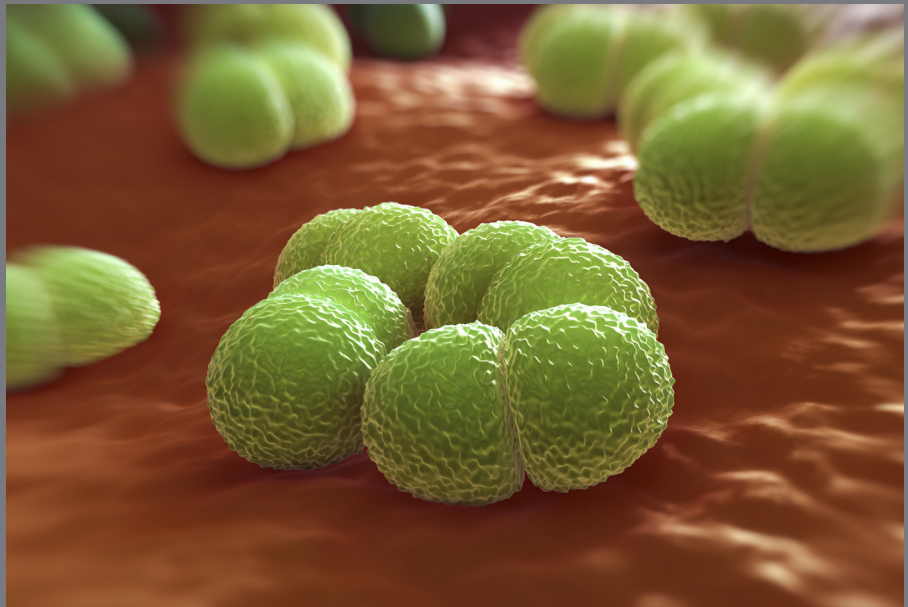


Meningokokksykdom i Norge og anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner



Meningokokksykdom i Norge og anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner

Hans Blystad
Dominique A. Caugant
Elmira Flem
Inger Lise Haugen
Lisbeth Meyer Næss
Hanne Nøkleby
Synne Sandbu
Jann Storsæter
Ingeborg S. Aaberge

Rapport 2014:5
Folkehelseinstituttet

Tittel

Meningokokksykdom i Norge og anbefalinger
for bruk av meningokokkvaksiner

Redaktør

Jann Storsæter

Forfattere

Hans Blystad
Dominique A. Caugant
Elmira Flem
Inger Lise Haugen
Lisbeth Meyer Næss
Hanne Nøkleby
Synne Sandbu
Jann Storsæter
Ingeborg S. Aaberge

Bestilling

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Rapporten kan også bestilles fra
Folkehelseinstituttet
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo

E-post: publikasjon@fhi.no

Telefon: +47-21 07 82 00

Telefaks: +47-21 07 81 05

Design

Per Kristian Svendsen

Layout

Grete Søimer

Forsidefoto

Science Picture Company

Trykk

wj.no

Opplag

200

ISSN: 1503-1403

ISBN: 978-82-8082-620-6 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-621-3 elektronisk utgave

Innhold

Sammendrag	6
Nye anbefalinger	6
Innledning	9
Problemstilling og mandat	9
Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform	10
Global epidemiologi	11
Meningokokkbiologi	11
Meningokokksykdom i verden	11
Meningokokksykdom	13
Bærerskap	13
Infeksjon og sykdom	13
Akutt alvorlig systemisk meningokokksykdom	13
Mindre alvorlig systemisk meningokokksykdom	13
Lokalisert sykdom	14
Diagnostikk	14
Behandling og sekveler	14
Godtgjørelse av utgifter	14
Overvåking, meldingsplikt og varslingsplikt	15
Meningokokkhistorie og vaksinasjonsstrategi i Norge	16
Meningokokkepidemiologi i Norge de senere år	19
Invasiv meningokokksykdom i Norge 2004-2013	19
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper	19
Immunitet og vaksineutvikling	21
Naturlig immunitet	21
Hvordan antistoffer virker	21
Antistoffer aktiverer komplementsystemet	21
Antistoffer virker opsoniserende	21
Antistoffer på slimhinnene	21
Immunrespons etter vaksinasjon	22
Vaksinering mot meningokokksykdom	22
Polysakkaridvaksiner	22
Konjugat- og multikomponentvaksiner	22
Måling av potensiell dekning for multikomponent B vaksine	24

Andre lands anbefalinger.....	25
Nordiske land	25
Storbritannia.....	25
USA	25
Meningokokkvaksinering i Europa.....	25
Risikogrupper for invasiv meningokokksykdom og anbefalinger om vaksinasjon i Norge	27
Ny vurdering av risikogrupper	27
A Immunsuppresjon	27
A1 Personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel	27
A2 Personer med medfødt eller ervervet komplementdefekt	28
A3 HIV/AIDS	29
A4 Andre grupper med primær immundefekt	29
B Nærkontakter til pasienter med meningokokksykdom	29
B1 Sporadiske tilfeller av invasiv meningokokksykdom	29
B2 Utbrudd av invasiv meningokokksykdom	30
C Grupper som erfaringsmessig har økt risiko for invasiv meningokokksykdom	30
C1 Ungdom i alderen 17 til 19 år	30
C2 Menn som har sex med menn (msm)	31
D Personer som reiser til områder hvor meningokokksykdom er hyperendemisk eller områder med pågående utbrudd	31
D1 Meningittbeltet i Afrika	31
D2 Pilegrimer til Saudi-Arabia	31
E Skoleelever og studenter som skal ha hele eller deler av studiene utenlands, og andre personer med langvarige opphold i land hvor det kreves vaksinasjon mot meningokokksykdom	32
F Yrkesgrupper	32
F1 Laboratoriepersonell	32
F2 Skoleansatte	32
F3 Militært personell	32
Andre risikofaktorer som gruppen har vurdert og der det ikke anbefales rutinemessig vaksinasjon	33
Aktiv og passiv røyking	33
Trangboddhet	33
Alkohol- og stoffmisbruk	33
Samlet vurdering for gruppen «Andre risikofaktorer»	33

Sikkerhetsdata om meningokokkvaksiner	35
Refusjonsordning år 2014 og estimert bruk av meningokokkvaksine	36
Refusjonsordninger per april 2014	36
Vedlegg	37
Ordlister og forkortelser	37
Interessekonflikter	37
Referanser	38

Sammendrag

Invasiv meningokokksykdom er en alvorlig sykdom som skyldes systemisk infeksjon med meningokokker (*Neisseria meningitidis*). Meningokokker kan deles inn i flere serogrupper på bakgrunn av sin kapsel. Forekomsten av meningokokksykdom i Norge har vært lav de senere årene. Vaksinasjon er likevel fremdeles et viktig smitteverntiltak.

En arbeidsgruppe ved Folkehelseinstituttet har definert hvilke grupper i den norske befolkningen som har økt risiko for invasiv meningokokksykdom og revidert anbefalingene for meningokokkvaksinasjon. Vaksiner som er vurdert er alle godkjente på det norske markedet og omfatter konjugatvaksiner som beskytter mot meningokokkinfeksjon forårsaket av serogruppene A, C, W og Y, samt en multikomponent proteinvaksine mot serogruppe B som kom på det norske markedet i 2014.

Nye anbefalinger

Arbeidsgruppen anbefaler meningokokkvaksinasjon (gruppe ACWY-konjugatvaksine og gruppe B-vaksine) for:

- Personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel
- Personer med medfødte eller ervervete komplementdefekter – defekter i TCC (C5, C6, C7, C8, C9), properdin, faktor D, faktor H og C3
- Nærkontakter som tilbys bærerskapsutrydning ved sporadisk invasiv meningokokksykdom, vanligvis de under 25 år
- Utsatte personer ved utbrudd av invasiv meningokokksykdom

Arbeidsgruppen anbefaler meningokokkvaksinasjon (gruppe ACWY-konjugatvaksine) for:

- Reisende til meningittbeltet i Afrika
- Pilegrimer til Saudi Arabia (Hajj og Umrah)

Arbeidsgruppen anbefaler dessuten at det gjøres en individuell vurdering av behovet for meningokokkvaksinasjon for:

- Ungdom i alderen 17-19 år
- Menn som har sex med menn (msm)
- Personer som skal oppholde seg i land med påbudt/anbefalt vaksinasjon mot meningokokksykdom
- Laboratoriepersonell som arbeider med levende meningokokkbakterier
- Personer med hivinfeksjon
- Personer med primær immundefekt
- Personer med immunsuppresjon av annen type enn nevnt ovenfor

Gruppen anser at vaksinasjon av nærkontakter til et enkeltstående sporadisk tilfelle av invasiv meningokokksykdom ikke er indisert dersom det ikke også tilbys bærerskapsutrydning. Dette medfører endring av dagens praksis.

Tabell 1 Nye anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner i Norge

Gruppe A - Personer med immunsuppresjon		
	ACWY- konjugatvaksiner Menveo®/Nimenrix®	B-proteinvaksine Bexsero®
Miltmangel	Anbefales 2 doser (Blåreseptordning april 2014)	Anbefales 2 doser
Komplementdefekt*	Anbefales 2 doser	Anbefales 2 doser
Hivinfeksjon	Anbefales ikke rutinemessig	Anbefales ikke rutinemessig
Primær immundefekt	Anbefales ikke rutinemessig	Anbefales ikke rutinemessig
Gruppe B – Utsatte personer ved sporadisk invasiv meningokokksykdom eller utbrudd		
Nærkontakter ved sporadisk invasiv meningokokksykdom	Anbefales vanligvis bare for de under 25 år 1 dose (Blåreseptordning april 2014)	Anbefales vanligvis bare for de under 25 år 2 doser
Utsatte personer ved utbrudd av invasiv meningokokksykdom	Vurderes av smittevernlege i samråd med FHI (Blåreseptordning april 2014)	Vurderes av smittevernlege i samråd med FHI
Gruppe C – Andre grupper med mulig økt risiko for invasiv meningokokksykdom		
Ungdom 17–19 år	Individuell vurdering 1 dose	Individuell vurdering 2 doser
Menn som har sex med menn (msm)	Individuell vurdering 1 dose	Individuell vurdering 2 doser
Gruppe D – Reisende til risikoområder		
Reisende til meningittbeltet i Afrika	Anbefales 1 dose	Anbefales ikke
Pilegrimer til Saudi-Arabia (Hajj, Umrah)	Anbefales 1 dose	Anbefales ikke
Gruppe E - Opphold i land med påbudt/anbefalt vaksineprogram		
Studenter og emigranter	Følge vertslandets anbefalinger	Følge vertslandets anbefalinger
Gruppe F - Yrkesgrupper med mulig økt risiko for invasiv meningokokksykdom		
Laboratoriepersonell i kontakt med meningokokkbakterier	Individuell vurdering basert på smitterisiko 1 dose	Individuell vurdering basert på smitterisiko 2 doser
Skoleansatte	Anbefales ikke	Anbefales ikke
Militære – ansatte og rekrutter	Anbefales ikke	Anbefales ikke

*Defekter i TCC (C5, C6, C7, C8, C9), properdin, faktor D, faktor H og C3

Problemstilling og mandat

Invasiv meningokokksykdom er en livstruende sykdom som forekommer over hele verden. Det epidemiske bildet er i hovedsak uforutsigbart. Sykdommen er forårsaket av bakterien *Neisseria meningitidis* og kan opptre som enkelttilfeller eller som store epidemier. De første beskrivelsene av sykdommen stammer fra 1805 (1). Mot slutten av 1800-tallet ble det klart at denne sykdommen, som da gikk under navnet «epidemisk cerebrospinal feber», ble forårsaket av bakterier, og man lyktes etter hvert i å identifisere flere forskjellige grupper av meningokokker (2, 3).

I Norge har invasiv meningokokksykdom vært en av de viktigste og alvorligste infeksjonssykdommene siden midten av 1970-tallet da insidensen var svært høy (4). Hjørnesteiner i det forebyggende arbeidet har vært rådgivning, profylakse til nærkontakter og eventuell vaksinasjon av risikogrupper (5).

Meningokokkbakterier inndeles i 12 serogrupper på basis av sin polysakkaridkapsel. De vanligste serogruppene er A, B, C, W, Y og X. De første meningokokkvaksinene som ble tilgjengelige på 1960-tallet inneholdt rensede polysakkarider fra kapselen til serogruppe A og C. Etter hvert utviklet man kombinasjonsvaksiner slik at man med ett stikk kunne få samtidig beskyttelse mot invasiv meningokokksykdom forårsaket av serogruppene ACWY. Det har ikke vært mulig å bruke lignende teknikk til å utvikle polysakkaridvaksiner mot serogruppe B (6).

Per i dag finnes ingen kommersiell vaksine mot serogruppe X.

En stor forbedring kom med konjugatvaksinene, der kapselpolysakkarid er kjemisk koblet (konjugert) til et protein. En slik konjugatvaksine mot serogruppe C har vært tilgjengelig i Norge siden 2002. Kombinasjonskonjugatvaksiner mot serogruppene ACWY har vært tilgjengelige i Norge siden 2012. Konjugatvaksiner har store fordeler sammenlignet med polysakkaridvaksiner, blant annet ved at de kan gi beskyttende immunsvær allerede i spedbarnsalder, samt at vaksinasjonen inducerer immunologisk hukommelse. På det norske markedet foreligger i dag (2014) ikke lenger polysakkaridvaksiner mot meningokokksykdom, men de er fortsatt i bruk i mange andre land (7).

I 2013 ble også en ny multikomponent proteinvaksine godkjent i Europa, inklusive Norge. Denne vaksinen er utviklet for å gi beskyttelse mot meningokokk B-sykdom (8). Denne nye vaksinen kom på det norske markedet i 2014.

På bakgrunn av tilgangen til nye vaksiner har Folkehelseinstituttet nedsatt en arbeidsgruppe for å revurdere de norske anbefalingene for meningokokkvaksinasjon. Kunnskapen om de nye vaksinene er fortsatt begrenset. Internasjonalt pågår en stor forskningsinnsats på området. Det forventes at det i løpet av få år blir aktuelt å revidere anbefalingene som gis i denne rapporten.

Arbeidsgruppens mandat:

Definere hvilke grupper i befolkningen som har økt risiko for invasiv meningokokksykdom.

Revurdere kunnskapsunderlaget for de norske anbefalingene for bruk av godkjente konjugatvaksiner mot meningokokkserogruppene ACWY.

Utarbeide nye anbefalinger for bruk av den nye godkjente proteinvaksinen mot meningokokk B-sykdom.

Undersøke hvordan våre naboland og noen andre utvalgte land stiller seg til bruk av vaksiner mot invasiv meningokokksykdom.

Noen områder lå utenfor gruppens mandat. Arbeidsgruppen skulle *ikke*:

Granske data for polysakkaridvaksiner mot meningokokksykdom eller for vaksiner mot meningokokksykdom som ikke er tilgjengelige på det norske markedet.

Gjøre kost-nytte beregninger eller foreslå endringer i det norske vaksinasjonsprogrammet.

Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform

Arbeidsgruppen har bestått av følgende ansatte ved Folkehelseinstituttet med kompetanse innenfor feltene vaksinasjon, immunologi, mikrobiologi og infeksjonsovervåkning:

Hans Blystad, overlege
Avdeling for infeksjonsovervåkning

Dominique A. Caugant, forskningssjef
Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Elmira Flem, overlege
Avdeling for vaksine

Inger Lise Haugen, seniorrådgiver
Avdeling for vaksine

Lisbeth Meyer Næss, seniorforsker
Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Hanne Nøkleby, divisjonsdirektør/overlege
Divisjon for smittevern

Synne Sandbu, overlege
Avdeling for vaksine

Jann Storsæter, overlege
Avdeling for vaksine (Arbeidsgruppens leder)

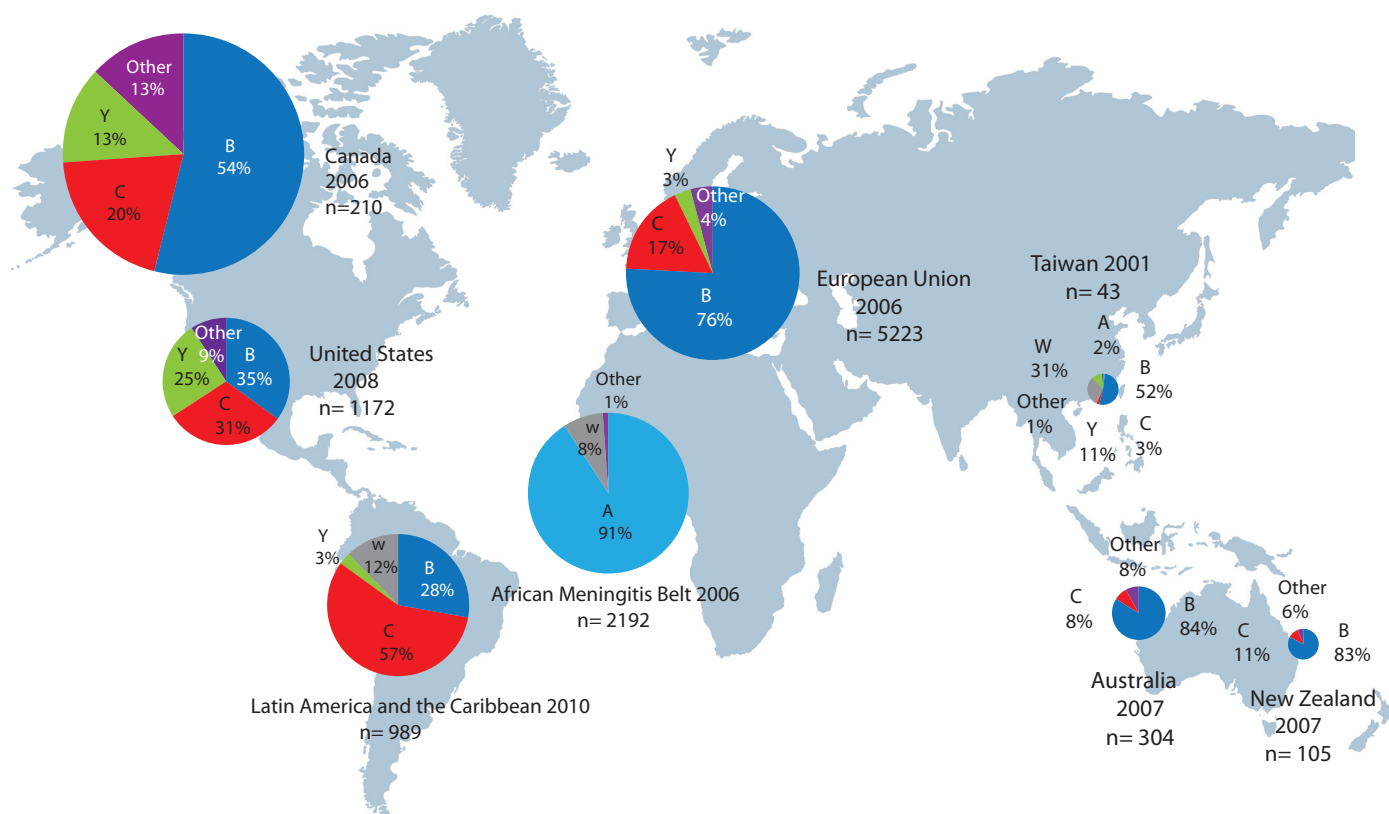
Ingeborg S. Aaberge, avdelingsdirektør/overlege
Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Meningokokkbiologi

Tilnærmet alle sykdomstilfellene på verdensbasis er forårsaket av de seks serogruppene A, B, C, W, X og Y. Videre inndeling av stammer har tradisjonelt vært gjort ved å undersøke yttermembranproteiner for serotyper og serosubtyper med monoklonale antistoffer. Nå benyttes det i stedet sekvensering av gener som koder for to yttermembranproteiner, PorA og FetA (9). Videre kan genotypen av en stamme undersøkes ved sekvensering av et utvalg av gener som er representative for hele genomet. Metoden som kalles multilokus sekvenstyping (MLST), brukes i hele verden og er meget effektiv for utredning av relasjoner mellom ulike stammer. Det har vært registrert tusenvis av forskjellige genotyper. De fleste genotyper ses bare én eller noen få ganger, mens et par dusin av genotypene er hypervirulente og forårsaker mange sykdomstilfeller på verdensbasis (epidemiske kloner) (10).

Meningokokksykdom i verden

Verdens helseorganisasjon (WHO) har beregnet at det årlig er ca. 500 000 tilfeller av meningokokksykdom i verden. Av disse dør ca. 50 000 mennesker. Antall syke kan variere fra år til år fordi serogruppe A-meningokokker enkelte år kan forårsake store epidemier i afrikanske land sør for Sahara. Landene fra Senegal til Etiopia utgjør det såkalte "meningittbeltet" (11,12). Under den største epidemien i dette området var det registrert flere hundre tusen syke og rundt 25 000 dødsfall. De siste årene har også serogruppe W og X meningokokker forårsaket epidemier i meningittbeltet (13,14).



Figur 1 Meningokokkserogupper i verden (15)

Under epidemiene har forekomsten av meningokokksykdom i meningittbeltet vært opptil 1000 tilfeller per 100 000 innbyggere. Til sammenlikning er det nå i gjennomsnitt bare 1-3 tilfeller per 100 000 innbyggere i Europa og Nord-Amerika.

I Europe og Amerika er det serogruppene B og C som dominerer (15, Figur 1). I de siste 30 årene har det vært langvarige serogruppe B-epidemier i flere land i Mellom- og Sør-Amerika og i New Zealand. De siste årene har et økende antall av sykdomstilfellene, først i USA og nylig i Europa, vært forårsaket av serogruppe Y (16,17).

Meningokokksykdom

Bærerskap

Meningokokker (*Neisseria meningitidis*) er en vanlig del av normalfloraen hos mennesker, og mennesket er eneste reservoar for bakterien. Hyppigst bæres meningokokker i tonsiller og farynx. Meningokokker har liten evne til å overleve i miljøet da de i liten grad tåler uttørking. De aller fleste stammer isolert fra friske mennesker (bærerstammer) er akapsulære eller kapsulære som ikke tilhører epidemiske kloner. Mange er bærere av meningokokker uten å bli syke. Bærerfrekvensen av meningokokker varierer betydelig med kjønn, alder, epidemiologisk situasjon og røykestatus. Høyest bærerfrekvens er det hos personer mellom 15 og 25 år; barn under 14 år er sjelden bærere. I en bærerundersøkelse i Lørenskog 1991 fant man meningokokker i halsfloraen hos ca. 10 % av befolkningen (friske bærere) (18). Blant militære rekrutter har man sett mer enn 70 % bæring (19).

Infeksjon og sykdom

Akutt alvorlig systemisk meningokokksykdom

Invasiv meningokokksykdom oppstår når bakterien klarer å unngå det medfødte immunforsvaret og antistoffer i blodet. Årsaken til systemisk sykdom kan blant annet være nedsatt immunforsvar, at slimhinnene er skadet på grunn av aktiv eller passiv røyking, en samtidig virusinfeksjon og/eller at meningokokkstammen er spesielt virulent (20). Som regel vet vi imidlertid ikke hvorfor akkurat en person blir syk.

Systemisk meningokokksykdom kan oppstå som enkeltstående tilfeller eller som klynger av assosierte tilfeller. Meningokokkbakterien er den eneste bakterien som kan være årsak til omfattende meningittepidemier. Alvorlig systemisk meningokokksykdom kan opptre som tydelig meningitt, alvorlig septikemi eller som kombinert meningitt og septikemi. Symptomene på alvorlig systemisk infeksjon er i begynnelsen oftest uspesifikke som feber med frysninger, hodepine, kvalme og oppkast. Sykdommen kan utvikle seg svært raskt og gi alvorlig sykdomsbilde i løpet av få timer. I omtrent halvparten av meningitttilfellene opptre små prikkformede blødninger (petekkier) i huden som kan være et tegn på utvikling av sepsis. Sepsis kan føre til sjokk, alvorlige koagulasjonsforstyrrelser med ekkymoser (større hudblødninger) og multiorgansvikt. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) kan opptre. Sykdommen kan ved ren septikemi ha et svært hurtig forløp.

Meningittformen har lavere letalitet, ca. 5 %, mens letaliteten ved kombinert sepsis og meningitt er ca. 10 %.

Mindre alvorlig systemisk meningokokksykdom

Akutt benign meningokokkemi er akutt febril sykdom uten påfallende kliniske funn. Sykdommen går over av seg selv. Når positiv blodkultur påvises etter et par dager, kan pasienten uten behandling være symptomfri. Mange vil likevel behandle slike tilfeller for sikkerhets skyld. Subakutt (benign) meningokokkemi er systemisk meningokokksykdom som uten å utvikle meningitt eller septikemi har vart i mer enn 5 døgn uten behandling. Petekkier kan ses, og tilstanden kan gå i sykler med små forverringer og forbedringer. Ubehandlet kan den pågå lenge. Begge disse formene er forholdsvis sjeldne.

Lokalisert sykdom

Meningokokker kan opptre i puss fra sinusitter og rhinitter. Det er ikke kjent om meningokokker kan være primær årsak til øvre luftveisinfeksjon, men i alle fall kan de komme sekundært til virusinfeksjoner. Meningokokksykdom kan også debutere med et atypisk sykdomsbilde, inkludert pneumoni. Denne sykdomsformen sees spesielt med serogruppe Y meningokokker. Det har i utlandet vært rapportert om slike pneumoniutbrudd i militærleire. (21). Systemisk sykdom kan utvikles hos noen pasienter med meningokokkpneumoni.

Diagnostikk

Dyrkningsforsøk fra blod, spinalvæske, sterilt vev eller kroppsvæske bør gjøres. Samme materiale kan også undersøkes med antigenester eller PCR-teknikk (Polymerase Chain Reaction). Det er viktig å påvise serogruppe så raskt som mulig slik at man kan ta stilling til vaksinerings av nærkontakter. Folkehelseinstituttets referanselaboratorium for meningokokker, som også er et «WHO Collaborating Center for Reference and Research on Meningococci», mottar alle systemiske isolater som er dyrket ved norske mikrobiologiske laboratorier. Referanselaboratoriet benytter både fenotypiske og DNA-baserte analyser i den løpende overvåkingen og i karakteriseringen av meningokokkstammene. Undersøkelse av bakterien ved genotyping (MLST) kan bekrefte eller avkrefte sammenheng mellom tilfeller. Slike undersøkelser er viktige også for å følge utviklingen av bakteriekloner.

Dersom man ved primærlaboratoriet ikke får oppvekst ved dyrkning sendes spinalvæske eller serum til referanselaboratoriet for meningokokker ved Folkehelseinstituttet for videre analyser, også i tilfeller der primærlaboratoriet selv gjør PCR-analyser. Referanselaboratoriet kan gruppebestemme selv om det ikke finnes isolat av bakterien og kan videreanalysere DNA-rester for fintyping.

Prøve fra tonsillofarynx kan påvise bærerskap. Halsprøver undersøkes bare i spesielle velbegrunnede utredningsformål etter avtale med laboratoriet.

Behandling og sekveler

Behandling i sykehus består vanligvis av systemisk antibiotika og intensiv støttebehandling (20). Gjennomgått sykdom kan hos ca. 10-20 % av de syke gi følgetilstander. Spesifikke nevrologiske skader f.eks. hørselsskader er sjeldne, mens mer diffuse funksjonelle skader som gir konsentrasjonsvansker og økt tretthet er hyppigere, men ofte oversett. Ved septikemi kan amputasjoner av fingre, tær eller andre lemmer være resultat av alvorlig sirkulasjonssvikt.

Godtgjørelse av utgifter

Meningokokksykdom er i Smittevernloven definert som en allmennfarlig smittsom sykdom. Folketrygden yter full godtgjørelse av utgifter til legehjelp ved undersøkelse, behandling og kontroll for allmennfarlige smittsomme sykdommer, dvs. pasienten skal ikke betale egenandel. I tillegg dekker folketrygden utgifter til antiinfektive legemidler til behandling og til forebygging hos personer som etter en faglig vurdering antas å være i særlig fare for å bli smittet i Norge (blåreseptforskriften § 4 pkt. 2).

Overvåking, meldingsplikt og varslingsplikt

Meningokokksykdom har vært nominativt meldingspliktig til MSIS siden 1975. Kriterier for melding er et klinisk sykdomsbilde forenlig med invasiv meningokokksykdom med eller uten laboratoriebekreftelse.

Det kliniske sykdomsbilde som er forenlig med meningokokksykdom er f.eks. petekkier og meningisme og/eller sepsis, eventuelt med rask utvikling til purpura fulminans, sjokk og død. Andre manifestasjoner finnes også. Asymptomatiske bærertilfeller skal ikke meldes.

Lege, sykepleier, jordmor eller helsesøster som mistenker eller påviser et tilfelle, melder umiddelbart fra til kommuneoverlegen, som videre skal varsle fylkesmannen og Folkehelseinstituttet.

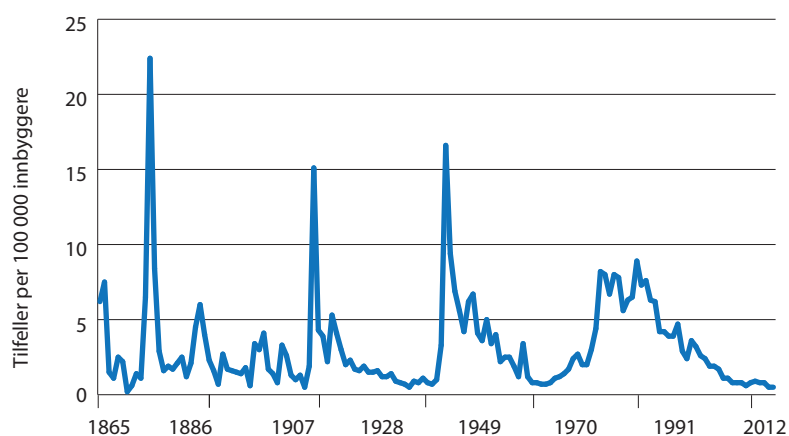
Dersom kommuneoverlegen ikke nås, ringes Folkehelseinstituttets døgnåpne Smittevern vakt, telefon 21 07 63 48. Folkehelseinstituttet skal varsle Helsedirektoratet dersom utbruddet anses som alvorlig.

Meningokokkhistorie og vaksinasjonsstrategi i Norge

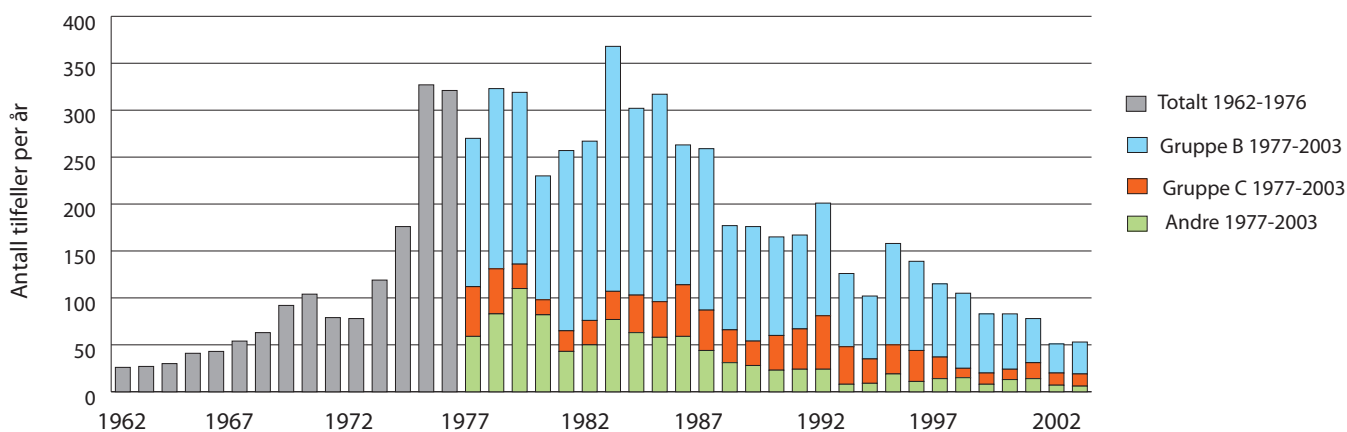
Det er vanskelig å si når meningokokksykdom først opptrådte i Europa. Fra slutten av 1700-tallet er det imidlertid flere beskrivelser av utbrudd med «epidemisk cerebrospinalmeningitt», som sannsynligvis har vært meningokokkepidemier. I Norge er den første kjente beskrivelsen fra Oppdal 1859; 29 tilfeller og 14 dødsfall ble registrert dette året. I de påfølgende tiår var det flere store utbrudd med f.eks. 418 tilfeller i 1876 og 364 i 1912. Omtrent 30 % døde (22).

Det største utbruddet i Norge fant sted i 1942 til 1944. Dette var en del av et stort europeisk utbrudd med meningokokk gruppe A, og rammet de fleste land som var involvert i den andre verdenskrig (23).

Fra midten av 1940-tallet falt antallet meningokokktilfeller i Norge og lå på under 100 tilfeller i året gjennom det meste av 1950- og 1960-tallet (Figur 2)



Figur 2 Tilfeller av meningokokksykdom/epidemisk cerebrospinal feber i Norge 1865-2013. Kilde Statistisk sentralbyrå 1865-1973, MSIS 1974-2013



Figur 3 Tilfeller av meningokokksykdom i Norge 1962-2003. Kilde SSB 1962-1973, MSIS 1974-2003

I 1974 så Norge en ny økning i forekomsten av meningokokkinfeksjon gruppe B. Økningen var først tydelig i Nord-Norge, men spredte seg i løpet av kort tid til hele landet. I motsetning til tidligere epidemier holdt forekomsten seg jevnt høyt i årene som fulgte, med det høyeste antallet på 384 registrerte tilfeller i 1983. I mange år hadde Norge den høyeste forekomsten i Europa. Først i 1988 begynte antall tilfeller å gå nevneverdig ned igjen (Figur 3).

Denne epidemien skyldtes meningokokker gruppe B (serogruppe B: serotype15: serosubtype P1.7,16). Sykdommen opptrådte ofte som septikemi med raskt forløp og 10-20 % dødelighet. Den rammet i hovedsak småbarn opp til fire år og tenåringer.

På 1970-tallet ble en polysakkaridvaksine mot meningokokker gruppe A, C, W og Y tilgjengelig, men det fantes ingen vaksine mot gruppe B meningokokker og ingen ting tydet på at en vaksine ville bli kommersielt tilgjengelig i løpet av de nærmeste årene. Det ble derfor bestemt at Folkehelseinstituttet selv skulle prøve å utvikle en yttermembranvaksine tilpasset den norske epidemiske stammen.

Etter flere år med laboratoriearbeid og dyreforsøk var vaksinen klar for kliniske utprøvinger sommeren 1987. I fase 1 ble 18 friske menn i alderen 20 til 50 år vaksinert. I løpet av det neste året ble vaksinen gitt til vel 700 personer til (se faktarute for hvordan kliniske utprøvinger gjøres). I fase 1 og fase 2 forekom ikke alvorlige uønskede hendelser. Den vanligste bivirkningen var smerter på injeksjonsstedet. Høsten 1988 startet den kliniske utprøvingen som skulle vise om vaksinen ga beskyttelse mot sykdom. Siden tenåringer var en av de gruppene som var hardest rammet, ble utprøvingen gjennomført i ungdomsskolen. Tre årskull ble inkludert høsten 1988, og ytterligere ett kull høsten 1989. Utprøvingen var randomisert på skolenivå, slik at alle elevene på en skole fikk samme preparat (enten vaksine eller placebo). Dette ble valgt fordi vaksinering av ca. halvparten av elevene på en skole kunne føre til flokkbeskyttelse, og dermed mindre infeksjonsrisiko også for de ikke-vaksinerte. Det ville gjøre tolkning av resultatene vanskelige. Totalt deltok 1335 skoler og ca. 180 000 elever i utprøvingen. Meningokokksykdom opptrådte på 11 skoler der de fikk vaksine og 24 skoler der de fikk placebo, svarende til en beskyttelse på 57 % etter en observasjonstid på 2-3 år (24). Senere studier har vist en beskyttelse på 87 % etter en observasjonstid på 10 mndr (25).

De vanligste bivirkningene var lokalreaksjoner, smerter på injeksjonsstedet og feber. Det ble meldt om fem alvorlige nevrologiske hendelser i vaksinegruppen. En uavhengig overvåkingsgruppe vurderte bare én av dem som sannsynlig forårsaket av vaksinen.

I studieprotokollen var det fastlagt at hvis vaksinen ga beskyttelse, skulle alle deltakere i placebo-gruppen få tilbud om vaksine så fort resultatene forelå. Høsten 1991 fikk nesten 84 000 personer tilbud om vaksine og vel 53 000 takket ja (26). Det ble meldt om ett tilfelle av Guillain-Barré syndrom som kunne være forårsaket av vaksinen. De nevrologiske hendelsene i utprøvingen er publisert i en oversiktsartikkel (27).

Ved meningokokkforsøkets avslutning var forekomsten av invasiv meningokokksykdom i Norge på vei ned. En rapport til Sosial- og helsedepartementet i 1996 konkluderte likevel med at vaksine til tenåringer burde innføres i vaksinasjonsprogrammet så fort den ble tilgjengelig (28). Etter ytterligere nedgang i antall tilfeller ble det gjort en ny vurdering i 1998 (29). Det ble konkludert med at med så lav forekomst ville introduksjon av vaksinen ikke være kostnadseffektiv. Etter dette har forekomsten gått ytterligere ned.

KLINISKE UTPRØVINGER

Kliniske utprøvinger gjennomføres for å dokumentere effekt og sikkerhet av legemidler. I den første utprøvingen, fase 1, gis legemiddelet til noen få personer (gjerner 10 – 30) for å sikre at det ikke gir alvorlige, uønskede reaksjoner. I fase 2 gjennomføres ofte mange studier, i vaksinesammenheng med noen hundre personer i hver, for å fastlegge dose, immunrespons og skaffe mer sikkerhetsdata. I fase 3 utføres omfattende studier der vaksinens evne til beskyttelse fastslås. De omfatter gjerne mellom 10 000 og 100 000 personer.

Fra slutten av 1970-tallet til omkring midten av 1990-tallet var det også relativt høy forekomst av meningokokk C-sykdom i Norge. Den årlige forekomsten var med ett unntak over 20 tilfeller. I mange av årene ble det rapportert mer enn 40 tilfeller, med en topp på 56 tilfeller i 1992 (30). I 1991 var det 13 tilfeller av invasiv meningokokksykdom blant russ i løpet av russetiden. Halvparten av tilfellene var gruppe C. Helsedepartementet besluttet derfor at russen i 1992 skulle få tilbud om den vaksinen som da var tilgjengelig, vaksine mot meningokokker gruppe AC. Av 37 000 personer tok 27 000 imot tilbudet. Det ble ikke påvist noen tilfeller av meningokokksykdom hos russen i 1992. Tilbudet om AC vaksine til russen ble opprettholdt til og med 1997. På det tidspunktet hadde forekomsten av meningokokk C-sykdom falt så mye at man ikke lenger så et behov for å vaksinere russen.

Meningokokkepidemiologi i Norge de senere år

Invasiv meningokokksykdom i Norge 2004-2013

Antall meldte tilfeller til MSIS viser at forekomsten av invasiv meningokokksykdom siste 10 år har ligget lavt, mellom 24 og 44. Meldingene viser at det fortsatt er høyest forekomst hos barn under fem år og hos eldre tenåringer (Tabell 2) (31). I 2012 ble det meldt tre tilfeller hos barn under ett år, noe som ga særlig høy insidens ratio (IR) for denne snevre aldersgruppen.

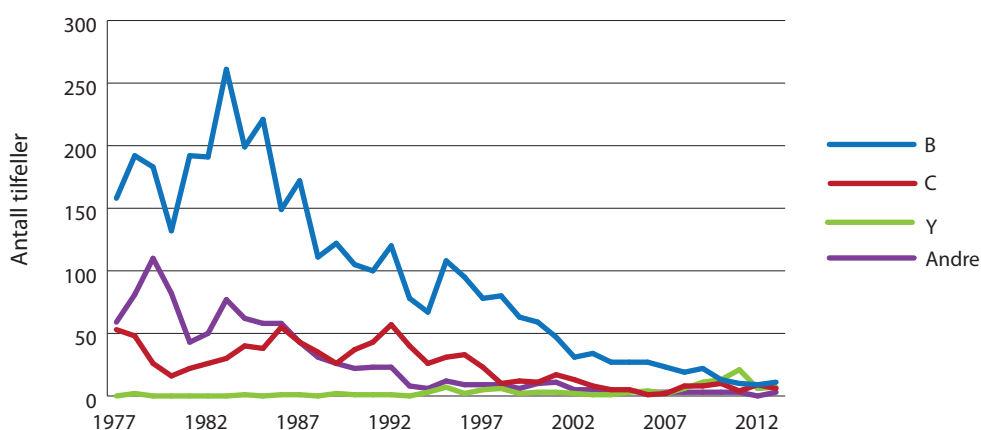
Tabell 2 Meningokokksykdom i Norge 2004-2013 fordelt på aldersgrupper

Alder	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totalt
0-4	15	7	5	12	9	10	7	9	4	7	85
5-14	2	6	3	2	2	2	2	2	0	0	21
15-19	9	4	10	6	10	13	17	7	9	5	90
20-39	6	7	3	5	3	4	5	5	6	7	51
40-59	2	6	5	3	4	6	4	5	1	4	40
>=60	3	9	9	2	8	9	4	10	4	4	62
Totalt	37	39	35	30	36	44	39	38	24	27	349

I tiårsperioden 2004-2013 døde 39 personer av de totalt 349 meningokokktilfellene som ble meldt til MSIS. Aldersgruppedelingen for disse 39 dødsfallene var: under 1 år: 5, 1-9 år: 4, 10-14 år: 0, 15-19 år: 6, 20-29 år: 3, 30-69 år: 9, 70 år og over: 12.

Meningokokksykdom fordelt på serogrupper

Tidligere har serogruppe B forårsaket flesteparten av meningokokktilfellene i Norge. De senere årene har dette endret seg slik at en større andel har vært forårsaket av andre serogrupper, særlig Y (Figur 4 og Tabell 3). Dette hadde konsekvenser for rådene som ble gitt knyttet til vaksine mot meningokokksykdom, ettersom andelen tilfeller som kunne forebygges ved hjelp av vaksine økte. Dette medførte mer omfattende vaksinasjon av nærkontakter knyttet til enkelttilfeller.



Figur 4 Meningokokksykdom meldt MSIS 1977-2013 etter diagnoseår og serogruppe

Tabell 3 Meningokokksykdom i Norge 2004-2013 fordelt på diagnoseår og serogrupper

Serogruppe	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Totalt
A	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
B	27	27	27	23	19	22	13	10	9	11	188
C	5	5	1	2	8	8	10	4	9	6	58
Y	1	3	4	2	6	11	13	21	6	7	74
W	1	3	1	1	1	1	2	2	0	0	12
Andre/Ukjent	3	1	1	2	2	2	1	1	0	3	16
Totalt	37	39	35	30	36	44	39	38	24	27	349

Andel tilfeller forårsaket av de ulike serogruppene varierer med aldersgrupper (Tabell 4). Blant de 349 tilfellene som er registrert i MSIS for perioden 2004-2013 var 79 % av tilfellene hos barn under 10 år forårsaket av serogruppe B, mens bare 38 % av tilfellene hos personer over 10 år var forårsaket av serogruppe B. Andelen av serogruppe C-tilfeller var stabil mellom 13 og 20 % i alle aldersgrupper, mens Y og W sjelden var årsak til sykdom hos barn.

Tabell 4 Meningokokksykdom i Norge 2004-2013 fordelt på serogrupper og aldersgrupper

Alder	B	C	Y	W	Andre/Ukjent	Totalt
<1	33 (79 %)	6 (14 %)	0	0	3 (7 %)	42
1-9	39 (78 %)	8 (16 %)	0	1 (2 %)	2 (4 %)	50
10-19	48 (46 %)	19 (18 %)	31 (30 %)	3 (3 %)	3 (3 %)	104
20-39	22 (43 %)	10 (20 %)	14 (27 %)	1 (2 %)	4 (8 %)	51
40-59	21 (53 %)	7 (18 %)	10 (25 %)	0	2 (5 %)	40
≥ 60	25 (40 %)	8 (13 %)	19 (31 %)	7 (11 %)	3 (5 %)	62
Totalt	188 (54 %)	58 (17 %)	74 (21 %)	12 (3 %)	17 (5 %)	349

Immunitet og vaksineutvikling

Naturlig immunitet

Antistoffer spiller en viktig rolle i forsvaret mot systemisk meningokokksykdom. Spesifikke IgG antistoffer og et funksjonelt komplementsystem er avgjørende for å oppnå god immunitet (32). Nyfødte er oftest beskyttet mot meningokokksykdom ved at IgG antistoffer fra mor overføres via placenta til fosteret. IgG antistoffer kan også overføres via morsmelk. Etter hvert som disse passivt overførte IgG antistoffene brytes ned, øker mottakeligheten for infeksjon. Insidensen av meningokokksykdom er høyest i aldersgruppen 6 mndr-2 år da nivået av spesifikke antistoffer er lavest (33). Deretter starter antistoffnivåene å øke. Forklaringen kan være at immunsystemet til dels stimuleres av bakterier i normal tarmflora og av meningokokker og beslektede arter i nese og svelg. (34, 35). Ikke alle individer utvikler naturlig immunitet, og immunitet overfor ulike serogrupper vil variere. Ved tett samvær blant annet i forbindelse med innrykk i militæret og under russefeiring øker smittepresset. I Norge ses en økt forekomst av meningokokksykdom hos ungdom i alderen 17-19 år som sannsynligvis skyldes adferdsfaktorer og ikke alder.

Hvordan antistoffer virker

Antistoffer aktiverer komplementsystemet

Den viktigste måten antistoffer beskytter mot meningokokksykdom på er at de virker baktericide, dvs. at de aktiverer komplementsystemet i blodet slik at det dannes et terminalt komplement-kompleks, membran angrepskomplekset (MAC), som kan drepe meningokokkbakterier. Denne aktiveringen kan skje på tre måter: klassisk vei, alternativ vei eller lektinveien. Antistoffer mot meningokokker kan binde seg til komplementproteinene C1 og aktivere komplementsystemet via klassisk vei. Meningokokker kan også aktivere komplementsystemet uavhengig av antistoffer ved å binde seg til MBL (mannose-bindende lektin) som aktiverer lektinveien eller ved direkte aktivering av alternativ vei. MAC består av komplementproteinene C5b, C6, C7, C8 og C9. Individer som mangler et eller flere av disse proteinene kan ikke danne MAC komplekset og er derfor svært utsatt for meningokokksykdom (36).

Antistoffer virker opsoniserende

I tillegg tror vi at antistoffer som er opsoniserende er viktige for beskyttelse. Dette er antistoffer som hjelper neutrofile granulocytter i kroppen med å fagocyttere og uskadeliggjøre meningokokkbakterien. Etter at antistoff har bundet seg til bakterien, vil granulocytene som har reseptor for IgG antistoffer binde seg til disse og internalisere antistoff-meningokokk komplekset og dermed fremme fagocytose av bakterien. Dette er f.eks. viktig ved vaksinasjon av individer med terminale komplementdefekter (C5-C9), der stimulering til dannelse av baktericide antistoffer vil ha liten effekt, mens opsoniserende antistoffer vil kunne være beskyttende (36, 37).

Antistoffer på slimhinnene

Antistoffer (IgA, IgM og IgG) på overflaten av slimhinnene i øvre luftveier antas å virke beskyttende mot invasiv meningokokksykdom ved at de hindrer bakteriene i å trenge inn i kroppen (38, 39).

Immunrespons etter vaksinasjon

Meningokokkvaksiner virker først og fremst ved at de induserer baktericide antistoffer som virker beskyttende (40). En måler effekten av meningokokkvaksiner ved å måle baktericide antistoffer i sera fra vaksinerte ved hjelp av en funksjonell test som kalles «Serum Baktericidal Assay» (SBA). Tofoldsfortynninger av serum tilsettes meningokokkbakterier og en komplementkilde (vanligvis serum/plasma fra et individ som selv mangler baktericide antistoffer eller serum fra kanin). Ved å dyrke opp og telle antall overlevende bakterier i forhold til antistofffortynning kan man beregne hvor stor bakteriedrepende effekt antistoffene har, målt som baktericid titer (SBA titer). SBA titer ≥ 4 i en test med humant komplement (hSBA) er vist å korrelere med klinisk beskyttelse og brukes som et korrelat til beskyttelse. I kliniske studier beregnes derfor andelen vaksinerte som har et hSBA titer ≥ 4 (betegnet som seroresponder) som mål på vaksineeffekt, eller alternativt andelen som har ≥ 4 gangers økning i hSBA titer etter vaksinerings. Ved bruk av kaninkomplement (rSBA) brukes ofte et rSBA titer ≥ 128 som beskyttende nivå; rSBA titer ≥ 8 er brukt for serogruppe C (41). I kliniske studier er det vanlig å måle gjennomsnittlig baktericid titer hos de vaksinerte, ofte oppgitt som GMT (geometrisk gjennomsnittstiter) i tillegg til antall individer med beskyttende baktericid titer.

Det har vist seg at det er svært viktig å opprettholde beskyttende antistofftiter i blod etter vaksinerings fordi immunologisk hukommelse i seg selv ikke er tilstrekkelig (42). Sykdomsfremkallende meningokokker som fester seg på slimhinnene og som klarer å trenge inn i blodbanen vil vanligvis gjøre dette i løpet av et par dager, og da kan sykdom utvikle seg svært raskt. En antistoffrespons basert på immunologisk hukommelse tar ca. 5 dager og vil derfor ikke være rask nok til å gi beskyttelse (43). Det er derfor ønskelig å ha et høyt nivå av baktericide antistoffer som sirkulerer i blod, og booster-doser av meningokokkvaksiner vil ofte være nødvendig (44).

Vaksinering mot meningokokksykdom

Polysakkaridvaksiner

De første meningokokkvaksinene kom allerede på 1960-tallet og var basert på rensede kapselpolysakkarid fra A og C meningokokker. Senere fikk man tetravalente polysakkaridvaksiner mot ACWY meningokokker. Disse vaksinene er effektive hos eldre barn og voksne, men i likhet med andre polysakkaridvaksiner gir de dårlig immunologisk hukommelse og virker dårlig for barn under 2 år. Polysakkaridvaksiner har liten innvirkning på kolonisering av meningokokker i nese og svelg og antas derfor ikke å bidra til flokkbeskyttelse (45). Gjentatte immuniseringer gir heller ingen boostereffekt. Tvert i mot ser man ofte en nedsatt immunrespons (hyporespons) ved gjentatte vaksinerings, men den kliniske betydningen av dette er ikke klarlagt (46). Polysakkaridvaksiner mot meningokokksykdom markedsføres ikke lenger i Norge.

Konjugat- og multikomponentvaksiner

Konjugatvaksiner fremstilles ved kjemisk å kople kapselpolysakkarid fra meningokokkbakterier til et bærerprotein. Både tetanustoksoid (TT), difteritoksoid (DT) og en mutant av difteritoksoid, CRM₁₉₇, brukes som bærerprotein i meningokokk-konjugatvaksiner. Ved å kople polysakkarid til protein oppnås en effektiv immunrespons mot polysakkaridet også hos spedbarn, og immunologisk hukommelse induseres ved at T-cellene i kroppen aktiveres. Generelt oppnås høyere antistoffnivåer og bedre varighet av immunresponsen enn med rene polysakkaridvaksiner. Konjugatvaksiner kan forhindre kolonisering av meningokokker i nese og svelg og dermed indusere flokkbeskyttelse ved å hindre smittespredning.

Serogruppe C-konjugatvaksine

Den første meningokokk-konjugatvaksinen var utviklet mot serogruppe C-sykdom, og ble først tatt i bruk i England og Wales i 1999. Den er nå innført i barnevaksinasjonsprogrammet i en rekke land (47). Dette er en svært effektiv vaksine også i spedbarnsalder, og effekten er meget godt dokumentert (48). Studier hos ungdom har vist beskyttende antistoffer etter en dose. Av 10-åringer som ble

vaksinert med en dose meningokokk C - dvs C-konjugatvaksine hadde 84 % beskyttende baktericide antistoffer (hSBA \geq 4) mer enn 3 år etter vaksinering (43).

Serogruppe ACWY-konjugatvaksine

Det finnes nå tre varianter av tetravalente konjugatvaksiner mot ACWY-meningokokksykdom på det internasjonale markedet. Disse bruker ulike bærerproteiner.

ACWY-DT vaksinen (Menactra[®]) er godkjent for bruk i individer fra 9 mndr til 55 år, og studier i USA har vist en vaksineeffekt mellom 80-85 % etter introdusering av rutinevaksinasjon av ungdom (49). USA har siden 2005 anbefalt vaksinasjon med Menactra[®] (1 dose) til alle 11-12-åringer, og til andre risikogrupper. Nylig ble en boosterdose ved 16-års alder innført, da det viste seg at mange mistet beskyttende antistoffnivåer i løpet av 5 år (7). Vaksinedekningen har foreløpig ikke vært høy nok til at man har kunnet se en mulig effekt på bæring og flokkbeskyttelse.

ACWY-CRM vaksinen (Menveo[®]) er vist å indusere minst like gode immunresponser som Menactra[®] og er i tillegg vist å gi beskyttende antistoffnivåer i spedbarn fra 2-mndr alder og hos voksne over 55 år (50).

Den nyeste tetravalente meningokokkvaksinen på markedet er en ACWY-TT vaksine (Nimenrix[®]) som i 2012 ble godkjent i Europa til bruk i individer \geq 12 mndr (51). Dette er den eneste tetravalente konjugatvaksinen som gis som 1 dose til alle aldersgrupper. Vaksinen er vist å gi gode immunresponser målt som baktericide antistoffer i alle aldersgrupper, men også for denne vaksinen ser man at baktericide antistoffer forsvinner raskt. Studier av varigheten av immunresponsen for Nimenrix[®] er begrenset så langt, men en varighet på fra 7 til minst 42 mndr er vist (målt som rSBA) (52, 53).

Serogruppe A-konjugatvaksine

MenAfriVac[®] er en serogruppe A-TT konjugatvaksine spesielt utviklet for landene sør for Sahara i det såkalte meningittbeltet i Afrika. Vaksinen er utviklet av MVP-Meningitis Vaccine Project – et partnerskap mellom WHO og PATH (Programme for Appropriate Technology in Health). MenAfriVac[®] er vist å gi baktericide antistoffer i spedbarn, barn, ungdom og voksne, og er godkjent for bruk i aldersgruppen 1-29 år (54). Vaksinen (gitt som en dose) ble introdusert i massevaksinasjonskampanjer fra slutten av 2010 og førte til en dramatisk nedgang i invasiv serogruppe A-meningokokksykdom i området (55, 56). Til nå er over 150 millioner afrikanere vaksinert. MenAfriVac[®] er også vist å eliminere bæring av meningokokker og dermed indusere flokkbeskyttelse (57).

OMV-vaksiner

OMV (Outer Membrane Vesicles) vaksiner er basert på rensede meningokokk yttermembranvesikler (58). Disse vaksinerne stimulerer til dannelse av baktericide antistoffer som i hovedsak er rettet mot PorA proteinet som finnes i en rekke varianter. OMV-vaksinerne er vist å være sikre og effektive for kontroll av serogruppe B-epidemier som ofte er forårsaket av en stamme (klon) med samme PorA variant, men kan ikke brukes som en generell gruppe B vaksine. Cuba utviklet en OMV-vaksine mot gruppe B meningokokksykdom på 1980-tallet (59) og en liknende vaksine, MenBvac, ble utviklet i Norge for å bekjempe en pågående gruppe B-epidemi (se side 14, 24). Begge disse vaksinerne har vist beskyttelse i store beskyttelsesforsøk. MenBvac har fram til 2013 blitt brukt i Frankrike for å bekjempe et utbrudd av gruppe B sykdom i Normandie (60). Norge og vaksineprodusenten Novartis utviklet også en 'skreddersydd' OMV-vaksine for New Zealand, MeNZB, som satte en effektiv stopper for en alvorlig meningokokk B-epidemi der (61).

Multikomponent B-vaksine

En ny meningokokk B-vaksine, Bexsero[®] ble godkjent av Europeiske legemiddelmyndigheter i januar 2013 og er nå tilgjengelig i Norge. Dette er den første meningokokk B-vaksinen på markedet som antas å gi en bred beskyttelse. Bexsero[®] er i likhet med OMV-vaksiner basert på proteiner og ikke kapselpolysakkarid, noe som gjør at disse vaksinerne i prinsippet vil kunne virke mot alle meningokokker som inneholder disse proteinene uavhengig av serogruppe. Bexsero[®] antas også å kunne gi en viss beskyttelse mot serogruppe X meningokokker som det i dag ikke finnes noen vaksiner mot (62).

Imidlertid er proteinene i Bexsero® nøye valgt ut for å dekke flest mulig av serogruppe B stammene. Vaksinen markedsføres derfor som en ren B vaksine og er først og fremst ment å gi beskyttelse mot gruppe B meningokokksykdom.

Bexsero® har i tillegg til en OMV-komponent (den samme som i OMV-vaksinen for New Zealand) også 3 rekombinante proteiner: Neisseria Heparin Bindende Antigen (NHBA), faktor H bindende protein (fHbp) og Neisseria adhesin A (NadA). Disse rekombinante proteinene ble identifisert ved å ta utgangspunkt i genomsekvensen for meningokokkbakterien og er den første vaksinen på markedet som har benyttet såkalt revers vaksinologi (63). Bexsero® har vært utprøvd i mer enn 8 000 individer (spedbarn, barn, ungdom og voksne) og er godkjent i alle aldersgrupper ned til 2 mndr alder.

Bexsero® er i kliniske studier vist å gi svært god effekt hos spedbarn etter 3 doser (målt som baktericide antistoffer), og kan gis sammen med andre vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammer uten å innvirke på immunogenisiteten av noen av vaksinene (64, 65).

Vaksinen er vist å gi god effekt hos ungdom i aldersgruppen 11-17 år også etter bare 1 dose (målt som baktericide antistoffer). Over 90 % hadde hSBA titre ≥ 4 etter 1 dose, og etter 2 doser nesten 100 %. En tredje dose viste liten gevinst i forhold til 2 doser (66).

Det er gjort få studier med voksne; en studie hos laboratoriepersonell i alderen 18-50 år med økt risiko for yrkesrelatert eksponering for meningokokker viste god effekt hos disse, 89 % hadde hSBA titer ≥ 4 etter 2 doser (67).

Det er ingen studier av denne vaksinen som har sett på immunresponsen tidligere enn 1 mnd etter vaksinerings, men som for andre proteinbaserte vaksiner er det rimelig å anta at en oppnår beskyttende antistoffer etter ca. 2 uker. Foreløpig vet en lite om varigheten av immunresponsen etter primærimmunisering. Det er også usikkert i hvor stor grad denne vaksinen innvirker på bæring av meningokokker og dermed på flokkimmunitet.

Måling av potensiell dekning for multikomponent B vaksine

For å vurdere forventet beskyttelse i befolkningen av en multikomponent protein B-vaksine, slik som Bexsero®, ville man ideelt sett analysere baktericid aktivitet i sera fra vaksinerte mot et stort antall av forskjellige serogruppe B-meningokokkstammer som inneholder hver enkelt av protein-komponentene i vaksinen. Et slikt arbeid vil imidlertid kreve urimelig store mengder sera, fordi proteinkomponentene er høyst varierende både med hensyn til struktur, mengde og antigenisitet.

For å estimere andel invasive stammer som Bexsero® vil kunne beskytte mot, har Novartis utviklet en ELISA-basert test kalt MATS («Meningococcal Antigen Typing System»). Testen tar hensyn til antigenisitet og ekspresjonsnivå av de tre rekombinante proteinene i vaksinen (fHbp, NHBA og NadA). I tillegg beregner man andel stammer som inneholder PorA variant P1.4. som er hovedantigen fra New Zealand OMV-vaksinen. Testen er standardisert (68) og brukes av referanselaboratorier.

MATS har vært brukt for å estimere andel tilfeller som Bexsero® er forventet å kunne hindre med bruk av stammematerialer fra Europa og Nord-Amerika. Det antas at Bexsero® vil kunne beskytte mot ca. 70-85 % av serogruppe B-tilfellene avhengig av land (69,70). I Norge estimeres det at vaksinen vil kunne hindre 85 % (95 % KI 76-98 %) av serogruppe B-tilfellene.

En av de viktigste komponentene i Bexsero® er fHbp som finnes i to former hos meningokokker (variant 1 og variant 2). Vaksinen inneholder variant 1 som er mindre representert blant stammene som forårsaker sykdom hos små barn. Derfor kan det tenkes at vaksineindusert beskyttelseeffekt for Bexsero® vil være noe lavere hos små barn enn hos større barn og voksne.

Andre lands anbefalinger

Nordiske land

Bortsett fra faglige råd om bruk av meningokokkvaksiner ved utbrudd og til nærkontakter ved et påvist tilfelle, foreligger det ikke generelle retningslinjer for bruk av meningokokkvaksine i noen av de nordiske landene. Island innførte meningokokk C-konjugatvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2002 med én dose ved 6-8 mndrs alder. Finland vaksinerer alle militære med meningokokk C-vaksine. Landet har den største militære styrken i Norden med ca. 35000 tjenestegjørende.

Storbritannia

- Del av vaksinasjonsprogrammet
- C-konjugat ved 3 mndr kombinert med Hib-vaksine ved 12-13 mndr og boosterdose ved 14 års alder
- C-konjugat en dose i alderen 10-25 år
- Personer som har persistente komplement-defekter (properdin, faktor D og H, C3, C5, C6, C7, C8, C9)
- Personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel
- Laboratoriepersonell som rutinemessig er eksponert for isolater
- Personer som skal reise til endemiske land
- Utbrudd av meningokokksykdom
- Militære rekrutter

USA

- Alle personer i alderen 11-18 år (1. dose ACWY alder 11-12 år, 2. dose alder 16 år)
- Personer som har persistente komplementdefekter (properdin, faktor D og H, C3, C5, C6, C7, C8, C9)
- Personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel
- Laboratoriepersonell som rutinemessig er eksponert for isolater
- Personer som skal reise til endemiske land spesielt hvis langvarig kontakt med lokalbefolkningen
- Førsteårsstudenter ved universiteter og høyskoler som bor i internater (lovbestemt i enkelte stater)
- Utbrudd av meningokokksykdom
- Militære rekrutter

Meningokokkvaksinering i Europa

Siden 1999 er vaksine mot meningokokksykdom, oftest meningokokk C-vaksine, tatt i bruk i flere europeiske og andre land. Anbefalinger for alder ved første dose og eventuell boosterdose varierer sterkt (Tabell 5) (71, 72).

Tabell 5 Oversikt over land i Europa med anbefalinger om gruppe C eller ACWY-meningokokkvaksine til barn

	Årstall for anbefaling	Anbefalt dose-tidspunkt	Kommentarer
Belgia – Vallonia, Brussel	2002	15 måneder	Ingen booster
Belgia -Flandern	2005	15 måneder	Ingen booster
Brasil	2010	Under 2 år	
Frankrike	2009	12 måneder	Ingen booster
Hellas	2006	2-4 måneder	Booster 15-18 måneder ACWY konjugatvaksine
Island	2002	6-8 måneder	Ingen booster
Irland	2000	4-6 måneder	Booster 13 måneder
Italia	2005	2 måneder–2 år	
Liechtenstein		12-15 måneder	
Luxembourg	2001	13 måneder	Ingen booster
Kypros	2008	12-13 måneder	Ingen booster
Nederland	2002	14 måneder	Ingen booster
Portugal	2006	3-5 måneder	Booster 15 måneder
Storbritannia	1999	3-4 måneder	Booster 12-13 måneder
Spania	2000	2-6 måneder	Booster 15-18 måneder
Sveits	2006	12-15 måneder	Booster 11-15 år
Tyskland	2006	12-23 måneder	Ingen booster
Østerrike	2003	12-14 måneder	Booster 12 år

Risikogrupper for invasiv meningokokksykdom og anbefalinger om vaksinasjon i Norge

Vaksinasjon mot meningokokksykdom i land med lav forekomst av invasiv sykdom (< 2 tilfeller per 100 000 innbyggere per år) anbefales kun for definerte risikogrupper (73).

Ny vurdering av risikogrupper

Basert på tilgjengelig dokumentasjon har arbeidsgruppen vurdert graden av risiko for å utvikle invasiv meningokokksykdom. I tillegg har arbeidsgruppen vurdert hvilke risikogrupper som anbefales vaksinasjon mot meningokokksykdom i andre vestlige land og om disse anbefalingene bør overføres til norske forhold. For å vurdere graden av risiko for å utvikle sykdom, har arbeidsgruppen brukt risk ratio (RR), odds ratio (OR) og case fatality rate (CFR) med 95 % konfidensintervall (KI) som mål på risiko der dette har vært tilgjengelig.

A Immunsuppresjon

A1 Personer med anatomisk eller funksjonell miltmangel

Pasienter som har gjennomgått kirurgisk fjerning av milten eller personer med medisinske tilstander som fører til funksjonell miltmangel har økt risiko for infeksjoner med kapselkleddede bakterier (74 -78). *Streptococcus pneumoniae* er den vanligste årsaken til alvorlig infeksjon hos disse pasientgruppene og forårsaker over 50 % av slike infeksjoner (79). Forekomsten av meningokokksykdom hos disse pasientene er vesentlig lavere, under 10 % (79, 80). Det finnes dessverre ingen studier som eksakt estimerer risiko for å utvikle invasiv meningokokksykdom hos denne pasientgruppen, og det finnes heller ikke data som viser beskyttende effekt av vaksinasjon. De fleste vestlige land anbefaler likevel at personer med planlagt elektiv splenektomi bør vaksineres (74, 76, 77, 81-84).

En immunogenisetsstudie har vist at primærimmunisering med to doser ofte behøves for å oppnå tilstrekkelige høye SBA-titer for pasienter uten fungerende milt (85).

Vurdering

Arbeidsgruppen kom fram til at personer uten fungerende milt rutinemessig bør tilbys vaksinasjon med ACWY-konjugatvaksine. Primærimmunisering bør vanligvis gjøres med to doser med 2 mndrs intervall. Behov for senere booster doser er foreløpig uavklart.

Arbeidsgruppen finner det rimelig at personer uten fungerende milt også rutinemessig bør tilbys vaksinasjon med proteinvaksinen Bexsero®. Det finnes ennå ikke immunogenisetsdata for Bexsero® hos denne pasientgruppen. Arbeidsgruppen har i denne situasjonen valgt å anbefale primærimmunisering generelt med to doser med 2 mndrs intervall. For spebarn og barn kan det være nødvendig å gi mer enn to doser for primærimmunisering. Behov for senere booster doser er uavklart.

A2 Personer med medfødt eller ervervet komplementdefekt

Komplementdefekter - klassisk og alternativ vei

Personer som har genetiske defekter i komplementsystemet har økt risiko for meningokokksykdom (86). Risikoen er 5 000-10 000 ganger større enn hos friske personer (36, 87), spesielt for personer med C3 mangel og defekter i sene komplementkomponenter (C5, C6, C7, C8 eller C9). Defekter i alternativ vei komponenter (properdin, faktor D, faktor H) og en klassisk vei komponent som C2 kan også gi økt risiko (75, 86, 88-94). I en studie angis det at 45 % av personer med komplementdefekter får residiverende meningokokksykdom (95).

Biologiske legemidler med hemmende effekt på komplementsystemet

I de senere årene har det kommet nye biologiske legemidler som spesifikt hemmer komplementsystemet. Spesielt eculizumab (Soliris®), et rekombinert humanisert monoklonalt IgG-antistoff, binder spesifikt til C5 og hindrer dannelse av det terminale komplementkomplekset (TCC). En vanlig bivirkning med dette medikamentet er invasiv meningokokksykdom (96). I pakningsvedlegget gis følgende informasjon til brukere: «Rådfør deg med legen før du får Soliris for å være sikker på at du får vaksinerings mot *Neisseria meningitidis*, en organisme som forårsaker hjernehinnebetennelse, minst to uker før du begynner med behandling, eller at du får antibiotika i to uker etter at du ble vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Du må forsikre deg om at din forrige vaksinerings mot hjernehinnebetennelse ikke er for gammel.»

Vurdering

Arbeidsgruppen kom fram til at pasienter med medfødt eller ervervet komplementdefekt som tilhører gruppene ovenfor, rutinemessig bør tilbys vaksinasjon med ACWY-konjugatvaksine. Primærimmunisering bør vanligvis gjøres med 2 doser med 2 mndrs intervall. Behov for senere booster-doser er ikke avklart.

Arbeidsgruppen finner det rimelig at disse pasientene også rutinemessig bør tilbys vaksinasjon med proteinvaksinen Bexsero®. Det finnes ennå ikke immunogenisitetsdata for Bexsero® for disse pasientgruppene. I denne situasjonen velger vi å anbefale primærimmunisering med 2 doser med 2 mndrs intervall. Behov for senere booster-doser er uavklart.

Komplementdefekter - lektin vei

Mangel på mannose-bindende lektin (MBL) som er en del av komplementsystemet kan også være forbundet med økt risiko for invasiv meningokokksykdom (97-100). MBL-mangel er den vanligste komplementdefekten, rapportert hos 5-7 % av den europeiske befolkningen (101). Noen - men ikke alle - studier tyder på at MBL-mangel kan øke risikoen for invasiv meningokokksykdom (102-110).

Vurdering

Arbeidsgruppen kom fram til at det ikke finnes tilstrekkelig medisinsk dokumentasjon for å anbefale rutinemessig meningokokkvaksinerings hos personer med MBL-mangel, verken med ACWY-konjugatvaksiner eller med proteinvaksinen Bexsero®.

Autoimmune sykdommer med effekt på komplementsystemet

Autoimmune sykdommer som f.eks. systemisk lupus erythematosus, discoid lupus og glomerulonefritt, kan føre til ervervede defekter i komplementsystemet, særlig i den klassiske veien (C1, C4, C2) (111). Risikoen hos slike pasienter kan også være forhøyet (112).

Vurdering

Arbeidsgruppen kom fram til at det ikke finnes medisinsk dokumentasjon for å anbefale rutinemessig meningokokkvaksinerings ved autoimmune sykdommer, men for noen pasienter kan vaksinasjon være indisert etter individuell vurdering.

A3 HIV/AIDS

Det er uklart om hivinfeksjon er en risikofaktor for invasiv meningokokksykdom. Det finnes bare en studie fra Sør-Afrika som estimerer relativ risiko til 11 [95 % KI 9 til 14] for meningokokksykdom hos hivinfiserte. I denne studien var letaliteten blant personer med hivinfeksjon høyere (20 %) enn hos ikke hivsmittede (11 %) (113). Det er uklart om disse risikoestimatene kan overføres til norske forhold. I USA som i mange andre vestlige land anbefales det ikke rutinemessig å vaksinere hivsmittede mot meningokokksykdom.

Vurdering

Arbeidsgruppen kom fram til at det ikke finnes medisinsk dokumentasjon for å anbefale rutinemessig meningokokkvaksinering hos pasienter med hivinfeksjon verken med ACWY-konjugatvaksiner eller med proteinvaksinen Bexsero®. Hvis man velger å vaksinere hivpasienter mot meningokokksykdom bør man velge primærimmunisering med 2 doser med 2 mndrs intervall – både for ACWY-konjugatvaksine og for Bexsero®. Doseringsanbefalingen støtter seg på immunogenisitetsstudier for konjugatvaksine (7).

A4 Andre grupper med primær immundefekt

I tillegg til de tilstander og sykdommer som er nevnt under A1-A3 finnes det mange andre pasientgrupper med primær immundefekt. Imidlertid foreligger det ikke data som entydig viser økt risiko for invasiv meningokokksykdom hos disse gruppene, heller ikke data som viser helsegevinst ved meningokokkvaksinasjon.

Vurdering

Arbeidsgruppen har ikke funnet tilstrekkelig medisinsk dokumentasjon for å anbefale rutinemessig meningokokkvaksinering hos pasienter med primær immundefekt verken med ACWY-konjugatvaksiner eller med proteinvaksinen Bexsero®.

B Nærkontakter til pasienter med meningokokksykdom

B1 Sporadiske tilfeller av invasiv meningokokksykdom

Risiko for å utvikle meningokokksykdom er noe høyere hos nærkontakter av sporadiske meningokokktilfeller enn hos andre. Estimaten for risikoen varierer avhengig av studiedesign og kontakttypen (husstand, barnehage, skole, militærenhet), men alle studier peker på at relativ risiko er forhøyet for de som har nær kontakt med pasienten, mens absolutt risiko fortsatt kan være lav (114-118). Det er også rapportert at risikoen avtar over tid. For eksempel var risikoøkningen i en engelsk studie størst i første uke etter påvisning av indeksskasus. Risikoen ble redusert med 87 % de første 7-30 dager og med 99 % senere (119).

Siden april 2011 har Folkehelseinstituttets faglige råd vært at det ved alle mistenkte tilfeller av invasiv meningokokksykdom (inkludert pneumoni) skal vurderes å utføre bærerskapsutrydning hos personer i nærmiljøet. Antibiotika for bærerutrydning skal gis så snart som mulig etter at diagnosen hos indekspasient er stilt. Bærerskapsutrydning er aktuelt for personer som har vært i nærkontakt med den syke fra syv dager før innsykning og til han eller hun har vært behandlet med antibiotika i 24 timer. Faglige råd om hvem som skal defineres som nærkontakter er gitt i Folkehelseinstituttets smittevernbok. I tillegg anbefales at nærkontakter, vanligvis under 25 år, som får antibiotika til bærerskapsutrydning også bør tilbys vaksiner. Den anbefalte aldersgrensen på 25 år er administrativt satt med tanke på at risikoen for utvikling av meningokokksykdom avtar med alderen. Utgifter til vaksinering med ACWY- og C-konjugatvaksiner av nærkontakter dekkes per november 2014 av folketrygden.

Det europeiske smittevernssenteret (ECDC) publiserte i oktober 2010 faglige råd om tiltak rundt et tilfelle av meningokokksykdom (120). Afrikanske studier fra 70-tallet viste nytten av å vaksinere nærkontakter (121), men det finnes ingen kontrollerte studier som direkte har sammenlignet forekomsten av invasiv meningokokksykdom hos vaksinerte nærkontakter og uvaksinerte kontroller.

ECDC har analysert studier med data om angrepsraten for nærkontakter som fikk bærerskapsutrydning. Angrepsraten var samlet i disse studiene 1,1 tilfeller per 1000 nærkontakter (95 % KI 0,7-1,7) i perioden 14-365 dager etter innsykning hos indekstilfellet. Med vaksinebeskyttelse på 80-95 % ble det estimert at vaksinerings av mellom 600-1700 nærkontakter kunne forhindre ett tilfelle av invasiv meningokokksykdom forårsaket av en vaksineforebyggbar serogruppe (118).

Vurdering

Ved sporadiske enkelttilfeller av invasiv meningokokksykdom bør det utføres bærerskapsutrydning hos nærkontakter. I tillegg bør nærkontakter, vanligvis begrenset til de under 25 år, som får antibiotika til bærerskapsutrydning også tilbys ACWY-konjugatvaksine (1 dose) eller proteinvaksinen Bexsero® (to doser med 2 mndrs mellomrom). Valg av vaksine avhenger av serogruppe hos indekspasienten. Det er ikke indisert å tilby vaksine til nærkontakter uten å tilby bærerskapsutrydning.

B₂ Utbrudd av invasiv meningokokksykdom

I tillegg til sporadiske enkelttilfeller kan invasiv meningokokksykdom opptre som utbrudd med assosierte tilfeller i relasjon til et primært tilfelle. Assosierte tilfeller er vanligvis ikke smittet av det primære tilfellet, men kan ha samme årsak som det primære tilfellet dvs. at de er smittet av samme person eller personer som er bærere av den aktuelle bakteriestammen. Slike utbrudd vil vanligvis forekomme i en svært avgrenset del av befolkningen som f.eks. en barnehage, skole, militærleir eller andre ungdomsmiljøer. Vurderingen om det foreligger et utbrudd baseres på den epidemiologiske situasjonen og karakteriseringen av meningokokkstammene. Undersøkelse av bakterien ved genotyping (MLST) kan bekrefte eller avkrefte sammenheng mellom tilfeller. Beslutning om det foreligger et utbrudd og om nødvendige smitteverntiltak skal igangsettes gjøres av smittevernlegen i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Dersom utbruddet omfatter flere kommuner, vil Folkehelseinstituttet lede arbeidet i samarbeid med de berørte kommunene.

Ved et utbrudd skal det igangsettes smitteverntiltak i nærmiljøet rundt hvert enkelt tilfelle som beskrevet i B1. I tillegg vil det være aktuelt å tilby vaksine til en rekke personer, uansett alder, som ikke defineres som nærkontakter og som derfor ikke tilbys bærerskapsutrydning. Bakgrunnen for slike vaksinasjoner er å hindre nye tilfeller av meningokokksykdom i det aktuelle miljøet. Det er smittevernlegen i samarbeid med Folkehelseinstituttet som avgjør hvem som skal tilbys vaksine. Hvilken vaksine som skal benyttes avgjøres av hvilken serogruppe som forårsaker utbruddet. Utgifter til vaksinerings med ACWY- og C-konjugatvaksiner dekkes i dag av folketrygden.

Vurdering

Ved utbrudd av invasiv meningokokksykdom bør det tilbys vaksine til personer i utbruddsmiljøet, uansett alder. Det er smittevernlegen i den berørte kommunen i samarbeid med Folkehelseinstituttet som avgjør om det foreligger et utbrudd og hvem som skal tilbys vaksinasjon. Hvilken vaksine som skal benyttes avgjøres av hvilken serogruppe som forårsaker utbruddet.

C Grupper som erfaringsmessig har økt risiko for invasiv meningokokksykdom

C₁ Ungdom i alderen 17 til 19 år

Når mange ungdommer samles, økes risikoen for overføring av meningokokkbakterier, og dermed risikoen for at enkelte utvikler sykdom. Risikofaktorer i dette tilfellet inkluderer tett samvær med andre, høyt alkoholforbruk, røyking og lite søvn. I tillegg kan drikking av samme flaske og kysning øke risikoen for overføring av bakterien (122-128).

I Norge har russ og ungdom i alderen 17-19 år hatt høyere forekomst av meningokokksykdom enn andre aldersgrupper. MSIS-meldinger fra perioden 2004-2013 viser at personer i denne alders-

gruppen representerer 10-30 % av meldte tilfeller av meningokokksykdom i Norge. Høsten 2011 anbefalte Folkehelseinstituttet at ungdom som deltar aktivt i russefeiring burde vurdere å vaksinere seg med meningokokk ACWY-konjugatvaksine (Menveo® eller Nimenrix®). Det ble ikke meldt tilfeller av meningokokksykdom i forbindelse med russfeiringen i 2012 eller 2013. Fra høsten 2012 ble anbefalingen utvidet til å gjelde all ungdom i alderen 17-19 år.

Vurdering

Arbeidsgruppen anbefaler at ungdom i alderen 17-19 år vurderer å la seg vaksinere mot meningokokksykdom, både med ACWY-konjugatvaksine og proteinvaksinen Bexsero®. Anbefalingen gjelder spesielt de som skal delta aktivt i russefeiring eller som reiser på såkalte partyturer til utlandet. Folkehelseinstituttet har til enhver tid tilgang til oppdaterte data om den epidemiske situasjonen for invasiv meningokokksykdom i Norge og i resten av verden og vurderer fortløpende indikasjonen for vaksinering av risikogruppene, herunder ungdom i alderen 17-19 år. Hver høst vil oppdaterte råd bli lagt ut som nettsak på instituttets hjemmeside.

C2 Menn som har sex med menn (msm)

Det har tidligere vært rapportert flere utbrudd av meningokokksykdom blant msm (129-131). Siste utbrudd ble meldt i 2010 og i 2012 i New York City blant msm som aktivt deltar på arenaer for tilfeldig sex (132). Erfaringsmessig deltar forholdsvis mange norske msm på arenaer for tilfeldig sex i utlandet. Flere europeiske land melder nå om tilfeller av meningokokksykdom gruppe C blant msm. Årsaken til at gruppen msm var spesielt utsatt kan ha sammenheng med at de som aktivt deltar på arenaer for tilfeldig sex har intim kontakt med mange partnere, slik at risikoen for overføringen av meningokokkbakterien øker.

Vurdering

Arbeidsgruppen anbefaler at grupper som gjennom sin atferd medvirker til økt risiko for overføring av meningokokkbakterier (f.eks. msm) vurderer å la seg vaksinere mot meningokokksykdom. Ut fra aktuell epidemiologi gjelder anbefalingen først og fremst ACWY-konjugatvaksine.

D Personer som reiser til områder hvor meningokokksykdom er hyperendemisk eller områder med pågående utbrudd

D1 Meningittbeltet i Afrika

Meningokokkvaksinasjon anbefales nå til personer som reiser til områder hvor meningokokksykdom er hyperendemisk eller til områder med utbrudd. Eksponeringsgraden er avhengig av reisens karakter, varighet og kontakt med lokalbefolkningen. I dag er det få områder i verden med pågående utbrudd/hyperendemisk meningokokksykdom, men ett av områdene i verden utgjøres av «meningittbeltet» i Afrika som omfatter afrikanske land sør for Sahara, og som strekker seg tvers over kontinentet fra Senegal i vest til Etiopia i øst (133).

Vurdering

Folkehelseinstituttet har tilgang til oppdaterte data om meningokokksituasjonen i hele verden og vurderer fortløpende indikasjon for vaksinering av reisende. Vaksinasjonsrådene harmoniseres med de internasjonale rådene. Nå (2014) anbefales vaksinasjon med ACWY-konjugatvaksine til de som reiser til «meningittbeltet» i Afrika. Siden de beskyttende antistoffene mot meningokokk A faller ganske raskt, tilsier rådene nå at dersom det foreligger tydelig økt risiko for meningokokk A-sykdom (f.eks. ved reise til Afrika), bør det vurderes å gi en ny boosterdose dersom det er mer enn ett år siden siste dose ble gitt.

D2 Pilegrimer til Saudi-Arabia

Meningokokkvaksinasjon er nå obligatorisk for pilegrimer til Saudi-Arabia. (134). I årene 1987, 2000 og 2001 forekom det utbrudd med invasiv meningokokksykdom serogruppe A og W blant pilegrimer, men etter at vaksinasjonen ble gjort obligatorisk har det ikke forekommet flere utbrudd (135).

Vurdering

Arbeidsgruppen anbefaler vaksinasjon av pilegrimer til Saudi-Arabia med ACWY-konjugatvaksine.

E Skoleelever og studenter som skal ha hele eller deler av studiene utenlands, og andre personer med langvarige opphold i land hvor det kreves vaksinasjon mot meningokokksykdom

I flere land, blant annet USA og Storbritannia er det anbefalt eller påbudt med meningokokkvaksinasjon for nyankomne studenter (7).

Vurdering

Arbeidsgruppen anbefaler vaksinasjon med ACWY-konjugatvaksine til skoleelever og studenter som skal ha hele eller deler av studiene i land der meningokokkvaksine inngår i programmet. Denne anbefalingen gjelder også andre personer med langvarige opphold i land hvor det kreves vaksinasjon mot meningokokksykdom. Denne anbefalingen har som utgangspunkt å harmonisere vaksinerådene mellom Norge og andre land. Gruppen tar ikke stilling til spørsmålet om risikoen for invasiv meningokokksykdom er høyere i vertslandet enn i Norge.

F Yrkesgrupper

F₁ Laboratoriepersonell

Laboratoriepersonell som er eksponert for levende meningokokker har økt risiko for meningokokksykdom og økt letalitet (136). For denne gruppen er det svært viktig med primærvaksinasjon og regelmessig boostervaksinasjon (7).

Vurdering

Laboratoriepersonell som eksponeres for levende meningokokker anbefales vaksinasjon med ACWY-konjugatvaksine og proteinvaksinen Bexsero®.

F₂ Skoleansatte

Det finnes bare en studie som viste økt risiko for invasiv meningokokksykdom blant skolepersonell i Storbritannia (137). Relativ risiko for sykdom hos skoleansatte i denne studien ble beregnet til 6 (95 % KI 2,75 til 13) sammenliknet med andre voksne i området. Det er mulig at denne studien har overestimert risikoen på grunn av sitt clusterbaserte design. Det finnes ingen andre studier som bekrefter økt risiko for meningokokksykdom blant skoleansatte (138).

Vurdering

På grunn av usikker vitenskapelig dokumentasjon anbefaler ikke arbeidsgruppen rutinemessig meningokokkvaksinasjon av skoleansatte.

F₃ Militært personell

En norsk studie (139) gjennomført i perioden 1988-1991 estimerte høyere incidens (40 tilfeller per 100 000) av meningokokksykdom blant militære rekrutter i alderen 18-20 år sammenliknet med sivilbefolkning i samme alder (10 per 100 000). En utenlandsk studie rapporterte at forekomst av meningokokksykdom hos militært personell kunne være opp til 10 ganger høyere enn hos sivilbefolkningen (140). Flere land (USA, Storbritannia, Finland og Israel) tilbyr i dag rutinemessig meningokokkvaksinasjon til militære rekrutter. Siden vaksinasjonen ble innført i disse landene, har det vært observert nedgang i forekomst av invasiv meningokokksykdom (141-144).

Vurdering

På grunn av generelt lav forekomst av meningokokksykdom blant norsk ungdom de siste årene og fravær av både utbrudd og enkelttilfeller i militærleirer i Norge, anbefaler arbeidsgruppen ikke rutine-

messig meningokokkvaksinasjon til rekrutter eller yrkesmilitære. Dersom forekomsten øker, vil det bli aktuelt med vaksinerings av militære.

Andre risikofaktorer som gruppen har vurdert og der det ikke anbefales rutinemessig vaksinerings

Aktiv og passiv røyking

Aktiv og/eller passiv røyking er beskrevet som en selvstendig risikofaktor for meningokokksykdom i en rekke studier (145-152). I en kaskontrollundersøkelse ble røyking hos mor beskrevet som den sterkeste uavhengige risikofaktoren for invasiv meningokokksykdom hos barn under 14 år (OR=3,5; 95 % KI 2-9). Risikoen forbundet med røyking hos mor var dessuten doseavhengig (148). Røyking hos mor under svangerskap er også rapportert som en risikofaktor for meningokokksykdom hos barn. For eksempel hadde barn født av mødre som røykte i svangerskapet fem ganger høyere forekomst av meningokokksykdom sammenliknet med barn født av mødre som ikke røykte (153).

Trangboddhet

Det er dokumentert at risikoen for meningokokksykdom er tredoblet hos studenter som bor tett sammen i studentboliger sammenliknet med studenter som bor mer spredt (matchet OR: 3,6; KI =1-8) (127-129).

Trangboddhet er bekreftet som en risikofaktor for invasiv meningokokksykdom. Studier rapporterer at trangboddhet er en risikofaktor for sykdom hos barn som bor i husstander med mange mennesker (154, 155). Dette bekreftes av rapporter om utbrudd av meningokokksykdom hos befolkningsgrupper som bor tett sammen over tid, f.eks. studenter (127, 128), soldater (156) og personer i flyktningeleirer (157-159). Trangboddhet er nært knyttet til fattigdom.

Alkohol- og stoffmisbruk

Det finnes noen få studier som antyder overrisiko for invasiv meningokokksykdom blant stoffmisbrukere. Rutinemessig vaksinerings har vært vanskelig å gjennomføre for denne gruppen (160, 161).

Samlet vurdering for gruppen «Andre risikofaktorer»

Selv om det foreligger økt risiko for invasiv meningokokksykdom hos røykere, rusmisbrukere og mennesker som lever i fattigdom og under dårlige sosiale vilkår, finner arbeidsgruppen at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon som tilsier rutinemessig vaksinerings av slike grupper.

Arbeidsgruppens vurderinger og anbefalinger for alle grupper er sammenfattet i Tabell 6 på neste side. Antall doser listet i tabellen henviser til primærimmunisering. Samme tabell finnes i sammen-draget side 6.

Tabell 1 Nye anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner i Norge

Gruppe A - Personer med immunsuppresjon		
	ACWY- konjugatvaksiner Menveo®/Nimenrix®	B-proteinvaksine Bexsero®
Miltmangel	Anbefales 2 doser (Blåreseptordning april 2014)	Anbefales 2 doser
Komplementdefekt*	Anbefales 2 doser	Anbefales 2 doser
Hivinfeksjon	Anbefales ikke rutinemessig	Anbefales ikke rutinemessig
Primær immundefekt	Anbefales ikke rutinemessig	Anbefales ikke rutinemessig
Gruppe B – Utsatte personer ved sporadisk invasiv meningokokksykdom eller utbrudd		
Nærkontakter ved sporadisk invasiv meningokokksykdom	Anbefales vanligvis bare for de under 25 år 1 dose (Blåreseptordning april 2014)	Anbefales vanligvis bare for de under 25 år 2 doser
Utsatte personer ved utbrudd av invasiv meningokokksykdom	Vurderes av smittevernlege i samråd med FHI (Blåreseptordning april 2014)	Vurderes av smittevernlege i samråd med FHI
Gruppe C – Andre grupper med mulig økt risiko for invasiv meningokokksykdom		
Ungdom 17–19 år	Individuell vurdering 1 dose	Individuell vurdering 2 doser
Menn som har sex med menn (msm)	Individuell vurdering 1 dose	Individuell vurdering 2 doser
Gruppe D – Reisende til risikoområder		
Reisende til meningittbeltet i Afrika	Anbefales 1 dose	Anbefales ikke
Pilegrimer til Saudi-Arabia (Hajj, Umrah)	Anbefales 1 dose	Anbefales ikke
Gruppe E - Opphold i land med påbudt/anbefalt vaksineprogram		
Studenter og emigranter	Følge vertslandets anbefalinger	Følge vertslandets anbefalinger
Gruppe F - Yrkesgrupper med mulig økt risiko for invasiv meningokokksykdom		
Laboratoriepersonell i kontakt med meningokokkbakterier	Individuell vurdering basert på smitterisiko 1 dose	Individuell vurdering basert på smitterisiko 2 doser
Skoleansatte	Anbefales ikke	Anbefales ikke
Militære – ansatte og rekrutter	Anbefales ikke	Anbefales ikke

*Defekter i TCC (C5, C6, C7, C8, C9), properdin, faktor D, faktor H og C3

Sikkerhetsdata om meningokokkvaksiner

Alle vaksiner er forbundet med bivirkninger.

*

De vanligste bivirkningene som rapporteres ved vaksiner av ungdom og voksne med konjugatvaksiner er:

Svært vanlige: hodepine, kvalme, smerte på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet mer enn 50 mm, hardhet på injeksjonsstedet mer enn 50 mm, muskelsmerter, dårlig allmenntilstand.

Mindre vanlige: svimmelhet, kløe på injeksjonsstedet.

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1/1000 personer): allergisk reaksjon, besvimelse, infeksjon i huden på injeksjonsstedet (162-164).

Tilbakefall av nefrotisk syndrom er rapportert i forbindelse med meningokokk C-vaksine, slik som Neisvac-C®.

I USA ble det i 2005 hos ungdom observert et cluster av Guillain-Barré syndrom (GBS) tilfeller ca. 14 dager etter vaksiner med en ACWY konjugat-vaksine som ikke har vært markedsført i Norge. Store epidemiologiske sikkerhetsstudier ble gjennomført i USA og konkluderte med at en eventuell risiko var svært liten, mellom 0-1,5 ekstra tilfeller av GBS per 1 million vaksinerte ungdommer 11-21 års alder (7).

*

De vanligste bivirkningene som rapporteres ved vaksiner av ungdom og voksne med proteinvaksinen Bexsero® er:

Svært vanlige: hodepine, kvalme, smerte på injeksjonsstedet, rødhet på injeksjonsstedet, hardhet på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse og ubehag i muskler eller ledd (165).

I de kliniske utprøvingene med Bexsero® har det forekommet et cluster av Kawasaki syndrom – en sjelden vaskulittsykdom av ukjent årsak. Insidensen ble estimert til 72 per 100 000 personår, og det var ikke signifikant forskjellig fra insidensen hos uvaksinerte kontroller. Funnene tilsier likevel en skjerpet sikkerhetsovervåking av vaksinerte barn og ungdommer med henblikk på debut av Kawasaki syndrom (166).

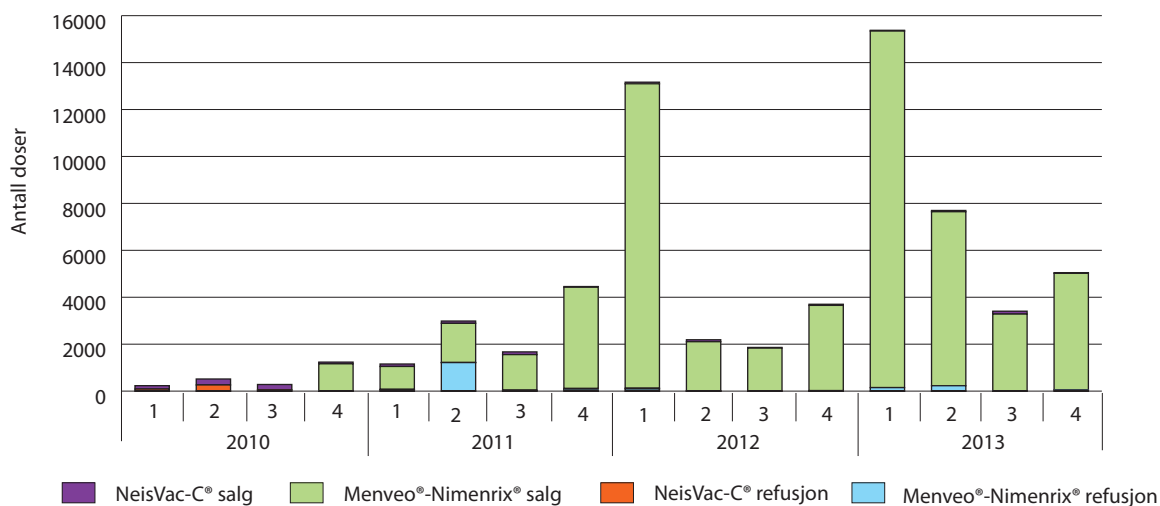
Refusjonsordning år 2014 og estimert bruk av meningokokkvaksine

Refusjonsordninger per april 2014

Etter forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og liknende (blåreseptforskriften, § 4-3) ytes det stønad til meningokokkvaksiner til personer under 25 år uten miltfunksjon og til nærkontakter av personer med meningokokk ACWY-sykdom.

Per november 2014 er det ennå ikke bestemt om den nye meningokokk B-vaksinen Bexsero® vil komme inn i blåreseptforskriften på de samme vilkår.

Folkehelseinstituttet har ikke fullstendig oversikt over bruk av meningokokkvaksine i Norge, men bruken er økende. I 2013 sendte Folkehelseinstituttet ut mer enn 30 000 doser konjugatvaksine.



Figur 5 Utleveringstall for meningokokkvaksiner fra 2010-2013. Kilde: Vaksineforsyningen

Ordliste og forkortelser

A, B, C, W, X, Y	Meningokokk serogrupper
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Ervervet Immunsviktsyndrom)
C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8	Komplementkomponenter
CFR	Case fatality rate (Letalitet)
CRM197	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> -mutant
DIC	Disseminert intravaskulær koagulasjon
DNA	Deoksyribonukleinsyre
DT	Difteritoksoid
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FetA	Meningokokk yttermembranprotein
fHbp, NHBA, NadA	Immunogene proteiner i vaksinen Bexsero®
FHI	Folkehelseinstituttet
GMT	Geometrisk gjennomsnittstiter
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
HIV	Humant immunsviktivirus
Ig	Immunglobulin
IR	Insidens ratio
KI	Konfidensintervall
MAC	Membranangrepskompleks (også betegnet TCC – Terminalt Complement Complex)
MATS	Meningokokk antigen typing system
MBL	Mannose-bindende lektin
MeNZB	Meningokokk B-vaksine - OMV-vaksine/New Zealand
MLST	Multilokus sekvenstyping
MSIS	Meldesystemet for smittsomme sykdommer
msm	Menn som har sex med menn
MVP	Meningitt vaksineprosjekt (WHO prosjekt for å utvikle Men A-vaksine for Afrika)
OMV	Outer Membrane Vesicles (Yttermembranvesikler)
OR	Odds ratio
PATH	Program for Appropriate Technology in Health
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase kjedereaksjon)
PorA	Meningokokk yttermembranprotein
RR	Risk ratio
SBA	Serum bactericidal assay
SPC	Summary of product characteristics (Godkjent preparatomtale)
TCC	Terminalt komplementkompleks
TT	Tetanustoksoid
WHO	Verdens Helseorganisasjon

Interessekonflikter

Alle arbeidsgruppens medlemmer ble bedt om å rapportere mulige forhold som kunne være av betydning for den enkeltes habilitet for det aktuelle oppdraget. Folkehelseinstituttet har utarbeidet et habilitetserklærings-skjema for medlemmer av rådgivende utvalg som ble benyttet. Ingen av de ni medlemmene i arbeidsgruppen erklærte interessekonflikter i forhold til oppdraget.

Referanser

1. Vieux M. Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. *J de Med Chir et Pharmacol* 1805;11:163
2. Wollstein M. Biological relationships of *Diplococcus intracellularis* and gonococcus. *J Exp Med* 1907;9:588-605
3. Branham SE. Serological relationships among meningococci. *Bacteriol Rev* 1953;17:175-88
4. Lystad A. Meningokokksykdom – kontrolltiltak. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989;109:1369-71
5. Smittevernbooka. Meningokokksykdom side 249-255
6. Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* 1983;322:355-7
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: Recommendation of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2013 62 (RR02); 1-22
8. Gorringer AR, Pajon R. Bexsero A multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:174-83
9. Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:89-96
10. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease - Population biology and evolution. *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B64-70
11. Lapeyssonnie L. La meningite cerebrospinale en Afrique. *Bull WHO* 1963; 28 (Suppl): 1-100
12. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B51-63
13. Koumaré B, Ouedraogo-Traoré R, Aanou I et al. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso, 2002. *Vaccine* 2007;25(Suppl 1):A37-41
14. Xie O, Pollard AJ, Mueller JE, Norheim G. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: need for a vaccine. *Vaccine* 2013;27:2852-61
15. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30(Suppl):B26-36
16. Rosenstein NE, Perking BA, Stephens DS et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis* 1999;180:1894-1901
17. Bröker M, Jacobsson S, Kuusi M et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: Update 2011. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1907-11
18. Caugant DA, Høiby EA, Magnus P et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994;32:323-30
19. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:52-63
20. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:144-66
21. Koppes GM, Ellenbogen C, Gebhart RJ. Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits. *Am J Med* 1977;62:661-6
22. Aaser E. Den epidemiske cerebrospinalmeningits optræden i Norge (doktoravhandling) Kristiania 1919
23. Leimkugel J, Raclou V, Jacintho da Silva L, Pluschke G. Global review of meningococcal disease. A shifting etiology. *J Bact Res* 2009; 1:6-18

24. 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
25. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003;21:734-7
26. Aavitsland P, Bjune G. Surveillance of adverse events in Phase III C of the Norwegian Serogroup B Meningococcal Vaccine Trial. *Recent advances in chemotherapy. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy*; 1993
27. Nøkleby H, Aavitsland P, O'Hallahan J, Feiring B, Tilman S, Oster P. Safety Review: Two outer membrane vesicle (OMV) vaccines against systemic *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2007; 25: 3080-4
28. Aavitsland P, Bjune G, Rongen G. Forslag om innføring av vaksine mot meningokokksykdom i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. Rapport fra Folkehelseinstituttet til Sosial- og helsedepartementet 1996
29. Bjune G, Magnus P, Nord E. Revurdering av meningokokk BC-vaksine for ungdomsskolen. Folkehelse 1998
30. Folkehelseinstituttet: MSIS-rapport 1993 nr. 16
31. MSIS 1974-2012
32. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-26
33. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969;129:1327-48
34. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis* 1978;137:112-21
35. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2001;19:1327-46
36. Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993; 12:295-311
37. Granoff DM. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27(Suppl):B117-B125
38. Zhang Q, Choo S, Everard J. Mucosal immune responses to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents. *Infect Immun* 2000; 68:2692-7
39. Horton RE, Stuart J, Christensen H et al. Influence of age and carriage status on salivary IgA to *Neisseria meningitidis*. *Epidemiol Infect* 2005; 133:883-9
40. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunological surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27(Suppl):B112-6
41. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:780-6
42. Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccinations: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5:851-7
43. Snape MD, Kelly DF, Salt P et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1387-94
44. Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 1029-35
45. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 142-64

46. Poolman J and Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10:307-22
47. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195-6
48. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 840-7
49. Macnail JR, Cohn AC, Zell ER et al. Early estimates of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 451-5
50. Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo: a novel quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y. *Exp Rev Vaccines* 2011; 10: 21-33
51. Croxtall JD, Dhillon S. Meningococcal quadrivalent (serogroups A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine (Nimenrix). *Drugs* 2012; 72: 2407-30
52. Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarrò G, Dull P. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo) or Menactra among healthy adolescents. *Human Vaccines* 2010; 6:881-7
53. Baxter R, Baine Y, Ensor K, Bianco V, Friedland LR, Miller JM. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:41-8
54. Frasch CE, Preziosi M-P, LaForce FM. Development of a group A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac™. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 715-24
55. La Force M, Okwo-Bele JM. Eliminating epidemic Group A meningococcal meningitis in Africa through a new vaccine. *Health Aff* 2011; 30:1049-57
56. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, et.al. Effect of serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad:a community study. *Lancet* 2014; 383:40-7
57. Kristiansen P, Diomandé F, Ba AK, Sanou I et al. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, menAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 354-63
58. Holst J, Oster P, Arnold R et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV). *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1241-53
59. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF et al. Vaccine against group B Neisseria meningitidis: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 1991; 14:195-207
60. Caron F, Parent du Châtelet I et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:455-63
61. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine* 2011; 29: 7100-6
62. Hong E, Giuliani MM, Deghmane A-E, Comanducci M, Brunelli B, Dull P, Pizza M, Taha M-K. Could the multicomponent serogroup B vaccine (4CmenB) control Neisseria meningitidis capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine* 2013; 31: 1113-6
63. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001; 19:2688-91
64. Gossger N, Snape MD, Yu L-M et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:573-82
65. Vesikari T, Esposito S, Prymula R et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. *Lancet* 2013;381:825-35

66. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379:617-24
67. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:483-6
68. Plikaytis BD, Stella M, Boccadifuoco G et al. Interlaboratory standardization of the sandwich enzyme-linked immunosorbent assay designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19:1609-17
69. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA 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
70. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA et al. Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine* 2013; 32:124-30
71. Sáfadi, Marco AP, McIntosh, E David G. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies false. *Exp Rev Vaccines* 2011; 10:1717-30
72. Vaccine Schedule. European Centre for Disease Control (ECDC) <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
73. WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86(47):521-39
74. Dahyot-Fizelier C, Debaene B, Mimos O. [Management of infection risk in asplenic patients]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:251-6
75. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:740-80
76. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009; 7:421-3
77. Price VE, Dutta S, Blanchette VS et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:597-603
78. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003; 71:319-26
79. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991; 78:1031-8
80. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986; 21:326-30
81. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011; 155:308-17
82. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg* 2008; 95:273-80
83. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2:440-3
84. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. *BMJ* 1996; 312:430-4

85. Balmer P, Falconer M, McDonald P et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72:332-7
86. Bishof NA, Welch TR, Beischel LS. C4B deficiency: a risk factor for bacteremia with encapsulated organisms. *J Infect Dis* 1990; 162:248-50
87. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:359-95
88. Kuijpers TW, Nguyen M, Hopman CT et al. Complement factor 7 gene mutations in relation to meningococcal infection and clinical recurrence of meningococcal disease. *Mol Immunol* 2010; 47:671-7
89. Genel F, Atlihan F, Gulez N, Sjöholm AG, Skattum L, Truedsson L. Properdin deficiency in a boy with fulminant meningococcal septic shock. *Acta Paediatr* 2006; 95:1498-1500
90. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:189-94
91. Platonov AE, Beloborodov VB, Pavlova LI, Vershinina IV, Kayhty H. Vaccination of patients deficient in a late complement component with tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1995; 100:32-9
92. Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:374-92
93. Spath PJ, Sjöholm AG, Fredrikson GN et al. Properdin deficiency in a large Swiss family: identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). *Clin Exp Immunol* 1999; 118:278-84
94. Linton SM, Morgan BP. Properdin deficiency and meningococcal disease-identifying those most at risk. *Clin Exp Immunol* 1999; 118:189-91
95. Morris JT, Kelly WJ. Recurrence of neisserial meningococemia due to deficiency of terminal complement component. *South Med J* 1992; 85:1030-1
96. SPC for Soliris®
97. Bathum L, Hansen H, Teisner B et al. Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with *Neisseria meningitidis*. *Mol Immunol* 2006; 43:473-9
98. Jack DL, Lee ME, Turner MW, Klein NJ, Read RC. Mannose-binding lectin enhances phagocytosis and killing of *Neisseria meningitidis* by human macrophages. *J Leukoc Biol* 2005; 77:328-36
99. Jack DL, Read RC, Tenner AJ, Frosch M, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Infect Dis* 2001; 184:1152-62
100. Jack DL, Jarvis GA, Booth CL, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin accelerates complement activation and increases serum killing of *Neisseria meningitidis* serogroup C. *J Infect Dis* 2001; 184:836-45
101. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002; 12:335-52
102. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1496-505
103. van Helden P, Hoal-van Helden E. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354:337-8
104. Tang C, Kwiatkowski D. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354:336; author reply 337
105. Megyeri P, Deli MA, Abraham CS. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354:338
106. Kuijper EJ, Fijen CA, Dankert J, Thiel S. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354:338
107. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999; 353:1049-53

108. Garred P, Madsen HO, Svejgaard A, Michaelsen TE. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354:336; author reply 337
109. Bax WA, Cluysenaer OJ, Bartelink AK, Aerts PC, Ezekowitz RA, van Dijk H. Association of familial deficiency of mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354:1094-5
110. Faber J, Schuessler T, Finn A et al. Age-dependent association of human mannose-binding with susceptibility to invasive meningococcal disease in childhood. *Ped Infect Dis J* 2007; 26:243-6
111. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:243-73
112. Mitchell SR, Nguyen PQ, Katz P. Increased risk of neisserial infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20:174-84
113. Cohen C, Singh E, Wu HM et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS* 2010; 24:1351-60
114. Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX et al. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. Descriptive epidemiology and a case-control analysis. *JAMA* 1997; 277:389-95. 62b
115. De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981; 3(Suppl 1):53-61
116. Davison KL, Andrews N, White JM et al. Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: What is the risk? *Arch Dis Child* 2004; 89:256-60
117. Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanoff P, Stuart JM. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? *Epidemiol Infect* 2011; 139:1645-55
118. Hoek MR, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart JM. Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1441-7
119. Hastings L, Stuart J, Andrews N, Begg N. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7:R195-200
120. European Centre for Disease Prevention and Control. Public Health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010
121. Greenwood BM, Hassan-King M, Whittle HC. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *BMJ* 1978;1:317-9
122. Harrison LH, Kreiner CJ, Shutt KA et al. Risk factors for meningococcal disease in students in grades 9-12. *Ped Infect Dis J* 2008; 27:193-9
123. Meningococcal disease and college students. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-7):13-20
124. Outbreak of meningococcal disease associated with an elementary school - Oklahoma, March 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:217-21
125. Granerod J, Davison K, Stuart J, Crowcroft N. Clusters of meningococcal disease in educational establishments in the United Kingdom: April 2001 to March 2002. *Commun Dis Public Health* 2004; 7:51-5
126. Morrow HW, Slaten DD, Reingold AL, Werner SB, Fenstersheib MD. Risk factors associated with a school-related outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:394-8
127. Bruce MG, Rosenstein NE, Capparella JM, Shutt KA, Perkins BA, Collins M. Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA* 2001; 286:688-93

128. Neal KR, Nguyen-Van-Tam J, Monk P, O'Brien SJ, Stuart J, Ramsay M. Invasive meningococcal disease among university undergraduates: association with universities providing relatively large amounts of catered hall accommodation. *Epidemiol Infect* 1999; 122:351-7
129. Nelson SJ, Charlett A, Orr HJ et al. Risk factors for meningococcal disease in university halls of residence. *Epidemiol Infect* 2001; 126:211-7
130. Schmink S, Watson JT, Coulson GB et al. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolates from an outbreak of meningococcal disease among men who have sex with men, Chicago, Illinois, 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3768-70
131. Tsang RS, Kiefer L, Law DK, et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease caused by a variant of *Neisseria meningitidis* serotype 2a ET-15 in a community of men who have sex with men. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4411-4
132. Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. A Rapid Risk Assessment: European Center for Disease Prevention and Control, 2013
133. Memish ZA, Goubeaud A, Broker M, Malerczyk C, Shibl AM. Invasive meningococcal disease and travel. *J Infect Public Health* 2010; 3:143-51
134. Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C, Hahne S. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:761-7
135. Memish Z, Al Hakeem R, Al Neel O, Danis K, Jasir A, Eibach D. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011. *Eurosurveillance* 2013; 18: Issue 37
136. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4811-4
137. Woodhouse S, Hunter PR. Risk of invasive meningococcal disease among school workers in Cheshire, United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1795-7
138. De Wals P, Deshaies P, De Serres G et al. Risk and prevention of meningococcal disease among education workers: A review. *Can J Infect Dis* 2004; 15:89-93
139. Djupesland PG, Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Mundal R. Serogroup B meningococcal disease in the Norwegian armed forces - What can we learn from an inconclusive vaccine protection trial? *European Journal of Public Health* 1997; 7:261-266
140. Peltola H. Meningococcal disease: still with us. *Rev Infect Dis* 1983; 5:71-91
141. Broderick MP, Faix DJ, Hansen CJ, Blair PJ. Trends in meningococcal disease in the United States military, 1971-2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:1430-7
142. Mimouni D, Bar-Zeev Y, Huerta M, Balicer RD, Grotto I, Ankol O. Preventive effect of meningococcal vaccination in Israeli military recruits. *Am J Infect Control* 2010; 38:56-8
143. Brundage JF, Ryan MA, Feighner BH, Erdtmann FJ. Meningococcal disease among United States military service members in relation to routine uses of vaccines with different serogroup-specific components, 1964-1998. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1376-81
144. Keiser PB, Hamilton L, Broderick M. U.S. military fatalities due to *Neisseria meningitidis*: case reports and historical perspective. *Mil Med* 2011; 176:308-11
145. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:979-83
146. Honish L, Soskolne CL, Senthilselvan A, Houston S. Modifiable risk factors for invasive meningococcal disease during an Edmonton, Alberta outbreak, 1999-2002. *Can J Public Health* 2008; 99:46-51
147. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjanen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med* 2011; 269:258-69
148. Kriz P, Bobak M, Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case-control study. *Arch Dis Child* 2000; 83:117-21

149. McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. *Intern Med J* 2004; 34:464-8
150. Pereiro I, Diez-Domingo J, Segarra L, Ballester A, Albert A, Morant A. Risk factors for invasive disease among children in Spain. *J Infect* 2004; 48:320-9
151. Riordan T, Cartwright K, Andrews N et al. Acquisition and carriage of meningococci in marine commando recruits. *Epidemiol Infect* 1998; 121:495-505
152. Sorensen HT, Labouriau R, Jensen ES, Mortensen PB, Schonheyder HC. Fetal growth, maternal prenatal smoking, and risk of invasive meningococcal disease: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol* 2004; 33:816-20
153. Yusuf HR, Rochat RW, Baughman WS et al. Maternal cigarette smoking and invasive meningococcal disease: a cohort study among young children in metropolitan Atlanta, 1989-1996. *Am J Public Health* 1999; 89:712-7
154. Baker M, McNicholas A, Garrett N et al. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:983-90
155. Deutch S, Labouriau R, Schonheyder HC, Ostergaard L, Norgard B, Sorensen HT. Crowding as a risk factor of meningococcal disease in Danish preschool children: a nationwide population-based case-control study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:20-3
156. Grecki M, Bienias M. Outbreak of invasive meningococcal disease among soldiers in Skwierzyna, Poland, March 2006. *Euro Surveill* 2006; 11: Issue 27
157. Haelterman E, Boelaert M, Suetens C, Blok L, Henkens M, Toole MJ. Impact of a mass vaccination campaign against a meningitis epidemic in a refugee camp. *Trop Med Int Health* 1996; 1:385-92
158. Moore PS, Toole MJ, Nieburg P, Waldman RJ, Broome CV. Surveillance and control of meningococcal meningitis epidemics in refugee populations. *Bull World Health Organ* 1990; 68:587-96
159. Santaniello-Newton A, Hunter PR. Management of an outbreak of meningococcal meningitis in a Sudanese refugee camp in Northern Uganda. *Epidemiol Infect* 2000; 124:75-81
160. Finn R, Groves C, Coe M, Pass M, Harrison LH. Cluster of serogroup C meningococcal disease associated with attendance at a party. *South Med J* 2001; 94:1192-4
161. Weiss D, Stern EJ, Zimmerman C. Epidemiologic investigation and targeted vaccination initiative in response to an outbreak of meningococcal disease among illicit drug users in Brooklyn, New York. *Clin Inf Dis* 2009; 48:894-901
162. SPC for Menveo®
163. SPC for Nimenrix®
164. SPC for NeisVac-C®
165. SPC for Bexsero®
166. O’Ryan M, Stoddard J, Toneatto D, Wassil J, Dull PM. A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): The clinical development program. *Drugs* 2014;74:15-30

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Tel: +47-21 07 70 00

E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no

www.fhi.no

Bestilling:

E-post: publikasjon@fhi.no

Telefon: +47-21 07 82 00

Telefaks: +47-21 07 81 05

ISSN: 1503-1403

ISBN: 978-82-8082-620-6 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-621-3 elektronisk utgave