

Protezione contro le malattie invasive da meningococchi: adattamento delle raccomandazioni relative alla vaccinazione

L'ESSENZIALE IN BREVE

La rilevanza dei diversi sierogruppi di meningococchi che scatenano malattie invasive muta nel tempo. Negli ultimi tempi sono piuttosto le infezioni causate dal sierogruppo W a causare malattie dal decorso particolarmente grave. Per rispondere all'attuale situazione epidemiologica, viene adeguata la raccomandazione di vaccinazione a favore di un vaccino coniugato quadrivalente che copre diversi sierogruppi e permette così di evitare più casi di malattia. Questo approccio è in linea con quanto avviene in altri paesi.

1. INTRODUZIONE

Le malattie invasive da meningococchi (MIM) sono patologie gravi che, in brevissimo tempo, possono mettere a repentaglio la vita e che necessitano una diagnosi e una terapia tempestive. I meningococchi colonizzano le vie respiratorie superiori e possono essere trasmessi da goccioline di saliva. Il 15 % circa della popolazione è portatore asintomatico di questi batteri. È necessario essere a stretto contatto con un individuo malato o con un portatore asintomatico per essere contagiati. Per quanto i soggetti immunodepressi rientrano nei gruppi a rischio, spesso anche le persone sane contraggono una malattia invasiva e sviluppano, in poche ore, un peggioramento del loro stato di salute tale da rendere necessarie le cure in un'unità di terapia intensiva. Non sono rari decessi e gravi sequele. Spesso è poco chiaro e imprevedibile il motivo per cui numerose persone fondamentalmente sane presentino un grave decorso con setticemia o meningite e altre no. Talora la malattia ha un andamento atipico, per esempio con una sintomatologia gastrointestinale, che ritarda la diagnosi. In termini di frequenza, le MIM presentano una chiara stagionalità con un picco nei mesi invernali, in particolare febbraio e marzo. Nell'ambito dell'obbligo di dichiarazione, i laboratori e i medici devono segna-

lare le MIM entro 24 ore. Vanno quindi identificate le persone a stretto contatto coi soggetti malati¹ durante la fase di in-

¹ I familiari e le persone che nei 10 giorni precedenti alla diagnosi e fino a 24 ore dopo l'inizio della terapia (= periodo di contagiosità) hanno vissuto sotto lo stesso tetto, hanno dormito nella stessa camera oppure sono stati esposti direttamente alle secrezioni nasali o faringee del malato (attraverso baci, manovre di rianimazione o intubazione).

fettività. A queste persone deve essere proposta al più presto una profilassi antibiotica² e, se indicata, anche una vaccinazione per evitare l'insorgere di casi secondari.

² La chemiopprofilassi è indicata soltanto se può essere cominciata entro 10 giorni dall'avvenuto contatto.

Figura 1:

Raccomandazioni sinora in vigore e nuove raccomandazioni di vaccinazione emanate dall'UFSP e dalla CFV contro le malattie invasive da meningococchi (MIM)

Raccomandazioni sinora in vigore contro le MIM (indicazione dell'età all'inizio della vaccinazione)

Vaccinazione raccomandata complementare (persone senza fattori di rischio particolari)

12-15 mesi: 1 dose di MCV-C; recupero fino al compimento dei 5 anni

11-15 anni: 1 dose di MCV-C; recupero fino al compimento dei 20 anni

Vaccinazione raccomandata per le persone con maggiore rischio d'infezione invasiva¹ e/o d'esposizione²

2-11 mesi: 3 dosi di MCV-C, seguite dall'età di 12 mesi da 2 dosi di MCV-ACWY; richiamo con MCV-ACWY ogni 5 anni se il rischio persiste

≥12 mesi: 2 dosi di MCV-ACWY (immunodeficienza)

1 dose di MCV-ACWY (esposizione, p. es. viaggio, lavoro in laboratorio); richiamo ogni 5 anni se il rischio persiste

reclute: 1 dose di MCV-C

Raccomandazioni aggiornate contro le MIM (indicazione dell'età all'inizio della vaccinazione)

Vaccinazione raccomandata complementare (persone senza fattori di rischio particolari)

24 mesi: 1 dose di MCV-ACWY; recupero fino al compimento dei 5 anni

11-15 anni: 1 dose di MCV-ACWY; recupero fino al compimento dei 20 anni

Vaccinazione raccomandata per le persone con maggiore rischio d'infezione invasiva¹ e/o d'esposizione²

2-11 mesi: 4 dosi di MCV-ACWY (2-3-4-12 mesi); richiamo ogni 5 anni se il rischio persiste

≥12 mesi: 2 dosi di MCV-ACWY (immunodeficienza, intervallo di 4-8 settimane)

1 dose di MCV-ACWY (esposizione, p. es. viaggio, lavoro in laboratorio) richiamo ogni 5 anni se il rischio persiste

reclute: 1 dose di MCV-ACWY

MCV-C: vaccino coniugato anti-meningococcico per il sierogruppo C; MCV-ACWY: vaccino coniugato anti-meningococcico per i sierogruppi A, C, W, Y.

¹ Definizione di «rischio di un'infezione invasiva»: deficit specifico del sistema immunitario [2].

² Definizione di «rischio di esposizione»: viaggi in un'area endemica e in regioni epidemiche, lavoro ad alto rischio in laboratorio, contatto con un individuo affetto da MIM (profilassi post-esposizione), stretta convivenza (reclute) [2].

Le novità sono indicate in grassetto nella seconda parte.

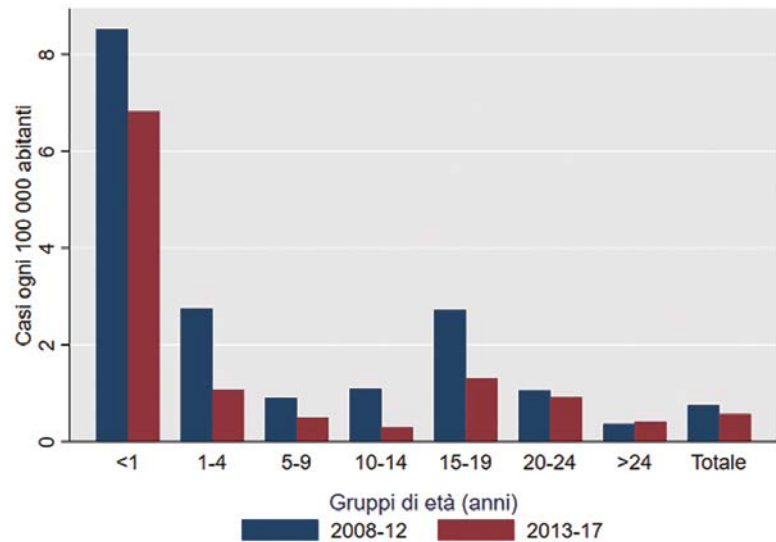
Sono stati descritti 12 sierogruppi di meningococchi, 6 dei quali possono provocare malattie invasive nell'uomo. La presenza e la rilevanza dei diversi sierogruppi di meningococchi che scatenano una MIM presentano fluttuazioni periodiche e differenze regionali. Sono disponibili vaccini contro 5 dei sierogruppi potenzialmente invasivi, segnatamente contro i meningococchi dei sierogruppi A, B, C, W e Y. Attualmente in Svizzera sono omologati due vaccini coniugati monovalenti contro il sierogruppo C (vaccino meningococcico coniugato MCV-C; Menjugate®, NeisVac-C®) e un vaccino coniugato quadrivalente contro i sierogruppi ACWY (MCV-ACWY; Menveo®) [1]. I vaccini polisaccaridici contro i meningococchi non sono più raccomandati. Menveo® è omologato per la somministrazione come dose singola a partire dai 2 anni di età. L'autorizzazione prevede il suo utilizzo per delle vaccinazioni di richiamo. Altri due vaccini quadrivalenti MCV-ACWY (Nimenrix®, Menactra®) e due vaccini monovalenti contro il sierogruppo B (Bexsero®, Trumenba®) non sono per il momento omologati in Svizzera, ma autorizzati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Finora, in base alla situazione epidemiologica, l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) raccomandavano dal 2006 una vaccinazione con MCV-C come vaccinazione complementare e dal 2011 una vaccinazione con MCV-ACWY per i gruppi a rischio (cfr. figura 1) [2]. Conformemente alle raccomandazioni svizzere attuali, i costi della vaccinazione sono assunti dall'assicurazione di base solo se il vaccino è autorizzato per il gruppo d'età corrispondente. L'assicurazione non rimborsa i costi della vaccinazione se questa è indicata per motivi professionali (a carico del datore di lavoro) e nell'ambito della medicina di viaggio [3]. L'evoluzione dell'epidemiologia necessita ora di un adattamento delle raccomandazioni.

2. CARICO DI MALATTIA

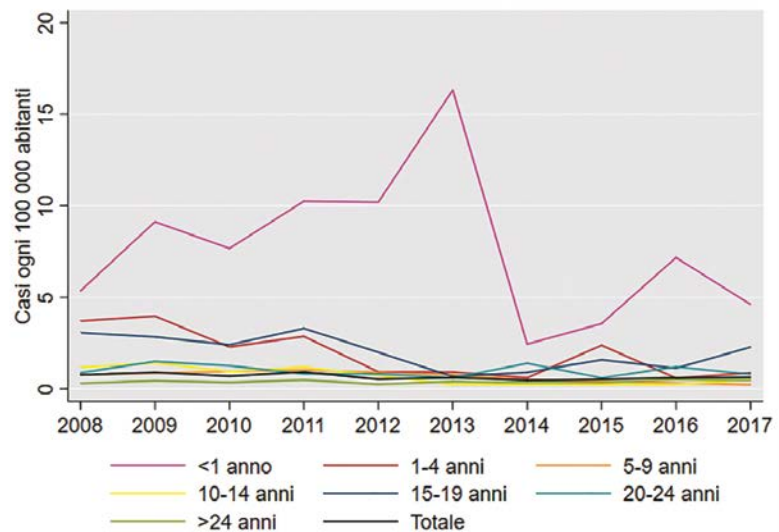
2.1 Carico di malattia specifico per età e gruppi a rischio (fig. 2)

I dati rilevati mediante il sistema di dichiarazione obbligatoria forniscono un

Figura 2:
Incidenza specifica per età delle MIM, 2008-2017⁴
a) periodo 2008-2012 versus 2013-2017



b) incidenze annuali

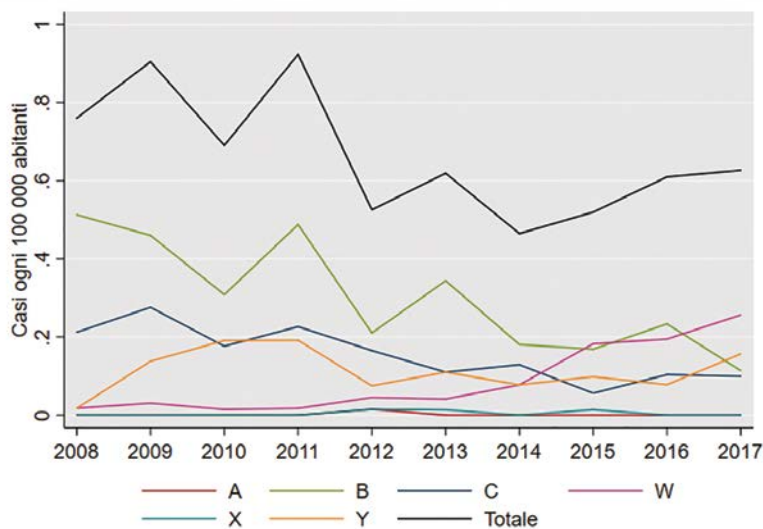


quadro d'insieme della frequenza delle MIM, dei gruppi di età colpiti e dei sierogruppi coinvolti [4]. In Svizzera, negli ultimi dieci anni, si sono registrati in media 53 casi di MIM l'anno, il che rappresenta un'incidenza di 0,7 ogni 100 000 abitanti. Nel complesso, l'incidenza di MIM è diminuita negli ultimi dieci anni. Il 98 % di questi casi ha necessitato un ricovero ospedaliero, mentre nei rimanenti casi il 25 % sono deceduti il giorno stesso dell'esordio della malattia. Il tasso medio di letalità delle MIM è pari

al 7 %³, ma può raggiungere il 50 % a seconda del decorso e delle complicanze, ad esempio in caso di sepsi fulminante e coagulopatia. La malattia causa spesso danni permanenti (tra cui sordità o amputazioni).

³ I dati sui decessi potrebbero essere incompleti. Se il decesso sopravviene dopo la dichiarazione della MIM all'UFSP, quest'ultimo non ne viene avvisato.

Figura 3:
Incidenze specifiche per sierogruppi, 2008–2017



I bambini di età inferiore ai 5 anni, in particolare al di sotto di un anno, e gli adolescenti tra 15 e 19 anni ne sono colpiti con una frequenza superiore alla media (fig. 2). Corrono un rischio maggiore di contrarre la malattia gli individui con un'immunodeficienza specifica, le persone più soggette al rischio di esposizione perché vivono in situazioni di stretta convivenza (reclute), quelle con una potenziale esposizione professionale ai meningococchi (attività presso laboratori di microbiologia), le persone che vivono a stretto contatto con un malato e chi viaggia in aree endemiche (durata del viaggio > 1 mese) o in regioni epidemiche (anche in caso di soggiorni di breve durata, per esempio nei paesi della cosiddetta «cintura della meningite» nell'Africa subsahariana e durante i pellegrinaggi alla Mecca).

2.2 Morbilità specifica per sierogruppo (fig. 3)

Il sierogruppo dei meningococchi responsabili della malattia era noto all'incirca nell'80-90% dei casi dichiarati [4]. Negli ultimi dieci anni, il sierogruppo B risulta essere responsabile in media del 45% dei casi, con tendenza in diminuzione (2008: 67%; 2017: 18%).⁴ Al

sierogruppo C è ascrivibile poco meno di un quarto delle infezioni, anche qui in tendenziale calo (2008: 28%; 2017: 16%). Viceversa, negli ultimi anni aumenta la percentuale di MIM causate dal sierogruppo W, caratterizzato da forte virulenza, con un decorso spesso fulminante soprattutto tra i giovani sani: i meningococchi di questo sierogruppo hanno causato (estrapolazione) un caso all'anno di MIM nel 2008 e nel 2011 (2% di tutte le MIM), 6 nel 2014 (17%) e 22 nel 2017 (41%). La stessa tendenza è riscontrata anche in altri paesi, che hanno anch'essi adattato le raccomandazioni di conseguenza (p.es. Paesi Bassi e Australia). La percentuale di MIM causate da meningococchi del sierogruppo Y ha avuto un andamento variabile; nel frattempo ha quasi raggiunto quella del sierogruppo C. I sierogruppi A e X non sono epidemiologicamente rilevanti in Svizzera. Negli ultimi dieci anni, oltre il 50% dei casi è imputabile ai sierogruppi C, W, Y rispetto al 45% del sierogruppo B, che ha prevalentemente un decorso un po' meno aggressivo. Negli ultimi tre anni, una copertura teorica con il vaccino quadrivalente avrebbe permesso, nel 2015, di prevenire il 65% delle MIM (28 casi di MIM stimati evitabili grazie alla vaccinazione), nel 2016 il 62% (31 casi) e nel 2017 l'82% (43 casi). Per contro, è

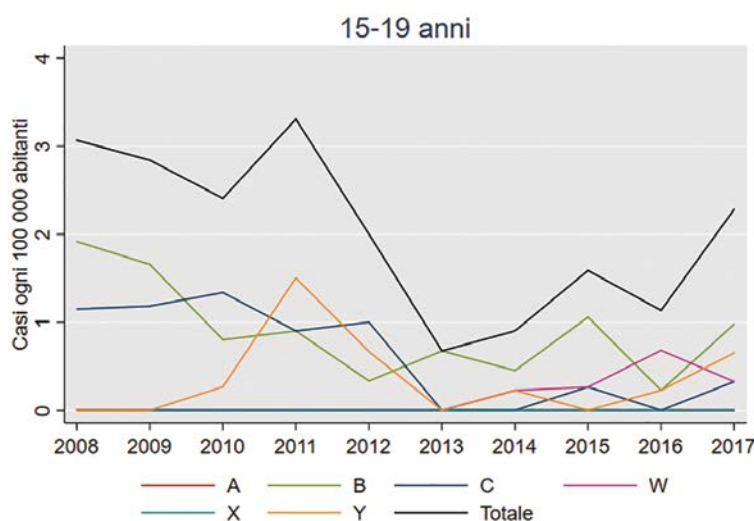
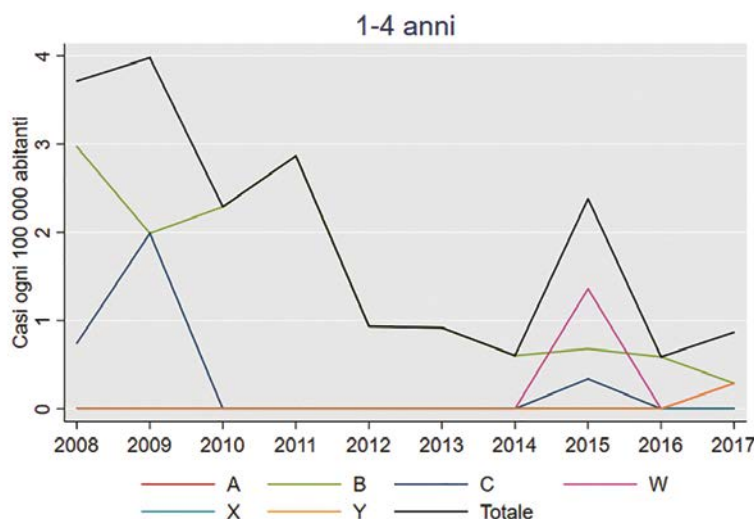
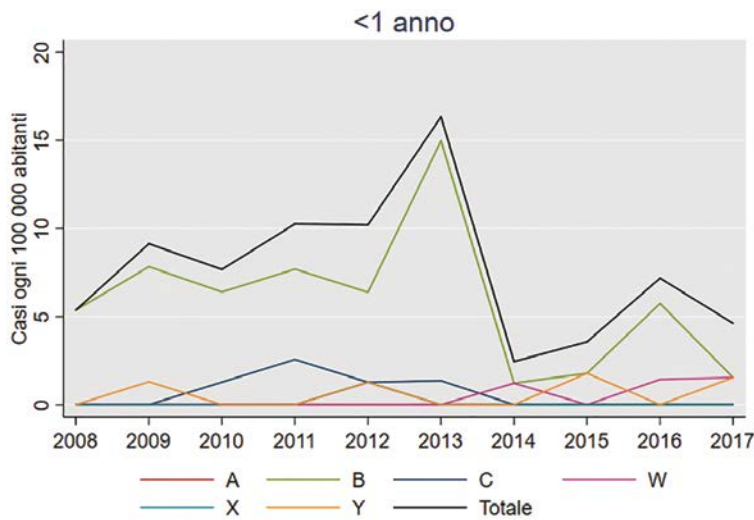
scesa la copertura delle MIM con il vaccino C.

Incidenza per sierogruppi rispetto ai gruppi di età (fig. 4)

Nell'ultimo decennio l'incidenza media annua delle MIM è stata massima nei lattanti (7,7 casi ogni 100 000 abitanti), seguiti dagli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni (2 ogni 100 000 abitanti) e dai bambini tra 1 e 4 anni (1,9 casi ogni 100 000 abitanti). Tra i lattanti si è ammalata più della metà (56%) dei soggetti con meno di 6 mesi, quindi in un'età che non consente ancora un ciclo vaccinale completo. Anche la letalità è nettamente superiore tra i lattanti rispetto agli altri gruppi di età (15% rispettivamente 0-6%), fatta eccezione per gli adolescenti (13%). L'incidenza delle MIM in generale e quella delle MIM causate da meningococchi del gruppo C sono nettamente scese nei gruppi di età ai quali è stata raccomandata la vaccinazione. Per esempio, l'incidenza media tra i bambini in tenera età è regredita da 2,8 casi ogni 100 000 abitanti nel quinquennio 2008-2012 a 1,1 casi ogni 100 000 abitanti nel quinquennio successivo 2013-2017 (-61%). Le incidenze sono diminuite anche tra i bambini di età compresa tra 10 e 14 anni e gli adolescenti (rispettivamente -73% e -52%). In questi gruppi di età l'incidenza media delle MIM causate da meningococchi C è scesa del 66-89%. La diminuzione può essere fatta risalire alle oscillazioni epidemiologiche e/o alla vaccinazione contro i meningococchi C introdotta nel 2006. Parallelamente è salita la copertura vaccinale (raffronto tra gli anni 2008-2010 e 2014-2016): di 20 punti percentuali (dal 56% al 73%, risp. dall'11% al 32%) nei bambini di 2 anni e i giovani di 16 anni, di oltre 40 punti percentuali (dal 17% al 61%) per i bambini di 8 anni. Sebbene sia scesa anche l'incidenza delle MIM causate dai meningococchi B, questo sierogruppo ha provocato più spesso MIM nella maggior parte dei gruppi di età. L'incidenza annua e la percentuale di MIM causate dai meningococchi del gruppo W sono aumentate in tutti i gruppi di età: negli ultimi cinque anni a questo sierogruppo è imputabile il 29% delle MIM contratte da bambini piccoli, il 17% per i giovani

⁴ I dati epidemiologici riguardanti il 2017 non sono stati ancora pubblicati.

Figura 4:
Incidenze specifiche per sierogruppi suddivise per gruppi di età, 2008-2017



da 10 a 14 anni e il 26 % per gli adolescenti (cfr. fig. 4). Nel quinquennio precedente questo sierogruppo non aveva nessuna rilevanza epidemiologica. Per indicazioni più precise sullo sviluppo epidemiologico e sulla distribuzione dei casi di malattia vedi [4].

3. PROPRIETÀ DEL VACCINO MCV-ACWY⁵

3.1 Immunogenicità, in particolare per i componenti del meningococco C nel vaccino coniugato quadrivalente (ACWY) rispetto a quello monovalente (C)

Per i lattanti (= età inferiore a 12 mesi) gli studi hanno dimostrato che, al fine di ottenere una risposta immunitaria duratura e sufficiente, occorrono 3-4 dosi di vaccino quadrivalente nel primo anno di vita, così come avviene con il vaccino monovalente [5-8]. A partire dai 6 mesi d'età, la risposta immunitaria appare più efficace anche con un numero inferiore di dosi. A questa età il vaccino coniugato può essere facilmente somministrato allo stesso tempo delle altre vaccinazioni raccomandate dal calendario vaccinale [7, 8]. La risposta degli anticorpi alla prima dose e alle dosi successive è equivalente per tutti i sierogruppi. Il test hSBA (test dell'attività battericida sierica che utilizza del complemento umano) solitamente usato, che dà una risposta immunitaria più debole per il sierogruppo A, sembra più specifico (i titoli anticorpali sono sempre elevati nel test rSBA [test dell'attività battericida sierica che utilizza del complemento di coniglio]) [9]. La risposta immunitaria per i componenti del meningococco C nel vaccino coniugato ACWY è analoga a quella ottenuta con il vaccino monovalente MCV-C [6].

Secondo studi randomizzati [10, 11], anche nei bambini piccoli (a partire da 12 mesi) i diversi vaccini coniugati quadrivalenti inducono una buona e analoga risposta degli anticorpi sia come vaccinazione iniziale che come richiamo. È in particolare ciò che hanno dimostrato

⁵ Gli studi citati nel presente capitolo sono stati condotti in prevalenza con Menveo® o Nimenrix®, vedasi in proposito i rispettivi riferimenti. Per praticità, nel testo si parla generalmente di vaccini quadrivalenti (MCV-ACWY).

degli studi per i meningococchi del gruppo C in seguito alla somministrazione di una dose di MCV-ACWY come richiamo dopo la vaccinazione iniziale con un vaccino MCV-C [6, 12]. La risposta degli anticorpi al sierogruppo C dopo una dose di MCV-ACWY e una dose di MCV-C è paragonabile; secondo alcuni studi, negli anni successivi rimane significativamente più elevata rispetto a quella ottenuta con il vaccino monovalente [12-14]. La persistenza di una buona immunogenicità cinque anni dopo la vaccinazione iniziale di bambini di un anno è stata dimostrata per un vaccino quadrivalente. Una vaccinazione di richiamo dopo questo lasso di tempo ha indotto una robusta risposta anticorpale, superiore a quella ottenuta nei bambini non precedentemente sottoposti a una vaccinazione [15]. Ciò induce a credere in una protezione vaccinale più duratura (memoria immunologica) dopo la somministrazione di una dose di richiamo che dopo la vaccinazione iniziale.

Uno studio randomizzato ha dimostrato che negli adolescenti una vaccinazione con un vaccino coniugato quadrivalente ha indotto una forte risposta degli anticorpi per tutti i sierogruppi dieci anni dopo una vaccinazione precedente con un vaccino monovalente MCV-C (follow-up nove mesi) [16]. Un altro studio randomizzato, che confrontava la somministrazione di un richiamo con un vaccino monovalente MCV-C con quella di un vaccino MCV-ACWY dopo una vaccinazione iniziale con MCV-C nei bambini piccoli, ha osservato che i titoli anticorpali contro i meningococchi del gruppo C erano, a un anno di distanza, ugualmente elevati con i due vaccini. Lo studio mostrava pure che il momento della vaccinazione di richiamo è determinante ai fini dell'immunogenicità: dopo un follow-up di un anno, la diminuzione degli anticorpi era più importante nel gruppo di bambini di 10 anni rispetto agli adolescenti di 12 e 15 anni [17].

Nei giovani adulti, uno studio randomizzato ha dimostrato che la produzione di anticorpi si manteneva almeno un anno dopo una dose di MCV-ACWY [18].

In sintesi, è stata constatata una buona risposta immunitaria per tutti i gruppi di età esaminati dopo una vaccinazione iniziale, con un calo specifico per sierogruppo ed età dei titoli anticorpali nel primo anno, dopo di che gli anticorpi sono rimasti stabili per cinque anni. Una dose di richiamo dopo tre-cinque anni ha indotto una risposta immunitaria efficace e persistente [9]. In seguito alla vaccinazione iniziale, i vaccini coniugati quadrivalenti hanno indotto risposte immunitarie paragonabili a quelle ottenute con i vaccini MCV-C monovalenti e sono pertanto utilizzabili anche per rinforzare l'immunità dopo una precedente vaccinazione con un vaccino MCV-C.

3.2 Sicurezza e tollerabilità

I dati raccolti negli studi e pubblicati dal sistema statunitense di sorveglianza degli effetti indesiderati dei vaccini (VAERS) evidenziano una tollerabilità generalmente buona del vaccino MCV-ACWY in tutti i gruppi di età per i quali è stato raccomandato, con reazioni locali di moderata entità al punto d'iniezione [19]. Il profilo degli effetti indesiderati è paragonabile a quello degli altri vaccini coniugati quadrivalenti [10, 11] e del vaccino coniugato monovalente contro i meningococchi del tipo C [12].

4. RACCOMANDAZIONE DELL'UFSP E DELLA CFV

L'UFSP e la CFV raccomandano d'ora in poi la vaccinazione con un vaccino meningococcico quadrivalente (MCV-ACWY) per tutti i gruppi target, dunque anche per i gruppi ai quali veniva sinora raccomandata soltanto una vaccinazione contro i meningococchi del gruppo C. In concreto sono cambiate le raccomandazioni per: a) lattanti da 2 a 11 mesi, che appartengono a un gruppo a rischio; b) bambini piccoli che godono di buona salute; c) adolescenti sani e d) reclute. I gruppi target e le categorie di raccomandazione rimangono invariati, salvo cambiamenti di poca rilevanza (fig. 1).

- **Vaccinazione raccomandata complementare:** ai soggetti senza fattori

di rischio, di 24 mesi⁶ e tra 11 e 15 anni, viene raccomandata una dose di MCV-ACWY (con una vaccinazione di recupero entro il compimento dei 5 rispettivamente dei 20 anni).

- **Vaccinazione raccomandata per i gruppi a rischio (maggiore rischio d'infezione invasiva e di esposizione):** ai lattanti di età compresa tra 2 e 11 mesi, ai bambini piccoli a partire da 12 mesi (off-label fino all'età di 24 mesi) e agli adulti, tra cui le reclute, è raccomandata una vaccinazione con MCV-ACWY seguendo uno schema di vaccinazione adattato per il rispettivo gruppo (cfr. fig. 1) [7, 8, 20]. Inoltre, se il rischio persiste, sono raccomandate vaccinazioni di richiamo ogni cinque anni.

I periodi raccomandati della vaccinazione anti-meningococcica rispondono a una strategia su due fronti: da un lato proteggere le persone quando l'incidenza è massima (gruppi di età <1 anno; da 1 a 4 anni e da 14 a 19 anni), dall'altro fare in modo che la protezione ottenuta mediante una dose di richiamo sia di lunga durata. Questi due obiettivi dovrebbero essere raggiunti con lo schema di vaccinazione raccomandato; per i bambini con meno di 24 mesi è attesa una protezione indiretta così come con la precedente raccomandazione di vaccinazione per i bambini al di sotto di 12 mesi. Le persone vaccinate quando erano bambini piccoli devono ripetere la vaccinazione durante l'adolescenza, quelle non ancora vaccinate saranno vaccinate per la prima volta durante l'adolescenza.

Per il momento non è raccomandata una vaccinazione contro il meningococco di tipo B, poiché in Svizzera nessun

⁶ La raccomandazione è portata dai 12 mesi attuali a 24, per evitare la situazione «off-label», ossia di uso del preparato diverso da quello per cui è stato autorizzato, e perché i casi di malattia nei bambini sani di età compresa tra 12 e 23 mesi sono molto rari. Per i bambini di età inferiore a 24 mesi si prevede una protezione indiretta, come quella ottenuta con la precedente raccomandazione di vaccinazione riguardante i bambini con meno di 12 mesi.

Figura 5:

Omologazione dei vaccini MCV-ACWY			
	FDA ^{1,2}	EMA ^{3,4}	Australia ^{5,6,7}
Menveo®	2-6 mesi: 4 dosi (2-4-6-12) 7-23 mesi: 2 dosi (0-3 mesi di intervallo minimo; 2ª dose dopo il compimento del 1° anno di età) 2-55 anni: 1 dose	> 2 anni: 1 dose	2-6 mesi: 4 dosi (2-4-6-12/16) 7-23 mesi: 2 dosi (0-2 mesi di intervallo minimo; 2ª dose dopo il compimento del 1° anno di età) ≥2 anni: 1 dose
Nimenrix®	-	6-12 settimane: 3 dosi (0-2-12) >12 mesi: 1 dose (2 dosi in determinate situazioni)	> 12 mesi (-55 anni): 1 dose
Menactra®	9-23 mesi: 2 dosi (0-3 mesi di intervallo minimo) 2-55 anni: 1 dose Richiamo 15-55 anni se indicato		2-55 anni: 1 dose

¹ <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm>
² <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm176044.htm>
³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001095/human_med_001323.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002226/human_med_001548.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
⁵ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=menveo&collection=tga-artg>
⁶ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=nimenrix&collection=tga-artg>
⁷ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=menactra&collection=tga-artg> MCV-C: vaccino coniugato anti-meningococcico per il sierogruppo C; MCV-ACWY: vaccino coniugato anti-meningococcico per i sierogruppi A, C, W, Y.

vaccino specifico è autorizzato e i dati disponibili non sono sufficienti per formulare una raccomandazione.

5. SITUAZIONE INTERNAZIONALE CONCERNENTE L'OMOLOGAZIONE DEL VACCINO E LA RACCOMANDAZIONE DI VACCINAZIONE

Omologazione del vaccino da parte di altre autorità

Oltre a Menveo®, negli Stati Uniti, in Europa e in Australia è omologato almeno un altro vaccino coniugato quadrivalente; in ogni caso, un vaccino ha ottenuto l'omologazione per una somministrazione a partire da 6 settimane e un altro a partire dai 2 mesi di vita (fig. 5).

Raccomandazione di vaccinazione in alcuni paesi

Le raccomandazioni di vaccinazione specifiche per paese dipendono dal rispetti-

vo carico di morbilità e dall'incidenza del sierogruppo. Di seguito sono approfondite le raccomandazioni emanate negli Stati Uniti (incidenza delle MIM 0,12/100 000) [21, 22], nel Regno Unito (2/100 000) [23], in Germania (0,4/100 000) [24, 25], nei Paesi Bassi (0,5-1/100 000) [26], in Austria (0,43/100 000) [27] e in Australia (1,5/100 000).

Adolescenti

In considerazione della loro situazione epidemiologica, gli Stati Uniti e il Regno Unito raccomandano la somministrazione di un vaccino quadrivalente. Anche l'Austria offre gratuitamente questa vaccinazione ai soggetti dagli 11 ai 13 anni nell'ambito del programma nazionale di vaccinazione [28]. In risposta all'evoluzione epidemiologica, in particolare l'aumento dei casi di MIM causati

dal sierogruppo W, anche nei Paesi Bassi viene raccomandato il vaccino quadrivalente ai giovani di età compresa tra 13 e 14 anni [29].

Bambini piccoli

Sinora l'Australia e, dal mese di maggio 2018, anche i Paesi Bassi raccomandano la somministrazione del vaccino quadrivalente per i bambini piccoli: l'Australia raccomanda la vaccinazione a 12 mesi [30], i Paesi Bassi a 14 mesi [29].

Raccomandazioni di vaccinazione per maggiore rischio di esposizione (viaggi nelle regioni a rischio, immunodeficienza, personale di laboratorio con un'esposizione per motivi professionali, stretta convivenza, contatto con persone malate)

Tutti i paesi menzionati (e molti altri) raccomandano la somministrazione di un vaccino quadrivalente, il cui numero di dosi varia in funzione dell'età e del vaccino.

Per alcuni viaggi, il Regno Unito raccomanda due dosi di MCV-ACWY per i soggetti di età inferiore a 12 mesi e una dose di MCV-ACWY a partire dai 12 mesi [23].

Negli Stati Uniti, per i lattanti che non hanno ancora compiuto 7 mesi, conformemente all'omologazione sono raccomandate quattro dosi di vaccino a 2, 4, 6, 12 mesi, seguite da richiami dopo tre anni, e in seguito ogni cinque [31]. Per i lattanti/bambini di età compresa tra 7 e 23 mesi sono raccomandate due dosi (la seconda dose a partire dai 12 mesi, intervallata di almeno tre mesi dalla prima dose).

In Germania, la Commissione permanente per le vaccinazioni (STIKO) raccomanda, in caso di rischio, la somministrazione di un vaccino coniugato quadrivalente secondo l'omologazione dell'Agenzia europea per i medicinali. È menzionato pure l'impiego in situazioni di epidemia e in aggiunta alla profilassi antibiotica dopo il contatto con soggetti malati [24].

6. SFIDE COLLEGATE ALL'ATTUAZIONE

Vaccinazione dei bambini di età inferiore a 2 anni

Menveo®, l'unico vaccino meningococcico quadrivalente disponibile al momento in Svizzera, è autorizzato a partire dai 2 anni di età, tuttavia alcuni studi sostengono l'immunogenicità di Menveo® già a partire dai 2 mesi di età [5-8]. Su questa base, l'FDA statunitense e l'autorità di omologazione australiana hanno autorizzato Menveo® per i lattanti (cfr. tab. 5) e il vaccino fa parte delle raccomandazioni emanate dal Regno Unito per i bambini al di sotto di un anno.

Sinora il vaccino MCV-ACWY è stato raccomandato «off-label» in Svizzera solo per i bambini a rischio appartenenti al gruppo di età da 12 a 23 mesi. La nuova raccomandazione non prevede un uso «off-label» per la popolazione sana e innalza l'età a 2 anni. Ciò è giustificato dal fatto che nei soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi i casi di MIM sono molto rari. Per i gruppi a rischio, invece, la raccomandazione «off-label» del vaccino anti-meningococcico coniugato ACWY è allargata al gruppo di età da 2 a 23 mesi in considerazione della situazione epidemiologica e della vulnerabilità dei soggetti. Ciò consente a un gruppo più ampio di persone potenzialmente a rischio di accedere a una protezione vaccinale estesa; tuttavia per questa nuova raccomandazione «off-label» i costi non sono presi a carico per i bambini a rischio di età compresa tra 2 e 23 mesi. Numericamente, il gruppo di interessati è comunque piuttosto piccolo.

Disponibilità

Come suesposto, in Svizzera è sinora omologato soltanto un vaccino anti-meningococcico coniugato quadrivalente, che tuttavia è fondamentale secondo le nuove raccomandazioni. Per evitare problemi di approvvigionamento è dunque necessario che altri vaccini di questo tipo siano autorizzati.

7. CONCLUSIONE

In considerazione della mutata situazione epidemiologica in Svizzera, per proteggere la popolazione da MIM la CFV e

l'UFSP raccomandano di utilizzare un vaccino coniugato quadrivalente per tutti i gruppi oggetto della raccomandazione. Infatti, tale vaccino è ugualmente efficace contro il sierogruppo C e presenta un profilo di sicurezza altrettanto buono dei vaccini anti-meningococcici C monovalenti sinora raccomandati. Inoltre, consente di coprire altri tre sierogruppi, compreso l'ipervirulento sierogruppo W.

La richiesta di assunzione dei costi è attualmente in fase di valutazione e la decisione è attesa per la fine del 2018.

Riferimenti

- <http://swissmedinfo.ch/>
- Ufficio federale della sanità pubblica, Commissione federale per le vaccinazioni (CFV). Piano di vaccinazioni svizzero 2018. Direttive e raccomandazioni. Berna: Ufficio federale della sanità pubblica, 2018.
- <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>. Accessed April 2018.
- Ufficio federale della sanità pubblica. Invasive Meningokokkenkrankungen 2007–2016. Bollettino UFSP. 2018; 5:12–9 (il testo è disponibile solo in tedesco e in francese).
- 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;28:186–93.
- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a Tetravalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299:173–84.
- Tregnaghi M, Lopez P, Stamboulia D, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;26:22–30.
- Nolan TM, Nissen MD, Naz A, et al. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10:280–9.
- Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, et al. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12:1300–10.
- Bona G, Castiglia P, Zoppi G, et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. *Vaccine*. 2016;34:3363–70.
- Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau A, 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;28:7865–72.
- Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:259–67.
- Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, et al. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open randomized controlled trial. *Vaccine*. 2011;29:4274–84.
- Vesikari T, Forsten A, Bianco V, et al. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e298–e307.
- Klein NP, Baine Y, Kolhe D, et al. Five-year Antibody Persistence and Booster Response After 1 or 2 Doses of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:662–72.
- Ishola DA, Andrews N, Waight P, et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:865–74.
- Van Ravenhorst M, van der Klis FRM, van Rooijen DM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35:4745–52.
- Read RC, Dull P, Bai X, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine*. 2017;35:427–34.
- Myers TR, McNeil MM, Ng CS, et al. Adverse Events Following Quadrivalent Meningococcal CRM-Conjugate Vaccine (Menveo®) Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2010–2015. *Vaccine*. 2017;35:1758–63.

20. Johnston W, Essink B, Kirstein J, et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2–10 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:e19–e27.
21. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>. Accessed April 2018.
22. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html>. Accessed April 2018.
23. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22>. Accessed April 2018.
24. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. *Epidemiologisches Bulletin.* 2017;34.
25. Robert Koch-Institut. Invasive Meningokokken-Erkrankungen 2012-2015. *Epidemiologisches Bulletin.* 2016;43:471–84.
26. National Institute for Public Health and the Environment. Ministry of Health, Welfare and Sport. Meningococcal disease in the Netherlands. Background information for the Health Council. RIVM Report 2017-0031.
27. AGES, Nationale Referenzzentrale für Meningokokken. Jahresbericht 2015. <https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-meningokokken/>.
28. https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/. Accessed April 2018.
29. Knol MJ, Ruijs WLM, Antonise-Kamp L, de Melker HE, van der Ende A. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. *Euro Surveill.* 2018;23.
30. National Immunization Schedule Australia 2018. <https://beta.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>.
31. McNeil JR, Rubin L, McNamara L, et al. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR.* 2014;63:527–30.