

Actualización en la enfermedad meningocócica

Virginia Pomar, Pere Domingo

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Resumen

La enfermedad meningocócica sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Es más común en niños pequeños, adolescentes y personas con ciertas condiciones médicas (como síndrome nefrótico, hipogammaglobulinemia, esplenectomía).

Para modificar o reducir la incidencia de dicha infección se han desarrollado vacunas efectivas para los serogrupos A, C, W135 e Y entre los años 60 y 80, pero para el serogrupo B ha sido más difícil. La infección por el serogrupo B es actualmente la más frecuente. La nueva vacuna Bexsero® (4CMenB) es segura e inmunogénica y ha sido autorizada recientemente en España. Su implementación a gran escala podría conllevar una futura reducción en la incidencia de enfermedad meningocócica.

Palabras clave:

Infección meningocócica.
Enfermedad meningocócica
invasiva. Meningitis.
Prevención y control.
Vacunas antimeningocócicas.

Update on meningococcal disease

Summary

Meningococcal disease is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Infection with *Neisseria meningitidis* is most common in young children, teenagers and people with certain medical conditions (as nephrotic syndrome, hypogammaglobulinemia, splenectomy) and those caused by serogroup B are currently the most predominant in most European countries. In order to modify or reduce its morbidity effective polysaccharide and glycoconjugate vaccines for serogroups A, C, W135 and Y have been developed between the 60s and the 80s. However, an effective serogroup B vaccine has not been developed until recently. The novel vaccine named Bexsero® (previously 4CMenB) has been proven safe and immunogenic in clinical trials, and heralds further reduction in the incidence of meningococcal disease

Key words:

Meningococcal infection.
Invasive meningococcal
disease. Meningitis.
Prevention and control.
Meningococcal vaccines.

Correspondencia: Pere Domingo
E-mail: pdomingo@santpau.cat

Introducción

La enfermedad meningocócica es una infección grave, causada por *Neisseria meningitidis* que incluye diversas formas clínicas, como meningitis y sepsis, aisladas o en combinación, así como bacteriemia benigna e inaparente. El meningococo es un diplococo gram-negativo y pertenece a la familia *Neisseriaceae*. Se han identificado 13 serogrupos, de los cuales 6 (A, B, C, W135, X e Y) pueden afectar al ser humano¹.

Epidemiología global, Europa y España

La mayor parte de los casos de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) suceden durante el invierno y el inicio de la primavera. La epidemiología varía notablemente según el área geográfica y el serogrupo. La razón aun hoy en día es desconocida, aunque las diferencias inmunitarias en la población y los factores ambientales desempeñan un papel fundamental. El serogrupo A es responsable de las grandes epidemias en África (cinturón de la meningitis cerebroespinal), mientras que los serogrupos B y C predominan en países industrializados y el Y en EEUU, Canadá, Colombia e Israel¹⁻⁴.

La incidencia varía con la edad, con tasas más altas en lactantes, seguidos de los adolescentes y adultos jóvenes con un discreto repunte en pacientes mayores de 65 años^{2,5}.

La especie humana es el único reservorio conocido de *N. meningitidis* y la nasofaringe es la principal fuente de infección. Coloniza el 8-25% de las personas sanas y su presencia en la nasofaringe puede ser transitoria (días/semanas), intermitente o crónica (meses). Puede aumentar en casos de hacinamiento, tabaco, polvo y escasa humedad o incremento del polvo ambiental^{1,6,7}.

La ausencia de anticuerpos protectores bactericidas es el factor predisponente más importante para presentar EMI, si bien también se ha relacionado con alteraciones en la inmunidad, congénita o adquirida, como déficits de inmunoglobulinas, defectos en la vía terminal del complemento, síndrome nefrótico y esplenectomía^{1,4,8}.

La transmisión del meningococo se produce de persona a persona, ya sea portadora o enferma, a través de las secreciones procedentes de la nasofaringe en forma de gotas de Plügge⁹. La cantidad de inóculo necesaria es desconocida y la infección suele producirse en la persona no inmune en los 3-4 días siguientes al contagio (intervalo: 1-10 días)¹.

La incorporación de las vacunas antimeningocócicas al calendario vacunal infantil ha modificado la epidemiología de la EMI al conseguir una reducción importante de su incidencia.

Según los datos del *European Centre for Disease Prevention and Control* la incidencia de la enfermedad meningocócica en Europa osciló entre 0,1 y 1,9 x 100.000 habitantes/año en 2015, con un predominio de los serogrupos B y C⁵.

En España, durante la temporada 2015-2016 se confirmaron 268 casos de EMI, lo que equivale a una tasa de incidencia anual de 0,5 x 100.000 habitantes/año⁵. Existen asimismo diferencias entre las tasas de incidencia en las distintas comunidades autónomas.

La introducción de la vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C en el año 2000, que puede eliminar el estado de portador¹⁰, ha determinado un cambio importante en la epidemiología en España, dejando al serogrupo B como el principal responsable de la enfermedad invasiva. La introducción de la vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo B (4CMenB) en Europa durante el año 2013 se estima que protegerá frente al 73%-87% de las cepas circulantes, dependiendo del país⁵.

Aunque se han observado importantes reducciones en las tasas de hospitalización y mortalidad por esta enfermedad durante los últimos años, su morbimortalidad continua siendo importante en menores de cinco años y en mayores de 65 años. Se estima que entre el 10-15% de los casos de EMI son letales y entre un 8-20% de los que sobreviven tienen secuelas neurológicas a largo plazo (como pérdida auditiva o hidrocefalia) o extra-neurológicas (como amputaciones o complicaciones cutáneas).

Formas clínicas

La sepsis y la meningitis son las formas clínicas más frecuentes de la EMI. Pueden aparecer de forma aislada o simultáneamente. Excepcionalmente *N. meningitidis* puede ocasionar otras formas clínicas como neumonía (asociada generalmente al serotipo Y), artritis purulenta, endocarditis o pericarditis (incluso a veces se presenta con taponamiento pericárdico)^{1,11}.

La EMI suele presentarse con fiebre, petequias y erupción maculopapular. El exantema aparece en dos tercios de los pacientes. Un 10-20% de los pacientes puede presentar una sepsis fulminante con púrpura, hipotensión, disfunción miocárdica y finalmente, fallo multiorgánico en pocas horas^{1,6,12}. En estos casos es prominente la coagulación intravascular diseminada dando lugar al cuadro clínico conocido como *púrpura fulminans*, que cuando se acompaña de apoplejía suprarrenal conforma el denominado síndrome de Waterhouse-Friderichsen³.

La meningitis sin sepsis suele presentarse con cefalea, fotofobia, vómitos, rigidez de nuca y alteración variable del nivel de conciencia^{1,6}. La tríada clásica solo aparece en un 44% de los episodios, pero es cierto que un 95% de los pacientes presentan

al menos 2 de los 4 siguientes síntomas: cefalea, fiebre, rigidez de nuca o alteración del nivel de conciencia¹³. La meningitis puede coexistir con sepsis en un 10-25% de los casos, siendo posible que el cuadro meníngeo pase inicialmente desapercibido¹⁴.

Hay que tener en cuenta que en ocasiones la sintomatología de la EMI es inespecífica durante las primeras horas y puede confundirse con un proceso infeccioso de etiología viral de vías respiratorias altas⁶.

Diagnóstico

No existe ningún signo clínico distintivo de EMI, pero en el caso de la meningitis meningocócica (MM), la evidencia de un líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento y la presencia de petequias tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de la etiología meningocócica¹⁵.

El diagnóstico temprano de la EMI es particularmente difícil y requiere de un elevado grado de sospecha clínica y una confirmación microbiológica por parte del laboratorio¹.

Por ello, la tinción de Gram y el cultivo de *N. meningitidis* de un fluido corporal estéril (sangre, LCR) aún son las técnicas más ampliamente utilizadas en el medio hospitalario, aunque sus sensibilidades disminuyen ostensiblemente con el uso previo de antibióticos. En la MM, la tinción de Gram del LCR es positiva entre el 30 y el 89% de los casos, el cultivo en el 80% y los hemocultivos pueden identificar hasta el 60% de los casos^{3,8,13,16}.

Las características bioquímicas del LCR (pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteorraquia) también pueden ayudar en espera de los resultados microbiológicos.

Disponemos de kits comerciales que detectan antígenos polisacáridos en el LCR que facilitan el diagnóstico por su sencillez y rapidez, si bien pueden producir falsos negativos o reacciones cruzadas con otros serogrupos. La sensibilidad en la MM está entre el 22-93%¹⁶.

La prueba diagnóstica más sensible y rápida es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuyo resultado no se ve alterado por tratamiento antibiótico previo y nos permite conocer también los serogrupos, pero no está disponible en entornos con escasos recursos¹³. La PCR es especialmente útil en los casos con tinción de Gram, cultivo y antígenos negativos. En la MM tiene una sensibilidad del 89-100% y una especificidad entre el 95-100%^{3,6,16,17}.

Tratamiento-Resistencias

El tratamiento antibiótico precoz es uno de los factores más importantes en el pronóstico de la enfermedad^{18,19}. Anteriormente a la disponibilidad de antibióticos la mortalidad de la EMI

era del 70-90%. El reconocimiento precoz de la EMI y la mejoría en su cuidado en unidades de críticos ha permitido cambios sustanciales en su manejo y tratamiento. Entre ellos destacan la monitorización de la presión intracraneal, la monitorización hemodinámica, el uso de expansores de volumen, drogas vasoactivas, la corrección de la hemostasia y la diálisis-hemodiafiltración, consiguiéndose una reducción de la mortalidad de la sepsis de un 30% a un 5%¹. La mortalidad de la MM está entorno al 4-7%⁸.

La cefotaxima o la ceftriaxona son los antibióticos de elección hasta disponer del resultado del antibiograma, debido a la disminución de la susceptibilidad a la penicilina las últimas décadas (en España más del 50%)^{9,20}. Los meningococos en el LCR se eliminan a las 3-4 horas de la administración del antibiótico intravenoso a dosis adecuadas y las concentraciones de la endotoxina en plasma disminuyen un 50% en 2 horas, en paralelo con la disminución de las citoquinas^{1,6,21}. Sin embargo, no se ha demostrado beneficio adicional de la coadministración de dexametasona junto con el antibiótico en la MM²².

En general, los pacientes son tratados durante 7 días, a pesar de que un estudio reciente ha demostrado que la EMI puede ser tratada de forma exitosa durante solo 4 días²³. En los casos en los que se produce una colección purulenta, una artritis séptica o una pericarditis purulenta puede ser necesario prolongar el tratamiento. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden tratarse con meropenem 2g/8horas e-v o cloranfenicol (75-100mg/kg/día, dosis máxima 1g/6horas, dado su buena penetración a través de la barrera hematoencefálica pero nunca sin disponer del antibiograma). Otra alternativa en pacientes alérgicos podría ser el aztreonam^{1,3,16,24,25}.

Aunque no todos los estudios han podido demostrar su eficacia, la administración del tratamiento antibiótico prehospitalario se recomienda en muchos países con el objetivo exclusivo de disminuir la mortalidad en aquellos pacientes con una sepsis fulminante^{1,20,26}.

Los pacientes con coagulación intravascular diseminada a menudo requieren anticoagulación para disminuir la necrosis distal, si bien, no ha demostrado mejorar el pronóstico¹⁴. En los casos en los que el *shock* no revierte con las medidas habituales, debe admitirse la posibilidad de hemorragia adrenal secundaria a la sepsis fulminante²⁰ y administrar dosis bajas de corticoides para mejorar el pronóstico, aunque su efecto beneficioso tampoco ha sido demostrado¹.

En casos aislados han sido utilizados tratamientos para frenar la respuesta inflamatoria, como anticuerpos antiendotoxina, anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes bactericidas o que alteran la permeabilidad de la membrana, técnicas de depuración de sustancias proinflamatorias como la plasmaféresis

o la ex - sanguinotransfusión, o la oxigenación con membrana extracorpórea¹⁴.

Entre el 6 y 15% de los pacientes con MM o meningococemia presentan un síndrome inflamatorio postinfeccioso, en forma de artritis, vasculitis cutánea, iritis, epiescleritis, pleuritis y pericarditis que suele aparecer entre 4 y 12 días después del inicio de la enfermedad. Suele resolverse en 7-14 días sin secuelas con antiinflamatorios¹⁷.

Actualmente, el 8-20% de los supervivientes presentan secuelas neurológicas como espasticidades, dificultades cognitivas, focalidad neurológica, pérdida auditiva y la mortalidad se sitúa entre el 10-15%^{3,11,18,27}.

Durante la hospitalización se han de establecer precauciones para evitar la transmisión por gotas durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico, para evitar el contacto directo con las secreciones respiratorias²⁸.

Prevención

En España, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias, la quimioprofilaxis está indicada para eliminar el estado de portador de aquellos sujetos susceptibles de presentar colonización de la nasofaringe tras un contacto cercano con un caso índice, como compañeros de guardería, colegio o convivientes, con el objetivo de evitar casos secundarios. Los contactos del caso índice tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad respecto a otros miembros de la población, fundamentalmente en los 7-10 días tras la aparición del caso³. Por ello, se recomienda la administración de la quimioprofilaxis lo antes posible (si es posible en las primeras 24 horas, y siempre antes de los 14 días por su dudosa utilidad después)^{6,14}. La quimioprofilaxis puede realizarse con rifampicina (600 mg/12 horas durante 2 días en adultos y en niños entre 5-10 mg/kg/día según la edad) o con una dosis única de ciprofloxacino/levofloxacino oral (500 mg). En las gestantes la profilaxis se realiza con ceftriaxona (dosis única de 250 mg intramuscular)^{1,3,20}. La quimioprofilaxis reduce el riesgo de enfermar en los contactos en más de un 80%⁶. Dado que los casos secundarios pueden aparecer varias semanas después del contacto con el caso índice, la vacunación antimeningocócica puede recomendarse junto a la quimioprofilaxis cuando un brote es causado por un serogrupo para el que se dispone de vacuna^{4,6}.

La estrategia de prevención más efectiva para luchar contra esta enfermedad y sus nefastas consecuencias es, sin embargo, la inmunización activa con vacunas conjugadas que generan una inmunogenicidad potente. Las primeras vacunas eran polisacáridas no conjugadas frente a los serogrupos A, C, Y y W-135, cuyas limitaciones más importantes eran que no eran inmunógenas

en lactantes, que no inducían memoria inmunológica más allá de los 5 años y que no erradicaban el estado de portador^{1,6,8}. A partir de los años 90 se introdujo en muchos países la vacuna conjugada frente al serogrupo C y actualmente disponemos de vacunas conjugadas tetravalentes (A, C, Y y W-135) que son seguras, inmunógenas, inducen memoria inmunológica y erradicán el estado de portador^{1,4,29}.

Recientemente se ha autorizado en España y previamente en la Unión Europea, la vacuna frente a *N. meningitidis* serogrupo B (Bexsero®). Es una vacuna recombinante obtenida por "vacunología inversa" que contiene 3 antígenos sub-capsulares del meningococo (la adhesina A de *N. meningitidis* o NadA, la proteína que se une al factor H del complemento o GNA2091-fHbp y el antígeno de *Neisseria* que se une con la heparina o NHBA-GNA1030) combinados con vesículas de membrana externa (OMV) de la cepa de *N. meningitidis* NZ 98/254, que expresa el serotipo 1.4 de la proteína de membrana porina A (PorA). Como se demuestra en la última revisión realizada dicha vacuna es, por el momento la única estrategia disponible, si bien es conocida la gran variabilidad entre las distintas cepas de meningococo B. Dicha vacuna es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos e induce memoria inmunológica. Es compatible con las demás vacunas incluidas en el calendario sistemático español y en España se estima que su cobertura potencial es en torno al 70-80% de las cepas circulantes^{6,30-33}.

A lo largo de los años se ha demostrado una reducción drástica de la EMI por serogrupo C en países europeos como Reino Unido, Holanda, España, EEUU y Australia²⁹. La incorporación de la vacuna frente al serogrupo B (4CMenB) desde el 2013 en la Unión Europea ha sido diferente según el país. Algunos la han incluido en el calendario vacunal (como Inglaterra en 2015³³, Irlanda en 2016³⁴ e Italia en 2017), otros la recomiendan pero no la subvencionan o la recomiendan solo en determinados grupos de riesgo (como España) y finalmente algunos no la consideran de momento una prioridad sanitaria por su baja incidencia de EMI. Por lo tanto, el efecto de esta vacuna será país-dependiente y en cualquier caso, aún es pronto para evaluarlo^{30,35}.

Perspectivas de futuro

N. meningitidis se ha convertido en un organismo modelo para comprender otros patógenos que colonizan e infectan el ser humano. Conocer su patogenicidad nos puede ayudar a entender su propagación^{1,36}.

Chamot-Rooke *et al.* han descrito un nuevo mecanismo molecular que podría ser la causa de su invasión sistémica y diseminación. Mostraron que el principal componente de los pili

tipo IV de *N. meningitidis* experimenta una modificación inusual poco después del contacto con el huésped que favorece su transmisión a nuevos huéspedes así como la invasión sistémica, lo que podría ser una nueva estrategia para prevenir la enfermedad meningocócica en un huésped colonizado y su transmisión en una comunidad⁹.

Existe la necesidad de una actuación potente y segura en África y otras áreas en desarrollo donde la enfermedad meningocócica es una amenaza constante a diferencia de los países industrializados donde la mejora en el diagnóstico, en la vigilancia y en la prevención mediante las vacunas podrían llegar a eliminar este microorganismo en la próxima década^{1,29}.

El desarrollo de modelos predictivos que combinan parámetros clínicos y analíticos es una herramienta que podría ser útil en los casos en los que la etiología de la meningitis no queda clara, si bien aún necesitan ser validados¹³.

Bibliografía

- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196–210.
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013;11:1–9.
- Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in Adults: A Review of the Literature. *Intern Med*. 2016;55:567–72.
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–32.
- ECDC. Annual epidemiological report Invasive meningococcal disease 2016:3–7.
- Gil A, DB, Batalla J, Bayas J, Campins M. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B. Documento de Consenso. *An Pediatr*. 2014;55–74.
- Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: Pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol*. 2015;23:68–72.
- Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:467–92.
- Quagliarello V. Dissemination of *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2011;2011–3.
- Domingo P, Pomar V. Bacterial meningitis: the end of the beginning? *Lancet Infect Dis*. 2015;3099:1–2.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30:3–9.
- Stella-Silva N, Oliveira SA, Feldman-Marzochi KB. Meningococcal disease: clinicopathological correlation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:557–62.
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1684–91.
- van Deuren M, Brandtzaeg P, Van JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144–66.
- Mancebo J, Domingo P, Blanch LL, Net A, Nolla J. The predictive value of petechiae in adults with bacterial meningitis. *JAMA*. 1986;256:2820.
- Beek D Van De, Cabellos C, Dzubova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:37–62.
- Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:653–8.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849–59.
- Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM*. 2005;98:291–8.
- Ausina V, Moreno S. Infección meningocócica. Tratado SEIMC enfermedades Infecc y Microbiol clínica, 2005, p. 305–10.
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks E. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med*. 2006:44–53.
- de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1549–56.
- Cabellos C, Pelegrin I, Benavent E, Gudiol F, Tubau F, Garcia-Somoza D, et al. Invasive meningococcal disease: impact of short course therapy. A DOOR/RADAR study. *J Infect*. 2017;75:420–5.
- Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: Report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15:649–59.
- Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 7:S586–90.
- Sudarsanam TD, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;14.
- Borg J, Christie D, Coen PG, Booy R, Viner RM. Outcomes of Meningococcal Disease in Adolescence: Prospective, Matched-Cohort Study. *Pediatrics*. 2009;123:e502–9.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. CDC. *Am J Infect Control*. 2007;35:S65–164.
- Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014;108:11–20.
- Expert Opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU / EEA. ECDC Scientific Advice. European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. Disponible en:

- <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Introduction-of-4CMenB-vaccine.pdf>
31. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;377:2349–62.
 32. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: A qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:416–25.
 33. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388:2775–82.
 34. Parikh SA, Newbold L, Slater S, Stella M, Moschiani M, Lucidarme J, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007–08 and 2014–15: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:754–62.
 35. Watson PS, Turner DPJ. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero®: prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*. 2016;34:875–80.
 36. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St. John JA, Ekberg JAK, et al. Pathogens penetrating the central nervous system: Infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:691–726.