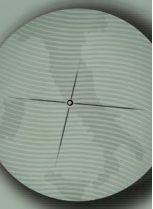


MENINGO SUMMIT 2021  
PROTEGGERSI OGGI  
PER PROTEGGERE IL DOMANI

14 MAGGIO 2021



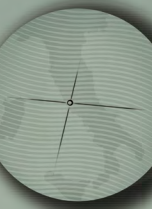
QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Indice

	INTRODUZIONE .....	1
1	LA MALATTIA MENINGOCOCCICA IN ITALIA: FACCIAMO IL PUNTO .....	3
	▶ I PRIMI 15 ANNI DELLA VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA IN ITALIA - G. ICARDI .....	3
	▶ LA SORVEGLIANZA E I DATI EPIDEMIOLOGICI IN ITALIA - P. CASTIGLIA .....	8
	▶ LA MALATTIA MENINGOCOCCICA NEL BAMBINO - M. RESTI .....	13
	▶ LA MALATTIA MENINGOCOCCICA NELL'ADULTO - C. TASCINI .....	15
	▶ CASI CLINICI - M. RESTI, C. TASCINI .....	18
2	LA PROFILASSI VACCINALE .....	23
	▶ IL NUOVO VACCINO ANTIMENINGOCOCCICO QUADRIVALENTE CONIUGATO DI SANOFI PASTEUR - C. AZZARI .....	23
	▶ ATTUALI RACCOMANDAZIONI E POSSIBILI EVOLUZIONI DELLA VACCINAZIONE MEN ACWY: I RISULTATI DI UNO STUDIO DI HTA - P. BONANNI .....	27
3	LE STRATEGIE PREVENTIVE: PROSPETTIVA REGIONALE E ISTITUZIONALE .....	33
	▶ L'ESPERIENZA DELLA REGIONE TOSCANA - E. BALOCCHINI .....	33
	▶ L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LOMBARDIA - CA. TERSALVI .....	34
	▶ L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA - D. AMICIZIA .....	36
	▶ L'EVOLUZIONE DEL PNPV: IL PUNTO DI VISTA ISTITUZIONALE - A. SIDDU .....	38
	▶ LA SORVEGLIANZA DELLA MIM: SPUNTI DI MIGLIORAMENTO - D. PANATTO .....	39
	▶ LA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE #FREEDOM: LIBERI DALLA MENINGITE A. RINALDI, A. VITIELLO .....	39
4	TAKE HOME MESSAGES .....	41
	BIBLIOGRAFIA .....	43



QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Introduzione

Per oltre 18 mesi, l'emergenza Covid-19 ha catalizzato l'attenzione e gli sforzi messi in campo a tutela della salute pubblica, lasciando sullo sfondo tutte le altre malattie infettive, la cui diffusione si è peraltro ridotta grazie alla limitazione dei contatti interumani e all'uso sistematico di mascherine e norme igieniche indispensabili per il controllo della pandemia.

Questa situazione epidemiologica "favorevole" è, tuttavia, soltanto temporanea. Con il ritorno a una vita di relazione più intensa, alla piena ripresa dei viaggi, degli eventi di massa e delle attività lavorative in presenza grazie alla protezione offerta dai vaccini anti-Covid-19, le malattie infettive "tradizionali" torneranno presto a diffondersi come e più dell'era pre-pandemica.

Per evitarlo, è necessario giocare d'anticipo, ora che la sensibilizzazione nei confronti del valore della vaccinazione a tutela della salute mette nelle condizioni ideali per pianificare e attuare per tempo la profilassi vaccinale e proteggere la popolazione nei mesi e negli anni a venire contro batteri e virus ad alto impatto sociosanitario, compreso il meningococco (*Neisseria meningitidis*) [1].

Il Meningo Summit 2021, dedicato alla malattia invasiva da meningococco (MIM) e alla sua prevenzione in età pediatrica e adulta, è stato organizzato da Sanofi Pasteur per analizzare caratteristiche e rilevanza dell'infezione e della malattia, ripercorrere le tappe della vaccinazione antimeningococcica in Italia, esaminare le esperienze di profilassi messe in campo a livello regionale negli ultimi anni e valutare l'impatto di possibili evoluzioni del Piano Nazionale Prevenzione vaccinale (PNPV) 2017-2019, in corso d'aggiornamento, anche alla luce della disponibilità di vaccini anti-meningococco tetravalenti innovativi [1,2].

*La vaccinazione antimeningococcica è l'unico mezzo a disposizione per tutelarsi in modo efficace e sicuro dalla malattia meningococcica invasiva e dalle sue sequele.*

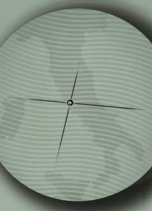
La MIM è poco diffusa, ma può avere un impatto drammatico sulla salute e la qualità di vita delle persone colpite e dei familiari: la meningite lascia spesso danni neurologici gravi e irreversibili, mentre la sepsi meningococcica esita frequentemente in menomazioni permanenti. Entrambe le forme di MIM, inoltre, possono essere rapidamente letali in un'elevata percentuale di casi, specie se non riconosciute e trattate in modo corretto fin dalle prime ore dall'esordio dei sintomi [1].

In genere, si tende a considerare la malattia da meningococco come una problematica di salute essenzialmente pediatrica. Tuttavia, benché i bambini siano indubbiamente più esposti a tutti e i cinque principali ceppi di meningococco diffusi in Italia (A, B, C, W, Y), i dati epidemiologici registrati negli ultimi anni indicano che il 50% circa dei casi di MIM riguarda persone con più di 20 anni, per le quali non è prevista una specifica strategia di prevenzione vaccinale [1].

Questa evidenza, unita al riscontro di una variazione della distribuzione dei ceppi prevalenti in Italia e in Europa, con crescente diffusione dei sierogruppi W e Y e di varianti particolarmente virulente e dall'elevato potenziale patogeno come il clonal complex 11 (CC11), ha indotto a un ripensamento dell'offerta vaccinale prevista dal PNPV 2017-2019 [2].

*I casi di MIM interessano trasversalmente tutte le fasce anagrafiche, quindi non solo l'età pediatrica, ma anche gli adulti e gli anziani. Fino al 30% della popolazione è portatore sano del meningococco, con possibilità di trasmetterlo ad altre persone [1].*

Oltre a potenziare le azioni previste dalle istituzioni sanitarie nazionali e regionali per ridurre la diffusione del meningococco e l'impatto dei quadri clinici gravi che può determinare, è fondamentale aumentare la consapevolezza della popolazione sull'importanza della vaccinazione antimeningococcica nelle diverse fasi della



vita, in relazione al quadro epidemiologico in evoluzione.

A questo scopo, con il patrocinio del "Comitato Nazionale contro la Meningite", Sanofi Pasteur ha avviato nell'Aprile 2021 la campagna di informazione e sensibilizzazione

*#Freedom - Liberi dalla meningite*: per capire, attraverso il racconto di chi ha vissuto la MIM in prima persona e continua a convivere con le sue sequele, quanto sia fondamentale sfruttare al meglio la vaccinazione come migliore opportunità di protezione disponibile contro il meningococco [4].



# 1. La malattia meningococcica in Italia: facciamo il punto

## I PRIMI 15 ANNI DELLA VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA IN ITALIA

G. Icardi

In Italia, la vaccinazione antimeningococcica, come strategia di protezione offerta dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in modo strutturato, è stata introdotta poco più di 15 anni fa.

Il primo *Piano Nazionale Vaccini* (PNV) 1999-2000, definito nell'ambito della Conferenza Stato-Regioni del 18.06.1999, aveva una struttura molto semplice e riportava soltanto le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate, con i relativi obiettivi di copertura nella popolazione destinataria. In questo primo PNV, il vaccino antimeningococcico non era contemplato, mentre erano inseriti i vaccini contro poliomielite, difterite, tetano,

morbillo, rosolia, parotite, pertosse, epatite B, *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), indicati nei bambini entro i 2 anni di età con un obiettivo di copertura del 95% ed eradicazione del virus selvaggio nel caso dell'anti-polio; la vaccinazione antinfluenzale era, invece, raccomandata in tutti gli over 64 anni, con obiettivo di copertura del 75% [5].

La vaccinazione antimeningococcica è stata considerata per la prima volta nel PNV 2005-2007, nel quale era indicato anche il timing di somministrazione/co-somministrazione dei diversi vaccini obbligatori/raccomandati. In questo contesto, la somministrazione del vaccino coniugato contro il meningococco C (Men C) era prevista tra il 3° mese e il 2° anno di vita con programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato, lasciando la possibilità di vaccinare ulteriori categorie di soggetti sulla base di specifici programmi regionali [6] (Figura 1).

FIGURA 1

CALENDARIO VACCINALE PNV 2005-2007													
VACCINO	NASCITA	3° MESE <sup>1</sup>	4° MESE	5° MESE	6° MESE	11° MESE	13° MESE	15° MESE	24° MESE	36° MESE	5-6 ANNI	11-12 ANNI	14-15 ANNI
DTP		DTaP		DTaP		DTaP					DTaP		Dtap <sup>8</sup>
IPV		IPV		IPV		IPV					IPV		
Epatite B	HB <sup>2</sup>	HB		HB		HB							
Hib		Hib		Hib		Hib							
MPR							MPR1 <sup>4</sup>					MPR2 <sup>4</sup>	
PCV		PCV <sup>3</sup>											
Men C		Men C <sup>6</sup>											
Varicella							Varicella <sup>7a</sup>					Varicella <sup>7b</sup>	

Allo scadere del PNV 2005-2007, si sarebbe dovuti passare al PNV 2008-2010, predisposto ma mai approvato. È stato, quindi, introdotto direttamente il *Piano Nazionale Vaccinazioni 2010-2012*. In questo nuovo piano, la somministrazione del vaccino coniugato contro Men C era prevista, in dose singola, alternativamente: a) al 13° mese di vita, in concomitanza con il vaccino MPR/MPRV; b) tra 12 e 14 anni, in concomitanza con il richiamo anti-difterite-tetano-pertosse acellulare (dTpa) [7].

Il successivo *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014* ha confermato la possibilità della vaccinazione anti-meningococcica con vaccino coniugato Men C in dose singola nelle due fasce d'età citate, ma con estensione delle finestre di somministrazione, ossia: a) tra il 13° e il 15° mese di vita; b) tra 11 e 18 anni (per i non vaccinati in precedenza). Il PNPV 2012-2014 contemplava l'impiego del solo vaccino coniugato Men C, benché esistessero già altri vaccini anti-meningococco (in particolare, il vaccino tetravalente contro A-C-W-Y) [8] (Figura 2).

Per la prima volta, il PNPV 2012-2014 indicava anche l'elenco delle categorie a maggior rischio di MIM da vaccinare in via prioritaria, ossia soggetti con [8]:

- talassemia e anemia falciforme
- asplenia funzionale o anatomica

- condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi)
- diabete mellito tipo 1
- insufficienza renale con creatinina clearance <30 ml/min
- infezione da HIV
- immunodeficienze congenite
- malattie epatiche croniche gravi
- perdita di liquido cerebrospinale
- difetti congeniti del complemento (C5-C9)
- difetti dei Toll-Like Receptors di tipo 4 (TLR-4)
- difetti della properdina.

Allo scadere del PNPV 2012-2014, si sarebbe dovuti passare al PNPV 2015-2016, predisposto ma mai approvato. Si è, quindi, introdotto direttamente il PNPV 2017-2019 pubblicato in Gazzetta Ufficiale (GU) n.41 del 18.02.2017 e reiterato con circolare applicativa del Ministero della Salute del 9.03.2017 [2]. In questo nuovo piano, ancora in vigore fino a fine 2021, sono stati meglio precisati gli obiettivi di copertura delle vaccinazioni previste, mentre con la pubblicazione del DPCM del 3.03.2017 è stato definito un "patto per la salute", finalizzato all'istituzione dei Sistemi di Sorveglianza, regolati a livello nazionale [9]. Poco dopo, con la Legge n.

FIGURA 2

CALENDARIO VACCINALE PNPV 2012-2014											
VACCINO	NASCITA	3° MESE	5° MESE	6° MESE	11° MESE	13° MESE	15° MESE	5-6 ANNI	11-18 ANNI	>65 ANNI	OGNI 10 ANNI
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa <sup>1</sup>	dTpa		dT <sup>2</sup>
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV			
HBV	HBV <sup>3</sup>	HBV	HBV		HBV						
Hib		Hib	Hib		Hib						
MPR						MPR		MPR	MPR <sup>4</sup>		
PCV		PCV	PCV		PCV						
Men C						Men C <sup>5</sup>			Men C <sup>5</sup>		
HPV									HPV (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var <sup>7</sup> (2 dosi)		



119 del 31.07.2017 di conversione del Dl n. 73 del 7.06.2017 recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, è stato introdotto l'obbligo vaccinale in età pediatrica [10].

In base a quanto previsto dal PNPV 2017-2019, il Calendario vaccinale attuale contempla la possibilità di vaccinare contro tutti e i cinque i principali ceppi di meningococco (B, A, C, W, Y), con i vaccini monovalenti Men B (3 dosi + richiamo: 1a, tra metà del 3° e inizio del 4° mese; 2a, tra metà del 4° e inizio del 5° mese; 3a dose nel 6° mese; richiamo, nel 13° mese) e Men C (dose singola tra il 13° e il 15° mese)/tetravalente coniugato Men ACWY (dose singola in alternativa al Men C tra il 13° e 15° e tra il 12° e il 18° anno di età) [2] (Figura 3).

Il PNPV 2017-2019 prevede per la prima volta la possibilità di utilizzare, in alternativa a Men C, il vaccino tetravalente coniugato ACWY (Men ACWY) nei bambini tra il 13° e il 15° mese per offrire una protezione più ampia contro ceppi di meningococco che, seppur ancora sporadici in Italia, stanno mostrando una tendenza all'espansione [12]. Il vaccino Men ACWY negli adolescenti è previsto a prescindere dalla precedente vaccinazione con Men C o ACWY nell'infanzia, dal momento che la protezione è legata a un elevato titolo anticorpale battericida, che tende a diminuire nel tempo [2].

*Attualmente, in Italia sono disponibili vaccini coniugati monovalenti (Men C) e quadrivalenti (Men ACWY) e due vaccini contro il sierogruppo B: questi mezzi di prevenzione, efficaci e sicuri, devono essere utilizzati nel contesto di strategie vaccinali ottimali che permettano di massimizzarne i benefici in tutte le fasce d'età a rischio e in relazione al contesto epidemiologico [1,3].*

### Evoluzioni auspicabili del PNPV

Nell'arco di 15 anni, per la vaccinazione contro il meningococco in Italia è stato fatto molto, ma c'è ancora spazio di miglioramento. Dal 2013, le coperture vaccinali con Men C entro i 24 mesi di vita sono salite dal 77% a

circa l'85%, rimanendo però ancora al di sotto del 95% previsto come target dal PNPV, mentre i dati relativi al 2019 indicano che tra gli adolescenti la situazione è discreta, ma meno rosea, con il 52,4% circa di vaccinati con Men C e il 75% circa con Men ACWY. In sostanza, un adolescente su quattro non è immunizzato contro ceppi di meningococco presenti a livello nazionale [13].

Per migliorare la situazione, si dovrebbe promuovere maggiormente l'offerta vaccinale per aumentare le coperture, ma anche modificare il Calendario vaccinale, in particolare promuovendo l'uso del tetravalente coniugato Men ACWY come vaccino di elezione al posto del Men C nel 2° anno di vita, come già suggerito dal *Calendario Vaccinale per la vita 4a, Edizione 2019* [3]. In questo modo, si potrebbe offrire una protezione anche contro i ceppi W e Y che si stanno diffondendo maggiormente rispetto al passato e tutelarsi dall'escape, fenomeno legato alla capacità di alcuni meningococchi di effettuare lo switch capsulare, già evidenziato in Italia soprattutto per ceppi iper-virulenti come il Men C CC11 [3].

Come il PNPV 2017-2019, l'attuale *Calendario Vaccinale per la vita* prevede che il vaccino tetravalente coniugato Men ACWY sia offerto a tutti gli adolescenti, già immunizzati o meno con Men C/ACWY nel 2° anno di vita, ma aggiunge l'opportunità di introdurre un'ulteriore dose booster tra 6 e 9 anni, per assicurarsi che la popolazione in questa fascia d'età sia sufficientemente protetta (stante la progressiva riduzione del titolo anticorpale indotto dalle vaccinazioni precedenti), specie in situazioni epidemiologiche di diffusione di ceppi iper-virulenti. Per i soggetti che non ricevono la dose booster tra 6 e 9 anni, è fortemente raccomandato il richiamo con Men ACWY nel 12° anno di vita, tenendo conto dei dati epidemiologici che indicano una ripresa dei casi nell'adolescenza. Viene comunque ribadita l'indicazione alla vaccinazione nell'età adolescenziale anche per i ragazzi già immunizzati durante l'infanzia e per coloro che abbiano già effettuato il booster in età prepubere, tenendo conto di una distanza tra le vaccinazioni indicativamente di almeno 5 anni [3] (Figura 4).

FIGURA 3

CALENDARIO VACCINALE PNPV 2017-2019

VACCINO	Ogg-30 GG	3° MESE	4° MESE	5° MESE	6° MESE	7° MESE	11° MESE	13° MESE	15° MESE	6° ANNO	12°-18° ANNI	19-49 ANNI	50-64 ANNI	>64 ANNI	SOGGETTI AD AUMENTATO RISCHIO
<b>DTPa**</b>		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)
<b>IPV</b>		IPV		IPV			IPV			IPV					
<b>Epatite B</b>	EpB-Epb*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)
<b>Hib</b>		Hib		Hib			Hib								(3)
<b>Pneumococco</b>		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^
<b>MPRV</b>								MPRV	MPRV	MPRV					(6) ^
<b>MPR</b>								oppure MPR + V	oppure MPR + V	oppure MPR + V					(5)*****
<b>Varicella</b>															(6)
<b>Meningococco C</b>								Men C <sup>s</sup>	Men C <sup>s</sup>		Men ACWY coniugato				(7)
<b>Meningococco B*^</b>		Men B	Men B		Men B			Men B							
<b>HPV</b>											HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)
<b>Influenza</b>														1 dose all'anno	(9) <sup>oo</sup>
<b>Herpes Zoster</b>														1 dose <sup>#</sup>	(10)
<b>Rotavirus</b>							Rotavirus <sup>##</sup> (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)								
<b>Epatite A</b>															(11)

FIGURA 4

**CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 2019**

VACCINO	Ogg- 30 GG	3° MESE	4° MESE	5° MESE	6° MESE	7° MESE	11° MESE	13° MESE	15° MESE	-->	6° ANNO	12°-18° ANNO	19-49 ANNI	50-64 ANNI	>64 ANNI		
<b>DTPa</b>		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa** IPV	dTpa IPV					
<b>IPV</b>		IPV		IPV			IPV										
<b>Epatite B</b>		EpB*		Ep B			Ep B										
<b>Hib</b>		Hib		Hib			Hib										
<b>Pneumococco</b>		PCV		PCV			PCV					PCV 13/PPV23			PCV 13/PPV23		
<b>MPRV</b>								MPRV							MPRV****		
<b>MPR</b>								MPR								MPR**** + V^	
<b>Varicella</b>									V								
<b>Meningococco ACWY</b>								Men ACWY <sup>s</sup> coniugato	Men ACWY <sup>s</sup> coniugato		Men ACWY <sup>s</sup> coniugato	Men ACWY <sup>s</sup> coniugato				Men ACWY coniugato	
<b>Meningococco B</b>				Men B 3 <sup>#</sup> dosi (2 dosi dopo inserimento schedula "inglese" in RCP - vedi testo)				Men B <sup>#</sup>	Men B <sup>#</sup>		Men B <sup>#</sup>	Men B <sup>#</sup>	Men B <sup>#</sup>				
<b>HPV</b>												HPV°				HPV°	
<b>Influenza</b>							Influenza <sup>oo</sup>					Influenza				Influenza <sup>oo</sup>	
<b>Herpes Zoster</b>																	HZ
<b>Rotavirus</b>				Rotavirus###													
<b>Epatite A</b>																	EpA###

- Cosomministrare nella stessa seduta
- In seduta separata/possibile cosomministrazione con Rotavirus
- Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
- Vaccini per categorie a rischio o suscettibili

## LA SORVEGLIANZA E I DATI EPIDEMIOLOGICI IN ITALIA

*P. Castiglia*

I meningococchi (*Neisseria meningitidis*) sono un gruppo di batteri diplococchi capsulati Gram negativi [14] che si trasmettono per contatto stretto tra un soggetto sano e un soggetto portatore del patogeno nell'orofaringe, attraverso le secrezioni respiratorie (droplets). L'uomo è l'unico reservoir biologico dei meningococchi, che non sono in grado di infettare altre specie [15,16,17].

All'infezione da meningococco non consegue necessariamente la malattia: le condizioni che determinano il passaggio dallo stato di portatore alla malattia meningococcica conclamata sono note soltanto in parte e dipendono sia dalle caratteristiche dell'ospite sia da quelle del microrganismo infettante. Se si instaura la malattia nel ricevente, i sintomi compaiono dopo un periodo di incubazione medio di 2-10 giorni [15,16,17].

### Classificazione dei meningococchi

La capsula saccaridica permette di classificare i meningococchi in 12 sierogruppi. Quelli maggiormente in grado di determinare la malattia meningococcica sono cinque: B, A, C, W e Y, cui si aggiunge il sierogruppo X che sta emergendo in Africa. Altre componenti che permettono di caratterizzare meglio il tipo di microrganismo sono alcune proteine



Fonte: CDC- PHIL Photo ID# 22881 (<https://www.cdc.gov/meningococcal/about/photos.html> [accessed June 2021])

esterne di membrana, come le porine di Classe 2 e 3 (porB) e di Classe 1 (porA) che definiscono il sottotipo, e i lipo-oligosaccaridi, che definiscono l'immunotipo [18,19].

Definire con precisione sierogruppo, sottotipo e immunotipo del meningococco rilevato in un paziente è cruciale per stabilirne il grado di patogenicità e virulenza e per prevedere la gravità della malattia che può determinare. La capsula polisaccaridica, che caratterizza il sierogruppo, è il principale fattore di virulenza e gli anticorpi neutralizzanti rivolti contro la capsula conferiscono protezione dalla malattia [20,21,22].

I meningococchi si sono filogeneticamente adattati molto bene all'uomo: nei soggetti portatori si verifica un continuo bilanciamento tra necessità dei microrganismi di sopravvivere nella propria nicchia ecologica e reazione del sistema immunitario dell'ospite che cerca di eliminarli. Nel contesto di questa interazione dinamica, possono verificarsi modificazioni dei meningococchi che portano all'aumento della loro virulenza o che gli permettono di eludere le difese immunitarie dell'ospite attraverso diversi meccanismi, tra cui lo "switching capsulare": fenomeno che consiste nel cambiamento delle caratteristiche dei polisaccaridi capsulari, con variazione del sierogruppo, in seguito a pressione selettiva da parte degli anticorpi dell'ospite, con mantenimento di alcune caratteristiche di virulenza [20,21,22].

Lo switching capsulare è stato evidenziato soprattutto in alcuni ceppi iper-virulenti, come il nuovo ceppo di meningococco W emerso nel 2009 nel Regno Unito derivato da CC11, clonal complex di norma associato a sierogruppo C. Il ceppo W CC11 ha determinato un aumento di 5 volte dei casi di MIM nel Regno Unito nel 2013, inducendo ad attuare un programma di vaccinazione con Men ACWY tra gli adolescenti tra il 2015 e il 2016.

Un altro caso di switching capsulare si è verificato in Sardegna nel 2018, dove il CC11 del sierogruppo C si è "trasformato" in B. Il fenomeno è stato riconosciuto in seguito al riscontro di forme cliniche di MIM particolarmente severe, che hanno indotto a sospettare la possibilità di un ceppo iper-virulento. In questo caso, in attesa di ottenere il sequenziamento per la caratterizzazione

genotipica, si è proceduto all'individuazione dei contatti e alla vaccinazione "ad anello" della popolazione sia con vaccini tetravalenti Men ACWY sia con Men B [23].

Nel 2017, esperti del Regno Unito avevano già presagito il rischio di dover un giorno affrontare un'epidemia da ceppi iper-virulenti di meningococco, in particolare sostenuti da Men C CC11 che, dopo switching capsulare, esprimesse la capsula tipica del sierogruppo B [22]. Il dato incoraggiante è che, sia nel Regno Unito sia in Sardegna, i programmi di vaccinazione antimeningococcica messi in atto hanno permesso di controllare la diffusione della patologia.

### Stato di portatore del meningococco

La condizione di portatore del meningococco è molto diffusa e riguarda fino al 30% della popolazione, con una variabilità legata alla stagione, all'età e alle caratteristiche dei soggetti considerati, nonché del tipo di comunità in cui vivono. Tenere conto di questi aspetti è cruciale per poter pianificare campagne vaccinali efficaci contro il meningococco.

In particolare, è stato verificato che la prevalenza della condizione di portatore è

minima alla nascita, cresce notevolmente nell'adolescenza (con l'aumento dei contatti interpersonali) e si riduce nelle decadi successive, in particolare dopo i 40 anni. Una metanalisi di 89 studi condotti in 28 Paesi europei ha indicato che [24] (Figura 5):

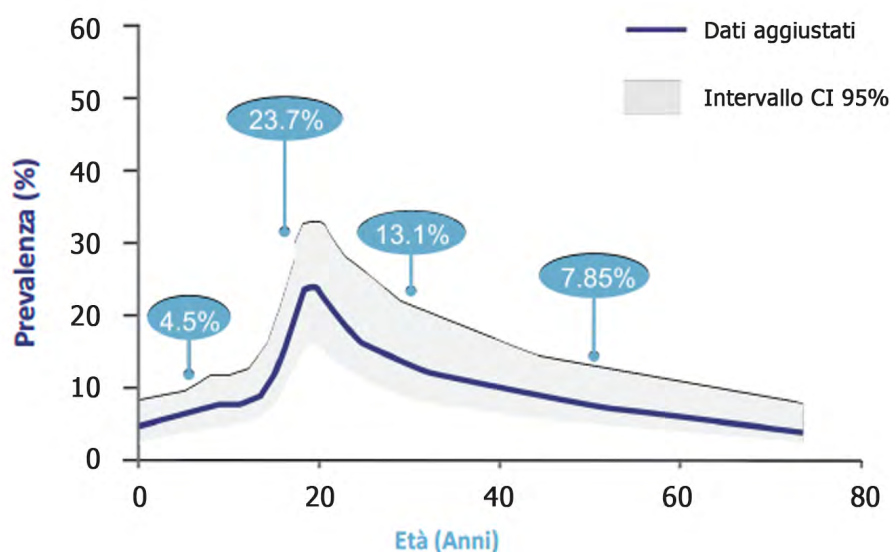
- in regioni endemiche, fino al 10% di adolescenti e adulti sono portatori asintomatici transienti;
- il tasso dei portatori aumenta durante l'infanzia, dal 4,5% nei più piccoli fino al 7,7% nei bambini di 10 anni;
- la prevalenza della condizione di portatore raggiunge il picco intorno ai 19 anni, arrivando al 23,7%, per poi calare al 13,1% a 30 anni e al 7,8% a 50 anni.

Relativamente alle comunità frequentate, è stato osservato che la prevalenza dei soggetti portatori è bassa tra i bambini delle scuole per l'infanzia e della scuola primaria (1,7-2%), cresce nelle scuole secondarie (7,6%) e, sensibilmente, in quelle superiori (18,1%), per diventare massima nelle comunità militari (32,6%) [25].

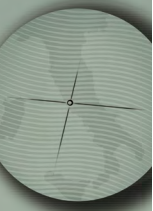
In particolare, uno studio condotto per valutare la diffusione dello stato di portatore prima dell'arruolamento e dopo il congedo in comunità militari finlandesi ha evidenziato un

FIGURA 5

PREVALENZA DELLO STATO DI PORTATORE DI MENINGOCOCCO PER ETÀ







incremento vertiginoso della prevalenza, da meno del 2% al 16% circa [26]. Le comunità militari sono anche i contesti dove più spesso si generano focolai di malattia che, se non prontamente controllati, possono dar luogo a epidemie molto più facilmente degli pneumococchi o di altri batteri capsulati.

### Distribuzione e burden dei diversi sierogruppi

Il burden epidemiologico della MIM è considerato basso, dal momento che l'incidenza è compresa tra 0,5 e 5 casi per 100,000 abitanti. Tuttavia, l'impatto sociosanitario effettivo è tutt'altro che trascurabile, poiché la malattia ha una distribuzione globale, la sua incidenza può considerevolmente aumentare durante le epidemie (fino al 2%) e si associa a una mortalità e a una morbosità rilevanti, specie quando colpisce adolescenti e bambini nei primi anni di vita, in funzione delle caratteristiche del clone batterico coinvolto (iper-virulento o meno) [27]. Inoltre, la letalità della MIM durante le epidemie è risultata tre volte maggiore rispetto ai casi sporadici [28].

La distribuzione dei sierogruppi varia nel tempo, a livello sia globale sia regionale: ciò impedisce di definire programmi di vaccinazione universalmente validi e richiede di ricalibrare le misure preventive in funzione dell'evoluzione della situazione epidemiologica nei diversi contesti. Le epidemie di MIM verificatesi negli ultimi 20 anni sono state sostenute da meningococchi di diversi sierotipi, in differenti aree geografiche, e si sono sviluppate in modo del tutto imprevedibile [27,29,30,31,32,33,34] (Figura 6).

I sierogruppi iniziano a diffondersi in un territorio con un'onda lenta, quindi si estendono ai territori limitrofi veicolati dai movimenti della popolazione. Nel tempo, ciò può portare a cambiamenti dei sierogruppi prevalenti in una determinata area. Per esempio, il sierogruppo W135 è arrivato nell'Africa sub-sahariana (detta "cintura della meningite") dall'Arabia Saudita nel 2000, trasportato da pellegrini di ritorno dalla Mecca. Dopo la sua introduzione, il sierogruppo W135 ha soppiantato il sierogruppo A, predominante nella regione fino a quel momento, per diventare poi endemico anche in Sud Africa e, da qui, diffondersi in America, Europa e Asia.

Un fenomeno analogo di sostituzione regionale del sierogruppo si è verificato in Turchia, sempre in seguito all'epidemia di W135 associata al pellegrinaggio alla Mecca del 2000. In questo caso, il sierogruppo W135 ha soppiantato il sierogruppo C, che era prevalente in quest'area negli anni '90 [35,36].

In Europa, l'incidenza della MIM varia notevolmente nelle diverse fasce d'età: i più colpiti sono i bambini nel 1° anno di vita (8,2 casi per 100.000 abitanti), con un'incidenza che resta elevata fino ai 5 anni (2,5 casi per 100.000 abitanti tra 1-4 anni); l'incidenza si riduce tra 5 e 14 anni (0,53 casi per 100.000 abitanti) per poi risalire nell'adolescenza e nella prima età adulta (0,98 casi per 100.000 abitanti tra 15 e 24 anni); dopo la flessione nelle decadi successive (0,26 casi per 100.000 abitanti tra 25 e 49 anni; 0,36 casi per 100.000 abitanti tra 50 e 64 anni), l'incidenza torna ad aumentare a partire dai 65 anni (0,58 casi per 100.000 abitanti) [37].

FIGURA 6

EPIDEMIE DI MIM A LIVELLO GLOBALE NEL PERIODO 2006-2018 [29,30,31,32,33,34]



FIGURA 7

## INCIDENZA MIM PER SIEROGRUPPI IN EUROPA, 1999-2017

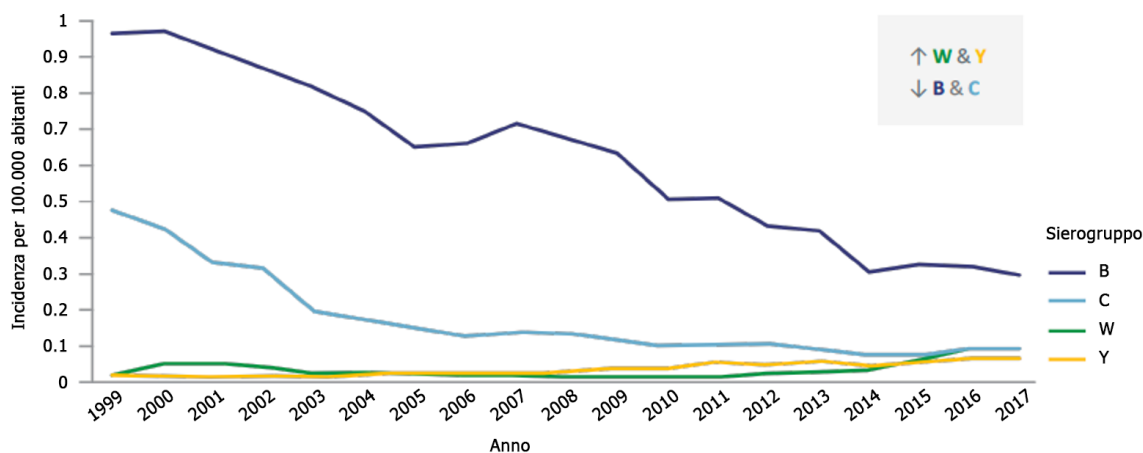
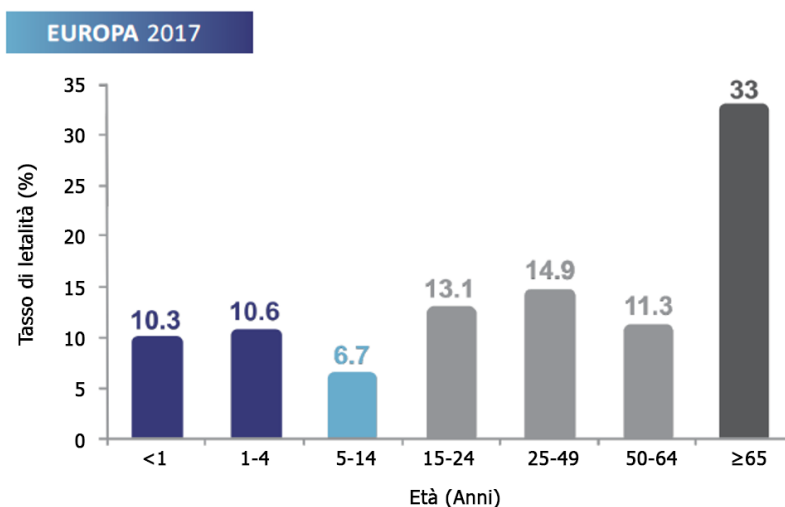


FIGURA 8

## TASSO DI LETALITÀ DELLA MIM PER ETÀ



I dati di prevalenza dei sierogruppi in Europa tra il 1999 e il 2017 indicano che [38] (Figura 7):

- il sierogruppo B resta predominante, soprattutto in età pediatrica, seppur in diminuzione (in particolare, con sensibili flessioni tra il 2000-2005 e tra il 2009 e il 2014);
- la prevalenza del sierogruppo C si è ridotta notevolmente, soprattutto tra il 2000 e il 2006, arrivando ad allinearsi per diffusione nel 2016-2017 ai sierogruppi W e Y, che nel frattempo

si sono diffusi maggiormente;

- la prevalenza dei sierogruppi C, W e Y nel 2017 era complessivamente paragonabile a quella del sierogruppo B.

Analizzando la distribuzione del sierogruppo B rispetto all'insieme dei sierogruppi C, W e Y (così monitorati in considerazione delle tipologie di vaccini anti-meningococcici disponibili), è risultato che, nel 2017, la prevalenza dei sierogruppi C, W e Y nei bambini con meno di 5 anni era pari a circa il 30% di quella del sierogruppo B, diventando invece dominante in

età adulta [39]; dati analoghi sono stati registrati negli Stati Uniti nel periodo 2007-2016 [40].

La letalità della MIM dipende dalle caratteristiche del ceppo di meningococco coinvolto, ma soprattutto da quelle dell'ospite (ragione per la quale sono state identificate categorie di persone a rischio, in cui il vaccino è fortemente raccomandato). I dati europei relativi al 2017 evidenziano un tasso di letalità elevato in tutte le fasce d'età, ma maggiore tra gli adulti rispetto ai bambini e con un picco tra gli over65 anni, dove si arriva al decesso nel 33% dei casi [41] (Figura 8).

Analizzando la letalità per sierogruppo nel 2017, è emerso che, sia in Europa sia negli Stati Uniti, i ceppi più spesso associati a esito infausto erano W e C, caratterizzati da una letalità quasi doppia rispetto ai sierogruppi B e Y [42,43] (Figura 9).

*Sulla base dei dati epidemiologici e clinici disponibili si può affermare che attualmente la MIM, caratterizzata da un tasso di letalità medio del 9-12% a dispetto di un appropriato trattamento antibiotico, è la più grave malattia infettiva prevenibile con la vaccinazione [41].*

## La sorveglianza delle MIM in Italia

Anche come conseguenza dell'epidemia di meningococco verificatasi in Toscana nel

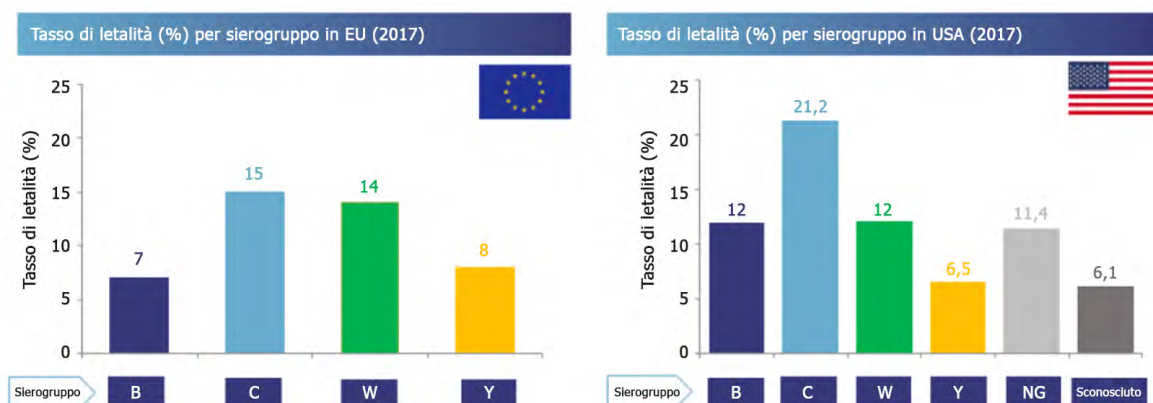
2015-2016, il 9.05.2017 è stata emanata la Circolare ministeriale "Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione", alla quale si è affiancato il "Protocollo per la sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche in Italia" [44].

Il Protocollo ha esortato le Regioni a dotarsi di laboratori di riferimento per la diagnosi delle malattie batteriche invasive e ribadito l'importanza della loro segnalazione, aumentando lo spettro delle malattie batteriche invasive sottoposte a sorveglianza. Dopo la segnalazione del caso, il laboratorio di riferimento regionale emette la diagnosi specifica e trasmette l'informazione sia all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), per la raccolta dei dati nazionali, sia all'European Centre for Diseases Control and prevention (ECDC), per la registrazione a livello europeo, sia all'Azienda Sanitaria territoriale di competenza, al fine di intraprendere appropriate azioni di igiene e profilassi a livello locale.

Purtroppo, a oggi, esiste ancora un certo tasso di sotto-notifica dei casi di MIM [45] ed è necessario che l'attività di sorveglianza venga ulteriormente implementata poiché, anche se il numero dei casi in Italia sembra essersi stabilizzato (circa 200 casi/anno; incidenza 0,3 ogni 100.000 abitanti), i sierogruppi W e Y si stanno diffondendo maggiormente rispetto al passato e vanno strettamente monitorati, anche in considerazione dell'elevata letalità associata [12].

FIGURA 9

### LETALITÀ DELLA MIM PER SIEROGRUPPO IN EUROPA E STATI UNITI





## LA MALATTIA MENINGOCOCCICA NEL BAMBINO

M. Resti

Il neonato-lattante e il bambino sono da sempre considerati i soggetti più esposti e vulnerabili alla malattia da meningococco, che in questa fascia d'età può presentarsi anche con sintomi non classici e difficili da riconoscere.

Mentre negli adulti il quadro clinico della malattia da meningococco è abbastanza stabile, con prevalenza di cefalea (90% dei casi), febbre (80%), vomito (50%) e rigidità nucale (30%) [46,47,48], nei bambini, lo spettro clinico è più ampio e comprende febbre elevata (90%), rigidità nucale (85%), vomito (60-70%), irritabilità (60%), convulsioni (25-30%), sintomi neurologici (12-15%) e sonnolenza (10%). In alcuni casi, l'irritabilità può essere l'unico sintomo presente [49].

Nei neonati-lattanti, i sintomi sono ancora più variabili con instabilità termica (60%; ma solo nel 45% dei casi prima del 3° mese di vita), irritabilità (60%), anoressia e vomito (55%), convulsioni (45%), distress (35%), apnea (30%), diarrea (22% circa), fontanella tesa (22% circa; ma solo nel 3% dei casi prima del 3° mese di vita) e rigidità nucale (30%) [50,51].

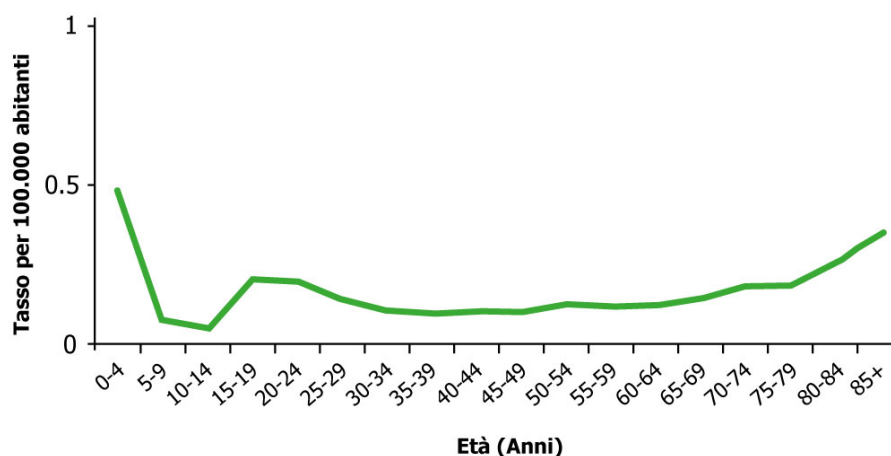
L'analisi della casistica toscana delle meningiti batteriche in età pediatrica (0-18 anni), aggiornata al 1.03.2021 [52], ha evidenziato che nel 49% dei casi l'agente patogeno responsabile è *N. meningitidis*, seguito dallo pneumococco (27%).

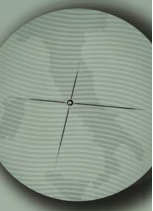
I primi 9-12 mesi di vita rappresentano in assoluto il periodo a maggior rischio per la MIM perché il bambino non presenta alcuna difesa adeguata nei confronti del meningococco, che può quindi facilmente determinare infezioni invasive. Un secondo picco si osserva in età adolescenziale, principalmente a causa del maggior numero di contatti interpersonali e delle molteplici occasioni di contagio [53] (Figura 10).

Uno studio condotto in 237 scuole australiane su 24.269 studenti di 10-11 anni e 10.220 studenti di 12 anni ha rilevato che la frequenza dello stato di portatore del meningococco B a 12 mesi dalla vaccinazione era pari a 2,55% (326 su 12.746) tra i vaccinati e a 2,52% (291 su 11.523) tra i non vaccinati [54]. Ciò significa che la vaccinazione è efficace nel proteggere dalla malattia da meningococco chi si vaccina, ma non evita lo stato di portatore né la possibilità di contagio, quindi non porta a una copertura di gregge. Lo stesso studio ha evidenziato che il passaggio dai 10 ai 12 anni, con il tipico incremento della socializzazione, costituisce il principale fattore di rischio per lo stato di portatore del meningococco [54].

FIGURA 10

INCIDENZA DELLA MIM PER ETÀ NEGLI STATI UNITI, 2010-2019





Che i contatti interumani giochino un ruolo chiave nello sviluppo di focolai lo dimostra il fatto che l'epidemia di MIM verificatasi in Toscana nel 2016 si è distribuita principalmente lungo la valle dell'Arno: la zona più densamente popolata della Regione. D'altro canto, l'alto numero di diagnosi di meningite effettuate in quell'occasione non è dipeso soltanto dall'elevata diffusione della malattia, ma anche dal cambiamento delle tecniche di laboratorio utilizzate. In particolare, l'introduzione della rtPCR ha permesso di aumentare notevolmente la sensibilità di rilevamento del meningococco rispetto alla coltura tradizionale: di 3,6 volte nel sangue e di 2,7 volte nel liquor [45,55].

La maggioranza dei casi di MIM diagnosticati in Toscana tra il 2015 e il 2 Marzo 2021 è stata indotta dal meningococco C (83/132), associato a una mortalità del 20,5%; soltanto 6/132 casi sono stati indotti dal meningococco W, associato a una mortalità del 16,7%; 38/132 casi sono stati indotti dal meningococco B, associato a una mortalità del 5,3% [52]. Gli sforzi compiuti a livello regionale per implementare la vaccinazione antimeningococcica hanno permesso di contrastare efficacemente la diffusione della malattia.

### Principali sierogruppi responsabili di MIM in età pediatrica

Come evidenziano i dati sulla distribuzione

dei sierogruppi responsabili della MIM raccolti a livello nazionale, il meningococco B è l'agente patogeno prevalente nei primi mesi/anni di vita, mentre nella seconda infanzia e nell'adolescenza, così come in età adulta, diventano predominati altri sierogruppi [44]. Ciò implica che la vaccinazione in età pediatrica e nelle fasi della vita successive non può focalizzarsi sulla copertura verso un singolo sierogruppo, ma deve essere a più largo spettro, per offrire una maggiore protezione nei confronti di tutti i sierogruppi più diffusi.

I dati di sorveglianza europei confermano un andamento analogo nella distribuzione dei diversi sierogruppi responsabili di MIM nelle varie fasce d'età [42] (Figura 11).

Negli ultimi anni, a livello europeo, è stato registrato un incremento della diffusione del sierogruppo W (dall'11,4% al 18,5% nel periodo 2015-2018) e, in misura minore, del sierogruppo Y (dal 10,43% al 12,00%) [42]; un andamento analogo è stato registrato in Italia e in molti altri Paesi del mondo [12,56].

A fronte di dati che indicano un preoccupante aumento del sierogruppo W e della sua variante più temibile CC 11 in numerosi Paesi europei, è necessaria una revisione dei protocolli vaccinali che tenga conto dell'andamento della situazione epidemiologica di ciascun Paese [57] (Figura 12).

FIGURA 11

DISTRIBUZIONE DEI SIEROGRUPPI RESPONSABILI DI CASI CONFERMATI DI MIM IN EUROPA, 2017

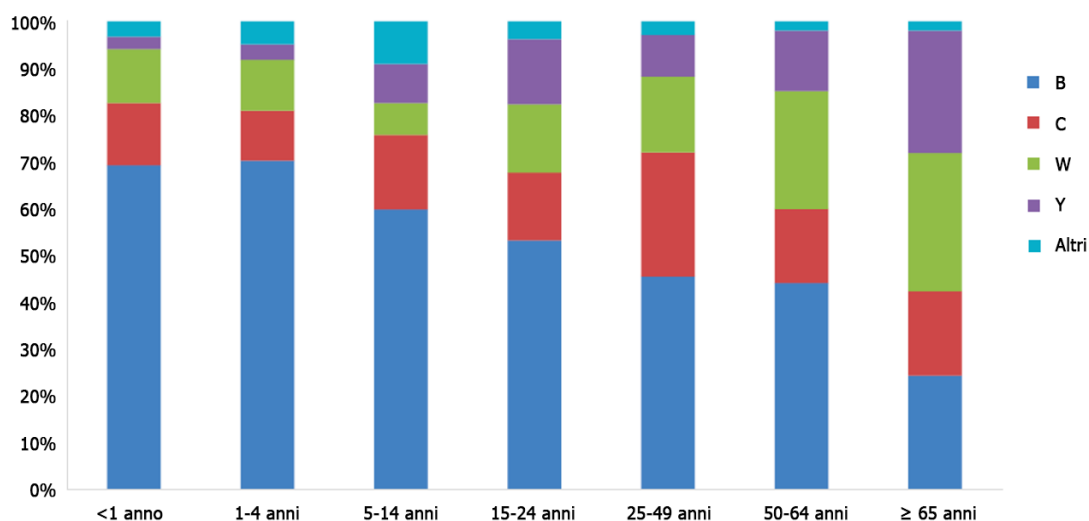
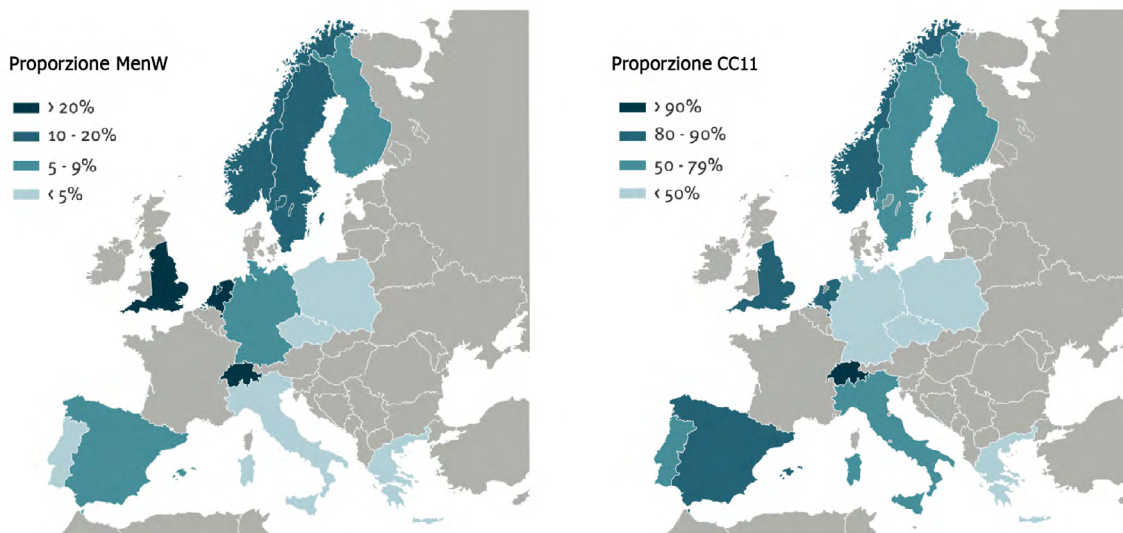


FIGURA 12

PERCENTUALE DI CASI DI MIM DA MEN W IN 13 PAESI EUROPEI, 2013-2017



### Polimorfismi genetici e patogenicità

La virulenza di *N. meningitidis* non dipende soltanto dalla capsula polisaccaridica, ma anche da polimorfismi in alcuni geni costitutivi indispensabili per la sopravvivenza del batterio. In particolare, con rtPCR sono stati identificati 7 "housekeeping genes" (abcZ, adk, aroE, fumC, gdh, pdhC, pgm), nei quali il cambiamento di alcuni nucleotidi si traduce in fenotipi caratterizzati da un diverso potenziale patogeno e da una virulenza variabile (entrambi spesso aumentati, come nel caso del CC 11) [58].

L'analisi con rtPCR di 130 casi dell'outbreak toscano nel periodo 2015-2017 (soltanto 1/3 dei quali positivi in coltura) ha portato a evidenziare 83 pazienti con malattia da meningococco C, di cui 68 infettati da CC 11 altamente virulento e 2 da CC 2780 poco virulento.

Sempre i dati toscani relativi a 132 casi di MIM registrati nel periodo 2015-2020 indicano che, dopo l'estesa vaccinazione di adolescenti e adulti con Men C (1,2 milioni di vaccinati tra 11 e 45 anni a partire dal 2015), i casi dovuti al meningococco C CC11 sono crollati (2 soli casi negli ultimi 2 anni), mentre sono aumentanti i casi dovuti al meningococco B CC162, meno aggressivo, e stanno aumentando leggermente quelli dovuti al meningococco W, anche nella

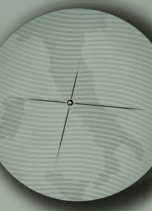
variante CC 11. I dati europei sono in linea con questo andamento [57].

Oltre alla maggiore diffusione del meningococco W in Italia e in Europa, un elemento di preoccupazione viene dal riscontro di un aumento della resistenza alla penicillina (finora, molto rara) da parte di meningococchi di questo sierogruppo. La prima segnalazione si è avuta in Australia e, recentemente, la resistenza alla penicillina da parte di Men W è stata riscontrata anche nel Regno Unito. La resistenza osservata non è legata alla produzione di betalattamasi da parte del meningococco, ma ad alterazioni nel gene che codifica il recettore che lega la penicillina [58].

### LA MALATTIA MENINGOCOCCICA NELL'ADULTO

#### *C. Tascini*

La MIM può essere difficile da diagnosticare per un medico che la incontra per la prima volta, tanto nel bambino quanto nell'adulto, soprattutto quando non sono presenti segnali di meningite. I primi sintomi (febbre a esordio improvviso, mal di testa, mal di gola ecc.) possono essere



confusi con altre malattie infettive respiratorie più comuni, mentre le manifestazioni cutanee caratteristiche della sepsi meningococcica (macule, maculo-papule, orticaria, petecchie, porpora ed ecchimosi, con possibile rapida progressione a porpora fulminante) possono non essere riconosciute se non sono mai state osservate in precedenza [60].

### Criticità diagnostiche e terapeutiche della MIM

L'esperienza nella gestione della MIM del Centro al quale si rivolge il paziente può fare la differenza in termini di esito. Uno studio francese, che ha esaminato lo spettro clinico e gli outcomes a breve termine della porpora fulminante dell'adulto in 306 pazienti con MIM raccolti nell'arco di 17 anni, ha evidenziato una mortalità del 41,2% e, nel 58,8% dei sopravvissuti, un tasso di amputazioni del 28,3%, con pesanti ricadute sulla vita successiva dei pazienti [61]. Dallo stesso studio è emerso che nei Centri clinici che avevano trattato  $\geq 4$  pazienti con porpora fulminante la mortalità a 30 giorni, dopo amputazioni, era dimezzata rispetto a quella dei Centri con minore esperienza (HR 0,45;  $p=0,028$ ) [61].

L'esperienza maturata all'Ospedale Cotugno di Napoli ha permesso di comprendere che nella MIM i livelli di D-dimero sono determinanti ai fini prognostici: se all'ingresso il paziente presenta valori inferiori a 500 ng/ml, molto probabilmente non andrà incontro a ulteriori complicanze, mentre valori di D-dimero molto elevati, oltre 7.000 ng/ml, sembrano predire un aumento della mortalità, da meno del 10% a oltre il 25% [62].

Come evidenziato dall'analisi del Registro nazionale olandese delle meningiti, contrastare l'infiammazione è un aspetto prioritario nei pazienti con MIM: somministrare desametasone in aggiunta all'antibiototerapia permette di salvare un paziente su 10 (NNT 1:10) e di ridurre la mortalità dal 15% al 7%; nel caso delle infezioni invasive da pneumococco, il NNT è 1:4 e la mortalità diminuisce dal 34% al 14% [63].

L'esperienza fiorentina su 20 pazienti infettati da meningococco C CC11, durante l'epidemia 2015-2016, ha indicato che, in caso

di porpora fulminante, la mortalità sale dal 35% (7/20 casi) al 77% (7/9 casi) [64]. Questo dato sconcerta perché è del tutto sovrapponibile alla mortalità rilevata nel 1913 (70%), quando la porpora fulminante è stata descritta per la prima volta. Da allora, la medicina è evoluta in modo impressionante, dall'introduzione degli antibiotici allo sviluppo di Unità di Terapia Intensiva (UTI) avanzate, ma gli strumenti a disposizione ancora non bastano per contrastare efficacemente la MIM, che deve, quindi, essere il più possibile prevenuta attraverso la vaccinazione.

L'esperienza toscana sui pazienti infettati da meningococco C CC11 durante l'epidemia 2015-2016 ha indicato che se il paziente con sepsi meningococcica accede in prima istanza a Centri clinici universitari di terzo livello e riceve un tempestivo e adeguato trattamento, la mortalità e le sequele della MIM si riducono rispetto all'accesso iniziale in Centri clinici con minore esperienza. Una conferma del fatto che le capacità diagnostiche e le scelte terapeutiche iniziali sono cruciali e non scontate [65].

Nonostante in Italia si sia registrato un aumento delle resistenze alla penicillina, la terapia antibiotica della sepsi meningococcica è abbastanza semplice e efficace: di norma, si ottiene una buona risposta alle cefalosporine. Un aspetto fondamentale è somministrare antibiotici non-litici, che non aumentano la risposta infiammatoria, e somministrare anche cortisone per via endovenosa (iv).

Secondo le linee guida europee per il trattamento delle meningiti, il cortisone somministrato inizialmente dovrebbe essere sospeso dopo la conferma diagnostica di malattia da meningococco [66]. Tuttavia, nella pratica clinica olandese, nella coorte di pazienti con MIM 2006-2011, il desametasone iv è stato somministrato nel 90% dei casi con rash cutaneo, ottenendo tendenziali benefici in termini di riduzione della mortalità [67].

Studi in modelli animali di MIM hanno evidenziato che somministrare soltanto l'antibiotico si associa a una maggiore mortalità rispetto alla terapia con antibiotico + corticosteroide e che gli antibiotici non-batteriolitici, come rifampicina, sono preferibili [68]. Su queste basi, il protocollo ipotizzato all'ospedale Cotugno di Napoli per i pazienti

con MIM prevede la somministrazione di desametasone + rifampicina, seguita da betalattamici dopo un periodo di latenza, per contrastare la risposta infiammatoria abnorme.

Anche la tempestività con cui si avvia il trattamento è determinante. Uno studio retrospettivo francese condotto su 23 pazienti con meningite da *S. pneumoniae* ricoverati in UTI ha indicato che la somministrazione di rifampicina nelle prime 24 ore dall'ammissione ha un'influenza positiva sulla mortalità rispetto a somministrazioni più tardive [69]. Un esito analogo è stato ottenuto nel caso dell'avvio più o meno tempestivo dell'antibiotico terapia in modelli animali di meningite batterica [68] (Figura 13).

Un'ulteriore opzione terapeutica contempla l'infusione di immunoglobuline Ig-GAM. Già negli anni '90, l'esperienza del *Liverpool Children Hospital* sull'impiego di Ig-GAM in grado di legare il lipopolissacaride nei pazienti con sepsi meningococcica fulminante aveva indicato che la terapia con colistina 2 mg/kg + Ig-GAM 5 ml/kg ogni 12 ore (0,25 mg/kg/die) per 2 giorni permetteva di aumentare la sopravvivenza dal 28% (6/21 controlli storici) al 72% (8/11 pazienti) [70].

L'analisi retrospettiva dei dati raccolti tra i pazienti dell'epidemia toscana 2015-2016 e quelli trattati all'Ospedale Cotugno di Napoli con Ig-GAM ha permesso di verificare che questa terapia permette di ridurre l'outcome composito comprendente mortalità o amputazione o deficit

neurologico, proponendosi come possibile mezzo aggiuntivo per contrastare la MIM [71] (Figura 14).

## Il meningococco in Regione Campania

I numeri dei pazienti con MIM trattati all'Ospedale Cotugno (29 nel 2016; 18 nel 2017; 19 nel 2018) indicano che il meningococco in Campania è un problema di salute pubblica che non può essere sottovalutato, anche in considerazione dell'elevata densità abitativa di alcune zone.

Tra i pazienti della coorte 2016, sono compresi una bambina di 12 mesi con infezione da meningococco W CC11, deceduta, e lo zio arrivato all'osservazione all'Ospedale di Ischia con sintomi limitati a febbre e diarrea (senza petecchie né meningite), deceduto un mese dopo, nonostante fosse stato sottoposto a profilassi in occasione del riscontro di MIM nella nipotina: evidentemente, il meningococco stava circolando molto nella comunità e il paziente è stato reinfettato.

È importante sottolineare che il meningococco W induce segni e sintomi differenti da altri sierogruppi: determina meno porpora e meno meningite e più disturbi intestinali (diarrea, dolore addominale) e respiratori (tosse, difficoltà respiratorie, mal di gola). Di solito, è il laboratorio a rilevare il batterio e a segnalarlo al medico, che difficilmente riesce a sospettarlo sulla base delle manifestazioni cliniche [72].

FIGURA 13

IMPATTO DELLA PRECOCITÀ D'AVVIO DELL'ANTIBIOTICOTERAPIA E DELL'AGGIUNTA DI CORTICOSTEROIDI SULLA MORTALITÀ DA MENINGITE, IN MODELLI ANIMALI

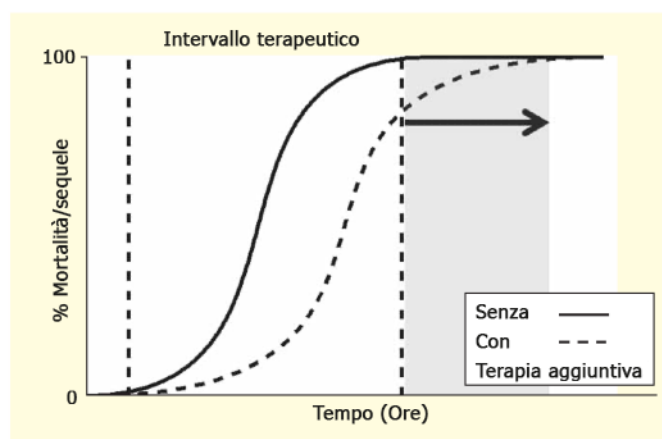
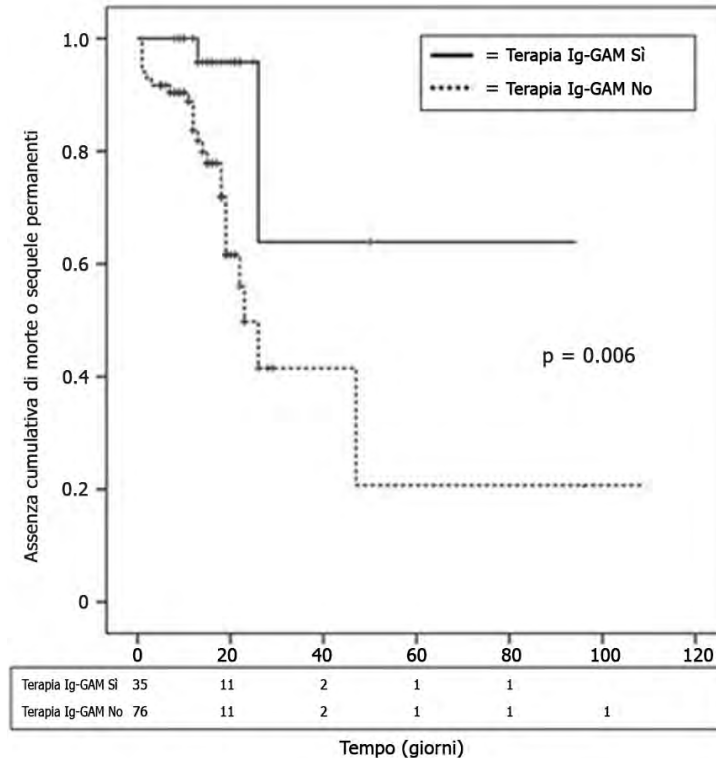




FIGURA 14

MORTALITÀ E SEQUELE PERMANENTI DA MIM IN PAZIENTI TRATTATI ± IG-GAM



Dopo il 2° caso di malattia da meningococco W, a Ischia è stato sviluppato un modello di contenimento dell'infezione basato su screening e profilassi di tutti i contatti stretti, informazione della popolazione sulla malattia e vaccinazione "ad anello". Questa strategia ha portato all'immunizzazione di circa 7.000 residenti nei Comuni della montagna e ha permesso di non avere ulteriori casi di MIM sull'isola.

*I vaccini contro il meningococco sono efficaci, sicuri e con pochi effetti collaterali; offrono una protezione variabile, ma abbastanza duratura, maggiore per i nuovi vaccini rispetto al passato. I bambini sono i primi destinatari della vaccinazione antimeningococcica, che dovrebbe essere però offerta maggiormente anche ad alcune categorie di adulti, tenuto conto della situazione epidemiologica e di fattori di rischio specifici per la MIM.*

## CASI CLINICI

### CASO CLINICO 1 (M. RESTI)

Firenze, 6 Gennaio 2015

Lapo, 7 anni

Il bambino presenta rialzo termico, astenia, cefalea e un episodio di vomito, da 24 ore.

Viene condotto al DEA per comparsa di febbre elevata e petecchie al volto e agli arti.

#### Esame obiettivo

- Temperatura 39,4°C
- SpO2 97%,
- PA 93/53 mmHg
- FC 146 bpm

Il bambino è in condizioni generali buone, orientato e vigile.

Obiettività toracica e addominale nella norma.

Segni meningei negativi.

Petecchie in aumento durante l'osservazione.

Anamnesi

- Nulla di rilevante all'anamnesi familiare e patologica remota
- Eseguite tutte le vaccinazioni previste dal Calendario regionale tra cui: **vaccino anti-meningococco C a 13 mesi**

Esami ematici

- Emocromo: GB 18.520/ $\mu$ l, N 93,3%, L 2,9%
- PCR 16,4 mg/dl
- Azotemia 50 mg/dl
- Creatinina 0,71 mg/dl
- PT 47%, aPTT 33 s, INR 1,59 U, AT III 77%
- Fibrinogeno 454 mg/dl, D-dimero 2.649 ng/ml
- Elettroliti e transaminasi nella norma

Evoluzione

- Rapido peggioramento delle condizioni cliniche e incremento delle petecchie
- Sepsi

Test eseguiti

- rtPCR per la ricerca del meningococco: positiva su sangue
- Caratterizzazione di meningococco C

Esito

Gradualmente la situazione clinica si stabilizza, fino a una positiva conclusione.

Nota:

*Il riscontro di MIM in soggetti vaccinati, con MenB e/o MenC, non è raro e deve indurre a riconsiderare le tempistiche dei richiami. La memoria immunologica indotta dal vaccino è presente e la risposta booster si verifica nell'arco di 5-8 giorni, ma in caso di MIM non si può attendere così a lungo: l'esperienza del Regno Unito nel periodo 2015-2018 indica che l'85% dei decessi avviene nelle prime 24 ore dall'esordio dei sintomi [100].*

CASO CLINICO 2 (M. RESTI)

Firenze, 22 Febbraio 2018

Bambino senza precedenti problemi di salute rilevanti, in regola con le vaccinazioni pediatriche previste: esavalente 3 dosi + richiamo DTP-polio; anti-pneumococco 13-valente 3 dosi; MPR 2 dosi (ha avuto la

varicella); **Men B 2 dosi nel 2015; Men C 1 dose + richiamo nel 2017.**

Il 21 Febbraio compaiono febbre, dolori muscolari, vomito e petecchie sul dorso. Viene condotto al DEA abbattuto, ma condizioni generali discrete. Sono presenti febbre alta e petecchie a volto dorso e arti, in assenza di segni di meningismo.

Esami ematochimici

- GB 16.370, N 91% (leucocitosi neutrofila)
- PCR: 10,7 mg/dl; 28,5 mg/dl; nella norma
- Parametri di coagulazione, transaminasi, funzionalità renale, elettroliti nella norma

Test eseguiti

- rtPCR per la ricerca del meningococco: positiva su sangue
- Caratterizzazione di meningococco B

Esito

- Condizioni cliniche mai gravi
- Rapida evoluzione positiva

Nota:

*L'analisi con rtPCR permette un riconoscimento tempestivo del meningococco nel sangue o nel liquor e la rapidità con cui ottiene la positività al test è un indicatore indiretto della carica batterica presente (maggiore è la quantità di meningococco nel campione e minore è il numero di cicli di amplificazione necessari per raggiungere la soglia di positività). Per lo pneumococco, la correlazione tra livello di carica batterica (dedotta da rtPCR) e prognosi della malattia è stata verificata sia nel sangue sia nel liquor; nel caso del meningococco, la correlazione è stata verificata soltanto nel sangue (la malattia da meningococco porta a decesso soprattutto a causa della sepsi).*

CASO CLINICO 3 (C. TASCINI)

11 Febbraio 2018

Donna, 21 anni

La donna, in buona salute generale e madre di una bambina di 2 anni in buona salute, sviluppa brividi e febbre; assume tachipirina.

Poco dopo, insorgono dolore intenso al dito medio della mano destra, con 2a e 3a falange fredde e bianche, e alcune macchie sul corpo.

Alle ore 18.00, viene effettuato l'accesso

in Pronto soccorso di un Centro periferico, in provincia di Napoli.

#### Esame obiettivo

- SAT 96%
- PA 100/60 mmHg
- FC 90 bmp
- FR 20/min

#### Evoluzione

- Durante la permanenza in PS, compaiono numerose lesioni tipo porpora agli arti superiori e inferiori
- Febbre elevata persistente
- Dopo valutazione, viene consigliato doppler arterioso e venoso agli arti superiori
- **La paziente viene dimessa senza ulteriori indagini**

Alle 2.00 am del 12 Febbraio, la paziente accede all'Ospedale Cardarelli di Napoli (dove in postazione di guardia erano appese foto di porpora fulminante).

In PS, le lesioni vengono riconosciute come dovute a porpora fulminante e la paziente viene inviata all'Ospedale Cotugno di Napoli, dove accede 12 ore dopo la valutazione precedente.

#### All'Ospedale Cotugno

- Ricovero in UTI
- Sedazione e intubazione
- Terapia medica con: desametasone, rifampicina, ceftriaxone 2 g, Ig-AM 5 ml/kg in infusione continua per i primi 3 giorni.

#### Test eseguiti

- Rachicentesi con film array positiva per meningococco
- Sierotipo molecolare: gruppo C
- Ceppo inviato all'ISS: C St type 11, P1.5,-1.,10-8:F3-6 (stesso ceppo dell'epidemia toscana)

#### Esito

- Amputazione del primo dito colpito
- Innesti cutanei per recuperare le altre lesioni, in particolare agli arti inferiori

#### Nota:

*Le malattie rare iper-acute vengono diagnosticate soltanto se il medico le conosce e le ha già osservate in precedenza. È indispensabile migliorare la cultura sulla MIM*

*poiché ciò può fare un'enorme differenza in termini di esito clinico.*

*La sepsi meningococcica non può essere trattata in reparto, ma è necessario il trasferimento in UTI, con intubazione. Per il trattamento è necessaria la terapia antibiotica con antibiotici non-batteriolitici e betalattamici, con aggiunta di corticosteroidi iv e infusione di Ig-AM per controllare l'infiammazione massiva.*

### CASO CLINICO 4 (C. TASCINI)

*Pisa, 2018*

*Bambino, 5 anni*

Arriva all'osservazione con petecchie agli arti inferiori, che aumentano notevolmente nell'arco di poche ore. **Non vaccinato contro il meningococco.**

#### I test evidenziano:

- *N. meningitidis* gruppo C, ST Type 11, ceppo toscano
- Endotossina 1
- PCT 80 ng/ml

#### Esito

- In arresto cardiaco, dopo terapia con cortisone e antibiotico.

### CASO CLINICO 5 (C. TASCINI)

*Pisa, 2018*

*Bambino, 12 mesi*

**Non vaccinata contro il meningococco.**

#### I test evidenziano:

- *N. meningitidis* gruppo C, ST Type 11, ceppo toscano
- Endotossina 1,2
- PCT 100 ng/ml

#### Esito

- Deceduta, dopo avvio della terapia con cortisone e antibiotico.

#### Nota:

*La procalcitonina (PCT) è un indicatore dell'invasione batterica dei tessuti: i valori normali sono <0,25 ng/ml.*



**CASO CLINICO 6-7 (C. TASCINI)***Pisa, 2018***Bambino, 13 anni**

Il bambino arriva in coma all'Ospedale Cotugno di Napoli, con rigidità nucale e febbre, ma nessuna petecchia (quadro clinico tipico di meningite).

- Ricovero in UTI immediato: si programma prelievo del liquor

**Fratello, 11 anni**

Arriva all'Ospedale Cotugno alcune ore dopo il fratello, con febbre, senza segni neurologici.

- Esame obiettivo torace, addome, cuore negativo; rigidità nucale assente
- Al bambino non vengono tolte le calze: ciò impedisce di rilevare una piccola lesione sul dorso del piede, indicativa di sepsi meningococcica
- **Il bambino viene dimesso con terapia domiciliare**

Dopo 2 ore, il paziente accede nuovamente in PS con numerose petecchie.

***I test evidenziano:***

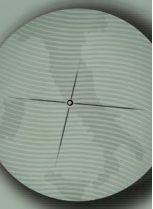
- Infezione da *N. meningitidis* gruppo Y in entrambi i fratelli
- Nel paziente di 13 anni, il batterio viene isolato soltanto dal liquor
- Nel fratello di 11 anni, il batterio viene isolato soltanto dal sangue

***Nota:***

*Sia nei bambini sia negli adulti, la sepsi meningococcica, se non prontamente trattata in UTI, si associa a una mortalità del 70-80%, spesso nell'arco di 24 ore; la meningite è più gestibile e si associa a una mortalità del 10% circa.*

*Il tipo di malattia che si instaura non dipende soltanto dal meningococco, ma anche dalla risposta dell'organismo, che può essere molto diversa anche in soggetti immunologicamente simili come due fratelli. Alcuni Autori ritengono che la diversa risposta immunitaria a *N. meningitidis* (e a *S. pneumoniae*) possa essere legata a polimorfismi nei Toll-Like Receptors-2 (TLR-2) e nei CD14, da cui dipende la risposta innata [101].*





QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## 2. La profilassi vaccinale

### IL NUOVO VACCINO ANTIMENINGOCOCCICO QUADRIVALENTE CONIUGATO DI SANOFI PASTEUR

C. Azzari

Disporre di un nuovo vaccino, sicuro ed efficace, in grado di proteggere da una malattia drammatica per l'elevata mortalità e le pesanti sequele fisiche e psicologiche che può comportare in chi la supera, come la MIM, è indiscutibilmente vantaggioso poiché offre un'arma aggiuntiva per evitarla e prevenire notevoli sofferenze.

Il vaccino tetravalente Men ACYW-TT (MenQuadfi®), sviluppato da Sanofi Pasteur contiene 10 µg di ciascun antigene Men A, Men C, Men W, Men Y (quantità circa doppia per ciascun sierotipo rispetto ai vaccini tetravalenti già in commercio), coniugati con tossoide tetanico (TT), ed è stato autorizzato in Europa per l'impiego in soggetti di età ≥12 mesi [73].

Il vaccino Men ACYW-TT deve essere somministrato in singola dose (0,5 ml), per via intramuscolare, prelevato da fiala pronta all'uso;

la necessità di eventuali richiami (con singola dose di 0,5 ml) deve essere stabilita in base all'età e alla situazione epidemiologica [73]. Men ACYW-TT può essere co-somministrato con altri vaccini (in siti di iniezione distinti, preferibilmente negli arti controlaterali), come segue: 1) da 12 a 23 mesi di vita, con vaccini contro: morbillo, parotite, rosolia e varicella, DTP, DTP-HBV-Polio-Hib, pneumococcico 13-valente; 2) da 10 a 17 anni d'età, con vaccini contro: DTaP, HPV [73].

L'autorizzazione dell'*European Medicine Agency* (EMA) di Men ACYW-TT si è basata sui risultati favorevoli ottenuti in 7 studi clinici controllati registrativi, nell'ambito dei quali il nuovo vaccino è stato confrontato con altri vaccini tetravalenti anti-meningococco in uso da tempo, ossia [73]:

- MCV4-TT; Nimenrix®
- MCV4-CRM; Menveo®
- MCV4-DT; Menactra®
- MPSV4; Menomune®

Negli studi registrativi, le prestazioni del vaccino Men ACYW-TT sono state valutate in soggetti di diverse fasce d'età e, in bambini e adolescenti, anche in caso di co-somministrazione con altri vaccini [73,74,75, 76,77,78,79,80,81,82,83] (Box 1).

#### BOX 1

#### STUDI REGISTRATIVI DI MEN ACYW-TT IN SOGGETTI DI DIVERSE FASCE D'ETÀ

##### *Bambini 12-23 mesi d'età*

- **Immunogenicità/sicurezza vs Nimenrix**; dose singola - Studio MET54 [74]
- **Non-inferiorità vs Nimenrix**; dose singola - Studio MET51 [75]
- **Immunogenicità/sicurezza in co-somministrazione con MPR, V, PCV13, DTaP-IPV-HB-Hib**; dose singola - Studio MET57 [76,77]

##### *Bambini 2-9 anni*

- **Immunogenicità/sicurezza vs Menveo**; dose singola - Studio MET35 [78]

##### *Adolescenti 10-17 anni*

- **Non-inferiorità vs Menveo in co-somministrazione**

##### **con Tdap, HPV4** - Studio MET50 [79]

##### *Adulti ≥15 anni, inizialmente vaccinati con MCV4*

- **Non-inferiorità vs MenACWY-DT (Menactra)**; dose di richiamo - Studio MET56 [80]

##### *Adulti 10-55 anni*

- **Non-inferiorità vs MenACWY-DT (Menactra)**; dose singola - Studio MET43 [81]

##### *Adulti ≥56 anni*

- **Immunogenicità/sicurezza vs MPSV4 (polisaccaridico Menomune)**; dose singola - Studio MET44 [82]
- **Non-inferiorità vs MPSV4**; dose singola - Studio MET49 [83]

## Sierorisposta a Men ACYW-TT

I risultati degli studi registrativi hanno indicato che la risposta al vaccino Men ACYW-TT è eccezionalmente elevata verso tutti i sierogruppi contenuti, in soggetti di tutte le fasce d'età:

- bambini 12-23 mesi d'età, naïves al vaccino meningococcico: non-inferiorità dimostrata per tutti i sierogruppi e percentuale più elevata di soggetti che raggiungono la sieroprotezione nei confronti del sierogruppo C [84,85] (Figura 15).
- bambini 2-9 anni, naïves al vaccino meningococcico: non-inferiorità dimostrata per tutti i sierogruppi e percentuale più elevata di bambini che raggiungono la sierorisposta nei confronti dei sierogruppi C, W e Y [78,86,87] (Figura 16).
- adolescenti 10-17 anni, naïves al vaccino meningococcico: non-inferiorità dimostrata per tutti i sierogruppi e percentuale più elevata di soggetti che raggiungono la sierorisposta nei confronti di tutti e quattro i sierogruppi [79,88,89] (Figura 17).

FIGURA 15

### SIEROPROTEZIONE DA MEN ACYW-TT IN BAMBINI NAÏVES, 12-23 MESI D'ETÀ

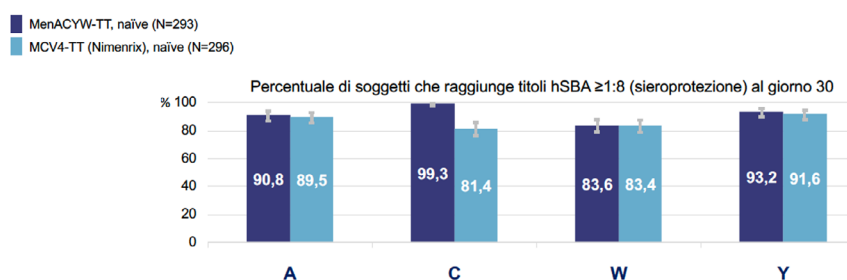


FIGURA 16

### SIERORISPOSTA A MEN ACYW-TT IN BAMBINI NAÏVES, 2-9 ANNI D'ETÀ

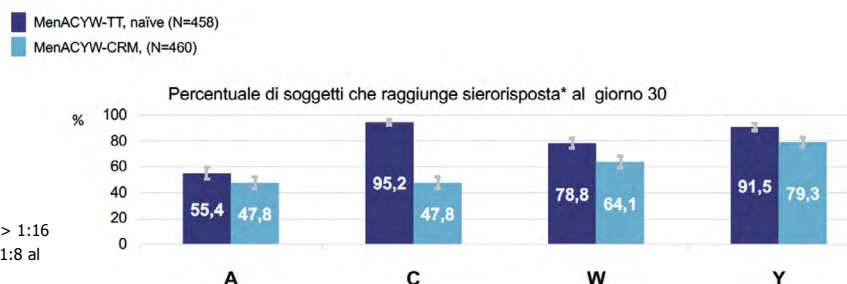
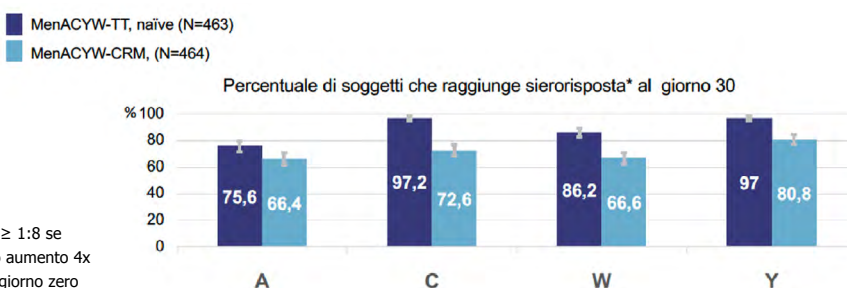


FIGURA 17

### SIERORISPOSTA A MEN ACYW-TT IN ADOLESCENTI NAÏVES, 10-17 ANNI D'ETÀ



- adolescenti e adulti tra 10 e 55 anni, naïves al vaccino meningococcico: non-inferiorità dimostrata per tutti i sierogruppi e percentuale più elevata di soggetti che raggiungono la sierorisposta nei confronti di tutti e quattro i sierogruppi [81] (Figura 18).
- adulti  $\geq 56$  anni, naïves al vaccino meningococcico: non-inferiorità dimostrata per tutti i sierogruppi e percentuale più elevata di soggetti che raggiungono la sierorisposta nei confronti di tutti e quattro i sierogruppi [83,92] (Figura 19).

La differente sierorisposta determinata dal vaccino Men ACYW-TT vs altri vaccini già in uso nei confronti del sierogruppo C è stata significativa in tutte le fasce d'età, compresi adulti e anziani.

I titoli anticorpali raggiunti in bambini tra 12 e 23 mesi di vita sono risultati paragonabili dopo vaccinazione con Men ACYW-TT vs altri vaccini già in uso per i sierogruppi A, W e Y e maggiori nel caso del sierogruppo C, nei

confronti del quale il vaccino Men ACYW-TT conferisce una protezione particolarmente elevata [75,84,85] (Figura 20).

### Safety di Men ACYW-TT

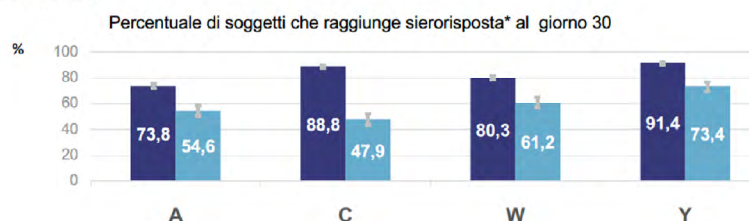
Più che nel caso dei farmaci, quando si tratta di vaccini la sicurezza è un elemento di primario interesse sia per chi deve assumerli sia, soprattutto, per i genitori che devono farli somministrare ai propri figli. In generale, i tassi di reazioni avverse ed effetti indesiderati associati alla somministrazione di vaccini antimeningococcici sono tra i più bassi nel contesto di tutti i vaccini in uso per la profilassi delle malattie prevenibili.

Nello specifico del vaccino Men ACYW-TT, i dati di sicurezza ottenuti dall'insieme degli studi registrativi indicano che si tratta di un preparato molto sicuro, con un tasso estremamente basso di eventi avversi gravi (non necessariamente correlati al vaccino) e reazioni locali e sistemiche limitate, in tutte le fasce d'età [74,93,94] (Figura 21).

FIGURA 18

#### SIERORISPOSTA A MEN ACYW-TT IN ADOLESCENTI E ADULTI NAÏVE, 10-55 ANNI D'ETÀ

■ MenACYW-TT (N=2508)  
■ MenACYW-DT (N=593)

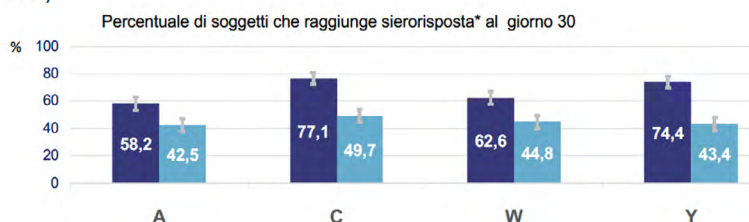


\*Sierorisposta = titolo  $\geq 1:16$  se titolo al basale  $< 1:8$  o aumento 4x titolo se titoli  $> 1:8$  al giorno zero

FIGURA 19

#### SIERORISPOSTA A MEN ACYW-TT IN ADULTI NAÏVES, $\geq 56$ ANNI D'ETÀ

■ MenACYW-TT (N=433)  
■ MPSV4 (N=431)



\*Sierorisposta = titolo  $\geq 1:16$  se titolo al basale  $< 1:8$  o aumento 4x titolo se titoli  $> 1:8$  al giorno zero

FIGURA 20

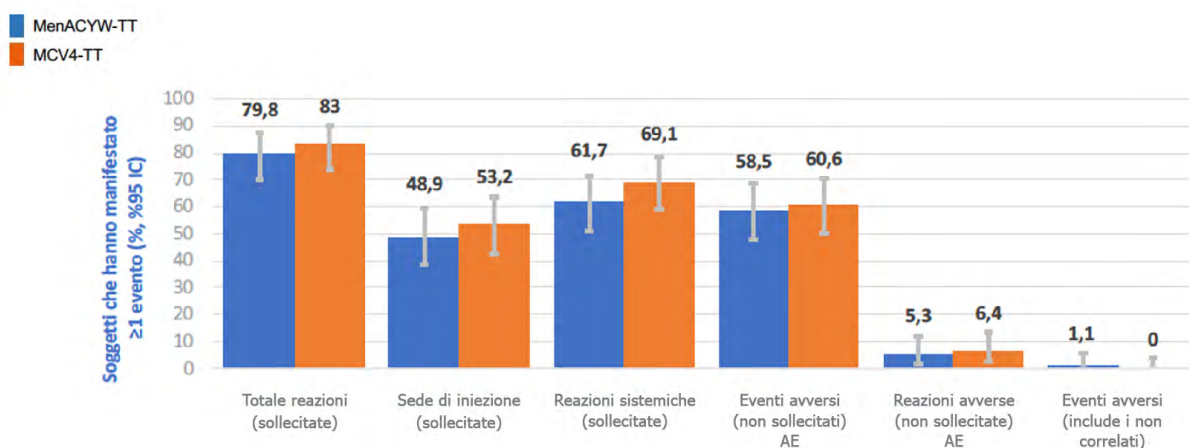
TITOLI ANTICORPALI CON MEN ACYW-TT IN BAMBINI NAÏVE TRA 12 E 23 MESI DI VITA



\*Dati disponibili per sierogruppo A e C per 293 bambini nel gruppo MenACYW-TT e 295 nel gruppo MCV4-TT, per sierogruppi W e Y rispettivamente per 293 e 296 bambini; GMT, media geometrica titolo anticorpale.

FIGURA 21

DATI DI SICUREZZA COMPLESSIVI DI MEN ACYW-TT STUDIO MET54 (BAMBINI 12-23 MESI)



### Co-somministrazione di Men ACYW-TT

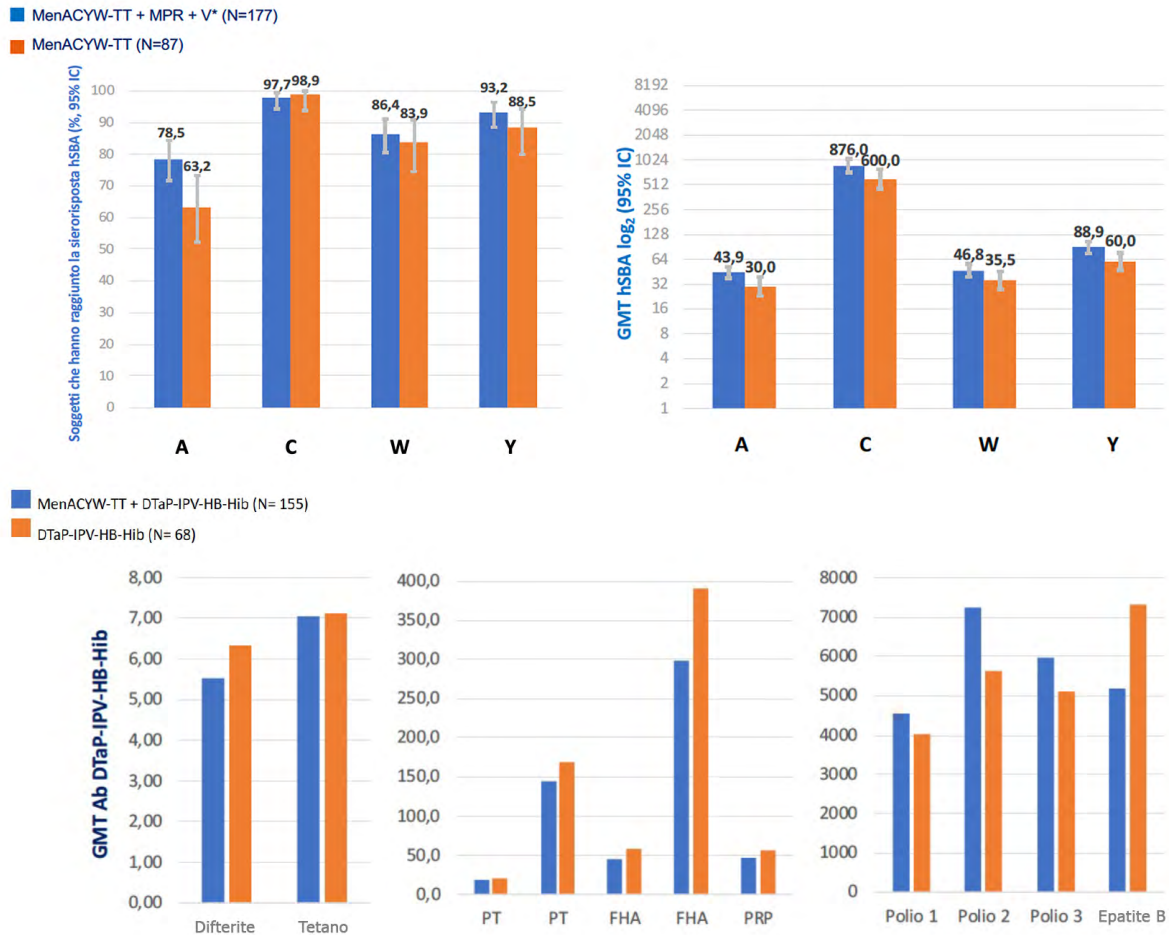
Le valutazioni relative alle co-somministrazioni sono preziose a supporto della definizione del Calendario vaccinale, perché permettono di ottimizzare le sedute di vaccinazione, riducendo l'impegno per i cittadini e i costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), a parità di sicurezza ed efficacia di tutti i vaccini somministrati contestualmente.

Nel caso del vaccino Men ACYW-TT, negli studi registrativi non è stata rilevata alcuna evidenza di interferenza con la co-somministrazione di morbillo, parotite, rosolia e varicella e dell'esavalente difterite, tetano, pertosse acellulare, poliovirus inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b e con il virus dell'epatite B, né in termini di percentuale di sieroriposta né in termini di titolo anticorpale raggiunto, per nessuno degli antigeni somministrati (Men ACWY, DTP-Polio-Hib-HBV) [95,96] (Figura 22).



FIGURA 22

## EFFETTO DELLA CO-SOMMINISTRAZIONE DI MEN ACWY-TT CON ALTRI VACCINI



\*GMT, media geometrica titolo anticorpale; PT, tosside pertosse; FHA, emoagglutinina filamentosa; PRP, poliribosil-ribitolo fosfato

## ATTUALI RACCOMANDAZIONI E POSSIBILI EVOLUZIONI DELLA VACCINAZIONE MEN ACWY: I RISULTATI DI UNO STUDIO DI HTA

P. Bonanni

Il PNPV 2017-2019, ancora in vigore, prevede l'offerta della vaccinazione contro il meningococco C e ACWY a soggetti appartenenti a due coorti d'età: una dose di Men C o in alternativa ACWY tra il 13° e il 15° mese di vita; una dose di Men ACWY per gli adolescenti tra 12 e 18 anni [2]. Tuttavia, il *Calendario vaccinale per la vita 4a, Edizione 2019* suggerisce di offrire anche una dose booster di Men ACWY

tra 6-9 anni di età, a fronte dell'evidenza che, dopo 5 anni dalla prima dose, il titolo anticorpale è molto ridotto e potrebbe non essere più protettivo, mentre il rischio di MIM resta elevato [3]. Per ragioni analoghe potrebbe essere vantaggioso introdurre un'ulteriore dose booster intorno ai 19 anni, per proteggere i giovani adulti [3]. L'impiego del vaccino quadrivalente Men ACWY per le due dosi aggiuntive permetterebbe di rispondere meglio alle variazioni epidemiologiche osservate per il meningococco in Italia e in Europa negli ultimi anni, con tendenziale aumento della diffusione dei ceppi W e Y, sia nell'infanzia/adolescenza sia in età adulta [1].

L'opportunità di ampliare l'offerta della vaccinazione con vaccino quadrivalente

coniugato Men ACWY a due coorti d'età aggiuntive su tutto il territorio nazionale, al fine di offrire una migliore protezione dalla MIM in un'ottica di sostenibilità per il SSN, è stata recentemente considerata nell'ambito di una valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA), che ha preso le mosse dalle evidenze scientifiche disponibili, dall'andamento dei dati epidemiologici nazionali e dall'esperienza maturata in contesti regionali in cui si sono verificati focolai di MIM in bambini, adolescenti e adulti, tenendo conto di tutti gli aspetti della malattia e dei suoi costi diretti e indiretti a livello individuale, familiare e sociosanitario [1].

*Le evidenze scientifiche dimostrano che la protezione indotta dal vaccino anti-meningococco:*

- 1) può scendere ai valori non protettivi dopo 4-5 anni nei bambini che hanno ricevuto una o tre dosi entro il 13°-15° mese di vita;
- 2) continua a diminuire durante l'adolescenza e la vita adulta, lasciando scoperte fasce d'età in cui il rischio di contrarre l'infezione da meningococco è ancora alto [1].

## Epidemiologia della MIM

In base ai dati raccolti nel periodo 2016-2018, in Italia, si registrano circa 200 casi di MIM ogni anno (circa 0,3 casi /100.000 abitanti): il 40% dei pazienti presenta meningite isolata; il 31% sepsi con altra localizzazione

(es. meningite o polmonite); il 29% sepsi senza altra localizzazione. Il 58,3% dei casi di MIM è associato ai sierogruppi ACWY che, complessivamente, determinano un maggior numero di casi rispetto al sierogruppo B. Le fasce d'età più colpite sono bambini nei primi anni di vita e adolescenti che, anche se vaccinati secondo Calendario in vigore, restano almeno parzialmente scoperti in età scolare e all'inizio dell'età adulta [1].

Anche se poco numerosi, i casi di MIM si associano a quadri clinici estremamente severi e, spesso, a esiti infausti/invalidanti. Inoltre, la bassa incidenza della patologia potrebbe non corrispondere alla sua reale epidemiologia, a causa di un elevato tasso di sottodiagnosi, con conseguente sottotifica ai sistemi di sorveglianza. Le stime indicano che, in Italia, potrebbe esserci una sottostima di 28 casi di MMI/anno [97,98], con un fattore di sottodiagnosi di 3,28. In sostanza, i casi effettivi sarebbero circa il triplo di quelli attualmente registrati, peraltro non sempre completamente tipizzati [45].

## Burden della MIM

La MIM ha un significativo impatto clinico e sociale a causa dell'elevata letalità (8-15% dei casi), della gravità della fase acuta e delle numerose sequele singole (fino al 60% dei casi) e multiple (circa il 30-35% dei casi) associate [1] (Box 2). L'impatto della malattia è particolarmente rilevante anche perché colpisce prevalentemente bambini, adolescenti e giovani adulti.

### BOX 2

#### SEQUELE DELLA MIM

Le sequele della MIM sono fisiche, neurologiche e psicologiche/psichiatriche; queste ultime sono molto spesso sottovalutate sia nei pazienti sopravvissuti sia, soprattutto, nei familiari.

##### Sequela fisica

- Cicatrici e danni cutanei (3,7-54,4% dei casi)
- Amputazioni (singole e multiple) (3-36%)
- Sequela ortopediche (5-18%)
- Disfunzioni renali (7-23%)

##### Sequela neurologiche

- Sordità (uni o bilaterale) (5,7-35%)
- Deficit cognitivi (1-32%)
- Deficit motori (2-19%)
- Disturbi della vista (10-23%)

- Epilessia (2-9%)

##### Sequela psicologiche

- Ansia e depressione
- Stress post-traumatico, a breve e medio termine (60%)



La MIM ha un impatto psicologico rilevante anche sulla famiglia. Diversi studi riportano un aumentato rischio di disturbi psichiatrici nei genitori di bambini/adolescenti colpiti da MMI: fino al 60% delle madri e il 40% dei padri riportano disturbi da stress post-traumatico clinicamente significativi [1].

I costi di ospedalizzazione (DRG) medi attualizzati al 2020 per la MIM variano da un minimo di 4.529 € a un massimo di 6.708 €, in base alla presentazione clinica e all'età del paziente: questi valori tuttavia appaiono sottostimati, se confrontati con quelli riportati in un recente studio italiano, nel quale il costo mediano è stato stimato in 12.604 € (range 9.203-35.050 €) e il costo medio in 14.874 € [99].

A questi costi vanno aggiunti: 1) il costo globale associato alla risposta di Sanità pubblica finalizzata a evitare casi secondari di malattia (ricerca dei contatti a rischio, profilassi ecc.), mai esaminato finora in studi mirati e quantificato ai fini della valutazione HTA in 3.323 €; 2) l'impatto delle sequele, dal punto di vista clinico/sanitario e dell'impatto economico [1].

Attraverso un'approfondita ricerca della letteratura internazionale, il panel del Report HTA ha stimato i costi diretti come segue [1]:

- Sequele fisiche (costi diretti)  
2.464 € per amputazioni con sostanziale disabilità  
1.074 € (in caso di intervento chirurgico: € 13.244) per deformazioni degli arti  
2.068 € (primo anno) e € 543 (anni successivi) per cicatrici cutanee  
1.206 € per artrite  
10.394 € (primo anno) e 4.345 € (anni successivi) per danno renale
- Sequele neurologiche (costi annuali medi)  
1.371 € per sordità uni/bilaterale  
1.074 € per deficit motori  
757 € per disturbi visivi  
2.315 € per epilessia/convulsioni  
96.682 € per disabilità neurologica severa (comprensiva di cure istituzionali)  
2.045 € (primo anno) e 1.206 € (anni successivi) per deficit cognitivi  
1.961 € (primo anno) e 880 € (anni successivi) per deficit di comunicazione  
19.308 € (primo anno), 9.420 € (secondo anno), 6.425 € (terzo anno), 6.113 € dopo il terzo anno fino a

18 anni e 5.677 € dal 18° anno per impianto cocleare

- Sequele psicologiche/psichiatriche (costi annuali)  
3.252 € per depressione  
1.167 € per ansia

I costi indiretti hanno un impatto differente in base alla fase di malattia (acuta, 1° mese circa; post-acuta; a lungo termine) e al tipo di sequele, come segue [1]:

- Fase acuta: morte; perdita di produttività del paziente e dei familiari; supporto psichiatrico e psicologico per la famiglia/caregiver (80 € per una seduta di psicoterapia, 100 € per una seduta psichiatrica)
- Fase post-acuta: supporto psichiatrico/psicologico dei familiari; perdita di produttività del paziente e di un genitore/caregiver
- Fase a lungo termine: gestione/assistenza/ridotta produttività dei pazienti con sequele (costi sottostimati).

Finora, non sono stati pubblicati studi con la quantificazione dei costi previdenziali associati alla malattia meningococcica e alle relative sequele.

## La valutazione economica

La valutazione economica effettuata ai fini del Report HTA aveva l'obiettivo di: 1) quantificare i costi diretti e indiretti associati alla MIM in Italia, in un'ottica life-time; 2) valutare le conseguenze economiche derivanti da una strategia di vaccinazione antimeningococcica con vaccino coniugato quadrivalente ACWY in due classi di età aggiuntive rispetto a quelle attualmente previste dal PNPV 2017-2019 [1].

La valutazione economica è stata effettuata con modello di Markov, applicato a una coorte di nati vivi in Italia, seguita per tutta la speranza di vita, e ha utilizzato informazioni epidemiologiche e di costo ottenute con consultazione dei dati dei principali enti pubblici, delle migliori evidenze disponibili in letteratura e attraverso il supporto di clinici esperti [1].

Per la coorte considerata sono stati valutati 3 scenari: 1) assenza di vaccinazione; 2)

*status quo*: vaccinazione con vaccino coniugato quadrivalente ACWY dei bambini nel 2° anno di vita e degli adolescenti nell'11° anno di vita; 3) *scenario con vaccino coniugato quadrivalente ACWY offerto a due classi di età aggiuntive* (6° anno e 19° anno di vita). Per rendere il modello più aderente alla realtà, il periodo post-infezione è stato suddiviso nelle tre fasi: acuta, post-acuta, a lungo termine [1].

### Esito dell'analisi HTA

Nella prospettiva del SSN, lo scenario attuale comporta una riduzione dei costi diretti associati alla malattia da meningococco

rispetto alla non-vaccinazione (-516.918 €), mentre lo scenario con vaccinazione con Men ACWY esteso alle due classi di età aggiuntive comporterebbe un'ulteriore riduzione dei costi diretti rispetto allo status quo di -368.613 €. In sostanza, vaccinare due coorti in più eviterebbe altri costi per il SSN [1] (Tabella 1).

I vantaggi economici derivanti dalla vaccinazione con Men ACWY estesa alle due classi di età aggiuntive appaiono ancora maggiori se si considera la prospettiva sociale, comprendente anche i costi a carico della famiglia e i costi indiretti: in questo caso, i costi evitati rispetto allo status quo ammontano a 1.676.193 € [1] (Tabella 2).

TABELLA 1

COSTI DIRETTI ASSOCIATI ALLA MIM, CON/SENZA VACCINAZIONE/COORTI AGGIUNTIVE					
COSTI DIRETTI	ASSENZA DI VACCINAZIONE	STATUS EQUO	SCENARIO	STATUS QUO VS ASSENZA DI VACCINAZIONE	SCENARIO VS STATUS QUO
Ospedalizzazione	€ 973.659	€ 892.355	€ 828.727	- € 81.304	- € 63.628
Sequela	€ 3.838.248	€ 3.405.034	€ 3.101.852	- € 433.214	- € 303.182
Supporto psicologico del paziente	€ 26.444	€ 24.043	€ 22.239	- € 2.401	- € 1.803
Prospettiva SSN	€ 4.838.350	€ 4.321.432	€ 3.952.818	- € 516.918	- € 368.613

TABELLA 2

COSTI SOCIALI ASSOCIATI ALLA MIM, CON/SENZA VACCINAZIONE/COORTI AGGIUNTIVE					
COSTI SOCIALI	ASSENZA DI VACCINAZIONE	STATUS EQUO	SCENARIO	STATUS QUO VS ASSENZA DI VACCINAZIONE	SCENARIO VS STATUS QUO
Supporto psicologico e psichiatrico per la famiglia	€ 185.333	€ 167.276	€ 153.717	- € 18.057	- € 13.559
Perdita di produttività del paziente	€ 7.525.072	€ 6.861.247	€ 6.309.457	- € 663.824	- € 551.790
Perdita di produttività della madre	€ 2.308.101	€ 1.904.684	€ 1.670.315	- € 403.417	- € 234.370
Educazione speciale	€ 2.752.266	€ 2.207.076	€ 1.921.311	- € 545.189	- € 285.765
Supporto psicologico e psichiatrico del paziente	€ 78.394	€ 69.904	€ 63.867	- € 8.490	- € 6.038
Morte per malattia meningococcica	€ 3.918.691	€ 3.682.244	€ 3.466.186	- € 236.447	- € 216.058
Totale costi sociali	€ 16.767.857	€ 14.892.433	€ 13.584.853	- € 1.875.425	- € 1.307.580
Prospettiva sociale	€ 21.606.207	€ 19.213.865	€ 17.537.671	- € 2.392.343	- € 1.676.193

Il numero di casi di MIM evitati ogni anno in Italia grazie alla vaccinazione con Men ACWY delle due classi di età aggiuntive rispetto allo status quo sono paragonabili al vantaggio ottenuto con lo status quo rispetto alla non-vaccinazione. Di fatto, quindi, vaccinare due classi d'età in più, al 6° anno e al 19° anno di vita, raddoppierebbe il numero di casi evitati rispetto allo status quo [1] (Figura 23).

### Conclusioni del report

Il modello di valutazione HTA ha evidenziato che il burden della MIM dipende principalmente dalle sequele, in termini di costi diretti e indiretti, e che la vaccinazione determina non soltanto una riduzione dei casi di malattia, ma un beneficio economico e sociale associato ai minori costi necessari per la cura della fase acuta/post-acuta e per la gestione delle sequele a medio e lungo termine [1].

L'analisi economica ha mostrato che la vaccinazione di due di classi età aggiuntive con vaccino coniugato quadrivalente ACWY potrebbe tradursi in un beneficio incrementale, in termini di eventi evitati e riduzione della spesa, paragonabile a quello già ottenuto con l'attuale strategia di vaccinazione rispetto alla non-vaccinazione [1].

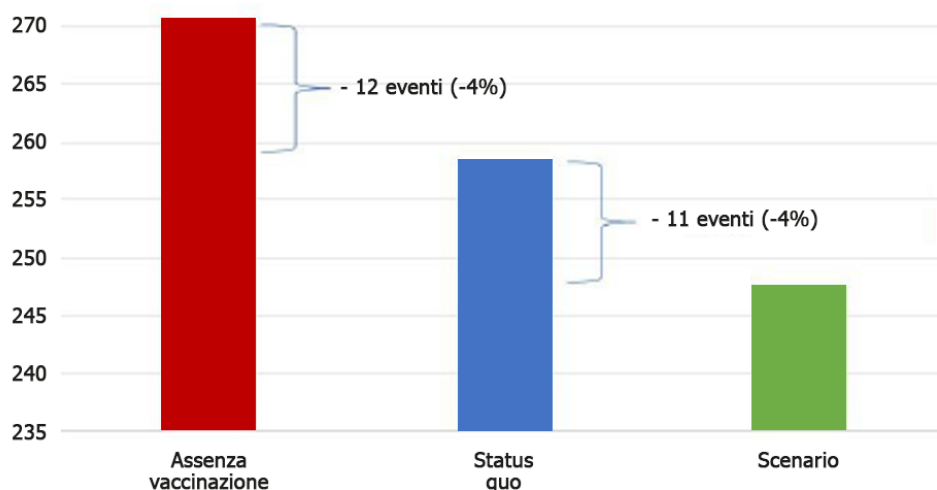
La strategia vaccinale multi-coorte (quattro coorti da vaccinare al 13-15° mese e al 6°, 11° e 19° anno di vita) comporterebbe un problema organizzativo, che potrebbe però essere superato con un'efficiente organizzazione dei Centri vaccinali, idonei percorsi di sensibilizzazione per la popolazione e gli operatori sanitari e strategie organizzative innovative e integrate. Per esempio, potrebbero essere previste: l'estensione degli orari di apertura e la programmazione di giornate dedicate a specifiche vaccinazioni, la vaccinazione in ambito scolastico e, per i giovani, la vaccinazione in tutte le occasioni utili (iscrizione a università, corsi di formazione professionale, programmi di mobilità studentesca; servizio civile/carriera militare ecc.) [1].

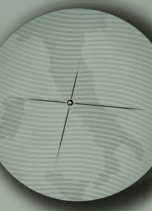
Le criticità legate alla compliance possono, invece, essere superate grazie alla possibilità di co-somministrazione e con campagne di sensibilizzazione che sottolineino i rischi associati alla MIM e la sicurezza/efficacia della vaccinazione [1].

Dal punto di vista etico, l'estensione della vaccinazione antimeningococcica ai bambini in età scolare e ai giovani adulti permetterebbe di proteggerli in modo più completo e di tutelarne la salute, evitando l'insorgere di sequele permanenti e irreversibili fortemente impattanti sulla qualità di tutta la vita successiva, sia dei soggetti colpiti sia dei loro familiari [1].

FIGURA 23

CASI DI MIM EVITATI/ANNO IN ITALIA CON VACCINAZIONE DI 2 COORTI AGGIUNTIVE





Per avere successo, l'estensione della vaccinazione antimeningococcica alle due coorti di età aggiuntive deve essere affiancata da un adeguato counselling a supporto di una scelta informata e consapevole da parte dei genitori o del tutore legale e dei giovani adulti.

*A oggi, soltanto la Regione Toscana ha inserito nel Calendario vaccinale universale regionale la dose booster tra 6 e 9 anni e soltanto con il vaccino*

*monovalente Men C (Delibera della Giunta regionale n. 85 del 16/02/2016, con calendario aggiornato con Delibera della Giunta regionale n.193 del 18.02.2019). Si auspica che presto si possa offrire una copertura più completa con il vaccino Men ACWY verso tutti i sierogruppi prevalenti in Italia e che anche altre Regioni inizino a seguire questa strategia per colmare il gap di protezione dalla MIM oggi presente tra i 5-6 e gli 11 anni.*



### 3. Le strategie preventive: prospettiva istituzionale e regionale

#### L'ESPERIENZA DELLA REGIONE TOSCANA

*E. Balocchini*

Nei periodi 2004-2005 e 2015-2016, la Regione Toscana ha dovuto affrontare due focolai epidemici di MIM da meningococco C, che hanno potuto essere circoscritti e neutralizzati grazie alla pronta risposta della Sanità regionale.

Il focolaio del periodo 2004-2005 ha riguardato soprattutto bambini nei primi anni di vita e ha portato a introdurre, per la prima volta in Italia, la vaccinazione universale dei nuovi nati contro il meningococco C con vaccino monovalente Men C e il recupero dei non precedentemente vaccinati fino ai 6 anni. Questa strategia di vaccinazione è stata risolutiva e ha permesso di far scomparire i casi di MIM da meningococco C nell'arco di un anno. Al contrario, il meningococco B, per il quale all'epoca non esisteva la vaccinazione, è ritornato preponderante, con circa 15 casi all'anno negli anni successivi.

Nel 2015, il meningococco C si è ripresentato nella forma definita "ceppo toscano" (Men C CC11 a elevata patogenicità), determinando 31 casi nel 2015 e 30 casi nel 2016, con uno strascico nel 2017. Il tasso di letalità è stato del 20% (1 decesso ogni 5 casi). Pochi dei 71 pazienti interessati dal Men C toscano in questo focolaio epidemico hanno sviluppato soltanto meningite: nella maggior parte dei casi, era presente anche sepsi fulminante, che ha portato al decesso nell'arco di 24 ore dall'esordio dei sintomi. Viceversa, chi superava le 24 ore, generalmente, arrivava alla guarigione. Questo andamento ha causato notevole allarme nella popolazione, soprattutto nelle aree in cui si erano concentrati i casi nella prima fase del focolaio.

Anche in occasione del focolaio del 2015, la risposta della Sanità pubblica ha

previsto l'offerta della vaccinazione con vaccino monovalente Men C, ma in questo caso la vaccinazione è stata indirizzata essenzialmente alla popolazione adulta dal momento che, come conseguenza del timore indotto dal precedente focolaio di Men C e della sensibilizzazione sulla MIM della popolazione toscana, tutti i bambini erano già vaccinati. Grazie a questa strategia vaccinale, nell'arco di 2 anni è stato possibile immunizzare contro il Men C circa un milione di persone con età  $\geq 10$  anni, in aggiunta alle vaccinazioni già previste per l'età pediatrica. Inoltre, è stato organizzato un sistema di registrazione delle vaccinazioni che permette la raccolta capillare dei dati, grazie al coinvolgimento di migliaia di MMG e pediatri.

La consapevolezza dell'importanza della prevenzione della MIM maturata dalla popolazione in seguito ai focolai epidemici del 2004-2005 e 2015-2016 ha fatto sì che, in Toscana, le coperture per le vaccinazioni antimeningococciche nei bambini siano rimaste elevate anche nel 2020, nonostante la pandemia di Covid-19. I dati sulla diffusione del meningococco nel 2020 dovranno, tuttavia, essere valutati con molta cautela poiché si è trattato di un anno del tutto peculiare, sia per il sistema sanitario sia per la popolazione. I pochi casi di MIM osservati nel 2020 sono tutti relativi ai primi mesi pre-lockdown, pre-distanziamento sociale e pre-mascherine.

#### **La gestione dei focolai toscani ha insegnato che...**

- Un aspetto chiave per il controllo della MIM sul territorio è la disponibilità di laboratori in grado di fare diagnosi in modo rapido e preciso, con tipizzazione dei casi, poiché ciò permette una presa in carico tempestiva dei pazienti ed evita di sottostimare la diffusione della malattia.
- Il fatto che il focolaio toscano 2015-2016 abbia riguardato essenzialmente gli adulti ha confermato l'efficacia

della vaccinazione antimeningococcica universale in età pediatrica, avviata dopo il focolaio del 2004-2005.

- Vaccinare è indispensabile, ma bisogna farlo in modo adeguato, tenendo conto dell'effettiva persistenza dell'immunizzazione: negli outbreaks toscani si sono ammalati anche bambini che erano stati vaccinati contro il Men C nel 2° anno di vita (in particolare, un bambino vaccinato 6 anni prima); questo riscontro ha portato a introdurre la dose aggiuntiva in età scolare.
- La conoscenza della MIM da parte dei medici e la loro capacità di diagnosticarla anche a fronte di quadri clinici atipici è cruciale per non trascurare esordi subdoli e aumentare le probabilità di sopravvivenza.
- Sul piano organizzativo, nella gestione dei focolai di Men C è stato determinante il coinvolgimento nella strategia vaccinale reattiva dei medici di famiglia e della pediatria di base, la cui collaborazione è poi rimasta come patrimonio anche in momenti successivi, compresa la pandemia di Covid-19.
- Oltre alle epidemie effettive, si deve essere in grado di prevenire e controllare le "epidemie mediatiche", che possono avere effetti deleteri sulla popolazione, inducendo timori eccessivi od opinioni

distorte sul livello di rischio e sulle strategie di protezione disponibili; viceversa, una buona comunicazione sanitaria e istituzionale può aiutare a stabilire un'alleanza con i cittadini e a facilitare il controllo delle malattie infettive.

## L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LOMBARDIA

CA. Tersalvi

Il focolaio di MIM verificatosi nell'area di Bergamo tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020 si è sviluppato in modo del tutto imprevedibile, dopo un lungo periodo di bassa incidenza di casi. La sua rapida risoluzione è stata possibile soltanto grazie a una serie di azioni concertate da parte della Sanità pubblica, immediatamente accolte dalla popolazione, pochi giorni prima dell'esplosione dell'emergenza Covid-19 in Lombardia.

Dal 2006 all'autunno 2019, nel territorio dell'ATS di Bergamo i casi annuali di MIM sono stati molto limitati, variando da 1 a 7 all'anno. Nell'arco del 2019, fino al 30 Novembre non era stato registrato alcun caso [Dati ATS Bergamo, Regione Lombardia] (Figura 24).

FIGURA 24

CASI DI MIM SUL TERRITORIO DELL'ATS BERGAMO, 2000 - 31 GENNAIO 2020

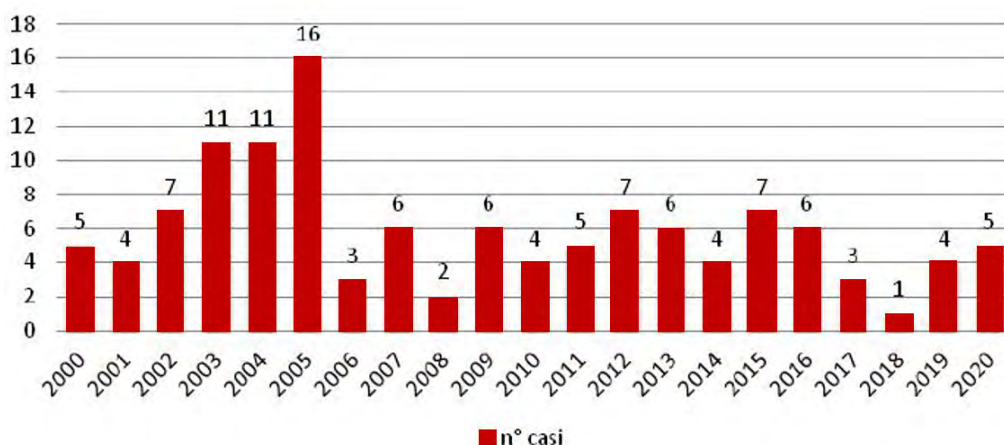
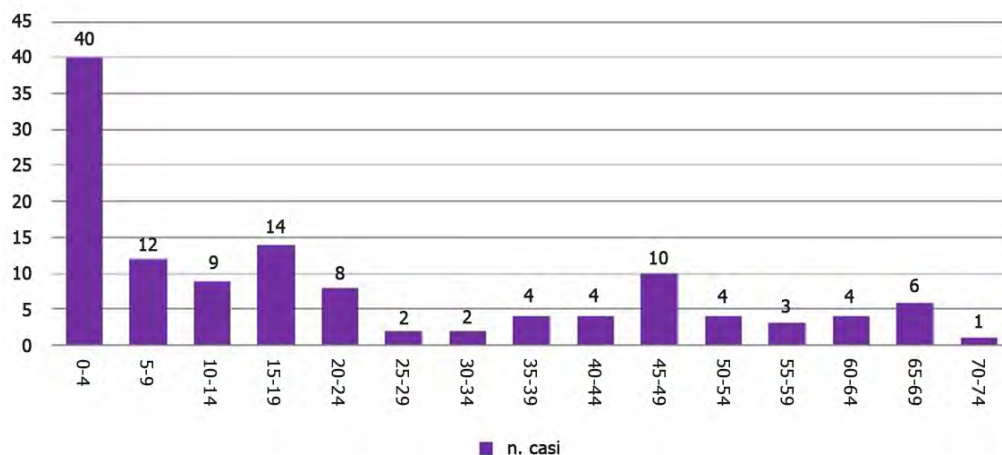




FIGURA 25

CASI DI MIM SUL TERRITORIO DELL'ATS BERGAMO, 2000 - 31 GENNAIO 2020 PER FASCE D'ETÀ



Il primo paziente con MIM che ha dato il via al focolaio 2019-2020 è stato diagnosticato all'inizio di Dicembre 2019, seguito nell'arco di poche settimane dagli altri 3 casi registrati nel 2019. Tutti e 5 i casi registrati nel 2020 si sono concentrati nel mese di Gennaio, sia come effetto dell'efficace e rapido contenimento del focolaio, sia come conseguenza collaterale del lockdown, della limitazione dei contatti interpersonali e dell'uso di mascherine imposti dalla pandemia di Covid-19, iniziata poco dopo.

Nel periodo 2000 - Novembre 2019, la distribuzione dei casi per fascia d'età è stata in linea con l'epidemiologia attesa, con interessamento prevalente di neonati e bambini nei primi anni di vita e con un secondo picco nell'adolescenza. Al contrario, il focolaio 2019-2020 ha riguardato principalmente adolescenti e giovani adulti [Dati ATS Bergamo, Regione Lombardia] (Figura 25).

La maggioranza dei pazienti che hanno sviluppato MIM tra il 2000 e Gennaio 2020 sono guariti (93%; 115/123), mentre 7 pazienti sono deceduti (6%). Ben 3 dei 7 pazienti deceduti erano relativi al focolaio 2019-2020 [Dati ATS Bergamo, Regione Lombardia].

Il 1° caso del focolaio 2019-2020 ha riguardato una studentessa universitaria priva di problemi di salute, deceduta a causa della MIM; dopo la notifica, il 2 Dicembre 2019,

è stata avviata la profilassi e la vaccinazione dei contatti. Dopo la notifica del 2° caso, il 3 Dicembre 2019, relativo a una ragazza di 16 anni che frequentava un liceo in Valle Seriana, si è proceduto in modo analogo.

Il 3° caso, relativo a un uomo di 36 anni residente a Villongo, deceduto a causa della MIM, è stato notificato il 21 Dicembre. L'indagine epidemiologica ha portato a identificare 71 contatti a rischio: 2 familiari, 8 amici e 61 contatti lavorativi. A questo punto, facendo tesoro dell'esperienza della Regione Toscana, oltre alla profilassi e alla vaccinazione dei contatti è stato avviato un programma di vaccinazione straordinaria nei Comuni dove erano stati riscontrati casi di MIM.

La vaccinazione antimeningococcica gratuita è stata offerta a tutti i residenti dei Comuni di Villongo e Sarnico: ciò ha portato a effettuare 302 vaccinazioni il 24 Dicembre, 355 vaccinazioni il 27 Dicembre e 300 vaccinazioni al giorno nei giorni 30-31/12 e 2-3/1.

Il 2 Gennaio 2020 è stato notificato il 4° caso e, a seguire, altri 4 casi, il 2, il 3 e il 10 Gennaio: dopo questi riscontri, è stato confermato il programma di vaccinazione straordinaria, estendendolo anche ai territori limitrofi, seguendo uno schema a cerchi concentrici rispetto al luogo di notifica dei singoli casi. Complessivamente, dal 24 Dicembre 2019 al 14 Febbraio 2020 sono

state vaccinate 31.684 persone tra 18 e 60 anni.

**La gestione del focolaio lombardo ha insegnato che...**

- I principali elementi che hanno portato al successo nel controllo della diffusione del meningococco sono stati la sinergia tra Sanità regionale, ATS Bergamo e ISS e la costituzione di un gruppo di lavoro interno ad ATS, nel quale ogni mattina ciascun membro riferiva sull'evoluzione della situazione di sua competenza, le azioni intraprese e quelle successive.
- A livello locale, sono state determinanti l'interazione pronta ed efficace tra tutte le istituzioni e i referenti sanitari/amministrativi (ATS, Comune, Protezione civile, MMG/PLS, scuole, imprese ecc.), ciascuno nel proprio ruolo.
- Sul fronte della comunicazione, è stato vincente un atteggiamento trasparente e moderato, con comunicazione quotidiana attraverso i media tradizionali e i social network dei dati epidemiologici e delle azioni intraprese, con l'aggiunta di materiale informativo/educazionale sulla MIM, diffuso in tutte le sedi utili; ciò ha permesso di allertare i cittadini sul rischio effettivo di malattia, senza indurre preoccupazioni eccessive.

**L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA**

*D. Amicizia*

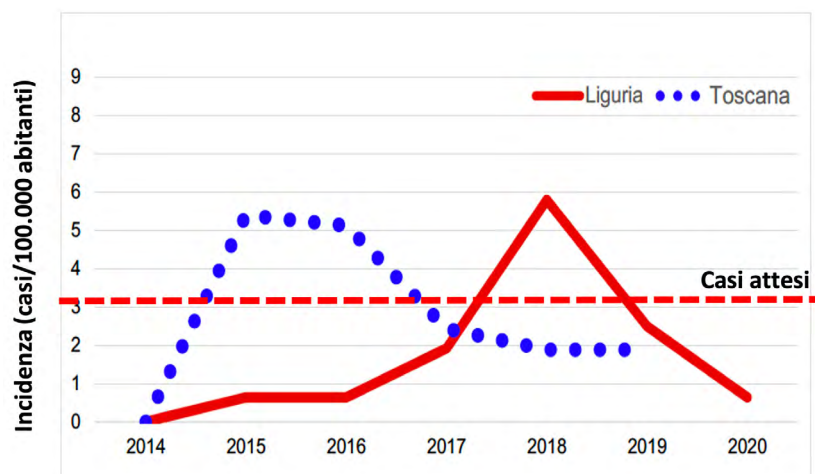
Tra la fine del 2017 e il 2019, in Regione Liguria è stato rilevato un focolaio di MIM a seguito del riscontro di un anomalo incremento nel numero dei casi rispetto al dato atteso sul territorio regionale. L'innalzamento osservato si è verificato subito dopo la risoluzione del focolaio toscano 2015-2016 e tutti i casi liguri sono risultati infettati dal "ceppo toscano" Men C CC11, a elevata patogenicità [Dati A.Li.Sa., Regione Liguria] (Figura 26).

Non appena rilevato l'aumento dei casi, è stata attivata la risposta di Sanità pubblica, con esame del quadro epidemiologico e analisi dettagliata dei singoli casi da parte dei Dipartimenti di Prevenzione AASSLL, seguiti dall'implementazione della sorveglianza e dall'offerta vaccinale allargata finalizzata a una più rapida immunizzazione del serbatoio di infezione rappresentato dagli adolescenti, con "chiusura" delle coorti più suscettibili (nel rispetto dei criteri di equità).

Le strategie di profilassi e vaccinazione sono state condivise con l'ISS, puntando soprattutto a migliorare il tasso di copertura tra gli adolescenti, dove era non soddisfacente

FIGURA 26

INCIDENZA MALATTIA INVASIVA DA MEN C IN LIGURIA E TOSCANA, 2014-2020





(copertura tetravalente 53-66%), mentre nella coorte 13°-15° mese di vita la copertura vaccinale per Men C nel periodo 2013-2017 appariva già in linea con gli obiettivi prefissati (84-92%) [Dati A.Li.Sa., Regione Liguria].

Nell'Agosto 2019, con la nota A.Li.Sa. con oggetto *"Implementazione dell'offerta vaccinale antimeningococcica (sierotipo C)"* indirizzata ai DG e ai Dipartimenti Prevenzione, sono state richieste le opportune valutazioni finalizzate al conseguimento di coperture vaccinali ottimali (90%) attraverso un efficientamento delle risorse disponibili, con possibilità di richiedere personale sanitario aggiuntivo in caso di necessità (cosa che ha portato all'arruolamento di 30 operatori sanitari aggiuntivi, compresi 6 medici).

L'implementazione della vaccinazione antimeningococcica è avvenuta a seguito della DGR n. 12 del 10.01.2020 *"Implementazione dell'offerta vaccinale antimeningococcica e anti-papillomavirus (HPV)"*, con assegnazione ad A.Li.Sa. del compito di definire i necessari aspetti organizzativi e attuativi del programma vaccinale, e successiva formalizzazione con delibera A.Li.Sa. n. 12 del 15.01.2020 *"Implementazione dell'offerta vaccinale antimeningococcica e anti-papillomavirus (HPV) nelle donne di 25 anni di età e nelle donne trattate con lesioni pre-cancerose"*.

La strategia regionale approvata per contrastare la circolazione del meningococco C ha portato ad allineare l'offerta vaccinale negli

adolescenti in tutte le ASL liguri (in precedenza disomogenea) e a garantire un'offerta di vaccinazione straordinaria nella fascia d'età 6-14 anni per i soggetti che avevano ricevuto la precedente vaccinazione contro Men C da oltre 5 anni (Figura 27).

Nella strategia di risposta al focolaio ligure erano compresi la ricerca/vaccinazione a cerchi concentrici dei contatti di caso e l'offerta della vaccinazione nei soggetti a rischio. Inoltre, era prevista l'offerta vaccinale con Men ACWY con compartecipazione alla spesa (su richiesta) alle persone con età >20 anni residenti o con domicilio sanitario in Liguria e agli studenti universitari fuori sede presenti sul territorio ligure (non residenti e privi di domicilio sanitario in Liguria).

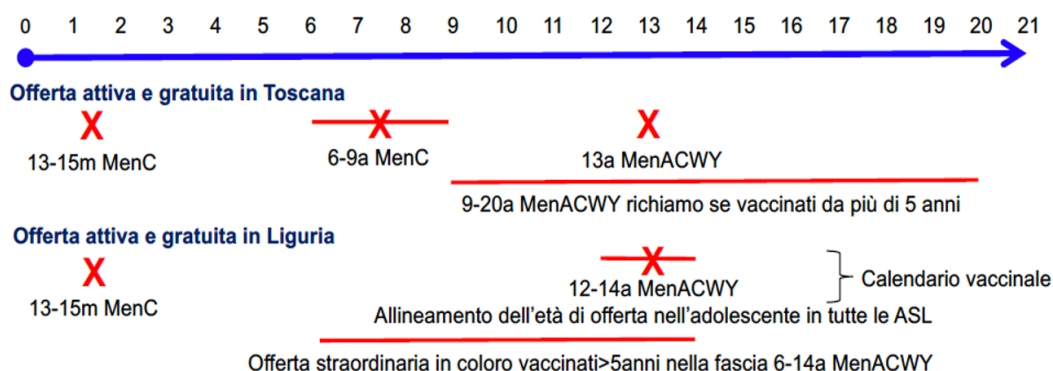
La campagna vaccinale si era posta come target di raggiungere circa 79.000 persone, con un obiettivo di copertura del 90% (>71.000 dosi da somministrare), con una durata prevista del programma di implementazione dell'offerta di 18 mesi (Gennaio 2020-Giugno 2021). Nel periodo successivo, l'elevata copertura negli adolescenti sarà garantita dall'incremento della compliance nei momenti di contatto previsti dal PNPV 2017-2019, a partire dalle coorti 2002-2003-2004-2005.

La strategia ligure prevedeva anche l'implementazione della sorveglianza delle malattie batteriche invasive attraverso:

- studio epidemiologico teso alla stima della prevalenza e alla caratterizzazione

FIGURA 27

## STRATEGIE VACCINALI CONTRO IL MENINGOCOCCO C IN LIGURIA E TOSCANA



dei ceppi in soggetti portatori residenti in Liguria;

- caratterizzazione dei ceppi nei contatti stretti di caso di malattia invasiva da Men C mirata alla ricerca del CC11, con esecuzione di tampone naso-faringeo pre-profilassi antibiotica;
- implementazione del sistema di raccolta dei dati relativi ai casi incidenti attraverso un questionario specifico per il supporto alle indagini epidemiologiche, previa valutazione da parte del Comitato Etico Regionale.

#### **La gestione del focolaio ligure ha insegnato che...**

- Per controllare efficacemente la diffusione di una malattia infettiva sul territorio è importante condividere i programmi di vaccinazione tra i diversi interlocutori sanitari e individuare spazi dove poter potenziare l'offerta vaccinale, nonché implementare il sistema di sorveglianza, sia sul territorio sia in laboratorio.
- La comunicazione deve rispondere in modo chiaro e univoco ai dubbi dei cittadini sulla malattia e fornire indicazioni precise e semplici sulle strategie preventive da utilizzare.

### **L'EVOLUZIONE DEL PNPV: IL PUNTO DI VISTA ISTITUZIONALE**

#### *A. Siddu*

I dati preliminari relativi al 2020 indicano, come atteso, una generale riduzione delle coperture vaccinali legata alle restrizioni imposte dalla pandemia di Covid-19 e al timore dei cittadini di accedere alle strutture sanitarie. Per le vaccinazioni obbligatorie il calo delle coperture sembra essere stato modesto (1-5%), mentre per le vaccinazioni raccomandate la diminuzione è stata più consistente, salvo in alcune Regioni.

Per le coperture a 24 mesi delle vaccinazioni meningococciche monovalenti (Men B, Men C) e quadrivalenti (Men ACWY) non sembrano esserci state variazioni significative

rispetto al periodo pre-pandemico, anche grazie alla possibilità di co-somministrazione con altri vaccini obbligatori. Viceversa, è prevedibile una flessione delle coperture per le somministrazioni del Men ACWY nell'adolescenza.

Il nuovo PNPV prenderà in considerazione la proposta di separare il Calendario vaccinale dall'impianto generale del PNPV, per rendere più flessibili eventuali aggiornamenti durante il periodo di validità del piano. Inoltre, si cercherà, ove possibile, di favorire la co-somministrazione dei vaccini per ridurre il numero delle sedute vaccinali, con vantaggi organizzativi sia per il sistema sanitario sia per i cittadini.

In caso di focolai, la "reactive vaccination" è un'azione chiave per contenere la diffusione del meningococco e i relativi casi di MIM a livello territoriale. Per questa ragione, nell'aggiornamento del PNPV saranno previste azioni più strutturate e concertate tra Sanità regionale e nazionale, nell'ottica di aumentare la rapidità e l'impatto degli interventi a tutela della salute pubblica.

Con l'aggiornamento del PNPV, l'attuale Calendario vaccinale sarà rivisto sulla base del cambiamento del quadro epidemiologico rispetto al periodo in cui era stato definito il PNPV 2017-2019, ancora in vigore: in questo contesto, saranno ridiscussi i vaccini da utilizzare e le coorti destinatarie della vaccinazione antimeningococcica.

Nei prossimi mesi, il primo obiettivo sarà recuperare i tassi di copertura raggiunti in epoca pre-Covid-19 nei soggetti già individuati come destinatari della vaccinazione antimeningococcica dal PNPV 2017-2019. Successivamente, potranno essere valutate modifiche dell'offerta vaccinale per ottimizzare il livello di protezione nei confronti dei principali ceppi di meningococco circolanti.

Nell'aggiornamento del PNPV c'è un forte orientamento a uniformare l'offerta vaccinale sul territorio nazionale. Dal punto di vista organizzativo, ogni Regione potrà mantenere i modelli sviluppati nel corso degli anni e quelli che si sono dimostrati particolarmente efficienti in specifici contesti potranno essere mutuati da altre Regioni in caso di necessità (best practices).

## LA SORVEGLIANZA DELLA MIM: SPUNTI DI MIGLIORAMENTO

*D. Panatto*

Il sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive è lo strumento che permette di comprendere i dettagli dell'epidemiologia della MIM, a livello nazionale e locale, e rappresenta la base per la pianificazione delle strategie vaccinali nell'ottica di offrire alla popolazione il massimo beneficio, utilizzando i vaccini a disposizione.

In Italia, la sorveglianza della MIM è condotta dal 1994 dall'ISS, insieme alla sorveglianza delle altre malattie batteriche invasive (MaBI) da *S. pneumoniae* e *H. influenzae* tipo B. Negli ultimi anni, per migliorare il rilevamento dei casi effettivi di MIM, alcune Regioni italiane, tra cui la Toscana, hanno implementato sistemi attivi di sorveglianza molecolare.

In particolare, il sistema di sorveglianza ha permesso di rilevare che negli ultimi anni, in Italia come in molti altri Paesi europei, accanto ai sierogruppi B e C, si sono maggiormente diffusi il meningococco W e Y: ciò rende auspicabile un maggiore impiego di vaccini tetravalenti ACWY, in grado di offrire una protezione a più ampio spettro.

Un'efficace sorveglianza della MIM è fondamentale per comprendere il reale impatto epidemiologico della malattia: anche se i dati indicano che si tratta di una patologia rara, oggi la sua incidenza è sicuramente sottostimata, probabilmente anche a causa di sistemi di sorveglianza da perfezionare. L'aggiornamento del PNPV 2017-2019 dovrà contemplare anche una revisione del sistema di sorveglianza.

Oltre a migliorare il sistema di sorveglianza epidemiologica esistente, è necessario introdurre un sistema di "sorveglianza clinica" per comprendere meglio le modalità di presentazione della MIM e, soprattutto, quali sono le fasce di età più a rischio. Questa informazione è cruciale per definire le raccomandazioni vaccinali a tutela della salute pubblica, poiché è ormai evidente che il meningococco non colpisce soltanto neonati e

bambini nei primi anni di vita, ma anche quelli in età scolare, gli adolescenti e, in alcuni casi, la popolazione adulta.

Per migliorare la sorveglianza e la raccolta di dati epidemiologici sui quali basare le scelte di prevenzione, è indispensabile sviluppare anche in Italia un Registro nazionale delle meningiti batteriche, sia dell'adulto sia del bambino, basato su criteri ben definiti e condivisi, analogo a quello esistente nei Paesi Bassi.

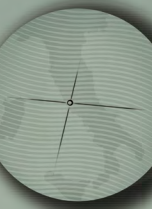
## LA CAMPAGNA #FREEDOM - LIBERI DALLA MENINGITE

Sanofi Pasteur promuove da sempre un dialogo attivo con i pazienti e le associazioni di pazienti nella convinzione che ciò contribuisca a sviluppare soluzioni innovative e aiuti a rispondere in modo efficace ai problemi di sanità pubblica.

La campagna *#Freedom - Liberi dalla meningite*, patrocinata dal "Comitato Nazionale contro la Meningite" (<https://www.liberidallameningite.it/chi-siamo/comitato/>), è stata lanciata il 24 Aprile 2021 e proseguirà nel corso del 2021 attraverso il sito web (<https://www.vaccini.sanofipasteur.it/iniziative/meningococcosi-cause-sintomi-vaccino/freedom>), i canali social e i media tradizionali [4].

Grazie ai video con il racconto del vissuto dei pazienti che hanno sperimentato in prima persona la MIM, *#Freedom - Liberi dalla meningite* dà un volto e un corpo alla malattia da meningococco, mettendone in rilievo tutta la drammaticità, le difficoltà di cura nella fase acuta/post-acuta e la criticità di convivere con gli esiti invalidanti permanenti che spesso comporta.

Queste storie di vita dopo la MIM esaltano il valore della prevenzione e della scienza come "faro" che indica la strada verso un futuro in cui sempre meno persone dovranno subire i danni del meningococco. I filmati di *#Freedom - Liberi dalla meningite* sono indirizzati anche agli operatori della salute, perché aiutano a comprendere meglio il peso umano, oltre che clinico, della MIM e a promuoverne la prevenzione con maggiore convinzione.

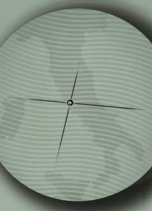


QIIPH - 2021, VOLUME 10, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## 4. Take-Home Messages

- La MIM, in Italia, ha una bassa incidenza (200 casi/anno circa), ma il burden associato è elevato a causa del decorso severo e, spesso, letale della malattia; l'incidenza effettiva della MIM, inoltre, potrebbe essere sottostimata di circa 3 volte, a causa di un sistema di sorveglianza non ottimale, con conseguente sottotitolazione e non completa caratterizzazione molecolare dei casi.
- In Italia, la MIM è causata principalmente dai sierogruppi B, C, W e Y di *N. meningitidis*; negli ultimi anni, la diffusione dei sierogruppi W e Y è aumentata sia tra i bambini, sia tra adolescenti e adulti; inoltre, sta aumentando la diffusione di ceppi ipervirulenti dei sierogruppi C e W (es. CC 11) e si sta assistendo al fenomeno dello switch capsulare; complessivamente, i sierogruppi ACWY rendono conto di circa il 60% dei casi totali di MIM in età adulta.
- La MIM interessa principalmente i lattanti (0-12 mesi), i bambini nei primi anni di vita (1-4 anni) e gli adolescenti, ma anche bambini in età scolare e giovani adulti sono a rischio di contrarla, anche se vaccinati come previsto dal PNPV 2017-2019, a causa di una significativa riduzione del titolo anticorpale dopo 5 anni dall'immunizzazione specifica.
- Tra adolescenti e giovani adulti (15-24 anni) si ha la più elevata prevalenza dello stato di portatore, a causa dell'intensa interazione sociale, delle attività di gruppo, delle occasioni di vita comunitaria e dei comportamenti tipici di questa fascia d'età; ciò aumenta la probabilità di trasmettere il batterio per via aerea a soggetti suscettibili di sviluppare la MIM.
- La MIM è difficile da diagnosticare e, se non prontamente trattata in modo corretto, può portare a morte nell'arco di 24 ore in un'elevata percentuale di casi, specie se si sviluppa sepsi meningococcica (porpora fulminante), letale in circa il 40% delle persone colpite; chi sopravvive alla MIM, spesso, deve fare i conti con sequele fisiche invalidanti e ripercussioni psicologiche, che riducono sensibilmente la qualità di vita e aumentano i costi diretti e indiretti per il SSN, le famiglie e la società.
- Il miglior mezzo per proteggersi dalla MIM e dalle sue sequele è la vaccinazione antimeningococcica; attualmente, in Italia sono disponibili vaccini coniugati monovalenti (Men C) e quadrivalenti (Men ACWY) e due vaccini contro la malattia invasiva da Men B: tutti i preparati sono efficaci e sicuri e devono essere utilizzati nel contesto di strategie vaccinali ottimali, che permettano di massimizzarne i benefici in tutte le fasce d'età a rischio, in relazione al contesto epidemiologico (che varia nel tempo e per area geografica).
- Il PNPV 2017-2019, ancora in vigore e in corso di aggiornamento, prevede la somministrazione dei vaccini monovalenti Men B (3 dosi + richiamo: 1a, tra metà del 3° e inizio del 4° mese; 2a, tra metà del 4° e inizio del 5° mese; 3a dose nel 6° mese; richiamo, nel 13° mese) e Men C (dose singola tra il 13° e il 15° mese o, in alternativa, Men ACWY) e del tetravalente coniugato Men ACWY (dose singola tra 12 e 18 anni).
- Il *Calendario vaccinale per la vita 4a, Edizione 2019* auspica un maggiore impiego del vaccino tetravalente coniugato ACWY, al posto del Men C, tra il 13° e il 15° mese di vita e raccomanda, oltre alle due dosi già previste dal PNPV 2017-2019, di somministrare una dose booster aggiuntiva di Men ACWY a tutti i bambini tra 6 e 9 anni per offrire una copertura adeguata e completa, dopo 5



anni dall'immunizzazione iniziale.

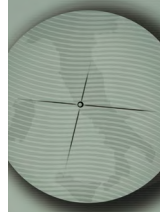
- Una valutazione HTA relativa a una possibile ottimizzazione della prevenzione della MIM sul territorio italiano ha concluso che introdurre la vaccinazione con Men ACWY di due coorti di età aggiuntive, al 6° anno e al 19° anno di vita, raddoppierebbe il numero di casi di MIM evitati all'anno rispetto allo scenario attuale (-23 vs -12 casi/anno), con un risparmio economico per il SSN e un beneficio complessivo in termini di tutela della salute pubblica.
- La recente autorizzazione di un nuovo vaccino tetravalente Men ACYW-TT (MenQuadfi®) sviluppato da Sanofi

Pasteur, altamente efficace e sicuro contro i principali sierogruppi responsabili di MIM in età pediatrica e adulta, offre un'arma di protezione aggiuntiva, utilizzabile a partire dai 12 mesi di vita.

- Men ACYW-TT contiene 10 µg di ciascun antigene Men A, Men C, Men W, Men Y (quantità circa doppia per ciascun sierotipo rispetto ai vaccini tetravalenti già in commercio), coniugati con tossoide tetanico (TT); deve essere somministrato in singola dose (0,5 ml) per via intramuscolare ed è possibile la co-somministrazione con altri vaccini previsti dal Calendario vaccinale.





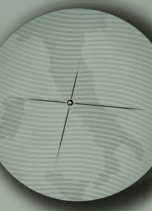


## Bibliografia

- [1] Boccalini S, Panatto D, Mennini FS et al. Health Technology Assessment (HTA) sull'introduzione di coorti aggiuntive per la vaccinazione contro il meningococco con vaccini quadrivalenti coniugati in Italia. *J Prev Med Hyg* 2021;62(Suppl. 1):E1-E128.
- [2] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale - PNPV 2017-2019. GU n.41 del 18/02/2017. Available from: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf) [accessed June 2021].
- [3] Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Igiene (Siti), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). Calendario Vaccinale per la vita, 4a Edizione 2019. Available from: <https://sip.it/2019/07/18/pubblicato-il-calendario-vaccinale-per-la-vita-2019> [accessed June 2021].
- [4] Sanofi Pasteur. #Freedom - Liberi dalla meningite. Available from: <https://www.vaccini.sanofipasteur.it/iniziative/meningococco-cose-cause-sintomi-vaccino/freedom> [accessed June 2021].
- [5] Conferenza Stato-Regioni del 18.06.1999. Piano Nazionale Vaccini (PNV) 1999-2000. Available from: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_77\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_77_allegato.pdf) [accessed June 2021].
- [6] Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini - PNV 2005-2007. Available from: [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&tid=543](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&tid=543). [accessed June 2021].
- [7] Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccinazioni - PNV 2010-2012. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6089364.pdf> [accessed June 2021].
- [8] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale - PNPV 2012-2014. GU n.47 del 12/03/2012. Available from: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1721\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf) [accessed June 2021].
- [9] DPCM del 3.03.2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. (17A03142)". GU Serie Generale n.109 del 12.05.2017. Available from: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/05/12/109/sg/pdf> [accessed June 2021].
- [10] Legge n.119 del 31.07.2017 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n.73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. (17G00132)". GU Serie Generale n. 182 del 5.08.2017. Available from: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=60201> [accessed June 2021].
- [11] Dl n.73 del 7.06.2017 "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale (17G00095)". GU Serie Generale n.130 del 7.06.2017. Available from: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=59548> [accessed June 2021].
- [12] Igidbashian S, et al. Invasive meningococcal disease in Italy: from analysis of national data to an evidence-based vaccination strategy. *J Prev Med Hyg* 2020;61(2):E152-E161.
- [13] Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza - Coperture vaccinali. Available from: [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_8\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&id=20](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=20). [accessed June 2021].
- [14] van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:144-166.
- [15] Brigham KS, Sandora TJ. Neisseria meningitidis: epidemiology, treatment and prevention in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:437-443.
- [16] Dull PM, Abdelwahab J, Sacchi CT, et al. Neisseria meningitidis serogroup W-135 carriage among US travelers to the 2001 Hajj. *J Infect Dis* 2005;191:33-39.
- [17] WHO. Fact sheet: meningococcal meningitis. February 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis> [accessed June 2021].
- [18] Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:3-14.
- [19] Sacchi CT, Lemos AP, Brandt ME, et al. Proposed standardization of Neisseria meningitidis PorA variable-region typing nomenclature. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:845-855.
- [20] Mustapha MM, Marsh JW, Krauland MG, et al. Genomic Epidemiology of Hypervirulent Serogroup W, ST-11 Neisseria meningitidis. *EBioMedicine* 2015;2:1447-1455.
- [21] Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE, et al. Population structure and capsular switching of invasive Neisseria meningitidis isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era—United States, 2000-2005. *J Infect Dis* 2010;201(8):1208-1224.
- [22] Lucidarme J, Lekshmi A, Parikh SR, et al. Frequent capsule switching in 'ultra-virulent' meningococci - Are we ready for a serogroup B ST-11 complex outbreak? *J Infect* 2017;75:95-103.
- [23] Stefanelli P, Fazio C, Vacca P, et al. An outbreak of severe invasive meningococcal disease due to a capsular switched Neisseria meningitidis hypervirulent strain B:cc11. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(1):111.e1-111.e4.
- [24] Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:853-861.
- [25] Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, et al. Genetic

- analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis* 2005;191:1263-1271.
- [26] Jounio U, Saukkoriipi A, Bratcher HB, et al. Genotypic and phenotypic characterization of carriage and invasive disease isolates of *Neisseria meningitidis* in Finland. *J Clin Microbiol* 2012;50(2):264-273.
- [27] CDC. Meningococcal disease. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/index.html>. [accessed June 2021].
- [28] Anonychuk A, Woo G, Vyse A, Demartean N, Tricco AC. The cost and public health burden of invasive meningococcal disease outbreaks: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013;31:563-576.
- [29] van Kessel F, van den Ende C, Oordt-Speets AM, Kyaw MH. Outbreaks of meningococcal meningitis in non-African countries over the last 50 years: a systematic review. *J Glob Health* 2019 9:010411.
- [30] Borrow R, Alarcón P, Carlos J, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Exp Rev Vaccines* 2017;4:313-328.
- [31] WHO. Meningococcal disease - Togo. Available from: [www.who.int/csr/don/23-february-2017-meningococcal-disease-togo/en/](http://www.who.int/csr/don/23-february-2017-meningococcal-disease-togo/en/) [accessed June 2021].
- [32] WHO. Meningococcal disease - Nigeria. Available from: [www.who.int/csr/don/24-march-2017-meningococcal-disease-nigeria/en/](http://www.who.int/csr/don/24-march-2017-meningococcal-disease-nigeria/en/) [accessed June 2021].
- [33] Australian Government. Invasive Meningococcal Disease National Surveillance Report. Available from: [www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/\\$File/1Jan-31-Dec2017-Consol-Invasive-Men-W.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/$File/1Jan-31-Dec2017-Consol-Invasive-Men-W.pdf) [accessed June 2021].
- [34] WHO. Pacific Syndromic Surveillance Report. Available from: [www.wpro.who.int/southpacific/programmes/communicable\\_diseases/disease\\_surveillance\\_response/PSS-23-July-2017/en/](http://www.wpro.who.int/southpacific/programmes/communicable_diseases/disease_surveillance_response/PSS-23-July-2017/en/) [accessed June 2021].
- [35] Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. Age-specific seroprevalence of serogroup C meningococcal serum bactericidal antibody activity and serogroup A, C, W135 and Y-specific IgG concentrations in the Turkish population during 2005. *Vaccine* 2007;25(41):7233-7237.
- [36] Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1089-1096
- [37] ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases - Invasive meningococcal disease, age-specific rate. Dati 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases> [accessed June 2021].
- [38] ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases - Invasive meningococcal disease, serogroup notification rate. Dati 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases> [accessed June 2021].
- [39] ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases - Invasive meningococcal disease, serogroup notification rate per age. Dati 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases> [accessed June 2021].
- [40] CDC. Meningococcal disease surveillance, disease trends. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html> [accessed June 2021].
- [41] ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases - Invasive meningococcal disease, case fatality. Dati 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases> [accessed June 2021].
- [42] ECDC Annual Epidemiological Report for 2017. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf) [accessed June 2021].
- [43] CDC. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report-2017.pdf> [accessed June 2021].
- [44] Istituto Superiore di Sanità - ISS. Sorveglianza delle malattie batteriche invasive. Rapporto consolidato 2019. Novembre 2020. Available from: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2019.pdf/1faeb457-9859-f800-b9aa-bf8aea405093?t=1612517562338> [accessed June 2021].
- [45] Azzari C, et al. Underestimation of Invasive Meningococcal Disease in Italy. *Emerg Infect Dis* 2016;22(3):469-475.
- [46] Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*. *Infect Dis Clin N Am* 1999;13:579-594.
- [47] Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinksi's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:46-52.
- [48] Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;282:175-181.
- [49] Amarilyo G, Alper A, Ben-Tov A, Grisaru-Soen G. Diagnostic accuracy of clinical symptoms and signs in children with meningitis. *Pediatr Emerg Care* 2011 27(3):196-199.
- [50] Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the

- newborn infant. *Infect Dis Clin N Am* 1999;13:711-733.
- [51] Okike IO, Ladhani SN, Johnson AP, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Poor Outcome in Infants Less Than 90 Days of Age With Bacterial Meningitis in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(9):837-843.
- [52] Azzari C, Resti M 2021. Dati non pubblicati.
- [53] CDC - National Notifiable Disease Surveillance System. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html> [accessed June 2021].
- [54] Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020;382:318-327.
- [55] Azzari C, Canessa C, Lippi F, al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. *Vaccine* 2014;26;32(10):1187-1191.
- [56] Booy R, Gentile A, Nissen M, Whelan J, Abitbol V. Recent changes in the epidemiology of Neisseria meningitidis serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2019;15(2):470-480.
- [57] Krone M, Gray S, Abad R, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill* 2019;24(14):1800245.
- [58] Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(6):3140-3145.
- [59] Willerton L, Lucidarme J, Walker A, et al. Increase in penicillin-resistant invasive meningococcal serogroup W ST-11 complex isolates in England. *Vaccine* 2021;39(19):2719-2729.
- [60] Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849> [accessed June 2021].
- [61] Contou D, Sonnevile R, Canoui-Poitrine F, et al. Clinical spectrum and short-term outcome of adult patients with purpura fulminans: a French multicenter retrospective cohort study. *Intensive Care Med* 2018;44:1502-1511.
- [62] Meini S, Sozio E, Bertolino G, et al. D-Dimer as Biomarker for Early Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Severe Invasive Infections Due to Streptococcus Pneumoniae and Neisseria Meningitidis. *Frontiers in Medicine* 2021;8:627830.
- [63] van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *NEJM* 2006;354:44-53.
- [64] Fusco FM, Baragli F, Del Pin B, et al. 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. *Journal of Infection* 2017;74(2):210-213.
- [65] Menichetti F, Fortunato S, Ricci A, et al. Invasive Meningococcal Disease due to group C N. meningitidis ST11 (cc11): The Tuscany cluster 2015-2016. *Vaccine* 2018;36:5962-5966.
- [66] van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:S37-S62.
- [67] Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology* 2012;79(15):1563-1569.
- [68] Nau R, Djukic M, Spreer A, Ribes S, Eiffert H. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2015;13(11):1401-1423.
- [69] Bretonnière C, Jozwiak M, Girault C, et al. Rifampin use in acute community-acquired meningitis in intensive care units: the French retrospective cohort ACAM-ICU study. *Critical Care* 2015;19:303.
- [70] Thomson APJ, Hart CA, Sills JA, et al: Antiendotoxin therapy for fulminant meningococcal septicemia - Pilot study. *Pediatric Rev Commun* 1991;5:199-205.
- [71] Tascini C, Fraganza F, Salani F, et al. Potential role of IgM-enriched immunoglobulin as adjuvant treatment for invasive meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2018;44(2):261-262.
- [72] Loenenbach AD, van der Ende A, de Melker HE, Sanders EAM, Knol MJ. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015-2018. *Clinical Infectious Diseases* 2020;70(10):2036-2044.
- [73] Sanofi. Men ACYW-TT RCP, 27/11/2020; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_it.pdf) [accessed June 2021].
- [74] Vesikari T, Borrow R, Forsten A, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a Phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1306-1312.
- [75] van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal



- C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect* 2021;149:e50.
- [76] EU Clinical Trials Register. 2018-001472-38 (MET57) results summary. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001472-38/results> [accessed June 2021].
- [77] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03205371 (MET57). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205371> [accessed June 2021].
- [78] Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(10):955-960.
- [79] Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, et al. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine* 2020;38(19):3560-3569.
- [80] Áñez G, Hedrick J, Simon MW, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother. Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1292-1298.
- [81] Dhingra MS, Peterson J, Hedrick J, et al. Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study. *Vaccine* 2020;38(33):5194-5201.
- [82] Kirstein J, Pina M, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adults 56 years of age and older: a Phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1299-1305.
- [83] Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in ≥56-year-olds: A Phase III randomized study. *Vaccine* 2020 Jun 9;38(28):4405-4411.
- [84] EU Clinical Trials Register. 2016-000749-30 (MET51) results summary. 10 Novembre 2018. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000749-30/results> [accessed June 2021]
- [85] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02955797 (MET51). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955797?term=MET51&draw=1&rank=1> [accessed June 2021].
- [86] EU Clinical Trials Register. 2018-001471-20 (MET35) results summary. 29 Dicembre 2018. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001471-20/results> [accessed June 2021].
- [87] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03077438 (MET35). 09 Giugno 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03077438?term=MET35&draw=2&rank=1> [accessed June 2021].
- [88] EU Clinical Trials Register. 2016-001963-35 (MET50) results summary. 05 Gennaio 2019. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001963-35/results> [accessed June 2021].
- [89] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02199691 (MET50). 09 Giugno 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02199691?term=MET50&draw=2&rank=1> [accessed June 2021].
- [90] EU Clinical Trials Register. 2018-001470-18 (MET56) results summary. 02 Gennaio 2019. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001470-18/results> [accessed June 2021].
- [91] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02752906 (MET56). 05 Giugno 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752906?term=MET56&draw=2&rank=1> [accessed June 2021].
- [92] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02842866 (MET49). 05 Giugno 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842866?term=MET49&draw=2&rank=2> [accessed June 2021].
- [93] EU Clinical Trials Register. 2014-004367-20 (MET54) results summary. 09 June 2016. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004367-20/results> [accessed June 2021].
- [94] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03205358 (MET54). 05 June 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205358?term=MET54&draw=1&rank=2> [accessed June 2021].
- [95] EU Clinical Trials Register. 2018-001472-38 (MET57) results summary. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001472-38/results> [accessed June 2021].
- [96] US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03205371 (MET57). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205371> [accessed June 2021].
- [97] Martinelli D, Fortunato F, Cappelli MG, et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Universal Vaccination in Italy and Suggestions for the Multicomponent Serogroup B Vaccine Introduction. *J Immunol Res* 2015;2015:710656;
- [98] Baldovin T, Lazzari R, Cocchio S, et al. Invasive meningococcal disease in the Veneto region of Italy: a capture-recapture analysis for assessing the effectiveness of an integrated surveillance system. *BMJ Open* 2017;7(4):e012478.
- [99] Bozzola E, Guolo S, Bonci E, et al. Pediatric meningococcal meningitis in the acute phase: how much does it cost? *Ital J Pediatr* 2019;45(1):25.

[100] Beebeejaun K, Parikh SR, Campbell H, et al. Invasive meningococcal disease: Timing and cause of death in England, 2008-2015. *J Infect* 2020;80(3):286-290.

[101] Tellería-Orriols JJ, García-Salido A, Varillas D,

Serrano-González A, Casado-Flores J. TLR2-TLR4/CD14 polymorphisms and predisposition to severe invasive infections by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Intensiva* 2014;38(6):356-362.

