

Meningokokal Hastalık ve Kontrol Önlemleri

MENINGOCOCCAL DISEASE AND CONTROL MEASURES

Dr. Zafer KURUGÖL^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden meningokok hastalığı, tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı problemidir. Son 200 yılda, dünyanın bir çok bölgesinde (Avrupa, Afrika, Asya, ABD ve Yeni Zelanda) birçok meningokok epidemisi görülmüştür. Günümüzde bile dünya genelinde yılda 500.000 invazif meningokok hastalığı vakası ve yaklaşık 50.000 ölüm görülmektedir. Bu nedenle, meningokok enfeksiyonlarının gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde kontrol altına alınması gerekir. Serogrupların dağılımı dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde ve aynı coğrafi bölgede zaman içinde değişim göstermekle birlikte, invazif meningokok hastalığından başlıca 5 major serogrup (A, B, C, Y ve W135) sorumludur. Polisakkarit meningokok aşılı, erişkinlerde yeterli bağışıklık sağlar. Ancak, invazif meningokok hastalığı için endemik riskin yüksek olduğu 2 yaş altı çocuklarda etkililiğinin çok sınırlı ve kısa süreli olması nedeniyle meningokok polisakkarit aşısının rutin kullanımı önerilmez. Polisakkarit aşının etkinliğini artırmak için N. meningitidis kapsüller polisakkarit antijeni bir protein taşıyıcı ile konjuge edilerek konjuge meningokok aşılı elde edilmiştir. Konjuge meningokok C aşısı ile İngiltere'de 1999 yılından beri yapılan kitle aşılması ile grup C meningokok hastalık insidansında %81'lik azalma elde edilmiştir. Daha sonra, İrlanda, İspanya, Hollanda, Belçika, Avustralya ve Kanada'da alternatif kampanyalar yapılmış ve benzer şekilde hastalık insidansında belirgin azalma (%54-96) sağlanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, tetravalan konjuge meningokok A/C/Y/W135 aşının 2-10 yaş grubu çocuklarda polisakkarit aşından daha yüksek ve uzun süreli serum bakterisidal antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir. Tetravalan konjuge aşının diğer yaş gruplarında da etkili olacağı ve 5 major tipten 4'üne karşı korunma sağlayacağı umulmaktadır. Ancak, meningokok hastalığının tümüyle kontrol altına alınması için meningokok B hastalığına karşı etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meningokok hastalığı, meningokok polisakkarit aşısı, meningokok C konjuge aşı, tetravalan A/C/Y/W 135 meningokok polisakkarit-difteri konjuge aşısı

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:98-108

Abstract

Meningococcal disease is a serious public health problem that continues to be associated with high morbidity and mortality rates. In past 200 years, several meningococcal epidemics have been noted in Europe, Africa, Asia, the United States, and New Zealand. Annually, 500,000 cases of invasive meningococcal disease occur still worldwide, of which $\geq 50,000$ results in death. Therefore, control of meningococcal infection has a high priority both in developing and developed countries. The proportions of cases caused by the 5 predominant capsular types (A, B, C, Y, and W135) associated with the disease vary among different regions and within specific geographic areas with time. Meningococcal polysaccharide vaccines were highly effective among adults. However, routine vaccination with polysaccharide vaccines is not recommended, because of its relative ineffectiveness in children < 2 years of age (the age group have the highest risk for disease). A mass-immunization program with meningococcal C conjugate vaccines was initiated in 1999 in the United Kingdom. Since the initiation of the campaign, an 81% decrease in the number of confirmed cases of invasive meningococcal disease was observed. Similarly, in Ireland, Spain, Belgium, Netherlands, Australia and Canada, a 54-96% fall in disease has been observed following mass immunisation campaigns. A recent study reported that tetravalent serogroup A/C/Y/W-135 conjugate vaccine had elicited significantly higher and more persistent serum bactericidal antibody responses than polysaccharide vaccine. Ongoing development of tetravalent conjugate vaccines raises the hope that disease caused by these serogroups can be controlled in the near future. However, development of effective strategies to control serogroup B meningococcal disease is still needed for comprehensive control of meningococcal disease.

Key Words: Meningococcal disease, meningococcal polysaccharide vaccine, serogroup C conjugate vaccine, quadrivalent A, C, Y, and W135 meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine

Geliş Tarihi/Received: 02.05.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zafer KURUGÖL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İZMİR
35100 Bornova, İZMİR
kurugol@med.ege.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Meningokokal Hastalık
Neisseria meningitidis'in neden olduğu meningokokal hastalık, menenjit ve meningokoksemiye yol açmakta, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyrederek tüm dünya için, özellikle 5 yaş altı çocuklar için,

önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır.¹ Son 15 yılda gelişmiş ülkelerde Haemophilus influenzae tip B (Hib) rutin uygulanması ile invazif Hib hastalığı insidansı belirgin şekilde azalmış; yine ABD'deki konjuge pnömokok aşısı uygulaması ile invazif pnömokok hastalığının insidansında belirgin düşme olmuştur. Neisseria meningitidis ise hem endemik hem de epidemik hastalıklara neden olmaya devam etmekte, çocukluk ve adolesan çağında görülen bakteriyel menenjitlerin en sık nedeni olarak dikkat çekmektedir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde de epidemiler yaparak yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Hastalık ilk kez 16. yüzyılda bildirilmiş, ancak meningokokal hastalık tanımlanması 1805'te İsviçre'deki epidemide Viessieux tarafından yapılmıştır.² Bakteri beyin-omirlik sıvısında ilk kez 1887 yılında Weichselbaum tarafından tanımlanmış ve Diplococcus intracellularis olarak adlandırılmıştır. Son 200 yıl boyunca, dünya savaşları esnasında görülen iki büyük epidemide dahil, dünyanın bir çok bölgesinde (Avrupa, Afrika, Asya, ABD ve Yeni Zelanda) çok sayıda meningokok epidemisi görülmüştür.^{3,4} Günümüze gelindiğinde, dünya genelinde hala yılda 500.000 invazif meningokok hastalığı vakası ve yaklaşık 50.000 ölüm görülmektedir.^{3,5} Hastalık insidansı diğer enfeksiyon hastalıklarına göre nispeten düşük olmasına rağmen, invazif meningokok hastalığında vaka ölüm oranı çok yüksek, yaklaşık %10 civarındadır.^{2,6} Uygun ve erken antibiyotik tedavisi uygulanırsa bile, bu oran meningokoksemine %40'lara ulaşır. Yaşayanların yaklaşık %20'sinde işitme kaybı, konvülsiyon, mental retardasyon ve ekstremitelerde kalıcı sekeller görülür.^{2,3,5} Dolayısıyla, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan meningokok hastalığı, günümüzde tüm dünya için ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Korunulması, kontrol altına alınması gerekir.

Etken

Neisseria meningitidis (meningokok) aerobik, gram negatif bir bakteridir. Hücre duvarıyla ayrılmış iç (sitoplazmik) ve dış membran olmak üzere

iki membrana sahiptir. Meningokok dış membranı, iki farklı antijenik protein (OMP) içerir: porA (klas 1 OMP) ve porB (klas 2,3 OMP). Dış membran, polisakkarit bir kapsülle çevrilmiştir. Polisakkarit kapsül, bakteriyi fagositoza ve kompleman aracılığıyla lizise dayanıklı hale getirerek patojenisitede önemli rol oynar.

Neisseria meningitidis'in polisakkarit kapsül yapısına göre sınıflanan en az 13 serogrubu vardır (A, B, C, H, I, K, L, W135, X, Y, Z ve Z' (29E)). Serogrupların dağılımı ve önem sırası coğrafi bölge ve yaş gruplarıyla değişkenlik göstermekle birlikte, dünya genelinde invazif meningokok hastalığından başlıca 5 major serogrup sorumludur: Serogrup A, B, C, Y ve W135.² Dış membran proteinlerinin (por A ve por B) antijenik farklılığına dayanarak N. meningitidis serotip (1-21) ve serosubtiplere (P1.1, P1.2, P1.3, vs) ayrılır.⁷ Ayrıca, dış membran lipopolisakkaridlerine göre immünotiplere (L1, L2, L3, vs) yapılmaktadır. Böylece, kapsüller polisakkarid, por B, por A ve lipopolisakkaridlerdeki farklılığa dayanarak N. meningitidis nomenklatürü yapılmıştır.⁸ Bu nomenklatürde N. meningitidis, E.coli ve salmonellaların için kullanılan O:K:H şemasına benzer şekilde, serogrup: serotip: serosubtip: immünotip şeklinde isimlendirilmektedir (örneğin B:2a:P1.2:L3).

Klinik

İnkübasyon periyodu 1-10 gün arasında değişmekle birlikte, ortalama 3-4 gündür. Neisseria meningitidis, bakteriyel menenjit ve sepsisin önde gelen nedenidir.

Menenjit, invazif meningokok hastalığının en sık rastlanan klinik tablosudur. Genellikle organizmanın hematojen yayılımı sonucu gelişir. Meningokokal menenjitte klinik tablo, diğer akut pürülan menenjitlere benzerdir. Ani gelişen ateş, baş ağrısı, ense sertliği yanında bulantı, kusma, fotofobi ve bilinç değişiklikleri görülebilir. Meningokoklar, menenjitli hastaların %75'inde hemokültürde izole edilebilir.

İnvazif meningokok enfeksiyonlarının %5-20'sinde menenjit olmaksızın **meningokok sepsisi (meningokoksemi)** oluşur. Meningokok sepsisi,

ani yükselen ateş, peteşial ve purpurik döküntüler, hipotansiyon, şok, akut adrenal hemoraji ve multiorgan yetmezliği ile karakterizedir.

Meningokoklar, daha düşük oranlarla; pnömoni (%5-15), artrit (%2), otitis media (%1), ve epiglotit (%1'den az) gibi fokal enfeksiyonlara neden olabilir.

Epidemiyoloji

Neisseria meningitidis dünya genelinde hem endemik hem de epidemik hastalığa neden olmaktadır. Meningokoklar için tek doğal rezervuar insandır. Adölesanların ve yetişkinlerin %10'undan fazlası asemptomatik *N. meningitidis* (genellikle non-patojen) taşıyıcısıdır.

Meningokokal hastalık farklı coğrafi bölgelerde farklı insidans gösterir. Gelişmiş ülkelerde meningokok hastalığı insidansı 100 binde 1-5 olarak verilmektedir.³ Gelişmekte olan ülkelerde ise insidans çok daha yüksektir. Örneğin Afrika'da Senegal'den Etopya'ya kadar uzanan ve "**Menenjit kuşağı**" olarak adlandırılan bölgede epidemiler esnasında insidans 100 binde 1000'e ulaşmaktadır.¹

Meningokokal hastalık yıl boyunca görülebilir. Ancak, insidans özellikle kış sonu ve bahar başlangıcında artar. Bulaş, başlıca damlacık yoluyla ya da direkt temasta olur. Hasta ile yakın temasta olan kişiler risk altındadır. Enfekte hastanın aile üyeleri için sekonder bulaş riski 1000'de 2-4 gibi düşüktür. Ancak yine de bu risk, toplum geneli ile karşılaştırıldığında 500-800 kat daha fazladır. Geçirilmiş viral enfeksiyon, kalabalık aile, aktif ya da pasif sigara içimi riski yükseltir. Yatılı okul öğrencileri, askeri kışladaki askerler, kreş çocukları yaşlılarına göre meningokokal enfeksiyon açısından daha fazla risk altındadır. Yapılan çalışmalar ABD'de siyahlar ve düşük sosyoekonomik statüye sahip kimselerde yüksek risk olduğunu göstermiştir. Kompleman sistemi geç komponentlerinin (C5-9) ve properdinin eksikliğinde, fonksiyonel veya anatomik asplenisi olanlarda invazif ve tekrarlayan meningokokal enfeksiyonlar açısından yüksek risk bulunmaktadır. HIV enfeksiyonu olanlarda risk artmıştır. Bazı genetik faktörlerin (TNF ve

mannose-binding lectin gen polimorfizmi) invazif meningokokal enfeksiyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁹

Meningokok enfeksiyonları, en sık 5 yaş altı çocuklarda özellikle 12 aydan küçük infantlarda görülür. İnsidans 5 yaşından sonra düşer, ancak adölesan ve genç erişkinlerde artar; yetişkin yaşlarda tekrar düşer. Gelişmiş ülkelerde örneğin ABD'de son yıllarda adölesan ve genç erişkinlerde insidansın artışı bildirilmektedir. 1992-1998 yılları arasında rapor edilen olguların %28'i 12-29 yaş grubundadır.⁶

İnvazif meningokok hastalığından dünya genelinde başlıca 5 major serogrupun (grup A, B, C, Y ve W135) sorumlu olduğu bilinmektedir.² Ancak, dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde serogrupların dağılımı farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde, örneğin ABD'de olguların çoğundan C (%28), Y (%34) ve B (%33) serotipleri sorumlu iken Asya ve Afrika'da serogrup A (%86) prevalandır.^{2,3,10,11} Serogrup dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiği gibi aynı coğrafi bölge içinde de zaman içinde değişim görülebilir. Örneğin İngiltere ve Galler'de 1990'lı yıllarda meningokok C (MenC) epidemileri görülürken son yıllarda meningokok B (MenB) enfeksiyonunda relatif bir artış olmuştur.¹² ABD'de de son 15 yılda serogrup dağılımında değişiklik olmuştur. 1990-92 yılları arasında en çok serogrup C saptanırken ve serogrup Y sadece %2 oranında görülürken, 1995-98 yılları arasında serogrup Y %34 ile ön plana çıkmıştır.^{1,2,12} Ancak, diğer gelişmiş ülkelerde serogrup Y enfeksiyonu nispeten daha nadir görülmektedir.^{1,12}

Gelişmiş ülkelerde, 1900'lü yılların başında meningokok A (MenA) enfeksiyonu sık görülmekteydi. Ancak ikinci dünya savaşı ile birlikte grup A enfeksiyonları azalmıştır.¹ Günümüzde gelişmiş ülkelerde meningokok A enfeksiyonu hemen hiç görülmemektedir. Oysa, serogrup A Asya ve Afrika'da hala ön plandadır (vakaların %86'sı).^{3,11} Bu ülkelerde son yıllarda W135 olguları da görülmektedir.¹⁰

Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı verilerine göre (1989-1999), yılda ortalama 667-2030 meninokokoksik menenjit vakası bildirimi yapılmakta,

morbidite hızı 100 binde 1.01-35.3 arasında değişmektedir.¹³ Her yıl ortalama 47-151 meningokoksik menenjit ölümü olmakta, mortalite hızı milyonda 0.71-2.62 olarak verilmektedir. Ancak, gerçek rakamların bildirimi yapılanların çok üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda meningokok hastalığı morbidite ve mortalite hızlarında azalma olmasına rağmen, ülkemizde 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %9.5'inden meningokoksik menenjit sorumludur ve meningokoksik menenjit 5 yaş altı ölüm nedenleri arasında beşinci sırayı almaktadır.

Ankara'da 1973-1976 yılları arasında görülen menenjit salgınlarında en sık serogrup B (70 vaka, %45.5) ve serogrup A'nın (41 vaka, %26.6) sorumlu olduğu gösterilmiştir.¹⁴ 1977'deki salgında ise daha çok B ve C serotiplerinin görüldüğü, daha az olarak A ve diğer serotiplere rastlandığı rapor edilmiştir.¹⁵ Son yıllarda yayınlanan bir olgu sunumunda, Türkiye'de ilk kez N. meningitidis W135 serotipinin izole edildiği bildirilmiştir.¹⁶ Okul çağında 1382 çocukta yapılan bir çalışmada, 17 (%1.23) çocukta nasofarengeal taşıyıcılık saptanmış; 1 (%6) çocukta A, 5 (%29) çocukta B, 9 (%53) çocukta Y, 1 (%6) çocukta D ve 1 (%6) çocukta W135 taşıyıcılığı gösterilmiştir.¹⁷

Tedavi

Tedavide ilk tercih penisilin G'dir (250000 U/kg/gün, maksimum 12 milyon U/gün, 4-6 saatte bir, iv). Genellikle 5-7 günlük tedavi yeterlidir. Sefotaksim, seftriakson ve ampisilin alternatif ilaçlardır. Penisiline karşı anafilaktik reaksiyonu olan kişilerde kloramfenikol kullanılabilir. İn vitro penisilin rezistansının yüksek olduğu bölgelerde (İspanya, İtalya ve bazı Afrika ülkelerigibi) sefotaksim, seftriakson veya klaromfenikol önerilir.¹⁸

Kontrol Yöntemleri

İnvazif meningokokal hastalık tanısı alan kişi ile muhtemel temas öyküsü olan ev halkı, okul veya kreş arkadaşları çok yakından takip edilmelidir. Temas öyküsü olan ve ateş yakınması olan herkes detaylı tıbbi muayeneden geçirilmeli ve eğer gerekli görülürse kan ve BOS kültür sonuçları

beklenilmeden uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.¹⁸

Kemoproflaksi

Gerek sporadik, gerekse endemik invazif meningokok enfeksiyonlarında yakın teması olan herkese mümkün olan en kısa zamanda kemoproflaksi verilmelidir. Enfekte hasta ile yakın teması olan kişilere kemoproflaksi verilmesi sporadik meningokokal hastalığın önlenmesi açısından primer kontrol yöntemini oluşturur.¹⁸ Yakın temas ile, hastanın ev halkı, okul veya kreş arkadaşları ve oral sekresyonları ile direkt temas edenler (öpüşme, hastaya suni teneffüs, endotrakeal entübasyon yapanlar) kastedilmektedir. Bu kişilerde risk, toplum geneli ile karşılaştırıldığında 500-800 kat daha fazladır. Hastanın yakınmaları başlamadan 7 gün öncesine kadar indeks vakanın oral sekresyonu ile diş fırçası veya yiyecek-içecek paylaşma yoluyla teması olanlara da (yakın sosyal temas) kemoproflaksi önerilir. Aynı süre içerisinde birçok kez indeks vaka ile aynı ortamda bulunup yemek yiyenler ve uyuyanlar kemoproflaksi açısından değerlendirilmelidir. Sağlık çalışanları açısından bakıldığında, ağız ağıza solunum yaptırılanlar, antibiyotik tedavisinden önce aspirasyon, entübasyon yapanlar haricinde kemoproflaksi gerekli değildir.¹⁸ İndeks vakanın oral sekresyonları ile direkt temasın olmadığı okul veya iş yeri arkadaşlığı (sosyal temas), yüksek riskli grupta yer alan kişilerle temas (indirekt temas) durumlarında kemoproflaksiye gerek yoktur.¹⁸

Kemoproflaksi, mümkün olan en kısa zamanda (tercihen primer vakanın tanı almasından sonraki 24 saat içinde) başlanmalıdır. On dört günden sonra yapıldığında etkinliği yoktur. Kemoproflaksi verilecek kişilerin belirlenmesinde boğaz veya nazofarengeal kültür değer taşımaz, bu nedenle yakın temas öyküsü olanlardan alınması gerekmez.¹⁸

Önerilen kemoproflaksi rejimleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Erişkinlerde kemoproflakside, rifampisin, seftriakson ve siprofloksasin önerilir. Çocuklarda ilk seçilecek ilaç rifampisindir; 10 mg/kg (maksimum 600 mg), oral, 12 saatte bir, 2 gün (toplam 4 doz) önerilir. Bazı araştırmacılar 1

Tablo 1. Önerilen kemoproflaksi rejimleri.

	Doz	Süre	Etkinlik (%)
Rifampin			
≤ 1 ay	5 mg/kg, oral, 12 saat arayla	2 gün	72-90
> 1 ay	10 mg/kg (max 600 mg), oral, 12 saat arayla	2 gün	
Seftriakson			
≤ 15 yaş	125 mg, intramuskuler	Tek doz	97
> 15 yaş	250 mg, intramuskuler	Tek doz	
Siprofloksasin			
≥ 18 yaş	500 mg, oral	Tek doz	90-95

ayın altında olan yenidoğanlara 5 mg/kg dozunda verilmesini önermektedir.¹⁸ Nazofaringeal taşıyıcılık eradikasyonu için rifampisin %72-90 oranlarında etkin olduğu bildirilmektedir. Gebelerde kullanımı önerilmez. Rifampisin, antikonvülsan, antikoagülan ve oral kontraseptiflerle etkileşime girdiği, yumuşak kontakt lensleri boyayabileceği unutulmamalıdır.

Seftriakson im tek doz (15 yaş altında 125 mg; 15 yaş üzerinde ve erişkinlerde 250 mg) olarak kullanıldığında serogrup A meningokok faringeal taşıyıcılığının eradikasyonunda rifampine göre çok daha (%97) etkilidir. Ancak diğer meningokok serogruplarına karşı etkinliği tam olarak gösterilmediği için, profilaksiste ilk tercih olarak kullanımı önerilmez, alternatif ilaç olarak verilmektedir. Gebelerde, rifampinden daha güvenli olduğu için önerilir.¹⁸

Siprofloksasin erişkinlerde meningokok profilaksisinde oral tek doz 500 mg verildiğinde %90-95 etkili bulunmuştur. Ancak, 18 yaş altındaki çocuklara ve gebelere önerilmemektedir.

İndeks vakanın tedavisinde bu ajanlar (seftriakson veya sefotaksim) kullanılmamışsa, hastaneden taburcu edilmeden önce taşıyıcılık eradikasyonu için mutlaka kemoprofilaksi şeklinde antimikrobiyal tedavi verilmelidir.

Meningokok Aşılı

Polisakkarit meningokok aşılı uzun yıllardan beri birçok ülkede uygulanmaktadır. Son zamanlarda, konjuge meningokok aşılı da bazı gelişmiş ülkelerde kullanıma girmiştir. Konjuge meningokok C aşılı ile Avrupa ve Kanada'da kitle aşılması

yapılmış ve MenC menenjit insidansında önemli düşüş sağlanmıştır.¹⁹ ABD'de tetralan konjuge meningokok aşılı çalışmaları devam etmektedir.^{18,20}

Polisakkarit Meningokok Aşılı (MPV)

İlk meningokokal polisakkarit aşılı (meningokok A+C aşılı) 1960'lı yıllarda geliştirilmiş ve 1974 yılında kullanıma girmiştir.²¹ Daha sonra tetralan polisakkarit aşılı geliştirilmiş ve bu aşılı Menomune A/C/Y/W-135 (Aventis Pasteur) ismi ile 1978 yılında ABD'de lisans almıştır.²² O tarihten beri dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaktadır. Türkiye'de ise Imovax Meningo A+C (Sanofi Pasteur) isimli A, C polisakkarit aşılı piyasada bulunmaktadır. Aşılı 50 dozluk flakonlar şeklindedir. Her aşılı dozu 50 µg purifiye bakteri kapsül polisakkariti içerir. Flakon kullanılmadan önce birlikte bulunan sulandırıcı ile dilüe edilir. Dilüsyon işleminden sonra aşılı berrak ve renksiz olmalıdır.

Etkinlik, etkinlik süresi. Meningokok polisakkariti, T bağımsız antijendir. Yaşa bağımlı immun yanıt oluşturur. Diğer polisakkarit aşılıda olduğu gibi MPV ile de düşük afiniteli IgM tipi antikor yanıtı oluşur ve IgM'den IgG değişimi zayıftır. Oluşan antikor yanıtının fonksiyonel aktivitesi zayıftır ve kısa sürede azalarak kaybolmaktadır. Dolayısıyla, diğer polisakkarit aşılı gibi MPV de erişkinlerde immunojen olmasına rağmen, 18-24 aydan küçük çocuklarda zayıf immunojenik özellik taşır. Meningokok polisakkarit aşılı ile immun hafıza oluşmaz, tekrarlayan aşılı dozlarına booster yanıt alınmaz.¹

İnfantlarda ve 5 yaş altı çocuklarda, aşılı tek doz uygulaması ile serogrup A ve C ye karşı gelişen

spesifik antikorlar ilk 3 yıl içinde belirgin şekilde düşmektedir. Bir çalışmada, 4 yaşından önce aşılanmış çocuklarda 3 yıl sonrasında etkinliğin %90'dan %10'a düştüğü, 4 yaşından büyük çocuklarda ise %67 olduğu gösterilmiştir.¹ Sağlıklı yetişkinlerde de antikor seviyeleri düşer, ancak 10 yıl kadar ölçülebilir seviyededir.

Endikasyonlar ve aşı şeması. İnvazif meningokok hastalığı için endemik riskin yüksek olduğu 2 yaş altı çocuklarda koruyuculuğun çok sınırlı ve kısa süreli olması nedeniyle MPV'nin rutin olarak kullanılması önerilmez. Geç kompleman eksikliği, fonksiyonel veya anatomik asplenisi olanlar gibi yüksek riskli kişilere önerilir. Ayrıca, rutin olarak N.meningitidis bulunan solüsyonlarla karşılaşan laboratuvar personelinin MPV ile aşılması önerilir.¹⁹

Meningokok epidemisi, 3 aydan kısa bir süre içinde 3 veya daha fazla meningokok olgusunun (konfirme veya olası) varlığı ve primer atak hızının 100 binde ≥ 10 olması olarak tanımlanır. Polisakkarit meningokok C aşısı, MenC epidemilerinin kontrol altına alınmasında etkili olmuştur.²³ Neisseria meningitidis'in hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat edenlere de (özellikle kuru sezon olarak değerlendirilen Aralık-Haziran ayları arasında) MPV aşılması önerilir. Haç ibadeti için Suudi Arabistan'a gidecek olanlara tetravalan MPV (MenCVax, GlaxoSmithKline) uygulanmaktadır.

Polisakkarit meningokok aşısı, genel kullanımında 2 yaş üstüne uygulanmalıdır. Ancak zorunlu şartlarda 3 aya kadar olan çocuklara serogrup A için kısa süreli korunma sağlamak amacıyla uygulanabilir.

Aşının tek doz olarak 0.5 ml subkütan uygulanması önerilir. Polisakkarit meningokok aşısı diğer aşılarla aynı zamanda ancak farklı bir anatomik bölgeden yapılabilir. Koruyucu antikor seviyesi genellikle aşıdan sonraki 7-10 gün içerisinde gelişir.

Tekrar aşılama. Hastalık riskinin devam etmesi veya yeniden oluşması durumunda, tekrar aşılama (revaksinasyon) yapılmasının gerekliliği ve zamanı konusunda çok az bilgi vardır. Tekrar

aşılama, genelde hastalığın endemik olarak görüldüğü yerlerde yaşayanlara önerilir. Özellikle ilk aşısı 4 yaşından önce yapılmış çocuklar, hala risk altında iseler, 2-3 yıl sonra tekrar aşılama önerilmektedir. Erişkinler ve 4 yaşından büyük çocuklar için tekrar aşılama zamanı tam olarak belirlenmiş olmamakla birlikte, antikor seviyesindeki düşme 2-3 yıl içerisinde gerçekleştiği için, eğer aşı endikasyonu hala varsa, tekrar aşılama ilk aşıdan 5 yıl sonra yapılabilir. Erişkinlerde, yeni bir temas riski olsa bile, ilk aşıdan sonra henüz 5 yıl geçmemişse tekrar aşı yapılması önerilmez.¹⁸

İstenmeyen reaksiyonlar. Polisakkarit meningokok aşısı ile gelişen istenmeyen reaksiyonlar genellikle hafiftir. Aşı uygulanan yerde ağrı ve kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar en sık görülen yakınmalardır, aşılananların %5-10'unda görülür.¹⁸ Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi sistemik reaksiyonlar aşı uygulanan çocukların %2-5'inde görülür.

Kontrendikasyonlar. Aşı komponentlerine karşı ciddi allerjisi (anaflaktik reaksiyon) olanlara veya önceki MPV dozundan sonra anaflaktik reaksiyon gelişenlere sonraki dozlarının uygulanması kontrendikedir. Hafif ateş ve hastalık hali aşı için kontrendikasyon değildir. Orta ve ağır hastalık durumlarında aşılanma ertelenebilir. Gebelik, emzirme, immunsupresyon MPV için kontrendikasyon değildir.¹⁸

Meningokok B Aşısı

Meningokok B hastalığı özellikle Avrupa, Amerika ve Yeni Zelanda'da endemiktir.²⁴ Hollanda, Norveç, Belçika, Şili, Küba ve Brezilya gibi ülkelerde zaman zaman epidemilere yol açmaktadır.²⁵⁻²⁹ Son yıllarda Avrupa'da ve Yeni Zelanda'da, MenB menenjitlerinin prevalan olduğu izlenmektedir. Yeni Zelanda'da da 1991 yılından beri görülen kültür pozitif meningokoksik menenjit vakalarının yaklaşık %85'ini MenB menenjitisi oluşturmaktadır.³⁰

Meningokok B hastalığı, özellikle 1 yaş altı infantlarda yüksek insidansla seyrederek ABD'de 1996-2001 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmaları, 1 yaş altı infantlarda %65 ile en sık görü-

len serotipin grup B olduğunu göstermiştir.³¹ Bu nedenle, infantları MenB hastalığına karşı koruyacak, etkili bir aşıya gereksinim vardır. Ancak, MenB hastalığı için etkili bir aşı geliştirme çalışmaları henüz başarıya ulaşmamıştır.⁸ Çünkü, N. meningitidis serogrup B polisakkariti zayıf immunojen ve yapısal olarak insan nöral hücre adhezyon molekülüne benzerliği nedeniyle aşı geliştirilmesi için kullanımı mümkün olmamaktadır.³² Dış membran proteinleri (PorA, PorB ve lipopolisakkaridler) aşı çalışmalarında kullanılmış ve geliştirilen MenB bakteri dış membran aşısı (MenB OMV), 1990'lı yılların başında Küba ve Norveç'te uygulanmıştır.^{25,26} Daha sonra Brezilya ve Şili'de epidemi esnasında bu aşuların etkinliği değerlendirilmiştir.²⁷⁻²⁹ Aşı, Küba'da epidemi kontrolünde başarılı bulunmuştur.²⁵ Ancak, başarı epidemilerle sınırlıdır. Çünkü, OMV aşularının immunojenitesi, başlıca PorA (immunodominant antijen) ile ilişkilidir ve PorA MenB suşları arasında aşırı değişkenlik gösterir. Norveç'te yapılan çalışmalarda, OMV aşuları büyük çocuk ve erişkinlerde immunojen olmasına karşın (1 yıl için etkinliği %70-80), insidansın en yüksek olduğu bebek ve küçük çocuklarda etkili bulunmamıştır.²⁶ Erişkinlerde 6 hafta ara ile yapılan 2 doz aşudan 10 ay sonra etkinliği %87 bulunmuştur, ancak aşılamadan 29 ay sonra etkinlik %57'e düşmüştür.³³ Heksavalan PorA OMV aşısı ile Hollanda'da yapılan faz I ve II çalışmalarda, aşının güvenli, immunojen ve endemi kontrolünde başarılı olduğu gösterilmiştir.³⁴ Ancak, PorA MenB suşları arasında aşırı değişken olduğu için geniş bir koruyuculuk oluşmamaktadır. Genom bazlı aşı çalışmaları devam etmektedir.⁸ Yeni Zelanda'da o ülkeye özgün suşlarla özel olarak hazırlanmış Yeni Zelanda suş-spesifik aşı (MeNZB) ile çalışmalar sürdürülmektedir. İlk sonuçlar aşının epidemi kontrolünde başarılı olduğunu göstermektedir.³⁵

Konjuge Meningokok Aşuları

İnvazif meningokok hastalığı için endemik risk en yüksek olduğu ve hastalık yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettiği için, 2 yaş altındaki çocukların meningokok hastalığından öncelikle korunması gereklidir. Mevcut polisakkarit aşuların bu yaş grubunda etkinliği çok sınırlı ve kısa süreli ol-

ması, rutin kullanımı önündeki en önemli engeldir. Bu nedenle, son zamanlarda, 2 yaş altı çocuklarda da etkili olacak bir aşının geliştirilmesi için klinik çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Günümüzde Avrupa'da ve ABD'de meningokok C konjuge aşısı (MCV) ve konjuge meningokok A/C/Y/W 135 aşısı (MCV-4) ile aşı çalışmaları sürdürülmektedir.^{32,36}

Meningokok C Konjuge Aşısı (MCV)

Konjuge meningokok aşısı ile ilk insan çalışması 1991'de Sienna'da yapılmıştır.³⁷ Meningokok A ve C kapsüler oligosakkaridlerin mutant difteri toksoid proteini CRM₁₉₇ ile konjugasyonu ile elde edilen bu aşının erişkin ve bebeklerde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^{38,39}

Meningokok C konjuge aşısı ile kitle aşılması ilk kez İngiltere'de başlatılmış ve 1999 yılından beri sürdürülen aşı kampanyasıyla %85'in üzerinde aşılama oranlarına ulaşılmıştır.^{12,40} Kampanyada 3 lisanslı aşı: İki OAC+ve-CRM₁₉₇ konjuge aşısı (MenC-CRM₁₉₇) (Wyeth, Chiron) ve OAC-ve-tetanus toksoid konjuge aşı (MenC-TT) (Baxter) kullanılmıştır.

Klinik etkinlik. T bağımsız bir antijen olan N. meningitidis kapsüler polisakkarit antijeni, protein taşıyıcı ile konjuge edildiğinde T bağımlı antijen haline gelir. Böylece, konjuge meningokok aşısı ile 2 yaş altı çocuklarda da güçlü immunojenite oluşturan T bağımlı yanıt sağlanır (konjuge H.influenza B aşısında olduğu gibi). T bağımlı yanıt ile immun hafıza oluşur, tekrarlayan uygulamalarla "booster" yanıt ortaya çıkar.³²

Klinik çalışmalar, meningokok C konjuge aşısının bebek ve çocuklarda polisakkarit aşidan daha immunojen olduğunu göstermiştir.⁴¹⁻⁴⁴ Aşının etkinliği, 2-4 aylık bebeklerde %91.5, 5-11 ayda %92, 1-2 yaş grubunda %90, 3-4 yaş grubunda %100, 5-14 yaş grubunda %95 ve adölesanlarda %92 bulunmuştur.^{12,45} Kitle aşılması sonrasında MenC hastalık insidansında %81'lik azalma elde edilmiştir.¹⁹ İnvazif meningokok hastalığından ölenlerin sayısı, kampanya öncesi 1999 yılında 67 iken kampanyanın üçüncü yılında, 2001'de 5'e düşmüştür.

İngiltere'dekine benzer rutin aşılama kampanyaları, sonraki yıllarda İrlanda ve İspanya, Hollan-

da, Belçika, Avustralya ve Kanada'da uygulanmıştır.⁴⁶⁻⁵¹ Kampanya uygulanan ülkelerde, İngiltere'dekine benzer şekilde, meningokok hastalığı insidansında belirgin azalma (%54-96) sağlanmıştır. Aynı dönemde, kampanya uygulanmayan Avrupa Birliği ülkelerinde insidanda azalma saptanmamıştır.⁵²

Bir kapsüler polisakkaritten farklı meningokok polisakkaritine değişim (Capsule switching) N.meningitidis'te tanımlanan bir özelliktir. Kitle aşılması sonucu azalan serogrup C taşıyıcılığının yerinin, "capsule switching" ile, diğer meningokok serogruplarınca doldurulacağı (serogrup replasmanı) ve C dışı meningokok hastalığında artış olabileceği kaygısı gündeme gelmiştir.⁵³ Ancak, meningokok C aşılması sonrası non-C serogruplarının neden olduğu meningokok hastalığında artış saptanmamıştır. Hatta tam tersine, MCV kampanyasından sonra İngiltere'de MenB hastalığında azalma olmuştur.⁵⁴

Meningokok C konjuge aşısını izleyerek mucozada IgA ve IgG antikorları saptandığı ve 15-17 yaş çocuklarda MenC nasofarengeal taşıyıcılığının %66 azaldığı bildirilmektedir.⁵⁵ Kampanya sonrası aşılanmamış çocuklarda da meningokok hastalığının %67 azaldığı gösterilmiştir.⁵⁶ Tüm bu bulgular, meningokok C konjuge aşısının herd immünite sağladığını düşündürmektedir.

Aşı şeması. Rutin aşı şeması, infantlarda 3 doz veya 12-14 aylıkken tek doz şeklinde uygulanabilir. Ülkeler, MenC hastalığı insidansı ve mevcut aşı şemasına göre bir seçim yapmaktadır. İngiltere'de kitle aşılmasında aşı, 2-4 aylık bebeklerde 2, 3, 4 ay şeması ile 3 dozda; 5-11 aylık bebeklere 2 dozda ve 1-17 yaş grubunda tek dozda uygulanmıştır (Tablo 2). İrlanda ve İspanya'da 2, 4, 6 ay şeması ile uygulaması yapılmaktadır.^{46,47} Hollanda, Belçika, Avustralya ve Kanada'da 12-14 aylık çocuklara tek doz aşı uygulanmaktadır.⁴⁸⁻⁵¹

Meningokok C taşıyıcılığı için risk grubu olması nedeniyle, adölesanların catch-up kampanyaları ile aşılması önerilmektedir.

İmmünitenin devamlılığı. Konjuge meningokok C aşısı ile elde edilen bağışıklığın süresi bilinmemektedir. Ancak, bebek ve çocuklar-

da aşılardan sonra serolojik markerlerin hızla düştüğü ve immünitenin hızla kaybolduğu bildirilmektedir.^{57,58} Üç doz (2, 3, 4 ay şeması ile) aşılanan infantlarda aşılardan sonraki 1 yıl içinde %93 olan etkinliğin 1 yıldan sonra eksi %81'e; tek doz aşılardan 1-3 yaş grubunda etkinliğin 1 yılda %88'den %61'e; adölesanlarda ise %96'dan %90'a düştüğü gösterilmiştir.⁵⁷ MenC-CRM₁₉₇ aşısından 4 yıl sonra aşılananların %88'inde serum bakterisidal aktivitenin (SBA) koruyucu değerinin (SBA= 1/8) altına düştüğü bildirilmiştir.⁵⁹ İnfantlara, ilk aşılardan 1 yıl sonra yapılan booster dozun SBA'da kısa sürede artış sağladığı gösterilmiştir.⁶⁰ Tüm bu bulgular booster dozların gerekli olduğunu göstermektedir.

Aşı rapeli, ilk aşılardan 1 yıl sonra, 12-18. ayda yapılabilir. Bu şekilde yapıldığında, booster dozun SBA'da kısa sürede artış sağladığı bilinmektedir.⁶⁰ Ancak, artışın süresi hakkında bir bilgi yoktur. Booster doz için diğer bir öneri, 12 yaşında yapılması şeklindedir. Böylece hem adölesanların korunacağı hem de daha iyi korunma (aşılardan 3 yıl sonra aşılananların %92'sinde koruyucu değerinin üstünde SBA) sağlanacağı ileri sürülmektedir.⁵⁸

Yan etkiler. Konjuge meningokok C aşısından sonra lokal (duyarlılık, eritem, endürasyon) ve genel aşı reaksiyonları (ateş, huzursuzluk, iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı ve miyalji) bildirilmiştir.^{19,61} Ancak bu reaksiyonlar genellikle hafif reaksiyonlar şeklindedir ve sıklığı diğer aşılarla görülenden fazla değildir. Şimdiye kadar ciddi bir reaksiyon ve aşıya bağlı ölüm bildirilmemiştir. Aşıya bağlı anaflaktik reaksiyon sıklığı 500 binde 1 olarak rapor edilmiştir.³⁶

Konjuge Meningokok A/C/Y/W 135 Aşısı (MCV-4)

Konjuge meningokok C aşı kampanyaları yapıldığı belli başlı ülkelerde MenC hastalığı üzerine etkili olmuştur. Ancak, dünyanın geri kalan birçok ülkesinde meningokok hastalığından korunma gereksinimi vardır. Meningokok hastalığından sorumlu 5 major tipin 4'üne (A,C,Y ve W135) karşı koruyuculuk sağlayan konjuge bir aşının, Afrika'daki salgınlardan sorumlu serogrup A ve W135 salgınlara etkili olacağı gibi, ABD'de son

Tablo 2. Konjuge MenC aşısı uygulama şemaları ve aşının etkinliği.

Ülke	Aşı şeması (ay)	Yıl	İnsidanda azalma
İngiltere	2,3,4	1999	81
İrlanda	2,4,6	2000	96
İspanya	2,4,6	2000	58
Kanada	12	2001	54
Hollanda	13-15	2002	73
Belçika	13-15	2002	72
Avustralya	12	2003	

yıllarda prevalan olan Y serogrubuna da etkili olması beklenmektedir.⁶²⁻⁶⁴ Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, tetraavalan meningokok-difteri konjuge aşısının (Men A/C/Y/W135 konjuge aşısı) immunojen ve güvenli olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Son olarak, 2005 yılında tetraavalan meningokok polisakkarit-difteri konjuge aşısı (MCV-4) ile yapılan bir çalışmada, 2-10 yaş grubu çocuklarda MCV-4 konjuge aşının lisanslı meningokok polisakkarit (Menomune A,C,Y,W135) aşısından daha yüksek ve uzun süreli serum bakterisidal antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir.²⁰

Tetraavalan meningokok konjuge aşısının diğer yaş gruplarında da etkili olacağı ve 5 major tipten 4'üne karşı korunma sağlayacağı umulmaktadır. Bununla beraber, MenB için etkili ve güvenli bir aşı geliştirilene kadar, meningokok hastalığı çocuklarda morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam edecektir. Bu nedenle, tüm meningokoklara etkili olabilecek bir aşının geliştirilmesi, 21. yüzyılın en önemli aşı hedeflerinden biridir.

KAYNAKLAR

- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.
- Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12 suppl):274-9.
- World Health Organization. Control of Epidemic Meningococcal Disease: WHO Practical Guidelines. 2nd ed. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1998.
- Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre. Meningitis. Available at: <http://www.hpa.org.uk/infections/publications/1999-2000-review/Ch05.pdf>.
- Balmer P, Miller E. How to prevent and how to manage. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:275-81.
- Offit PA, Peter G. The meningococcal vaccine--public policy and individual choices. *N Engl J Med* 2003;349:2353-6.
- van der Ley P, van der Biezen J, Poolman JT. Construction of Neisseria meningitidis strains carrying multiple chromosomal copies of the porA gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 1995;13:401-7.
- Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12 suppl):285-92.
- Mercier JC, Bingen E, Schlegel N, Elion J, Casanova JL, Mira JP, Beaufils F. Meningococcal purpura fulminans: untoward result of genetic polymorphism? *Arch Pediatr* 2001;8:843-52.
- Pollard AJ, Maiden MC. Epidemic meningococcal disease in sub-Saharan Africa--towards a sustainable solution? *Lancet Infect Dis* 2003;3:68-70.
- Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bull World Health Organ* 1999;77:499-508.
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002;51:717-22.
- TC Sağlık Bakanlığı. <http://www.saglik.gov.tr> adresinde mevcuttur.
- Berkman E, Özben G. Meningococcal meningitis epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul* 1982;16:101-6.
- Berkman E, Özben G, İlhan O. A meningococcal epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul* 1977;11:256-66.
- Doğancı L, Baysallar M, Saraçlı MA, Haşçelik G, Paşa A. Neisseria meningitidis W135, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10:936-7.
- Bakır M, Yağcı A, Ülger N, Akbenlioğlu C, İlki A, Söyletir G. Asymptomatic carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in relation to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1015-8.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering IK, editor. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p.430-6.
- Miller E, Salisbury D, Ramsay ME. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: A success story. *Vaccine* 2002;20(suppl):58-67.
- Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:57-62.
- Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 1969;129:1367-84.

22. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS, Hankins WA. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986;154:1033-6.
23. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, Tetteh C, Bugri S, Perkins BA, Rosenstein NE. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 2000;355:30-3.
24. Cartwright K, Noah N, Peltola H. Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: Epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European Advisory Board Meeting. Vienna, Austria, 6-8 October, 2000. *Vaccine* 2001;19:4347-56.
25. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: Protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 1991;14:195-210.
26. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991;338:1093-6.
27. Boslego J, Garcia J, Cruz C, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1. 3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine* 1995;13:821-9.
28. De Moraes J, Perkins BA, Camargo MC, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992;340:1074-8.
29. Milagres LG, Ramos SR, Sacchi CT, et al. Immune response of Brazilian children to a *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane protein vaccine: Comparison with efficacy. *Infect Immun* 1994;62:4419-24.
30. Baker MG, Martin DR, Kieft CE, Lennon D. A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: descriptive epidemiology, 1991-2000. *J Paediatr Child Health* 2001;37:13-9.
31. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) 2001 provisional meningococcal surveillance report. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/>. Accessed December 30, 2003.
32. Jodar L, Feavers I, Salisbury D, Granoff D. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet.* 2002; 359:1499-508.
33. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003;21:734-7.
34. de Kleijn ED, de Groot R, Labadie J, et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age. *Vaccine* 2000;18:1456-66.
35. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MenZB: A safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine* 2005;23:2191-6.
36. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21-30.
37. Costantino P, Viti S, Podda A, et al. Development and phase I clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992;10:691-8.
38. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994;62:3391-5.
39. Twumasi PA, Kumah S, Leach A, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis* 1995; 171:632-8.
40. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: A success story. *Vaccine* 2001;20(suppl 1): p.58-67.
41. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarski E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.
42. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2795-801.
43. Rennels M, Edwards K, Keyserling H, et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:153-9.
44. Richmond P, Borrow R, Miller E, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999;179:1569-72.
45. Bose A, Coen P, Tully J, et al. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet* 2003;361:675-6.
46. National Disease Surveillance Centre in collaboration with the Irish Meningococcal and Meningitis Reference Laboratory. Enhanced surveillance of bacterial meningitis including meningococcal septicaemia, in Ireland, Annual 2003- provisional figures 2004. [http://www.ndsc.ie / Publications/BacterialMeningitisReports/d985.PDF](http://www.ndsc.ie/Publications/BacterialMeningitisReports/d985.PDF).
47. Salleras L, Dominguez A, Cardenosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. *Vaccine* 2003;21:729-33.
48. Timen A, van Steenberghe JE. Meningitis group C vaccination campaign in the Netherlands. *Eur J Pub Health* 2002;12:22.
49. Division of Bacteriology, Scientific Institute of Public Health. Report of *Neisseria meningitidis* national surveillance centre, Belgium 2002,2003.
50. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian immunisation handbook, 8th ed. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2003.
51. Canadian Paediatric Society. Routine immunization schedule, 2004. [http://www.cps.ca/english/ statements/ ID/PIDNoteImmunization.htm](http://www.cps.ca/english/statements/ID/PIDNoteImmunization.htm)
52. European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2002, 2003. [http://www.euibis. org/meningo/ meningo_reports.htm](http://www.euibis.org/meningo/meningo_reports.htm)

53. Maiden MC, Spratt BG. Meningococcal conjugate vaccines: New opportunities and new challenges. *Lancet* 1999;354:615-6.
54. Enhanced surveillance of meningococcal disease: October to December 2004. *CDR Weekly* 2004;14:5-8.
55. Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002;359:1829-31.
56. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *BMJ* 2003;326:365-6.
57. Trotter C, Andrews N, Kaczmarski E, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.
58. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in pre-school children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:128-31.
59. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002;186:1353-57.
60. English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2001;19:1232-38.
61. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2795-801.
62. Morley SL, Pollard AJ. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon?. *Vaccine* 2001;20:666-87.
63. Pollard AJ, Maiden MC. Epidemic meningococcal disease in sub-Saharan Africa—towards a sustainable solution?. *Lancet Infect Dis* 2003;3:6870.
64. Pollard AJ, Scheifele D. Meningococcal disease and vaccination in North America. *J Paediatr Child Health* 2001;37:20-7.
65. Campbell JD, Edelman R, King JC Jr, Papa T, Ryall R, Rennels MB. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis* 2002;186:1848-51.