

Editorial note

L'autorizzazione in Europa e in Italia di un vaccino contro il meningococco di tipo B (Bexsero) allestito con meto- dica biotecnologica ha innescato un vivace dibattito riguardo alle modalità di impiego di suddetto vaccino. Il dibattito si è inizialmente sviluppato fra gli addetti alla sanità pubblica e si è successivamente esteso a tutta la classe medica e alla popolazione in generale. È sembrato pertanto utile al comitato scientifico del *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* di chiedere al professor G. Gabutti una review sull'argomento e di pubblicarla in lingua italiana in modo da coinvolgere anche le fasce professionali culturalmente più distanti da questo tipo di problema.

REVIEW

Meningococco B: controllo di due focolai epidemici mediante vaccinazione

G. GABUTTI

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

Parole chiave

Meningococco B • Vaccino • Focolaio epidemico

Riassunto

La problematica di un efficace approccio vaccinale nei confronti del Meningococco B (MenB) è stata superata identificando con la meto- dica della "reverse vaccinology" alcuni antigeni capaci di indurre una risposta verso la maggior parte dei ceppi di MenB circolanti nel mondo. Il nuovo vaccino MenB a 4 componenti (4CMenB) è stato autorizzato in Europa, Australia e Canada, ed è entrato nei calendari di immunizzazione pediatrica internazionali: Australia, Canada, UK. In Italia, le prime regioni che hanno raccomandato la vaccina- zione contro il MenB sono state Basilicata e Puglia. La gestione di epidemie/focolai epidemici richiede la messa in atto di una risposta rapida da parte delle autorità sanitarie nei confronti di una emer- genza sanitaria ad elevato impatto, anche emotivo, sulla popolazi- one, come recentemente dimostrato in due università americane. Alla

dichiarazione di focolaio epidemico in atto, in entrambi i contesti si è attivata una procedura per l'uso del vaccino 4CMenB non ancora autorizzato negli USA. È stato così possibile organizzare gli inter- venti di profilassi attiva nei due campus universitari, adottando il primo impiego su larga scala del nuovo vaccino 4CMenB e conse- guendo, in tempi relativamente brevi, elevati tassi di copertura vac- cinale. A fronte di circa 14000 studenti immunizzati con almeno una dose, non è stata segnalata alcuna problematica di eventi avversi conseguenti all'immunizzazione; ad oggi non si sono verificati casi nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino. Come conseguenza dei due focolai descritti, è oggi in corso la valutazione da parte dell'FDA per l'estensione dell'uso del vaccino 4CMenB negli Stati Uniti negli adolescenti e giovani adulti.

Meningococcus B: control of two outbreaks by vaccination

Summary

The issue of an effective vaccine against Meningococcus B (MenB) has been overcome by identifying, with the "reverse vaccinology" methodology, some antigens able of inducing a response to the majority of MenB strains circulating in the world. The new 4-compo- nents MenB vaccine (4CMenB) has been approved in Europe, Aus- tralia and Canada, and included in international pediatric immuni- zation schedules: Australia, Canada, UK. In Italy, the first regions that have recommended vaccination against MenB were Basilicata and Puglia. The management of epidemics/ outbreaks requires the implementation of a rapid response by health authorities in respect of a medical emergency with a high impact, even emotional, on the population, as recently demonstrated in two American universities.

The declaration of outbreak in place has been followed in both con- texts by the adoption of a procedure for the use of the 4CMenB vac- cine not yet licensed in the USA. It was thus possible to organize interventions of active prophylaxis in the two campuses, establishing the first large-scale use of the new 4CMenB vaccine and achieving, in a relatively short time, high rates of vaccination coverage. With around 14,000 students immunized with at least one dose, no safety issues have been reported following immunization. Besides, to date there have been no cases in subjects who have received the vaccine. As a result of the two outbreaks described, FDA is now evaluating for the extension of the use of the 4CMenB vaccine in adolescents and young adults in USA.

Background

La *Neisseria meningitidis* (meningococco) rappresenta un importante problema di Sanità Pubblica ed è la principale causa di meningite e setticemia (compresa la polmonite batteriemia) in tutto il mondo. Sebbene i sistemi di sorveglianza adottati a livello internazionale non permettano una stima precisa del *burden* dell'infezione, vi è un consenso unanime sul rilevante ruolo epidemiologico svolto da questo agente eziologico [1].

La *N. meningitidis* è classificata in 12 sierogruppi sulla base dei polisaccaridi capsulari; è possibile un'ulteriore classificazione in sierotipi e sotto-sierotipi sulla base delle proteine della membrana esterna di classe 1 (PorA) e di classe 2 o 3 (Por B) ed in immunotipi sulla base della struttura dei lipooligosaccaridi. È anche possibile una classificazione dei ceppi in base alla sequenza (tipi ST) utilizzando la metodica *MLST* (*multi-locus sequence typing*) [2]. I ceppi di meningococco risiedono abitualmente a livello nasofaringeo senza causare alcun quadro patologico; la transizione dallo stato di portatore asintomatico alla forma clinica invasiva è un fenomeno poco conosciuto, probabilmente correlato ad una serie di fattori quali la struttura genetica e capsulare dei ceppi patogeni [3].

Il meningococco, come tutti i componenti della specie *Neisseria*, alberga in modo asintomatico nel nasofaringe dell'uomo e viene trasmesso per via aerea, soprattutto attraverso *droplet* respiratori. Lo stato di portatore a livello nasofaringeo è stato riscontrato in un *range* pari a 4-35% dei soggetti adulti sani. Livelli anche più elevati dello stato di portatore sono stati documentati in comunità ristrette (ad es. *college*, caserme) [4, 5].

A livello internazionale esiste un consenso unanime sul ruolo epidemiologico sostenuto dai sierogruppi A, B, C, W135 ed Y. I meningococchi dotati di questi polisaccaridi capsulari hanno il potenziale di sostenere sia lo stato endemico che i focolai epidemici; tuttavia, il ruolo svolto da ciascuno di essi varia notevolmente in relazione al periodo temporale ed all'area geografica presa in considerazione [6].

Frequentemente la patologia meningococcica assume un andamento sporadico o di focolai epidemici limitati; tuttavia in determinati contesti geografici (ad esempio Africa sub-sahariana) lo stato endemico può esitare in epidemie di notevole gravità sia in termini di morbosità che di mortalità [7].

Nei paesi industrializzati la patologia colpisce tipicamente i bambini nei primi anni di vita (ed in particolare in neonati di 3-12 mesi) e gli adolescenti; durante i focolai epidemici la morbosità può essere più elevata nei bambini più grandi e nei giovani adulti. I neonati ed in generale i bambini molto piccoli presentano un livello di immunità naturale nei confronti del meningococco basso e sono quindi più a rischio di contrarre l'infezione [8, 9]. Gli adolescenti sono a rischio in rapporto a comportamenti e stili di vita tipici dell'età che implicano stretti contatti personali; inoltre negli stessi vengono registrati i tassi più elevati sia dello stato di portatore che di letalità. Sono da considerare a rischio di malattia invasiva da meningococco i soggetti asplenic (asplenia anatomica o funzionale), i

talassemici ed i soggetti affetti da anemia falciforme, soggetti con alterazione della cascata del complemento o con immunodepressione, pazienti affetti da malattie epatiche croniche, diabete mellito tipo I, insufficienza renale [10]. La patologia meningococcica invasiva è particolarmente temibile in quanto correla con elevati tassi di sequele permanenti e di letalità. Una caratteristica rilevante è costituita dal fatto che presenta una tipica evoluzione temporale del quadro clinico con rapidissima progressione [11, 12].

Dal punto di vista immunologico, i polisaccaridi capsulari, in quanto antigeni timo-indipendenti, non sono dei buoni immunogeni e presentano caratteristiche che hanno limitato l'uso dei vaccini di prima generazione che li contengono: assenza di induzione della memoria immunologica, produzione di anticorpi di classe IgM a bassa affinità, induzione di una buona risposta anticorpale solo dopo i 2 anni di età, nessun impatto sullo stato di portatore [13]. È stata inoltre documentata una iporesponsività indotta dai vaccini polisaccaridici correlata ad una deplezione delle cellule B della memoria che comporta una risposta immunitaria a dosi successive inferiore rispetto alla risposta primaria [13, 14].

La coniugazione degli antigeni polisaccaridici ad una proteina *carrier* ha permesso di ottenere una risposta T-dipendente con il vantaggio di generare anticorpi ad alta affinità, memoria immunologica, responsività a eventuali dosi di richiamo [15].

La disponibilità dei vaccini coniugati contro i meningococchi di sierogruppo A, C, W135 e Y ha permesso di implementare campagne di immunizzazione conseguendo importanti risultati in termini di controllo e riduzione della patologia meningococcica invasiva.

Questi successi sono stati conseguiti in molti Paesi a livello mondiale intervenendo con strategie di immunizzazione specificamente rivolte ai nuovi nati ed agli adolescenti/giovani adulti [16, 17].

Il ruolo epidemiologico del Meningococco B

Secondo i dati raccolti dal SIMI-ISS, in Italia – come nel resto d'Europa – la gran parte delle meningiti e sepsi meningococciche è storicamente associata ai sierogruppi B e C. Valutandone l'andamento a partire dagli anni '90, emerge un'alternanza dei due sierogruppi: fino al 2001 ha prevalso il meningococco B, mentre nel 2003-2004 c'è stata un'inversione di tendenza e quindi prevalenza del meningococco C. Dal 2006, grazie all'uso estensivo e all'implementazione nei calendari regionali prima e nazionale poi del vaccino coniugato contro il MenC, il quadro epidemiologico è nuovamente cambiato lasciando come principale causa di meningite e setticemia il meningococco di tipo B, il cui andamento epidemiologico vede un impatto prevalente nei bambini nei primi anni di vita e negli adolescenti [6, 18]. In particolare, l'incidenza del MenB nei bambini sotto l'anno di vita è più di 3 volte superiore a quella riscontrata nei bambini di 1-4 anni di età, con un picco massimo registrato nei primi sei mesi di vita [19, 20].

Per molti anni si è tentato di sviluppare un vaccino anche contro questo sierogruppo, ma non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti in relazione al fatto che la capsula del MenB è un antigene-self, cioè i polisaccaridi B contengono epitopi che possono cross-reagire con antigeni umani; tra l'altro gli stessi polisaccaridi B risultano poco immunogeni [21]. Per ovviare a queste criticità sono stati sviluppati ed utilizzati in specifici contesti epidemiologici alcuni vaccini contenenti vescicole della membrana esterna (OMV) del meningococco B. Le OMV pur essendo immunogene, sono clone-specifiche, e quindi hanno la caratteristica di essere efficaci solo nel contesto epidemiologico in cui circola uno specifico clone [20, 22]. Pur con queste limitazioni, il loro utilizzo ha fornito buoni risultati in termini di contenimento di focolai epidemici, anche rilevanti, a Cuba, Nuova Zelanda, Norvegia e Francia (Normandia) [23]. L'approccio OMV, proprio per le sue caratteristiche, impedisce di ipotizzarne un uso estensivo in tutto il mondo. Per questo sono state cercate soluzioni alternative utilizzando antigeni sottocapsulari multipli, previa identificazione di componenti batteriche capaci di indurre una risposta protettiva. L'applicazione della tecnologia innovativa, denominata *reverse vaccinology*, ha permesso di identificare nuovi antigeni del MenB e di poterne testare la capacità di indurre una risposta battericida. In questo modo sono stati identificati 3 antigeni proteici, denominati *fHbp*, *NadA* e *NHBA*, che sono stati inclusi insieme alle OMV-NZ (utilizzate nell'*outbreak* in Nuova Zelanda) nel nuovo vaccino prodotto da Novartis e recentemente licenziato in Europa, Canada e Australia [24-26]. L'antigene *fHbp* (*factor H binding protein*) lega il fattore H consentendo la sopravvivenza del batterio nel sangue, l'antigene *NadA* (*neisserial adhesin A*) promuove l'adesione e l'invasione delle cellule epiteliali, l'antigene *NHBA* (*neisserial heparin-binding antigen*) è in grado di legare l'eparina aumentando la resistenza del batterio nel siero; le OMV-NZ inducono una robusta risposta anticorpale. Nel loro complesso gli antigeni inclusi nel vaccino 4CMenB, commercializzato con il nome di Bexsero, sono importanti per la sopravvivenza, funzione e virulenza del MenB. Grazie all'inclusione di più componenti immunogeniche nella formulazione finale del vaccino, oltre a determinare ampia copertura, si minimizza la possibilità di insorgenza di *escape mutants* [27].

Gli *outbreak* di meningite di tipo B in due *college* americani

Recentemente negli USA si sono verificati due *outbreak* epidemici di meningite da MenB. Questi due eventi, differenti tra di loro per caratteristiche e tempistica di insorgenza, hanno fatto emergere con chiarezza le difficoltà operative che devono essere sostenute per gestire un'emergenza di questo tipo [26].

Il primo *outbreak* epidemico si è verificato presso l'Università di Princeton ed è stato definito come tale quando il 4° caso di meningite da MenB è stato identificato nel Maggio 2013. Il primo caso si è verificato in una

gazza che era stata lontana dal *campus* universitario per le vacanze primaverili ed aveva presentato i sintomi di malattia meningococcica il 22 marzo 2013 al rientro al *campus*. Il secondo caso ha coinvolto un soggetto che aveva visitato il *campus* dal 6 all'8 aprile 2013 a cui la meningite batterica era stata diagnosticata al rientro in un altro stato. Il terzo caso ha coinvolto uno studente con diagnosi di meningite batterica in data 7 maggio 2013 ed il 4° caso ha interessato uno studente residente al di fuori dello stato che aveva presentato i sintomi il 19 maggio 2013 durante il rientro a casa per le vacanze estive.

Il Dipartimento della Salute del New Jersey (NJDOH) alla dichiarazione di *cluster* epidemico, avvenuta all'insorgenza del terzo caso, ha attivato un'ampia campagna educativa per rendere edotti tutti gli studenti sulle possibili modalità di trasmissione dell'agente patogeno (poster, avvisi nelle mense, brochure, meeting, email e siti web dedicati) e di profilassi antibiotica ai contatti stretti dei casi. Con l'insorgenza del 4° caso e la dichiarazione dello stato di focolaio epidemico, conseguente alle analisi condotte presso il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) che indicavano che tutti i casi sopra riportati erano stati causati dallo stesso ceppo di meningococco B, le attività di educazione sanitaria e di profilassi sono continuate con crescente preoccupazione di un'ulteriore diffusione del batterio in relazione alle attività (consegne dei diplomi, ecc.) che avrebbero coinvolto circa 20000 persone nel *campus*. D'altra parte si confidava nell'imminente sospensione estiva delle attività per bloccare completamente la circolazione dell'agente patogeno.

Alla fine di giugno (29 giugno) è stato identificato il 5° caso in uno studente in viaggio all'estero (Grecia) insieme ad altri 15 studenti dell'Università di Princeton. Ai primi di luglio CDC, NJDOH e lo staff dell'Università di Princeton avevano iniziato a valutare l'opportunità di intraprendere una campagna vaccinale nella consapevolezza di dover comunque richiedere alla *Food and Drug Administration* (FDA) l'autorizzazione all'utilizzo di un vaccino contro il MenB non ancora licenziato negli USA. La pianificazione di un eventuale intervento vaccinale, iniziata nell'agosto 2013, è proseguita mantenendo in atto e rafforzando gli altri interventi sopra riportati alla ripresa dell'attività didattica. I giorni 1 ottobre, 8 novembre e 20 novembre sono stati identificati altri 3 casi (2 femmine e un maschio). Poco prima dell'identificazione dell'ottavo caso, è stata rilasciata l'autorizzazione all'uso del vaccino sperimentale e le prime vaccinazioni sono state pianificate ad inizio dicembre.

La procedura adottata per divulgare la notizia dell'inizio dell'attività vaccinale e per la somministrazione del vaccino è stata analoga a quella usualmente utilizzata per le campagne di immunizzazione contro l'influenza. La strategia di intervento prevedeva la somministrazione di due dosi; trattandosi di un vaccino ancora non autorizzato, la procedura richiedeva la firma del consenso informato da parte dei soggetti se maggiorenni o dei loro tutori legali, se minorenni. La prima fase della campagna vaccinale, svoltasi nel periodo 9-12 dicembre 2013, ha permesso di somministrare la prima dose a oltre 5000

studenti. La seconda fase, condotta nel febbraio 2014, ha permesso di somministrare la seconda dose a più di 4700 studenti. Pertanto, complessivamente si è raggiunta una copertura vaccinale con due dosi superiore al 90%. Si ritiene che questo risultato sia stato ottenuto in conseguenza dell'elevata percezione del rischio da parte degli studenti e dei loro genitori. Degno di nota il fatto che non è stato segnalato alcun problema di tollerabilità o sicurezza del vaccino. Gli aggiornamenti disponibili non segnalano alcuna incidenza particolare di eventi avversi correlati con il vaccino.

Al momento non vi è sicurezza che la problematica sia risolta; infatti nel marzo 2014 si è registrato il nono caso. Questo caso ha interessato una studentessa proveniente dalla *Drexel University*, non vaccinata quindi durante la campagna di *Princeton*, che aveva avuto contatti stretti con studenti dell'Università di *Princeton* circa una settimana prima di ammalarsi. All'inizio dei sintomi in data 9 marzo 2014 è seguito un rapido peggioramento del quadro clinico con decesso in data 10 marzo 2014. Le ricerche di biologia molecolare hanno confermato che anche questo caso è stato causato dallo stesso sierogruppo di MenB coinvolto in tutti gli altri casi all'Università di *Princeton*. Per questo motivo, è stato deciso di continuare ad offrire la somministrazione del vaccino per il MenB a tutti i nuovi studenti del primo anno nel mese di settembre 2014.

In conclusione, l'*outbreak* epidemico verificatosi all'Università di *Princeton* ha avuto un andamento particolare, coprendo un arco di circa un anno, coinvolgendo 9 soggetti, con 1 caso mortale ed 1 con sequele (amputazione dei piedi) [28-30].

Il secondo *outbreak* epidemico si è invece verificato all'Università di Santa Barbara in California ed ha avuto un andamento "più tipico" con 4 casi di meningite da meningococco in 2 settimane nel novembre 2013.

Le indagini epidemiologiche hanno permesso di collegare questi casi con un caso verificatosi nello stesso ambito circa 7 mesi prima. I cinque casi non sembravano avere particolari collegamenti tra di loro avendo coinvolto 2 studenti del primo anno, due del secondo ed un laureando. I casi risiedevano in ambiti completamente diversi rappresentati da un dormitorio per 1300 persone, un appartamento privato ed una comunità femminile. I 4 casi verificatisi a novembre hanno coinvolto soggetti con un fattore di rischio identificato per l'acquisizione della patologia meningococcica avendo partecipato tutti ad una festa per *Halloween* in una comunità densamente abitata vicino al *campus* universitario. Il quinto caso presentava solamente un contatto con un compagno di stanza che era componente di una squadra sportiva in cui si era verificato un altro caso.

La criticità della situazione era elevata sia per le dimensioni della popolazione afferente all'Università di Santa Barbara (circa 19000 studenti nei primi 4 anni dei corsi universitari) sia per il fatto che a pochi chilometri di distanza dal *campus* universitario esiste un *college* altrettanto grande. La popolazione universitaria e del *college* hanno elevate possibilità di socializzazione reciproca, anche con la comunità della città vicina. Analo-

gamente a quanto verificatosi nel focolaio epidemico di *Princeton*, il Dipartimento della Salute di Santa Barbara (*SBPHD*) ha coordinato l'attività di prevenzione organizzando la profilassi antibiotica per i contatti stretti con la complicazione derivante dal fatto che un caso aveva esordito come shock settico e quindi l'indagine epidemiologica era risultata complessa. Successivamente si è verificato che questo caso aveva avuto contatti stretti con la sua squadra di lacrosse ed anche con i componenti delle squadre di altri sport.

L'attività concertata tra *SBPHD*, lo *staff* dell'università ed il *CDC* ha portato alla somministrazione di circa 1200 dosi di ciprofloxacina in relazione alla preoccupazione presente nel *campus* ed alla difficoltà nel definire con sufficiente precisione i contatti stretti dei casi.

Nei dieci giorni seguenti al verificarsi del quarto caso, si è iniziato la procedura per poter utilizzare il vaccino per il MenB non ancora autorizzato negli USA. L'iter approvativo di questo uso del vaccino sperimentale e per l'organizzazione delle prime vaccinazioni è durato circa 3 mesi, anche perché l'attività di stoccaggio e somministrazione doveva essere totalmente a carico dell'Università, non avendo il Dipartimento risorse sufficienti per intervenire su una popolazione dimensionalmente così grande. Lo schema vaccinale a due dosi è stato analogo a quello adottato a *Princeton*.

L'aver impiegato circa tre mesi per ottenere l'autorizzazione, per l'organizzazione dell'intervento vaccinale, l'acquisto e l'installazione dei frigoriferi per lo stoccaggio del vaccino, l'installazione della rete internet e dei computer all'interno dello stadio per l'*hockey*, identificato come sede dell'ambulatorio vaccinale, la creazione di uno staff sanitario ed amministrativo ad hoc, hanno certamente impattato negativamente sulla *compliance* alla vaccinazione, facendo percepire meno l'urgenza e l'importanza dell'intervento vaccinale da parte degli studenti.

Nonostante queste problematiche è stato possibile immunizzare circa 9000 studenti con la prima dose conseguendo un tasso di copertura vaccinale pari a 51% (con tassi pari al 60% dei residenti nel grande dormitorio e dei membri della comunità greca). Il 37% degli studenti dei primi 4 anni di università, il 50% degli studenti del primo anno ed il 45% di quelli del secondo anno hanno ricevuto 2 dosi; complessivamente sono stati vaccinati con due dosi circa 7000 studenti.

Anche in questo caso va notato che non è stato segnalato alcun problema di tollerabilità o sicurezza del vaccino. Gli aggiornamenti disponibili non segnalano alcuna incidenza particolare di eventi avversi correlati con il vaccino [30, 31].

Conclusioni

La ideazione e successiva disponibilità dei vaccini coniugati contro quattro tipi di meningococco (A, C, W135, Y) e il loro inserimento nei calendari vaccinali di molti paesi ha permesso di impattare in modo significativo su una patologia il cui rischio è da sempre percepito, non solo dagli operatori sanitari, ma anche dalla popolazio-

ne, come molto elevato. Per molto tempo la problematica di un efficace approccio vaccinale nei confronti del MenB è rimasta insoluta. La particolare composizione antigenica dei polisaccaridi del MenB, identica a quella dell'acido sialico delle cellule umane, ha impedito lo sviluppo di un vaccino polisaccaridico coniugato verso questo patogeno per le potenziali problematiche di reazioni autoimmuni ad esso correlate.

Laddove si sono verificati epidemie o focolai epidemici sostenuti da MenB, l'approccio vaccinale utilizzato si è basato su vaccini contenenti vescicole della membrana esterna (OMV) contenenti porina A. I vaccini contenenti OMV sono "costruiti su misura" per una specifica situazione epidemiologica e non possono indurre alcuna reazione crociata. Questa criticità è stata recentemente superata identificando con la metodica della "reverse vaccinology" alcuni antigeni capaci di indurre una risposta verso la maggior parte dei ceppi di MenB circolanti nel mondo [20].

Il nuovo vaccino è stato autorizzato in Europa, Canada e Australia e permette di completare la possibilità di prevenzione vaccinale fornendo protezione verso l'attuale principale causa di malattia meningococcica nei paesi industrializzati: il meningococco B [32].

Generalmente l'inserimento di un nuovo vaccino nel calendario vaccinale richiede non solo la valutazione della sua efficacia, immunogenicità, tollerabilità e sicurezza ma anche una analisi farmacoeconomica [10]. Ad un anno dalla sua approvazione da parte di diversi enti regolatori, il vaccino contro il meningococco B è entrato nei calendari di immunizzazione pediatrica internazionali: Australia, Canada, UK.

In Italia, le prime regioni che hanno raccomandato la vaccinazione contro il meningococco B sono state Basilicata (Tab. I) e Puglia (Tab. II) con una schedula vaccinale intercalata 3+1, ovvero di tre dosi, più una dose booster. Differente è il caso di epidemie o di focolai epidemici

in cui l'importanza della valutazione farmacoeconomica passa in secondo piano e prevale la definizione del rischio elevato di malattia meningococcica, la percezione del rischio da parte della popolazione, la pressione esercitata dai media sulla spinta dell'insicurezza/paura della popolazione stessa in una situazione di emergenza.

Tutto questo è emerso chiaramente nel corso dei due focolai epidemici, tra loro distinti in quanto sostenuti da ceppi diversi di MenB (ST409 a Princeton e ST32 a Santa Barbara), verificatisi recentemente in due università americane [28, 31]. L'identificazione di primi casi ha fatto attivare immediatamente sia le autorità delle università sia il Dipartimento della Salute competente con l'implementazione di attività informative per la popolazione e l'organizzazione degli interventi di profilassi antibiotica per i contatti stretti. È importante sottolineare come alla dichiarazione di focolaio epidemico in atto, in entrambi i contesti si sia attivata una procedura per poter utilizzare, in accordo con l'Istituto nazionale per la salute (NIH), il CDC e la FDA, il vaccino MenB a 4 componenti (4CMenB) non ancora autorizzato per l'uso negli USA. Grazie a questa procedura è stato possibile organizzare gli interventi di profilassi attiva nei due campus universitari [30].

Di fatto si è trattato del primo impiego su larga scala del nuovo vaccino contro il MenB. L'esperienza ha permesso di acquisire alcune importanti informazioni. Prima di tutto è emerso chiaramente quale sforzo organizzativo richieda la messa in atto di una risposta rapida da parte delle autorità sanitarie nei confronti di una emergenza sanitaria ad elevato impatto, anche emotivo, sulla popolazione. L'organizzazione di un intervento vaccinale in risposta ad un focolaio epidemico di malattia meningococcica richiede un notevolissimo dispendio di risorse umane ed organizzative in tempi relativamente brevi. Come dimostrato dai fatti è però possibile conseguire in tempi rapidi elevati tassi di copertura vaccinale.

Tab. I. Calendario Vaccinale della vaccinazione antimeningococco B, Regione Basilicata [33]

3° mese (61° giorno di vita)	3° mese + 15/30 gg (75°/90° giorno di vita)	5° mese (121° giorno di vita)	5° mese + 15/30 gg (135°/150° giorno di vita)	7° + 15/30 gg (181°/210° giorno di vita)	11° mese	Dopo il 13° mese
Esavalente		Esavalente			Esavalente	
Pneumococco 13-valente		Pneumococco 13-valente			Pneumococco 13-valente	Meningococco C
	Meningococco B		Meningococco B	Meningococco B		Meningococco B

Tab. II. Calendario Vaccinale della vaccinazione antimeningococco B, Regione Puglia [34].

3° mese (61° giorno di vita)	3° mese + 15 gg (76° giorno di vita)	4° mese (106° giorno di vita)	5° mese (121° giorno di vita)	6° mese (151° giorno di vita)	12° mese	15° mese
Esavalente			Esavalente		Esavalente	
Pneumococco 13-valente			Pneumococco 13-valente		Pneumococco 13-valente	Meningococco C
	Meningococco B	Meningococco B		Meningococco B		Meningococco B*

* in co-somministrazione con il vaccino antimeningococco C

Gli interventi messi in atto nei due *campus* non erano strutturati in modo da poter valutare l'efficacia vaccinale. Considerata la composizione del vaccino utilizzato, la probabilità di ottenere un controllo delle epidemie è molto elevata, malgrado l'elevata variabilità dei ceppi B del meningococco. Al momento tuttavia non si è in grado di verificare se l'utilizzo del vaccino abbia permesso di contenere i due focolai epidemici, anche se ad oggi non si sono verificati casi nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino contro il Men B.

È invece dimostrato che è stato possibile conseguire elevati tassi di copertura vaccinale e che, a fronte di circa 14000 studenti immunizzati con almeno una dose, non è stata segnalata alcuna problematica di insorgenza di eventi avversi conseguenti all'immunizzazione.

Come conseguenza dei due focolai descritti, è ad oggi in corso la valutazione da parte dell'*FDA* per l'estensione dell'uso del vaccino contro il MenB negli Stati Uniti negli adolescenti e giovani adulti. [35].

Bibliografia

- [1] WHO. *Meningococcal vaccines: WHO position paper. November 2011*. Wkly Epidemiol Rec 2011;86:521-40.
- [2] Hill DJ, Griffiths NJ, Borodina E, et al. *Cellular and molecular biology of Neisseria meningitidis colonization and invasive disease*. Clinical Sciences 2010;118:547-64.
- [3] Stephens DS. *Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium Neisseria meningitidis*. Vaccine 2009;27S:B71-B77.
- [4] Durey A, Bae SM, Lee HJ, et al. *Carriage rates and serogroups of Neisseria meningitidis among freshmen in a university dormitory in Korea*. Yonsei Med J 2012;53:742-7.
- [5] Gasparini R, Comanducci M, Amicizia D, et al. *Molecular and serological diversity of Neisseria meningitidis carrier strains isolated from Italian students aged 14 to 22 years*. J Clin Microbiol. 2014;52:1901-10.
- [6] Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood BG, et al. *The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease*. Vaccine 2012;30S:B26-B36.
- [7] Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. *Global epidemiology of invasive meningococcal disease*. Population Health Metrics 2013;11:17.
- [8] Gasparini R, Rizzetto R, Sasso T, et al. *Seroprevalence of bactericidal antibody against Neisseria meningitidis serogroup C in pre-vaccinal era: the Italian epidemiological scenario*. Vaccine 2009;27:3435-8.
- [9] Guzzetta G, Manfredi P, Gasparini R, et al. *On the relationship between meningococcal transmission dynamics and disease: remarks on humoral immunity*. Vaccine 2009;27: 3429-34.
- [10] Presidenza del Consiglio dei Ministri. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2104", febbraio 2012.
- [11] Pace D, Pollard AJ. *Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae*. Vaccine 2012;30S:B3-B9.
- [12] Strelow VL, Vidal JE. *Invasive meningococcal disease*. Arq Neuropsiquiatr 2013;71:653-8.
- [13] Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. *Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines*. Nature Reviews 2009;9:213-20.
- [14] Zahlanie YC, Hammadi MM, Ghanem ST, et al. *Review of meningococcal vaccines with updates on immunization in adults*. Hum Vaccin Immunother 2014;10:995-1007.
- [15] Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. *Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease*. Infect Drug Resist 2014;7:85-99.
- [16] Snape MD, Kelly DF, Salt P, et al. *Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immuneresponse to a booster vaccine more than 3 years after immunization*. Clin Infect Dis 2006;43:1387-94.
- [17] de Whalley PC, Snape MD, Kelly DF, et al. *Persistence of serum bactericidal antibody one year after a booster dose of either a glycoconjugate or a plain polysaccharide vaccine against serogroup C Neisseria meningitidis given to adolescents previously immunized with a glycoconjugate vaccine*. Pediatr Infect Dis J 2011;30:e203-8.
- [18] Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. *Meningococcal disease; changes in epidemiology and prevention*. Clin Epidemiol 2012;4:237-45.
- [19] Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, et al. *The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada*. Pediatr Infect Dis J 2013;32:e20-5.
- [20] Panatto D, Amicizia D, Lai PL, et al. *New versus old meningococcal group B vaccines: how the new ones may benefit infants & toddlers*. Indian J Med Res 2013;138:835-46.
- [21] Snape MD, Pollard AJ. *The beginning of the end for serogroup B meningococcus?* Lancet 2013;381:785-7.
- [22] Holst J, Martin D, Arnold R, et al. *Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from Neisseria meningitidis*. Vaccine 2009;27(S2):B3-B12.
- [23] Holst J, Oster P, Ranold R, et al. *Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV). Lessons from the past programs and implications for the future*. Hum Vaccin Immunother 2013;9:1241-53.
- [24] O'Ryan M, Stoddard J, Toneatto D, et al. *A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program*. Drugs 2014;74:15-30.
- [25] Andrews SM, Pollard AJ. *A vaccine against serogroup B Neisseria meningitidis: dealing with uncertainty*. Lancet Infect Dis 2014;14:426-34.
- [26] CDC. *Meningococcal disease, Serogroup B meningococcal vaccine and outbreaks*. su: www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupB.html (accesso Giugno 2014).
- [27] Major M, Moss S, Gold R. *From genes to vaccine: a breakthrough in the prevention of meningococcal group B disease*. Paediatr Child Health 2011;16:e61-e64.
- [28] CDC. *Princeton University meningococcal disease outbreak*. su: www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/princeton.html (accesso Giugno 2014).
- [29] National Foundation for Infectious Diseases. *Addressing the challenges of serogroup B meningococcal disease outbreaks on campuses: a report by the National Foundation for Infectious Diseases*. su: www.nfid.org/meningococcal-b (accesso Giugno 2014).
- [30] Novartis meningitis B vaccine Bexsero® receives FDA Breakthrough Therapy designation in the US [news release]. Basel, Switzerland: Novartis, April 7, 2014. su: www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1774805.shtml. (accesso Giugno 2014).
- [31] CDC. *University of California, Santa Barbara meningococcal disease outbreak*. su: www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/ucsb.html (accesso Giugno 2014).

- [32] Kaaijk P, van der Ende A, Luytjes W. *Routine vaccination against MenB. Considerations for implementation*. Hum Vaccin Immunother 2014;10:310-6.
- [33] Regione Basilicata. Dipartimento Politiche per la Persona. Deliberazione n. 167 dell'11 febbraio 2014. Approvazione del documento tecnico.-scientifico dal titolo "Programma di campagna vaccinale per la prevenzione primaria della malattia invasiva da Meningococco di gruppo B". su: <http://opendata.regione.basilicata.it/opendata/home.jsp?tile=DELIBERE.delibere.jsp&numAtto=167&oggetto=&year=2014> (accesso Giugno 2014).
- [34] Regione Puglia. deliberazione della Giunta regionale n. 958 del 20 Maggio 2014. Commissione Regionale Vaccini. Modifica Calendario per la Vita 2012- DGR 241/2013. Approvazione nuovo Calendario Vaccinale per la vita 2014. su: <http://www.regione.puglia.it/index.php?page=delibere&opz=view&id=12256> (accesso Giugno 2014).
- [35] Midthun K. *FDA is working closely with manufacturers of meningitis B vaccines*. su: <http://blogs.fda.gov/fdavoices/?s=bexsero> (accesso Giugno 2014).

■ Ricevuto il 7/6/2014. Accettato il 30/6/2014.

■ Corrispondenza: Giovanni Gabutti, Dipartimento di Scienze Mediche, via Fossato di Mortara 64b, 44121 Ferrara - Tel. +39 0532 455568 - Fax +39 0532 205066 - E-mail: giovanni.gabutti@unife.it