



Meningite batterica

ALBERTO TOMASI
ANDREA ROSSANESE



Meningite batterica



Alberto Tomasi
Andrea Rossanese

© copyright 2023 by Carocci editore, Roma

Progetto grafico e impaginazione: Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.

Meningite batterica


- ▶▶ Epidemiologia
- ▶▶ Clinica
- ▶▶ Prevenzione
- ▶▶ Vaccinazione
- ▶▶ Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino
- ▶▶ Indicazioni alla vaccinazione

Key point

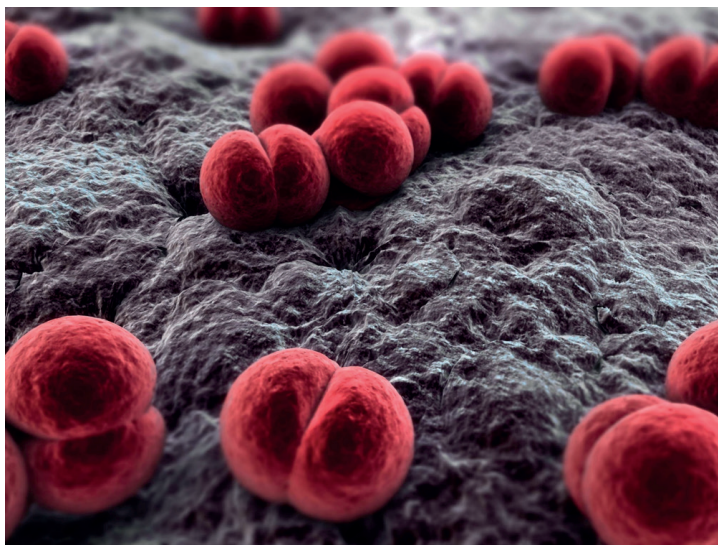
Riferimenti bibliografici

MENINGITE BATTERICA

Le patologie invasive da meningococco, pur non frequenti, costituiscono una seria minaccia alla salute. Infatti, tra le malattie prevenibili mediante vaccino, sono quelle percepite come più drammatiche dalla popolazione. Anche se si verificano relativamente pochi casi di malattia questi rappresentano un evento drammatico, gravato da un'elevata probabilità di morte e di sequele permanenti.

L'agente causale della meningite batterica è la *Neisseria meningitidis* (meningococco) ( **figura 1**), di cui esistono diversi sierogruppi; quelli che causano malattia nell'uomo sono A, B, C, Y, W e meno frequentemente X. In Italia e in Europa i sierogruppi B e C sono i più frequenti. Altri agenti batterici causa di meningite sono *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae*.

 **Figura 1.** *Neisseria meningitidis*



Fonte: <https://www.microbiologiaitalia.it>

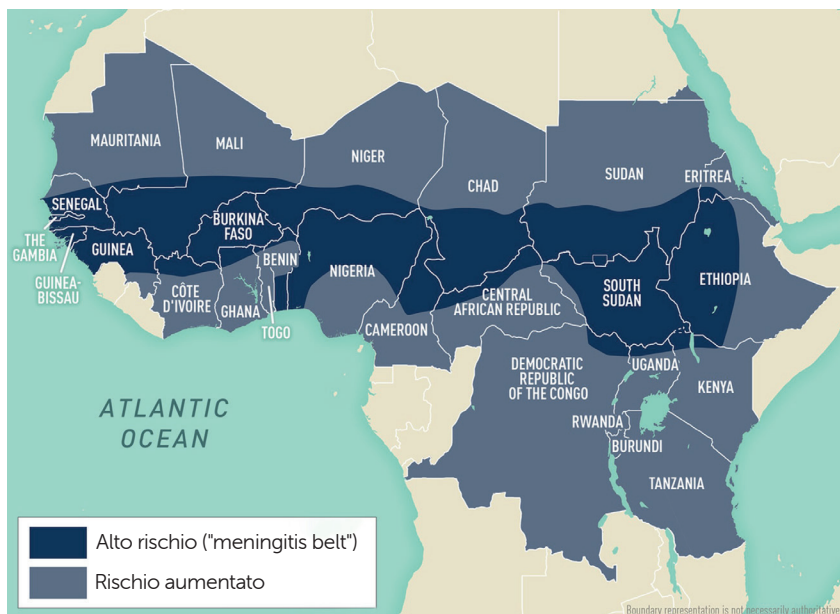
►► Epidemiologia

Secondo le statistiche, i vari ceppi di meningite colpiscono ogni anno circa 5 milioni di persone nel mondo [1, 2].

Stando ai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i tassi più alti di infezione da *Neisseria meningitidis* si registrano nella cosiddetta “meningitis belt” (fascia della meningite), area che comprende i Paesi dell'Africa subsahariana, dal Senegal all'Etiopia (📷 figura 2).

In questa zona, dove vivono circa 300 milioni di persone, la malattia è endemica e la stagione secca ne favorisce la diffusione. Nella “meningitis belt” il meningococco A è responsabile di circa l'80-85% di tutti i casi di malattia, con intervalli di 7-14 anni tra un'epidemia e l'altra.

📷 **Figura 2.** La “meningitis belt” e le altre aree a rischio di epidemie di meningite meningococcica

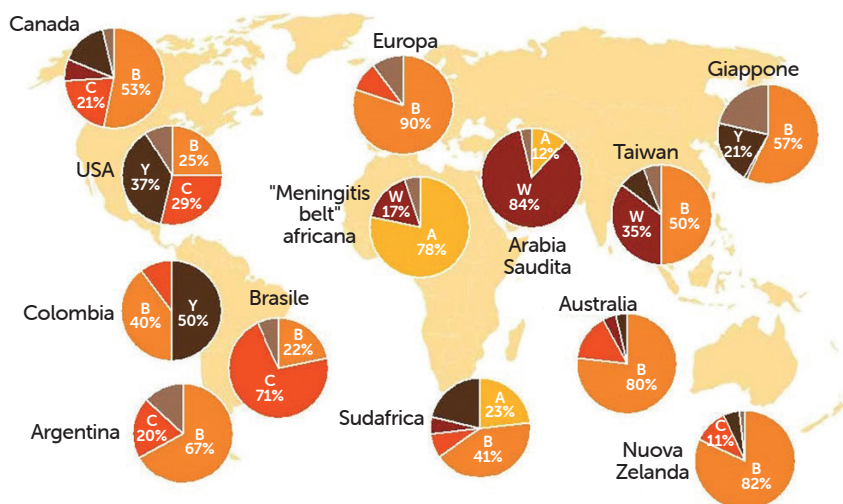


Fonte: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024>

Negli ultimi anni si sono verificate epidemie in Paesi africani come il Niger, la Nigeria, il Burkina Faso, il Ciad, il Mali e altri Stati limitrofi [2-8]. La carenza di vaccini, di sistemi sanitari e di cura ha sicuramente inciso sulle proporzioni delle epidemie. Nei Paesi ad alto reddito e a clima temperato i casi di meningite sono piuttosto sporadici (aumentano in inverno e primavera). In Europa e negli Stati Uniti, la maggior parte dei casi è data da meningococco B e C [2] (📷 figura 3).

Negli ultimi dieci anni, l'introduzione in molti Paesi europei della vaccinazione di massa contro il ceppo C della malattia meningococcica ha ridotto significativamente il numero dei casi riportati dovuti a questo sierogruppo. Secondo i dati dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), nel 2020 nei 30 Stati membri dell'UE/SEE che partecipano alla sorveglianza sono stati segnalati in totale 1.163 casi confermati di malattia meningococcica invasiva (IMD) e si sono verifi-

📷 **Figura 3.** Distribuzione della meningite e dei principali sierogruppi nel mondo



Fonte: <https://www.sanita24.ilsole24ore.com>

cati 94 decessi [3]. Il tasso di notifica è stato pari a 0,26 casi per 100.000 abitanti, in discesa rispetto all'anno precedente (0,57). I tassi specifici per età sono stati: 4,8 nei neonati <1 anno; 1,0 nei bambini di 1-4 anni; 0,38 nella fascia 15-24 anni [3].

Nel 2020 tutti e quattro i sierogruppi principali (B, C, W, Y) hanno mostrato una diminuzione nei tassi di incidenza rispetto agli anni precedenti [2, 3]. Il sierogruppo B è stato la causa principale di IMD, con un tasso di notifica di 0,11 casi/100.000 abitanti, seguito dai sierogruppi W (0,04), C (0,03) e Y (0,02). Il sierogruppo B si è confermato il sierogruppo dominante nelle fasce di età più colpite [3].

In Italia nel 2021 l'incidenza (per 100.000 abitanti) della malattia invasiva da meningococco è risultata maggiore nei neonati <1 anno (1,48) e, a seguire, nella fascia degli adolescenti/giovani adulti di 15-24 anni (0,07) e nei bambini di 1-4 anni (0,06) [4].


Sempre nel nostro Paese, secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, nel 2021 sono stati segnalati 26 casi di malattia invasiva da meningococco, nel 2020 i casi sono stati 74 e nel 2019 sono stati 190. L'incidenza è stata di 0,04 casi/100.000 abitanti nel 2021, di 0,12 casi/100.000 abitanti nel 2020 e di 0,32 casi/100.000 abitanti nel 2019 [4].

Tra i diversi sierogruppi capsulari, il sierogruppo B è stato il più frequentemente riscontrato nell'intera popolazione negli ultimi tre anni. Considerando i casi del triennio 2019-2021, il sierogruppo B è risultato il prevalente nelle diverse fasce di età, a eccezione della fascia di età 10-14 anni, in cui il sierogruppo C ha rappresentato la percentuale maggiore. Nella classe di età a maggiore incidenza (<1 anno) la proporzione del sierogruppo B è aumentata negli ultimi anni, raggiungendo la totalità dei casi nel 2021. Nella fascia dei giovani adulti, 15-24 anni, la proporzione dei casi di sierogruppo B è aumentata negli ultimi due anni rispetto al 2019 [2, 4].

La nuova sfida è rappresentata dalle malattie invasive da meningococco B, essendo, attualmente, questo sierotipo il responsabile del maggior numero di casi di meningiti meningococciche. L'utilizzo del vaccino contro il meningococco B è stato approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), pertanto, i singoli Stati membri lo hanno inserito nei programmi nazionali di vaccinazione [2-4].

La trasmissione dell'infezione avviene attraverso goccioline nasali e faringee di persone infette o di portatori. Il periodo di incubazione è in media di 3-4 giorni. La fascia di età in assoluto più colpita è quella al di sotto dei 5 anni di età, ma anche quella degli adolescenti e dei giovani fino ai 25 anni di età. Nel caso dei viaggiatori internazionali la suscettibilità riguarda anche l'età adulta [1-4]. Affinché il contagio avvenga è, comunque, necessario avere un contatto stretto e prolungato con la persona infetta o trovarsi in ambienti molto affollati. Infatti, la propagazione dell'agente patogeno generalmente non supera il raggio di due metri dalla fonte [1]. Tuttavia, l'essere esposti a uno di questi patogeni non comporta necessariamente lo sviluppo della malattia. Per molti agenti patogeni (come meningococco, pneumococco ed emofilo), di fatto, è frequente lo stato di portatore, cioè di individuo sano, nel cui faringe risiedono i batteri, senza alcuna sintomatologia e senza un aumentato rischio di sviluppare la malattia [1, 2].

►► Clinica

La meningite è la presentazione più comune di malattia invasiva da meningococco. I suoi sintomi principali sono ( figura 4):

- comparsa improvvisa di febbre;
- mal di testa;
- rigidità del collo.

 **Figura 4.** I sintomi della meningite



Fonte: <https://my.clevelandclinic.org>

A questa triade si possono associare altri sintomi, quali:

- ▶ nausea;
- ▶ vomito;
- ▶ fotofobia (ipersensibilità dell'occhio alla luce);
- ▶ stato mentale alterato.

La sepsi meningococcica (setticemia o meningite da meningococchi) avviene senza meningite nel 5-20% delle infezioni invasive da meningococco. Questa condizione è caratterizzata da:

- ▶ insorgenza improvvisa di febbre;
- ▶ eruzione cutanea.

A tali sintomi spesso si associano:

- ▶ ipotensione;
- ▶ shock;
- ▶ insufficienza multiorgano.

Inoltre, presentazioni meno comuni di malattia meningococcica includono:

- ▶ polmonite (dal 5% al 15% dei casi);
- ▶ artrite (2%);
- ▶ otite media (1%);
- ▶ epiglottite (meno dell'1%).

Il tempo di incubazione può variare a seconda dell'agente causale e della presentazione clinica: va dai 2 ai 10 giorni (tempo massimo previsto per la sorveglianza sanitaria). La malattia è contagiosa soltanto durante la fase acuta e nei giorni immediatamente precedenti l'esordio.

Tra le malattie infettive prevenibili con vaccino, la meningite meningococcica è quella che ad oggi presenta il tasso di mortalità più elevato e provoca il decesso nell'8-14% dei pazienti colpiti. In assenza di cure adeguate, il tasso di mortalità sale fino al 50%. La meningite meningococcica può addirittura compromettere in modo permanente la salute di chi sopravvive all'infezione. Circa il 20% di questi ultimi, infatti, rischia di subire gravi conseguenze, quali perdita dell'udito, epilessia, danni cerebrali, disturbi dell'apprendimento, amputazione degli arti, cicatrici [1].

▶▶ **Prevenzione**

La vaccinazione è sicuramente lo strumento più efficace per la prevenzione della meningite batterica [2, 9, 10]. In Italia sono disponibili

diversi vaccini contro la meningite, tutti inseriti nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 [11].

►► **Vaccinazione**

I vaccini anti-meningococcici sono vaccini inattivati (ottenuti cioè con frammenti del batterio) e coniugati (ovvero legati a una proteina per renderli più efficaci) che si somministrano per via intramuscolare [9, 10].

Esistono tre tipi di vaccino anti-meningococco:

- **vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C (MenC):** protegge solo dal sierogruppo C;
- **vaccino coniugato tetravalente (MenACWY):** protegge dai sierogruppi A, C, W e Y;
- **vaccino contro il meningococco di sierogruppo B (MenB):** protegge esclusivamente contro questo sierogruppo.

Per molto tempo lo sviluppo di un vaccino contro il sierogruppo B ha rappresentato una sfida per i vaccinologi di tutto il mondo. Infatti, i metodi tradizionali, utilizzati con successo per la messa a punto di vaccini contro gli altri quattro principali sierogruppi meningococcici patogeni, si sono rivelati fallimentari per questo sierogruppo.

Oggi, grazie a una tecnica innovativa denominata “reverse vaccinology”, è stato reso possibile lo sviluppo di un vaccino universale contro il meningococco B. Esso fornisce una risposta difensiva a largo raggio: è costituito da quattro componenti esposti sulla superficie del batterio, scelti per proteggere contro la maggior parte dei ceppi circolanti di meningococco B.

Il vaccino può essere utilizzato in lattanti di età pari o superiore a 2 mesi, e la somministrazione, che avviene per via intramuscolare, può

essere effettuata anche in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini: difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo B, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella. Nel caso di co-somministrazione con altri vaccini, il vaccino antimeningococcico di tipo B deve essere iniettato in una sede di iniezione separata [10].

In Italia il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 prevede l'utilizzo del vaccino quadrivalente coniugato ACWY in tutti i bambini di età compresa tra 13 e 15 mesi, in concomitanza con il vaccino MPR (ma è anche possibile anticipare la vaccinazione, in soggetti a più alto rischio, con tre dosi a 3, 5 e 11 mesi). È inoltre indicata la vaccinazione per adolescenti non precedentemente immunizzati [11].

Il recente cambiamento del trend epidemiologico, che vede un aumento dei casi di infezione da sierotipi W e Y in diversi Paesi europei, tra cui l'Italia [4-7], indica chiaramente l'adozione del quadrivalente coniugato quale vaccino di elezione sia per la dose dopo il compimento del primo anno di vita, sia per il richiamo a tutte le età. In considerazione del fatto che la protezione verso la malattia è correlata ai titoli anticorpali specifici, e che dopo 5 anni dall'immunizzazione una rilevante quota di vaccinati non risulta protetta con certezza, una dose booster dovrebbe essere introdotta nel periodo tra 6-9 anni di età, soprattutto qualora sussistano particolari condizioni epidemiologiche di diffusione di ceppi ipervirulenti. Per coloro che non avessero ricevuto la dose booster tra 6-9 anni, è fortemente raccomandata una dose nel dodicesimo anno di vita, tenendo conto dei dati epidemiologici che indicano una ripresa del numero di casi nell'adolescenza.

Il vaccino tetravalente coniugato (MCV4) deve essere somministrato a chi si reca in Paesi ove sono presenti i sierotipi di meningococco contenuti nel vaccino. La vaccinazione con vaccino quadrivalente ACWY

è richiesta dal governo dell'Arabia Saudita per tutti i viaggiatori verso la Mecca durante l'Hajj (pellegrinaggio rituale) annuale [8, 10, 11].

Al giorno d'oggi, comunque, tenendo presenti le grandi possibilità di spostamento legate alla globalizzazione, il vaccino quadrivalente può essere effettuato anche in Italia per chi desiderasse una protezione maggiore. In questo caso si può somministrare ai bambini che, pur avendo già compiuto 2 anni, non hanno ancora effettuato il MenC, o agli adolescenti di età 12-16 anni come richiamo del MenC e a completamento della copertura [11].

Il vaccino tetravalente coniugato (ACWY) e quello contro il meningococco B sono inoltre raccomandati a tutti i soggetti a rischio affetti dalle seguenti patologie:

- ▶ talassemia e anemia falciforme;
- ▶ condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidea ad alte dosi);
- ▶ diabete mellito tipo 1;
- ▶ insufficienza renale con creatinina clearance < 30 ml/min;
- ▶ immunodeficienze congenite;
- ▶ malattie epatiche croniche gravi;
- ▶ perdita di liquido cerebrospinale;
- ▶ difetti dei toll-like receptors di tipo 4;
- ▶ infezione da HIV;
- ▶ difetti congeniti del complemento (C3, C5-9, properdina, fattore D, e fattore H);
- ▶ asplenia funzionale o anatomica.

Per le ultime tre condizioni di rischio sopraelencate, sono indicate 2 dosi di vaccino a distanza di 8-12 settimane l'una dall'altra [10, 11].

Risposta immunitaria ed efficacia vaccinale. Necessità di richiami

Tutti i vaccini anti-meningococcici coniugati si sono dimostrati altamente efficaci, con una percentuale di efficacia, dopo la prima dose, compresa tra l'83 e il 100% [2, 10]. Anticorpi battericidi diretti contro i singoli sierogruppi del vaccino quadrivalente si sviluppano già entro il primo mese dalla somministrazione. Anticorpi protettivi persistono almeno per 3 anni nei bambini e almeno per 5 anni negli adolescenti e negli adulti [9, 10]. Questi vaccini riducono lo status di portatore nasofaringeo e, di conseguenza, la trasmissione. La durata della protezione clinica del vaccino contro il meningococco B al momento non è nota e i dati sulla persistenza dell'immunità post-vaccinale sono limitati. In generale, la durata esatta della protezione offerta dai vaccini anti-meningococcici è ancora parzialmente sconosciuta e, pertanto, non vi sono regole o raccomandazioni univoche sulle tempistiche di eventuali richiami [2, 10-12].

►► **Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino**

MenC e MenACWY sono vaccini sicuri e molto ben tollerati [2, 10, 11]. Reazioni locali nel sito di inoculo e febbre vengono riportate nel 10-30% dei bambini, mentre circa il 10% degli adulti riferisce cefalea post-vaccinale. Reazioni avverse gravi sono state riportate solo raramente e non è mai stata documentata una correlazione tra questi vaccini e l'insorgenza di sindrome di Guillain-Barré [10, 11].

Febbre in circa il 25% dei vaccinati e reazione locale nel sito di inoculo sono, invece, le reazioni avverse più frequentemente riportate dopo MenB [10].

La gravità potenziale della malattia che permettono di prevenire, l'ottima tollerabilità tipica dei vaccini inattivati e l'assenza di chiari corre-

lati di rischio in gravidanza fanno sì che tutti i vaccini anti-meningococcici possano essere utilizzati anche in donne gravide, a patto che vi sia un reale e significativo rischio di contrarre la malattia.

►► **Indicazioni alla vaccinazione**

Il PNPV 2023-2025 [11] raccomanda per la vaccinazione contro il meningococco ACWY (tetravalente):

- una dose a 12 mesi di vita, in co-somministrazione con MPR/MPR+V;
- una dose, a partire dal compimento del dodicesimo anno di vita, sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia per i già immunizzati nell'infanzia con MenC o MenACWY.

Invece, riguardo alla vaccinazione anti-meningococco B si consiglia:

- ciclo di base a due dosi;
- richiamo, al compimento di 3 mesi (91° giorno), di 5 mesi (151° giorno) e 15 mesi di vita.

È possibile, comunque, anticipare la prima dose a partire dai 2 mesi di vita compiuti (con la seconda dose dopo almeno 2 mesi e il richiamo nel secondo anno di vita ad almeno 2 mesi dal ciclo primario). In base alla situazione epidemiologica della singola Regione/PA, può essere integrata l'offerta per età, con ciclo in base al tipo di vaccino utilizzato.

Come già detto poco sopra, la vaccinazione con vaccino quadrivalente ACWY è richiesta dal Governo dell'Arabia Saudita per tutti i viaggiatori diretti alla Mecca per l'annuale pellegrinaggio rituale (Hajj), pertanto, si raccomanda l'utilizzo di tale vaccino ai viaggiatori in aree a rischio, alle categorie a elevato rischio di conseguenze per patologie

meningococciche, e a tutti i soggetti per i quali è previsto l'obbligo di protezione con vaccino quadrivalente [10, 13].

La vaccinazione deve essere attivamente offerta ai soggetti a rischio di qualsiasi età per la presenza di concomitanti patologie, per attività lavorativa (ad esempio, operatori che lavorano nei laboratori di microbiologia, esposti alla *Neisseria meningitidis*), in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti e ai viaggiatori diretti nei Paesi della fascia della meningite, nella stagione secca e in contesti particolarmente rischiosi (ad esempio, comunità chiuse) [13].

KEY POINT

- ▶▶ Le patologie invasive da meningococco, pur non frequenti, costituiscono una seria minaccia alla salute e sono, tra le malattie prevenibili mediante vaccino, quelle percepite come più drammatiche dalla popolazione.
- ▶▶ **Agente eziologico:** l'agente causale è la *Neisseria meningitidis* (meningococco), di cui esistono diversi sierogruppi; quelli che causano malattia nell'uomo sono A, B, C, Y, W e meno frequentemente X. In Italia e in Europa i sierogruppi B e C sono i più frequenti. La trasmissione dell'infezione avviene attraverso goccioline nasali e faringee di persone infette o portatori. Il periodo di incubazione è in media di 3-4 giorni. La fascia di età in assoluto più colpita è quella al di sotto di 5 anni, ma anche quella degli adolescenti e i giovani fino ai 25 anni di età. Nel caso dei viaggiatori internazionali la suscettibilità riguarda anche l'età adulta.
- ▶▶ **Epidemiologia:** secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i tassi più alti di *Neisseria meningitidis* nel mondo si registrano nella cosiddetta "meningitis belt" (fascia della meningite), area che comprende i Paesi dell'Africa subsahariana, dal Senegal all'Etiopia. In questa zona, dove vivono circa 300 milioni di persone, la malattia è endemica e la stagione secca favorisce la diffusione della malattia.
- ▶▶ **Clinica:** tra le malattie infettive prevenibili con vaccino, la meningite meningococcica è quella che ad oggi presenta il tasso di mortalità più elevato e provoca il decesso nell'8-14% dei pazienti colpiti. In assenza di cure adeguate, il tasso di mortalità sale fino al 50%. La meningite meningococcica può addirittura compromettere in modo permanente la salute di chi sopravvive all'infezione. Circa il 20% di questi ultimi, infatti, rischia di subire gravi conseguenze, quali perdita dell'udito, epilessia, danni cerebrali, disturbi dell'apprendimento, amputazione degli arti, cicatrici.
- ▶▶ **Prevenzione:** la vaccinazione è, sicuramente, lo strumento più efficace per la prevenzione della meningite batterica. In Italia sono disponibili diversi vaccini contro la meningite, tutti inseriti nel PNPV 2023-2025.

- ▶▶ **Vaccini:** esistono tre tipi di vaccino, il vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C (MenC); il vaccino coniugato tetravalente contro i sierogruppi A, C, W e Y; il vaccino contro il sierogruppo B.
- ▶▶ **Schedula vaccinale:** il PNPV 2023-2025 raccomanda la vaccinazione contro il meningococco ACWY (tetravalente): una dose a 12 mesi di vita, una dose, a partire dal compimento del 12° anno di vita sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia per i già immunizzati nell'infanzia con MenC o MenACWY. La vaccinazione anti-meningococco B a tutti i nuovi nati con la seconda dose dopo almeno 2 mesi e il richiamo nel secondo anno di vita ad almeno 2 mesi dal ciclo primario. In base alla situazione epidemiologica della singola Regione/PA, può essere integrata l'offerta per età, con ciclo in base al tipo di vaccino utilizzato.
- ▶▶ **Indicazioni:** i vaccini sono raccomandati a tutti i nuovi nati, a tutti gli adolescenti e agli adulti a rischio. Tutti coloro che, per motivi diversi, devono viaggiare verso Paesi o aree in cui la meningite è ancora endemica devono essere consapevoli del rischio al quale vanno incontro e rivolgersi, prima del viaggio, agli ambulatori per la Medicina dei Viaggiatori operativi in ogni sede ASL.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] McNamara L, Blain A. *Meningococcal disease*. In: CDC Yellow Book 2024. Available at <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/meningococcal-disease>

[2] Borrow R, Alarcón P, Carlos J et al. *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. 2017;16:313-28.

[3] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dati consultabili su: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

[4] Istituto Superiore di Sanità (ISS), rapporto "Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive in Italia. Dati 2019-2021", 2022 (https://www.iss.it/documents/20126/6996013/RIS-3_2022+new.pdf/e3a1d9b9-482a-6fdd-99af-022112ecf491?t=1674046780101).

[5] Aguilera J-F, Perrocheau A, Meffre C et al. *Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000*. Emerg Infect Dis. 2002;8(8):761-7.

[6] Hedelberg ST, Törös B, Fredlund H et al. *Genetic characterization of the emerging invasive Neisseria meningitidis serogroup Y in Sweden, 2000 to 2010*. Euro Surveill 2011;16:pii 19885.

[7] Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J et al. *Increase in endemic Neisseria meningitidis capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales*. Clin Infect Dis. 2015;60:578-85.

[8] Borrow R, Caugant DA, Ceyhan M et al. *Meningococcal disease in the Middle East and Africa: findings and updates from the Global Meningococcal Initiative*. J Infect. 2017;75:1-11.

[9] Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. *Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines*. Nature Rev Immunology 2009;9:213-20.

[10] Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA et al. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: rec-*

ommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2013;62(RR-2):1-28.

[11] Presidenza del Consiglio dei Ministri, *Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025*, nota del 21 marzo 2023.

[12] Auckland C, Gray S, Borrow R et al. *Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom.* J Infect Dis 2006;194:1745-52.

[13] Steffen R, Chen LH, Leggat PA. *Travel vaccines-priorities determined by incidence and impact.* J Travel Med. 2023 Jun 21:taad085.

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore