



OPINION PAPER

Meningite da *Neisseria meningitidis* (meningococco) e vaccinazione: il punto di vista del microbiologo

Mauro Pistello¹, Gianni Pozzi²

¹*Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, email: mauro.pistello@med.unipi.it*

²*Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, email: gianni.pozzi@unisi.it*

Meningite da *Neisseria meningitidis* (meningococco) e vaccinazione, il punto di vista del microbiologo

L'opinione pubblica italiana è attualmente molto preoccupata per i casi di meningite che, con diverso grado di accuratezza, sono portati alla ribalta mediatica. In particolare sono i casi dovuti alla *Neisseria meningitidis* (il meningococco) a mettere in apprensione la popolazione. La Società Italiana di Microbiologia (SIM) vuole, con questo documento, contribuire al dibattito sulla meningite meningococcica e sulla relativa vaccinazione, riportando l'attenzione su meccanismi di infezione, epidemiologia e protezione vaccinale.

Storia naturale e meccanismi di infezione

Il meningococco è un batterio diplococco gram-negativo scoperto dal medico catanese Giovanni Battista Ughetti nel 1880 e successivamente isolato e coltivato in vitro dal microbiologo austriaco Anton Weichselbaum nel 1887. La mucosa dell'orofaringe dell'uomo è la sola nicchia ecologica di *N. meningitidis* ed è un frequente colonizzatore. Nella popolazione che vive in climi temperati la prevalenza di portatori asintomatici si approssima al 10-30%, con una % che varia con l'età e che in genere è superiore tra gli adolescenti e giovani adulti [1]. Da notare che la *Neisseria lactamica*, altro frequente colonizzatore del rinofaringe, è invece più frequente nei bambini e sporadica negli adulti [2].

L'infezione da meningococco si contrae da un soggetto infetto (sano o ammalato) per contatto diretto o, più frequentemente, a seguito di emissioni di secrezioni respiratorie (goccioline o droplets del diametro $>5\mu\text{m}$) che sono disseminate in un'area ristretta (entro 1 metro) e possono depositarsi sulla congiuntiva, sulla mucosa nasale o sulla bocca. Essendo poi il meningococco particolarmente sensibile all'essiccamento, soltanto un contatto ravvicinato e prolungato permettono la trasmissione dell'agente patogeno. Quindi, persone che vivono in ambienti chiusi e a continuo contatto con altre persone come militari nelle caserme, studenti in collegio, ecc., hanno maggiori probabilità di contrarre l'infezione. Infatti, in questi contesti, si possono raggiungere percentuali di portatori prossime al 100%. Vi sono inoltre alcuni fattori dell'ospite che aumentano il rischio di diventare portatori, come sesso maschile, concomitanti infezioni respiratorie batteriche o virali, fumo attivo o

passivo e precarie condizioni socio-sanitarie [1,3,4]. Infine, lo stretto contatto con pazienti che hanno malattia invasiva o una meningite da meningococco, aumenta di molto sia la probabilità di diventare portatori che, probabilmente a causa dell'alta carica batterica, il rischio di acquisire malattia invasiva [5]. Proprio per l'alta diffusione dell'infezione locale e della necessità da parte del batterio di persistere a livello mucosale per tempi così prolungati si ritiene che sia la persistenza nei portatori asintomatici, più che la malattia invasiva, il principale fattore alla base di variazione globale e evoluzione dei ceppi di meningococco circolanti.

Nella stragrande maggioranza dei casi, l'infezione che ne consegue rimane localizzata in rinofaringe e orofaringe senza manifestare alcuna patologia evidente e rappresenta un evidente esempio di commensalismo batterio-ospite. Lo stato di portatore può perdurare per parecchi mesi nel 25-30% dei soggetti, è intermittente in un altro 30% ed è transiente o sporadico nel resto dei soggetti. Lo stato di portatore determina anche lo sviluppo di una risposta immunologica che sfocia nella produzione di anticorpi ad attività battericida diretti principalmente contro la capsula e che compaiono dopo circa due settimane dall'infezione. Questi anticorpi giocano un ruolo importante nell'evitare la malattia sistemica ma che non costituiscono un fattore protettivo in senso assoluto. Infatti, se è vero che persone con deficit immunologici sono più suscettibili di infezioni gravi e che l'incidenza di malattia sistemica correla inversamente con il titolo di anticorpi ad attività battericida nel siero, è anche vero che si sono avuti casi di malattia sistemica in individui il cui titolo anticorpale pre-esistente era considerato protettivo. Da segnalare inoltre che la capsula protegge i batteri dalle capacità microbicide degli anticorpi e che l'insorgenza di malattia sistemica e meningite da meningococchi acapsulati è estremamente rara [3,4,6].

In una quota estremamente minoritaria di soggetti portatori, il batterio dal rinofaringe invade il torrente circolatorio per dare luogo a una malattia invasiva che può sfociare in meningite. I meccanismi con cui questo avviene non sono del tutto noti anche per la mancanza di un valido modello animale sul quale riprodurre l'infezione sperimentalmente. Alle capacità invasive del batterio concorrono alcuni fattori batterici ed altri dell'ospite. Sono stati identificati ceppi patogeni e a maggiore capacità invasiva che albergano un profago filamentoso e un gene codificante il recettore per l'emoglobina, altri con una capsula polisaccaridica che oltre a neutralizzare gli anticorpi ad attività battericida contrastano in modo efficace l'attività del complemento e la fagocitosi operata dai neutrofili. Altri fattori batterici correlati alla patogenicità sono la capacità di replicare nel sangue, che a sua volta correla con la capacità di invadere le meningi, la presenza di oligosaccaridi sialici capaci di chelare il ferro (necessario alla replicazione), la presenza di una proteina che media il legame con il fattore H (factor H-binding protein, fHBP, anche usata come immunogeno vaccinale) e di altre lipopoliproteine che inibiscono l'attivazione per via alternativa del complemento e, infine, la capacità

del batterio di aderire a cellule endoteliali vascolari dove può dare origine a colonie batteriche a livello dei capillari ematici e diffuse in molti organi interni [7]. Oltre a fattori batterici sono stati individuati fattori dell'ospite quali l'assenza di anticorpi ad attività battericida per cui si assume che la malattia invasiva sia generalmente il risultato di una infezione recente più che da uno stato di portatore prolungato. Vi sono poi fattori genetici e funzionali per i quali vi sono forti evidenze come deficit del complemento e della risposta innata e altri segnalati che necessitano conferme come alcuni antigeni ematici (gruppi ABO e Lewis) e polimorfismo dei *Toll-like receptor* [1,6,8,9].

Prevalenza dell'infezione nel mondo, in Italia e in Toscana

La prevalenza dell'infezione varia a seconda delle aree geografiche considerate e dell'età dei soggetti. Nelle regioni più fredde l'infezione è praticamente assente, mentre nelle regioni a clima temperato vi è una bassa endemia; in Italia, nella popolazione generale, i portatori sani e asintomatici sono circa il 2-3%, mentre nei Paesi caldi il batterio è molto diffuso con punte di oltre il 30% in Brasile e nell'Africa subsahariana. Questa regione è identificata anche come "fascia della meningite" per la presenza di violente epidemie che si manifestano tipicamente da dicembre a giugno, durante la stagione secca, e con tassi di meningite superiori ai 500-800 casi annui per 100.000 persone (oltre 200 volte superiore ai livelli registrati nei Paesi a bassa endemia) [10,11]. Come discusso sopra, il meningococco possiede una capsula polisaccaridica che, oltre ad avere un significativo impatto nella virulenza del ceppo, può essere suddivisa nei seguenti 13 diversi sierotipi: A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z. Questi, oltre ad avere diversa composizione antigenica con scarsa o nulla cross-reattività immunologica, hanno diversa distribuzione geografica e, come discusso in seguito, sono determinanti fondamentali alla definizione di strategie e piani vaccinali [2,4,10].

In Italia dal 1994 opera un sistema di sorveglianza nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dedicato alle meningiti batteriche (<http://www.iss.it/mabi/>). Dal 2007 il sistema di sorveglianza include anche le malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo. Grazie alla identificazione e puntuale segnalazione dei casi all'ISS è possibile quindi avere una precisa mappatura temporale e geografica dei casi, definire la frequenza dei casi per agente patogeno, regione e fascia di età, descrivere la distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti, stimare la quota di infezioni invasive prevenibili da vaccino, valutare i casi di fallimento vaccinale e, infine, fornire elementi utili al miglioramento di diagnosi microbiologica e tipizzazione molecolare di, nel caso specifico, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Dalla Tabella 1, che riporta il numero di casi e l'incidenza di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* dal 2011 al 16 novembre 2016

(dati da rapporto ISS al sito: http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20161116_v11.pdf), si evince che in Italia l'incidenza media di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis* è intorno ai 3 casi per milione di soggetti. Incidenza simile si ha per *Haemophilus influenzae*, per il quale da qualche anno è disponibile un vaccino contro il tipo b. Al contrario, la malattia invasiva da *Streptococcus pneumoniae*, di cui si parla poco ed è spesso, maldestramente o forse per opportunità mediatica, confusa con la malattia da meningococco, ha una incidenza 5-10 volte superiore a quella di *Neisseria meningitidis*. Da notare inoltre che nel 2015, anno in cui l'attenzione mediatica e dell'opinione pubblica si è concentrata verso la meningite da meningococco, si sono registrati molti più casi di tutte le tre malattie invasive rispetto agli anni precedenti, a suggerire il fatto che non si tratta di un aumento di soli casi di malattia da meningococco quanto di maggiore attenzione all'intero problema e, forse, di un miglioramento della sensibilità diagnostica (Tabella 1).

La distribuzione regionale delle meningiti batteriche varia sensibilmente da regione a regione. Questo è particolarmente vero per la malattia invasiva da *Streptococcus pneumoniae* più diffusa, forse perché favorita da fattori climatici e ambientali, in Lombardia e regioni Nord-Ovest rispetto alle regioni centrali e meridionali. Analogamente, ma con differenziali ridotti vista la minore incidenza, la malattia invasiva da *Neisseria meningitidis* oscilla tra nessun caso registrato in alcune regioni a 8-9 casi per milione nel Trentino Alto-Adige nel periodo 2011-2014. L'incidenza della malattia invasiva è maggiore nella fascia di età 0-4 anni (dieci volte rispetto all'incidenza media), si mantiene elevata fino alla fascia 15-24 anni per poi diminuire al di sopra dei 25 anni. Dall'esame del sierogruppo nei casi notificati risulta che la maggior parte delle malattie invasive da meningococco sono causate dai sierotipi B e C per i quali è stata osservata la seguente distribuzione negli ultimi cinque anni:

meningococco B: 65, 51, 48, 48, 34 e 36% dei ceppi tipizzati nel 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016 rispettivamente.

meningococco C: 17, 30, 31, 31, 45 e 43% dei ceppi tipizzati nel 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016 rispettivamente.

rapporto relativo C/B: 0,26 (2011); 0,59 (2012); 0,65 (2013 e 2014); 1,32 (2015); 1,19 (2016).

Negli ultimi anni si è osservato quindi un deciso incremento di meningite sostenuta da meningococco di sierogruppo C. Da dati provvisori, aggiornati al 3 aprile 2017 e forniti dal Ministero della Salute, sembra tuttavia che il *trend* si stia invertendo a “favore” dei ceppi di sierogruppo B.

Dall'analisi dei dati riportati in Tabella 1 risulta che dal 2012 al 2016 si è avuto un percettibile aumento della incidenza di malattia invasiva e meningite da meningococco. L'aumento riguarda alcune regioni italiane e, in particolare, la Toscana in cui l'incidenza è passata da 0,3/100.000 abitanti

nel 2014 (16 casi notificati nell'anno) a circa 1,0 nel 2015 (38 casi notificati) e nel 2016 (Tabella 2). Dato il basso numero di casi e il concomitante aumento di casi segnalati da pneumococco (Tabella 3), l'incremento non è significativo ed è, come detto, dovuto quasi certamente a più pronta ed efficace diagnosi e segnalazione dei casi e maggiore attenzione mediatica.

L'aumento dei casi di meningite in Toscana è correlato a un eventuale aumento del numero di portatori o con l'incremento dei flussi migratori?

L'osservatorio epidemiologico dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) Toscana e ISS hanno avviato due indagini epidemiologiche per individuare la popolazione più a rischio e il numero di portatori sani. Nel periodo 1 marzo - 1 giugno 2016 sono stati eseguiti 2.287 tamponi orofaringei in un campione di soggetti di età 11-45 anni nell'area Toscana Centro (Firenze, Prato ed Empoli) e Toscana Sud-Est (ex ASL di Siena e Grosseto). La Toscana Centro è l'area dove si è registrato il maggior numero di casi di meningite in Toscana, mentre l'area Sud-Est, relativamente indenne da casi di meningite, è stata utilizzata come area di controllo. Dal documento di ARS Toscana del 29.12.2016 (reperibile al sito: www.ars.toscana.it) risulta una percentuale di portatori pari al 2,5% che non differisce in modo significativo tra le due aree. Analogamente non vi sono differenze di rilievo nella distribuzione dei sierogruppi: il più diffuso è il B (37 portatori sani = 1,6% del totale dei tamponi analizzati), seguito dall'Y (11 portatori = 0,5% del totale dei tamponi analizzati), mentre per il sierogruppo C i portatori rilevati sono stati solo 4 (0,17% del totale dei tamponi analizzati). Nello stesso documento si evince che la distribuzione dei sierogruppi tra i portatori non si discosta rispetto a quanto osservato in Italia tranne forse (i numeri sono molto piccoli e quindi non consentono affermazioni certe) per il sierogruppo C che oltre alla Toscana è in aumento in Inghilterra, Danimarca, Olanda, Spagna, California, Ontario (Canada) e San Salvador (Brasile) [4,10,11,12,13,14,15].

L'aumento dei casi di malattia invasiva e meningite da meningococco non dipende quindi da un aumento del numero di portatori e, a prima vista, nemmeno da una differente diffusione dei sierogruppi nelle aree ad alta e bassa incidenza di malattia. Dallo studio dei sierotipi è emerso che fino al 2014 il sierogruppo più frequente nella malattia invasiva da meningococco in Toscana era il B (28 casi nel 2013-2014) seguito, a una certa distanza, dal sierogruppo C (5 nello stesso periodo). Nel 2015 vi è stata una inversione di tendenza: 31 casi di malattia invasiva da meningococco, il 53,4 % del totale, erano di sierogruppo C. Questi dati sono reperibili ai siti ISS e ARS Toscana e pubblicati su *Eurosurveillance* agli inizi del 2016 [16,17]. Nel periodo 2015-2016 si sono avuti 60 casi di malattia da meningococco C che: 1. hanno colpito con maggiore incidenza la fascia di età 20-29 anni

(3,30/100.000 abitanti, età mediana 28 anni); 2. per il 32,8% del totale (19 casi) sono avvenuti in soggetti ultraquarantenni, 11 di questi in soggetti oltre i sessantanni; 3. hanno portato a morte il 20,7% dei soggetti nonostante diagnosi tempestive e terapia adeguata (13 decessi, età media dei soggetti deceduti 52 anni); 4. si sono manifestati anche in 12 soggetti vaccinati: cinque vaccinati da oltre 5 anni, uno molto recentemente, sei vaccinati entro i 5 anni, periodo considerato di massima protezione; 5. hanno indotto malattia più grave nei soggetti non vaccinati (deceduti 11/47 individui, letalità 23,4%) rispetto ai vaccinati (1/12, 8,3%) [<https://www.ars.toscana.it/it/aree-dintervento/problemi-di-salute/malattie-infettive/sorveglianza-delle-malattie-infettive/news/3593-meningite-in-toscana-ecco-i-dati-delle-indagini-ars.html>].

I dati ad oggi disponibili suggeriscono quindi che l'aumento dei casi di malattia invasiva e meningite da meningococco in Toscana è dovuto forse alla particolare virulenza di ceppi batterici di sierogruppo C. A questo riguardo, la sottotipizzazione di questi ceppi ha dimostrato che ben 31 dei 43 casi riscontrati nel periodo gennaio 2015-febbraio 2016 erano ascrivibili al ceppo C:P1.5-1,10-8:F3-6:ST-11 (noto anche come cc11 o *sequence type* [ST]-11) [16,17].

Il ceppo ST11 è noto causare malattie invasive gravi e ad alta letalità [18,19] ed è di recente identificazione in Italia. È stato ritrovato nel Nord Italia nel 2007-2008 e, nel 2012, in una epidemia ad alto tasso di setticemia e mortalità tra lo staff di una nave da crociera attraccata al porto di Livorno [20,21]. Si tratta quindi di un ceppo particolarmente aggressivo che, per motivi poco chiari è piuttosto diffuso nell'area centrale della Toscana. Va ricordato, anche perché molto enfatizzato dalla stampa, che la maggior concentrazione dei casi nell'area tra Empoli-Firenze è molto probabilmente dovuta alla maggiore densità di popolazione e che i flussi migratori dalle aree ad alta endemia nulla hanno a che fare con l'epidemia in atto in Toscana. Nella "fascia della meningite" dell'Africa subsahariana, l'area geografica dalla quale proviene il grosso dei flussi migratori, i casi di meningite (800-1000 volte più frequenti rispetto alla Toscana) sono causati soprattutto da meningococco di tipo A (in Italia riscontrato raramente nelle malattie invasive) seguito dai tipi C, X e W [4,5,10].

La vaccinazione esercita un vero effetto protettivo, crea una immunità di gregge e ha un impatto sul numero di portatori?

I vaccini contro il meningococco sono diversi per composizione, target di popolazione a cui sono destinati, efficacia, ampiezza e tipo di risposta immune; sono suddivisibili in due grandi categorie: vaccini polisaccaridici e vaccini coniugati. I vaccini polisaccaridici sono costituiti da polisaccaridi capsulari di *Neisseria meningitidis* e sono disponibili da oltre trent'anni. In commercio vi sono i seguenti tre vaccini: Menoimmune, vaccino bivalente A/C, prodotto da Sanofi Pasteur;

Menoimmune, vaccino tetravalente A,C,Y,W135, Sanofi Pasteur; Mencevax ACWY, vaccino tetravalente A,C,Y,W135, GSK. Pur essendo sicuri e con effetti collaterali in genere limitati alla sede di inoculo, i vaccini polisaccaridici stimolano la sola risposta umorale, non conferiscono memoria immunologica, proteggono solo per 3-5 anni e necessitano di dosi ripetute per l'induzione di una discreta risposta immune. Inoltre, per la transitorietà dell'immunità protettiva non sono considerati adatti per lo sviluppo di una immunità di gregge [12] e, nei bambini, sono poco immunogeni per una evidente omologia strutturale tra la capsula del meningococco B e il tessuto neurale fetale [22]. I vaccini coniugati sono più recenti e costituiti da polisaccaridi capsulari di *Neisseria meningitidis* coniugati con proteine altamente immunogene (anatoxina difterica, anatoxina tetanica, proteina della tossina difterica Cross-Reactive Material CRM197). In commercio vi sono vaccini monovalenti: Meningtec e Menjugate, contro il sierogruppo C e coniugato con CRM197, prodotti rispettivamente da Wyeth e Novartis; Neisvac-C, contro il sierogruppo C coniugato con tossoide tetanico, Baxter; Bexsero, contro il sierogruppo B, Novartis; ed altri polivalenti: Menactra, contro i sierotipi A,C,Y,W135 coniugato con tossoide difterico, Sanofi Pasteur; Menveo, contro i sierotipi A,C,Y,W135 coniugato con CRM197, Novartis. Questi vaccini si assomigliano tutti per concezione e meccanismo d'azione tranne Bexsero concepito e sviluppato in Italia mediante "reverse vaccinology". Con questa tecnica sono state individuate oltre 600 proteine con spiccate proprietà antigeniche dalle quali sono state scelte le proteine: adesina neisserica A, (neisserial adhesin A, NadA); fHBP; antigene legante eparina neisserica, (neisserial heparin-binding antigen, NHBA); PorA P1.4 (l'antigene immunodominante presente nell'*outer membrane vesicle*, OMV). Queste proteine sono essenziali per la sopravvivenza del batterio, la capacità di causare malattia invasiva e, come detto per fHBP, per inibire l'attivazione del complemento. La concomitante produzione di anticorpi battericidi diretta contro le quattro proteine aggira la resistenza intrinseca dei ceppi MenB che esprimono gli antigeni a livello variabile e che avevano quindi eluso tutti i precedenti tentativi con vaccini a singolo antigene. Bexsero, approvato da EMA e FDA nel 2014, oltre che essere efficace anche nei neonati, ha dimostrato di conferire una buona memoria immunologica, una protezione prolungata e, per effetto booster, può sviluppare una immunità di gregge [23,24,25].

Sebbene gli studi siano ancora limitati e condotti su coorti selezionati di popolazione, i dati che stanno emergendo indicano che i vaccini mono e tetravalenti coniugati, a differenza dei vaccini polisaccaridici, riducono il numero di portatori [10,26,27,28]. Ovviamente questi studi necessitano, per una conferma ed una valutazione definitiva sul reale impatto sui portatori e sulla durata della protezione, di studi prospettici su larga scala e in varie fasce di popolazione.

La disponibilità dei vaccini coniugati e l'allarme, molto mediatico, sulla meningite da meningococco ha cambiato le strategie vaccinali sia a livello nazionale sia, e soprattutto, in Toscana.

Nel nuovo piano nazionale di prevenzione vaccinale, da poco entrato in vigore in Italia, la vaccinazione contro il meningococco B è eseguita in quattro dosi, somministrate separatamente dagli altri vaccini e a cominciare dal terzo mese di vita. La vaccinazione anti meningococco C, come per l'attuale calendario vaccinale, è effettuata nei bambini che abbiano compiuto un anno di età con il vaccino coniugato monovalente. A questo seguirà un richiamo con un vaccino tetravalente coniugato anti-meningococco A,C,Y,W negli adolescenti. Al di fuori di queste fasce di età, il vaccino è raccomandato in soggetti con varie patologie o particolarmente a rischio. La regione Toscana ha attivato una campagna straordinaria di vaccinazione (<http://www.regione.toscana.it/-/campagna-contro-il-meningococco-c>) che, oltre a quanto previsto nel calendario vaccinale, dispone la somministrazione di tre dosi di vaccino coniugato contro il meningococco C, la prima al 15° mese di vita, la seconda nella fascia 6-9 anni e la terza a 13 anni compiuti. Per i ragazzi nella fascia 9-20 anni, se già vaccinati e da oltre cinque anni, è previsto un richiamo con un vaccino coniugato tetravalente A,C,W,Y. Per contrastare al massimo la diffusione dell'infezione, fino a fine giugno 2017 è stata estesa l'offerta gratuita del vaccino contro il meningococco C alle persone di età tra 20 e 45 anni residenti in aree dove si sono registrati casi negli ultimi due anni, ai soggetti venuti a contatto con pazienti affetti da meningite, agli studenti fuori sede delle Università toscane e, infine, con compartecipazione di spesa, alle persone oltre i 45 anni di età o non residenti e che frequentano in modo continuativo il territorio toscano.

Mentre da un lato va dato atto alla regione Toscana di aver messo in atto una campagna di vaccinazione che non ha eguali in Italia e forse nel mondo, dall'altro lato è altrettanto doveroso segnalare come la focalizzazione della stampa su singoli eventi e il conseguente clamore mediatico renda difficile una valutazione serena di dati solidi sulle diffusioni di infezioni e di epidemie, faccia correre il rischio di perdere di vista i problemi nella loro interezza e, non ultimo, possa incidere sulle politiche sanitarie. Il dovere delle società scientifiche - *in primis* e in questo caso per affinità della disciplina la Società Italiana di Microbiologia - è quello di “controbilanciare” l'effetto mediatico e l'emotività dell'opinione pubblica con una analisi scientifica rigorosa.

Referenze

1. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine*. 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B64-70.
2. Cleary PR, Calvert N, Gee S, Graham C, Gray S, Kaczmarek E, Morphet J, Murphy L, Verlander N, Wood T, Borrow R. Variations in *Neisseria meningitidis* carriage by socioeconomic status: a cross-sectional study. *J Public Health (Oxf)*. 2016 Mar;38(1):61-70.
3. Abio A, Neal KR, Beck CR. An epidemiological review of changes in meningococcal biology during the last 100 years. *Pathog Glob Health*. 2013 Oct;107(7):373-80.
4. Poore KD, Bauch CT. The impact of aggregating serogroups in dynamic models of *Neisseria meningitidis* transmission. *BMC Infect Dis*. 2015 Jul 30;15:300.
5. Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect*. 2000 May;2(6):687-700.
6. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B71-7.
7. Coureuil M, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Invasive meningococcal disease: a disease of the endothelial cells. *Trends Mol Med*. 2014 Oct;20(10):571-8.
8. Klughammer J, Dittrich M, Blom J, Mitesser V, Vogel U, Frosch M, Goesmann A, Müller T, Schoen C. Comparative genome sequencing reveals within-host genetic changes in *Neisseria meningitidis* during invasive disease. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0169892.
9. Giancetti E, Torelli A, Piccini G, Picciarelli S, Montomoli E. *N. meningitidis* and TLR Polymorphisms: A Fascinating Immunomodulatory Network. *Vaccines (Basel)*. 2016 May 27;4(2).
10. Gabutti G, Stefanati A, Kuhdari P. Epidemiology of *Neisseria meningitidis* infections: case distribution by age and relevance of carriage. *J Prev Med Hyg*. 2015 Aug 31;56(3):E116-20.
11. Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg*. 2015 Aug 31;56(3):E121-4.
12. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, De Wals P, Echániz-Aviles G, Findlow J, Head C, Holt D, Kamiya H, Saha SK, Sidorenko S, Taha MK, Trotter C, Vázquez Moreno JA, von Gottberg A, Sáfiadi MA; Global Meningococcal Initiative. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Nov 22:1-16.
13. Nanduri S, Foo C, Ngo V, Jarashow C, Civen R, Schwartz B, Holguin J, Shearer E, Zahn M, Harriman K, Winter K, Kretz C, Chang HY, Meyer S, MacNeil J. Outbreak of Serogroup C Meningococcal Disease Primarily Affecting Men Who Have Sex with Men - Southern California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Sep 9;65(35):939-40.
14. Hellenbrand W, Claus H, Schink S, Marcus U, Wichmann O, Vogel U. Risk of invasive meningococcal disease in men who have sex with men: lessons learned from an outbreak in Germany, 2012-2013. *PLoS One*. 2016 Aug 3;11(8):e0160126.

15. Wormsbecker AE, Wong K, Jamieson FB, Crowcroft NS, Deeks SL. Epidemiology of serogroup C and Y invasive meningococcal disease (IMD) in Ontario, 2000-2013: Vaccine program impact assessment. *Vaccine*. 2015 Oct 13;33(42):5678-83.
16. Fusco FM, Baragli F, Del Pin B, Spina R, Calamai I, Pecile P, Riccobono E, Nieddu F, Moriondo M, Miglietta A, Voller F, Fazio C, Stefanelli P, Di Pietro M. Clinical presentation and outcome of twenty cases of Invasive Meningococcal Disease due to Serogroup C - Clonal complex 11 in the Florence province, Italy, 2015-2016. *J Infect*. 2017 Feb;74(2):210-213.
17. Stefanelli P, Miglietta A, Pezzotti P, Fazio C, Neri A, Vacca P, Voller F, D'Ancona FP, Guerra R, Iannazzo S, Pompa MG, Rezza G. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C / clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(12).
18. Watkins ER, Maiden RC. Persistence of hyperinvasive meningococcal strain types during global spread as recorded in the PubMLST database. *PLoS One*. 2012;7(9):e45349.
19. Smith II, Caugant DA, Høiby EA, Wentzel-Larsen T, Halstensen A. High case-fatality rates of meningococcal disease in Western Norway caused by serogroup C strains belonging to both sequence type (ST)-32 and ST-11 complexes, 1985-2002. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1195-202.
20. Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, Neri A, Mastrantonio P. Serogroup C meningococci in Italy in the era of conjugate menC vaccination. *BMC Infect Dis*. 2009 Aug 22;9:135.
21. Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Isola P, Sani S, Marelli P, Martinelli C, Mastrantonio P, Pompa MG. Cluster of invasive *Neisseria meningitidis* infections on a cruise ship, Italy, October 2012. *Euro Surveill*. 2012 Dec 13;17(50). pii: 20336.
22. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther*. 2016 Jun;5(2):89-112.
23. Nolan T, O'Ryan M, Wassil J, Abitbol V, Dull P. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine*. 2015 Aug 26;33(36):4437-45.
24. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, Percell S, Toneatto D, Nolan T. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5217-24.
25. Whelan J, Bambini S, Biolchi A, Brunelli B, Robert-Du Ry van Beest Holle M. Outbreaks of meningococcal B infection and the 4CMenB vaccine: historical and future perspectives. *Expert Rev Vaccines*. 2015 May;14(5):713-36. doi: 10.1586/14760584.2015.1004317.
26. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1703-11.
27. Watson PS, Turner DP. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero(®): Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*. 2016 Feb 10;34(7):875-80.

28. Soriano-Gabarró M, Wolter J, Hoge C, Vyse A. Carriage of *Neisseria meningitidis* in Europe: a review of studies undertaken in the region. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep;9(9):761-74.

Tabella 1. Numero di casi e incidenza di malattia invasiva *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* in Italia nel periodo 2011-2016 (fonte Istituto Superiore di Sanità)

Anno solare	Numero di casi (incidenza su 100.000 abitanti)		
	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
2011	152 (0,251)	748 (1,234)	49 (0,081)
2012	138 (0,232)	813 (1,369)	63 (0,106)
2013	172 (0,288)	977 (1,637)	78 (0,131)
2014	164 (0,270)	957 (1,574)	106 (0,174)
2015	196 (0,322)	1256 (2,066)	131 (0,215)
2016*	178 (0,293)	940 (1,564)	80 (0,132)

* Dati aggiornati al 16.12.2016

Tabella 2. Incidenza (n./100.000 abitanti) di malattia invasiva da *Neisseria meningitidis* riportati per singola regione e nel periodo 2011-2016 (fonte Istituto Superiore di Sanità)

Regione	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Abruzzo	0,223	0,153	0,000	0,075	0,300	0,225
Basilicata	0,000	0,000	0,174	0,173	0,173	0,347
Calabria	0,149	0,000	0,051	0,050	0,051	0,152
Campania	0,206	0,295	0,173	0,256	0,171	0,273
E.-Romagna	0,384	0,346	0,343	0,360	0,315	0,292
Friuli V. G.	0,162	0,164	0,246	0,000	0,163	0,163
Lazio	0,175	0,145	0,288	0,221	0,407	0,305
Liguria	0,000	0,000	0,000	0,063	0,126	0,189
Lombardia	0,302	0,350	0,429	0,451	0,340	0,290
Marche	0,064	0,065	0,518	0,000	0,129	0,322
Molise	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
PA Bolzano	0,985	0,793	0,589	0,582	0,964	0,193
PA Trento	0,189	0,381	0,754	0,373	0,558	0,186
Piemonte	0,381	0,229	0,297	0,225	0,203	0,316
Puglia	0,024	0,049	0,469	0,220	0,293	0,171
Sardegna	0,119	0,244	0,061	0,180	0,240	0,301
Sicilia	0,218	0,060	0,120	0,216	0,255	0,157
Toscana	0,320	0,491	0,325	0,427	1,013	0,933
Umbria	0,221	0,340	0,339	0,112	0,447	0,000
Valle d'Aosta	0,780	0,000	0,000	0,778	1,559	0,779
Veneto	0,446	0,268	0,307	0,304	0,244	0,244
TOTALE	0,251	0,232	0,288	0,270	0,322	0,293

* Dati aggiornati al 16.12.2016

Tabella 3. Incidenza (n./100.000 abitanti) di malattia invasiva da *Streptococcus pneumoniae* riportati per singola regione e nel periodo 2011-2016 (fonte Istituto Superiore di Sanità)

Regione	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Abruzzo	0,000	0,306	0,457	0,075	0,676	0,601
Basilicata	0,000	0,000	0,000	0,173	0,000	0,000
Calabria	0,099	0,000	0,153	0,454	0,000	0,152
Campania	0,171	0,104	0,364	0,426	0,205	0,119
E.-Romagna	1,827	2,027	2,833	2,159	3,078	2,112
Friuli V. G.	1,295	2,546	2,455	2,766	3,178	2,771
Lazio	0,157	0,309	0,432	0,238	1,052	1,137
Liguria	1,051	0,893	0,064	0,126	0,884	0,505
Lombardia	1,674	3,082	3,471	3,559	5,339	3,129
Marche	0,575	0,325	1,100	1,030	1,225	1,354
Molise	0,000	0,000	0,319	0,318	0,000	0,000
PA Bolzano	2,758	3,368	4,906	2,715	5,014	5,786
PA Trento	6,611	8,383	7,731	7,459	7,257	6,327
Piemonte	4,308	3,809	4,824	3,741	4,543	3,413
Puglia	0,073	0,148	0,099	0,196	0,416	0,489
Sardegna	0,119	0,122	0,183	0,240	0,601	0,361
Sicilia	0,416	0,120	0,180	0,294	0,216	0,255
Toscana	0,907	0,573	0,677	0,560	1,199	0,853
Umbria	0,441	0,113	0,113	0,000	0,000	0,112
Valle d'Aosta	0,780	0,790	1,564	0,000	2,338	0,000
Veneto	2,673	1,751	1,823	2,740	1,583	1,989
TOTALE	1,234	1,369	1,637	1,574	2,066	1,546

* Dati aggiornati al 16.12.2016

