

# **Strategie vaccinali per la prevenzione della malattia meningococcica**

---

Antonio Ferro

# Malattia meningococcica

---

- È causata da diversi sierogruppi di *Neisseria meningitidis*<sup>1</sup>
- Ha un'incidenza compresa generalmente tra 0,5 e 5 casi per 100,000 abitanti, che tuttavia aumenta considerevolmente durante le epidemie (fino al 2%)<sup>1</sup>
- Ha una distribuzione globale<sup>1</sup>
- È associata a una mortalità e a una morbosità significative, soprattutto negli adolescenti e nei bambini piccoli
  - Circa dal 5% al 14% dei casi ha un esito fatale<sup>1,2</sup>
  - Circa dal 10% al 20% dei sopravvissuti riporta sequele significative<sup>1,2</sup>

1. CDC. Meningococcal disease. 2006. CDC. Meningococcal disease. 2006.  
[http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal\\_t.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_t.htm)

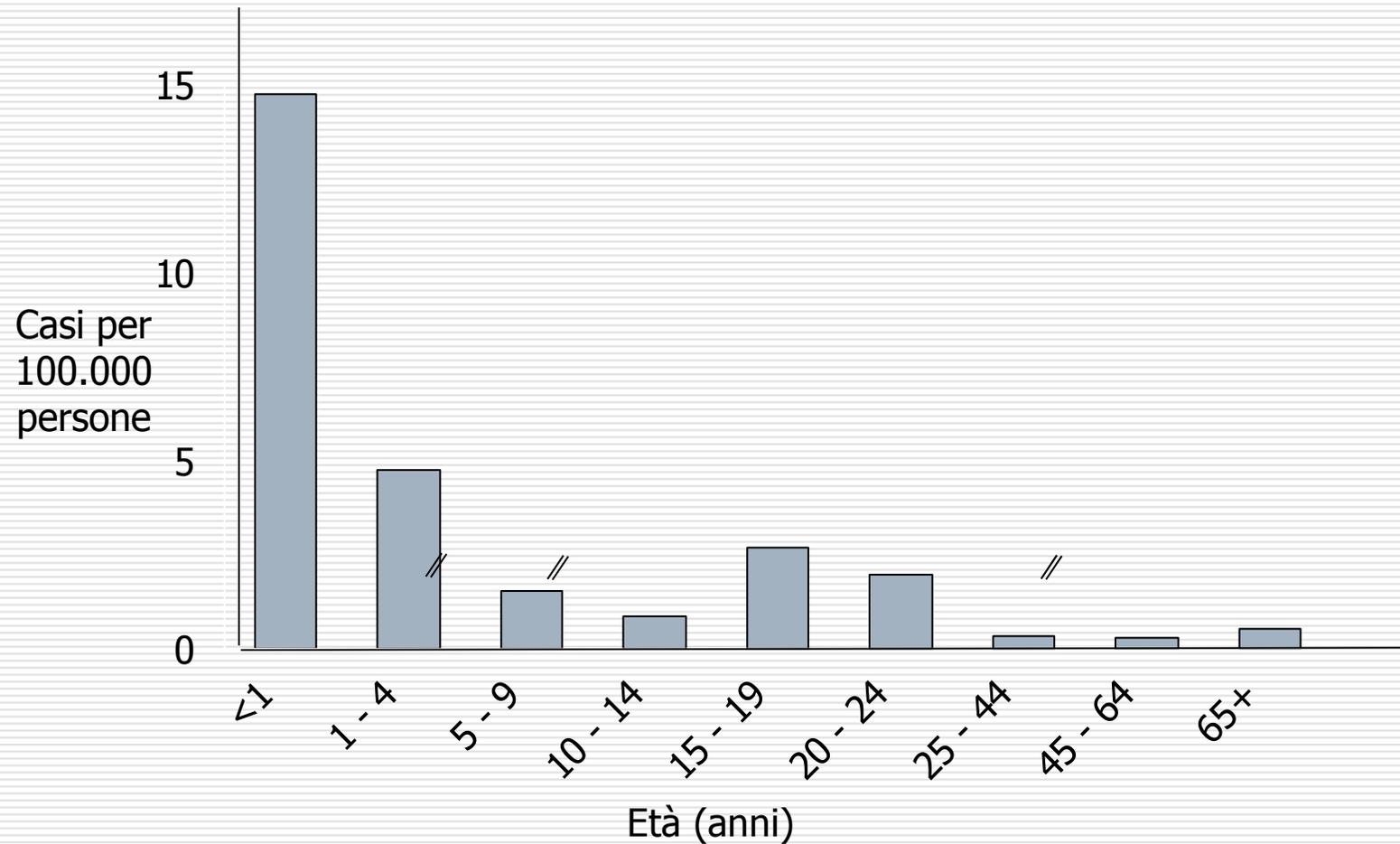
2. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugates vaccine. Weekly epidemiological record 4/11/2002, No. 40, 2002, 77, 329–340 European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network (EUIBIS). Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe. London: Health Protection Agency; 2006 [[http://www.euibis.org/documents/2006\\_meningo.pdf](http://www.euibis.org/documents/2006_meningo.pdf)].

---

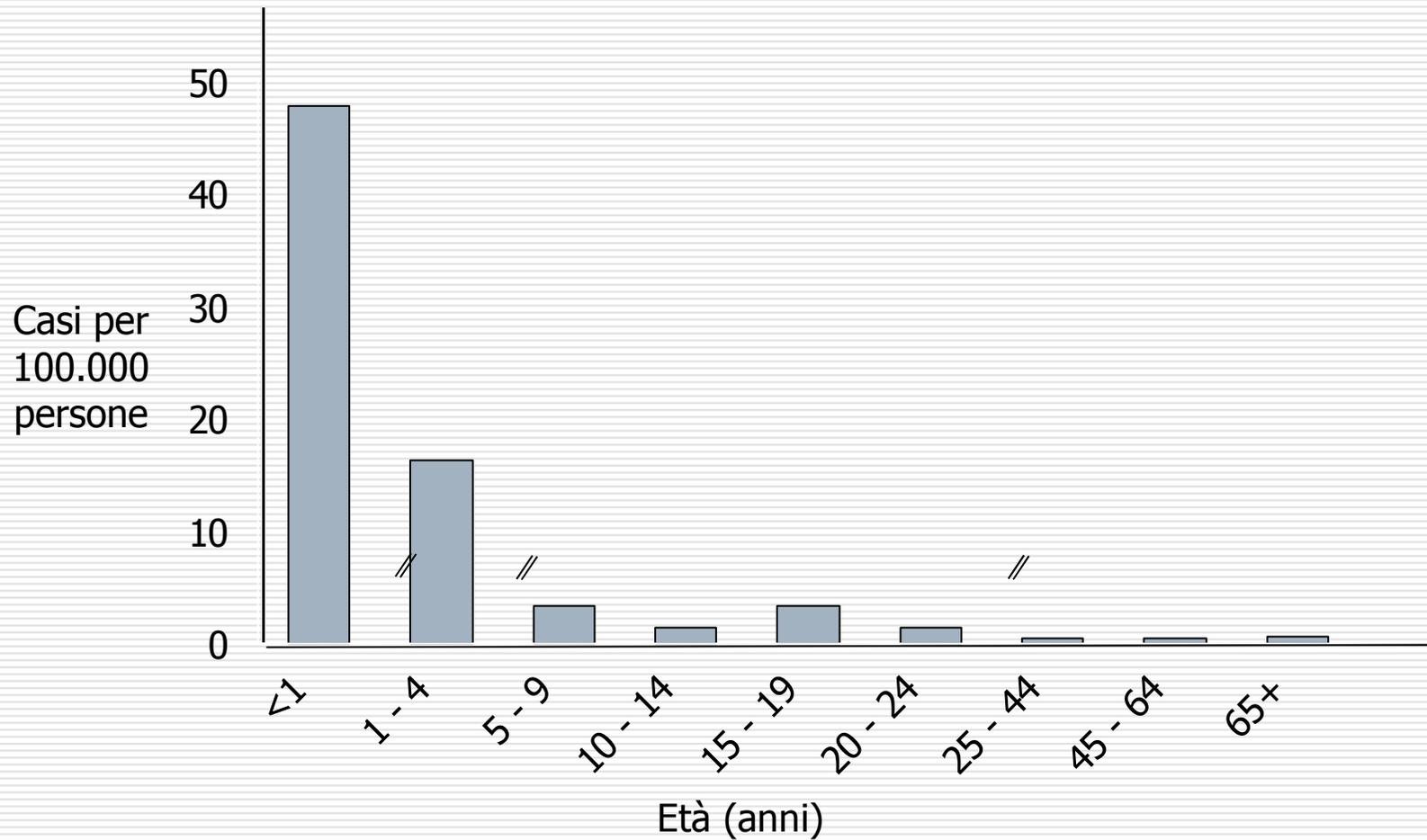
**Malattia meningococcica:**  
**fascie di età a maggior**  
**rischio**

---

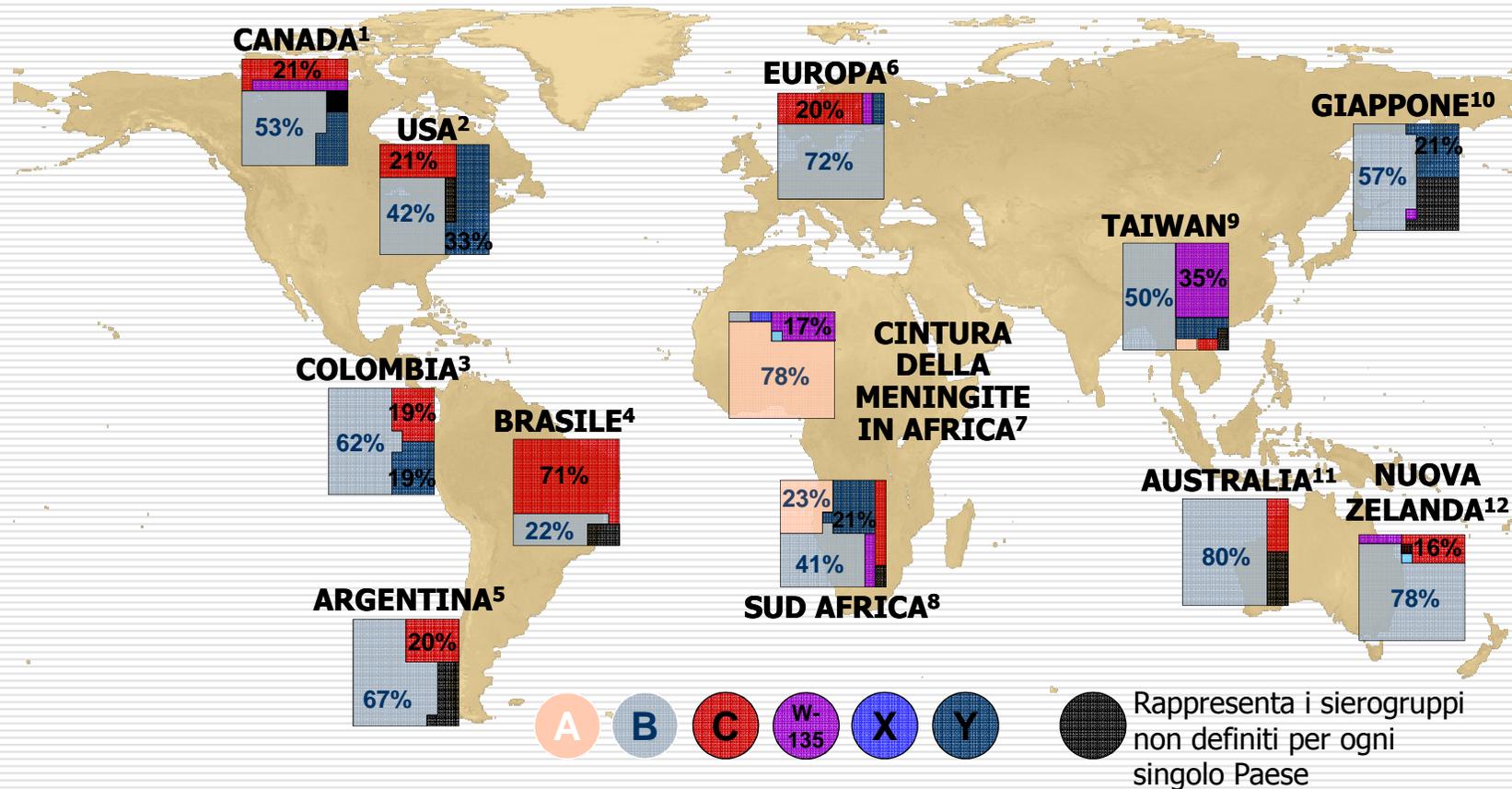
# L'incidenza della malattia meningococcia è bimodale per età Francia, 2006



# L'incidenza della malattia meningococcica è bimodale per età Regno unito 2006

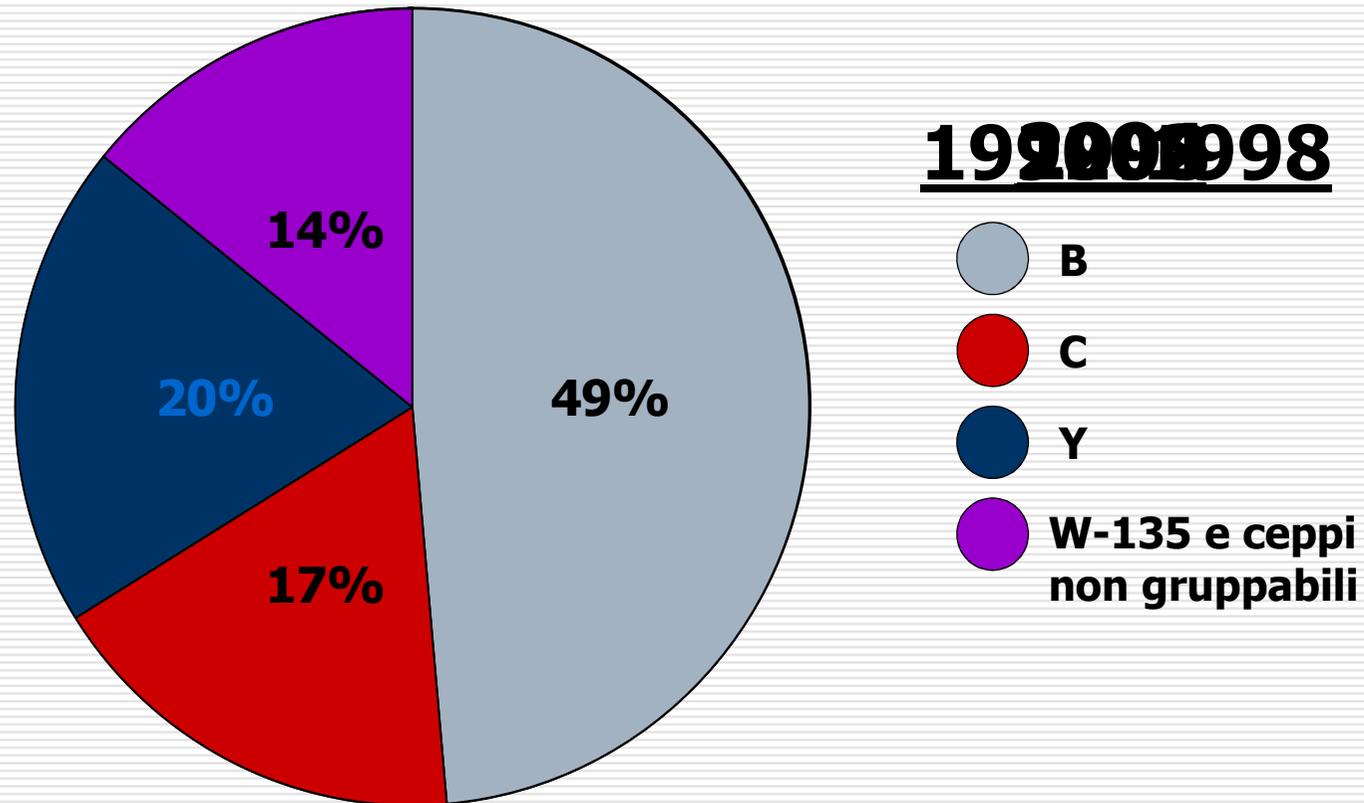


# I sierogruppi di *Nm* hanno una diversa distribuzione a livello globale



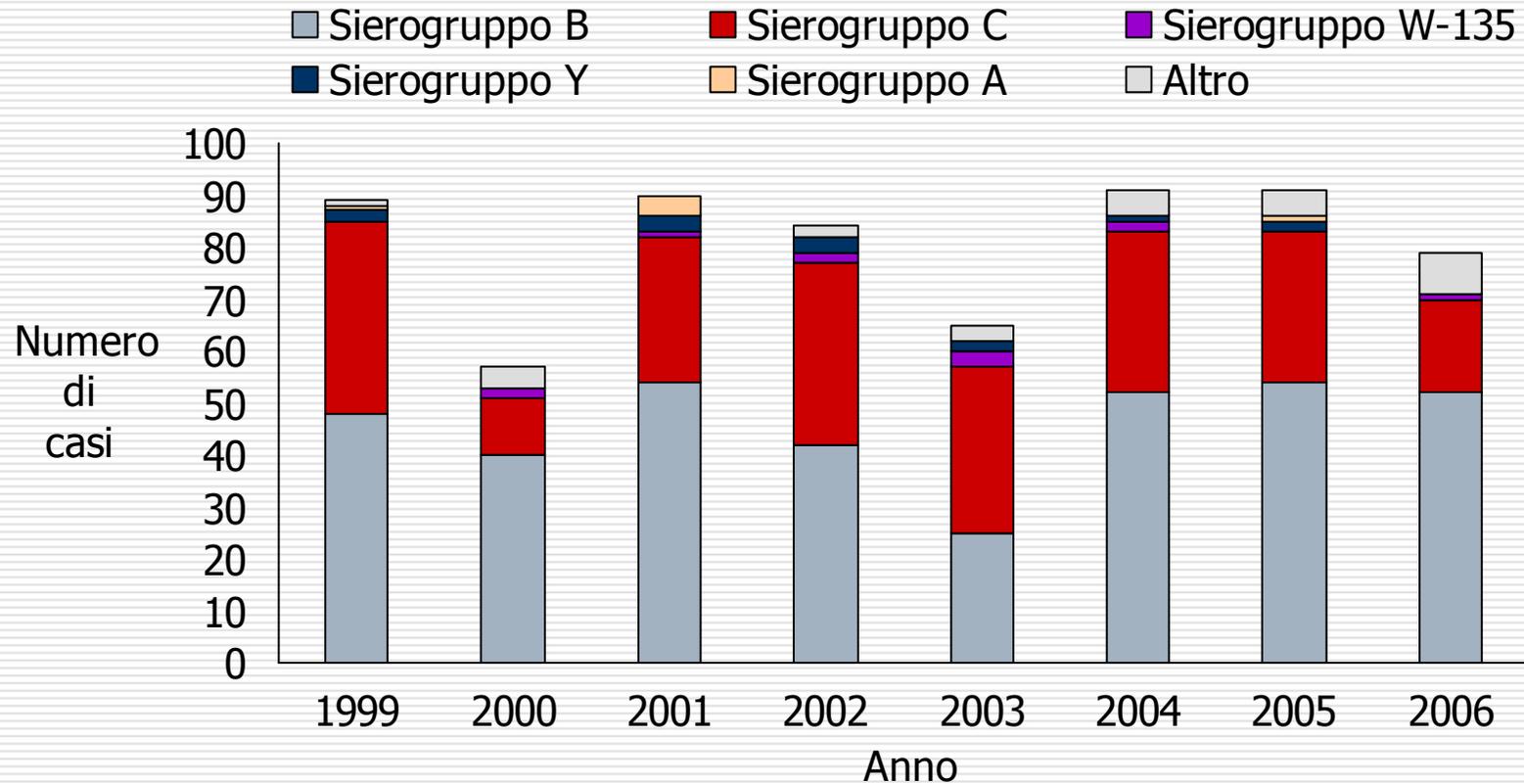
1. Public Health Agency of Canada. *Canada Communicable Disease Report (CCDR)*. June 2007;33:1-15; 2. CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2005; 3. Informe Regional de SIREVA II. Organización de Panamericana de la Salud; 2007; 4. Ciccone FH, et al. *BEPA*. 2006;3:7-12; 5. Chiavetta L, et al. *Revista Argentina de Microbiología*. 2007;39:21-27; 6. EU-IBIS Network. Serogroup analysis: 2006. [www.euibis.org](http://www.euibis.org); 7. Nicolas P, et al. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5129-5135; 8. Coulson GB, et al; Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:273-281; 9. Chiou CS, et al. *BMC Infect Dis*. 2006;6:25; 10. Takahashi H, et al. *J Med Microbiol*. 2004;53:657-662; 11. Australian Meningococcal Surveillance Programme. *CDI*. 2007;31:185-193; 12. Martin D, et al. Wellington, New Zealand: Ministry of Health; 2006.

# Distribuzione dei sierogruppi negli Stati Uniti: dinamica<sup>1,2</sup>

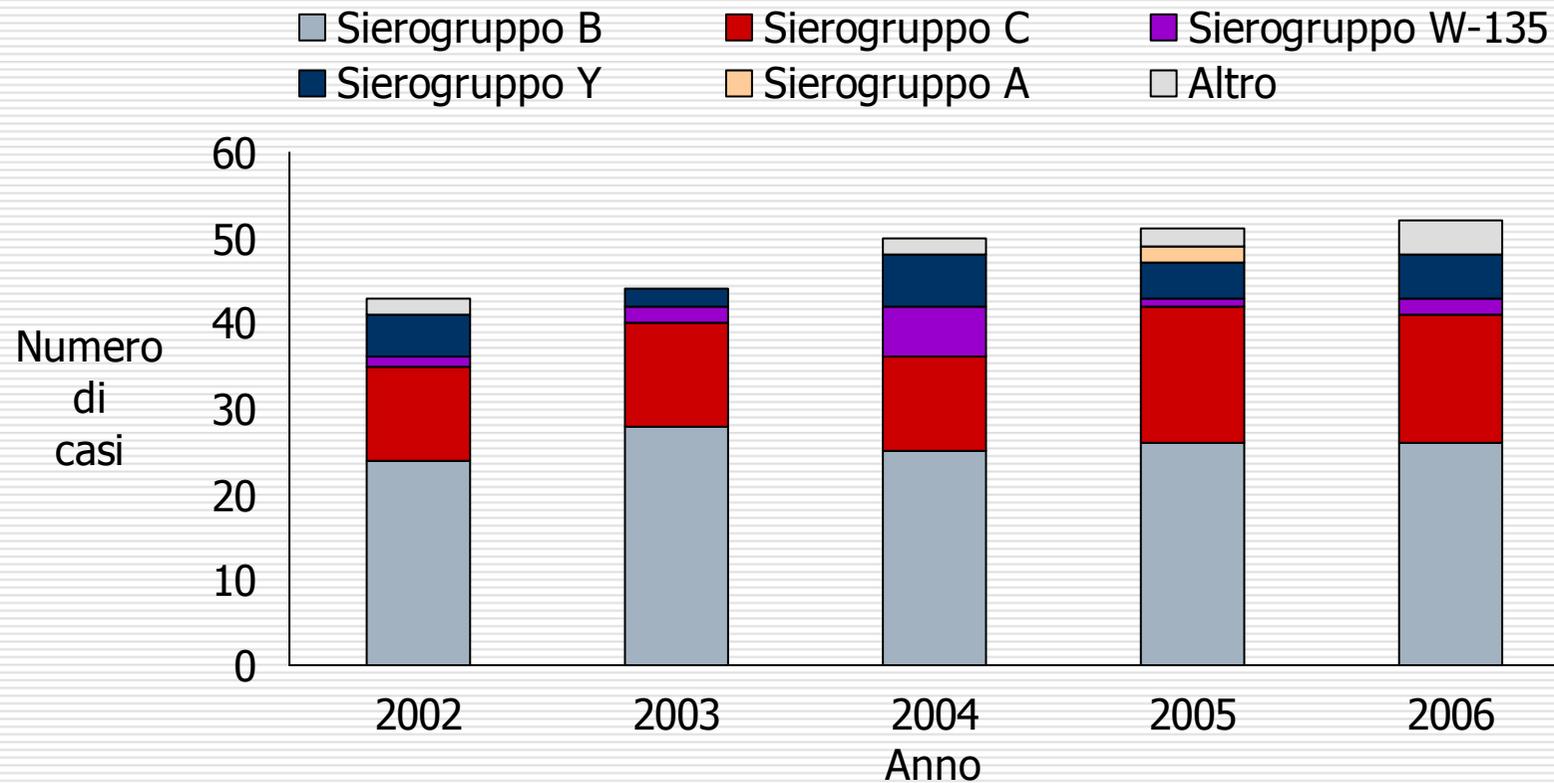


1. Nelson KE, et al, eds. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. 2nd ed. 2007; 2. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 1998-2004. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/>.

# Distribuzione dei sierogruppi di *Neisseria meningitidis* in Repubblica Ceca



# Distribuzione dei sierogruppi di *Neisseria meningitidis* in Svezia



# Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica, sguardo d'insieme

---

- *Neisseria meningitidis* è l'unico batterio capace di causare vaste epidemie di meningite, possibile la diffusione globale<sup>1,4</sup>
- Cinque sierogruppi causano la maggior parte dei casi di malattia meningococcica in tutto il mondo : A, B, C, W-135 e Y<sup>2</sup>
- Emergenza di nuovi sierogruppi<sup>5</sup>

# Dinamicità epidemiologica della malattia meningococcica, sguardo d'insieme

---

- La distribuzione dei sierogruppi varia a livello sia globale sia regionale, la distribuzione dei sierogruppi varia nel tempo<sup>2,3</sup>
- L'incidenza della malattia meningococcica è massima nei neonati<sup>3</sup>
- Proteggere tutti i bambini e i gruppi ad alto rischio contro il maggior numero possibile di sierogruppi è la soluzione ottimale a lungo termine<sup>6</sup>

# **Vaccino contro meningococco C coniugato**

Possibili strategie vaccinali

---

# Vaccino contro meningococco C coniugato

□ Il vaccino può essere introdotto quale misura di immunizzazione di massa per tutti i bambini e gli adolescenti fino ai 18 anni di vita, utilizzando una schedula a tre dosi (2, 3, 4 mesi) nel primo anno di vita;

---

□ Oppure una sola somministrazione nei soggetti sopra l'anno;

□ Oppure 2 dosi se la prima dose viene fatta dopo il settimo mese di vita.



# Olanda

---

- L'Olanda ha introdotto nel 2002 la vaccinazione anti-MenCC:
- per tutti i nuovi nati nel 2° anno di vita con una schedula vaccinale ad una dose
- dose catch-up per tutti i soggetti 1-18 anni che ha permesso la copertura del 94% della popolazione in questa fascia di età (circa 3 milioni di dosi distribuite in 6 mesi)
- Sulla base di considerazioni epidemiologiche, di programmazione sanitaria e di costo-efficacia<sup>1</sup>

1. Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. Welte R, van den Dobbelen G, Bos JM, de Melker H, van Alphen L, Spanjaard L, Rümke HC, Postma MJ. *Vaccine*. 2004 Dec 9;23(4):470-9.

---

# Olanda

- L'introduzione della vaccinazione Men CC ha determinato una riduzione dell'incidenza della patologia meningococcica in Olanda sia nella popolazione vaccinata che in quella non vaccinata

**TABLE 1.** Number of Patients With Meningococcal C Disease in the Netherlands, by Age Group and Year

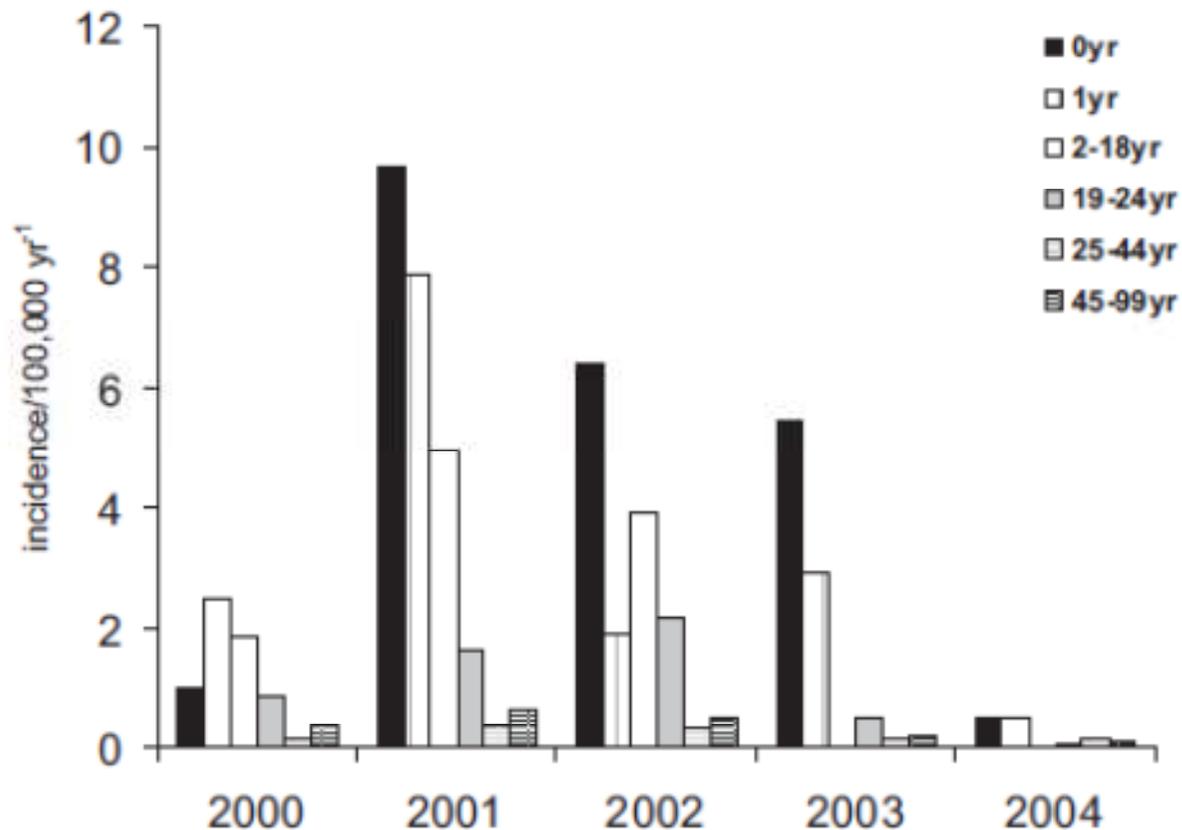
Age (yr)	2000	2001	2002	2003	2004
0	2	20	13	11	1*
1	5	16	4	6	1
2-18	60	164	131	1	1
19-24	10	19	25	6	1
25-44	7	18	17	7	6
≥45	21	39	31	11	7
Total	105	276	221	42	17

\*Two months old at the time of disease.

- Non sono stati rilevati fallimenti vaccinali

de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1):79-80.

# Incidenza della patologia meningococcica in Olanda per gruppo d'età e anno



de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1):79-80.

# Olanda

---

- Poco si conosce circa la persistenza della protezione in quanto il sistema di sorveglianza ha intensificato la propria attività a seguito dell'introduzione della vaccinazione. Non è possibile perciò confrontare l'efficacia della schedula a 1 dose rispetto a quella a 3 dosi
- I dati suggeriscono che la vaccinazione a 14 mesi determinerebbe una protezione più duratura rispetto alla schedula a 3 dosi introdotta in GB e Spagna.
- La vaccinazione universale per i nuovi nati all'inizio del 2 anno di vita deve perciò essere considerata in tutti i Paesi che pianificano l'introduzione della vaccinazione Men CC dopo un'attenta valutazione epidemiologica.

# Gran Bretagna

---

- Nel 1998/1999 la vaccinazione MenCC è stata introdotta in GB:
- vaccinazione universale dei nuovi nati con schedula a 3 dosi (2-3-4 mese)
- dose catch up dai 4 mesi ai 17 anni (~12 milioni di bambini vaccinati)
  - 2 dosi tra i 5-12 mesi
  - 1 dose dopo l'anno di età

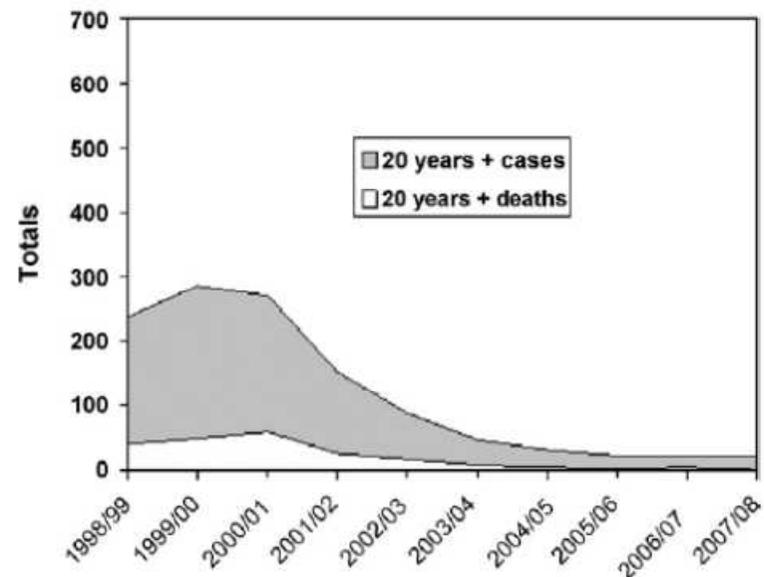
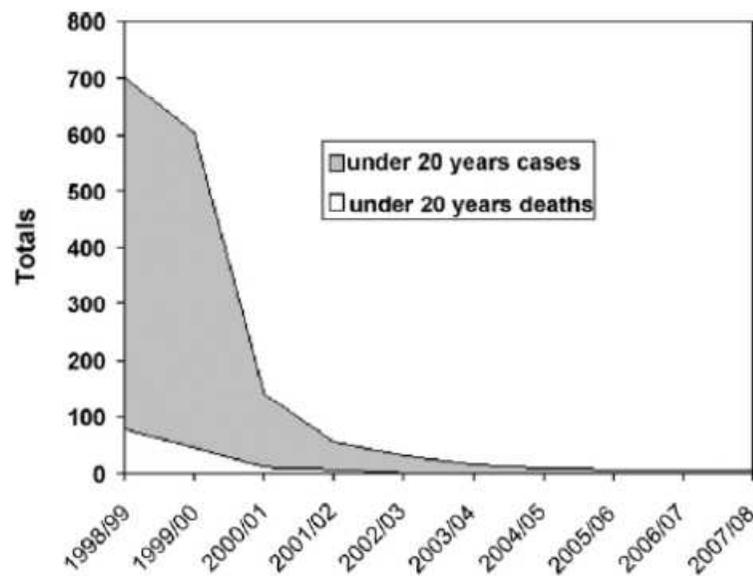
# Gran Bretagna

---

- Dopo il lancio della campagna nel novembre 1999, la copertura ha rapidamente raggiunto valori di oltre 80% in tutti i gruppi di età (Miller, 2001). I risultati del programma di immunizzazione mostrano una riduzione dell'86% delle infezioni da sierogruppo C nei gruppi target tra il 1999 e il 2001, con un concomitante calo delle morti da 67 a 5.
- Le stime di efficacia del vaccino risultano pari al 91% nei bambini sotto l'anno e all'89% nei bambini più grandi.

# Gran Bretagna

- L'introduzione della vaccinazione Men CC ha determinato una riduzione dell'incidenza della patologia meningococcica sia nella popolazione vaccinata che in quella non vaccinata



Campbell, Borrowb, Salisbury, Millera. Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. Vaccine 2009 B20-B29

# Herd immunity

---

Studi relativi allo Pneumococco e all'Emofilo affermano che la protezione è conferita:

- attraverso la memoria immunologica dei soggetti vaccinati
- riducendo il numero dei portatori e la trasmissione nella popolazione non vaccinata

Kelly DF, Pollard AJ, Moxon ER. Immunological memory: the role of B cells in long-term protection against invasive bacterial pathogens. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):3019-23.

Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, Bonnet E, Tetelboum R, Varon E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Nov;25(11):1001-7.

# Herd immunity

---

## Studi condotti in Gran Bretagna

- tra gli adolescenti, a due anni dall'introduzione della vaccinazione universale contro il Menigococco C, si è osservata una riduzione dei portatori del 75%<sup>1</sup>
- la somministrazione del vaccino Men CC oltre a conferire protezione diretta alla popolazione conferisce una protezione indiretta riducendo del 67% il tasso di attacco nella popolazione non vaccinata<sup>2</sup>

1. Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, Walker AM, Evans MR, Kroll JS, Neal KR, Ala'aldeen DA, Crook DW, Cann K, Harrison S, Cunningham R, Baxter D, Kaczmarski E, Maclennan J, Cameron JC, Stuart JM. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197(5):737-43.

2. Ramsay, Andrews, Trotter, Kaczmarski, Miller. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 326;365-366

# Valutazione costo efficacia

---



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Vaccine 23 (2004) 470–479

Vaccine

[www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

## Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making

R. Welte<sup>a,b,c,\*</sup>, G. van den Dobbelsteen<sup>c</sup>, J.M. Bos<sup>c,d</sup>, H. de Melker<sup>e</sup>, L. van Alphen<sup>c</sup>,  
L. Spanjaard<sup>f</sup>, H.C. Rümke<sup>g</sup>, M.J. Postma<sup>d</sup>

ulation level. Our analyses showed that the catch-up strategy would not only save many lives and prevent many severe sequelae but also be cost-effective from the societal and health care payer perspective, based on the €20,000 per LYG or QALY cut-off point for health care programmes in The Netherlands [45]. In addition to this information it was also

Of the three options for routine childhood vaccination, immunisation at 14 months is not only the most cost-effective option by far but also yielded favourable CERs over a wide range of model parameter values. This was not true for the

# Italia



# Italia pre vaccine era



Seroprevalence of bactericidal antibody against *Neisseria meningitidis* serogroup C in pre-vaccinal era: The Italian epidemiological scenario

R. Gasparini<sup>a,\*</sup>, R. Rizzetto<sup>a</sup>, T. Sasso<sup>a</sup>, E. Rizzitelli<sup>a</sup>, P. Manfredi<sup>b</sup>, D. Risso<sup>a</sup>, C. Gentile<sup>c</sup>, M. Ciofi degli Atti<sup>d,e</sup>, D. Panatto<sup>a</sup>

Surveillance data show that Italy has the lowest reported incidence of invasive meningococcal disease in Europe [2]. For meningococcal meningitis in particular, in the period 2003–2005, an annual mean of 50 cases was reported among children <2 years of age (incidence of 4.6/100,000 population), and of these cases, a mean of 18 (54.7% of the serotyped isolates) were caused by serotype C (incidence of 1.6 per 100,000 population) and could thus have been prevented by vaccination [14]. From an epidemiological standpoint, meningococcal meningitis can be regarded as endemic in Italy today, with clusters occurring periodically. The most recent clusters of cases were seen in Lombardy [15], Tuscany [16] and Veneto [17].

Our data indicate a marked reduction in sero-protected subjects from 0–6 to 7–12 months of age, owing to the loss of maternal antibodies. The increased percentages in the 1–4-year age-group indicate circulation of pathogenic and non-pathogenic *Neisseriae* in this age-class. Subsequently, the percentages of sero-protected subjects decline, though peaks can be seen at some particular ages: 9, 11, 12 and 17 years.

The findings on the GMTs in different age-groups show a significant increase in children from 1 to 9 years of age vs infants under 1 year old, followed by a noticeable decline in adolescents and young adults. Comparison of the GMTs at the different single ages shows that the antibody levels were high at the age of 3, 4, 9, 11 and 17 years. Therefore, our results indicate that meningococcus C has the highest probability of spreading in 1–4, 8–10 and in 14–17 year-old subjects.

# Neisseria meningitidis per siero gruppo dati SIMI

	Sierogruppo	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
1994	B	4	10	2	3	11	6	0	4	40
	C	1	5	0	2	3	1	2	0	14
1995	B	9	13	7	2	26	15	1	1	74
	C	1	1	2	0	6	1	1	0	12
1996	B	16	11	5	2	10	15	2	1	62
	C	0	6	1	4	5	0	0	0	16
1997	B	10	11	5	2	13	8	2	1	52
	C	2	3	2	3	6	5	1	0	22
1998	B	2	7	8	0	10	6	1	0	34
	C	3	3	1	1	9	6	1	0	24
1999	B	16	19	8	4	25	20	6	0	98
	C	1	3	1	1	5	14	2	0	27
2000	B	12	17	12	3	18	27	1	0	90
	C	2	4	2	3	17	8	0	0	36
2001	B	6	21	6	5	13	13	2	0	66
	C	1	3	5	1	4	5	3	0	22
2002	B	10	15	8	3	12	15	3	1	67
	C	2	19	3	3	9	9	1	0	46
2003	B	12	16	9	6	18	24	5	0	90
	C	7	16	5	5	17	16	1	0	67
2004	B	11	14	3	5	17	24	1	1	76
	C	12	35	6	12	14	20	2	1	102

## **Tabella 1 – Percentuale del sierogruppo C sul totale delle meningiti da meningococco. Italia 1999-2004 SIMI. ISS**

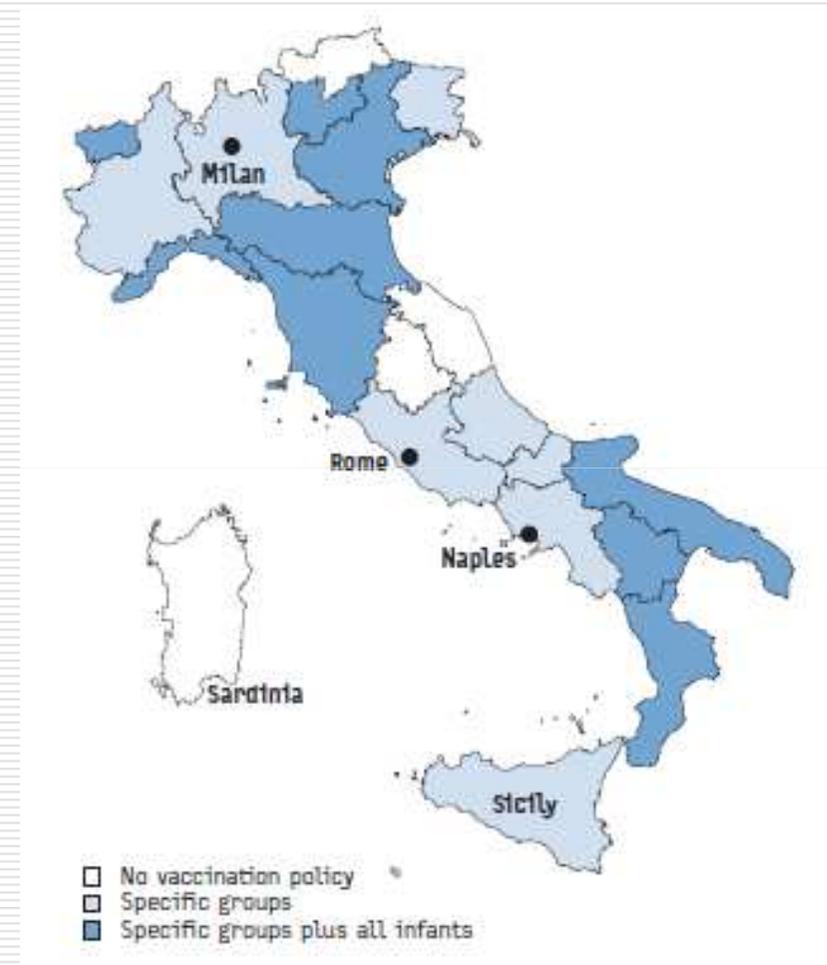
<b>Anno</b>	<b>Meningococco sierogruppo C</b>	<b>Totale isolamenti meningococchi</b>	<b>Percentuale C/C+B</b>
1999	27	125	21,6%
2000	36	126	28,6%
2001	22	88	25%
2002	46	115	40%
2003	67	156	42,9%
2004	88	150	58,66%

# Italia policy

Il Piano nazionale vaccini 2005-2007 prevede la somministrazione del vaccino meningococcico C coniugato:

- Secondo un programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato
- per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi vaccinali regionali

Nel 2007, 9/21 regioni offrono la vaccinazione gratuita ai nuovi nati.



# Italia post-vaccine era

BMC Infectious Diseases

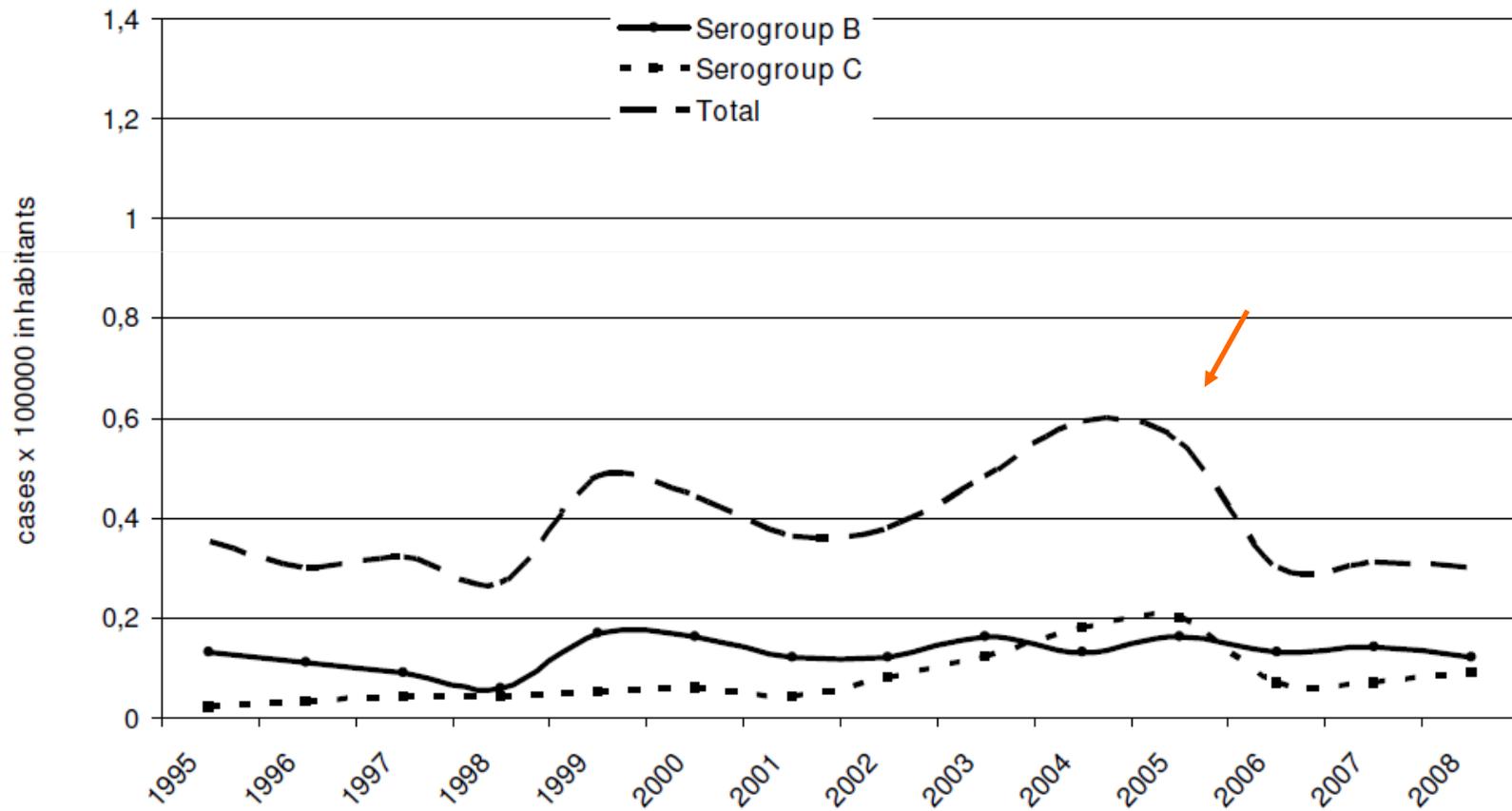
BioMed Central

Research article

Open Access

**Serogroup C meningococci in Italy in the era of conjugate menC vaccination**

Paola Stefanelli\*, Cecilia Fazio, Tonino Sofia, Arianna Neri and Paola Mastrantonio



# Neisseria meningitidis per siero gruppo dati SIMI

	Sierogruppo	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
2005	B	7	15	11	4	26	25	4	1	93
	C	11	25	10	5	29	25	10	0	115
2006	B	12	16	6	4	13	21	5	0	77
	C	3	10	1	4	6	12	1	2	39
2007*	B	14	17	7	1	20	15	5	2	81
	C	2	13	3	1	12	12	0	0	43
2008*	B	15	11	10	5	14	17	5	0	77
	C	3	6	3	4	15	20	4	0	55
2009*	B	3	14	3	3	20	7	4	0	54
	C	2	6	1	4	9	10	0	0	32

# Regione Toscana e Regione Liguria

## policy Men C

---

La regione Toscana ha introdotto la vaccinazione antimeningococco C, con offerta attiva e gratuita del vaccino nella fascia 0–5 anni (DGRT/2005)

- A tutti i nuovi nati secondo schedula vaccinale
- 2 dosi: 3 e 5 mese
- dose booster al compimento del 1 anno di vita (13-15 mese)
  
- Dose catch up per gli anni 2005-2006 nel 2-3-4-5 anno di vita e nel 6 anno (in occasione del richiamo difto-tetano)
  
- Vaccinazione dei soggetti ad elevato rischio di infezione invasiva meningococcica secondo PSN

# Regione Veneto policy

---

La regione Veneto ha introdotto la vaccinazione antimeningococco C, con offerta attiva e gratuita

nel 2006:

- universale per i nuovi nati al 13 mese
- dose catch-up 15 anni

nel 2008

- Universale per i nuovi nati al 13 mese
  - dose catch-up a 6 e 15 anni
  - Vaccinazione dei soggetti ad elevato rischio di infezione invasiva meningococcica secondo PSN
-

# Regione Veneto policy

---

## **RAZIONALE:**

- La vaccinazione dei soggetti a rischio ha mostrato una difficoltà di implementazione per tutte le vaccinazioni consigliate
  - La strategia piu' efficace per vaccinare i soggetti a rischio è la vaccinazione attiva di massa
  - La vaccinazione con tre dosi trovava delle difficoltà organizzative importanti con il calendario vaccinale ormai affollatissimo
  - Con l'offerta di una dose a 12 mesi si correva il rischio di 1 decesso all'anno di meningite C nei primi 2 anni, poi l'hard immunity avrebbe praticamente azzerato il rischio.
-

# Calendario vaccinale Regione Veneto

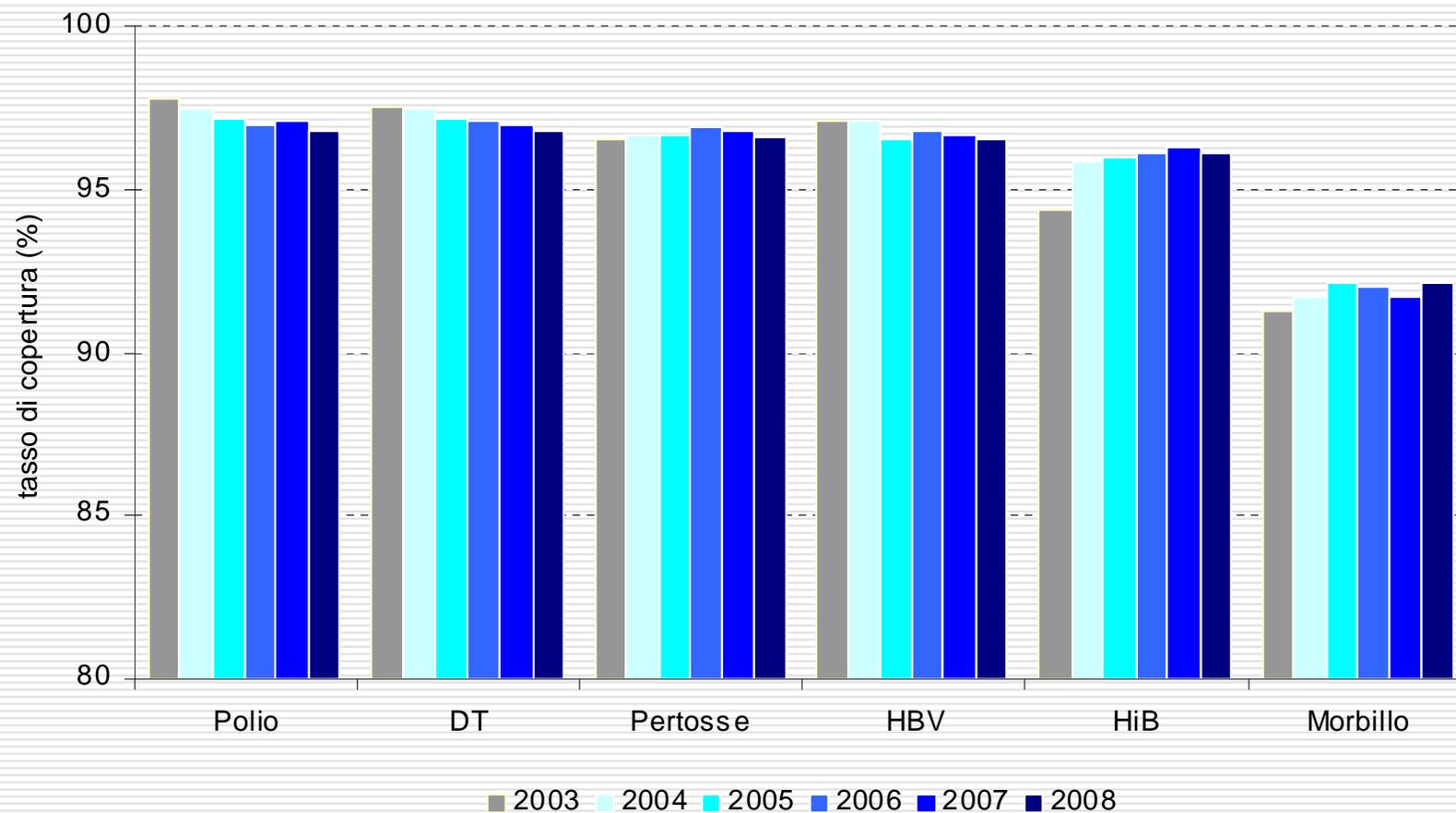
<b>Vaccino</b>	<i>offerta attiva e gratuita</i>									<i>offerta gratuita</i>	
	<i>Nascita</i>	<i>3° mese</i>	<i>5° mese</i>	<i>13° mese</i>	<i>14° mese</i>	<i>15° mese</i>	<i>6 anni</i>	<i>12 anni</i>	<i>15 anni</i>	<i>65 anni</i>	<i>&gt;65 anni</i>
<b>DTP</b>		DTaP	DTaP	DTaP			DTaP		dTap		
<b>Tetano</b>										Tetano	
<b>IPV</b>		IPV	IPV	IPV			IPV				
<b>Epatite B</b>	HB	HB	HB	HB							
<b>Hib</b>		Hib	Hib	Hib							
<b>MPRV</b>					MPRV		MPRV				
<b>PCV</b>		PCV	PCV			PCV					
<b>Men C</b>				Men C			Men C		Men C		
<b>HPV</b>								HPV			
<b>Influenza</b>										Influenza	Influenza

# **Coperture vaccinali nella Regione Veneto**

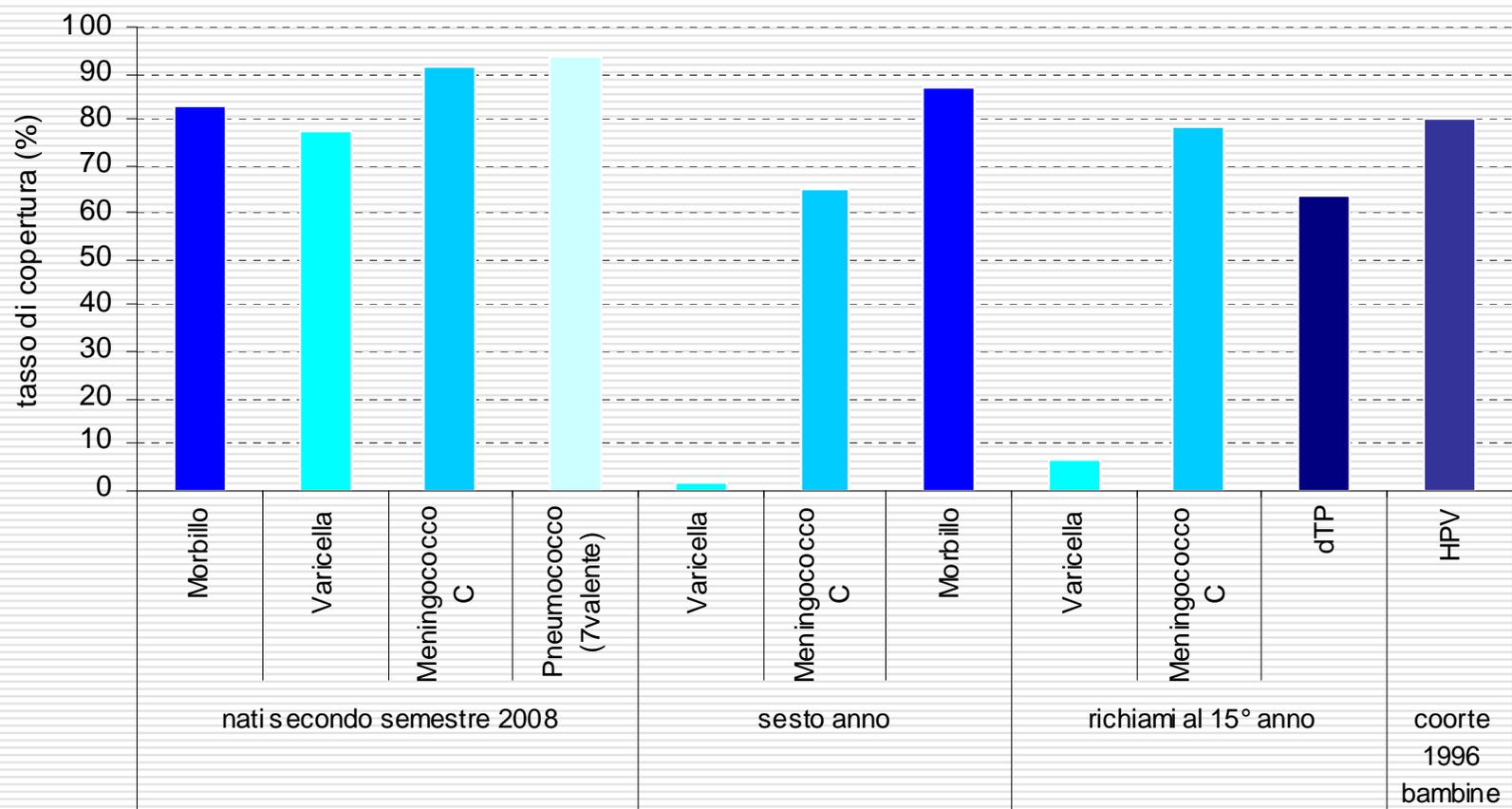


# Andamento delle coperture vaccinali a 24 mesi

## Anni 2003-2008 - Regione Veneto



## Tassi di copertura nella Regione Veneto delle altre vaccinazioni



# **Sistema di sorveglianza di laboratorio delle malattie batteriche invasive nella Regione Veneto**

---

# Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive

---

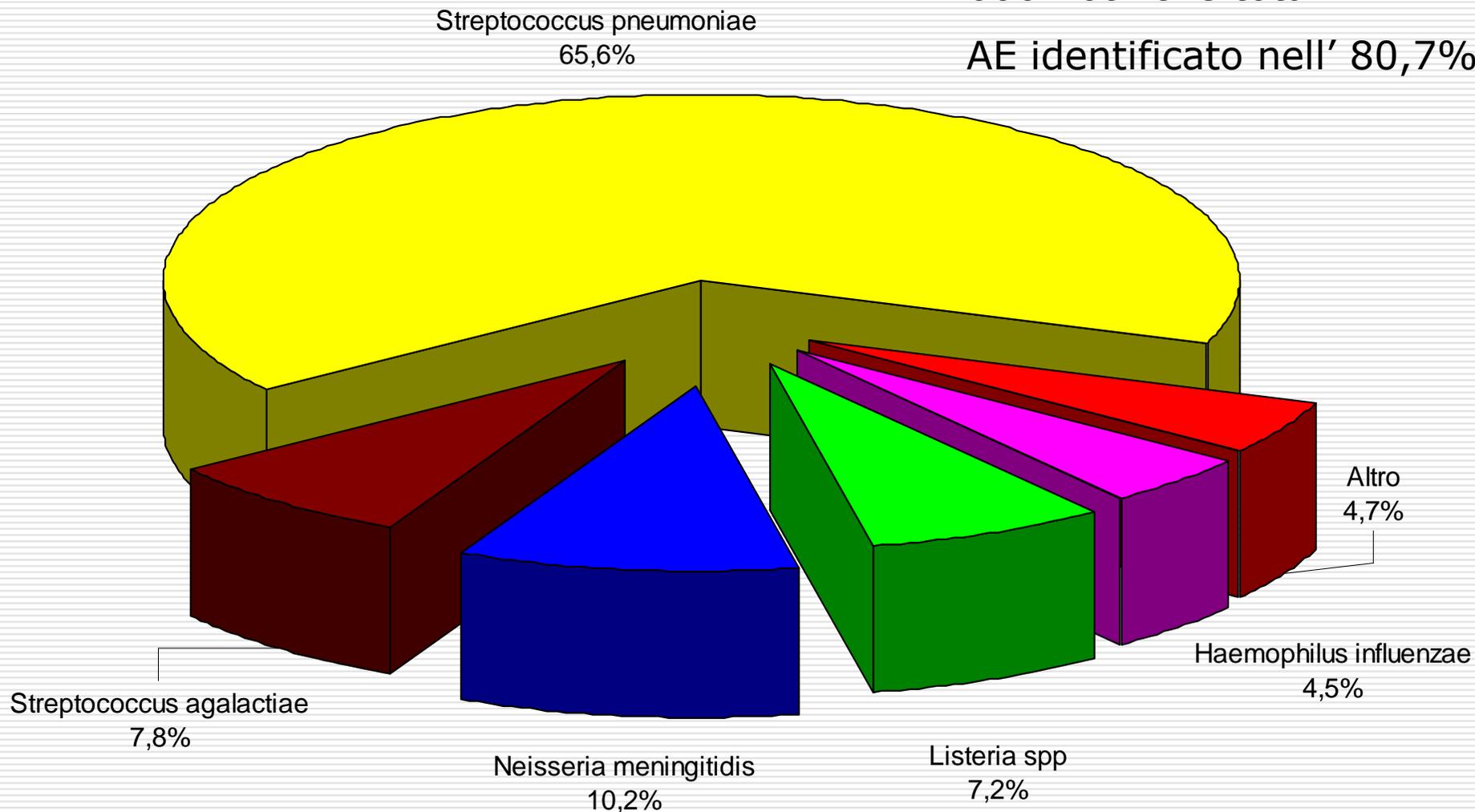
**Flusso informativo** basato sulla sorveglianza attiva delle infezioni batteriche causa di meningite mediante la rilevazione di ***tutti i nuovi casi*** di infezioni invasive ad eziologia batterica nella Regione Veneto (con particolare riguardo allo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*)

---

# Distribuzione percentuale dei microorganismi isolati SSM (2007-2009)

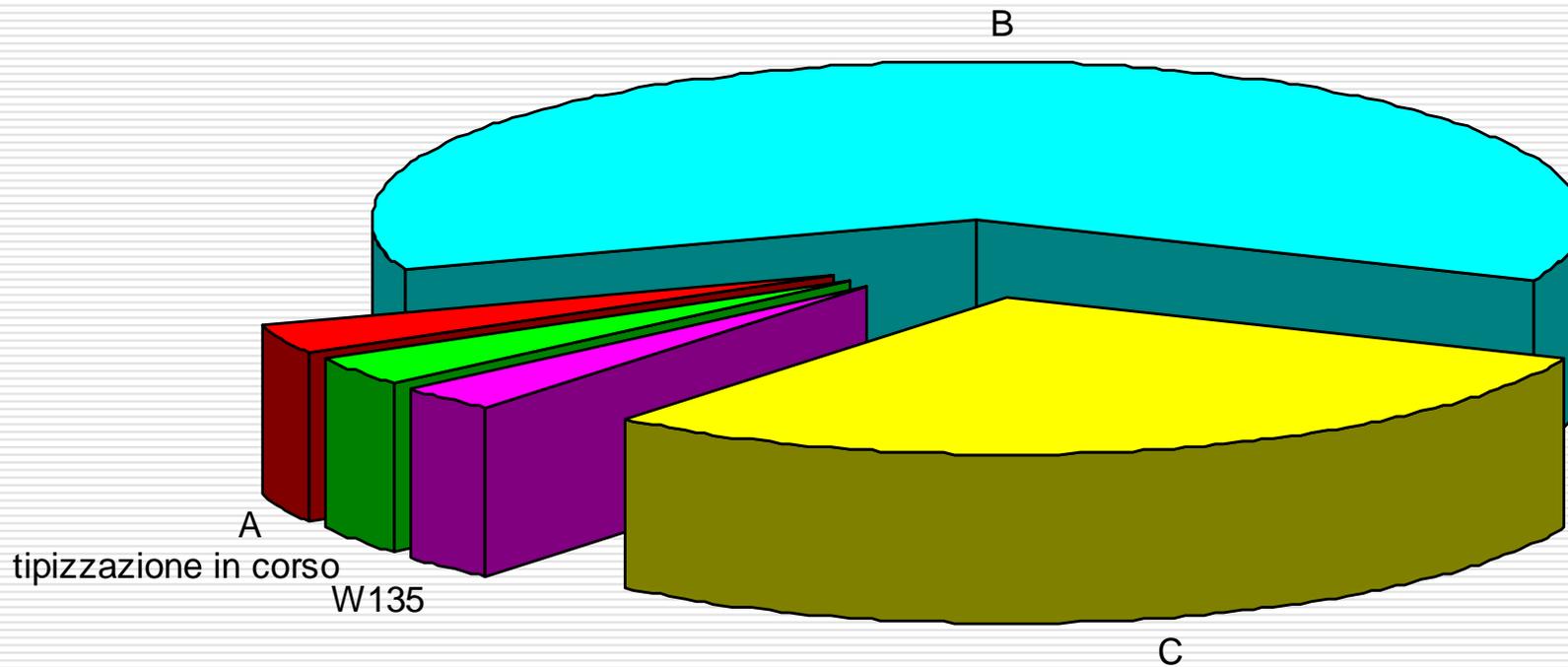
606 notifiche totali

AE identificato nell' 80,7%



# Meningococco (2007-2009)

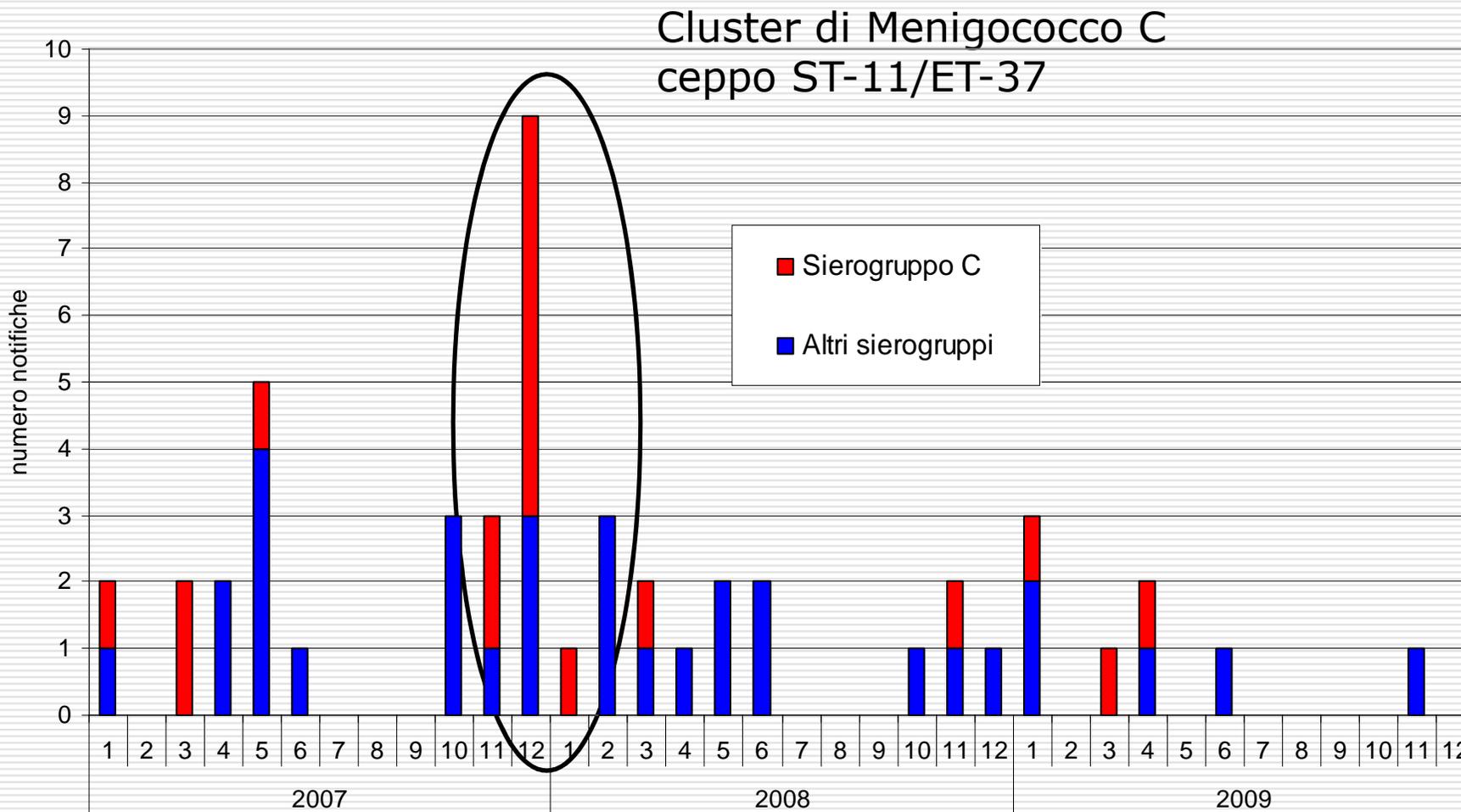
---



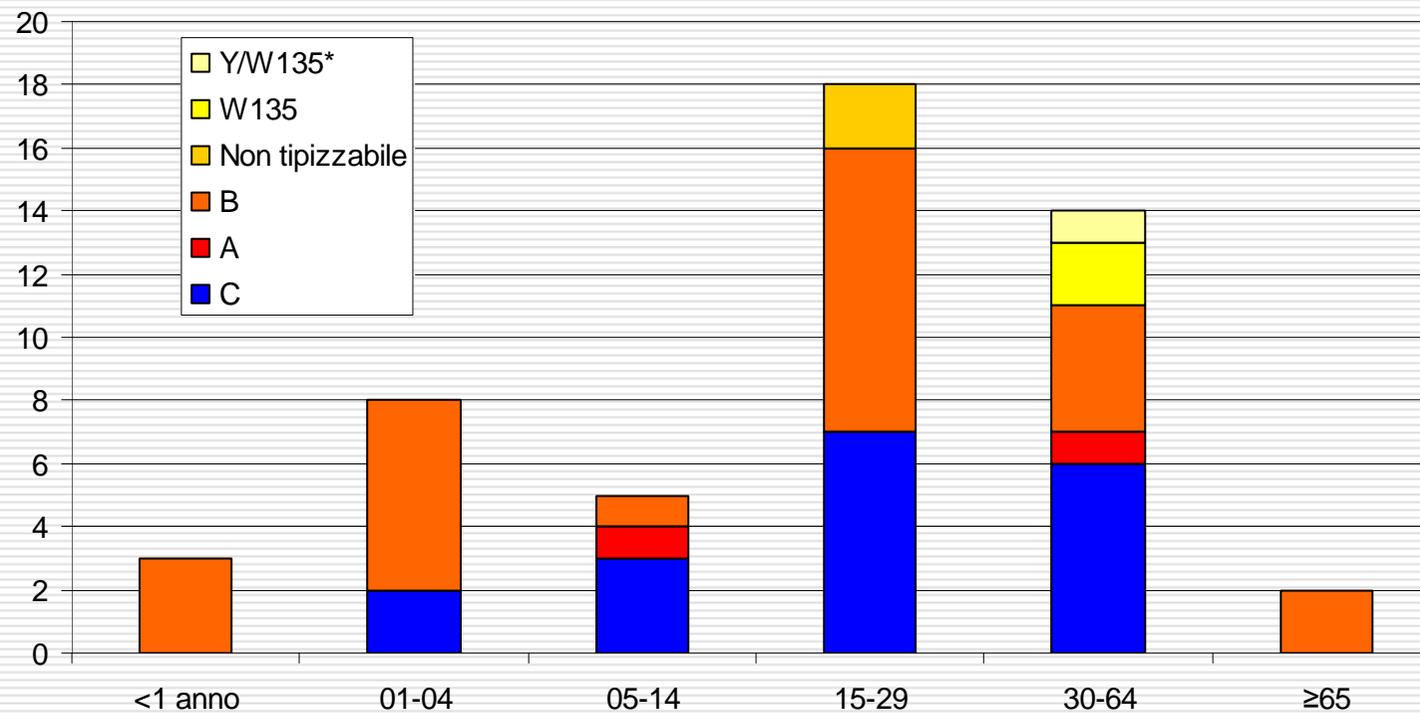
18/50 (36,0%) dovuti a Meningococco sierogruppo C  
deceduti 4/18 di cui 3 casi durante l'epidemia di Meningococco  
gruppo C che ha colpito la provincia di Treviso nel 2007

---

# Meningococco (2007-2009)



# Meningococco (2007-2009)



# Conclusioni

---

- Abbiamo a disposizione un vaccino sicuro, efficace, e di basso costo;
  - Si suggerisce pertanto l'offerta di tale vaccinazione a tutti i nuovi nati;
  - Considerato l'attuale situazione epidemiologica e l'attuale calendario può essere opportuna l'offerta di una dose all'anno d'età e un richiamo tra i 12 -14 anni;
-

# Conclusioni

---

- Resta valida l'offerta della vaccinazione dei soggetti ad elevato rischio di infezione invasiva meningococcica secondo PSN
  - Vista l'attuale epidemiologia sarebbe opportuno disporre al piu' presto di un vaccino efficace per il sierogruppo B
-