

La prevenzione delle meningiti: dalle prove di efficacia alla pratica

A cura di L.Macchi, A.Pavan

UO Prevenzione

Direzione generale sanità

Lombardia

Evidenza di efficacia e vaccini

- Efficacia nella protezione individuale
 - Il vaccino è in grado di proteggere il soggetto vaccinato dalla malattia
- Efficacia nella protezione collettiva:
 - Il vaccino somministrato ad una popolazione è in grado di
 - eliminare/contenere la malattia nella comunità
 - non scatenare effetti negativi, a breve o lungo termine, nella comunità

Efficacia nella protezione individuale

- Il vaccino protegge dalla malattia?
 - Vaccini antinfluenzali
 - Vaccino antiparotite- ceppo Rubini
 - Vaccino antipapillomavirus
 - Vaccino antipneumococcico 23-valente
- Il vaccino copre lo spettro dell'agente patogeno (sierogruppo, sierotipo)?
 - Vaccino antipneumococcico 7-valente, 23-valente
 - Vaccino antimeningococco A,C,Y,W135; C
 - Vaccino antipapillomavirus 16,18

Efficacia nella protezione collettiva

Per valutare l'effettiva eliminazione/contenimento della malattia – per cui si disponga di un vaccino che teoricamente possa raggiungere tale obiettivo- è necessario:

- conoscere la situazione epidemiologica di base (incidenza e distribuzione per gruppi/tipi) e la sua evoluzione in periodo post-vaccinale
 - Haemophilus influenzae B : vaccino nel 1996, sistema di sorveglianza dal 1994
 - Pneumococco eptavalente (sierotipi prevalenti) : la tipizzazione dei ceppi è stata introdotta nel 2007
- Raggiungere livelli di copertura elevati e mantenerli nel tempo
 - Morbillo-parotite-rosolia

Efficacia nella protezione collettiva

Quali possibili effetti negativi sulla collettività per strategie scorrette (che quindi compromettono l'efficacia complessiva)?

- Modifica delle caratteristiche epidemiologiche della malattia
 - Spostamento dell'età di incidenza
 - Morbillo
 - Varicella
 - Incremento di riattivazioni derivanti dalla ridotta circolazione dell'agente patogeno
 - Herpes zooster

Efficacia nella protezione collettiva

Quali possibili effetti negativi sulla collettività per strategie scorrette (che quindi compromettono l'efficacia complessiva)?

- Modifica della diffusione di sierogruppi/sierotipi non contenuti nel vaccino (rimpiazzamento)
 - Sierotipi non vaccinali pneumococco

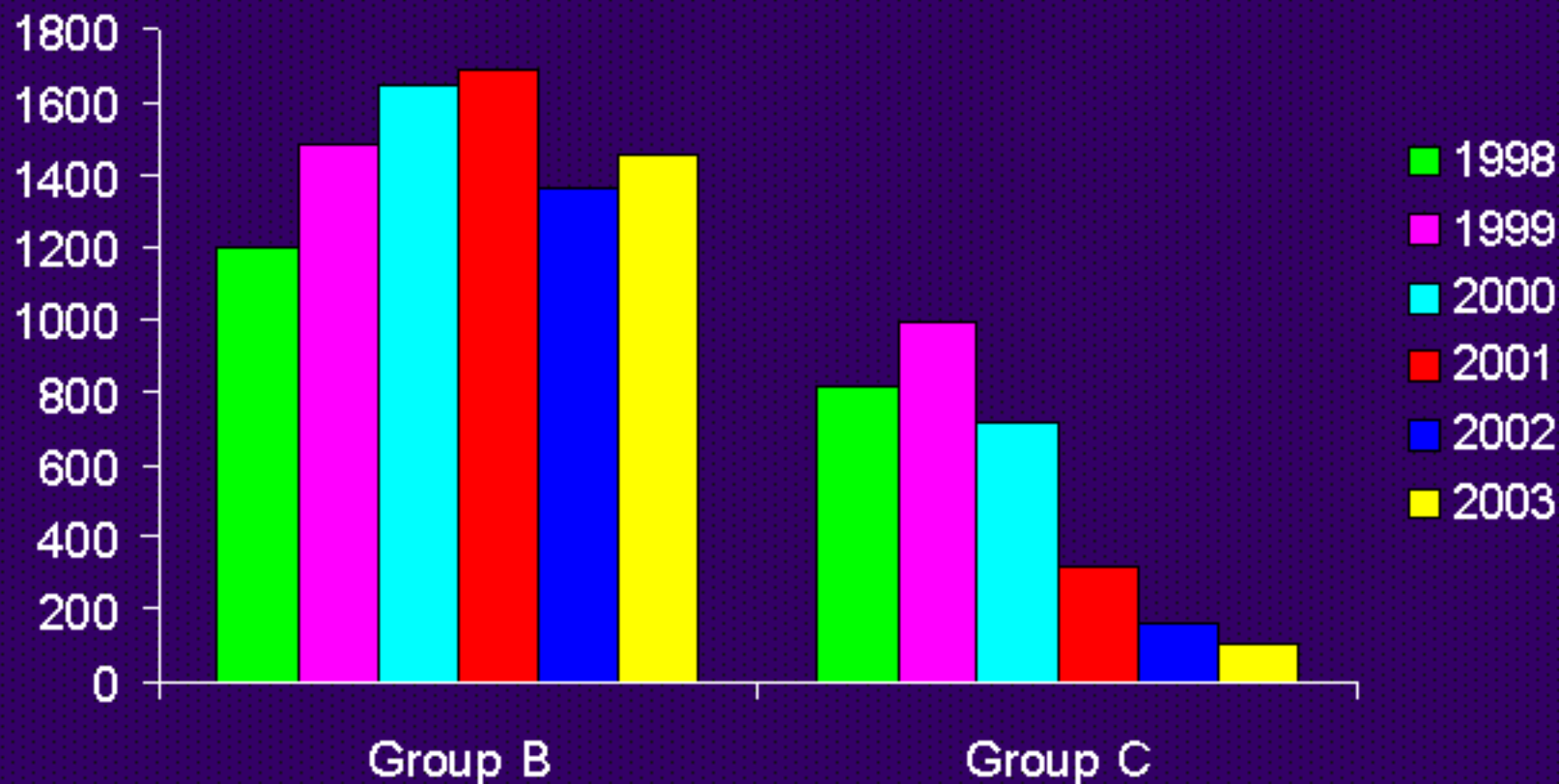
EBM e Vaccini antimeningite

- Evidenza della protezione individuale:
 - Revisioni sistematiche
- Evidenza della protezione collettiva:
 - Revisioni sistematiche
 - Esperienze su popolazioni a medio-lungo termine, a condizioni misurabili (epidemiologia della malattia; coperture vaccinali; eventuali effetti negativi)

EBM e Vaccini antimeningite : Antimeningococco C

- Protezione individuale
 - Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia (first published online: July 19. 2006; last substantive update: May 15. 2006): *“The MCC vaccine appears to be safe, immunogenic and able to induce immunological memory in all age groups. Observational studies strongly suggest that MCC is clinically effective”*
- Protezione collettiva:
 - Esperienza Regno Unito : vaccinazione di massa con catch up sino a 18 aa; condizioni:
 - Coperture sopra il 90%
 - Incidenza pre-campagna (solo sierogruppo C =5 x 100.000)

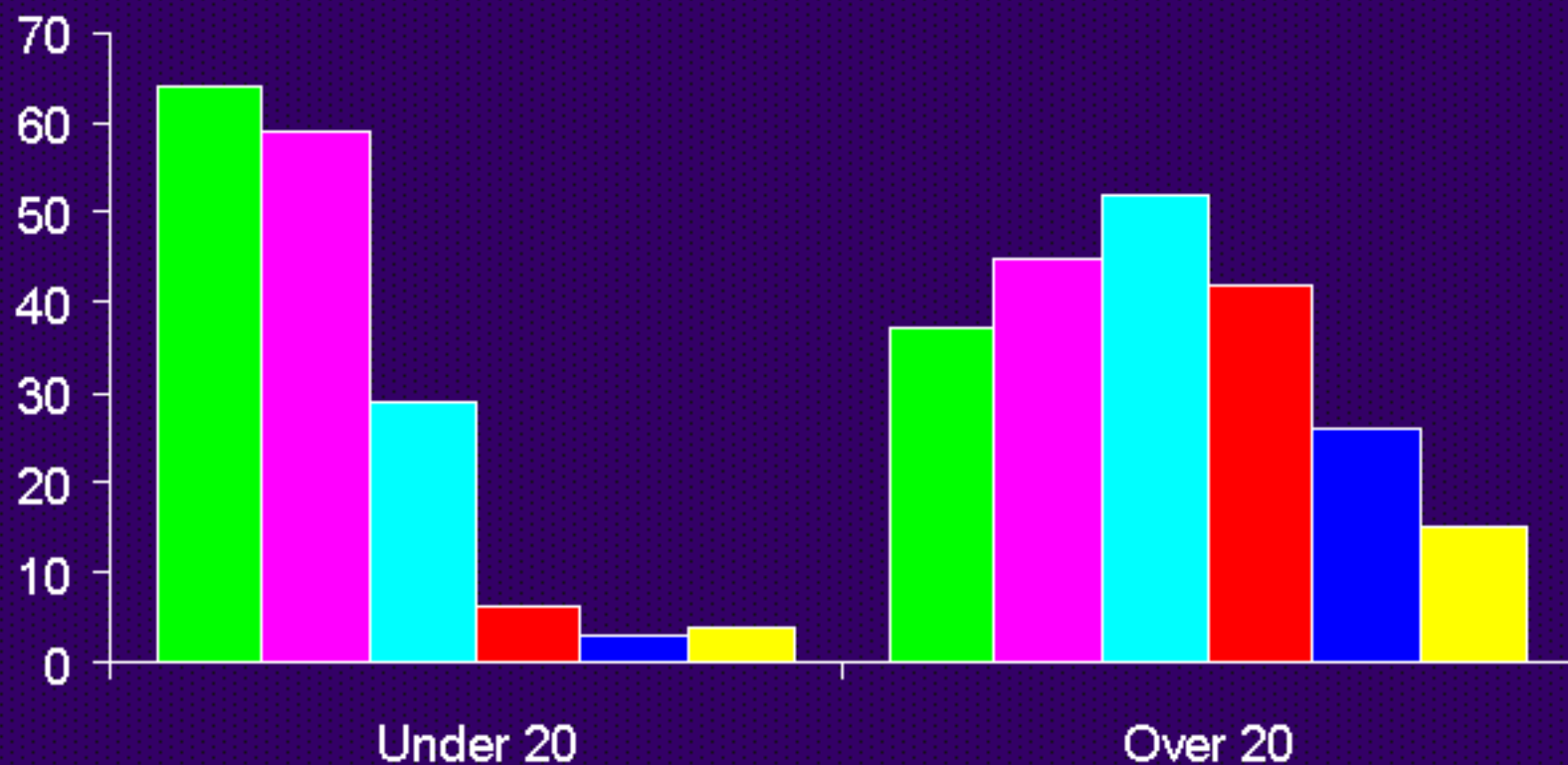
Confirmed meningococcal infections 1998-2003



Deaths from group C meningococcal infection by age, 1998-2003



■ 1998 ■ 1999 ■ 2000 ■ 2001 ■ 2002 ■ 2003 (provisional)



Esperienza Regno Unito: coperture vaccinali

Anno di nascita	Difto	Polio	Tetano	Pertosse	MPR	HIB	Men-C
2nd birthday in 2002/03	94%	93%	94%	93%	82%	93%	92%
2nd birthday in 2003/04	94%	94%	94%	93%	80%	93%	93%
2nd birthday in 2004/05	94%	93%	94%	93%	81%	93%	93%
2nd birthday in 2005/06	94%	94%	94%	94%	84%	94%	93%
2nd birthday in 2006/07	93%	93%	93%	93%	85%	93%	93%

Esperienza Regno unito: incidenza malattia

Anno	Gruppo B	Gruppo C	Altri gruppi	Non tip.	Totale
1995 / 1996*	867	618	67	156	1708
1996 / 1997	1070	758	85	425	2338
1997 / 1998	1102	772	114	309	2297
1998 / 1999	1401	955	103	320	2779
1999 / 2000	1627	891	145	133	2796
2000 / 2001	1686	411	186	163	2446
2001 / 2002	1503	211	139	110	1963
2002 / 2003	1209	122	69	76	1476
2003 / 2004	1306	64	52	85	1507
2004/2005**	1288	43	60	71	1462

Esperienza Regno unito: confronto con incidenza in Italia

Neisseria meningitidis

	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
1994	17	42	17	12	28	31	11	6	164
1995	27	39	18	6	60	40	9	1	200
1996	27	29	14	13	35	42	8	1	169
1997	24	39	18	14	39	34	12	2	182
1998	17	31	24	11	30	33	9	0	155
1999	34	41	29	17	51	78	25	0	275
2000	28	41	30	16	58	68	8	1	250
2001	16	40	23	16	42	50	16	0	203
2002	22	50	16	11	53	55	9	1	217
2003	28	56	22	19	59	77	12	4	277
2004	34	83	27	33	63	90	10	3	343
2005	31	56	38	18	69	84	27	1	324
2006*	19	35	13	13	28	57	10	4	179
2007*	20	23	8	4	42	31	7	1	136

EBM e Vaccini antimeningite: Antipneumococco 7 valente

- Protezione individuale:
 - **Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age (first published online: October 18. 2004; last substantive update: August 25. 2004):** *"We identified four trials assessing the efficacy of PCV in reducing the incidence of IPD, two on x-ray confirmed pneumonia as outcome, and one on clinical pneumonia, with or without x-ray confirmation. the pooled vaccine efficacy (VE) for vaccine-type IPD was 88% the pooled VE for all-serotype IPD was 66% the pooled VE for x-ray confirmed pneumonia was 22% "*
 - **Pneumococcal vaccines for preventing otitis media (first published online: April 22. 2002; last substantive update: November 26. 2003) :** *".. four trials on 7-to 9-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) were included.... Pooled results of the four PCV trials in infants vaccinated as early as two months of age and toddlers attending daycare and toddlers with recurrent AOM showed only a small effect on prevention of AOM (rate ratio 0.921; 95% CI: 0.894-0.950)".*

EBM e Vaccini antimeningite: Antipneumococco 23 valente

- Protezione individuale:
 - numerose revisioni sistematiche non confermano l'effetto protettivo del vaccino in bambini ed adulti con patologie a rischio (BPCO, Bronchiectasie, asma)
 - Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (first published online: October 20, 2003 last substantive update: September 04, 2007): *"This meta-analysis provides evidence supporting the recommendation for PPV to prevent IPD in adults. The evidence from RCTs is less clear with respect to adults with chronic illness. This might be because of lack of effect or lack of power in the studies. The meta-analysis does not provide compelling evidence to support the routine use of PPV to prevent all-cause pneumonia or mortality."*

EBM e Vaccini antimeningite: Antipneumococco 7 valente

- Protezione collettiva:

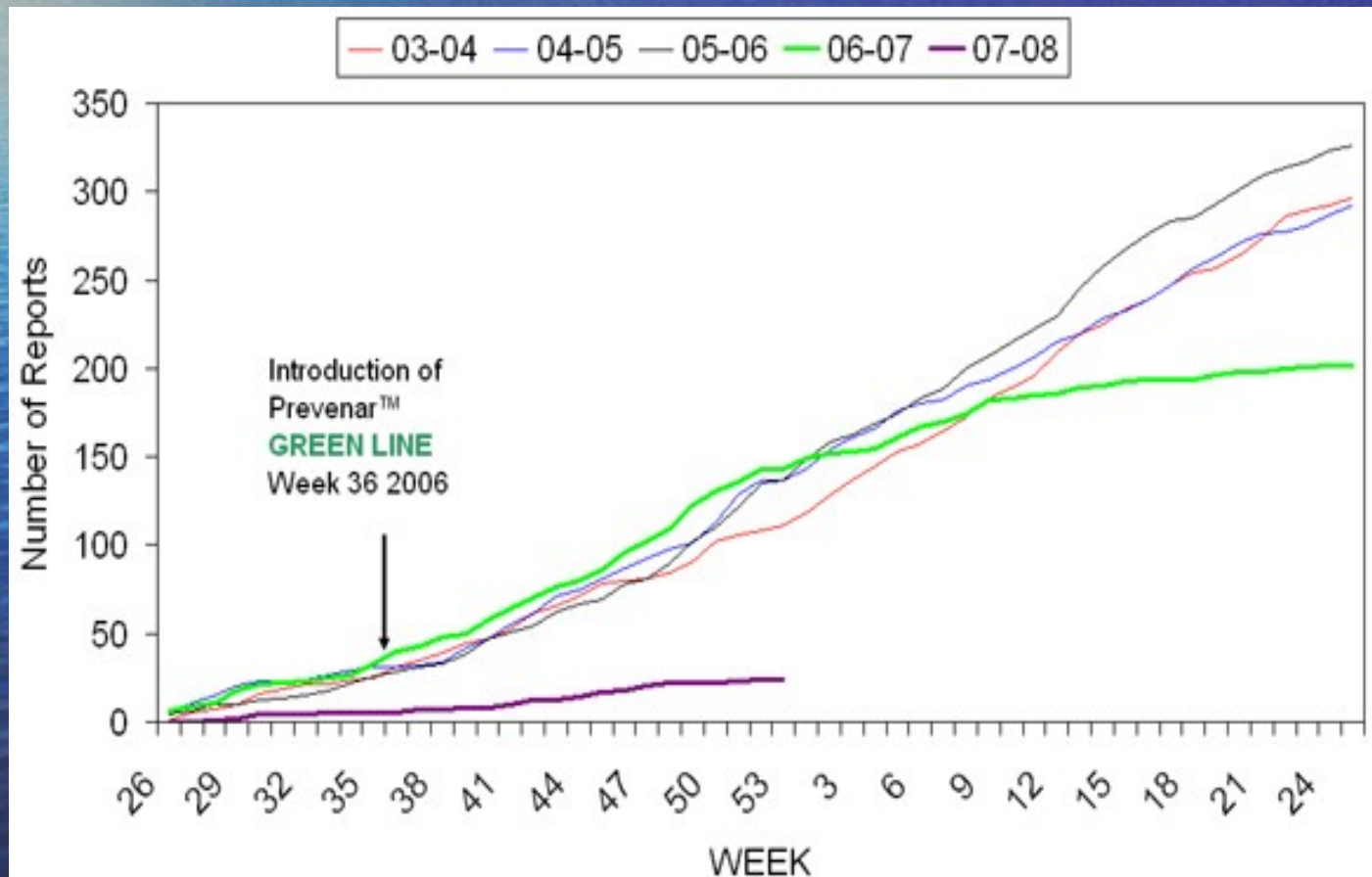
- Jefferson J, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old *Lancet Infectious Diseases*, July 2006; 6: 405–10 :

Il lavoro ha evidenziato anche che, tra i 16 sierogruppi isolati più frequentemente da pazienti al di sotto dei 18 anni, il sierogruppo 14 è il più comune (19,47%), seguito dal sierotipo 6 (16,26%) e dal 19 (15,14%). Se la reattività crociata tra sierotipi all'interno dello stesso sierogruppo fosse completa, i sierotipi contenuti nel vaccino coniugato eptavalente coprirebbero il 75,32% degli isolati europei. Se la reattività crociata non fosse completa, la copertura vaccinale dei sierotipi sarebbe del 43,18%. Infine l'11,10% dei sierotipi isolati non è suscettibile alla penicillina in pazienti al di sotto dei 18 anni di età.

Pur tenendo conto delle limitazioni dello studio (differenti livelli di accuratezza nel riportare e diagnosticare i casi nei paesi inclusi nella revisione sistematica, uso di definizioni diverse di malattia invasiva da pneumococco nei differenti paesi europei), l'incidenza delle malattie infettive da pneumococco risulta molto più bassa di quella stimata negli USA negli anni 90 prima dell'introduzione del vaccino coniugato eptavalente (160-180 casi per 100,000 bambini sotto i due anni).

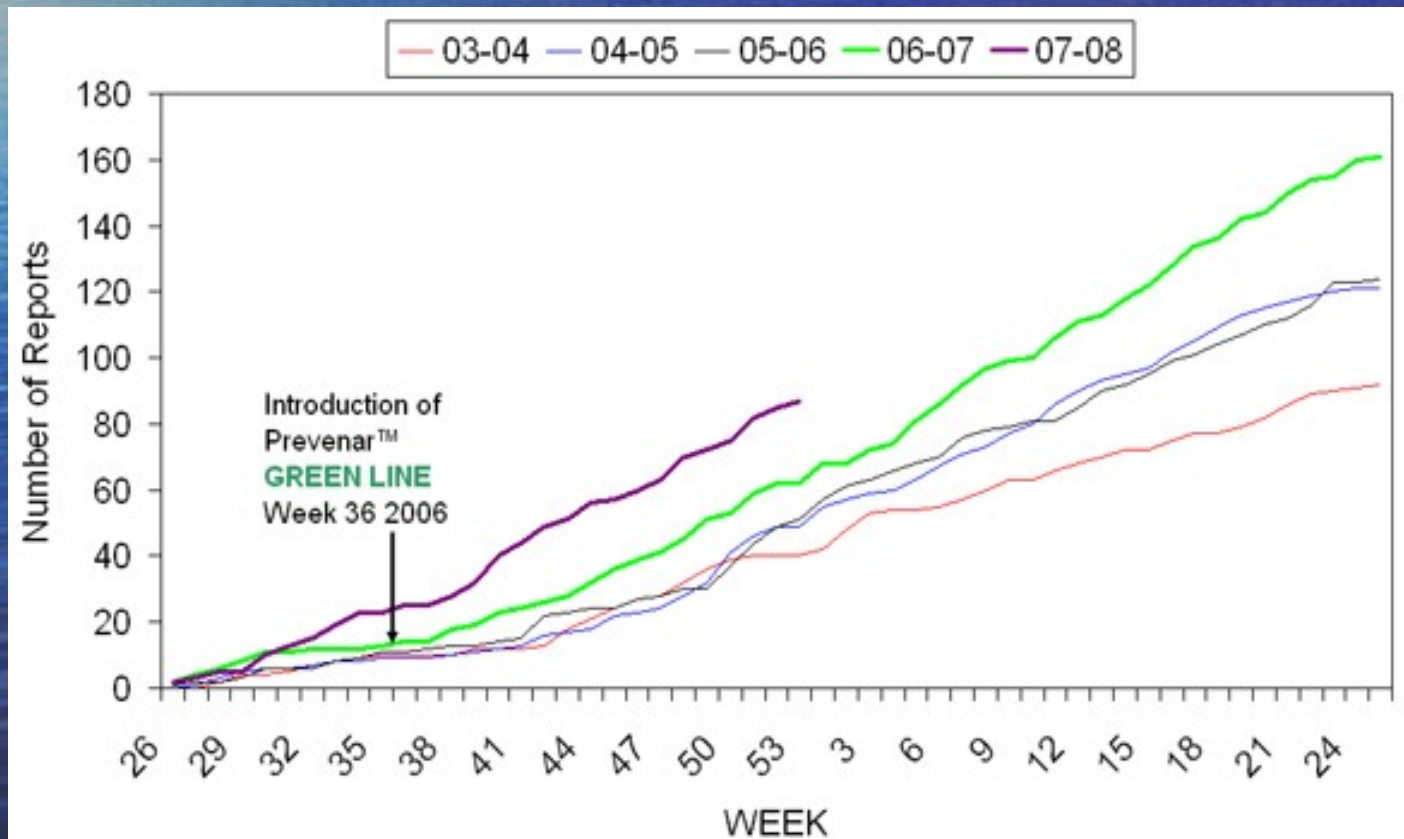
Esperienza Regno unito: incidenza malattia

Cumulative weekly number of reports of Invasive Pneumococcal Disease due to any of the seven serotypes in Prevenar™ : Children aged < 2 Years in England and Wales by Epidemiological Year: July-June (2003- To Date)



Esperienza Regno unito: incidenza malattia

Cumulative weekly number of reports of Invasive Pneumococcal Disease due to any of the serotypes NOT IN Prevenar™ : Children aged < 2 Years in England and Wales by Epidemiological Year: July-June (2003- To Date)



Esperienza Regno unito: coperture vaccinali

Table 1 Completed primary immunisations (all antigens) by 12 months: July to September 2007

Strategic Health Authorities (SHAs)/Country	PCT/HB/AR* (total)	DTaP/IPV/Hib3 %	MenC2 %	PCV2 %
English SHAs				
North East	12 (12)	94.3	92.1	90.9
North West	24 (24)	92.7	90.6	89.9
Yorkshire and the Humber	14 (14)	90.1	89.3	82.5
East Midlands	9 (9)	92.2	89.6	83.5
West Midlands	17 (17)	92.8	92.8	93.6
East of England	14 (14)	93.0	91.9	88.6
London	22 (31)	78.8	73.7	72.1
South Central	9 (9)	93.2	91.8	91.9
South East Coast	8 (8)	86.9	82.0	86.3
South West	14 (14)	92.7	93.2	88.2
England (Total)	143 (152)	90.1	88.2	85.7
Wales	3 (3)	95.2	94.2	94.2
Northern Ireland	4 (4)	95.3	n/a	n/a
Scotland	14 (14)	96.5	96.1	96.0
United Kingdom	164 (173)	91.0	n/a	n/a

Esperienza Regno unito: coperture vaccinali

	65-74 year olds	75-79 year olds	80 + year olds
Vaccinated between 20 August 1993 and 19 August 2003 10 years	21,1%	29,8%	36,2%
Vaccinated anytime up until 31 March 2006	62,4%	62,4%	68,1%

Esperienza Regno unito: incidenza malattia

	1996/ 97	1997/ 98	1998/ 99	1999/ 00	2000/ 01	2001/ 02	2002/ 03	2003/ 04	2004/ 05
<2m	19	11	11	10	6	5	5	6	10
2-5m	48	47	30	32	35	35	36	40	16
6-11m	46	49	49	43	37	38	42	51	34
1<2 years	28	21	30	22	30	21	24	15	24
2-4 years	18	19	26	17	21	18	17	16	10
5-9 years	10	4	6	10	5	4	6	10	9
10-14 years	5	6	8	8	3	2	3	4	4
15-44 years	59	47	58	58	37	49	39	46	45
45-64 years	91	70	79	72	60	47	61	57	52
65-74 years	36	38	49	38	31	28	20	21	35
75-79 years	10	18	16	13	9	9	14	7	8
80+	18	14	12	9	9	8	13	7	5
Unknown	10	7	3	11	8	23	7	11	0
Total	398	351	377	343	291	287	287	291	252

Esperienza Regno unito: confronto con incidenza malattia in Italia

Streptococcus pneumoniae

	0	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
1994	9	10	3	7	2	42	34	1	108
1995	14	15	11	3	9	87	37	2	178
1996	10	15	5	6	6	90	48	2	182
1997	20	18	9	2	14	97	68	2	230
1998	19	25	4	7	14	105	82	2	258
1999	13	22	5	2	13	153	95	3	306
2000	17	20	6	6	7	124	62	1	243
2001	16	30	4	4	6	104	65	3	232
2002	22	24	9	2	6	98	63	4	228
2003	22	31	7	7	11	120	108	2	308
2004	19	19	6	3	5	131	112	5	300
2005	17	25	3	5	7	124	105	4	290
2006*	11	24	8	3	7	111	103	3	270
2007*	30	20	4	0	3	123	93	4	277

EBM e Vaccini antimeningite: Antiemofilo di tipo B

- Protezione individuale:
 - Conjugate vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type B infections (This version first published online: October 20, 2003
Date of last substantive update: February 08, 2007): *Hib vaccine is safe and effective. In resource-poor settings, decisions to use the vaccine will depend on its cost, the local burden of Hib disease and competing priorities.*

La prevenzione delle meningiti: dalle prove di efficacia alla pratica

Qualche "regola" per la programmazione delle vaccinazioni

- L'efficacia nella protezione individuale va monitorata
- La registrazione di un vaccino non è sufficiente ad introdurlo nel calendario vaccinale
- L'avvio di strategie di protezione collettiva richiede valutazioni epidemiologiche pre e post-vaccinali e garanzie di copertura