



Efficacia ed Impatto del vaccino 4CMenB contro il Meningococco gruppo B in 2 differenti regioni italiane mediante utilizzo di differenti schemi vaccinali: studio retrospettivo-osservazionale della durata di 5 anni (2014–2018)



vaccines



Article

Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018)

Chiara Azzari ^{1,2,*}, Maria Moriondo ¹, Francesco Nieddu ^{1,2}, Valentina Guarnieri ^{1,*}, Lorenzo Lodi ^{1,*}, Clementina Canessa ^{1,2}, Giuseppe Indolfi ^{2,3}, Mattia Giovannini ¹, Giuseppina Napoletano ⁴, Francesca Russo ⁴, Tatjana Baldovin ⁵, Silvia Cocchio ⁵, Silvia Ricci ^{1,2,*} and Vincenzo Baldo ⁵

VALENTINA GUARNIERI

Medico in formazione specialistica in pediatria, Ospedale Meyer, Firenze

CONTATTO

valentina.guarnieri@unifi.it

La malattia meningococcica invasiva (MMI) è una patologia severa che colpisce prevalentemente i bambini nella fascia di età 0-5 anni e si stima che la sua incidenza globale sia pari a 1,2 milioni di persone ogni anno, con un tasso di mortalità del 10-20% ed un'elevata frequenza di gravi complicanze e sequele specialmente in età pediatrica. Il batterio *Neisseria Meningitidis* rappresenta il principale agente eziologico di meningite batterica e di sepsi a livello mondiale. Gran parte delle infezioni sono causate dai sierogruppi A, B, C, W e Y e negli ultimi 10 anni il sierogruppo B ha rappresentato il principale responsabile della malattia meningococcica invasiva in Europa e in Nord America ed è uno dei prevalenti per quanto riguarda l'America Latina. L'incidenza più alta di malattia viene riscontrata nel primo anno di vita ed in particolar modo tra il quarto e l'ottavo mese. Alla luce della gravità, della difficoltà di diagnosi e della rapida progressione dai primi sintomi all'eventuale exitus, la

vaccinazione resta l'unico metodo preventivo a nostra disposizione per difenderci dalla malattia meningococcica.

Nel 2014 è stato approvato in Italia un vaccino a 4 componenti contro il MenB (4CMenB) prodotto da GSK con il nome commerciale Bexsero. Il 4CMenB è un vaccino innovativo basato sulla tecnica della reverse vaccinology resa possibile dal sequenziamento del genoma batterico.

La Regione Toscana nel 2014 e la Regione Veneto nel 2015 hanno introdotto per prime in Italia il vaccino 4CMenB all'interno del proprio programma pubblico di immunizzazione infantile. Il vaccino è stato poi successivamente inserito nel Programma Nazionale di Prevenzione Vaccinale italiano 2017-2019.

La Toscana e il Veneto hanno scelto due differenti schemi di vaccinazione: uno schema a 4 dosi per la Toscana (2°, 4°, 6° e 12°-13° mese di vita) ed uno schema a tre dosi per il Veneto (7°, 9° e 13°-15° mese di vita).

Nel nostro studio è stata valutata l'efficacia della vaccinazione a distanza di 5 anni dalla sua introduzione nelle due regioni ed è stato studiato l'impatto ottenuto con i due diversi piani di somministrazione. L'efficacia è una misura che valuta la bontà di un vaccino nella prevenzione dei casi. L'impatto invece valuta la strategia di una vaccinazione. A parità di bontà di vaccini, infatti, l'utilizzo di due strategie diverse si rifletterà in maniera diversa sulla riduzione dei casi nella popolazione.

La popolazione di studio è rappresentata dai bambini fra 0 e 5 anni in Toscana e fra 0 e 4 anni in Veneto in considerazione della diversa data di introduzione del vaccino nelle due realtà regionali e perciò della diversa eleggibilità della popolazione in studio.

Il nostro studio osservazionale retrospettivo si è basato sulla raccolta dati dei casi di MMI provenienti dal Registro Nazionale di Sorveglianza Molecolare organizzato e gestito dal nostro laboratorio (Laboratorio di Immunologia e Microbiologia Molecolare dell'Ospedale Pediatrico Universitario Meyer a Firenze). Per ogni caso incluso nel registro la conferma di laboratorio è stata effettuata con metodi colturali (positività per *Neisseria Meningitidis*) e/o molecolari (positività in Realtime-PCR per il gene *ctrA*). Tutti i campioni sono stati inoltre sierotipizzati.

Le coperture vaccinali medie per 4CMenB nella popolazione target nel periodo post vaccinazione sono state ricavate dall'anagrafe vaccinale regionale. I casi di MMI che risultavano in pari per età con il piano vaccinale della propria regione sono stati considerati come vaccinati, indipendentemente dal numero di dosi ricevute, a condizione che ne avessero avuta almeno una.

Per la valutazione dell'efficacia (VE) è stato usato il metodo di "screening" di Farrington che suggerisce la seguente formula:

$$VE = 1 - ((PCV/(1-PCV))/((PPV/(1-PPV)))$$

dove PCV rappresenta la proporzione di bambini vaccinati con 4CMenB fra i casi di MMI e PPV è la copertura media dei bambini per coorte di nascita.

L'impatto (Impact) è stato calcolato considerando la riduzione del tasso di incidenza nei periodi pre- e post-4CMenB per ogni fascia di età:

$$\text{Impact} = 1 - \text{IRR}$$

dove IRR è il rapporto fra il tasso di incidenza post e quello pre-vaccinazione.

Dallo studio è emerso che in Toscana nel periodo pre-4CMenB sono stati diagnosticati 31 casi di MenB e 4 casi nel periodo post-4CMenB con un'incidenza rispettivamente di 1,96 per 100.000 bambini verso 0.62 per 100.000 bambini negli anni post-vaccino; in Veneto i casi nel periodo pre-4CMenB sono stati 34 contro 7 nel periodo successivo all'introduzione del vaccino per un'incidenza di 1,94 casi per 100.000 bambini nell'epoca pre-vaccino e 1,34 casi per 100.000 bambini nell'epoca post-vaccino. Per quanto riguarda la distribuzione per fasce di età il numero più alto di casi si colloca nel primo anno di vita. Nella fascia 0-1 anno sono stati diagnosticati nel periodo pre-4CMenB 14 casi di IMM in Toscana e 17 in Veneto, mentre nel periodo post-4CMenB i casi si sono ridotti a 2 in Toscana e 4 in Veneto.

Sulla base dell'elaborazione statistica di questi dati, delle popolazioni e dei dati di copertura vaccinale, l'efficacia della vaccinazione (VE) è risultata pari a 93,6% (95% CL 55,5;99,1) in Toscana e 91% (95% CL 59,9; 97,9) in Veneto.

Per quanto riguarda l'impatto, l'"overall impact" (che considera i casi di MenB nell'intera popolazione di riferimento: vaccinata e non vaccinata) risulta pari al 0,68 (95% CL 0,09; 0,88) in Toscana e 0,31 in Veneto (95% CL -0,56; 0,99).

Lo studio pertanto dimostra che il vaccino 4CMenB ha avuto un'efficacia del 91-93,6% nel prevenire la MMI da sierogruppo B nelle due regioni italiane prese in esame, dove il vaccino è stato incluso nei piani vaccinali per l'infanzia. In entrambe le regioni si è potuto rilevare un rapido declino dei casi di MMI da sierogruppo B fino alla quasi totale scomparsa dei casi nei bambini vaccinati. L'impatto è risultato evidente sin dal primo anno dopo l'inizio del programma di vaccinazione. L'impatto maggiore osservato in Toscana rispetto al Veneto è probabilmente dovuto all'anticipato inizio del piano vaccinale al secondo mese di vita. D'altronde questo risultato non è inaspettato alla luce di dati sia italiani che inglesi che indicano come il picco più alto di incidenza della malattia meningococcica sia proprio nella fascia di età fra i 4 e gli 8 mesi.

In conclusione, è possibile affermare che il vaccino 4CMenB contro la MMI da sierogruppo B introdotto dalle Regioni Toscana e Veneto, rispettivamente nel 2014 e 2015, ha dimostrato un'elevata efficacia in entrambe le regioni proteggendo molti bambini dalla malattia e un impatto più elevato in Toscana dove la vaccinazione è iniziata precocemente, nel 2° mese in vita. La strategia di inizio

precoce garantisce infatti una maggiore protezione al gruppo di bambini a maggior rischio, quello fra i 4 e 8 mesi di vita.

Il risultato incoraggiante sul potenziale preventivo della vaccinazione potrà essere in futuro confermato da ulteriori studi multicentrici (al momento in corso in Italia) che permetteranno di stimare con maggior precisione l'impatto e l'efficacia e di monitorarne le coperture vaccinali.