

Quadrivalent conjugate vaccines against ACWY meningococcal disease

I vaccini coniugati quadrivalenti contro i meningococchi ACWY

Iovene I.¹, Igidbashian S.², Franco E.³

Affiliazioni

¹ Medico collaboratore, Ministero della Salute

² Sanofi Pasteur

³ Professore f.r., Università degli studi di Roma Tor Vergata

Keywords: Invasive Meningococcal Disease, Conjugated Polysaccharide Vaccines, MenACYW-TT Vaccine

Parole chiave: Malattie invasive da Meningococco, vaccini polisaccaridici coniugati, vaccino MenACYW-TT

Abstract

Invasive meningococcal disease (IMD) is caused by 6 serogroups of the bacterium *Neisseria meningitidis* (A, B, C, W, X and Y). It is among the most serious vaccine preventable infectious diseases, characterized by a high case-fatality rate and risk of permanent sequelae. Worldwide, the incidence of IMD is generally low with differences among regions and age groups. The risk increases in overcrowded conditions or in case of travel to endemic areas. The first vaccines produced using polysaccharide capsular antigens have demonstrated a good protective efficacy, but of short length. The conjugation of antigens with proteins allowed to obtain a longlasting antibody response towards 4 serogroups: A, C, W, Y. Currently four ACWY quadrivalent conjugate vaccines are available, three of them approved in Europe, which have shown high immunogenicity and safety. In 2020 the MenACYW-TT vaccine conjugated to tetanus toxoid was approved in the USA and it is presently authorized in Europe for the immunization of individuals from 12 months of age. Clinical studies have demonstrated immunogenicity and safety on population samples belonging to different age groups and non-inferiority in comparing it with other vaccines already in use. The possibility of having an increasing number of safe, immunogenic and effective vaccines against IMD allows us to imagine a future without invasive meningococcal disease. It is therefore important to extend vaccination to an increasing number of subjects of different age groups and risk conditions.

Riassunto

Le malattie invasive da meningococco (MIM) sono causate da 6 sierogruppi del batterio *Neisseria meningitidis* (A, B, C, W, X e Y), sono fra le più gravi malattie infettive

prevenibili con la vaccinazione, caratterizzate da un elevato tasso di letalità e rischio di sequele permanenti.

Nel mondo l'incidenza delle MIM è generalmente bassa con differenze per regioni e gruppi di età. Il rischio aumenta in condizioni di sovraffollamento o in caso di viaggi in zone endemiche.

I primi vaccini prodotti utilizzando antigeni della capsula polisaccaridica hanno dimostrato una buona efficacia protettiva, ma di breve durata. La coniugazione degli antigeni con proteine ha permesso di ottenere una risposta anticorpale più duratura verso 4 sierogruppi: A, C, W, Y. Attualmente sono disponibili quattro vaccini coniugati quadrivalenti ACWY, tre dei quali approvati in Europa, che hanno mostrato elevata immunogenicità e sicurezza. Il più recente è il vaccino MenACYW-TT coniugato al tossoide tetanico, approvato nel 2020 negli USA e autorizzato in Europa per l'immunizzazione di soggetti a partire dai 12 mesi di età. Gli studi clinici ne hanno dimostrato immunogenicità e sicurezza su campioni di popolazione appartenenti a diverse fasce di età e non inferiorità nel confronto con altri vaccini già in uso.

La possibilità di disporre di un numero sempre maggiore di prodotti sicuri, immunogeni ed efficaci contro le MIM permette di immaginare un futuro senza malattia meningococcica invasiva. È, perciò, importante estendere la vaccinazione ad un numero sempre maggiore di soggetti di diverse fasce di età e condizioni di rischio.

Introduzione

Le malattie invasive causate da *Neisseria meningitidis* (MIM) sono fra le più gravi patologie infettive prevenibili con vaccini¹. *N. meningitidis* è un diplococco gram-negativo che infetta solo l'uomo, ha una capsula polisaccaridica in base alla quale si identificano 13 diversi sierogruppi, sei dei quali sono responsabili di forme invasive gravi: più frequentemente A, B, C, W (noto come W135), Y e, molto più raramente, X².

L'infezione si trasmette generalmente tramite contatti stretti con portatori asintomatici, in cui i batteri si localizzano a livello del rinofaringe. In una piccola percentuale di persone i batteri attraversano la mucosa ed entrano nel circolo sanguigno. I batteri che si moltiplicano nel sangue vanno incontro a una disseminazione a livello di organi quali le meningi, le articolazioni e il pericardio. La manifestazione più comune della malattia invasiva da meningococco è la meningite, seguita dalla sepsi che si può presentare da sola o in associazione alla meningite³.

Il periodo di incubazione varia tra 1 e 10 giorni, ma di solito è inferiore ai 4 giorni³. La malattia si presenta generalmente con segni e sintomi aspecifici quali cefalea, febbre, vomito, fotofobia, sonnolenza e alterazioni del sensorio e la diagnosi clinica precoce è difficoltosa. Il decorso è acuto e grave e, anche quando la malattia invasiva viene diagnosticata precocemente e viene iniziato un trattamento adeguato, tra il 10% e il 15% dei pazienti muore e fino al 60% presenta sequele a lungo termine^{4,5}.

La diagnosi differenziale fra i diversi tipi di malattie batteriche invasive, importante per la terapia e per la prevenzione mirata per i contatti, richiede l'isolamento del batterio responsabile dal liquor, dal sangue o da altri liquidi biologici generalmente sterili. L'identificazione del batterio responsabile della malattia invasiva tramite esame colturale richiede tempo e può portare ad una sottodiagnosi essendo possibili risultati falsamente negativi in caso, ad esempio, sia stato instaurato precocemente un trattamento

antibiotico. Le tecniche di biologia molecolare permettono di ottenere rapidamente una diagnosi, aumentare la capacità diagnostica e distinguere fra i sierogruppi^{6,7}.

La vaccinazione rappresenta lo strumento più efficace per la prevenzione della MIM a livello comunitario. In questo lavoro verranno presentate le caratteristiche di un nuovo vaccino polisaccaridico coniugato contro i meningococchi A, C, W e Y, che si aggiunge a quelli già in uso e che, insieme ai vaccini proteici contro il meningococco B, permette di ampliare l'offerta di strumenti di protezione contro le MIM.

Epidemiologia delle Malattie Invasive da Meningococco

Nel mondo l'incidenza delle MIM è generalmente bassa con differenze regionali; varia da meno di 1 caso per 100.000 abitanti in Nord America ed Europa a 10-1000 casi per 100.000 durante gli anni epidemici in Africa⁸. Nel 2017, nei 30 Paesi Europei sono stati confermati 3221 casi di MIM e 282 morti, con un tasso di notifica di 0,6 per 100.000. L'incidenza della MIM varia anche in relazione al gruppo di età considerato, è massima nel primo anno di vita ed elevata nei bambini fino a 5 anni, vi è poi un secondo picco nell'adolescente e giovane adulto⁵. Il rischio aumenta in condizioni di sovraffollamento o in occasione di viaggi in zone endemiche⁹.

Anche la distribuzione dei sierogruppi di *N. meningitidis* responsabili di patologia umana (A, B, C, W, Y e, raramente, X) varia nel mondo e all'interno delle diverse aree geografiche rapidamente in caso di epidemie o lentamente per trend secolari, emergenza di ceppi ipervirulenti, nuove strategie vaccinali, cambiamenti dello stato immunitario nella popolazione e dei fattori di rischio ambientali e comportamentali¹⁰. Inoltre, può verificarsi una variazione capsulare da un sierogruppo all'altro^{11,12}.

In Europa, nonostante il trend in diminuzione delle infezioni causate dai sierogruppi B e C e quello in aumento per i sierogruppi W e Y, il sierogruppo B continua ad essere la principale causa di MIM. Nel 2017, il sierogruppo B ha causato la maggioranza dei casi nei gruppi di età inferiori ai 65 anni ed è stato il responsabile del 70% dei casi nei bambini fino a 5 anni; il sierogruppo C predomina nella fascia di età adulta tra i 20 e i 49 anni⁵. La presenza dei sierogruppi W e Y è maggiore nei soggetti di età > 65 anni⁸. Inoltre, negli ultimi anni in Europa si è assistito ad un aumento di tre volte dei casi da sierogruppo W⁵.

Il numero totale dei casi di MIM notificati in Italia nel periodo 2011-2019, anni per cui sono disponibili i report delle malattie batteriche invasive in Italia dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è variato da un massimo di 227 casi nel 2016 a un minimo di 137 nel 2012¹³.

I dati 2011-2016 relativi alle MIM mostrano un trend in aumento da 0,25 casi per 100.000 abitanti nel 2011 fino a 0,37 casi nel 2016¹³. Nel 2017 e 2018 si è visto un calo a 0,33 e 0,28 casi per 100.000 abitanti rispettivamente, con un successivo lieve aumento nel 2019 a 0,31 casi per 100.000 abitanti^{13,16}.

In analogia con i dati europei, i tassi di incidenza età specifici erano più elevati nei bambini nel primo anno di vita, seguiti da quelli nei bambini fino a 5 anni con un modesto picco negli adolescenti e giovani adulti (15-24 anni di età). Nel corso del periodo analizzato nell'ultimo report delle malattie batteriche invasive in Italia dell'ISS, l'incidenza della malattia pare essere in calo nelle fasce di età <15 anni mentre si mantiene stabile o in lieve aumento nelle fasce più mature¹⁶.

Sulla totalità dei casi il sierogruppo B è il più frequente, in particolare nelle fasce di età inferiori ai 5 anni. L'importanza dei sierotipi ACWY diventa progressivamente maggiore con l'aumentare dell'età; al di sopra dei 15 anni hanno sempre causato più del 50% dei casi con un picco del 75% nel 2015^{13,16}.

Il secondo sierogruppo più presente tra i casi di MIM per cui è noto il sierogruppo risulta essere il C e a seguire il sierogruppo Y (aumentato dal 13% dei casi nel 2016, al 19% nel 2017 e quindi attestatosi al 18% e 16% nel 2018 e 2019)^{13,16}. Infine, dal 2016 al 2018, in Italia si è registrato un aumento dei casi di malattia invasiva da meningococco di sierogruppo W, in linea con quanto è stato rilevato anche negli altri Paesi europei negli ultimi anni^{15,17}.

Nel 2019 è aumentata la percentuale (15%) del numero di malattie invasive da meningococco per cui non è disponibile all'ISS l'informazione relativa al sierogruppo capsulare (9% nel 2017 e 7% nel 2018)¹⁶.

Valutando i diversi gruppi di età, nei bambini dai 5 ai 14 anni si è registrato un aumento dei casi da sierogruppo Y che ha causato oltre il 40% dei casi di MIM in questa fascia di età nel 2018^{13,16}.

Negli adolescenti-giovani adulti la maggior parte dei casi era determinata dai sierogruppi B e C, con un aumento dei casi da Y fino al 2017, una scomparsa nel 2018 e un ritorno nel 2019. Nella stessa fascia di età si sono verificati costantemente dal 2014 anche casi di malattia invasiva da meningococco di sierogruppo W. Per quanto riguarda la popolazione adulta (≥ 25 anni), è stato registrato un aumento del numero di casi che dal 2016 ha costantemente superato i 90 casi all'anno con un picco di 109 casi nel 2019 (di cui 92 sierotipizzati). Dei casi sierotipizzati, si rileva che i sierogruppi di meningococchi ACWY sono stati costantemente la causa di oltre il 60% dei casi in queste fasce di età fino al 2018, mentre nel 2019 hanno causato il 58% dei casi negli adulti dai 25 anni in su^{13,16}.

Prevenzione delle infezioni da *Neisseria meningitidis*

La malattia causata da *N. meningitidis* fu descritta per la prima volta all'inizio del diciannovesimo secolo e negli anni seguenti venne frequentemente segnalata in ambito militare con una diffusione a carattere epidemico¹⁸.

In risposta all'emergenza causata dalla diffusione della malattia a livello globale, sono stati condotti numerosi studi sulla biologia della malattia da meningococco fino ad arrivare all'esecuzione di test sierologici che hanno dimostrato che la maggior parte degli adulti possedeva anticorpi circolanti in grado di uccidere il batterio e che il livello battericida di questi anticorpi corrispondeva al livello di protezione dalla malattia¹⁹.

Inizialmente sono stati sviluppati vaccini costituiti da polisaccaridi della capsula batterica purificati che, nonostante la breve durata della protezione, hanno avuto un impatto importante nella prevenzione della malattia causata dai meningococchi di sierogruppo A, C, W e Y.

Un importante passo in avanti è stato fatto negli anni '80 con lo sviluppo di vaccini coniugati che contengono una molecola polisaccaridica coniugata a un antigene che stimola la risposta dei linfociti T con conseguente comparsa di risposte immunologiche mirate che innescano la memoria immunologica²⁰.

Le proteine vettore (carrier) utilizzate per i vaccini coniugati meningococcici includono il tossoide difterico, il tossoide tetanico e il CRM197 (materiale cross-reattivo: una mutazione non tossica della tossina del *Corynebacterium diphtheriae*)²¹.

I vantaggi dei vaccini coniugati sono l'immunogenicità nei neonati, l'induzione della memoria immunologica, la risposta di richiamo e la capacità di superare l'iporesponsività immunitaria che veniva indotta dal vaccino polisaccaridico²².

Gli attuali vaccini meningococcici coniugati sono disponibili in forme monovalenti, quadrivalenti e combinate. Esistono attualmente tre vaccini coniugati monovalenti autorizzati per la protezione contro il meningococco di sierogruppo C e uno contro il sierogruppo A sviluppato per la cintura della meningite, area geografica dove si verificano frequentemente epidemie causate da *N. meningitidis* di sierogruppo A.

I vaccini coniugati quadrivalenti offrono una protezione contro i quattro sierogruppi meningococcici A, C, W e Y contemporaneamente e sono generalmente utilizzabili per una ampia gamma di fasce di età²³.

	MCV4-CRM	MCV4-TT	MenACYW-TT
COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA	Dopo ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene: oligosaccaride del gruppo A meningococcico 10 mcg coniugato con CRM197 da 16,7 a 33,3 mcg oligosaccaride del gruppo C meningococcico 5 mcg coniugato con CRM197 da 7,1 a 12,5 mcg oligosaccaride del gruppo W-135 meningococcico 5 mcg coniugato con CRM197 da 3,3 a 8,3 mcg oligosaccaride del gruppo Y meningococcico 5 mcg coniugato con CRM197 da 5,6 a 10,0 mcg	Dopo ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene: <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo A 5 mcg ¹ <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo C 5 mcg ¹ <i>N. meningitidis</i> polisaccaride 1 del gruppo W-135 5 mcg ¹ <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo Y 5 mcg ¹ ¹ coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico 44 mcg	Una dose (0,5 mL) contiene: <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo A1 10 mcg ² <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo C1 10mcg ² <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo Y1 10 mcg ² <i>N. meningitidis</i> polisaccaride del gruppo W1 10 mcg ² ² coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico 55 mcg
FORMULAZIONE	Polvere e soluzione, deve essere ricostituito prima dell'uso. Somministrazione tramite iniezione intramuscolare.	Polvere e solvente, deve essere ricostituito prima dell'uso. Somministrazione tramite iniezione intramuscolare.	Soluzione iniettabile pronta per l'uso. Somministrazione tramite iniezione intramuscolare.
INDICAZIONE	Può essere somministrato per l'immunizzazione primaria o come dose di richiamo a partire da un'età pari o superiore ai 2 anni.	Può essere somministrato per l'immunizzazione primaria o come dose di richiamo a partire dalle 6 settimane di età.	Può essere somministrato per l'immunizzazione primaria o come dose di richiamo a partire da un'età pari o superiore ai 12 mesi.
PERIODO DI VALIDITÀ	36 mesi Deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 8 ore dopo la ricostituzione a una temperatura inferiore a 25°C.	48 mesi Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere utilizzato subito. Sebbene non sia raccomandato ritardare la somministrazione, è stata dimostrata la stabilità per 8 ore a 30°C dopo la ricostituzione.	42 mesi

Tabella 1

Attualmente sono disponibili quattro vaccini coniugati quadrivalenti contro i sierogruppi meningococcici A, C, W e Y, tre dei quali autorizzati in Europa (tabella 1):

- MCV4-DT (Menactra, Sanofi Pasteur) contenente come proteina carrier il tossoide difterico ed autorizzato nel 2005 negli Stati Uniti negli individui di età 11-55 anni e successivamente anche esteso a partire dai bambini di 9 mesi fino ai 55 anni. Questo vaccino non è stato concesso in licenza in Europa^{24,25}.
- MCV4-CRM (Menveo, GlaxoSmithKline) coniugato con la proteina CRM 197 del *C. diphtheriae* e autorizzato nel 2010 per la somministrazione a partire dai 2 anni di età in Europa. Questo vaccino è autorizzato negli USA a partire dai 9 mesi^{24,26}.
- MCV4-TT (Nimenrix, Pfizer Europe) coniugato alla proteina carrier del tossoide tetanico e autorizzato in Europa nel 2012 per l'immunizzazione di soggetti a partire dalle 6 settimane. Questo vaccino non è utilizzato negli Stati Uniti^{24,27}

- MenACYW-TT (MenQuadfi, Sanofi Pasteur) coniugato alla proteina carrier del tossoide tetanico, approvato nel 2020 negli USA per l'uso in individui di età pari o superiore a 2 anni²⁸ e autorizzato in Europa per l'immunizzazione di soggetti a partire dai 12 mesi di età²⁹.

Sono stati, inoltre, sviluppati due vaccini bivalenti coniugati per le esigenze specifiche di alcuni paesi: il vaccino Hib-MenC-TT, che offre protezione contro *Haemophilus influenzae* di tipo b e sierogruppo meningococcico C e il vaccino Hib-MenCY-TT che aggiunge l'antigene di sierogruppo Y di *N. meningitidis*³⁰. In Italia queste formulazioni non sono utilizzate.

I vaccini coniugati contro i meningococchi A, C, W, Y hanno dimostrato immunogenicità, sicurezza ed efficacia sul campo. La durata della persistenza degli anticorpi e le sue implicazioni, dopo la somministrazione di vaccini coniugati, rimane un aspetto importante da valutare; infatti studi retrospettivi hanno mostrato che gli anticorpi circolanti diminuiscono entro 3-8 anni dopo una singola dose di vaccini meningococchi coniugati quadrivalenti MenACWY-DT e MenACWY-CRM³¹.

Vaccini proteici contro il meningococco B

Per il sierogruppo B, caratterizzato da un polisaccaride capsulare simile ad un antigene self e scarsamente immunogenico, sono attualmente disponibili due vaccini a base di proteine: 4CMenB e rLP2086²⁰. Questi due vaccini sono stati sviluppati utilizzando bersagli antigenici altamente specifici identificati mediante l'analisi della sequenza dell'intero genoma³².

Raccomandazioni

In Italia, la vaccinazione contro il meningococco C è stata raccomandata dal 2005.

Il primo vaccino quadrivalente coniugato anti meningococco ACWY è stato introdotto nel 2010 e il suo utilizzo nel sostituirsi al monovalente si è esteso²⁶. Ai due vaccini in uso si è recentemente aggiunto un terzo vaccino.

Bambini

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 raccomanda per tutti i nuovi nati la vaccinazione contro il meningococco B, con la somministrazione delle prime 3 dosi nel primo anno di vita e la quarta dose (o terza dose, nel caso di schedula a 3 dosi) simultaneamente al completamento del vaccino esavalente (11°-13° mese).

La vaccinazione contro il meningococco C è raccomandata tra 13° e 15° mese di vita. In alternativa al vaccino anti-meningococco C, veniva già indicato il possibile utilizzo del vaccino tetravalente A, C, Y, W, allo scopo di offrire ai bambini una protezione più ampia per quei ceppi di meningococco che, pur ancora sporadici nel nostro Paese, mostravano già una tendenza all'espansione³³.

Il Calendario vaccinale per la vita nella 4° edizione 2019 sottolinea che il recente cambiamento del trend epidemiologico, che vede un aumento dei casi di infezione da sierogruppi W e Y in diversi Paesi europei, tra cui l'Italia, indica chiaramente l'adozione del quadrivalente coniugato ACWY quale vaccino di elezione sia per la dose dopo il compimento del primo anno di vita, sia per il richiamo a tutte le età^{34,35}.

Inoltre, in considerazione del fatto che la protezione verso la malattia è correlata ai titoli anticorpali specifici e che dopo 5 anni dall'immunizzazione una rilevante quota di vaccinati potrebbe non essere protetta con certezza, il board del Calendario Vaccinale per la Vita sostiene che una dose booster dovrebbe essere introdotta nel periodo tra 6-9 anni di età³⁴.

L'offerta vaccinale del PNPV 2017-2019 è stata spesso ampliata dalle raccomandazioni delle singole Regioni che attuano schedule vaccinali diverse, anche in relazione alle autonomie derivanti dalla regionalizzazione della Sanità. A questo proposito diverse regioni, come ad esempio l'Emilia-Romagna, hanno introdotto la vaccinazione MenACWY tra il 13° e il 15° mese di vita³⁶. La Toscana, in cui si è verificata una elevata diffusione di malattie invasive da meningococco C, prevede l'utilizzo del vaccino contro questo meningococco al 15° mese con richiamo a 6-9 anni³⁷.

Adolescenti (11-18 anni)

Nel PNPV 2017-2019 viene sottolineata l'importanza che durante l'adolescenza sia raccomandata una dose di vaccino antimeningococcico quadrivalente ACWY sia a chi non abbia mai effettuato la vaccinazione nell'infanzia, sia a chi abbia già ricevuto una dose, in quanto la persistenza della protezione è legata a un elevato titolo anticorpale battericida, che tende a diminuire nel tempo³³.

Nel Calendario Vaccinale per la Vita viene ribadita l'indicazione alla vaccinazione nell'età adolescenziale. Tale vaccinazione è fortemente raccomandata con una dose di vaccino quadrivalente coniugato MenACWY al dodicesimo anno di vita per coloro che non avessero ricevuto la dose booster tra 6-9 anni, ma viene raccomandata anche per i ragazzi già immunizzati durante l'infanzia ed anche per coloro che abbiano già effettuato il booster in età prepubere, tenendo conto di una distanza tra le vaccinazioni indicativamente di almeno 5 anni. Infatti, è ormai dimostrato da oltre un decennio che la memoria immunologica indotta dal vaccino coniugato ricevuto nell'infanzia non è sufficiente ad eliminare il rischio di malattia invasiva nell'adolescenza, in quanto la risposta delle cellule B richiede almeno 5-7 giorni per attivarsi in maniera completa, troppi per essere efficace contro la rapida invasività di ceppi virulenti di meningococco non neutralizzati da un titolo anticorpale che potrebbe essere disceso al di sotto del livello minimo protettivo³⁴.

Nel Calendario Vaccinale per la Vita, inoltre, si raccomanda che sia valutata la possibilità di una introduzione del vaccino anti-meningococco B in maniera estensiva in età adolescenziale.

Adulti

Il PNPV 2017-2019 prevede la somministrazione di una dose di vaccino quadrivalente meningococcico ACWY anche per l'età adulta nel caso si riscontrino situazioni epidemiologiche di rischio³³.

Il Calendario Vaccinale per la Vita raccomanda inoltre che la vaccinazione meningococcica ACWY sia offerta in regime di co-pagamento a tutti i cittadini che lo richiedano³⁴.

Viaggiatori e soggetti a rischio

Il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione contro meningococco ACWY per tutti i viaggiatori che si recano in paesi della cintura subsahariana, soprattutto coloro che permangono per tempi lunghi a stretto contatto con la popolazione locale, o in aree con epidemie in atto. Inoltre, la vaccinazione è obbligatoria per tutti i viaggiatori che si recano in pellegrinaggio a La Mecca (come richiesto dall'Arabia Saudita). L'immunizzazione con vaccino antimeningococco coniugato è raccomandata nei soggetti affetti da patologie che li espongono ad un aumentato rischio di infezione meningococcica invasiva, oltre che ai soggetti conviventi con chi è affetto da tali patologie³³.

Il Board del Calendario Vaccinale per la Vita conferma la raccomandazione della vaccinazione tetravalente coniugata ACWY nelle categorie a rischio per patologia ed indica anche che per i soggetti affetti da infezione da HIV, difetti congeniti del complemento e asplenia funzionale o anatomica siano somministrate 2 dosi di vaccino a distanza di 8-12 settimane una dall'altra. Viene inoltre proposta la vaccinazione con una sola dose per altre condizioni di vita quali militari in ferma volontaria, omosessualità maschile, effettuazione di frequenti viaggi o soggiorno in Paesi in cui la malattia meningococcica è iper-endemica o epidemica, operatori in ambito sanitario con elevata probabilità di contagio. In tutti i soggetti a rischio per condizioni patologiche o di vita viene indicata una dose di richiamo ad intervallo di 5 anni³⁴.

Il Calendario vaccinale per la vita raccomanda inoltre che il vaccino contro il meningococco B sia offerto agli stessi soggetti a rischio di tutte le età a cui viene raccomandata la vaccinazione ACWY³⁴.

Il nuovo vaccino

Il vaccino MenACYW-TT (MenQuadfi, Sanofi Pasteur) è un vaccino meningococcico quadrivalente che contiene i polisaccaridi capsulari contro i sierogruppi A, C, W, Y coniugati alla proteina carrier del tossoide tetanico. Ogni dose di vaccino contiene 10 µg di ciascun sierogruppo (A, C, W e Y) e circa 55 µg di tossoide tetanico. Il prodotto si presenta come soluzione liquida in fiale monodose e non richiede ricostituzione prima dell'uso²⁹.

Nel 2020 il vaccino MenACYW-TT è stato approvato negli USA per la somministrazione in individui di età pari o superiore ai 2 anni e successivamente è stato autorizzato anche in Europa per l'utilizzo a partire dai 12 mesi di età^{28,29}.

Gli studi clinici che hanno portato all'approvazione finale di questo nuovo vaccino quadrivalente sono stati condotti su campioni di popolazione appartenenti a diverse fasce di età e hanno confrontato l'immunogenicità del vaccino sperimentale rispetto a quella indotta da altri vaccini già autorizzati. L'obiettivo primario degli studi registrativi è stato il controllo della sicurezza del nuovo prodotto e la dimostrazione di non inferiorità della risposta anticorpale rispetto ai vaccini meningococcici di confronto. L'immunogenicità è stata valutata sia in termini di dosaggio degli anticorpi che in termini di percentuale di sierorisposta e sieroprotezione. La risposta anticorpale è stata studiata mediante test battericida sierico con complemento umano (hSBA) e di coniglio (rSBA), sono stati misurati i titoli anticorpali ed è stata calcolata la media geometrica (GMT).

Dal momento che la malattia invasiva da meningococco è caratterizzata da un'elevata incidenza nei bambini, in particolare al di sotto dei 5 anni di età⁵, diversi studi si sono

concentrati su questa fascia di popolazione.

Un primo studio è stato condotto in Europa coinvolgendo bambini con età compresa tra 12 e 23 mesi, naïve al vaccino meningococcico o che avevano ricevuto il vaccino monovalente meningococcico C nel primo anno di vita. Quest'ultimo aspetto ha permesso di valutare il potenziale impatto di una precedente vaccinazione sull'immunogenicità e sicurezza del prodotto. In questo studio il vaccino MenACYW-TT è stato confrontato con il vaccino MCV4-TT e i risultati hanno mostrato la non inferiorità del primo rispetto al confronto per tutti i sierogruppi meningococcici e titoli anticorpali particolarmente elevati contro il sierogrupo C in coloro che avevano ricevuto MenACYW-TT³⁸.

La somministrazione del nuovo vaccino quadrivalente è stata valutata anche in relazione alle vaccinazioni previste nel primo anno di vita, infatti un altro studio condotto in diversi Paesi ha evidenziato che il vaccino MenACYW-TT può essere somministrato a bambini di 12-23 mesi di età in concomitanza con i vaccini difterite, tetano, pertosse acellulare, poliovirus inattivato, epatite B e *Haemophilus influenzae* di tipo b, morbillo, parotite, rosolia e varicella, pneumococco 13-valente senza influire sull'immunogenicità o sui profili di sicurezza dei vaccini cosomministrati³⁹.

Un ulteriore studio è stato portato a termine negli Stati Uniti coinvolgendo un campione di bambini con età compresa tra 2 e 9 anni, questa volta il nuovo vaccino è stato valutato rispetto al vaccino MCV4-CRM. I risultati hanno dimostrato la non inferiorità di MenACYW-TT rispetto al confronto in termini di sierorisposta verso i quattro sierogruppi meningococcici con valori di GMT significativamente più elevati per i sierogruppi C, W e Y in coloro che avevano ricevuto il nuovo vaccino⁴⁰.

Un secondo picco d'incidenza della malattia da meningococco si riscontra negli adolescenti⁵ e l'immunogenicità del vaccino MenACYW-TT in questo target di popolazione, in associazione all'età adulta, è stata valutata in diversi studi. La non inferiorità del nuovo vaccino rispetto al vaccino MCV4-CRM è stata dimostrata nella fascia di età adolescenziale in cui è stata valutata anche la possibilità di cosomministrazioni. Per quanto riguarda le cosomministrazioni, i risultati di questo studio mostrano che i profili di immunogenicità e sicurezza sono comparabili quando MenACYW-TT è somministrato singolarmente o in concomitanza con i vaccini difterite, tetano, pertosse acellulare e papillomavirus umano quadrivalente in adolescenti naïve al vaccino meningococcico⁴¹.

L'obiettivo di non inferiorità della risposta al nuovo vaccino è stato dimostrato anche in confronto con il vaccino MCV4-DT in adolescenti ed adulti. Anche in questo studio i valori di GMT per tutti i 4 sierogruppi sono stati significativamente più elevati per chi ha ricevuto MenACYW-TT⁴².

Fino a poco tempo fa negli USA non era ancora stato autorizzato un vaccino antimeningococcico coniugato per i soggetti di età ≥ 56 anni. Per questo motivo gli studi di immunogenicità e sicurezza, in questo gruppo di popolazione, si sono basati sul confronto con il vaccino polisaccaridico quadrivalente che era al momento disponibile e anche in questo caso la sierorisposta al vaccino MenACYW-TT si è dimostrata non inferiore rispetto al confronto⁴³.

I vaccini coniugati quadrivalenti possono essere somministrati come dose di richiamo nei soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione meningococcica primaria. Uno studio registrativo ha messo a confronto la sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo

del vaccino MenACYW-TT con quella di una dose di richiamo del vaccino MCV4-DT. Entrambi i vaccini si sono dimostrati sicuri e i valori di GMT sono risultati più elevati nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino MenACYW-TT come dose di richiamo. Inoltre, l'efficacia della dose di richiamo si è dimostrata tale indipendentemente dal tipo di vaccino usato per l'immunizzazione primaria⁴⁴.

Discussione e conclusioni

La patologia da meningococchi, seppure non frequente, è grave, ha un elevato tasso di letalità e presenta sequele che impattano sulla qualità della vita con una ricaduta importante in termini economici.

La possibilità di disporre di un numero sempre maggiore di prodotti sicuri, immunogeni ed efficaci contro le infezioni da *N. meningitidis* permette di immaginare un futuro senza malattia meningococcica invasiva.

È perciò importante estendere la vaccinazione ad un numero sempre maggiore di soggetti di diverse fasce di età e condizioni di rischio. L'utilizzo sempre più esteso dei vaccini permetterà di incrementare i dati per valutare l'efficacia su campo e la durata della protezione e di ottenere studi che documentino il vantaggio di questo intervento a livello di qualità di vita e anche di risparmio economico.

Bibliografia

1. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Meningococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation 2015, pp. 231-246.
2. ISS. *malattie invasive batteriche, Epicentro*. Revisione gennaio 2020
3. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Mbaey S, Duffy J, McNamara LA; Meningococcal Disease. Versione aggiornata Aprile 2021.
4. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, Bettinger JA; investigators of the Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT). Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015;60:e27-35. <https://doi.org/10.1093/cid/civ028>
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Invasive meningococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017*. Stockholm: ECDC 2019.
6. Vázquez A, Taha MK, Findlow J, Gupta S, Borrow R. Global Meningococcal Initiative: guidelines for diagnosis and confirmation of invasive meningococcal disease. *Epidemiol. Infect.* 2016, 144, 3052-3057. <https://doi.org/10.1017/S0950268816001308>
7. Azzari C, Nieddu F, Moriondo M, Indolfi G, Canessa C, Ricci S, Bianchi L, Serranti D, Poggi GM, Resti M. Underestimation of invasive meningococcal disease in Italy. *Emerg Infect Dis* 2016;22:469-75. <https://doi.org/10.3201/eid2203.150928>

8. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, Christensen H, Climent Y, De Wals P, Dinleyici EC, Echaniz-Aviles G, Hakawi A, Kamiya H, Karachaliou A, Lucidarme J, Meiring S, Mironov K, Sáfadi MAP, Shao Z, Smith V, Steffen R, Stenmark B, Taha M-K, Trotter C, Vázquez JA, Zhu B. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:15-30. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1557520>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningococcal risk factors 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/risk-factors.html>. (Ultimo accesso Luglio 2021).
10. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, McIntyre P, Ramsay ME, Sáfadi MAP. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30:B26-36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.032>
11. Tzeng YL, Thomas J, Stephens DS. Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*. *Crit Rev Microbiol* 2016;42:759-72. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2015.1022507>
12. Stefanelli P, Fazio C, Vacca P, Palmieri A, Ambrosio L, Neri A, Piana A, Castiglia P, Argiolas F, Santus S, Masala L, Steri G, Riccardo F, Iannazzo S, Maraglino FP, D'Amario C, Rezza G. An outbreak of severe invasive meningococcal disease due to a capsular switched *Neisseria meningitidis* hypervirulent strain B:cc11. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:111.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.014>
13. Igidbashian S, Bertizzolo I, Tognetto A, Azzari C, Bonanni P, Castiglia P, Conversano M, Esposito S, Gabutti G, Icardi G, Lopalco PL, Vitale F, Parisi S, Checcucci Lisi G. Invasive meningococcal disease in Italy: from analysis of national data to an evidence-based vaccination strategy. *J Prev Med Hyg* 2020;61:e152-e161. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.2.1589>
14. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto consolidato 2017. Agosto 2018. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2017.pdf/2fe47619-8d78-3754-0305-fb13d4ea02bd?t=1616750278331> (Ultimo accesso Luglio 2021)
15. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto consolidato 2018. Luglio 2020. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2018.pdf/b9a052fecfea44aa428a7cd49c5bb3cb?t=1616750373449> (Ultimo accesso Luglio 2021)
16. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto consolidato 2019. Ottobre 2020. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2019.pdf/1faeb457-9859-f800-b9aa-bf8aea405093?t=1612517562338> (Ultimo accesso Luglio 2021)
17. Fazio C, Neri A, Vacca A, Ciammaruconi A, Arghittu M, Barbui AM, Vocale C, Bernaschi P, Isola P, Galanti IA, Mencacci A, De Nittis R, Chironna M, Giammanco A, Pagani R, Bisbano A, Stefanelli P. Cocirculation of Hajj and non-Hajj strains among serogroup W meningococci in Italy, 2000 to 2016. *Eurosurveillance* 2019; 24 (4). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800183

18. Artenstein AW. A half-century of meningococcal vaccines. *Vaccine*. 2021 Apr 22;39(17):2475-2478. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.024>
19. Bash MC, Lynn F, Mocca B et al. Development and Use of a Serum Bactericidal Assay Using Pooled Human Complement To Assess Responses to a Meningococcal Group A Conjugate Vaccine in African Toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2014 May; 21(5): 755–761. <https://doi.org/10.1128/CVI.00812-13>
20. Maiden MCJ. The impact of protein-coniugate polysaccharide vaccines: an endgame for meningitis? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Aug 5; 368(1623): 20120147. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0147>
21. Bröker M, Costantino P, DeTora L, McIntosh ED, Rappuoli R. Biochemical and biological characteristics of cross-reacting material 197 CRM197, a non-toxic mutant of diphtheria toxin: use as a conjugation protein in vaccines and other potential clinical applications. *Biologicals*. 2011 Jul;39(4):195-204. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2011.05.004>
22. Harrison LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan, 19(1): 142-164. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.142-164.2006>
23. McCarthy PC, Sharyan A, Moghaddam LS. Meningococcal Vaccines: Current Status and Emerging Strategies. *Vaccines (Basel)*. 2018 Mar; 6(1): 12. <https://doi.org/10.3390/vaccines6010012>
24. Vesikari T, Ray Borrow, Aino Forsten, Helen Findlow, Mandeep S. Dhingra, Emilia Jordanov. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a Phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(6): 1306–1312. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1733869>
25. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/menactra> (Ultimo accesso Luglio 2021)
26. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menveo> (Ultimo accesso Luglio 2021)
27. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nimenrix> (Ultimo accesso Luglio 2021)
28. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/menquadfi> (Ultimo accesso Luglio 2021)
29. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi> (Ultimo accesso Luglio 2021)
30. Miller JM, Mesaros N, Van Der Wielen M, Baine Y. Conjugate Meningococcal Vaccines Development: GSK Biologicals Experience. *Adv Prev Med*. 2011; 2011: 846756. <https://doi.org/10.4061/2011/84675>
31. Borja-Tabora CFC, Peyrani P, Webber C, Van der Wielen M, Cheuvart B, De Schrevel N, Bianco V, Aris E, Cutler M, Li P, Perez JL. A phase 2b/3b MenACWY-TT study of long-term antibody persistence after primary vaccination and immunogenicity and safety of a booster dose in individuals aged 11 through 55 years. *BMC Infect Dis* 20, 426 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05104-5>

32. Rivero-Calle I, Peter Francis Raguindin, Jose Gómez-Rial, Carmen Rodriguez-Tenreiro, Federico Martín-Torres. Meningococcal Group B Vaccine For The Prevention Of Invasive Meningococcal Disease Caused By *Neisseria meningitidis* Serogroup B. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 3169–3188 <https://doi.org/10.2147/IDR.S159952>
33. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponibile sul sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Ultimo accesso Luglio 2021)
34. SIP-SitI-FIMP-FIMMG. Calendario Vaccinale per la Vita 2019. Disponibile sul sito: <https://www.vaccinarsi.org/notizie/2019/07/%E2%80%8Bcalendario-vaccinale-per-la-vita-2019> (Ultimo accesso Luglio 2021)
35. Bonanni P, Villani A, Scotti S, et al. The recommended lifetime immunization schedule from the board of vaccination calendar for life in Italy: A continuing example of impact on public health policies. *Vaccine.* 2021 Feb 22;39(8):1183-1186. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.019>
36. Regione Emilia-Romagna. Dgr 427/2017: Approvazione del Piano regionale di prevenzione vaccinale. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/sanita-pubblica/vaccinazioni/normativa-e-documentazione> (Ultimo accesso Luglio 2021)
37. Regione Toscana. Delibera n.193 del 18-02-2019. Disponibile sul sito: <http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/DettaglioAttiG.xml?codprat=2019DG00000000222> (Ultimo accesso Luglio 2021)
38. van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, Martín-Torres F, Muzsay G, Forsten A, Adelt T, Diaz Gonzalez C, Simko R, B'Chir S, Neveu D, Jordanov E, Dhingra MS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect.* 2021; 149: e50. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000261>
39. Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-Garcia JL, Kim KH, Limkittikul K, Jantarabekkul W, Perminova O, Kobashi IAR, Bae CW, Ojeda J, Park J, Chansinghakul D, B'Chir S, Neveu D, Bonaparte M, Jordanov E. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect.* 2021 Apr 5;149:e90. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000698>
40. Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E, Dhingra MS. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020 Oct;39(10):955-960. doi: 10.1097/INF.0000000000002832
41. Chang L-J, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine* 2020;38(19):3560-3569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.017>

42. Dhingra MS, Peterson J, Hedrick J, Pan J, Neveu D, Jordanov E. Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study, *Vaccine* 2020 38(33): 5194-5201. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.013>
43. Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R, Neveu D, Jordanov E, Dhingra MS. "Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in ≥ 56 -year-olds: A Phase III randomized study" *Vaccine* 2020 38(28): 4405-4411. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.067>
44. Áñez G, Hedrick J, Simon MW, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16:6:1292-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1733867>