

Meningokok aşıları

Meningococcal vaccines

Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Meningokok hastalığı, yüksek hastalandırma ve ölüm oranı ile seyreden meningoksemi ve menenjitte neden olarak, tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Son 200 yılda, dünyanın çeşitli bölgelerinde (Avrupa, Afrika, Asya ve ABD) birçok meningokok salgını görülmüştür. Dünya genelinde her yıl 500 000 invazif meningokok hastalığı olgusu ve yaklaşık 50 000 ölüm görülmektedir. Bu nedenle, hastalığın kontrol altına alınması için aşı çalışmalarına öncelik verilmiştir. Yaklaşık 40 yıldan beri kullanımda olan polisakkarit meningokok aşıları, erişkinlerde yeterli bağışıklık sağlamasına rağmen, invazif meningokok hastalığı için endemik riskin en yüksek olduğu iki yaş altı çocuklarda etkinliğinin sınırlı ve kısa süreli olması nedeniyle, normal aşılamada önerilmez. Polisakkarit aşının etkinliğini artırmak için N. meningitidis kapsüler polisakkarit antijeni bir protein taşıyıcı ile konjüğe edilerek konjüğe meningokok aşıları elde edilmiştir. Konjüğe meningokok C aşısı ile İngiltere'de 1999 yılından beri kitle aşılması yapılmaktadır. Aşının normal şemaya konulduğu ülkelerde, grup C meningokok hastalık sıklığında %81-96 azalma elde edilmiştir. Meningokok A/C/Y/W135'e karşı geliştirilen yeni bir tetravalan konjüğe meningokok aşısı (MCV-4) ABD'de 2005 yılında rutin aşı şemasına eklenmiştir. Ergenlik öncesi dönemdeki (11-12 yaşında) çocukların PCV-4 ile aşılması önerilmektedir. Daha önceden aşılanmamış ergenlere liseye kaydolurken (15 yaşında) aşılama önerilir. Aşı bu yaş grubunda etkili olmuştur. Tetravalan konjüğe aşısının diğer yaş gruplarında da (sütçocuklarında ve 10 yaş altı çocuklarda) etkili olacağı ve en çok bilinen beş tipten dördüne karşı korunma sağlayacağı umulmaktadır. Bununla birlikte, meningokok hastalığının tümüyle kontrol altına alınması için meningokok B hastalığına karşı etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi gereklidir. (*Türk Ped Arş 2007; 42 Özel Sayı: 51-8*)

Anahtar kelimeler: Meningokok C konjüğe aşı, tetravalan meningokok polisakkarit aşısı, tetravalan meningokok polisakkarit-difteri konjüğe aşısı

Summary

Meningococcal disease, presenting primarily as meningococcemia and meningitis, continues to be a devastating problem around the world. In the past 200 years, several meningococcal epidemics have been noted in Europe, Africa, Asia, and the United States. Annually, 500,000 cases of invasive meningococcal disease occur still worldwide, of which $\geq 50,000$ result in death. Therefore, vaccine development has been undertaken in earnest for the prevention of this disease. Polysaccharide vaccines have been available for almost 40 years, yet they are poorly immunogenic in young children who are at the highest risk. Therefore, routine vaccination with polysaccharide vaccines is not recommended. A mass-immunization program with meningococcal C conjugate vaccine (MCV) was initiated in 1999 in the United Kingdom. Since its introduction into some routine immunization schedules, MCV has proven to be efficacious. An 81% reduction in the number of confirmed cases of invasive meningococcal disease has been observed following routine immunization. A tetravalent polysaccharide-protein conjugate vaccine [MCV-4] against serogroups A, C, W135 and Y, has been introduced in the USA in 2005. The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended routine vaccination of preadolescents (at ages of 11-12 years) with MCV-4. For persons who had not been vaccinated previously, ACIP recommended vaccination before high-school entry (approximately at the age of 15 years). MCV-4 has been shown to have comparable immunogenicity and similar adverse reaction profile to the tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine (MPSV4). It is expected that MCV4 has better immunogenicity among persons in other age groups (infants and children aged <10 years) than MPSV4. However, development of effective strategies to control serogroup B meningococcal disease is still needed for comprehensive control of meningococcal disease. (*Turk Arch Ped 2007; 42 Suppl: 51-8*)

Key words: Serogroup C conjugate vaccine, tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine, tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine,

Neisseria meningitidis'in neden olduğu meningokok hastalık, tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda Haemophilus influenzae tip B (Hib) aşısı ve 2000'li yıllardan itibaren başta ABD olmak üzere birçok gelişmiş ülkede konjüğe pnömokok aşısının uygulanması ile

invazif pnömokok hastalığı ve Hib hastalığının sıklığı belirgin şekilde azalmıştır. Neisseria meningitidis ise hem endemik hem de epidemik hastalıklara neden olmaya devam etmekte, çocukluk ve ergenlik çağında görülen bakteriyel menenjitlerin en sık nedeni olarak dikkat çekmektedir.

Neisseria meningitidis, bakteriyel menenjit ve sepsisin önde gelen nedenidir. Menenjit, invazif meningokok hastalığının en sık rastlanandır. Genellikle organizmanın kan yoluyla yayılımı sonucu gelişir. Meningokok menenjiti klinik tablo, diğer akut pürülan menenjitlere benzerdir. Ani gelişen ateş, baş ağrısı, ense sertliği yanında bulantı, kusma, fotofobi ve zeka durumunda değişiklikler görülebilir.

Meningokoklar, menenjitli hastaların %75'inde kan kültüründen elde edilebilir. İnvazif meningokok enfeksiyonlarının %5-20'sinde menenjit olmaksızın meningokok sepsisi (meningokoksemi) oluşur. Meningokok sepsisi, ani yükselen ateş, peteşiyal ve purpurik döküntüler, hipotansiyon, şok, akut adrenal kanama ve multiorgan yetersizliği ile belirginlerdir. Meningokoklar, daha düşük oranlarla; pnömoni (%5-15), artrit (%2), otitis media (%1), ve epiglottit (%1'den az) gibi fokal enfeksiyonlara neden olabilir.

Son 200 yıl boyunca, dünya savaşları esnasında görülen iki büyük salgın dahil, dünyanın bir çok bölgesinde (Avrupa, Afrika, Asya, ABD ve Yeni Zelanda) çok sayıda meningokok epidemisi görülmüştür (1). Günümüze gelindiğinde, dünya genelinde hala yılda 500 000 invazif meningokok hastalığı olgusu ve yaklaşık 50 000 ölüm görülmektedir (1,2). Hastalık sıklığı diğer enfeksiyon hastalıklarına göre göreceli olarak düşük olmasına rağmen, invazif meningokok hastalığında olgu ölüm oranı çok yüksek, yaklaşık %10 civarındadır (3,4). Uygun ve erken antibiyotik sağaltımı uygulansa bile, bu oran meningokoksemide %40'lara ulaşır. Yaşayanların yaklaşık %20'sinde işitme kaybı, konvülsiyon, zeka geriliği ve ekstremitte kaybı gibi kalıcı sekeller görülür (1-3). Dolayısıyla, önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olan meningokok hastalığı, günümüzde tüm dünya için ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Korunulması, kontrol altına alınması gerekir (5).

Etken

Neisseria meningitidis (meningokok) aerobik, gram negatif bir bakteridir. Hücre duvarıyla ayrılmış iç (sitoplazmik) ve dış zar olmak üzere iki zara sahiptir. Meningokok dış zarı, iki farklı antijenik protein (OMP) içerir: porA (klas 1 OMP) ve porB (klas 2,3 OMP). Dış zar, polisakkarit bir kapsülle çevrilmiştir. Polisakkarit kapsül, bakteriyi fagositoza ve kompleman aracılıklı lizise dayanıklı hale getirerek patojenitede önemli rol oynar.

Neisseria meningitidis'in polisakkarit kapsül yapısına göre sınıflanan en az 13 serotipi vardır [A, B, C, H, I, K, L, W135, X, Y, Z ve Z' (29E)]. Serogrupların dağılımı ve önem sırası coğrafi bölge ve yaş gruplarıyla değişkenlik göstermekle birlikte, dünya genelinde invazif meningokok hastalığından başlıca beş önemli serogrup sorumludur: Serogrup A, B, C, Y ve W135.

Epidemiyoloji

Neisseria meningitidis dünya genelinde hem endemik hem de epidemik hastalığa neden olmaktadır.

Meningokoklar için tek doğal kaynak insandır. Ergenlerin ve yetişkinlerin %10'undan fazlası belirtisiz *N. meningitidis* (genellikle patojen olmayan) taşıyıcısıdır.

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

Meningokok hastalığı yıl boyunca görülebilir. Ancak, sıklık özellikle kış sonu ve bahar başlangıcında artar. Bulaş, başlıca damlacık yoluyla ya da doğrudan temasla olur. Hasta ile yakın temasta olan kişiler risk altındadır. Enfekte hastanın aile üyeleri için ikincil bulaş riski 1000'de 2-4 gibi düşüktür. Ancak, bu risk toplum geneli ile karşılaştırıldığında 500-800 kat daha fazladır. Geçirilmiş viral enfeksiyon, kalabalık aile, aktif ya da pasif sigara içimi riski yükseltir. Yatılı okul öğrencileri, askeri kışladaki askerler, yuva çocukları yaşlılarına göre meningokok enfeksiyonu açısından daha fazla risk altındadır. Yapılan çalışmalar ABD'de siyahlar ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip kimselerde yüksek risk olduğunu göstermiştir. Kompleman sistemi geç komponentlerinin (C5-9) ve properdinin eksikliğinde, işlevsel veya anatomik asplenisi olanlarda invazif ve tekrarlayan meningokok enfeksiyonları açısından yüksek risk bulunmaktadır. HIV enfeksiyonu olanlarda risk artmıştır. Bazı genetik etmenlerin (TNF ve mannose-binding lectin gen polimorfizmi) invazif meningokok enfeksiyonları için risk etmeni olduğu gösterilmiştir (6).

Meningokok enfeksiyonları, en sık beş yaş altı çocuklarda özellikle 12 aydan küçük sütçocuklarında görülür. Sıklık beş yaşından sonra düşer, ancak ergen ve genç erişkinlerde artar; yetişkin yaşlarda tekrar düşer. Gelişmiş ülkelerde örneğin ABD'de son yıllarda ergen ve genç erişkinlerde sıklığın arttığı bildirilmektedir. 1992-1998 yılları arasında bildirilen olguların %28'i 12-29 yaş grubundadır.

İnvazif meningokok hastalığından dünya genelinde başlıca beş önemli serogrupun (grup A, B, C, Y ve W135) sorumlu olduğu bilinmektedir (3). Ancak, dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde serogrupların dağılımı farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde, örneğin ABD'de olguların çoğundan C (%28), Y (%34) ve B (%33) serotipleri sorumlu iken Asya ve Afrika'da serogrup A (%86) yaygındır (1,3,7,8). Serogrup dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiği gibi aynı coğrafi bölge içinde de zaman içinde değişim görülebilir. Örneğin İngiltere ve Galler'de 1990'lı yıllarda meningokok C (MenC) salgınları görülürken son yıllarda meningokok B (MenB) enfeksiyonunda göreceli bir artış olmuştur (9). ABD'de de son 15 yılda serogrup dağılımında değişiklik olmuştur. 1990-92 yılları arasında en çok serogrup C saptanırken ve serogrup Y sadece %2 oranında görülürken, 1995-98 yılları arasında serogrup Y %34 ile ön plana çıkmıştır (3,5,9). Ancak, diğer gelişmiş ülkelerde serogrup Y enfeksiyonu göreceli olarak daha nadir görülmektedir (9).

Gelişmiş ülkelerde, 1900'lü yılların başında meningokok A (MenA) enfeksiyonu sık görülmekteydi. Ancak ikinci dünya savaşı ile birlikte grup A enfeksiyonları azalmıştır (5). Günümüzde gelişmiş ülkelerde hemen hiç görülmemektedir. Oysa, serogrup A Asya ve Afrika'da hala ön sıradadır (olguların %86'sı) (1,8). Bu ülkelerde son yıllarda W135 olguları da görülmektedir (7). Örneğin, Suudi Arabistan'da haç mevsiminde W135 salgınları görülmüştür.

Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı verilerine göre (1989-1999), yılda ortalama 667-2030 meningokoksik menenjit olgusu bildirim yapılmakta, hastalandırma hızı 100 binde 1,01-35,3 olarak değişmektedir (10). Her yıl ortalama 47-151 meningokoksik menenjit ölümü olmakta, ölüm hızı milyonda 0,71-2,62 olarak verilmektedir. Ancak, gerçek rakamların bildirim yapılanların çok üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda meningokok hastalığının görülmesi ve ölüm hızlarında azalma olmasına rağmen, ülkemizde beş yaş altı çocuk ölümlerinin %9,5'inden meningokoksik menenjit sorumludur. Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre, meningokoksik menenjit beş yaş altı ölüm nedenleri arasında beşinci sırayı almaktadır (11).

Ankara'da 1973-1976 yılları arasında görülen menenjit salgınlarında en sık serogrup B (70 olgu, %45,5) ve serogrup A'nın (41 olgu, %26,6) sorumlu olduğu gösterilmiştir (12). 1977'deki salgında ise daha çok B ve C serotiplerinin görüldüğü, daha az olarak A ve diğer serotiplere rastlandığı bildirilmiştir (13). Okul çağıında 1382 çocukta yapılan bir çalışmada, 17 çocukta (%1,23) nazofarengeal taşıyıcılık saptanmış; bir çocukta (%6) A, beş çocukta (%29) B, dokuz çocukta (%53) Y, bir çocukta (%6) D ve bir çocukta (%6) W135 taşıyıcılığı gösterilmiştir (14). Ceyhan M ve ark.'ları (15), ülkemizde 2000-2001 yılında görülen menenjit olgularını incelediğinde, meningokokların ilk sırayı aldığını bunu S. pneumonia'nın izlediğini bildirmişlerdir. Ancak, bu durum hacılarda görülen meningokok W135 salgınına bağlıdır. 2005-2006 yılında ise pnömokokların ilk sırayı aldığı gösterilmiştir.

Kontrol yöntemleri

İnvazif meningokokal hastalık tanısı alan kişi ile muhtemel temas öyküsü olan ev halkı, okul veya yuva arkadaşları çok yakından takip edilmelidir. Temas öyküsü olan

ve ateş yakınması olan herkes detaylı tıbbi muayeneden geçirilmeli ve eğer gerekli görülürse kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültür sonuçları beklenilmeden uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır (16).

Kemoproflaksi

Enfekte hasta ile yakın teması olan kişilere kemoproflaksi verilmesi sporadik meningokok hastalığının önlenmesi açısından birincil kontrol yöntemini oluşturur. Gerek sporadik, gerekse endemik invazif meningokok enfeksiyonlarında yakın teması olan herkese mümkün olan en kısa zamanda kemoproflaksi verilmelidir. Yakın temas ile, hastanın ev halkı, okul veya yuva arkadaşları ve ağız salgıları ile doğrudan temas edenler (öpüşme, hastaya suni teneffüs, endotrakeal entübasyon yapanlar) kastedilmektedir. Bu kişilerde risk, toplum geneli ile karşılaştırıldığında 500-800 kat daha fazladır. Sağlık çalışanları açısından bakıldığında, ağız ağıza solunum yaptıranlar, antibiyotik tedavisinden önce aspirasyon, entübasyon yapanlar haricinde kemoproflaksi gerekli değildir (16). İngiltere'de meningokok hastalığı olan hastalarla temas öyküsü olan sağlık çalışanlarında genel topluma göre 25 kat yüksek atak hızı saptanmıştır (17).

Hastanın yakınmaları başlamadan yedi gün öncesine kadar indeks olgunun ağız salgısı ile diş fırçası veya yiyecek-içecek paylaşma yoluyla teması olanlara da (yakın sosyal temas) kemoproflaksi önerilir. Aynı süre içerisinde birçok kez indeks olgu ile aynı ortamda bulunup yemek yiyenler ve uyuyanlar kemoproflaksi açısından değerlendirilmelidir. Dizinlenen olgunun ağız salgısı ile doğrudan temasın olmadığı okul veya iş yeri arkadaşlığı (sosyal temas), yüksek riskli grupta yer alan kişilerle temas (dolaylı temas) durumlarında kemoproflaksiye gerek yoktur.

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

Önerilen kemoproflaksi şeması Tablo 1'de özetlenmiştir. Erişkinlerde kemoproflaksiste, rifampin,

Tablo 1. Meningokok hastalığında kemoproflaksi şeması

	Doz	Tedavi süresi	Etkinlik (%)
Rifampin			
<1 ay	5 mg/kg, ağızdan, 12 saatte bir	2 gün	72-90
≥1 ay	10 mg/kg (max 600 mg), ağızdan, 12 saatte bir	2 gün	
Seftriyakson			
<15 yaş	125 mg, kas içi	Tek doz	97
≥15 yaş	250 mg, kas içi	Tek doz	
Siprofloksasin			
≥18 yaş	500 mg, ağızdan	Tek doz	90-95

seftriyakson ve siprofloksasin önerilir. Çocuklarda ilk seçilecek ilaç rifampindir; 10 mg/kg (maksimum 600 mg), oral, 12 saatte bir, iki gün (toplam dört doz) önerilir, bir ayın altında olan yenidoğanlara 5 mg/kg dozunda verilir (16). Gebelerde kullanımı önerilmez. Rifampinin, antikonvülzan, antikoagülan ve oral kontraseptiflerle etkileşime girdiği, yumuşak kontakt lensleri boyayabileceği unutulmamalıdır. Nazofarengeal taşıyıcılığın ortadan kaldırılması için rifampinin %72-90 oranlarında etkin olduğu bildirilmektedir.

Seftriyakson IM tek doz (15 yaş altında 125 mg; 15 yaş üzerinde ve erişkinlerde 250 mg) olarak kullanıldığında serogrup A meningokok farengeal taşıyıcılığının yok edilmesinde rifampine göre çok daha (%97) etkilidir. Ancak diğer meningokok serogruplarına karşı etkinliği tam olarak gösterilmediği için, korumada ilk tercih olarak kullanımı önerilmez, diğer seçenek ilaç olarak verilmektedir. Gebelerde, rifampinden daha güvenli olduğu için önerilir.

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

İndeks olgunun tedavisinde bu ilaçlar (seftriyakson veya sefotaksim) kullanılmamışsa, hastaneden taburcu edilmeden önce taşıyıcılığın yok edilmesi için mutlaka kemoprofilaksi şeklinde antimikrobiyal tedavi verilmelidir.

Yeni bir çalışmada, tek doz 500 mg oral azitromisinin nazofarengeal taşıyıcıların ortadan kaldırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (18). Uygulama kolaylığı olmasına rağmen oluşabilecek direnç riski nedeniyle bu konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Meningokok aşıları

Polisakkarit meningokok aşıları uzun yıllardan beri birçok ülkede uygulanmaktadır. Son zamanlarda, konjüge meningokok aşıları da bazı gelişmiş ülkelerde kullanıma girmiştir. Konjüge meningokok C aşısı ile önce İngiltere’de sonra bazı Avrupa ülkelerinde kitle aşılması yapılmış ve MenC menenjitisi sıklığında önemli düşüş sağlanmıştır (19). ABD’de tetravalan konjüge meningokok aşısı 2005’te lisans almış ve aşı şemasına dahil edilmiştir (20).

Polisakkarit meningokok aşıları (MPV)

İlk meningokokkal polisakkarit aşı (meningokok A+C aşısı) 1960’lı yıllarda geliştirilmiş ve 1974 yılında kullanıma girmiştir (21). Daha sonra tetravalan polisakkarit aşı geliştirilmiş ve bu aşı Menomune A/C/Y/W-135 (Sanofi Pasteur) ismi ile 1978 yılında ABD’de ruhsat almıştır (22). O tarihten beri dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaktadır. Türkiye’de ise Imovax Meningo A+C (Sanofi Pasteur) isimli A, C polisakkarit aşısı ve MenCvax (GlaxoSmithKline) isimli A/C/Y/W-135 tetravalan polisakkarit aşısı sadece hacı adaylarına yapılmak üzere bulunmaktadır.

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

Aşının tek doz olarak 0,5 ml deri altına uygulanması önerilir. Polisakkarit meningokok aşısı diğer aşılarda aynı zamanda ancak farklı bir anatomik bölgeden yapılabilir. Koruyucu antikor seviyesi genellikle aşından sonraki 7-10 gün içerisinde gelişir.

Meningokok polisakkariti, T bağımsız antijendir. Yaşa bağımlı immün yanıt oluşturur. Diğer polisakkarit aşılarda olduğu gibi MPV ile de düşük afiniteli IgM tipi antikor yanıtı oluşur ve IgM’den IgG değişimi zayıftır. Oluşan antikor yanıtının işlevi zayıftır ve kısa sürede azalarak kaybolmaktadır. Dolayısıyla, diğer polisakkarit aşılarda olduğu gibi MPV de erişkinlerde immünojen olmasına rağmen, iki yaşından küçük çocuklarda zayıf immünojenik özellik taşır. Meningokok polisakkarit aşı ile immün hafıza oluşmaz, tekrarlayan aşı dozlarına “booster” (tekrar) yanıt alınmaz.

Sütçocuklarında ve beş yaş altı çocuklarda, aşının tek doz uygulaması ile serogrup A ve C ye karşı gelişen özgül antikorların ilk üç yıl içinde belirgin şekilde düşmektedir. Bir çalışmada, dört yaşından önce aşılanmış çocuklarda üç yıl sonrasında etkinliğin %90’dan %10’a düştüğü, dört yaşından büyük çocuklarda ise %67 olduğu gösterilmiştir (5). Sağlıklı yetişkinlerde de antikor seviyeleri düşer, ancak 10 yıl kadar ölçülebilir seviyededir.

İki yaş altı çocuklarda koruyuculuğun sınırlı ve kısa süreli olması nedeniyle MPV4’ün olarak kullanılması önerilmez. Geç kompleman eksikliği, işlevsel veya anatomik asplenisi olanlar gibi yüksek riskli 3 ay-2 yaş grubundaki çocuklara yapılabilir. Ayrıca, N.meningitidis bulunan sıvılarla karşılaşan laboratuvar çalışanının MPV ile aşılanması önerilir.

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

Polisakkarit meningokok aşısı ile gelişen istenmeyen tepkimeler genellikle hafiftir. Aşı uygulanan yerde ağrı ve kızarıklık gibi yerel tepkimeler en sık görülen yakınmalardır, aşılananların %5-10’unda görülür (16). Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi sistemik tepkimeler aşı uygulanan çocukların %2-5’inde görülür.

Aşı komponentlerine karşı ciddi alerjisi (anafaktik reaksiyon) olanlara veya önceki MPV dozundan sonra anafaktik tepkime gelişenlere sonraki dozlarının uygulanması sakıncalıdır. Hafif ateş ve hastalık hali aşı için kontrendikasyon değildir. Orta ve ağır hastalık durumlarında aşılama ertelenebilir. Gebelik, emzirme, immüno-supresyon MPV için kontrendikasyon değildir.

Meningokok B aşısı

Meningokok B hastalığı özellikle Avrupa, Amerika ve Yeni Zelanda'da endemiktir (24). Hollanda, Norveç, Belçika, Şili, Küba ve Brezilya gibi ülkelerde zaman zaman salgınlara yol açmaktadır (25-29). Son yıllarda Fransa'da ve Yeni Zelanda'da, MenB menenjitlerinin yaygın olduğu izlenmektedir (30). Yeni Zelanda'da da 1991 yılından beri görülen kültür pozitif meningokoksik menenjit olgularının yaklaşık %85'ini MenB menenjiti oluşturmaktadır (31).

Meningokok B hastalığı, özellikle bir yaş altı süt çocuklarında yüksek sıklıkta seyreder. ABD'de 1996-2001 yılları arasında yapılan gözlem çalışmaları, bir yaş altı süt çocuklarında %65 ile en sık görülen serotipin grup B olduğunu göstermiştir (32). Bu nedenle, sütçocukları MenB hastalığına karşı koruyacak, etkili bir aşıya gereksinim vardır. Ancak, MenB hastalığı için etkili bir aşı geliştirme çalışmaları henüz başarıya ulaşmamıştır (33). Çünkü, N. meningitidis serogrup B polisakariti zayıf immünojen dir ve yapısal olarak insan nöral hücre adezyon molekülüne benzerliği nedeniyle aşı geliştirilmesi için kullanımı mümkün olmamaktadır (34). Dış zar proteinleri (PorA, PorB ve lipopolisakkaridler) aşı çalışmalarında kullanılmış ve geliştirilen MenB bakteri dış zar aşısı (MenB OMV), 1990'lı yılların başında Küba ve Norveç'te uygulanmıştır (25,26). Daha sonra Brezilya ve Şili'de epidemiy esnasında bu aşılardan etkinliği değerlendirilmiştir (27-29). Aşı, Küba'da epidemiy kontrolünde başarılı bulunmuştur (25). Ancak, başarı epidemilerle sınırlıdır. Çünkü, OMV aşılardının immünojenitesi, başlıca PorA (immunodominant antijen) ile ilişkilidir ve PorA MenB suşları arasında aşırı değişkenlik gösterir. Norveç'te yapılan çalışmalarda, OMV aşılardan büyük çocuk ve erişkinlerde immünojen olmasına karşın (bir yıl için etkinliği %70-80), sıklığın en yüksek olduğu bebek ve küçük çocuklarda etkili bulunmamıştır (26). Erişkinlerde 6 hafta ara ile yapılan iki doz aşıdan 10 ay sonra etkinliği %87 bulunmuştur, ancak aşılamadan 29 ay sonra etkinlik %57'e düşmüştür (35). Heksavalan PorA OMV aşısı ile Hollanda'da yapılan faz I ve II çalışmalarda, aşılardan güvenli, immünojen ve endemiy kontrolünde başarılı olduğu gösterilmiştir (36). Ancak, PorA MenB suşları arasında aşırı değişken olduğu için geniş bir koruyuculuk oluşmamaktadır. Aşı çalışmaları devam etmektedir (37). Yeni Zelanda'da o ülkeye özgün suşlarla özel olarak hazırlanmış

Yeni Zelanda suşa özgül aşı (MeNZB) ile çalışmalar sürdürülmektedir. Aşılardan epidemiy kontrolünde başarılı olduğu bildirilmiştir (38).

Konjüge meningokok aşılıarı

Polisakarit aşılardan, invazif meningokok hastalığı için endemik riskin en yüksek olduğu ve hastalığın yüksek ölüm oranı ve hastalık ile seyrettiği iki yaş altındaki çocuklarda etkili korunma sağlamamaktadır. Bu nedenle, son zamanlarda, iki yaş altı çocuklarda da etkili olacak bir aşılardan geliştirilmesi için klinik çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Günümüzde Avrupa'da meningokok C konjüge aşısı (MCV) ve ABD'de konjüge meningokok A/C/Y/W 135 aşısı (MCV-4) aşı şemalarına eklenmiştir (20).

Meningokok C konjüge aşısı (MCV)

Konjüge meningokok aşısı ile ilk insan çalışması 1991'de Sienna'da yapılmıştır (39). Meningokok A ve C kapsüler oligosakkaritlerin "mutant" difteri toksoid proteinini CRM197 ile konjügasyonu ile elde edilen bu aşılardan erişkin ve bebeklerde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (40,41).

Meningokok C konjüge aşısı ile kitle aşılması ilk kez İngiltere'de başlatılmış ve 1999 yılından beri sürdürülen aşı kampanyasıyla %85'in üzerinde aşılama oranlarına ulaşılmıştır (9,42). Kampanyada üç lisanslı aşı: İki OAC+ve-CRM197 konjüge aşısı (MenC-CRM197) (Wyeth, Chiron) ve OAC-ve-tetanus toksoid konjüge aşı (MenC-TT) (Baxter) kullanılmıştır.

İngiltere'de kitle aşılması sonrasında MenC hastalık sıklığında %81'lik azalma elde edilmiştir (19). İnvazif meningokok hastalığından ölenlerin sayısı, etkinlik öncesi 1999 yılında 67 iken etkinliğin üçüncü yılında, 2001'de 5'e düşmüştür. İngiltere'dekine benzer aşılama etkinlikleri, sonraki yıllarda İrlanda ve İspanya, Hollanda, Belçika, Avustralya ve Kanada'da uygulanmıştır (43-47). Etkinliğin uygulandığı ülkelerde, İngiltere'dekine benzer şekilde, meningokok hastalığı sıklığında belirgin azalma (%54-96) sağlanmıştır. Aynı dönemde, etkinliğin uygulanmadığı Avrupa Birliği ülkelerinde sıklıkta azalma saptanmamıştır (48).

Bir kapsüler polisakaritten farklı meningokok polisakaritine değişim (Capsule switching) N.meningitidis'te

Tablo 2. Konjüge MenC aşısı uygulama şemaları ve aşılardan etkinliği

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

tanımlanan bir özelliktir. Kitle aşılması sonucu azalan serogrup C taşıyıcılığının yerinin, "capsule switching" ile, diğer meningokok serogruplarınınca doldurulacağı (serogrup replasmanı) ve C dışı meningokok hastalığında artış olabileceği kaygısı gündeme gelmiştir (49). Ancak, meningokok C aşılması sonrası C dışı serogruplarının neden olduğu meningokok hastalığında artış saptanmamıştır. Hatta tam tersine, MCV etkinliğinden sonra İngiltere'de MenB hastalığında azalma olmuştur (50).

Meningokok C konjüge aşısını izleyerek mukozada IgA ve IgG antikorları saptandığı ve 15-17 yaş çocuklarda MenC nazofarengeal taşıyıcılığının %66 azaldığı bildirilmektedir (51). Etkinlik sonrası aşılanmamış çocuklarda da meningokok hastalığının %67 azaldığı gösterilmiştir (52). Tüm bu bulgular, meningokok C konjüge aşısının "herd immünite" sağladığını düşündürmektedir.

Rutin MCV4 aşı şeması, sütçocuklarında üç doz veya 12-14 aylıkken tek doz şeklinde uygulanabilir. Ülkeler, MenC hastalığı sıklığı ve mevcut aşı şemasına göre bir seçim yapmaktadır. İngiltere'de kitle aşılamaında aşı, 2-4 aylık bebeklerde 2, 3, 4 ay şeması ile üç dozda; 5-11 aylık bebeklere iki dozda ve 1-17 yaş grubunda tek dozda uygulanmıştır (Tablo 2). İrlanda ve İspanya'da 2, 4, 6 ay şeması ile uygulaması yapılmaktadır (43,44). Hollanda, Belçika, Avustralya ve Kanada'da 12-14 aylık çocuklara tek doz aşı uygulanmaktadır (45-47).

Meningokok C taşıyıcılığı için risk grubu olması nedeniyle, ergenlerin "cath-up" etkinlikleri ile aşılanması önerilmektedir.

Konjüge meningokok C aşısı ile elde edilen bağışıklığın süresi bilinmemektedir. Ancak, bebek ve çocuklarda aşılamadan sonra serolojik belirteçlerin hızla düştüğü ve immünitenin hızla kaybolduğu bildirilmektedir (53,54). Üç doz (2, 3, 4 ay şeması ile) aşılanan süt çocuklarında aşılamadan sonraki bir yıl içinde %93 olan etkinliğin bir yıldan sonra %81'e; tek doz aşılanan 1-3 yaş grubunda etkinliğin bir yılda %88'den %61'e; ergenlerde ise %96'dan %90'ya düştüğü gösterilmiştir (53). MenC-CRM197 aşısından dört yıl sonra aşılananların %88'inde serum bakterisidal etkinliğin (SBA) koruyucu değer (SBA=1/8) altına düştüğü bildirilmiştir (55). Süt çocuklarına, ilk aşılamadan bir yıl sonra yapılan tekrar dozun SBA'da kısa sürede artış sağladığı gösterilmiştir (56). Tüm bu bulgular tekrar dozların gerekli olduğunu göstermektedir.

Aşı tekrarı, ilk aşılamadan bir yıl sonra, 12-18. ayda yapılabilir. Bu şekilde yapıldığında, tekrar dozun SBA'da kısa sürede artış sağladığı bilinmektedir (56) Ancak, artışın süresi hakkında bir bilgi yoktur. Tekrar doz için diğer bir öneri, 12 yaşında yapılması şeklindedir. Böylece hem ergenlerin korunacağı hem de daha iyi korunma (aşılama-dan üç yıl sonra aşılananların %92'sinde koruyucu değeri üstünde SBA) sağlanacağı ileri sürülmektedir (54).

Konjüge meningokok C aşısından sonra yerel (duyarlılık, kızarıklık, sertlik) ve genel aşı tepkimeleri (ateş, huzursuzluk, iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, baş ağrısı ve kas ağrısı) bildirilmiştir (19,57). Ancak bu tepkimeler genellikle

hafiftir ve sıklığı diğer aşılarda görülenden fazla değildir. Şimdiye kadar ciddi bir tepkime ve aşıya bağlı ölüm bildirilmemiştir. Aşıya bağlı anafilaktik tepkime sıklığı 500 binde bir olarak bildirilmiştir (58).

Tetralan konjüge meningokok aşısı (MCV-4)

Konjüge meningokok C aşısı İngiltere başta olmak üzere birçok ülkede MenC hastalığı üzerine etkili olmuştur. Ancak, dünyanın geri kalan birçok ülkesinde meningokok hastalığından korunma gereksinimi vardır. Tetralan konjüge meningokok aşısı (Menectra, Sanofi Pasteur), ABD'de Ocak 2005'te ergen ve yetişkinler (11-55 yaş grubu) için ruhsat almıştır (20). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 11-12 yaş grubu çocukların aşılamasını önermiştir. Daha önceden aşılanmamış, liseye başlayan öğrencilere de (ortalama 15 yaş) MCV-4 yapılması önerilmektedir ve 2008 yılına kadar tüm ergenlerin aşılanması hedeflenmektedir.

Tetralan konjüge meningokok aşısında, meningokok kapsüller antijeni difteri toksoidi ile konjüge edilmiştir. MCV4, meningokok hastalığından sorumlu beş major tipin dördüne (A,C,Y ve W135) karşı koruyuculuk sağlar.

Aşının tek doz, 0,5 ml kas içi olarak deltoid bölgeye uygulanması önerilir. Kalçadan yapılmamalıdır. Koruyucu antikor seviyesi genellikle aşıdan sonraki 7-10 gün içerisinde gelişir. MCV4, diğer aşılarda aynı zamanda ancak farklı bir anatomik bölgeden yapılabilir. Sıvı formda olan aşı, 2-8 °C'de saklanmalı, dondurulmamalıdır.

Tetralan konjüge meningokok aşısı uygulanan 11-18 yaş grubu ergenlerin yarısında aşı uygulamasından sonra 0-7 gün içinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, ishal veya döküntü gibi aşı tepkimelerinden biri veya birkaçı görülmüştür (20). Aşı tepkimeleri genellikle hafiftir ve sıklığı diğer aşılarda görülenden fazla değildir. 38 °C ve üstü ateş olguların %5'inde bildirilmiştir. Yerel tepkimeler (ağrı, kızarıklık, sertlik) en sık görülen yakınmalardır, aşılananların %12-20'sinde görülür. Guillain-Barré sendromu gelişen olgular bildirilmiş ise de epidemiyolojik çalışmalar riskin artmadığını göstermiştir. CDC, rutin MCV4 aşılamasına aynen devam edilmesini önermiştir (59).

Aşı veya aşı bileşenlerine karşı ciddi alerjisi (anafilaktik tepkime) olanlara veya difteri toksoidine karşı ve latekse karşı anafilaktik tipte duyarlılığı olanlara aşı uygulanması sakıncalıdır. Hafif ateş ve hastalık hali aşı için sakınca oluşturmaz. Orta ve ağır hastalık durumlarında aşılanma ertelenebilir.

Meningokok hastalık sıklığı, 12 aydan küçük bebeklerde en yüksektir ve ölümcül seyredir. Hastalık ikinci tepesini ergen ve genç erişkinlerde yapar. Bu nedenle, bebeklerin de aşılanması öncelik taşımaktadır. Ancak MCV4, ergen ve yetişkinlerde %90'nın üzerinde immünojen olmasına rağmen, bebeklerdeki etkinliği daha düşüktür (%47-83). Bununla beraber, bebek ve küçük çocuklarda MCV4 ile çalışmalar devam etmektedir (60,61). MCV4 ile yapılan bir çalışmada, 2-10 yaş grubu çocuk-

larda MCV-4 konjüge aşının meningokok polisakkarid (Menomune A,C,Y,W135) açısından daha yüksek ve uzun süreli serum bakterisidal antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir (62). Dolayısıyla, MCV4'ün diğer yaş gruplarında da (bebek ve 10 yaş altı çocuklarda) etkili olacağı ve en bilinen beş tipten dördüne karşı korunma sağlayacağı umulmaktadır. Bununla beraber, MenB tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir. Örneğin, ABD'de Kaliforniya'da MenB bebeklerde meningokok hastalığına en sık sebep olan serotiptir ve tüm olguların %40'ından fazlasından sorumludur (20). Bu nedenle, MenB için etkili ve güvenli bir aşı geliştirilene kadar, meningokok çocuklarda hastalık oluşturma ve ölüm nedeni olmaya devam edecektir. Tüm meningokoklara etkili olabilecek bir aşının geliştirilmesi, 21. yüzyılın en önemli aşı hedeflerinden biri olmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Control of Epidemic Meningococcal Disease: WHO Practical Guidelines. 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
2. Balmer P, Miller E. How to prevent and how to manage. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 275-81.
3. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (12 suppl): 274-9.
4. Offit PA, Peter G. The meningococcal vaccine-public policy and individual choices. *N Engl J Med* 2003; 349: 2353-6.
5. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88.
6. Mercier JC, Bingen E, Schlegel N, et al. Meningococcal purpura fulminans: untoward result of genetic polymorphism? *Arch Pediatr* 2001; 8: 843-52.
7. Pollard AJ, Maiden MC. Epidemic meningococcal disease in sub-Saharan Africa--towards a sustainable solution? *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 68-70.
8. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 499-508.
9. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717-22.
10. TC Sağlık Bakanlığı. <http://www.saglik.gov.tr> adresinde mevcuttur.
11. Devlet İstatistik Enstitüsü, Ölüm İstatistikleri, 1996.
12. Berkman E, Özben G. Meningococcal meningitis epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul* 1982;16: 101-6.
13. Berkman E, Özben G, İlhan O. A meningococcal epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul* 1977; 11: 256-66.
14. Bakır M, Yağcı A, Ülger N, Akbenlioğlu C, İlki A, Söyletir G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 1015-8.
15. Ceyhan M. Konjuge pnömokok aşısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2006; 668-81.
16. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering IK, editor. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003: 430-6.
17. Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 2000;356:1654-5.
18. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, El-Gendy A, Farid Z, Matezcun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:816-9.
19. Miller E, Salisbury D, Ramsay ME. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2002; 20 (suppl): 58-67.
20. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-7): 1-21.
21. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 1969; 129: 1367-84.
22. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS, Hankins WA. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986; 154: 1033-6.
23. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, et al. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 2000; 355: 30-3.
24. Cartwright K, Noah N, Peltola H. Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: Epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European Advisory Board Meeting. Vienna, Austria, 6-8 October, 2000. *Vaccine* 2001; 19: 4347-56.
25. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 1991; 14: 195-210.
26. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer zone vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338:1093-6.
27. Boslego J, Garcia J, Cruz C, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer zone protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine* 1995; 13: 821-9.
28. De Moraes J, Perkins BA, Camargo MC, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992; 340: 1074-8.
29. Milagres LG, Ramos SR, Sacchi CT, et al. Immune response of Brazilian children to a *Neisseria meningitidis* serogroup B outer zone protein vaccine: comparison with efficacy. *Infect Immun* 1994; 62: 4419-24.
30. Rauoud P, Perrocheau A, Taha MK, et al. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. *Euro Surveill* 2006; 11: 178-81.
31. Baker MG, Martin DR, Kieft CE, Lennon D. A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: descriptive epidemiology, 1991-2000. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 13-9.
32. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) 2001 provisional meningococcal surveillance report. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/>. Accessed December 30, 2003.
33. Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (12 suppl): 285-92.
34. Jodar L, Feavers I, Salisbury D, Granoff D. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002; 359: 1499-508.

35. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003; 21: 734-7.
36. de Kleijn ED, de Groot R, Labadie J, et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane vesicle vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age. *Vaccine* 2000; 18: 1456-66.
37. Perrett KP, Pollard AJ. Towards an improved serogroup B *Neisseria meningitidis* vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1611-25.
38. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine* 2005; 23: 2191-6.
39. Costantino P, Viti S, Podda A, et al. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992; 10: 691-8.
40. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994; 62: 3391-5.
41. Twumasi PA, Kumah S, Leach A, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis* 1995; 171: 632-8.
42. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2001; 20: S58-67.
43. National Disease Surveillance Centre in collaboration with the Irish Meningococcal and Meningitis Reference Laboratory. Enhanced surveillance of bacterial meningitis including meningococcal septicaemia, in Ireland, Annual 2003-provisional figures 2004. <http://www.ndsc.ie/Publications/Bacterial-MeningitisReports/d985.PDF>
44. Salleras L, Dominguez A, Cardenosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 729-33.
45. Timen A, van Steenbergen JE. Meningitis group C vaccination campaign in the Netherlands. *Eur J Pub Health* 2002; 12: 22.
46. Division of Bacteriology, Scientific Institute of Public Health. Report of *Neisseria meningitidis* national surveillance centre, Belgium, 2002, 2003.
47. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian immunisation handbook, 8th ed. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2003.
48. European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2002, 2003. http://www.euibis.org/meningo/meningo_reports.htm
49. Maiden MC, Spratt BG. Meningococcal conjugate vaccines: new opportunities and new challenges. *Lancet* 1999; 354: 615-6.
50. Enhanced surveillance of meningococcal disease: October to December 2004. *CDR Weekly* 2004; 14: 5-8.
51. Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829-31.
52. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365-6.
53. Trotter C, Andrews N, Kaczmarski E, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365-7.
54. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 128-31.
55. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002; 186: 1353-7.
56. English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2001; 19: 1232-8.
57. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2795-801.
58. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 21-30.
59. CDC. Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 1120-4.
60. Rennels M, King J Jr, Ryall R, et al. Dose escalation, safety and immunogenicity study of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria conjugate vaccine in toddlers. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21: 978-9.
61. Rennels M, King J Jr, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 429-35.
62. Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 57-62.