

Il nuovo vaccino antimeningococco B: implicazioni e prospettive di prevenzione vaccinale

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo¹ (coordinatore), Paolo Bonanni², Rita Carsetti³,
Marta Ciofi degli Atti³, Susanna Esposito⁴, Francesca Lippi⁵,
Milena Logiudice⁶, Luciana Nicolosi³



Parole chiave: Meningococco B, vaccino; sicurezza, efficacia, meningite

Abstract

La *Neisseria meningitidis*, sierogruppo B, rappresenta oggi una delle principali cause di meningite e sepsi in età pediatrica. Recentemente è stato licenziato un nuovo vaccino. Lo scopo di questo articolo è quello di valutare implicazioni e prospettive di prevenzione della malattia invasiva da meningococco B attraverso il nuovo vaccino disponibile.

I dati disponibili dimostrano come la più alta incidenza di malattia invasiva da meningococco B si registra nel primo anno di vita, raggiungendo un picco di incidenza tra i 4 e gli 8 mesi di vita; il 30% dei decessi inoltre si verifica in bambini di età inferiore ai 12 mesi.

La vaccinazione rappresenta l'unico mezzo sicuro ed efficace per la difesa verso la malattia invasiva meningococcica. Attualmente, sono disponibili vaccini tetravalenti coniugati contro i ceppi A, C, W-135 e Y. Il piano nazionale di prevenzione vaccinale 2012-2014 prevede una singola dose di vaccino antimeningococco C coniugato al compimento del primo anno di vita; è prevista anche la vaccinazione della coorte dei 12-14 anni ed il recupero dei bambini non vaccinati tra il secondo e il sesto anno di vita somministrando una singola dose. Il vaccino 4CMenB ha dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti, ma rimangono ancora aperte le domande legate alla persistenza ed efficacia del vaccino. Tuttavia, va evidenziato che fino ad ora contro le patologie invasive da meningococco B non esisteva alcuna possibilità di prevenzione e che questo vaccino apre un nuovo scenario per la prevenzione di una delle principali cause di meningite e sepsi in età pediatrica.

¹ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma; ² Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; ³ Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁴ Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano; ⁵ Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁶ Ospedale "Meyer", Università di Firenze; ⁶ Pediatra di Famiglia, Palermo

Introduzione

La *Neisseria meningitidis* rappresenta, a livello mondiale, una delle principali cause di meningite batterica e sepsi^{1,2}. La trasmissione del meningococco avviene per via respiratoria, per aerosolizzazione o contatto di secrezioni del tratto respiratorio. L'unico serbatoio del meningococco è l'uomo, che ospita la *Neisseria meningitidis* nella mucosa delle vie aeree superiori (nasofaringe). I meningococchi possono essere classificati in 12 sierogruppi (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), di cui i primi 3 sono responsabili di oltre il 90% dei casi di malattia meningococcica¹.

La prevalenza di portatori sani della malattia varia con l'età ed è maggiore negli adolescenti e nei giovani adulti. Circa il 5-10% degli adulti (in periodi non epidemici) sono portatori sani di meningococco² e questa percentuale può arrivare fino al 25% negli adolescenti sani³. La colonizzazione delle vie respiratorie è un fattore necessario ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia meningococcica. Fattori legati all'ospite, al patogeno, fattori ambientali e comportamentali concorrono allo sviluppo della malattia. Condizioni di immunocompromissione, come l'asplenia o il deficit del complemento, aumentano la suscettibilità dell'ospite all'infezione².

Il periodo d'incubazione della malattia varia da 1 a 10 giorni, anche se di solito i sintomi si sviluppano nell'arco di 3-4 giorni. La meningite è il quadro clinico più rappresentato (80-85% di tutti i casi riportati di malattia meningococcica), con o senza sepsi.

La malattia invasiva meningococcica continua a rappresentare la principale causa di meningite e, per quanto riguarda i casi di sepsi, è seconda solo alle infezioni pneumococciche. La malattia meningococcica inoltre, è associata a una significativa mortalità (10-20%)⁴, soprattutto in età pediatrica. Inoltre, nel 20% dei casi si verificano sequele di tipo neurologico permanenti⁵⁻⁷. La letalità della sepsi raggiunge invece il 20% in età pediatrica^{8,9}.

I vaccini attualmente in uso in Italia sono costituiti da polisaccaridi capsulari purificati a elevato peso molecolare di sierogruppo A,C, Y, e W135. Esistono in commercio tre tipi di vaccino antimeningococcico:

- il vaccino monovalente antimeningococco C coniugato;
- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y coniugato;

- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y non coniugato.

In Italia il vaccino antimeningococco C è stato offerto dal 2005-2006, con strategie diverse, dalle diverse regioni. Dal 2012 è stato inserito nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014¹⁰ e il vaccino viene offerto gratuitamente a tutti i nuovi nati a partire dal 13° mese d'età, tuttavia già dal 2009-2010 alcune regioni erano partite con la vaccinazione di tutti i nuovi nati¹¹.

A partire dall'introduzione del vaccino coniugato antimeningococco C, si è registrato un calo dell'incidenza dei casi di malattia invasiva da tale sierogruppo in tutte le classi di età^{12,13}.

In Europa e in Italia, nel gennaio 2013, è stato licenziato e autorizzato al commercio un nuovo vaccino contro il Meningococco B^{14,15}. Le implicazioni e le prospettive di prevenzione attraverso questo vaccino sono di seguito descritte.

Patogenesi e prognosi

La meningite meningococcica, vista l'ampia variabilità di spettro clinico, ha una prognosi che dipende dal tipo e dalla severità della presentazione: il tasso di mortalità è infatti più elevato per la sepsi fulminante (fino al 55%), seguito dalla meningite associata a setticemia (quasi 25%) e in ultimo dalla meningite senza sepsi (nei paesi industrializzati < 5%)¹⁶.

Nonostante siano disponibili procedure diagnostiche che permettono una più precoce diagnosi e terapie antibiotiche efficaci, la malattia meningococcica è comunque associata a una rilevante mortalità (10-20%) e morbilità a lungo termine (sequele permanenti in circa il 20% dei casi), soprattutto in età pediatrica. Inoltre, circa il 20% dei soggetti colpiti presenta sequele neurologiche permanenti. La letalità della sepsi è ancora maggiore, raggiungendo tassi di mortalità del 40%¹⁶.

Una delle complicanze più temibili in corso di sepsi meningococcica è la Sindrome di Watterhouse-Friderichsen, forma caratterizzata da collasso cardiocircolatorio acuto, grave ipotensione che evolve rapidamente in shock, coagulazione intravascolare disseminata (CID) con grave ed estesa porpora cutanea, emorragia surrenalica bilaterale che comporta insufficienza surrenalica. Tale sindrome ha maggiore incidenza nei soggetti al di sotto dei 2 anni di età (Fig. 1).

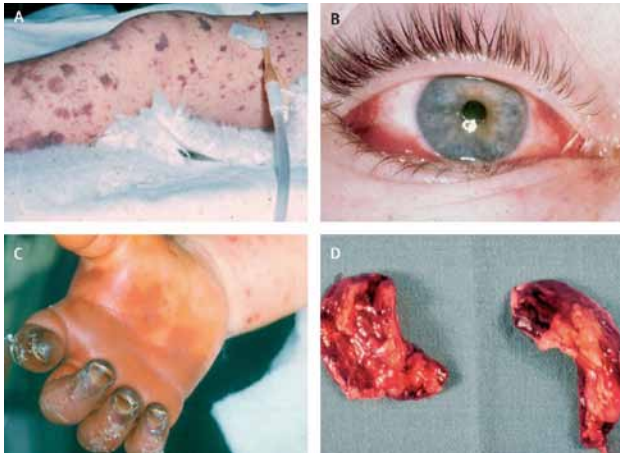


Fig. 1. Sepsis meningococcica fulminante. A = ecchimosi. B = emorragia intraoculare. C = trombosi e gangrena delle dita. D = emorragia surrenalica (S. di Watherhouse-Friderichsen).

Impatto della malattia in europa e in italia

È difficile compiere una corretta valutazione dell'incidenza della malattia meningococcica al livello globale sia perché in molte nazioni mancano efficaci sistemi di sorveglianza e di conseguenza, sono dati incompleti, sia perché si riscontra una variabilità nell'incidenza e nei sierogruppi predominanti secondo l'area geografica.

In Europa esiste un sistema di sorveglianza delle malattie invasive meningococciche coordinato dal Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) raccoglie dati da tutti i paesi Europei ¹⁷.

La maggior parte dei casi di malattia segnalati prima del 1999, in Europa, era causata dai sierogruppi B e C, con un'incidenza complessiva di malattia pari a 1,67/100000 abitanti (prima dell'introduzione della vaccinazione antimeningococco C) e di 1,01/100000 nel 2006 con una letalità del 6-8%. Nel periodo 2006-2009 si è rilevata un'incidenza totale pari a 0,89/100000 ¹⁷.

Il tasso di letalità per tutte le malattie invasive da meningococco è pari a 8,7%, più alto in caso di setticemia (18,5%). Il tasso di letalità per le malattie da meningococco B (7,1%) è inferiore al tasso di letalità delle malattie invasive da sierogruppo C (15,5%).

Il picco d'incidenza della malattia si rileva al di sotto dei 5 anni di età (7,3/100000), seguito da un secondo picco nell'età adolescenziale (1,44/100000 nella fascia 15-24 anni). Negli altri gruppi di età invece la malattia è più rara.

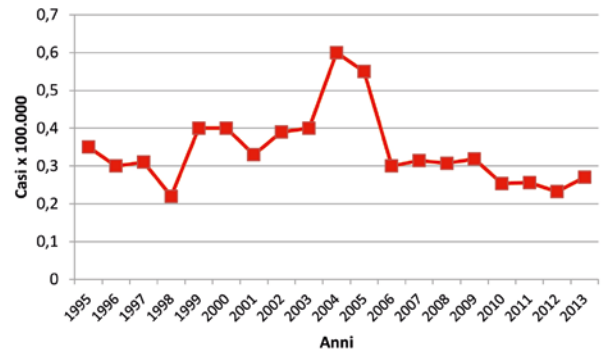


Fig. 2. Incidenza della malattia invasiva meningococcica in Italia nel periodo 1995-2013 (Fonte: Sorveglianza MIB, ISS).

In Italia, è stato istituito nel 1994, un sistema di sorveglianza delle meningiti da tutti gli agenti batterici e delle sepsi da *Neisseria meningitidis* ¹³. L'andamento dell'incidenza della malattia da meningococco dal 1994 al 2013 è descritto in Figura 2.

L'incidenza nel 2013 è stata di 0,27 casi/100.000 abitanti con una distribuzione per fascia di età pari a: 3,2/100000 nei bambini < 1 anno di età; 1,1/100000 nei bambini tra 1 e 4 anni e 0,4/100000 negli adolescenti/giovani adulti (15-24 anni) per ridursi progressivamente nella fasce di età più adulte. Andamento del tutto sovrapponibile si osserva anche per il 2011 e 2012 (Tab. I).

In Figura 3 è mostrato l'andamento dei diversi sierotipi di meningococco responsabili di malattie invasive in Italia dal 1994 al 2013. Il sierogruppo B è sempre

Tab. I. Casi e incidenza di malattia invasiva da meningococco per età e anno 2011-2013 (Fonte: Sorveglianza MIB, ISS).

Fascia di età	Anno		
	2011	2012	2013
< 1	18 (3,24)	16 (3,01)	17 (3,24)
1-4	23 (1,00)	25 (1,13)	24 (1,08)
5-9	19 (0,67)	13 (0,47)	11 (0,39)
10-14	14 (0,5)	9 (0,32)	15 (0,54)
15-24	29 (0,48)	21 (0,36)	23 (0,39)
25-64	36 (0,11)	35 (0,11)	50 (0,15)
> 64	13 (0,11)	18 (0,15)	22 (0,17)
Totale	152 (0,52)	137 (0,23)	162 (0,27)

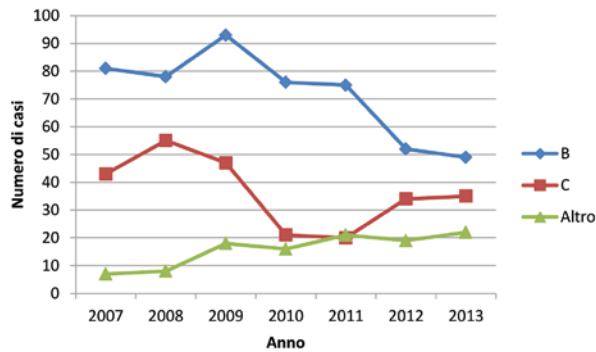


Fig. 3. Numero di casi di malattia invasiva da meningococco per sierogruppo e anno. Italia, 1994-2013 (Fonte: Sorveglianza MIB, ISS).

stato più frequente rispetto al sierogruppo C. Nonostante il sierogruppo B sia il più frequente, dal 1994 al 2005 il sierogruppo C è andato progressivamente aumentando mentre dal 2006 il numero di casi si è notevolmente ridotto, presumibilmente grazie all'introduzione del vaccino coniugato contro il meningococco C in Italia.

Il vaccino

Il 14 gennaio 2013 l'Agencia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency, EMA*) ha autorizzato l'immissione sul mercato del vaccino contro il meningococco B (*Bexero®*)^{10 11}.

L'approccio utilizzato per lo sviluppo di questo nuovo vaccino è stato diverso da quello utilizzato per lo sviluppo degli altri vaccini contro i meningococchi disponibili. Il vaccino è stato preparato a partire dal genoma del meningococco B, individuando i geni che codificano le proteine che fungono da antigene attraverso una tecnica conosciuta come "reverse vaccinology", sviluppata verso la fine degli anni '90¹⁸.

Si tratta di una tecnica innovativa per lo sviluppo di nuovi vaccini tramite il sequenziamento del genoma dei patogeni. Secondo questa nuova metodica le migliaia di geni codificate in tutta la sequenza di DNA sono sottoposte a un'analisi sofisticatissima al computer che identifica le proteine che potrebbero essere utilizzate per la messa a punto del vaccino. Questo tipo di analisi è in grado di scartare le proteine innocue e di concentrarsi sulle proteine secrete o espresse sulla superficie esterna del microbo, cioè quelle più facilmente riconoscibili dal sistema immunitario. Ge-

neralmente questo processo porta all'identificazione di poche centinaia di geni interessanti ai fini ricerca dello sviluppo del vaccino. Questi geni vengono poi rapidamente clonati al fine di produrre le proteine da essi codificate. Successivamente tali proteine sono esaminate in modelli animali per verificare la loro capacità di suscitare una risposta immunologica. Tramite questo screening si riesce a isolare una dozzina circa di antigeni candidati da sottoporre a ulteriore analisi. Il nuovo vaccino contro il meningococco B (*Bexero®*), allo scopo di garantire la più ampia cross-protezione possibile, include 4 diversi antigeni di superficie del microrganismo (4CMenB): una proteina subcapsulare altamente conservata nota come PorA, varianti del *factor H binding protein* (fHbp), l'antigene meningococcico legante l'eparina (NHBA) e l'adesina A della *Neisseria* (NadA)¹⁸. Il legame all'eparina, può aumentare la resistenza del batterio nel siero^{19 21}. Ogni antigene di superficie è importante per la sopravvivenza e la virulenza del batterio:

- **NZ PorA:** principale proteina delle Outer Membrane Vesicles (OMV) – produce una robusta risposta anticorpale;
- **fHbp: factor H binding protein:** lega il fattore H consentendo la sopravvivenza del batterio^{22 23};
- **NHBA: Neisserial Heparin-Binding Antigen:** presente virtualmente in tutti i ceppi;
- **NadA: neisserial adhesin A:** promuove l'aderenza e l'invasione delle cellule epiteliali umane^{24 25}.

Secondo la scheda di registrazione il nuovo vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi, non è indicato il limite superiore, secondo la posologia indicata in Tabella II. Il vaccino 4CMenB ha dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti. Nei bambini di età ≤ 6 mesi, tre dosi di vaccino hanno dimostrato nella maggioranza dei bambini trattati una risposta anticorpale contro i quattro antigeni del vaccino. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riporta che *Bexero®* può essere somministrato in concomitanza il vaccino esavalente, pneumococcico eptavalente coniugato, anti morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Purtroppo, essendo un vaccino nuovo, dal punto di vista della persistenza della risposta immunitaria non sono disponibili dati solidi di letteratura. Vi è evidenza di una riduzione dei titoli anticorpali, a distanza di circa 3 anni dopo il completamento del ciclo primario, e che una dose booster in età prescolare è

Tab. II. Posologia e modo di somministrazione del vaccino contro il meningococco B (Fonte: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Lattanti di età compresa tra 2 a 5 mesi	3 dosi da 0,5 ml ciascuna con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi ^a	Non meno di 1 mese	Si, una dose tra i 12 ed i 15 mesi ^{b,c}
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Si, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno due mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo ^c
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Si, una dose nell'intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo ^c
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo ^d
Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo ^d

^a La prima dose deve essere somministrata all'età di 2 mesi. La sicurezza e l'efficacia di Bexsero nei lattanti di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

^b In caso di ritardo, la dose di richiamo deve essere somministrata entro i 24 mesi di età.

^c Vedere paragrafo 5.1. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.

^d Vedere paragrafo 5.1.

* Non sono disponibili dati in adulti di età pari o superiore ai 50 anni.

risultata ben tollerata e in grado di indurre una buona risposta ²⁶. Inoltre, non sono disponibili dati di letteratura circa l'effetto del vaccino sullo stato di portatore sano e sulla reale efficacia.

Il vaccino mostra un buon profilo di sicurezza, anche se solo l'utilizzo su larga scala permetterà di confermare quanto evidenziato dai trial clinici. L'RCP riporta che la reazione indesiderata più frequente è stata la febbre ($\geq 38^\circ\text{C}$) riportata nel 69%-79% dei bambini vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine. Episodi di febbre $\geq 39^\circ\text{C}$ sono stati riportati nel 15-17% dei casi ²⁷.

Discussione

La malattia invasiva da meningococco B ha una letalità di circa il 5% in tutte le fasce di età ²⁸, e del 12,9% nella popolazione pediatrica. L'incidenza maggiore e di conseguenza la maggiore letalità, è stata osservata nei bambini al di sotto dei 5 anni e soprattutto nel primo anno di vita (3,2 per 100.000 nel primo anno e 1,1 per 100.000 tra 1-4 anni). La letalità è stata anche maggiore in pazienti con sepsi rispetto alla meningite, raggiungendo il 25% ¹⁶.

Anche in Italia, come in altri paesi Europei ²⁸⁻³⁰, il numero di casi si concentra nel primo anno di vita, con un picco tra i 4 e gli 8 mesi, suggerendo la necessità

di concentrare le strategie vaccinali nei bambini nei primi mesi di vita.

Inoltre, è stato recentemente dimostrato che il vaccino recentemente licenziato 4CMenB (Bexero®) è altamente immunogeno anche nei bambini dopo 3 dosi ^{14 15}. In ogni caso, come dimostrato per altri vaccini (sia polisaccaridici coniugati sia proteici), per indurre una buona memoria immunologica e una protezione a lungo termine è sempre raccomandato somministrare una dose booster ³¹. Tuttavia, a oggi non esistono raccomandazioni specifiche per questo vaccino, in quanto non sono ancora disponibili dati solidi che stimino la persistenza della risposta immunitaria, ma vi è evidenza che una dose booster è in grado di indurre una buona risposta ³².

Inoltre, gli effetti del nuovo vaccino sullo stato di portatore sono ancora in studio ma, se gli studi dimostreranno l'efficacia di tale trattamento, allargare ad altre fasce di età i programmi di vaccinazione potrebbe determinare un vantaggio per i soggetti di età inferiore ai 6 mesi che potrebbero essere non protetti non avendo compiuto il ciclo primario di vaccinazione.

Non si può tuttavia escludere che una singola dose somministrata dopo il primo anno possa proteggere i bambini attraverso il meccanismo della immunità di gregge (*herd immunity*), ma tale ipotesi per questo vaccino non è ancora stata dimostrata.

La riduzione dei portatori sani è considerata uno dei principali fattori determinanti il successo della vaccinazione antimeningococco C in Gran Bretagna ³¹ che, dal 1999, ha introdotto la vaccinazione di tutti i nuovi nati con il vaccino antimeningococco C osservando una progressiva riduzione del numero dei casi di meningite e sepsi da sierogruppo C, che storicamente si presentava con occasionali epidemie per la diffusione di un ceppo particolarmente virulento ³³. Tale traguardo è stato ottenuto vaccinando contemporaneamente i bambini, gli adolescenti e gli adulti.

A oggi, il vaccino contro il meningococco B è stato utilizzato, al livello internazionale, come strategia per controllare epidemie da meningococco di tipo B negli Stati Uniti e in Francia ed è in fase di introduzione in tutti i nuovi nati in Gran Bretagna ³⁴. Al livello nazionale, attualmente, il Sistema sanitario italiano deve ancora esprimersi circa l'opportunità di inserire il vaccino 4CMenB tra i vaccini offerti gratuitamente a tutti i nuovi nati. Anche se, alcune regioni (Basilicata, Puglia, Toscana e Veneto), a oggi, lo hanno inserito nel calendario vaccinale offrendolo, a tutti i nuovi nati, attivamente e gratuitamente.

Va tuttavia ricordato che il vaccino disponibile è costituito da 4 proteine sottocapsulari del meningococco B, che potrebbero non essere presenti in tutti gli isolati di meningococco B (attualmente il vaccino contro il meningococco B protegge verso il l'87% dei ceppi circolanti in Italia). È quindi fondamentale continuare rigorosi studi epidemiologici e molecolari per valutare se, sotto la selezione indotta dalla vaccinazione, nuovi ceppi che non esprimono una delle 4 proteine target del vaccino riescano a emergere ³⁵.

La disponibilità di questo vaccino rappresenta sicuramente l'arma più efficace per la prevenzione delle malattie invasive da meningococco B. Rimangono aperte le domande legate alla persistenza, sicurezza ed efficacia del 4CMenB e sicuramente l'esiguo numero di casi annui a fronte di un elevato costo del vaccino potrebbe rendere sfavorevole il rapporto costi-benefici dal punto di vista della Sanità Pubblica. Tuttavia, il fatto che già alcune regioni (Basilicata, Puglia, Toscana e Veneto) abbiano introdotto il vaccino gratuitamente nel loro calendario, per tutti i nuovi nati, permetterà di disporre di dati utili per valutare l'impatto del vaccino nella popolazione. Va, tuttavia, sottolineato che l'introduzione di questo vaccino nel calendario vaccinale, a causa dell'aumentato rischio di febbre elevata quando co-somministrato con altri vaccini, presuppone delle sedute aggiuntive per i neonati che potrebbero non essere sempre po-

sitivamente accolte dai genitori. Il ruolo del pediatra rimane fondamentale per comunicare ai genitori l'importanza di tutte le vaccinazioni, in quanto il mantenimento di coperture vaccinali elevate è fondamentale per proteggere la popolazione contro importanti malattie infettive, prevenire epidemie e evitare che si ripresentino malattie che sono state eliminate in Italia.

Bibliografia

- 1 D'Amelio R, Biselli R. *Meningococco*. In: *Le vaccinazioni*. Pisa: Pacini Editore 2000, pp. 359-77.
- 2 Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. *Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention*. Clin Epidemiol 2012;4:237-45.
- 3 Public Health England. *Immunisation against infectious disease - The Green Book*. UK Government 2014 [Ultimo accesso 2014 Sept 26]; URL: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>
- 4 Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, et al. *The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease*. Vaccine 2011;29:3363-71.
- 5 Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. *Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years*. BMJ 2001;323:533-6.
- 6 Halket S, de Louvois J, Holt DE, et al. *Long term follow up after meningitis in infancy: behaviour of teenagers*. Arch Dis Child 2003;88:395-8.
- 7 de Louvois J, Halket S, Harvey D. *Effect of meningitis in infancy on school-leaving examination results*. Arch Dis Child 2007; 92:959-62.
- 8 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med 2001;29:1303-10.
- 9 Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. *The epidemiology of severe sepsis in children in the United States*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:695-701.
- 10 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Presidenza del Consiglio dei Ministri 2012 February 22 [Ultimo accesso 2014 May 30]; URL: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_035260_54%20csr%20punto%204.pdf
- 11 Alfonsi V, D'Ancona F, Giambi C, et al.; Regional Coordinators for Infectious Diseases and Vaccinations. *Current immunization policies for pneumococcal, meningococcal C, varicella and rotavirus vaccinations in Italy*. Health Policy 2011;103:176-83.
- 12 Bechini A, Levi M, Boccacini S, et al. *Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up*

- vaccination strategy against *Neisseria meningitidis* C in Tuscany, Italy. *Vaccine* 2012;30:6396-401.
- 13 Istituto Superiore di Sanità. *Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive*. http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf; Accesso effettuato Novembre 2014.
 - 14 Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. *Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2012;307:573-82.
 - 15 Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, et al. *Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study*. *Lancet* 2012;379:617-24.
 - 16 Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al.; Italian Group for the Study of Invasive Bacterial Disease. *Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing*. *Vaccine* 2014;32:1187-91.
 - 17 European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe*. ECDC 2011 [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>
 - 18 Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, et al. *The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens*. *Vaccine* 2012;30 (Suppl 2):B87-97.
 - 19 Serruto D, Spadafina T, Ciucchi L, et al. *Neisseria meningitidis GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3770-5.
 - 20 Welsch JA, Moe GR, Rossi R, et al. *Antibody to genome-derived neisserial antigen 2132, a *Neisseria meningitidis* candidate vaccine, confers protection against bacteremia in the absence of complement-mediated bactericidal activity*. *J Infect Dis* 2003;188:1730-40.
 - 21 Pleded JS, Granoff DM. *Vaccine-induced opsonophagocytic immunity to *Neisseria meningitidis* group B*. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:799-804.
 - 22 Madico G, Welsch JA, Lewis LA, et al. *The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance*. *J Immunol* 2006;177:501-10.
 - 23 Schneider MC, Exley RM, Chan H, et al. *Functional significance of factor H binding to *Neisseria meningitidis**. *J Immunol* 2006;176:7566-75.
 - 24 Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, et al. *NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis**. *J Exp Med* 2002;195:1445-54.
 - 25 Capecci B, Adu-Bobie J, Di Marcello F, et al. **Neisseria meningitidis* NadA is a new invasin which promotes bacterial adhesion to and penetration into human epithelial cells*. *Mol Microbiol* 2005;55:687-98.
 - 26 Snape MD, Philip J, John TM, et al. *Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial*. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1116-21.
 - 27 Institut national de santé publique du Québec. *Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report*. Disponibile su: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf
 - 28 Ladhani SN, Flood JS, Ramsay ME, et al. *Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines*. *Vaccine* 2012;30:3710-6.
 - 29 Levy C, Taha MK, Weil OC, et al. *Association of meningococcal phenotypes and genotypes with clinical characteristics and mortality of meningitis in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:618-23.
 - 30 Hershey JH, Hitchcock W. *Epidemiology and meningococcal serogroup distribution in the United States*. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:519-24.
 - 31 Trotter CL, Edmunds WJ. *Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales*. *Br Med J* 2002;324:809.
 - 32 Snape MD, Philip J, John TM, et al. *Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial*. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1116-21.
 - 33 Gray S, Campbell H, Marsh J, et al. Poster P041. 17th International Pathogenic Conference (IPNC). 2010. Available at: http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC2010_abstracts.pdf [Accessed March 27, 2013].
 - 34 Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). *JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK*. JCVI 2014 March https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
 - 35 Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. *Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment*. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-25.