

Le malattie meningococciche: epidemiologia e ruolo della vaccinazione nella prevenzione

Panel di esperti coinvolti nella stesura del documento: Vincenzo Baldo, Paolo Castiglia, Rosita Cipriani, Giovanni Gabutti, Sandro Giuffrida, Laura Sticchi, Maria Grazia Zuccali.

Aspetti generali

La *Neisseria meningitidis* (meningococco) è un diplococco gram-negativo che correla con forme cliniche molto diversificate, che vanno dalla colonizzazione nasofaringea asintomatica a forme invasive (IMD) severe quali meningite e setticemia, e rappresenta un importante problema di Sanità pubblica a livello globale.

Attualmente, sulla base dei polisaccaridi capsulari, si distinguono 12 sierogruppi di *N. meningitidis*; i sierogruppi A, B, C, W, X ed Y risultano responsabili della maggior parte delle forme invasive a livello globale.¹

Il batterio, di cui l'uomo è ospite esclusivo, viene trasmesso per via aerea attraverso *droplets* respiratori e si ritiene che fino al 10% della popolazione generale possa essere portatrice asintomatica. La transizione dallo stato di portatore asintomatico alla forma clinica invasiva è un fenomeno ancora poco conosciuto e probabilmente correlato ad una serie di fattori tra i quali la struttura genetica e capsulare dei ceppi patogeni.²

La patologia meningococcica ha solitamente un andamento sporadico o causa focolai epidemici limitati, anche se, in determinati contesti geografici, lo stato endemico può esitare in epidemie di notevole gravità sia in termini di morbosità che di mortalità (ad esempio Africa sub-sahariana). La malattia meningococcica invasiva è una patologia relativamente rara ma potenzialmente devastante ed imprevedibile; colpisce individui precedentemente sani, ha una diagnosi precoce difficile ed una progressione rapida, potenzialmente fatale e con sequele severe nel 20% dei sopravvissuti.³

Nei paesi industrializzati la patologia colpisce tipicamente i bambini nei primi anni di vita (ed in particolare in neonati nei primi mesi di vita) e gli adolescenti; questi ultimi svolgono un ruolo fondamentale nelle dinamiche di trasmissione del patogeno.^{5,6} I neonati ed in generale i bambini molto piccoli presentano un basso livello di immunità naturale nei confronti del meningococco e sono quindi più a rischio di contrarre l'infezione. Gli adolescenti sono a rischio in rapporto a comportamenti e stili di vita tipici dell'età, che implicano stretti contatti interpersonali, e presentano tassi particolarmente elevati sia dello stato di portatore che di letalità.⁴

Come esplicitato dal vigente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2023-2025), oltre al fattore età precedentemente riportato, sono da considerare a rischio le seguenti categorie di soggetti:

- Diabete mellito di tipo 1
- Difetti dei *Toll-like receptors* di tipo 4
- Emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme
- Epatopatie croniche gravi
- Immunodepressione congenita o acquisita (in particolare in casodi trapianto d'organo, terapia antineoplastica o terapia sistemica corticosteroidea ad alte dosi)
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Perdite di liquido cerebrospinale da traumi o intervento
- Asplenia funzionale o anatomica
- Difetti congeniti e acquisiti del complemento (C3, C5-9, Properdina, Fattore D, e Fattore H)
- Infezione da HIV

- Portatori di impianto cocleare
- Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate

A queste categorie si aggiungono i viaggiatori che si recano in zone ad alto rischio epidemico.⁷

La situazione epidemiologica in Italia

Il rapporto sulla sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive per il periodo 2022-2024 sintetizza i dati delle forme invasive causate da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* e delle meningiti batteriche.⁸ Nel 2024 l'incidenza dei casi di IMD da meningococco è stata pari a 0,20 casi/100.000 abitanti, in aumento rispetto quanto registrato nel periodo 2020-2021 dell'emergenza pandemica da COVID-19.

Per quanto concerne le IMD meningococciche, nel 2024 l'incidenza maggiore è stata registrata nei bambini <1 anno di età (2,36/100.000) e nei soggetti di 15-24 anni di età (0,39/100.000).

Nel periodo 2022-2024, a fronte di un calo dei casi da sierogruppo C, sono incrementati i casi da sierogruppo B (nelle fasce di età >4 anni), W (sopra i 14 anni di età) e Y (sopra i 9 anni di età).

Più in dettaglio, nel 2024 sono stati segnalati 115 casi di IMD da meningococco (61 da MenB), in aumento rispetto ai 57 e 85 casi registrati rispettivamente nel 2022 e 2023.

Nel triennio considerato il sierogruppo B è risultato prevalente in tutte le fasce di età ed esclusivo nella fascia <10 anni di età. Dal 2022 al 2024 si è registrato un incremento dell'incidenza dei casi da sierogruppo B nelle fasce di età >4 anni. In particolare, negli anni 2023-2024 l'incremento dell'incidenza è stato registrato nelle fasce di età 5-9, 10-14, 15-24 e, in misura minore, >64 anni.

Nel periodo 2022-2023 i casi da sierogruppo C sono stati registrati nelle fasce di età >14 anni, i casi da sierogruppo W hanno coinvolto soggetti di età >15 anni ed i casi da sierogruppo Y hanno coinvolto soprattutto adolescenti-adulti (1 caso <1 anno e 17 casi >10 anni di età).

Nel triennio la meningite ha rappresentato il quadro clinico più frequente (63%, 46% e 40%, rispettivamente nel 2022, 2023 e 2024), seguita da meningite associata a sepsi/batteriemia (18%, 36% e 35%, rispettivamente nel 2022, 2023 e 2024) e da sepsi/batteriemia (11%, 16% e 15%, rispettivamente nel 2022, 2023 e 2024).

Tra i 115 casi di IMD segnalati nel 2024 si sono verificati 12 decessi, causati da meningococco di sierogruppo B (5 casi), sierogruppo Y (4 casi) e sierogruppo W (3 casi). Il quadro clinico dei casi fatali è stato classificato come meningite e sepsi/batteriemia (4 casi), sepsi/batteriemia (3 casi), meningite (3 casi) e polmonite con sepsi/batteriemia (2 casi).

In conclusione, nel triennio 2022-2024, il meningococco B è risultato il sierogruppo prevalente; risultano evidenti due picchi di incidenza, uno nei bambini <1 anno di età (soprattutto nei primissimi mesi di vita) ed uno in età adolescenziale e giovane-adulta.

Vaccinazione anti-meningococco in Italia

La vaccinazione è lo strumento preventivo ottimale per garantire la protezione sia individuale che collettiva nei confronti della malattia meningococcica invasiva. Requisito indispensabile per il conseguimento degli obiettivi preventivi desiderati è il raggiungimento e mantenimento di elevati tassi di copertura vaccinale.

Occorre premettere che dal punto di vista immunologico, i polisaccaridi capsulari dei meningococchi sono antigeni timo-indipendenti.⁹ Questo significa che non sono buoni immunogeni e presentano caratteristiche che hanno limitato l'uso dei vaccini polisaccaridici di prima generazione: assenza di induzione della memoria immunologica, produzione di anticorpi di classe IgM a bassa affinità, induzione di una buona risposta anticorpale solo dopo i 2 anni di età, nessun impatto sullo stato di portatore. È stata inoltre documentata una ipo-responsività indotta dai vaccini polisaccaridici correlata ad una deplezione delle cellule B della memoria che comporta una risposta immunitaria a

dosi successive inferiore rispetto alla risposta primaria. La coniugazione degli antigeni polisaccaridici ad una proteina *carrier* ha permesso di ottenere una risposta T-dipendente con il vantaggio di generare anticorpi ad alta affinità, memoria immunologica, responsività a eventuali dosi di richiamo.^{10,11} La disponibilità dei vaccini coniugati contro i meningococchi di sierogruppo A, C, W e Y ha permesso di implementare campagne di immunizzazione conseguendo importanti risultati in termini di controllo e riduzione della patologia meningococcica invasiva. Questi successi sono stati conseguiti intervenendo con strategie di immunizzazione specificamente rivolte ai nuovi nati ed agli adolescenti/giovani adulti, cioè alle fasce di età che, sulla base dei dati epidemiologici disponibili, sono a maggior rischio.¹²

Anche i vaccini ricombinanti di nuova generazione contro il meningococco B hanno permesso di ottimizzare gli interventi vaccinali contro questo sierogruppo garantendo i requisiti richiesti di sicurezza, tollerabilità ed efficacia.¹³

E' importante sottolineare che la protezione del singolo individuo è correlata alla persistenza degli anticorpi battericidi; il mantenimento di questi anticorpi al di sopra del livello protettivo è cruciale perché l'evoluzione dell'infezione è particolarmente rapida (molto più rapida della risposta delle cellule B della memoria che impiega circa 5-7 giorni per riattivarsi). Questo punto rappresenta il razionale per l'adozione di interventi di richiamo (*booster*) in soggetti precedentemente immunizzati. Il principale meccanismo di protezione a livello di popolazione è rappresentato dalla immunità di gregge (*herd immunity*), correlata alla persistenza anticorpale nei portatori.^{14,15}

In Italia l'approccio preventivo nei confronti dei meningococchi di sierogruppo A, C, W ed Y prevede una dose a 12 mesi di vita del vaccino meningococcico quadrivalente coniugato (MenACWY), in somministrazione con MPRV/MPR+V ed una dose, a partire dal compimento del 12° anno di vita sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia per quelli precedentemente immunizzati nell'infanzia con i vaccini coniugati (MenC o MenACWY).⁷

Il PNPV 2023-2025 prevede per i soggetti a rischio per condizioni patologiche (precedentemente elencate) e loro conviventi la vaccinazione con MenACWY coniugato. Nei soggetti a rischio la vaccinazione con MenACWY coniugato può iniziare a 2 mesi di vita con ciclo vaccinale a tre dosi, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita. Raccomandato il richiamo dopo 5 anni se persiste la condizione di aumentato rischio. Gli obiettivi di copertura sono $\geq 90\%$ a 24 mesi di vita per la 1° dose di MenACWY coniugato e $\geq 95\%$ a 15 anni di età per il richiamo con MenACWY coniugato.⁷

Nell'edizione 2025 del Calendario Vaccinale per la Vita si sottolinea che: "In considerazione del fatto che la protezione verso la malattia è correlata ai titoli anticorpali specifici, e che dopo 5 anni dall'immunizzazione una rilevante quota di vaccinati non risulti protetta con certezza, una dose *booster* dovrebbe essere introdotta nel periodo tra 6-9 anni di età, soprattutto qualora sussistano particolari condizioni epidemiologiche di diffusione di ceppi iper-virulenti, come verificatosi (e conseguentemente effettuato) in Regione Toscana a partire dal 2015-2016. Una dose di vaccino è inoltre fortemente raccomandata nel dodicesimo anno di vita (11 anni compiuti), tenendo conto dei dati epidemiologici che indicano una ripresa del numero di casi nell'adolescenza. Si ribadisce che l'indicazione alla vaccinazione nell'età adolescenziale permane anche per i ragazzi già immunizzati durante l'infanzia, ed anche per coloro che abbiano già effettuato il *booster* in età prepubere, tenendo conto di una distanza tra le vaccinazioni indicativamente di almeno 5 anni."¹⁶

Sempre nel Calendario Vaccinale per la Vita, edizione 2025, si evidenzia che per i soggetti con infezione da HIV, difetti congeniti del complemento (C3, C5-9, Properdina, Fattore D, e Fattore H) ed asplenia funzionale o anatomica sono indicate 2 dosi di vaccino a distanza di 8-12 settimane una dall'altra. In caso di splenectomia, il vaccino deve essere comunque somministrato anche se era stato già somministrato con il calendario routinario dell'infanzia.

Per la prevenzione delle infezioni da Meningococco B sono disponibili 2 vaccini di nuova generazione:

- Vaccino a 4 componenti 4cMenB (3 proteine ricombinanti di membrana – fHbp, NHBA, NadA – e le vescicole di membrana OMV) autorizzato, a partire dall'età ≥ 2 mesi, con differenti schedule in rapporto all'età di inizio dello stesso ciclo vaccinale.¹⁷
- Vaccino a 2 componenti (due varianti fHbp) autorizzato con due schedule a 2 o a 3 dosi, a partire dall'età ≥ 10 anni.¹⁸

Ad oggi non sono disponibili dati sulla intercambiabilità tra questi due tipi di vaccino e pertanto è necessario completare il ciclo vaccinale con lo stesso prodotto; nel caso in cui si dovesse completare un ciclo vaccinale anti-meningococco B e non risultasse essere nota la tipologia di vaccino usato in precedenza, è necessario iniziare un nuovo programma vaccinale in rapporto all'età con il vaccino disponibile.

Per la prevenzione del Meningococco B il PNPV 2023-2025 prevede per i nuovi nati un ciclo di base a due dosi + richiamo, al compimento di 3 mesi (91° giorno), di 5 mesi (151° giorno) e 15 mesi di vita. E' possibile comunque anticipare la prima dose a partire dai 2 mesi di vita compiuti (con la seconda dose dopo almeno due mesi e il richiamo nel secondo anno di vita ad almeno due mesi dal ciclo primario). Sono altresì previste diverse opzioni di intervento in caso di ritardo della prima dose. L'obiettivo di copertura per il ciclo completo di MenB a 12 mesi di vita è $\geq 90\%$.

Al compimento degli 11-12 anni di vita, il PNPV 2023-2025 riporta che per la vaccinazione contro Meningococco B "in base alla situazione epidemiologica della singola Regione/PA, può essere integrata l'offerta per età, con ciclo in base al tipo di vaccino utilizzato."⁷

Nella edizione 2025 del Calendario Vaccinale per la Vita si raccomanda l'estensione dell'offerta vaccinale attiva e gratuita contro MenB, in età adolescenziale, così come già fatto da alcune Regioni in tutta Italia. Raccomanda anche la rivaccinazione/richiamo in età adolescenziale anche per coloro che abbiano ricevuto un ciclo vaccinale nell'infanzia.

Il medesimo documento raccomanda l'offerta del vaccino anti-meningococco B ai soggetti a rischio evidenziando che in caso di asplenia funzionale o anatomica, difetti congeniti del complemento (C3, C5-9, Properdina, Fattore D, e Fattore H) o acquisiti a causa dell'uso di farmaci anti-complemento e di infezione da HIV sono indicate 3 dosi di vaccino MenB con l'ultima ad almeno 6 mesi di distanza dalle prime due. Inoltre si sottolinea che per i candidati alla splenectomia, il vaccino va somministrato almeno 15 giorni prima dell'intervento e che, in considerazione del calo del titolo anticorpale, da uno a due anni, dopo ciclo primario si ritiene opportuno raccomandare una dose di richiamo (anche se *off-label*, ogni 2-3 anni con vaccino MenB) per i pazienti a rischio.¹⁶

Prospettive future della vaccinazione contro il meningococco B

Sebbene in Italia la vaccinazione dei bambini contro il meningococco B sia partita ormai più di 10 anni fa e i tassi di copertura siano progressivamente incrementati nella fascia pediatrica, sussistono alcune criticità rappresentate da un lato dalla necessità di incrementare le coperture vaccinali nella fascia pediatrica e dall'altra di implementare la vaccinazione negli adolescenti.¹⁹

Il miglioramento della sorveglianza epidemiologica e la disponibilità di dati sui sierotipi prevalenti rimangono elementi fondamentali ed imprescindibili per definire al meglio gli interventi preventivi.

Vaccinazione pediatrica contro MenB

La meningite da meningococco B è una malattia rara ma estremamente grave, con esiti che includono danni permanenti e decesso. Nonostante la percezione diffusa tra i genitori che il meningococco sia una minaccia significativa, la vaccinazione contro MenB spesso non riceve la stessa priorità delle vaccinazioni obbligatorie. Questo può essere attribuito a una combinazione di diversi fattori, tra cui una minore consapevolezza e timori legati alla somministrazione precoce nei neonati del vaccino.

Le evidenze scientifiche dimostrano che il vaccino MenB è altamente efficace e sicuro, con una capacità di protezione elevata contro il meningococco B. Tuttavia in Italia, l'impatto è inferiore rispetto alle aspettative, principalmente a causa dei ritardi nell'inizio del ciclo vaccinale. Attualmente i dati di copertura per MenB per l'anno 2023 (relativi alla coorte di nascita 2021) indicano una CV% a 24 mesi di vita pari a 79,60%, decisamente inferiore agli obiettivi indicati dal PNPV 2023-2025.¹⁹ I dati provenienti dal Regno Unito e dall'Italia evidenziano che, nonostante la riduzione dell'incidenza nei bambini vaccinati, rimangono ancora troppi casi nei primi mesi di vita.^{8,20} Alcuni di questi non sono prevenibili in quanto il vaccino 4cMenB può essere somministrato a partire dai 2 mesi di vita, ma altri sono legati ad un intervento vaccinale eseguito in ritardo.

Occorre valutare con attenzione quali opzioni di intervento abbiamo a disposizione per evitare che la vaccinazione venga eseguita in ritardo rispetto a quanto indicato:

- anticipare il più possibile la somministrazione della prima dose nel rispetto delle indicazioni riportate in scheda tecnica
- ricorso alla co-somministrazione con altre vaccinazioni pediatriche

Anticipare la prima dose di MenB sfruttando la capacità del sistema immunitario di rispondere già dall'ottava settimana di vita consentirebbe di ridurre il rischio di malattia nei neonati a partire dai due mesi, aumentando l'efficacia complessiva dell'intervento preventivo.¹⁶

Un'opportunità per migliorare le coperture vaccinali è rappresentata dalla co-somministrazione con altre vaccinazioni pediatriche. Esperienze internazionali, come il calendario vaccinale spagnolo²¹, ma anche esperienze italiane (come quella condotta nella Regione Calabria introdotta nel Calendario Vaccinale Regionale del 2022 e nella ASL 4 Chiavarese-Regione Liguria) dimostrano che la co-somministrazione di 4cMenB con altri vaccini obbligatori e non come il vaccino esavalente e quello anti-pneumococco favorisce una maggiore adesione, riducendo il numero di accessi e aumentando l'accettazione da parte dei genitori.^{22,23,24} Inoltre, la co-somministrazione si associa a un minor rischio di eventi avversi rispetto alla somministrazione separata di più vaccini.^{25,26}

Ad oggi alcune Regioni ed ASL hanno iniziato la co-somministrazione di 4cMenB con le vaccinazioni pediatriche di *routine*.

Vaccinazione contro MenB nell'adolescente

Gli adolescenti rappresentano una fascia di popolazione cruciale nella strategia di prevenzione contro il meningococco B. Non solo sono il secondo gruppo maggiormente a rischio di sviluppare la malattia dopo i neonati, ma svolgono anche un ruolo determinante nella trasmissione del patogeno all'interno della comunità. Infatti, fino al 25% degli adolescenti può essere portatore asintomatico di MenB, una condizione che contribuisce significativamente alla circolazione del batterio e al mantenimento del secondo picco di incidenza della malattia in questa fascia d'età.⁴

E' fondamentale proteggere sia gli adolescenti non vaccinati (*naive*) che quelli già immunizzati in precedenza (non *naive*).

Vaccinazione contro MenB nell'adolescente non vaccinato (naive)

Nel PNPV 2023-2025 per l'adolescente è sancito che per il Meningococco B "in base alla situazione epidemiologica della singola Regione/PA, può essere integrata l'offerta per età, con ciclo in base al tipo di vaccino utilizzato."⁷ In realtà 6 Regioni avevano già incluso la vaccinazione per l'adolescente prima della pubblicazione del PNPV 2023-2025 e successivamente altre regioni/PA hanno incluso la vaccinazione per l'adolescente nel calendario regionale (80% delle Regioni italiane).

La vaccinazione degli adolescenti che non hanno mai ricevuto il vaccino (*naive*) contro MenB rappresenta una sfida e un'opportunità per ridurre il rischio individuale. Il loro stile di vita sociale, caratterizzato da frequenti interazioni ravvicinate, rende gli adolescenti vulnerabili alla trasmissione

di MenB, soprattutto in ambienti come scuole, feste, eventi sportivi e altre situazioni di aggregazione. In aggiunta, il tasso di letalità da meningite meningococcica in questa fascia d'età è cinque volte superiore rispetto alla popolazione generale, sottolineando l'importanza di focalizzarsi su interventi preventivi mirati.²⁷ Gli adolescenti *naive*, non avendo sviluppato alcuna immunità contro MenB, rimangono particolarmente esposti al rischio di infezione e per essi occorre prevedere un ciclo vaccinale completo (2 dosi) con uno dei vaccini attualmente disponibili.

Diversi fattori influenzano l'adesione vaccinale degli adolescenti contro MenB, tra cui la consapevolezza dei genitori, la percezione del rischio, e la facilità di accesso ai servizi vaccinali. Si identificano due tipologie di genitori, quelli che riconoscono il valore della vaccinazione e sono disposti a vaccinare i propri figli, anche a spese proprie, e quelli che non percepiscono l'importanza della prevenzione del meningococco B.

Per migliorare l'adesione vaccinale, risulta fondamentale adottare un approccio multifattoriale che includa:

- Chiamata attiva da parte dei servizi vaccinali

La chiamata attiva, che prevede l'invito diretto e sistematico degli adolescenti e delle loro famiglie a sottoporsi alla vaccinazione, rappresenta una strategia efficace per migliorare le coperture vaccinali. Le revisioni sistematiche dimostrano che questa modalità di intervento, quando associata a azioni mirate di *recall* e *reminder*, consente di aumentare significativamente il numero di soggetti vaccinati.

- Vaccinazioni scolastiche e *social norming*

Offrire la vaccinazione direttamente nelle scuole è un modello che si è dimostrato efficace per il vaccino HPV e potrebbe essere utilizzato anche per il meningococco B. Questo approccio facilita l'adesione, rendendo il vaccino una pratica normale e accettabile, soprattutto in contesti di bassa percezione del rischio (*complacency*). La somministrazione nelle scuole elimina le barriere logistiche per le famiglie e permette di raggiungere una percentuale maggiore di adolescenti.

- Comunicazione mirata e narrativa emozionale

La sensibilizzazione delle famiglie attraverso campagne di comunicazione che utilizzino storie reali e messaggi emozionali può aumentare la percezione del rischio e motivare la scelta vaccinale. Tuttavia, è fondamentale che tali campagne siano basate su evidenze scientifiche e che coinvolgano esperti del settore sanitario per garantire la credibilità del messaggio.

- Integrazione con la medicina del territorio

I pediatri di libera scelta (PLS) e i medici di medicina generale (MMG) rappresentano figure chiave per promuovere la vaccinazione negli adolescenti. I PLS possono sensibilizzare i genitori durante i bilanci di salute, informandoli sull'importanza delle vaccinazioni previste negli anni successivi. I MMG, invece, dovrebbero avere accesso alle informazioni sullo stato vaccinale degli adolescenti, in modo da poter intervenire con azioni di *reminder* e *recall* per completare il ciclo vaccinale. Ulteriori figure mediche che potrebbero raggiungere questa popolazione sono gli specialisti in Medicina dello Sport, nell'ambito delle visite previste per la certificazione di idoneità sportiva.

- Co-somministrazione vaccinale

La possibilità di somministrare il vaccino MenB insieme ad altri vaccini raccomandati per gli adolescenti, come HPV, dTpa-IPV e MenACWY coniugato rappresenta un'opportunità per semplificare l'accesso alle vaccinazioni e ridurre il numero di appuntamenti necessari. Tuttavia, è importante tenere conto delle preferenze dei genitori, che potrebbero accettare la somministrazione di un solo vaccino. In questo caso, è necessario comprendere meglio quale vaccino potrebbe fungere da "traino" per incentivare l'adesione all'altro.

Vaccinazione contro MenB nell'adolescente precedentemente vaccinato (non naive)

Per gli adolescenti già vaccinati (non *naive*) contro MenB durante l'infanzia, il richiamo è fondamentale per mantenere adeguati livelli di protezione. Gli studi dimostrano che la protezione immunitaria indotta dal vaccino diminuisce nel tempo, rendendo necessario un intervento di richiamo per potenziare la risposta immunitaria pur in presenza del mantenimento della memoria immunitaria.^{28,29} La protezione del singolo individuo è correlata alla persistenza degli anticorpi battericidi, il mantenimento dei quali al di sopra del livello protettivo è cruciale perché l'evoluzione dell'infezione è particolarmente rapida.^{30,31,32} Dal punto di vista immunologico, il richiamo agisce sulle cellule B della memoria, generando una risposta più potente e duratura rispetto alla risposta primaria; questa caratteristica viene definita come "boosterabilità".

Per quanto concerne l'adolescente precedentemente vaccinato (non *naive*), occorre distinguere tra chi è stato immunizzato con ciclo completo con 4cMenB (unico vaccino indicato sotto i 10 anni di età) in età inferiore ai 2 anni di vita e chi ha ricevuto il ciclo completo tra i 2 ed i 10 anni di vita. In ogni caso, occorre ricordare che i vaccini MenB disponibili non sono intercambiabili.

Per l'adolescente non *naive* vaccinato entro i 2 anni di vita con vaccino 4cMenB, attualmente in scheda tecnica non è previsto un richiamo/*booster* che si configurerebbe come *off-label*. Attualmente è in corso uno studio (Studio NCT06995430) per verificare la possibilità di utilizzare una singola dose di richiamo con vaccino omologo per proteggere gli adolescenti non *naive* vaccinati entro i 2 anni di vita.³³ L'alternativa attualmente utilizzabile è quella di proteggere questi adolescenti con un ciclo completo (2 dosi) con uno dei 2 vaccini attualmente disponibili.

Per gli adolescenti non *naive* immunizzati con vaccino 4cMenB tra i 2 ed i 10 anni di età, l'utilizzo di un approccio con una dose di richiamo con vaccino omologo (approccio *one dose booster*) è previsto in scheda tecnica e pertanto è *on-label*.¹⁷ In alternativa, per questi soggetti è comunque possibile prevedere un nuovo ciclo vaccinale con 2 dosi con uno dei vaccini MenB disponibili, indipendentemente dalla vaccinazione precedente.

La strategia cosiddetta MenB *one dose booster* per i soggetti vaccinati in precedenza con 4cMenB di età compresa tra 2 e 10 anni risulta essere lo scenario più solido dal punto di vista scientifico ed organizzativo.³⁴

L'approccio *one dose booster* negli adolescenti non *naive* immunizzati con vaccino 4cMenB tra i 2 ed i 10 anni di età è raccomandato dal calendario Vaccinale per la Vita (edizione 2025)¹⁶ ed è attualmente adottato da alcune Regioni, seppure in modo diversificato relativamente alla tempistica della somministrazione.

Tempistiche ottimali per il richiamo in adolescenza

La scelta della tempistica per il richiamo vaccinale contro MenB negli adolescenti rappresenta una sfida ed attualmente i due approcci principali sono:

- Richiamo a 11-12 anni

Questa strategia consente di sfruttare la co-somministrazione con altre vaccinazioni primarie dell'adolescenza, come HPV e dTpa-IPV. Tale approccio facilita l'organizzazione e consente di incrementare la copertura vaccinale grazie alla presenza di un appuntamento consolidato nel calendario vaccinale. Tuttavia, vaccinare a 11-12 anni potrebbe non garantire livelli elevati di anticorpi durante il picco di incidenza della malattia, che si verifica tra i 15 e i 19 anni.

- Richiamo a 14 anni

Somministrare il richiamo a 14 anni consente di intervenire più vicino al picco di incidenza della patologia, offrendo una protezione ottimale. Tuttavia, questa strategia presenta sfide operative, come la difficoltà di raggiungere tutti gli adolescenti, anche in caso di abbandono scolastico. Inoltre a questa età gli adolescenti passano generalmente dalla responsabilità del Pediatra di

Famiglia a quella del Medico di Medicina Generale; questa transizione può generare discontinuità nella cura e nelle attività di prevenzione vaccinale.

Le esperienze internazionali offrono prospettive utili per orientare la scelta. Nel Regno Unito, il richiamo viene effettuato a 14 anni attraverso programmi scolastici, mentre negli Stati Uniti la somministrazione è gestita in collaborazione tra medico e paziente, con un *focus* particolare sul picco di rischio tra i 15 e i 19 anni. In Spagna, il richiamo è previsto a 14-15 anni per gli adolescenti già vaccinati da piccoli, mentre in Germania e in alcune regioni italiane si opta per una co-somministrazione a 11 anni.

La scelta della tempistica ottimale per il richiamo deve considerare diversi fattori: l'andamento epidemiologico della malattia, la durata della protezione immunitaria, la capacità organizzativa dei servizi vaccinali e la necessità di garantire la massima adesione possibile. Una strategia flessibile e basata su evidenze potrebbe rappresentare la soluzione ideale per il contesto italiano.

Conclusioni

Per garantire un approccio preventivo efficace contro il meningococco B, è necessario affrontare le sfide attuali con strategie mirate e basate sull'evidenza.

Le raccomandazioni includono:

1. **Incrementare le coperture vaccinali** nella fascia pediatrica, anticipando la prima dose e promuovendo la co-somministrazione.
2. **Uniformare la vaccinazione negli adolescenti ed estendere l'offerta vaccinale attiva e gratuita, in età adolescenziale in tutta Italia** stabilendo indicazioni chiare a livello nazionale per il richiamo per coloro che abbiamo già ricevuto un ciclo vaccinale nell'infanzia e per l'immunizzazione dei soggetti *naïve*.
3. **Migliorare la comunicazione** per sensibilizzare le famiglie e i professionisti sanitari sull'importanza della vaccinazione contro MenB.
4. **Investire nella sorveglianza epidemiologica e nella ricerca clinica**, per raccogliere dati robusti a supporto delle strategie vaccinali e per una puntuale valutazione dell'impatto delle stesse.
5. **Sviluppare un sistema integrato di chiamata attiva, *recall* e *reminder***, coinvolgendo i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.

La vaccinazione contro il meningococco B rappresenta un intervento cruciale per la Sanità pubblica, il cui successo dipenderà dalla capacità di affrontare le barriere alla copertura vaccinale e di implementare strategie efficaci e uniformi su tutto il territorio nazionale. Solo con un impegno congiunto di tutti gli attori coinvolti sarà possibile garantire una protezione ottimale contro questa grave malattia

Bibliografia

1. Roupheal NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology and epidemiology. *Methods Mol Biol* 2012; 799:1-20
2. Billie E, Schubert-Unkmeir A, Coureuil M. *Neisseria meningitidis*. *Trends in Microbiology* 2025; 33:3
3. Rausch-Phung EA, Hall WA, Ashong D. Meningococcal disease (*Neisseria meningitidis* infection). 2025 in: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025
4. Vetter V, Baxter R, Denizer G, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev vaccines* 2016; 15:641-58.
5. Christensen H et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:853-861

6. Marshall H et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020;382:318–327
7. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025. Disponibile alla pagina: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/vaccinazioni/piano-nazionale-prevenzione-vaccinale>
8. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2022-2024. Disponibile alla pagina: https://www.epicentro.iss.it/meningite/pdf/RIS-2_2025.pdf
9. Siegrist CA. Vaccine Immunology. in Plotkin's Vaccine 7th Edition; Section 1 General Aspects of Vaccination. Editros: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, Elsevier 2018: 16-34
10. Rappuoli R. Glycoconjugate vaccines: principles and mechanisms. *Sci Transl Med* 2018; 10:eaat4615
11. Micoli F, Adamo R, Costantino P. Protein carriers for glycoconjugate vaccines: history, selection criteria, characterization and new trends. *Molecules* 2018; 23:1451
12. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JÁ, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* 2020; 81:483-98
13. Wilkins AL, Snape MD. Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease. *vaccine* 2028; 36:5470-6
14. Snape MD, Kelly DF, Salt P, et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1387-94
15. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:213-20
16. SIP, SItI, FIMP, FIMMG, SIMG. Calendario Vaccinale per la vita, 5° edizione 2025. Disponibile alla pagina: <https://www.igienistionline.it/docs/2024/19cdv.pdf>
17. Bexsero. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile alla pagina: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122142720/anx_142720_it.pdf
18. Trumemba. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile alla pagina: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220425155355/anx_155355_it.pdf
19. Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2023 (coorte 2021). Disponibile alla pagina: https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C_17_bancheDati_38_12_7_file.pdf [citato il 21 luglio 2025].
20. UK Health Security Agency. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2023 to 2024. Updated 20 January 2025. Disponibile alla pagina: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-2023-to-2024/invasive-meningococcal-disease-in-england-annual-laboratory-confirmed-reports-for-epidemiological-year-2023-to-2024>
21. Alvarez Garcia FJ, de Arce AI, Alvarez Aldean J, et al. Immunization schedule of the Spanish Association: 2025 recommendations. *Anales de Pediatría* 2025; 102:503713
22. Regione Calabria. Decreto n.32 del 7 Aprile 2022. DCA 43/2015 Calendario Vaccinale Regionale Aggiornamento. Disponibile alla pagina: https://www.regione.calabria.it/website/portaltemplates/view/view_provvedimenti.cfm?63132

23. Giuffrida S, Seta G, Gurnari A, et al. Insights and expectations of healthcare professionals on the implementation of the updated pediatric regional immunization Calendar in Calabria, Italy Hum Vaccin Immunother 2023;19:3
24. Carpi A, Candieracci S, San Rome G, et al. Prime esperienze pratiche della co-somministrazione dei vaccini MPRV, Men ACWY e Men B nella ASL4 Chiavarese. Poster P409, 57° Congresso Nazionale SIItI, palermo 23-26 ottobre 2024
25. SIItI. Indicazioni pratiche in tema di vaccinazioni pediatriche. Disponibile alla pagina: <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/vaccini-disponibili/indicazioni-pratiche-in-tema-di-vaccinazioni-pediatriche>
26. Marchetti F, Gabutti G. Innovazione ed efficienza in Sanità Pubblica: la co-somministrazione multipla dei vaccini pediatrici. G Vaccin. 2022; 14:28-34.
27. Boccalini S, Zanella B, Landa P, et al. Why the anti-meningococcal B vaccination during adolescence should be implemented in Italy: an overview of available evidence. Microorganisms. 2020; 8:1681
28. Snape MD, Philip J, John TM, et al. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32:1116-21
29. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. CMAJ. 2017; 189:E1276-E1285
30. Iro MA, Snape MD, Voysey M, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4years of age-a phase 3 extension to a randomised controlled trial. Vaccine. 2017; 35:395-402
31. Martín-Torres F, Nolan T, Toneatto D, Banzhoff A. Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to an additional booster dose in infants, children, adolescents, and young adults. Hum Vaccin Immunother. 2019;15:2940-51
32. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. Vaccine. 2019; 37:1209-18
33. GlaxoSmithKline. A Phase 3 study to assess the immune response and safety of Rmenb+Omv Nz in primed healthy participants (10 to 20 years old). NCT06995430. Disponibile alla pagina: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06995430?utm_source=trialradar&tab=history
34. Azzari C, Baldo V, Bonanni P, et al. I prossimi passi verso la vaccinazione degli adolescenti contro il meningococco di tipo B. Il Giornale della Vaccinazione 2023; 15:11-8