_legislatura/salute_linee_guida.1246269841.pdf. (Ultimo accesso 25.07.2011).
- [71] MOIGE. Campagna contro la meningite "Meningite. Genitori e pediatri: per le ASL bimbi di serie A e B." Conferenza Stampa, Roma, 10 settembre 2004. Disponibile online al sito: <http://www.genitori.it/cgi-bin/download/cartella%20stampa%20meningite%20in%20pdf.pdf>. Ultimo accesso: novembre 2012.



Analisi etica in un processo di HTA del vaccino antimeningococco B

Maria Luisa Di Pietro

INTRODUZIONE

I programmi di HTA hanno come scopo di supportare - sulla base di accurati criteri di appropriatezza - l'introduzione di nuove tecnologie nei differenti sistemi sanitari, cercando di arginare logiche improntate al solo perseguimento del progresso [1]. Nel caso dei vaccini, invece, una loro valutazione in seno a un processo di HTA risulterebbe di segno opposto: a causa della diffusa "diffidenza" da parte dell'opinione pubblica, tale valutazione è finalizzata all'incoraggiamento - piuttosto che alla riduzione - dell'implementazione di nuove vaccinazioni.

La comunità scientifica è, d'altra parte, concorde nel riconoscere nei vaccini uno dei grandi successi della medicina moderna: la riduzione della morbosità e della mortalità conseguente alle vaccinazioni è considerato uno dei grandi traguardi della salute pubblica. Va, infatti, evidenziato che: 1. le vaccinazioni, comprese quelle raccomandate, offrono la garanzia di un bilancio rischi/ benefici positivo con pericoli di solito modesti per la salute soprattutto nel caso dei preparati più recenti che vengono sottoposti ad una serie di trial clinici controllati che ne garantiscono sicurezza ed efficacia. Inoltre, il numero di decessi prevenuti dalle vaccinazioni cresce regolarmente, mentre un numero elevato di persone muore proprio perché non vaccinato; 2. le vaccinazioni, anche quelle più costose e innovative, offrono la garanzia di un bilancio costi/benefici positivo, se si confrontano i costi relativi a queste pratiche con i costi diretti sanitari (assistenza sanitaria; trattamenti farmacologici; eventuale ricovero ospedaliero) e non sanitari (sofferenza; dolore; dipendenza) e indiretti (perdita di giornate lavorative o di scuola) nel caso che insorga la corrispondente malattia [2] [3]. È, infine, da sottolineare il valore sociale delle vaccinazioni, che non sono

fine a se stesse. Attraverso il meccanismo di herd immunity, si persegue - infatti - il duplice obiettivo di salvaguardia di chi si sottopone alla vaccinazione e di "tutela" della restante popolazione.

Qualsiasi considerazione sulle questioni etiche relative all'uso di un vaccino non può, quindi, non tenere conto anche del quadro problematico in cui è inserito ogni discorso sul suo eventuale uso. Di seguito la valutazione etica del vaccino anti-meningococco B (MenB).

METODOLOGIA

Che nell'ambito di un processo di HTA sia - poi - compresa anche l'analisi etica è oramai un dato acquisito [4] [5]. Non si tratta, infatti, di valutare solo la sicurezza, l'efficacia e l'impatto economico di una tecnica, ma anche le sue ricadute in termini di rispetto della dignità e delle libertà personali nonché dell'equità nei trattamenti.

I processi di elaborazione delle valutazioni etiche nei programmi di HTA possono - però - diversificarsi a seconda sia del variare di fattori "contestuali" (per es., il tipo di tecnologia da valutare, lo scopo perseguito attraverso la valutazione, il ruolo dell'agenzia di HTA) sia, e soprattutto, dell'approccio (teorico-pratico) impiegato, non essendovene, allo stato corrente, uno, per così dire, "universalmente" condiviso [6]. Diversamente, infatti, dagli altri ambiti di valutazione, laddove le varie analisi possono essere effettuate con metodi e criteri abbastanza condivisi tra i diversi Paesi o le varie agenzie di HTA, le valutazioni etiche sono sempre in relazione all'approccio delle diverse scuole di pensiero presso cui vengono elaborate [7].

Per la valutazione etica del vaccino anti-meningococco B (MenB), si fa riferimento a un approccio che, fondato sul riconoscimento

dell'essere e della dignità della persona umana come valori assoluti [8], prevede uno schema di analisi suddiviso in tre momenti, quasi a formare i vertici di un ipotetico triangolo [9]:

- il primo punto (vertice A) riguarda l'esposizione del fatto biomedico, ossia la raccolta dei dati (fase conoscitiva);
- il secondo punto (vertice B) fa riferimento all'approfondimento del significato antropologico-filosofico-valoriale (fase valutativa). Si tratta, in altre parole, di valutare come l'introduzione e l'impiego della tecnologia in questione - in questo caso il vaccino anti-meningococco B (MenB) - si rapporti con il bene integrale della persona. Ne consegue che la difesa della vita fisica, la promozione della salute e della qualità di vita, il rispetto delle scelte libere e responsabili, la ricerca del bene comune, sono valori fondanti e gerarchizzati tra di loro;
- il terzo punto è relativo all'elaborazione del parere etico conclusivo (vertice C), nel quale far emergere sinteticamente anche le eventuali problematicità di tipo etico di cui i decision-makers dovrebbero tener conto, allorché venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia oggetto di studio (fase prescrittiva).

Fase conoscitiva

La *Neisseria meningitidis* è la causa maggiore di meningite batterica e di setticemie fulminanti. A causa della rapidità del suo esordio, la malattia meningococcica è associata a letalità significativa e a gravi sequele che compromettono la qualità della vita anche per lunghi periodi, nonostante la disponibilità di antibiotici e di terapie intensive [10] [11]. La malattia può comportare anche gravi complicanze (danni neurologici permanenti, perdita dell'udito e della vista, della capacità di comunicare e di apprendere, etc.).

La malattia meningococcica, che ha un'incidenza compresa tra lo 0,2 e il 14/100.000 nei Paesi industrializzati [12] con un tasso più alto nei bambini e negli adolescenti, è causata da uno dei cinque maggiori sierogruppi (A, B, C, W135, e Y). Il controllo si è - allora - focalizzato sulla prevenzione attraverso l'immunizzazione a

seguito della disponibilità di vaccini diretti verso i 4 sierogruppi A, C, W135 e Y [13] [14]. Vaccini glicoconiugati quadrivalenti anti-meningococco (A,C,W-135,Y) sono stati approvati per gruppi di pazienti di tutte le età [15] [16].

A seguito del successo dell'implementazione della vaccinazione contro il sierogruppo C, il sierogruppo B è adesso la causa più seria di malattia meningococcica in Europa e in altri continenti, con un importante carico sanitario [17]. La preparazione di un vaccino contro il sierogruppo B del meningococco non è stata - però - semplice perché ha richiesto di superare un importante ostacolo: il polisaccaride capsulare contiene, infatti, residui di acido sialico in comune con le cellule neurali umane e non viene - pertanto - riconosciuto come estraneo dal sistema immunitario umano in base al meccanismo della tolleranza verso gli antigeni self. Ne conseguirebbero non solo un'eventuale scarsa immunogenicità, ma anche il rischio di una risposta autoimmune.

I primi tentativi di immunizzazione contro il sierogruppo B hanno portato all'utilizzo di vaccini outer membrane vesicles (OMV), creati per combattere specifici gruppi clonali in Nuova Zelanda, Norvegia e Cuba, ma poco efficaci nella protezione contro i sottotipi eterologhi del sierogruppo B [18].

Se a questo si aggiunge la molteplicità delle variabili del sierogruppo B, si può capire la necessità non solo di trovare una formulazione unica per prevenire la malattia causata da diversi sottotipi, ma anche di mettere a punto una tecnica innovativa che ovviasse all'assenza di un antigene capsulare utilizzabile. E' quanto avvenuto con il ricorso alla tecnica Reverse vaccinology che ha portato alla messa a punto del vaccino antimeningococco B (MenB).

Il vaccino include tre antigeni proteici [1. proteina legante il fattore h (fHbP), che consente la sopravvivenza batterica nel siero; 2. Adesina A di *Neisseria* (NadA) che promuove l'aderenza alle cellule epiteliali umane; 3. antigene legante l'eparina di *Neisseria* (NHBA) che aumenta la resistenza dei batteri nel siero], combinati con le vescicole OMV del ceppo Men B NZ 98/254 [19] [20].

Fase normativa

a. IL RAPPORTO RISCHI/BENEFICI. La vita fisica è il valore fondamentale dell'essere umano, sebbene non ne esprima tutta la

ricchezza: da qui l'importanza del suo rispetto al fine di giudicare l'eticità dell'impiego di un qualsiasi trattamento. Tale rispetto va inteso non solo nel senso dell'evitare di procurare danni alla persona, ma anche nel senso della promozione della sua salute. Bisogna, quindi, valutare - da una parte - l'indicazione clinica di un trattamento avvalendosi del supporto dei dati di trial clinici randomizzati controllati (RCTs) o di studi di metanalisi, e - dall'altra - analizzare il rapporto rischi/benefici prevedibili.

Il programma di sviluppo clinico a supporto dell'uso di MenB ha messo in evidenza che il vaccino, la cui efficacia viene predetta con il test hSBA e con il MATS, è altamente immunogenico a partire dai due mesi di età nei lattanti, bambini, adolescenti, adulti.

Gli studi clinici, eseguiti soprattutto in età pediatrica, ne hanno dimostrato la immunogenicità e la tollerabilità se somministrato sia a 2,4 e 6 mesi o a 2, 3 e 4 mesi di età anche contemporaneamente alle vaccinazioni di routine e senza alcuna interferenza con questi ultime [21] sia in due dosi a distanza di almeno un mese negli adolescenti [22]. La maggiore concentrazione di casi di malattia meningococcica nel primo di vita ha portato - poi - ad individuare questa fase come il periodo privilegiato di somministrazione vaccinale, con una quarta dose (booster) a 12 mesi per rafforzare la memoria immunitaria nel bambino.

L'assenza di interferenza con la contemporanea somministrazione di vaccini di routine potrebbe facilitare la copertura immunitaria dei bambini nel primo anno di vita, anche se vi è stata una maggiore reattività in caso di associazione: nello studio di Vesikari e coll - infatti - il 77% (1912 of 2478) dei bambini, a cui è stato somministrato il MenB con i vaccini di routine, ha presentato febbre anche più elevata di 38.5°C, contro il 45% (295 of 659) e 47% (228 of 490) dei bambini che hanno ricevuto - rispettivamente - solo vaccinazioni di routine o MenC. [23]. Tale reattività tende a decrescere con l'età dall'infante al bambino all'adolescente [24].

Sono, infine, da segnalare, due casi (di cui solo uno confermato) di malattia di Kawasaki in bambini vaccinati con MenB. Pur non essendo chiara la dinamica dell'associazione tra vaccinazione e insorgenza della malattia di Kawasaki, viene sottolineata la necessità di un'attenta sorveglianza post-vaccinale,

migliorando le tecniche diagnostiche e implementando la consapevolezza di questa patologia [25].

b. IL RISPETTO DELLA AUTONOMIA DEL PAZIENTE. Rispettare l'autonomia del paziente significa consentirgli di scegliere quanto sia più indicato per il miglioramento della sua condizione e qualità di vita. Questo richiede un adeguato processo comunicativo all'interno del quale offrire le informazioni necessarie e rilevare il consenso, cercando nel contempo di rimuovere tutti gli ostacoli che impediscono tale espressione di autonomia e motivando il paziente ad aderire al trattamento proposto.

Per essere esaustiva e portare all'espressione consapevole del consenso, l'informazione deve soddisfare alcuni requisiti: la qualità; la comprensione; la libertà e la capacità decisionale del paziente [26]. Di conseguenza, perché il consenso sia eticamente (oltre che giuridicamente) valido è necessario che sia informato, attuale, consapevole e inserito all'interno di un processo comunicativo come quello che si realizza nella relazione medico-paziente.

La questione della rilevazione del consenso ai fini delle vaccinazioni - soprattutto laddove si stia cercando di passare da un regime di obbligatorietà ad un regime di adesione consapevole - è riconducibile in gran parte a quelle generali del consenso informato ai trattamenti sanitari, con alcune differenze dal momento che il contesto è preventivo:

1. la dimensione di massa che tipicamente accompagna la somministrazione di vaccini non deve indurre i medici ad acquisire il consenso in modo frettoloso e approssimativo, né a somministrare gli stessi in maniera distratta, senza valutare con estrema attenzione tutte le implicazioni, incluse quelle dipendenti da particolari condizioni fisiche, mentali e anche ambientali che possono determinare risposte differenti da quelle usuali. Pertanto, anche in ragione della giovane età dei pazienti e della tutela del loro migliore interesse è quanto mai opportuno che la sua somministrazione sia sempre preceduta da un colloquio personalizzato, che prenda in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento;
2. le odierne politiche sanitarie sulla immunizzazione preventiva sono

organizzate, nei Paesi occidentali, fondamentalmente attorno a tre strategie: 1. l'obbligatorietà di alcuni vaccini e la raccomandazione di altri; 2. la raccomandazione, accompagnata da una adeguata offerta del servizio e da incentivi e informazione; 3. l'assenza di sanzioni per la mancata immunizzazione preventiva, ma la contestuale necessità di un certificato di vaccinazione per l'ammissione a scuola dei bambini (per quanto riguarda l'Italia, tale strategia viene - al momento - attuata solo nella Regione Veneto) . Ora, in un'epoca in cui la pratica della medicina risulta essere sempre più scandita dal principio di autonomia e dalle istanze di libertà nella gestione della salute, è stato forse inevitabile che si sia prodotto un intenso dibattito giuridico, medico-legale ed etico [27] [28] sulla opportunità di mantenere alcune vaccinazioni obbligatorie, in quei Paesi che ancora le prevedono. Tutto ciò ha, purtroppo, generato l'errata convinzione che i vaccini obbligatori sono "più importanti", efficaci e sicuri, mentre quelli raccomandati sono di secondaria importanza, scarsamente efficaci e poco sicuri.

Di conseguenza, a fronte della previsione del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 di sospendere - in Italia - in modo graduale l'obbligo vaccinale per passare all'adesione consapevole, si richiede un capillare intervento informativo e formativo con il coinvolgimento non solo dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale, di cui al capitolo dedicato alle implicazioni organizzative, ma anche di varie agenzie educative.

Le riflessioni, riportate qui di seguito, cercano di evidenziare i presupposti teorici del passaggio da un regime di obbligatorietà all'adesione consapevole, ben consci delle difficoltà attuative data organizzazione sanitaria e la mancanza di campagne di educazione sanitaria a partire dalla scuola.

L'esercizio dell'autonomia richiede, da una parte, chiarezza sull'oggetto della scelta (dimensione conoscitiva) e dall'altra di farsi carico delle proprie scelte (dimensione della responsabilità). Parlando di responsabilità, si viene ad evidenziare la dimensione morale (e - quindi - educabile) del pas-saggio

dall'obbligatorietà alla libera scelta. In altre parole, si rende necessario il passaggio da una concezione normativa (l'obbligatorietà) dell'etica o "etica della terza persona" ad una concezione virtuosa (la adesione consapevole) dell'etica o "etica della prima persona [29].

Volendo estremizzare le due concezioni - la concezione normativa e la concezione virtuosa -, si potrebbe affermare che la logica vaccinale sia stata sempre improntata ad un'etica della terza persona come risulta evidente dalle motivazioni adottate in suo sostegno [30].

La prima motivazione fa propria la teoria della "riduzione del danno": una malattia contagiosa può provocare danni anche non intenzionali ad altri e questo rischio può essere ridotto da un vaccino, se disponibile. E, poiché vi è l'obbligo morale di non causare danno ad altri attraverso azioni o omissioni, vi è anche l'obbligo di ridurre il rischio di causare danno ad altri attraverso la vaccinazione. Chi obietta a questa motivazione, rileva non solo che molti sono solo vittime della malattia, ma anche che il danno ad altri non dipende dalla loro responsabilità.

La seconda motivazione muove dal terzo imperativo categorico di Kant - "Agisci in modo che la tua volontà possa istituire una legge universale" -: ne consegue che ciascuno deve contribuire al bene della società di cui fa parte anche attraverso le vaccinazioni e l'immunizzazione della popolazione. Chi obietta a questa motivazione, rileva che la previsione di un obbligo è lesiva dell'autonomia del soggetto anche perché - qualora egli rifiutasse di partecipare ad un programma vaccinale - bisognerebbe prevedere sanzioni che ne limiterebbero ancor di più la libertà di scelta.

Una scelta consapevole deve, invece, fare riferimento alla ricerca del bene globale della persona (il bene della vita umana nella sua globalità e complessità). È un'etica di impronta aristotelica, secondo la quale l'uomo virtuoso "giudica rettamente ogni cosa, ed in ognuna a lui appare il vero (...) forse l'uomo di valore si distingue per il fatto che vede il vero in ogni cosa, in quanto ne è regola e misura" [Etica nicomachea (III, 4, 1113 a 28-32)].

Un percorso appropriato per passare dall'etica della terza persona all'etica della prima persona è una nuova lettura dell'etica della responsabilità secondo l'interpretazione di Hans Jonas [31]. Si fa riferimento, in questo caso, alla responsabilità "dei padri verso i figli", un dovere non reciproco che si riconosce e

si pratica spontaneamente. Per Jonas, infatti, l'origine della responsabilità non è la relazione tra adulti autonomi quanto piuttosto con chi è in condizioni di maggiore fragilità (i "figli") e necessita di protezione. L'attenzione dei genitori per i figli è, allora, l'archetipo dell'azione responsabile che non muove dall'ottemperanza di norme e principi, ma è radicato nella natura di ciascun essere umano.

L'etica della responsabilità permette, quindi, di rafforzare le motivazioni alla base delle scelte. Al contrario, con la concezione normativista, si corre il rischio di trasformare l'etica in un insieme di obblighi e divieti in funzione di un obiettivo che, per quanto buono, risulta sempre parziale, limitato e limitante e sul quale sarebbe sempre legittimo l'interrogativo, da parte del soggetto agente, sul valore del suo compimento. Nell'ottica della "etica della terza persona", la medicina vaccinale corre, allora, il rischio di diventare un complesso di obblighi e proibizioni, che possono esacerbare il conflitto con le istanze di autonomia del soggetto, le "frustrazioni" del percepirsi uno "strumento" per il bene della società o, ancora, le demotivazioni nei confronti della propria salute e di quella dei figli.

Una medicina preventiva (anche vaccinale) ispirata all'etica della responsabilità sarebbe, in-vece, in grado di favorire l'acquisizione di attitudini morali (virtù) - questa è la novità rispetto al pensiero di Jonas - che permettono lo sviluppo della persona verso una "etica della prima persona" in vista della realizzazione, in generale, del proprio bene e, nel caso particolare, di quello che - come ebbe già modo di osservare Cartesio - è il "maggiore" dei propri beni: la salute. Muovendo da questa prospettiva, l'obbligatorietà della vaccinazione sarebbe superflua. Deve essere ben chiaro, però, che il passaggio dall'obbligatorietà all'adesione consapevole richiederà molto tempo e specifici interventi di educazione sanitaria diretti a tutta la popolazione, per cui è bene - nel frattempo - implementare il regime attuale con particolare attenzione al processo informativo.

Di conseguenza, in sede di acquisizione di consenso per il vaccino MenB, l'esplicitazione dei benefici e dei possibili rischi relativi all'impiego dei vaccini raccomandati e della loro doverosità della loro somministrazione ai fini della promozione della salute sia individuale sia collettiva, deve essere fatta oggetto di

chiarimento da parte dei pediatri di libera scelta o dei medici di medicina generale.

d. LA RICERCA DEL BENE COMUNE: UNA QUESTIONE DI GIUSTIZIA. Un ulteriore elemento per valutare l'eticità dell'uso di un determinato trattamento è che esso sia in linea/compatibile con un'allocazione delle risorse sanitarie "equa", ossia realizzata secondo giustizia. La limitatezza dei budget, dei quali gli odierni sistemi sanitari dispongono per far fronte ai crescenti bisogni assistenziali, impone infatti una considerazione sempre maggiore delle dinamiche allocative. In questo senso, l'impiego di un farmaco che, per esempio, presenti un saldo negativo tra costi e benefici va valutato negativamente da un punto di vista etico, in quanto sottrarrebbe risorse "preziose" al sistema sanitario, risorse che potrebbero invece ricevere una differente destinazione.

Va precisato inoltre che, qui, la giustizia è intesa - stante la molteplicità delle sue possibili declinazioni - nel senso del "riconoscere" ad ogni essere umano ciò che gli spetta "oggettivamente", ciò che gli è dovuto "per natura". Più in particolare, essa trova realizzazione nella socialità e nella solidarietà e nella ricerca del bene di tutti attraverso il bene di ciascuno, senza essere subordinata né a un principio di libertà individuale, né di utilità, né di eguaglianza [32,33].

Per quanto riguarda le vaccinazioni, è da mettere - innanzitutto - in evidenza il loro valore sociale dal momento che non sono mai fini a se stesse, ma perseguono due scopi pratici inscindibili l'uno dall'altro: la salvaguardia di chi vi si sottopone e la tutela di coloro che circondano il soggetto, i quali sarebbero altrimenti esposti al rischio di contagio [33]. E' quanto si verificherebbe anche con il ricorso a MenB nel bambino e nell'adolescente. Innescando il benefico effetto di herd immunity, si ridurrebbe, infatti, l'incidenza della malattia meningococcica da sierogruppo B non solo nella popolazione vaccinata, ma anche in quella non vaccinata.

Inoltre, dal momento che l'analisi economica mette in evidenza che la vaccinazione con il MenB è una strategia costo-efficace per la popolazione infantile e adolescenziale rispetto all'alternativa della non-vaccinazione e secondo determinati scenari, il suo impiego va considerato in linea con un'equa allocazione delle risorse sanitarie. Nella valutazione costo-efficacia, vanno computati - accanto ai costi

diretti sanitari e non sanitari e ai costi indiretti - anche quei costi (in termini di dolore, disabilità e sofferenza) che - seppur non quantificabili, in prima istanza, da un punto di vista economico - possono comunque pesare sulla spesa complessiva.

Ciò su cui occorrerebbe, poi, vigilare è la possibilità di un uguale accesso al vaccino da parte dei soggetti considerati, nel senso che i sistemi sanitari dovrebbero garantire un'equa erogazione del vaccino anche in senso geografico. E non potrebbe essere altrimenti, dal momento che tra gli obiettivi del piano Nazionale Vaccinale 2012-2014 in Italia vi è proprio "il raggiungimento e il mantenimento nei nuovi nati e negli adolescenti (11-18 anni) di coperture vaccinali uguale o superiore al 95% per la vaccinazione antimeningococcica". Ora, anche se è vero che tra le vaccinazioni attivamente offerte vi è per ora il MenC, ciò non esclude l'inserimento anche del MenB che andrebbe a coprire proprio quel sierogruppo attualmente più diffuso per mancata immunizzazione.

Fase prescrittiva

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che:

- l'impiego del vaccino MenB sembra offrire la garanzia di un rapporto favorevole tra rischio e beneficio per il bambino nel primo anno di vita e nell'adolescente, anche se è necessario vigilare in modo adeguato sugli eventuali eventi avversi soprattutto nel caso in cui si opti per la somministrazione contemporanea con le vaccinazioni di routine a motivo della maggiore reattività emersa nel corso dei RCT;
- se - da una parte - la rilevazione del consenso relativo alla sua somministrazione non presenta problematiche diverse da altri trattamenti sui minori (con l'accortezza della ricerca dell'assenso nel caso dell'adolescente), dall'altra è da ricordare la centralità della formazione e della comunicazione in caso di interventi preventivi come quelli vaccinali. Dato l'elevato valore medico-scientifico e sociale delle vaccinazioni, esse risulterebbero - infatti - "moralmente doverose" (una responsabilità morale) in quanto strumenti utili nel cammino verso il bene "salute". Un'azione, in

cui tanto i genitori quanto chi governa rimangono aperti nel contempo al bene "salute" dell'individuo e al "bene" salute della comunità. Si tratta, d'altra part, di un bene costituzionalmente protetto: "La Repubblica tutela - recita l'art. 32 della Costituzione - la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti". Avere come obiettivo la realizzazione del bene "salute" nell'esercizio della responsabilità paterna rende necessari e alcune strategie e garanzie. Si tratta, ad esempio, del dovere delle autorità sanitarie di: dare ai genitori un'informazione adeguata ed esaustiva sui vantaggi e sui rischi dell'immunizzazione preventiva; formare il personale sanitario preposto all'educazione alla salute; offrire gratuitamente i vaccini; preparare un efficace servizio di vigilanza delle malattie trasmissibili, controllando gli eventi avversi delle vaccinazioni. Quando un governo mette in atto questi strumenti sta, da una parte, esercitando la propria responsabilità nei confronti dei cittadini e, dall'altra, sta favorendo i genitori nell'esercizio della propria responsabilità verso i figli;

- l'implementazione del vaccino MenB nei sistemi sanitari risponderebbe ai criteri di un'equa allocazione delle risorse sanitarie.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è - quindi - complessivamente positivo, ferme restando alcune condizioni: 1. la necessità di colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento; 2. il chiarimento in sede di acquisizione del consenso da parte dei medici della doverosità non solo dei vaccini obbligatori ma anche dei vaccini raccomandati; 3. la verifica di un uguale accesso al vaccino della popolazione; 4. l'attuazione di un'attenta vigilanza da parte della popolazione - come già previsto in fase IV di sperimentazione - sui possibili effetti collaterali della vaccinazione, non rilevati durante la fase sperimentale ma possibili nella popolazione generale sia per la variabilità individuale sia per non prevedibili errori tecnici (non adeguata conservazione del vaccino, etc.).

Bibliografia

- [1] La Torre G, De Waure C., Boccia A., Ricciardi W. Health Technology Assessment: strumento innovativo per la valutazione delle tecnologie in sanità. *Tendenze nuove* 2010; 2: 187.
- [2] Dawson A, Verwei M. *Ethics, prevention and public health*. Oxford: Clarendon Press, 2007.
- [3] Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. Who Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* 2010; 28 (11): 2356-2359.
- [4] Ten Have H, Ethical perspectives on health technology assesment. *Int Technol Assess Health Care* 2004; 20: 71-76.
- [5] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis & Praxis* 2004; 2: 247-256.
- [6] Sacchini D, Refolo P, Virdis A. Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale* 2008, 2: 319-49.
- [7] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312.
- [8] Sgreccia E. *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedici*. 4th ed. Milano: Vita e Pensiero, 2007.
- [9] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004; 23: 1-11.
- [10] Visintin C, Muggleston MA, Fields EJ, et al. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;3 40: c3209.
- [11] Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, et al. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch Dis Child* 2007; 92: 283 - 286.
- [12] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 (suppl 2): B51-B63.
- [13] Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *NEJM* 2010; 362: 1511-1120.
- [14] Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 3-14.
- [15] 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: e1-10.
- [16] Baxter R, Baine Y, Ensor K, et al.. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e41-48.
- [17] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 (suppl 3): B51-63.
- [18] Holst J, Martin D, Arnold R, et al. Properties and clinical performance of vaccines contain-ing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009; 27 (suppl 2): B3-12.
- [19] Snape MD, Dawson T, Oster P, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr In-fect Dis J* 2010; 29: e71-79.
- [20] Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 8: 483-486.
- [21] Gosseger N., Snape MD, Yu ML, 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): 573-582.
- [22] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (MenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012; 379: 617-624.
- [23] Vesikari T, Esposito S, Prymula R. et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (MenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet (Pub Online)* January 14, 2013 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61961-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61961-8)).
- [24] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (MenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012; 379: 617-624.
- [25] Fischer TK, Holman RC, Yorita KL, Belay ED, Melbye M, Koch A. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 411-415.
- [26] Di Pietro ML. Principi di Bioetica e relazione medico-paziente. In Giusti G. (ed.), *Trattato di Medicina Legale e scienze affini*. Padova: CEDAM, 2009: 541-617.
- [27] Salmon DA, Teret SP, Macintyre CR. Compulsory

- vaccination and conscientious or philosophical exemptions: past, present, and future. *Lancet*. 2006; 367 (9508): 436-442.
- [28] Panarese F, D'oro E, Ricci P. Vaccinazioni e vaccini. Obblighi, benefici sociali e aspetti medico legali. *Difesa sociale* 2004; LXXXIII (2): 79-98.
- [29] Vendemmiati A, In prima persona. Lineamenti di etica generale, Urbaniana University Press, Roma 2008.
- [30] Di Pietro ML., Gonzalez Melado FJ, Refolo P. Sobre la responsabilidad de la vacunacion. *Cuadernos de bioetica* 2012, 2: 323-36.
- [31] Jonas H, *Tecnica, medicina e etica. Prassi del principio di responsabilità*, Einaudi, Torino 1997.
- [33] Palazzani L. Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie. *Medicina e Morale* 1996; 5: 901-921; Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, Lenoci M. *Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi*. Milano: McGraw-Hill, 2004.
- [34] Comitato Nazionale per la Bioetica. *Le vaccinazioni*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1995.



Elementi chiave per il processo decisionale

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Maria Luisa di Pietro

- L'incidenza delle malattie invasive da *N. meningitidis* presenta importanti eterogeneità in Europa. Il tasso di notifica della meningite meningococcica - la più comune forma di malattia invasiva causata dal patogeno - è risultato, a livello europeo, pari a 0,73 per 100.000 nel 2010, in riduzione rispetto agli anni precedenti. I soggetti di età inferiore ai 5 anni rappresentano la classe a maggior rischio con un tasso di incidenza pari a 5,95 per 100.000, seguita dagli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni con un tasso di 1,22 per 100.000. Il sierogruppo B risulta responsabile del maggior numero di infezioni.
- In Italia, l'incidenza di meningite meningococcica nel periodo 2007-2012 è risultata in media di 0,28 casi per 100.000 per anno; essa raggiunge tuttavia valori di 3,44 casi per 100.000 nei bambini con età < 1 anno e di 1,29 per 100.000 in coloro con età compresa tra 1 e 4 anni. Tra i casi tipizzati, il 58,8% risulta imputabile al sierogruppo B. Ne risulta che l'incidenza media delle infezioni da *N. meningitidis* B è risultata, sempre nel periodo 2007-2012, pari a 0,13 per 100.000 per anno contro lo 0,06 per 100.000 delle infezioni da *N. meningitidis* C.
- Con riferimento al rischio di decesso e alle sequele, si può assumere che la letalità dei casi imputabili al sierogruppo B sia pari al 9% e che, stando ai dati più aggiornati sull'argomento, l'1,5% dei soggetti vada incontro a necrosi cutanee, il 2,4-3,4% ad artrite, il 2% ad amputazioni, il 2% a perdita totale dell'udito, il 3,8% a problemi di linguaggio, lo 0,4% a cecità, il 2-5,1% a convulsioni/epilessia e fino a oltre il 20% a problemi cognitivi.
- Il 14 Gennaio 2013 la Commissione Europea ha autorizzato l'immissione sul mercato del vaccino contro *N. meningitidis* B. L'autorizzazione alla commercializzazione è stata in seguito ufficializzata anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco con l'inserimento in Gazzetta Ufficiale. Lo sviluppo del vaccino si è rivelata una sfida difficile: come conseguenza della mancanza di un antigene capsulare utilizzabile si è posta, infatti, la necessità di individuare antigeni proteici. Il vaccino MenB è stato, quindi, ottenuto con la metodologia della reverse vaccinology e si compone di quattro antigeni (fHbp, NadA, NHBA e OMV) scelti sulla base di precise caratteristiche, quali l'esposizione sulla superficie del batterio e l'induzione di anticorpi battericidi. La scelta di utilizzare più componenti è stata motivata dall'alta variabilità antigenica e genetica del sierogruppo B: nessun antigene è, infatti, universalmente presente in tutti i sottotipi.
- Gli studi clinici hanno dimostrato che in un'elevata percentuale di soggetti vaccinati con la schedula a tre dosi, in particolare negli appartenenti alla fascia pediatrica, si ottiene una risposta anticorpale protettiva contro i componenti del vaccino MenB. La risposta anticorpale battericida a sei/otto mesi dal ciclo di vaccinazione primaria persiste, ma la percentuale di soggetti con titolo protettivo si abbassa in particolare nei confronti degli antigeni NHBA e OMV. Ne consegue l'esigenza di una dose di richiamo a 12 mesi di età. È stato dimostrato, in base a un processo di tipizzazione chiamato MATS (Meningococcal Antigen Typing System), che la maggior parte dei ceppi di *N.*

meningitidis B isolati in Europa, Nord America, Canada e Australia possiede un profilo antigenico che li rende suscettibili alla risposta anticorpale indotta dal vaccino. In Italia, la stima di copertura rilasciata dall'analisi MATS di 54 ceppi isolati nel biennio 2007-2008 è dell'87%. Di conseguenza si ritiene che l'implementazione dell'immunizzazione con il vaccino MenB possa ridurre i casi di malattia invasiva causata da *N. meningitidis* di sierogruppo B.

- Tra i vaccini già impiegati in Italia per la prevenzione delle patologie da meningococco ritroviamo prodotti tetravalenti, ovvero diretti contro i sierogruppi ACWY, o monovalenti, ovvero diretti contro il solo sierogruppo C che, in frequenza, segue il sierogruppo B. In Italia il vaccino monovalente contro il sierogruppo C è attivamente offerto in somministrazione singola a 12-15 mesi. L'offerta attiva e gratuita è estesa anche agli adolescenti di 11-18 anni come azione di recupero. Inoltre, la Società Italiana di Igiene raccomanda il vaccino coniugato tetravalente per gli adolescenti (12-15 anni) e per tutti i soggetti a rischio, i militari di nuova assunzione e i viaggiatori in aree a rischio. Entrambi i vaccini sono stati dimostrati immunogeni e ben tollerati.
- *Neisseria meningitidis* è la causa maggiore di meningite batterica e di setticemie fulminanti. A causa della rapidità del suo esordio, la malattia meningococcica è associata a mortalità significativa e a morbilità a lungo termine nonostante la disponibilità di antibiotici e di terapie intensive. La malattia può comportare anche gravi complicanze. La terapia consigliata è principalmente a base di penicilline o cefalosporine di terza generazione. Per quanto riguarda l'efficacia, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra la terapia tradizionale (penicilline) e quella a base di cefalosporine di terza generazione in relazione al rischio di morte, di ipoacusia neurosensoriale grave o al fallimento della terapia. La chemiopprofilassi a base di ciprofloxacina, ceftriaxone o penicillina dovrebbe essere riservata esclusivamente ai contatti stretti del paziente.
- I costi associati a un caso di meningite risultano considerevoli, specie in presenza di sequelae gravi. Dalle evidenze scientifiche italiane emerge che il costo complessivo di un caso di meningite senza sequelae è pari, in un anno, a €7.610 e si compone, per il 78,3%, di costi diretti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, per il rimanente, di costi indiretti dovuti a perdite di produzione per assenze dal lavoro dei familiari. Il costo, in caso di sequelae, può quintuplicarsi arrivando a €42.888 per paziente.
- L'analisi economica, condotta dalla prospettiva sia del SSN che della società, è stata effettuata ipotizzando la somministrazione del vaccino nella schedula 3+1 e ha considerato la coorte di soggetti con età inferiore a 1 anno in un orizzonte temporale lifetime.
- L'analisi ha dimostrato che il vaccino, ad un prezzo di acquisizione di €60 è costo efficace negli scenari con: tasso di sconto pari a 1,5% sia per i costi che per gli outcomes, tasso di sconto del 3% per i costi e dell' 1,5% per gli outcomes e nel caso in cui non venga applicato nessun tasso di sconto, quando si consideri la prospettiva della società. E' costo efficace negli scenari con tasso di sconto pari a 1,5% sia per i costi che per gli outcomes e nel in cui non venga applicato nessun tasso di sconto anche nella prospettiva del SSN. Negli altri scenari risulta costo efficace se il prezzo scende, a seconda dello scenario considerato, a valori al di sotto del prezzo di acquisizione di €60.
- Il vaccino è indicato in soggetti di età pari o superiore a 2 mesi. In particolare è utilizzabile nei bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi (3 iniezioni a intervalli di almeno un mese), nei bambini tra 6 mesi e 2 anni di età (due iniezioni con un intervallo di almeno due mesi), negli adulti e negli adolescenti a partire da 11 anni (2 iniezioni con un intervallo tra le dosi

di almeno 1 mese). Ci sono diverse possibilità di inserimento del vaccino nel calendario di immunizzazione pediatrica: una schedula intercalata con sedute dedicate per il vaccino contro MenB intervallate di 15 giorni rispetto alle sedute di routine oppure una schedula concomitante nella quale il vaccino MenB venga somministrato al 3° e 5° mese insieme ai vaccini di routine e al 7° mese come iniezione singola. Per entrambe, la dose booster di vaccino è da somministrarsi sopra l'anno di età (13°-15° mese), come da scheda tecnica.

- Il Pediatra di Libera Scelta (PLS) e il Medico di Medicina Generale (MMG), quest'ultimo per la vaccinazione degli adolescenti, ricoprono un ruolo chiave per la promozione della cultura vaccinale, avendo il compito di informare i genitori, rispondere alle domande, aumentare le conoscenze, modificare le false convinzioni.
- Altri elementi centrali dell'introduzione della vaccinazione sono rappresentati: dalla prevenzione e dal controllo degli eventi avversi al fine di mantenere la fiducia nei vaccini da parte della popolazione; dalla creazione di anagrafi vaccinali informatizzate, che

rappresentano un elemento chiave per aumentare le coperture vaccinali e garantire la chiamata attiva, il sollecito e i sistemi di promemoria per gli operatori sanitari. Infine, un altro aspetto rilevante è quello dell'empowerment del cittadino e della comunità, da realizzarsi con specifici programmi di formazione, rivolti sia ai cittadini che agli operatori sanitari. Una corretta comunicazione, che aumenti la fiducia da parte dei cittadini, implica l'illustrazione sia dei benefici che dei rischi connessi alla vaccinazione, nonché dei rischi connessi alla non adesione alla vaccinazione o al ritardo della stessa.

- Da un punto di vista etico, il vaccino MenB sembra offrire garanzia di un rapporto favorevole tra rischi e benefici, anche se è necessario vigilare in modo adeguato su eventuali eventi avversi soprattutto nel caso in cui venga somministrato contemporaneamente alle vaccinazioni di routine a causa della maggiore reattività. Il vaccino risponde anche ai criteri di un'equa allocazione delle risorse sanitarie. Centrale rimane un'adeguata formazione e comunicazione nei confronti dei genitori.

