



Recrudescenza di casi di malattia meningococcica invasiva in Toscana e strategie vaccinali adottate dal 2015

Angela Bechini¹
Francesca Pieralli²
Diana Paolini²
Sara Boccalini¹
Francesco Nieddu³
Maria Moriondo³
Chiara Azzari³
Paolo Bonanni¹

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Firenze; ² Scuola di Specializzazione di Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ³ Divisione di Immunologia, Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze e Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Parole chiave: malattia meningococcica invasiva, meningococco C, Toscana, strategie vaccinali

Corrispondenza

Angela Bechini
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze
viale GB Morgagni, 48
50134 Firenze
E-mail: angela.bechini@unifi.it

Abstract

Nel periodo 2011-2015 il numero di casi di malattia invasiva da meningococco nella maggior parte delle regioni italiane è risultato stabile o con piccole variazioni, mentre in Regione Toscana nel 2015 si è registrato un incremento dei casi di patologia da meningococco di circa tre volte. In Toscana la diagnosi molecolare (mediante PCR Real Time), delle malattie batteriche invasive è utilizzata fin dal 2005 per la popolazione pediatrica e dal 2015 è stata estesa anche ai casi negli adulti, con centralizzazione dei test presso l'ospedale Meyer. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di descrivere i casi di malattia invasiva da meningococco notificati in Toscana da gennaio 2015 a febbraio 2016 e le strategie vaccinali adottate. Dei 52 casi totali di malattia meningococcica invasiva, 43 casi (83%) erano di sierogruppo C. Nel 2015, l'incidenza dei casi di sierogruppo C è stata di 0,83/100.000, circa tre volte superiore a quella degli anni precedenti. L'età mediana è stata di 28 anni (range 3-82). La fascia di età 21-30 anni è stata quella maggiormente colpita (oltre 30%). Cinque soggetti con patologia da meningococco di tipo C erano stati vaccinati contro quel sierogruppo in passato. Infine, ci sono stati 11 decessi, di cui 10 per il sierogruppo C. Nella maggior parte dei campioni è stato tipizzato il complesso clonale ST-11 del meningococco C. I provvedimenti contenuti nelle delibere regionali hanno mirato a garantire una protezione agli adolescenti, la fascia di popolazione più a rischio di malattia e, attraverso l'immunità di gregge, alla popolazione generale. L'estensione della vaccinazione alla popolazione di oltre 45 anni è stata giustificata dall'importante numero di casi diagnosticati in soggetti con età superiore ai 50 anni (28% dei casi di sierogruppo C). Le evidenze presentate in questa analisi confermano che la protezione conferita dalla vaccinazione anti-meningococco C somministrata nell'infanzia può avere una durata limitata nel tempo e che l'utilizzo delle tecniche molecolari nella diagnosi di malattia batterica invasiva da meningococco consentono di ottenere una sensibilità di tre volte maggiore rispetto ai metodi colturali, utilizzati nella maggioranza delle altre regioni italiane. Ottenere una valutazione più corretta della reale incidenza della malattia meningococcica invasiva, fornisce all'autorità sanitaria competente uno strumento imprescindibile per adottare la strategia vaccinale più opportuna.

Introduzione

La patologia invasiva da *Neisseria meningitidis* rappresenta una importante causa di morbosità e mortalità in tutte le fasce d'età ed è caratterizzata da una frequenza elevata di complicanze anche gravi quali amputazioni, sequele neuro-

logiche, sordità. I sierogruppi di *N.meningitidis* ad oggi identificati sono 12, dei quali 6 (A, B, C, W135, X e Y) sono i principali responsabili di malattia meningococcica nel mondo¹. Il meningococco di gruppo C è tra i più virulenti sierogruppi e può causare delle epidemie con un alto tasso di letalità (10% per le meningiti e 50% per le sepsi). È stato il sierogruppo prevalente in Italia dal 1985 al 1990, mentre a partire dagli anni '90 e fino al 2001 il sierogruppo B è stato responsabile della maggior parte dei casi di meningite. È tornato poi a prevalere il sierogruppo C fino all'introduzione della vaccinazione a livello regionale e successivamente nazionale²⁻⁴. Nel periodo 2011-2014, il meningococco B è stato il sierogruppo più frequente tra i ceppi tipizzati su tutto il territorio nazionale (48%-65%), seguito dal meningococco C (17%-31%) e dal meningococco di sierogruppo Y (13%-17%); per il 30% delle infezioni segnalate non è disponibile l'informazione relativa al sierogruppo capsulare⁵. I dati più recenti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) stimano un'incidenza di malattia invasiva da meningococco in Italia di 0,27/100.000 abitanti con la segnalazione di 163 casi nel 2014, in linea rispetto ai due anni precedenti. L'incidenza è risultata maggiore nella fascia di età 0-4 anni ed in particolare nel primo anno di vita, in cui ha superato i 4 casi per 100.000; si è mantenuta intorno a 0,30 casi per 100.000 abitanti nella fascia 15-24 anni, ed ha registrato i valori più bassi dai 25 anni in poi (0,16 per 100.000 abitanti). Clinicamente, circa il 50% dei casi segnalati si è manifestato come sepsi o meningite/sepsi, soprattutto nei bambini sotto i 5 anni di età.

Tale incidenza è ampiamente sottostimata, in quanto fino ad oggi, la maggioranza delle regioni effettua la diagnosi delle infezioni meningococciche mediante metodi basati sulla coltura del germe anziché con metodi di biologia molecolare. Come è stato recentemente dimostrato, la sensibilità dei metodi molecolari è di circa 3 volte superiore⁶. Questo significa che fino ad oggi, in Italia, 2 casi su 3 erano non diagnosticati per insufficiente sensibilità dei metodi di laboratorio.

La Regione Toscana ha utilizzato il metodo di diagnosi molecolare a partire dal 2005, ma solo limitatamente alla popolazione pediatrica. A partire dall'anno 2015, invece, la diagnostica molecolare delle malattie batteriche invasive è stata estesa, in Toscana, anche alla popolazione adulta, mediante centralizzazione dei test molecolari presso l'ospedale Meyer.

L'incidenza dei casi di infezione meningococcica nella

maggior parte delle regioni è risultata stabile o con piccole variazioni tra il 2011 e il 2015, mentre in Toscana nel 2015 si è registrato un incremento dei casi di patologia da meningococco di circa 3 volte⁵. L'incremento è stato in particolare a carico della fascia di età più adulta della popolazione. Questa situazione ha richiesto l'adozione di misure mirate alla prevenzione della diffusione dell'infezione. In Toscana il vaccino contro il meningococco C viene offerto dal 2003 gratuitamente ai soggetti a rischio e in co-pagamento a tutta la popolazione. Nel 2005 è stata introdotta la vaccinazione gratuita per i nuovi nati (3 dosi a 3, 5 e 13 mesi) e per i bambini non vaccinati al di sotto dei 6 anni di età (dose unica) all'interno di un programma di catch-up⁷. Nel 2008 le 3 dosi sono state sostituite da un'unica dose da somministrare al secondo anno di vita, il programma di catch-up con singola dose è stato mantenuto nei soggetti tra 2 e 6 anni, inoltre è stata offerta una singola dose gratuita ai soggetti tra 12 e 14 anni non vaccinati in precedenza⁸. Lo scopo del presente lavoro è quello di descrivere la recrudescenza di casi di malattia invasiva da meningococco che si è verificata in Toscana a partire dal 2015 e le azioni di sanità pubblica intraprese a livello regionale, con particolare riferimento alle strategie vaccinali adottate.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nell'analisi i dati relativi alle notifiche dei casi di malattia meningococcica segnalati nelle Aziende sanitarie di tutto il territorio toscano tra gennaio 2015 e febbraio 2016. Di ciascun caso sono stati registrati età, sesso, data dell'insorgenza dei sintomi, stato vaccinale ed esito. Per l'anno 2015 è stata calcolata l'incidenza totale e per fascia di età dei casi di malattia invasiva da *N. meningitidis* e dei soli casi di sierogruppo C. Il laboratorio di Immunologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer di Firenze ha effettuato l'analisi molecolare per la diagnosi e tipizzazione mediante PCR Real Time.

Risultati

Nel periodo 1 gennaio 2015-febbraio 2016 in Toscana, sono stati notificati 52 casi di malattia invasiva da

meningococco, di cui 43 casi (83%) di sierogruppo C, 6 casi (11%) di sierogruppo B, 2 casi (4%) di sierogruppo W; un campione non è stato inviato al laboratorio del Meyer per la diagnosi molecolare e pertanto è risultato non tipizzato (Tab. I). Complessivamente l'età mediana dei casi è stata di 28 anni (range 3-82), il range di età è di 9-82 anni per i casi di sierogruppo C e di 3-53 anni per i casi di sierogruppo B. Non si sono verificati casi di sierogruppo C in bambini di età inferiore ai 9 anni. La fascia di età 21-30 anni è stata quella maggiormente colpita con 15 casi su 43 (35%). Quasi il 19% dei casi di sierogruppo C si è verificato in soggetti ultrasessantacinquenni.

Non ci sono differenze significative tra i due sessi, né considerando la totalità dei casi (27 casi di sesso femminile e 25 di sesso maschile), né per i soli casi di sierogruppo C (21 casi di sesso femminile e 22 di sesso maschile).

Nel 2015 l'incidenza complessiva dei casi di sierogruppo C è stata di 0,83/100.000, circa tre volte superiore a quella degli anni precedenti. La maggior parte dei casi si è verificata in soggetti tra i 15-20 anni e i 21-30 anni con valori di incidenza rispettivamente di 3,23/100.000 e 2,83/100.000 (Tab. II).

Cinque soggetti con patologia da meningococco di tipo C erano stati vaccinati contro questo sierogruppo in passato, uno di questi aveva effettuato la vaccinazione il giorno di insorgenza dei sintomi. A parte il

Tabella I. Casi di *N. meningitidis* segnalati in Toscana nel periodo gennaio 2015- febbraio 2016 per sierogruppo e per fascia di età.

Fascia di età	Ceppo isolato						Totale casi
	C	B	Y	W	A	Non noto	
< 1 anno							-
1-4		2					2
5-14	3	1					4
15-20	7			1			8
21-30	15					1	16
31-49	6	2		1			9
50-64	4	1					5
≥ 65	8						8
Totale	43	6	-	2	-	1	52

caso di una ragazza vaccinata due anni prima, gli altri casi si sono verificati in soggetti vaccinati da almeno 8 anni. Era stato vaccinato in precedenza anche un soggetto poi colpito da meningococco di sierogruppo W. Per quanto riguarda l'esito, sono deceduti 11 soggetti di cui 4 nei primi due mesi del 2016: 10 affetti da malattia invasiva da meningococco C e 1 da meningococco B. I decessi si sono registrati in soggetti con un'età mediana di 49 anni (range 13-82). Inoltre uno dei soggetti deceduti era stato vaccinato contro il me-

Tabella II. Incidenza totale dei casi di malattia invasiva da *N. meningitidis* e incidenza dei soli casi di *sierogruppo C* in Toscana per fascia di età, nel 2015. (Fonte dati popolazione residente 9).

Fascia di età	Totale casi <i>N. meningitidis</i>	Incidenza <i>N. meningitidis</i> (x 100.000)	Totale casi <i>N. meningitidis</i> tipo C	Incidenza <i>N. meningitidis</i> tipo C (x 100.000)
< 1 anno	0	0,00	0	0,0
1-4	2	1,60	0	0,0
5-14	3	0,92	3	0,92
15-20	7	3,77	6	3,23
21-30	11	3,12	10	2,83
31-49	8	0,77	6	0,58
50-64	2	0,26	1	0,13
≥ 65	5	0,54	5	0,54
Totale	38	1,01	31	0,83

ningococco C, almeno 8 anni prima. I meningococchi sono risultati per la maggior parte riconducibili a uno stesso clone ST11 iper-virulento.

In conseguenza dell'aumento del numero di casi, la Regione Toscana si è attivata con nuove raccomandazioni di offerta della vaccinazione antimeningococcica (Fig. 1).

Discussione

A partire da gennaio 2015 e fino a febbraio 2016, in Toscana sono stati notificati 52 casi di malattia invasiva da meningococco. In particolare, nel 2015 il sistema di sorveglianza ha ricevuto 38 segnalazioni di malattia invasiva da meningococco, rilevando un aumento rispetto agli anni precedenti, quando erano stati notificati 16 e 12 casi, rispettivamente, nel 2014 e nel 2013⁵. Questo aumento ha interessato prevalen-

temente l'area compresa tra Firenze, Empoli, Prato e la costa (Pisa e Viareggio). In particolare, nei primi mesi del 2015 sono state interessanti le aree di Firenze ed Empoli, successivamente, in estate, si sono verificati dei casi anche nelle aree costiere di Pisa, Viareggio e Massa, mentre in autunno sono state nuovamente colpite le aree urbane dell'entroterra. Il 2016 ha visto l'interessamento anche di aree precedentemente non coinvolte come Grosseto¹⁰.

È necessario considerare che a partire dal 2015 è stata utilizzata in Toscana la diagnosi molecolare anche per soggetti adulti e che questo può aver contribuito ad incrementare l'incidenza, individuando casi che negli anni precedenti andavano probabilmente persi per scarsa sensibilità dei metodi diagnostici standard⁶.

I dati di incidenza complessiva dei casi di meningite in Toscana nel 2015 (1,01/100.000) sono paragonabili a quelli osservati nel 2005 (1/100.000), anno di in-

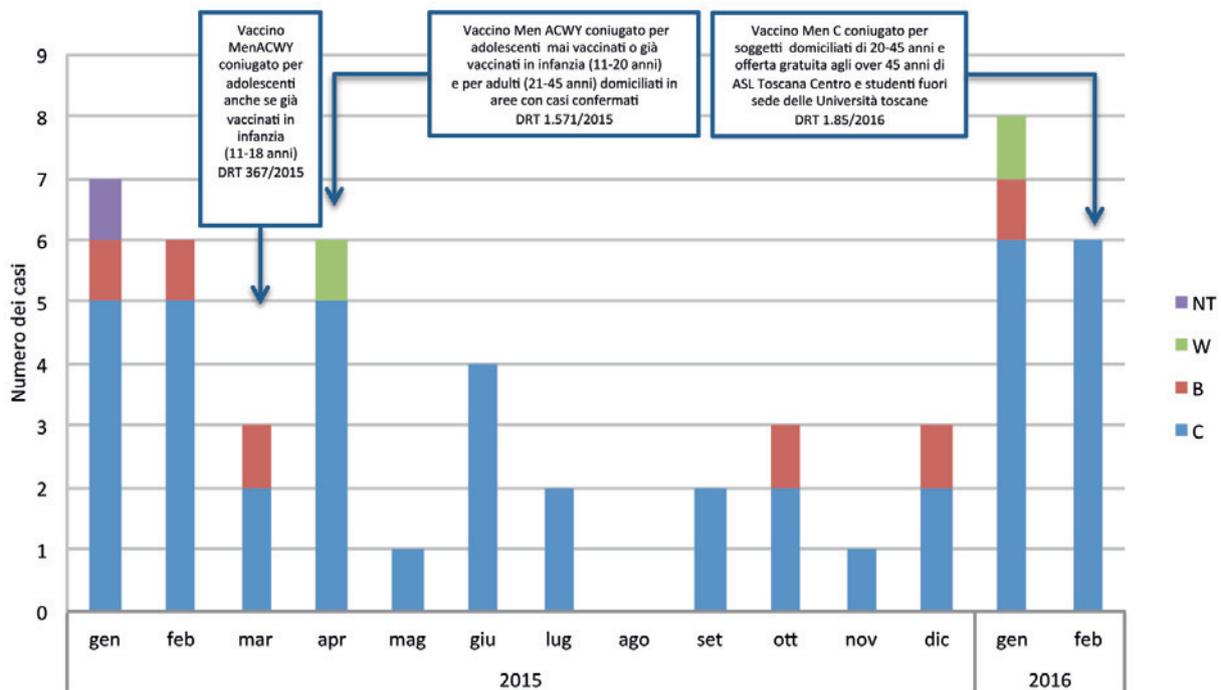


Figura 1. Distribuzione dei casi di *N. meningitidis* in Toscana nel periodo gennaio 2015-febbraio 2016 per mese di insorgenza sintomi e per sierogruppo. Delibere della Regione Toscana in materia di vaccinazione antimeningococcica 12-14. Legenda: NT= Non tipizzato

roduzione della vaccinazione antimeningococcica di tipo C in Toscana. Tuttavia i valori di incidenza calcolati per fascia di età evidenziano che la popolazione più colpita nel 2005 era rappresentata dai bambini al di sotto dei 5 anni di vita, mentre nel 2015 la maggior parte dei casi si è verificata in soggetti tra i 21 e i 30 anni⁴. Questo naturalmente non stupisce, considerando che nel 2005 non era attivo alcun programma di vaccinazione e che, in assenza di tali interventi, la popolazione più colpita risulta essere quella infantile¹¹. Fino al 2014 non sono stati osservati casi di malattia invasiva da meningococco di tipo C in soggetti vaccinati, mentre nel 2015 si sono registrati i primi casi di malattia invasiva da sierogruppo C in soggetti vaccinati, di cui un caso mortale in un adolescente vaccinato otto anni prima.

In risposta a questa situazione epidemiologica la Regione Toscana ha introdotto modifiche al calendario vaccinale e adottato misure di profilassi straordinarie (Fig. 1). Inizialmente è stata offerta la vaccinazione gratuita con una dose di vaccino quadrivalente contro meningococco A,C,W,Y ai soggetti di età compresa tra gli 11 e i 18 anni già vaccinati nell'infanzia, successivamente l'offerta è stata estesa ai soggetti di età compresa tra 11 e 20 anni già vaccinati o mai vaccinati, alle persone sottoposte a profilassi in quanto contatti di un caso di malattia meningococcica e ai soggetti di età compresa tra 21 e 45 anni con domicilio sanitario in una delle ASL in cui si era verificato un caso di meningite^{12 13}. Dato il persistere di casi di malattia meningococcica invasiva, a febbraio 2016, in base anche alle misure concordate con il Ministero della Salute, la vaccinazione è stata estesa a tutti i cittadini di età superiore agli 11 anni domiciliati nell'area della ASL Toscana Centro (Firenze, Prato, Pistoia, Empoli), mentre per i cittadini oltre i 45 anni che vivono nelle altre aree della Toscana è previsto il co-pagamento del vaccino con ticket ridotto¹⁴.

I provvedimenti contenuti nelle prime due delibere regionali miravano a garantire una protezione alla fascia di popolazione più a rischio di malattia e, attraverso l'immunità di gregge, alla popolazione generale. La successiva estensione della vaccinazione alla popolazione di oltre 45 anni è giustificata dall'importante numero di casi diagnosticati in soggetti con età superiore ai 50 anni (28% dei 43 casi di sierogruppo C). Mentre il raggiungimento di elevate coperture vaccinali nella fascia adolescenziale è da considerarsi

un'efficace misura di sanità pubblica, l'offerta vaccinale alle fasce di età superiori si configura come misura di protezione individuale dalla quale non ci si attende un impatto di tipo comunitario, a meno che gli studi in corso non dimostrino uno spostamento dello stato di portatore verso l'età adulta.

A tal proposito, è stato pianificato uno studio con l'obiettivo di misurare la prevalenza di portatori di *N. meningitidis* nella popolazione della Toscana e identificare i principali determinanti per lo stato di portatore, individuando così gruppi specifici di popolazione a rischio.

L'aumento dei casi è certamente in parte correlato ad una maggiore sensibilità e specificità della metodica diagnostica tramite PCR Real time⁶. Infatti, la diagnosi eziologica che attualmente in Toscana è effettuata con l'applicazione della biologia molecolare, aumenta di tre volte la probabilità di diagnosticare una meningite o sepsi meningococcica rispetto al metodo colturale su liquor o sangue⁶. Tale fattore di sottostima può anche aumentare, nei casi in cui il paziente sia già stato sottoposto a terapia antibiotica.

Utilizzando l'analisi delle sequenze mediante *multilocus sequence typing* (MLST) è stato, inoltre, tipizzato il complesso clonale ST-11 del meningococco C nella maggior parte dei campioni inviati¹⁰. Come riportato in letteratura, il complesso clonale ST-11 presenta particolare virulenza e contagiosità ed è associato ad una patologia precocemente generalizzata e con un'elevata frequenza di complicanze^{15 16}.

Clusters di malattia invasiva causati da *N. meningitidis* di gruppo C con complesso ST-11 sono stati rilevati in Germania e Francia negli ultimi anni¹⁷. Anche in Nord Italia tra dicembre 2007 e luglio 2008, sono stati riportati 2 clusters dovuti a meningococco C ST-11, con alto tasso di letalità e complicanze¹⁸.

Alcuni aspetti positivi della campagna di vaccinazione antimeningite in Toscana consistono nel fatto che non si sono osservati nel periodo analizzato casi di malattia da meningococco C in età pediatrica (in particolare al di sotto dei 9 anni), a testimonianza dell'effetto protettivo delle strategie estese di immunizzazione iniziate nel 2005; nessun "caso primario" ha prodotto "casi secondari", grazie alla sistematica attività di profilassi attuata dai servizi di igiene pubblica nei confronti dei contatti; infine, i Medici di Medicina Generale hanno aderito in maniera sempre più estesa e massiccia alla campagna di vaccinazione.

Anche se parte dell'incremento dei casi è probabilmente dovuto ad un miglioramento della diagnostica, ciò nonostante le scelte di strategia vaccinale universale, per l'infanzia e l'adolescenza, con recupero via via più esteso di altre coorti di popolazione sono state in ogni caso opportune. Infatti, se avessimo avuto 15 casi di morte per morbillo o addirittura per una malattia non contagiosa come il tetano avremmo rinforzato la campagna di prevenzione, esattamente nello stesso modo abbiamo programmato e portato avanti una intensa campagna di vaccinazione anti-meningococcica.

Le evidenze presentate in questa analisi confermano che la protezione conferita dalla vaccinazione anti-meningococco C somministrata nell'infanzia può avere una durata limitata nel tempo, come riportato in letteratura¹⁹. Pertanto, per mantenere una protezione immunitaria adeguata nella popolazione e ottenere il massimo beneficio dal programma di vaccinazione potrebbe essere necessario prevedere richiami periodici della vaccinazione antimeningococcica.

Infine, il presente lavoro conferma che l'utilizzo delle tecniche molecolari nella diagnosi di malattia batterica invasiva e nel caso specifico di malattia invasiva da meningococco consente di ottenere una sensibilità di tre volte maggiore rispetto ai metodi colturali. Questo determina una più corretta valutazione della reale incidenza della malattia meningococcica invasiva e fornisce all'autorità sanitaria competente uno strumento imprescindibile per adottare la strategia vaccinale più opportuna.

Bibliografia

- World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet n. 141. Updated November 2015. (Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>).
- Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, et al. News from EU Countries – Italy: Meningococcal C vaccination campaign following an increasing number of reported meningitis cases in Tuscany. V&I News – ECDC Newsletter on Vaccines and Immunization n.1, 28th June 2006. (Disponibile all'indirizzo: http://venice.cineca.org/O60628_V&I_number_1.pdf).
- Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. Present situation and new perspectives for vaccination against *Neisseria meningitidis* in Tuscany, Central Italy. *J Prev Med Hyg* 2012;53:61-7.
- Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against *Neisseria meningitidis* C in Tuscany, Italy. *Vaccine* 2012;30:6396-401.
- Istituto Superiore di Sanità. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 23 dicembre 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20151223_v4.pdf.
- Azzari C, Nieddu F, Moriondo M, et al. Underestimation of Invasive meningococcal disease in Italy. *Emerg Infect Dis* 2016 Mar;22(3).
- Regione Toscana DGR n. 379 del 7/03/2005. Direttive in materia di vaccinazioni e indirizzi per la stesura del nuovo calendario regionale delle vaccinazioni. Modifiche alla delibera G.R. 24.11.2003 n. 1249. BURT n. 13 del 30.03.2005.
- Regione Toscana DGR n. 1020 del 27/12/2007. Aggiornamento direttive regionali in materia di vaccinazioni. Revoca delibere n. 1249 del 24/11/2003, n.379 del 7/3/2005 e n.1060 del 10/10/2000. Modifica delibera n. 1386 del 17/12/2001. BURT n. 2 del 9.01.2008.
- Geodemo. ISTAT. (Disponibile all'indirizzo: <http://demo.istat.it/> [ultimo accesso 17.03.2016]).
- Stefanelli P, Miglietta A, Pezzotti P, et al. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C / clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. *Euro Surveill* 2016;21:pil=30176.
- Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al.; Italian Group for the Study of Invasive Bacterial Disease. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. *Vaccine* 2014;32:1187-91.
- Regione Toscana DGR n. 367 del 30/03/2015. Calendario vaccinale della Regione Toscana e direttive in materia di vaccinazioni. Aggiornamento 2015. Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD).
- Regione Toscana DGR n. 571 del 27/04/2015. Prevenzione della diffusione del meningococco C in Toscana. Aggiornamento calendario e direttive aprile 2015. Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD).
- Regione Toscana DGR n.85 del 16/02/2016 Prevenzione della diffusione del meningococco C in Toscana. Ulteriori interventi per la promozione della vaccinazione e per lo studio e l'analisi delle possibili cause. Modifica deliberazioni della Giunta regionale nn. 391/2015, 1292/2015, 45/2016 e prenotazione delle risorse. Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD).
- Enrique Chacon-Cruz et al. An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico. *Ther Adv Vaccines* 2014;2: 71-6.
- Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *J Infect Dis* 2008;197:737-43.
- ECDC. Rapid Risk Assessment. Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. July 2013. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2013.
- Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, et al. Serogroup C meningococci in Italy in the era of conjugate menC vaccination. *BMC Infect Dis* 2009;9:135.
- Snappe MD1, Kelly DF, Green B, et al. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:128-31.