

YENİ MENİNGOKOK AŞILARI

Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
enercagri@gmail.com

ÖZET

İnvaziv meningokok enfeksiyonları tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, her yıl dünyada 500,000 enfeksiyon olgusu, 50,000 ölüm ve tüm tedavilere rağmen hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise % 10-20 oranında ciddi sekellere yol açmaktadır. Meningokok enfeksiyonları epidemiyolojisi coğrafi bölgeler ve aşılama stratejilerine göre belirgin farklılıklar göstermektedir ve seroepidemiolojik özellikler yıllar içerisinde değişim göstermektedir. Dört değerlikli konjuge meningokok aşılıları özellikle serogrup W135, A, C ve Y ile ilişkili enfeksiyonların sık görüldüğü bölgelerde olumlu sonuçlar sağlayabilir. Geniş koruma sağlaması hedeflenen meningokok serogrup B aşılıları ile geç faz çalışmaları devam etmektedir ve 4CMenB ile yapılan çalışmalarda yaşamın ikinci ayından itibaren immünojenik olduğu ve diğer çocukluk çağı aşılıları ile güvenle uygulanabildikleri gösterilmiştir. Meningokokal hastalıktan korunmada en belirgin etki, özellikle çocukluk çağı primer aşılama takvimi içerisinde aşının uygulanmaya konulması (MVC4 ve/veya MenB aşısı), mümkün olan en erken dönemde uygulanması ve ilk 1-2 doz aşılama sonrası korunmanın başlaması ile sağlanabilecektir. Adölesan ve erişkin aşılamada ülke epidemiyolojik verilerine göre ve farmakoeconomic değerlendirmelere göre karar verilmesi uygun olacaktır. Burada, konjuge kuadrivalan meningokok aşılıları (MenACWY-D, MenACWY-CRM ve MenACWY-TT) ve meningokok B aşılıları (4CMen B ve rLP2086) ile ilgili son gelişmeler değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: meningokok aşılıları, meningokok enfeksiyonu

SUMMARY

New Meningococcal Vaccines

Invasive meningococcal disease (IMD) is an important condition, affecting more than 500,000 people worldwide, resulting in approximately 50,000 deaths and 10-20 % severe long-term complications despite treatment. There are many seroepidemiological differences between countries according to their geographical location and/or immunization status and continues to change worldwide. Quadrivalent meningococcal conjugated vaccine would have potential impact where the meningococcal disease are related with serogroup A, C, Y and especially W135. The imminent availability of broadly protective recombinant serogroup B vaccines may provide the tools for further controlling serogroup B disease. A number of broad-spectrum meningococcal serogroup B vaccines are currently in late-phase clinical trials and 4CMenB have been shown to be immunogenic in infants as young as 2 months of age with routine routine vaccines. The biggest direct impact on disease prevention, therefore, would require that any infant vaccination program (MCV4 and/or MenB vaccine) should commence as early as possible and that vaccines should offer at least some protection after 1-2 doses. An effective adolescent and adult immunization with potential new vaccines should be evaluated regarding to epidemiological features at the country based level and requires a pharmacoeconomic analysis. Herein, current findings about quadrivalent conjugated meningococcal vaccine (MenACWY-D, MenACWY-CRM and MenACWY-TT) and meningococcal serogroup B vaccines (4CMen B and rLP2086) have been discussed.

Keywords: meningococcal infections, meningococcal vaccines

Neisseria meningitidis, tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Meningokok enfeksiyonu; hızlı başlangıçlı seyreden, erken tanı ve tedavilerinin bulunduğu kişilerde bile ciddi sekellere ve erken dönemde ölümlere yol

açabilen klinik tablodur. Meningokok enfeksiyonu mortalitesi % 10'dur, hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise % 11-19 oranında ciddi sekellere (sağırılık, konvülsiyonlar, amputasyon, mental retardasyon) yol açmaktadır⁽²⁰⁾. Meningokok enfeksiyonları aşı ile engellenebilir hastalıklar

arasında yer almakta olup, tüm dünyada etkin ve güvenilir meningokok aşıları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir^(13,27,32,54). Meningokokal hastalıklara neden olan 13 serogrup tanımlanmış olup en sık hastalık oluşturan serogruplar, A, B, C, Y, W135 ve X'tir. Serogruplar coğrafi bölgelere ve yaş gruplarına göre farklı dağılımlar göstermektedir^(25,27). Halen tüm meningokok serogruplarını kapsayan ve tüm coğrafi bölgelere uygun bir meningokok aşısı yoktur⁽³²⁾. Ülkemizde meningokok epidemiyolojisi birçok ülkeden farklılıklar göstermektedir ve zaman içerisinde de önemli değişimler gözlenmiştir. Ülkemizde en sık serogrup B ve W135 ile ilişkili hastalık görülmekte olup, serogrup A ve Y nadiren görülmekte, serogrup C ile ilişkili hastalık ise görülmemektedir. W135 ilişkili hastalık sıklığındaki artış 2000'li yıllarda gözlemlenmiş ve diğer ülkeler ile benzer olarak Hac ilişkili olduğu düşünülmektedir^(13,16).

Meningokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü yaş gruplarından biri, 2 yaşından küçük çocuklar olup polisakarit aşılardan bu yaş grubunda etkisiz olması konjuge aşılardan geliştirilmesi çalışmalarını hızlandırmıştır. İlk olarak monovalan konjuge meningokok C aşısı geliştirilmiş, ABD ve birçok Avrupa ülkesinde rutin aşı takvimine girmiştir. İngiltere'de konjuge meningokok C aşısının rutin uygulamaya girmesini takip eden dönemde, meningokok infeksiyonlarının sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. Meningokok C konjuge aşısı infant, çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde immünojeniktir. Aşının rutin uygulamaya girdiği 1999 yılından günümüze serogrup replasmanına bağlı taşıyıcılık ya da hastalık bildirilmemiştir. Aşının yaygın uygulamaya girmesi ile birlikte, taşıyıcılık oranlarında azalmaya paralel, aşılama alan kişilerde hastalık sıklığında azalma (herd immünite) sağlanmıştır⁽²⁷⁾. Ülkemizde meningokok serogrup C ile ilişkili hastalık tablosu görülmediğinden monovalan konjuge meningokok C aşılarının kullanılması düşünülmemiştir. Bazı ülkelerde en sık serogrup olan serogrup C ile *Haemophilus influenzae* tip b konjugasyonu olan aşı (Menitorix®, GSK®) rapel aşılama enjeksiyon dozunun azaltılması amacı ile tercih edilmektedir. Bu kombinasyona serogrup Y eklenmesi ile elde edilen aşının (Hib-MenCY-TT)

immünojenik ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁽³⁹⁾. Afrika'da menenjit kuşağı diye tanımlanan bölgede epidemik menenjitlere neden olan etkin serogrup A'dır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile PATH arasındaki işbirliği sonucunda, bu bölgede kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirilmiştir. Aşı ilk olarak 2010 yılı Aralık ayında Burkina Faso'da, 2011 yılında ise Mali ve Nijer'de uygulamaya başlanmıştır. İlk hedef olarak 1-29 yaş arası 20 milyon kişinin aşılması ve aşının 22 ülkede daha uygulamaya sokulması şeklindedir⁽⁵²⁾. Bu yaklaşım ile hastalığın yaş grubunda etkinlik yanında, 10 yılda bir tekrarlayan epidemilerden de koruyuculuk sağlanması hedeflenmiştir. Aşılama sonrası, aşının hastalık ve taşıyıcılık etkinliği, Burkina Faso'ya ait geçmiş verileri ile karşılaştırma olanağı sağlayacaktır⁽³⁶⁾.

MenACWY-D (Menactra®; Sanofi-Pasteur®)

Tek doz aşı (0.5 ml) her bir serogruptan 4 µg içermektedir ve kapsül polisakaritleri difteri toksoidine konjuge edilmiştir. Adjuvan ya da prezervatif içermemektedir, intramüsküler uygulanmaktadır⁽⁴³⁾. MenACWY-D'nin 2-10 yaş arası çocuklarda, adolesanlarda ve erişkinlerde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir⁽⁴³⁾. MenACWY-D; 2005 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 11-12 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir⁽⁵⁾. 2007 yılı Ekim ayında 2-10 yaş arasındaki çocuklara invaziv hastalık riskinin arttığı durumlarda MenACWY-D yapılması önerilmiştir⁽⁹⁾. FDA 2011 yılında MenACWY-D için 9 aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Bu onay ile birlikte, meningokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü küçük çocuklar için aşılama olanağı olmuş, aynı zamanda konjuge aşılardan tercih edilme nedeni olan 2 yaşından önce kullanma ve taşıyıcılıktan korunma konusunda avantaj sağlanmıştır. Aşı, 9. ayda uygulandığında üç ay sonrasında 2. doz uygulaması önerilmektedir. 9. aydan itibaren aşının uygulanması ile ilgili 3700 çocuk içeren 4 klinik çalışmada aşının iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

MenACWY-D ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalarda antikor titrelerinin zaman içerisinde

de azaldığı, özellikle 2 yaşında tek doz aşılama olguların, yarısından fazlasının antikor düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Adölesanlarda yapılan çalışmalarda MenACWY-D sonrasında antikor titrelerinin yüksek olduğu ve rapel doz MenACWY-D yapılan olgularda antikor yanıtının serogrup A dışındaki serogruplara ilk kez aşı uygulanan kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir^(5,31).

MenACWY-D ile diğer Td aşısının birlikte uygulanmasında etkinlik ve güvenilirlik açısından sorun bulunmamaktadır. MenACWY-D ile diğer adölesan dönemde uygulanan aşilar ile ilgili (Hepatit A ve B, HPV gibi) henüz veri bulunmamaktadır. MenACWY-D yan etki profili yönünden güvenilir olduğu gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Ateş ve lokal reaksiyonlar kabul edilebilir sınırdan olup, genelde polisakkarit aşıya göre daha sık gözlenmiştir^(5,9,26,28,31,43,45). Aşının onaylanması ve ABD’de rutin kullanıma girmesini takip eden dönemdeki yan etki bildirimleri ruhsat öncesi dönemdeki sıklıkla benzerlikler göstermiştir. Ekim 2005 tarihinde aşı yan etki bildirim merkezi, MenACWY-D uygulanan kişilerde nadiren Guillain Barre sendromu olguları saptamışlardır (2005-2008 arasında 33 olgu saptanmıştır, genellikle aşılamadan 9-15.günde)⁽⁴³⁾. Ancak yapılan değerlendirmelerde meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek Guillain Barre sendromuna göre çok daha fazla olması nedeni ile CDC adölesanlarda rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde fikir bildirmiştir⁽¹⁰⁾.

ABD’de konjuge meningokok C aşısı ve Menactra® kullanımını takip eden dönemde invaziv meningokok infeksiyonları sıklığında belirgin azalma olmuştur. Ancak, aşı uygulamalarına rağmen 18 yaş civarında görülen hastalık pikinin devam ettiği not edilmiştir. 2009 yılında 13-17 yaş arası adölesanların % 53’ünün en az bir doz aşı olduğu dönemde serogrup C ve serogrup Y ilişkili hastalık 11-14 yaş grubunda % 74 azalırken, 15-18 yaş grubunda bu azalma % 27 düzeyinde olmuştur. 2010 yılında CDC 12 yaşlı kişide (beşinde meningokok infeksiyonu için risk tanımlanmış) meningokok C ve Y infeksiyonları bildirmiş, olguların ortalama yaşı 18 (16-22 yıl) ve aşılamadan üzerinden geçen zaman ise ortalama 3.2 yıl olarak saptanmıştır. Aşı etkinliği 5 yıllık sürede % 78 olarak saptanmıştır,

aşıdan sonraki ilk yıl için etkililik % 91, 2. yıl ise % 58 olarak saptanmıştır. Henüz herd immüni-teye dair veri gözlenmemiştir⁽⁸⁾.

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis)

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis), 10 µg meningokok A intermediate oligasakarid zinciri ve 5 µg meningokok C, W135 ve Y oligosakaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197’nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmektedir⁽²⁾. Aliminyum adjuvanlı formda immünojenisite yönünden fark olmaması nedeni ile adjuvansız form MenACWY-CRM, 2010 yılı Şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır⁽¹⁰⁾. 2011 yılı Ocak ayında FDA Menveo’nun kullanım yaşı 2-55 yaş olarak düzenlenmiştir⁽¹²⁾. Bunun yanında EMEA onayı 11 yaşından büyük kişilerde uygulanabileceği şeklinde olup, özellikle 55 yaşın üzerinde uygulanabilmektedir.

MenACWY-CRM ile 2. 3. 4. ay ve 2. 4. 6. aylarda yapılan çalışmalarda etkin serokonversiyon yanıtı alındığı gösterilmiştir (% 93-97 ve % 81-99)⁽⁶⁾. 2. ve 4. ayda yapılan aşı şemasında C, Y ve W135 için yeterli antikor titresine ulaşan olgu yüzdesi % 84-91 oranında iken, serogrup A için % 60-66 düzeyindedir⁽⁵¹⁾. Adjuvan içermeyen formun 2. ve 4. ayda uygulanmasında ise serokonversiyon MenC için % 86-93, MenW-135 için % 82-95, MenY için % 74-91 olurken MenA için % 50-57 oranında sağlanabilmektedir⁽⁴⁴⁾. İlk doz uygulamasının 6. ayda yapılması ve 2. dozun 1 yaşında yapılması durumunda serokonversiyon MenA için % 86, MenC, W135 ve Y için % 100 olarak saptanmıştır⁽²⁶⁾. 12-24 ay arası çocuklarda 2 doz aşısının uygulanması gereklidir ve iki doz aşı uygulaması sonrasında koruyucu antikor titresini % 91-96 oranında sağlanabilmektedir⁽⁵⁷⁾. 2-10 yaş arası çocuklarda tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası olguların % 82-95’inde aşılama 1 ay sonrasında yeterli koruyuculuk düzeyine ulaşmıştır⁽⁶⁾. 11-18 yaş arası adölesanlarda tek doz adjuvansız MenACWY-CRM uygulamasının 4 serogrup için % 75-96 oranında koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir^(15,53). Adölesanlarda aşılamadan 1 ay sonrasında C, Y ve W135 için hSBA 1:8 olan olgu yüzdesi % 77, % 82, % 93 düzeyinde olurken, MenA için bu oran % 29

düzeyindedir⁽³⁰⁾. 12. ayda tek doz MenACWY-CRM uygulanan olgularda MenC için immunojenisite, tek doz MenC konjuge aşı uygulananlar ile benzer olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Adölesanlarda yapılan tüm çalışmalarda, Menveo'nun tüm serogruplara karşı kuvvetli antikor yanıtı sağladığı immunolojik göstergeler ile (hSBA GMT, hSBA titresi >4-8 olan olgu yüzdesi, antikor titresinde aşılama sonrası 1. ayda 4 kat artış gösteren olgu yüzdesi) saptanmıştır.

Mevcut 2 konjuge aşının (MenACWY-D ile MenACWY-CRM) karşılaştırılmasının yapıldığı adölesan çalışmasında MenACWY-CRM'in hSBA titresi 1:8 üzerinde olan olgu yüzdesinin MenA, Y ve W135 için daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak bu bulgunun klinik koruyuculuk üzerinde etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası, 2-5 yaş grubunda ve 5-10 yaş grubunda, serogrup A, C, Y ve W135 için serolojik yanıtın MenACWY-D ile benzer olduğu gösterilmiştir. Yan etki sıklığı MenACWY-CRM ve MenACWY-D arasında benzer bulunmuştur. Erişkinlerde Menveo ve Menactra'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda da her iki aşının immunojenisite ve reaktogenisitesinin benzer olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. MenACWY-CRM, çocukluk çağı aşı takviminde yer alan difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, IPV, HiB, HepB ve bunların kombine formları, Tdap ile uygulanabilmektedir^(1,21,29,30,44,51). CRM197'in taşıyıcı protein olarak kullanan diğer aşı olan PCV-7 ile birlikte uygulamada herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir^(44,51). MenACWY-CRM uygulaması sonrası Tdap uygulaması ile yanıtta değişiklik olmazken, Tdap sonrası 1. ayda MenACWY-CRM uygulananlarda W135 yanıtında düşme olduğu gözlenmiştir⁽¹⁾.

MenACWY-CRM tüm yaş gruplarında yan etki profili yönünden iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Enjeksiyon yerinde eritem ve ağrı en sık bildirilen yan etkilerdir. MenACWY-CRM ile Guillain Barre sendromu gelişimi bildirilmemiştir. Rapel doz uygulaması gerektiğinde, bir önceki dozda uygulanan aşının aynısının uygulanma zorunluluğu yoktur⁽¹⁵⁾. Bunun yanında MenACWY-CRM'in 55 yaşın üzerindeki kişilerde de güvenilir olduğu gösterilmiştir. Latin Amerika'da 65 yaşından büyük 2831 erişkinde yapılan çalışmada, aşının tüm serogruplar için

immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Menveo®'nun uygulamaya girdiği ülkelerdeki etkinlik verileri henüz değerlendirmeye başlanmıştır.

MenACWY-TT (Nmenrix®, GSK®)

MenACWY-TT, meningokok A, C, W135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid ile konjuge edilmesi ile elde edilmiştir. Serogrup A ve C'nin konjugasyonunda yeni bir "spacer" molekülü kullanılarak bu serogruplara yönelik immuno-lojik yanıtın artırılması hedeflenmiştir. MenACWY-TT ile ilgili ilk çalışma Ostergaard ve ark.⁽⁴⁰⁾ tarafından aşının immunojenisite ve reaktogenisitesini değerlendirmek amacı ile 15-25 yaş arasındaki 175 adölesan ve genç erişkinde gerçekleştirilmiştir. MenACWY-TT tek doz aşılamada immünojenik olup, 3 yıllık izlem süresinin sonunda polisakkarit aşı ile karşılaştırıldığında, serogrup A ve C için benzer, serogrup W135 ve Y için ise daha yüksek antikor titresi sağlanmıştır. Çalışmada MenACWY-TT'nin iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin yönünden polisakkarit aşı ile benzer olduğu görülmüştür⁽⁴⁰⁾. Bu çalışmada serogrup A ve C için TT konjugasyonunda yeni bir "spacer" molekülü ilk kez kullanılmış ve spacer molekülü kullanılan grupta antikor yanıtında belirgin artış olduğu gözlenmiştir⁽⁴⁰⁾. Spacer molekülünün serogrup A ve C konjugasyonunda kullanılmasının nedeni, daha önceden farklı konjuge aşılar ile yapılan çalışmalarda özellikle serogrup A ile ilgili antikor yanıtının diğer serogruplara göre düşük saptanmasıdır.

Knuf ve ark.⁽³⁴⁾ tek doz MenACWY-TT'nin 12-14. ayda tek doz ve 3-5 yaş arası çocuklarda tek doz uygulanmasının etkinliği değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmayı 2005-2006 yılları arasında Avusturya ve Almanya'da gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, MenACWY-TT, 12-14 ay grubunda ve 3-5 yaş grubunda immünojenik ve güvenilir saptanmıştır ve aşının yapısında kullanılan spacer teknolojisinin aşı antikor yanıtının adölesanlardaki benzer şekilde özellikle serogrup A immün yanıtı üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Vesikari ve ark.⁽⁵⁹⁾ 1-2 yaş grubunda ve 2-10 yaş grubunda MenACWY-TT immunojenisitesinin 1 yıl süre ile devamlılık gösterdiğini bildirmişlerdir.

MenACWY-TT'nin hem infant döneminde, hem erken çocukluk döneminde iyi tolere edilmiştir⁽⁵⁹⁾.

Memish ve ark.⁽³⁷⁾ 2007-2009 yılları arasında Filipinler, Hindistan, Lübnan ve Suudi Arabistan'da 7 merkezde yürüttükleri açık etiketli, Faz 3, randomize, kontrollü çalışmada 2-10 yaş arasındaki çocuklarda MenACWY-TT immünojenitesini ve reaktogenitesini değerlendirmişlerdir. 1501 sağlıklı çocukta yürütülen çalışmada, MenACWY-TT yanıtının polisakarit aşıya göre belirgin yüksek olduğu, rSBA aşı yanıtının ve ortalama GMT titrelerinin kontrol grubundan yüksek olduğu gösterilmiştir. Aşının 2-10 yaş grubunda iyi tolere edildiği ve yan etki sıklığı yönünden polisakarit aşı ile benzer olup, ciddi yan etki görülmediği bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Borja-Tabora ve ark.⁽⁷⁾ Faz 3 randomize kontrollü çalışmada Filipinler ve Suudi Arabistan'da MenACWY-TT etkinliğini 11-17 yaş grubunda 301 olguda değerlendirmişlerdir. Çalışmada, aşılama 1 ay sonrasında aşı yanıtının MenACWY-TT grubunda olguların % 85-97'sinde sağlandığı ve aşılama sonrası ortalama rSBA GMT titrelerinin kontrol grubundan belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmada aşının iyi tolere edildiği, ciddi yan etki görülmediği gösterilmiştir⁽⁴⁾.

MenACWY-TT ile mevcut konjuge meningokok aşılama karşılaştırılması ile ilgili yayınlanmış tek çalışma MenACWY-D ile karşılaştırma çalışmasıdır⁽³⁾. Baxter ve ark.⁽³⁾ ABD'de, 11-25 yaş arası 784 sağlıklı adolesan ve genç erişkinde yürüttükleri Faz II randomize kontrollü çalışmada, MenACWY-TT etkinliğini MenACWY-D (Menactra) ile karşılaştırmışlardır. Aşılamanın 1. ayında MenACWY-TT grubunda % 82-96, MenACWY-D grubunda % 71-98 olguda $\geq 1:8$ hSBA titresi sağlanmıştır. Serogrup A, Y ve W135 için hSBA titresi $\geq 1:4$ ve $\geq 1:8$ olan olgu yüzdesinin MenACWY-TT grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada saptanan bu farkın, tetanoz taşıyıcı protein, formülasyon farkı, meningokok polisakarit içeriği ve konjugasyon tekniklerindeki farklılık ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Ancak her iki aşı arasındaki immunolojik yanıt arasındaki bu farkın klinik koruyuculuk üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Her iki aşı da iyi tolere edilmiş

olup, yan etki profili benzer olarak saptanmıştır⁽³⁾.

Knuf ve ark.⁽³⁵⁾ 12-23 aylık 793 çocukta MenACWY-TT ile DTaP-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa[®]) uygulamasının etkinliğini ve yan etki profilini Ağustos 2007- Ekim 2008 tarihleri arasında Avusturya, Almanya ve Yunanistan'da 72 merkezde araştırmıştır. Çalışmada MenACWY-TT, Infanrix Hexa ile birlikte uygulandığında, tek başına MenACWY-TT uygulamasına göre non-inferior olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde birlikte uygulamanın, tek başına DTaP-HBV-IPV/Hib uygulamasına göre anti-PT, anti-FHA, anti PRN antikorları için de benzer yanıt oluşturduğu, difteri-tetanoz ve polio immünojenitesinin de benzer olduğu gösterilmiştir. Her iki aşının birlikte uygulanması iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etki bildirilmemiştir⁽³⁵⁾. Araştırmacılar, mevcut konjuge meningokok aşılı ile 2 doz aşılama gerektiren yanıtın, MenACWY-TT'nin 12. ayda tek doz uygulama ile sağlandığını göstermişlerdir ve bunun MenACWY-TT içerisindeki TT taşıyıcı proteinin aşının antikor yanıtı üzerinde artırıcı ve diğer aşı antijenleri ile interferans etkisi ile olduğunu belirtmişlerdir^(26,35,42).

Vesikari ve ark.⁽⁵⁸⁾ tarafından 2007 Haziran ile 2008 Mart ayları arasında Finlandiya'da 14 merkezde yapılan randomize kontrollü çalışmalarında MenACWY-TT aşısının 12. ayda MMRV (kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği aşısı) ile birlikte uygulandığında iyi tolere edildiğini ve immünojenik olduğunu göstermişlerdir. Ciddi yan etki MenACWY-TT ile MMRV birlikte uygulanan grupta % 0.8, tek başına MenACWY-TT uygulanan grupta ise % 0.5 olarak saptanmıştır ve hiçbir olguda yan etki aşı ile ilişkilendirilmemiştir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık en sık gözlenen yan etki (% 4.4) olarak saptanmıştır.

MenACWY-TT ile adolesan, çocuk ve infantlarda yapılan çalışmalarda aşının iyi tolere edildiği, immünojenik ve mevcut meningokok aşılı ile benzer yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir. MenACWY-TT 12-23 ay arası infantlarda kuvvetli immünojenik olduğu gösterilmiştir ve tek doz uygulama ile yeterli antikor yanıtının sağlandığı gösterilmiştir. 12. ayda uygulanan MMR, MMRV ve InfanrixHexa ile birlikte uygulandığında aşılamanın immün yanıtın-

da değişme olmadığı ve yan etki sıklığının artmadığı gösterilmişti. Ostergaard ve ark.⁽⁴¹⁾ MenACWY-TT ile hepatit ve hepatit B aşısı (Twinrix) kombinasyonunun 11-17 yaş grubunda birlikte uygulanmasını değerlendirdikleri çalışmada, aşılardan birlikte uygulanmasının her iki aşının da immünolojik yanıt ve güvenilirliği yönünden sorun oluşturmadığını göstermişlerdir. Aşı ile ilgili farklı yaş grubu, risk grubu ve coğrafi bölgelerde çalışmalar devam etmektedir. Mevcut aşılardan nazofaringeal taşıyıcılık, hastalık yükü ve mortalite üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar yol gösterici olacaktır. Benzer şekilde bu aşılarda rapel doz gerekliliği, rapel sıklığı ve sayısı ile ilgili çalışmalara ve adölesanlarda Tdap ve HPV aşısı ile birlikte uygulama ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Konjuge meningokok aşısı uygulama önerileri

ACIP, 11-18 yaş arasındaki tüm adölesanlara, 2-55 yaş arasında invaziv meningokok enfeksiyonları için risk grubundaki kişilere, bu yıl üniversiteye başlayan, 5 yıl veya daha önce polisakarit/konjuge meningokok aşısı olmuş kişilere 4 değerlikli (A, C, W, Y) konjuge meningokok aşısı yapılmasını önermektedir. Konjuge meningokok aşısının kullanımının 5. yılı ile birlikte antikor titrelerinde azalma olması nedeni ile adölesanlarda 16 yaşından itibaren 2. doz aşılama yapılması önerilmiştir. Bu nedenle ACIP, 11-12. yaşta ilk doz dört değerlikli konjuge meningokok aşısı yapılmasını (Menactra® ya da Menveo®), 16. yaşta ise rapel doz uygulamasını önermektedir. İlk doz uygulamasını 13-15 yaş arasında olan adölesanlarda 16-18 yaşta ikinci doz uygulaması önerilmektedir. 16 yaşından sonra ilk dozu alan kişilerde ise rapel doz önerilmemektedir. 21 yaşından büyük olan ve meningokok enfeksiyonu için tanımlanmış risk grubunda olmayanlara rutin meningokok aşısı önerilmemektedir. Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında 2 ay ara ile 2 doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılama sonrası 3 yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. 11-18 yaş arası HIV pozitif

adölesanlarda da 2 ay ara ile 2 doz primer aşılama önerilmektedir. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlarda, hacılarda ve Sahra Afrikası'na seyahat edenlerde tek doz aşı yapılması önerilmektedir⁽¹¹⁾. Ülkemizde Menactra ve Menveo 2012 yılı içerisinde kullanıma girecektir. Ülkemizde hac ve ümre nedeni ile Suudi Arabistan'a gidecekler MenACWY-CRM (Menveo, Novartis) ve askerlere rutin 4 değerlikli polisakarit meningokok aşısı uygulanmaktadır (Mencevax®, GSK®)⁽¹⁶⁾.

MENİNGOKOK SEROGRUP B AŞILARI

Serogrup B ilişkili meningokok hastalık tüm dünyada ciddi morbidite ve mortalite nedenidir ve halen dünyada global kullanımda olan bir meningokok B aşısı bulunmamaktadır. Meningokok B polisakarit aşısı ile ilgili çalışmalar serogrup B'nin kapsülündeki α 2-8-linked polisialik asit ile fetal beyin hücrelerinin adezyon moleküllerinin benzer olması nedeni ile mümkün değildir ve aynı zamanda kapsül zayıf immunojeniktir. Bu nedenle serogrup B aşısı ile ilgili çalışmalar antijenik düzeyde ya da yüzey molekülleri ile yapılmıştır⁽²³⁾.

4CMenB Aşısı (Bexsero, Novartis)

4CMenB aşısı ile ilgili çalışmalar Tettelin ve ark.⁽⁵⁵⁾ meningokok B genomunun sekans analizini tamamlamaları sonrasında başlamıştır. Genomik teknolojisi ile aşı üretiminin ilk örneği olan 4CMenB aşısı "reverse vaccinology" olarak tanımlanmaktadır. Genom sekans analizi sonrası saptanan 600 antijenden *Escherichia coli*'de sekansı yapılan aday antijenler ile fareler aşılanmış ve bu işlem sonrası daha önceden tanımlanmamış 90'dan fazla yüzey protein tanımlanmış ve bunlardan 29'unun antikor oluşumunu uyardığı gösterilmiştir^(46,49). Bu antijenlerden beş tanesi aşı adayı olarak seçilmiş ve beş komponent MenB aşısı olarak çalışmalara başlanmıştır⁽²²⁾. Beş antijenden dördü füzyon proteinleri olarak eksprese edilmiştir: [GNA2132: neisserial heparin binding antigen ile GNA1030, factor H binding protein (fHbp: GNA2091 ve GNA1870)], beşinci antijen ise epitel hücrelerine adezyon ve invazyondan sorumlu NadA antijenidir (GNA1994)^(14,22). Adjuvan olarak alüminyum hidroksit kullanılmıştır. Beş komponentli aşı ile

yapılan çalışmalarda, 85 farklı meningokok B örneğinin % 77.7'sine karşı bakterisidal antikor titresi sağlanmıştır. rMenB olarak adlandırılan aşı adayını ile 2008 yılında NZ98/254 suşu OMV antijeni içeren ve içermeyen formlar ile faz çalışmaları başlanmıştır. Faz 2 çalışmada, 150 infantta, 2., 4., 6. ayda primer aşılama sonrasında referans suşlar için SBA titresi >1:4 üzerinde olan olgu yüzdesi % 85-96, 12. ayda yapılan rapel doz sonrasında ise % 93-100 oranında saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Faz 2 çalışmalar sonrasında aşısının immünojenik ve güvenli olduğu gösterilmiştir. NZ98/254 suşu OMV antijeni eklenmesinin aşının koruyuculuk/kapsama oranında artış sağladığı gösterilmiştir. rMenB ile OMV içeren form ile her beş meningokok serogrubunun dördüne % 90'dan fazla serum bakterisidal antikor titresi (tek başına rMenB ile sadece 3 suşa yanıt alınırken) sağlandığı gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾.

4CMenB ile 3600 çocukta yürütülen Faz 3 çalışmada, 2, 4, 6. aylarda 3 doz aşı uygulaması ile aşılama 1 ay sonra, MenB suşları 5/99, NZ98/254 ve H44/76 için serum bakterisidal antikor titresi 1:5'in üzerinde olan olgu yüzdesi sırası ile % 100, % 84 ve % 100 olarak saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. 4CMenB ile yapılan çalışmalarda diğer aşılar ile birlikte uygulamanın aşı etkinliği ve güvenilirliğinde değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Santolaya ve ark.⁽⁴⁸⁾ Şili'de 4CMenB aşı etkinliğini 11-16 yaş arasındaki 1631 adolesanda değerlendirmiş, 6 ay ara ile 2 doz aşı uygulaması ile etkin korunma sağlayacak antikor düzeyi sağladığını göstermişlerdir. 4CMenB immünojenitesi ve güvenilirliği, mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarında da değerlendirilmiş, 3 doz 4CMenB uygulaması sonrası tek doz MenACWY-CRM uygulanmış, tüm uygulanan kişilerde iyi tolere edildiği ve yeterli immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir⁽³³⁾. Novartis, 4CMenB (Bexsero) için ruhsat onayı aşamasındadır.

Factor H-binding protein (rLP2086, Pfizer)

Pfizer 4CMenB ile aynı dönemde tanımlanan fHbp ile birlikte içerisinde 2 protein varyantı (rLP2086) içeren aşı adayını ile ilgili çalışmaları devam etmektedir. 2004 yılında Fletcher ve ark.⁽¹⁹⁾ *N.meningitidis* 2086 proteinin lipidasyonu sonrası geliştirdikleri aşı adayının LP2086 prote-

ini içerdiğini (fHbp) bildirmişlerdir. 2005 yılında Zhu ve ark.⁽⁶⁰⁾ deneysel çalışmalarında rLP2086 ile aşılamanın *N.meningitidis* ile nazal kolonizasyonda azalma sağladığını, kuvvetli immün yanıt sağlandığını ve farklı meningokok B suşları için çapraz korunma sağladığını göstermişlerdir. Nissen ve ark.⁽³⁸⁾ 18-25 yaş arasındaki 103 kişide yürüttükleri Faz 1 çalışmada, 0., 1 ve 6. ayda uygulanan rLP2086'nin çalışılan 6 meningokok suşundan beşi için yeterli antikor yanıtı % 87.5 düzeyinde oluşturulduğu gösterilmiştir. 2010 yılında Richmond ve ark.⁽⁴⁷⁾ erişkin ve adolesanlarda rLP2086 uygulamasının güvenilir olduğu ve olguların büyük bölümünde yeterli antikor yanıtı sağladığını göstermişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Arguedas A, Soley C, Loaiza C et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines, *Vaccine* 2010;28(18):3171-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.045> PMID:20189491
2. Bardotti A, Averani G, Berti F et al. Physicochemical characterisation of glycoconjugate vaccines for prevention of meningococcal diseases, *Vaccine* 2008;26(18):2284-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.01.022> PMID:18378363
3. 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(3):e41-8. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182054ab9> PMID:21200360
4. Bernal N, Huang LM, Dubey A et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults, *Hum Vaccin* 2011;7(2): 239-47. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.7.2.14068> PMID:21343698
5. Bilukha OO, Rosenstein N. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-7):1-21.
6. Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age, *Vaccine* 2010;28(3):657-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.104>
PMid:19895922
7. Borja-Tabora C, Montalban C, Memish Z et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine in 11-17 years old, Presented at: 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID, (Abstract 568), Buenos Aires, Argentina, 18-22 November (2009).
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-United States, June 2005-September 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(41):1120-4.
PMid:17060898
9. Centers for Disease Control and Prevention. Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(17):462-5.
PMid:18451758
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59(9):273.
PMid:20224545
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(3):72-6.
PMid:21270745
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(30):1018-9.
PMid:21814165
13. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey, *Emerg Infect Dis* 2008; 14(7):1089-96.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1407.070938>
PMid:18598630 PMCID:2600347
14. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B et al. NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*, *J Exp Med* 2002;195(11):1445-54.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20020407>
PMid:12045242 PMCID:2193550
15. Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo®: a novel quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A,C,W-135 and Y, *Expert Rev Vaccines* 2011;10(1):21-33.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.147>
PMid:21162617
16. Dinleyici EC, Ceyhan M. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: The experience in Turkey, *Expert Rev Vaccines* 2012 (in press).
17. Esposito S et al. Tolerability of a three-dose schedule of investigational, multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. Presented at 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference, Banff, Canada, 11-16 September (2010).
18. Findlow J, Borrow R, Snape MD et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy, *Clin Infect Dis* 2010;51(10):1127-37.
<http://dx.doi.org/10.1086/656741>
PMid:20954968
19. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein, *Infect Immun* 2004;72(4):2088-100.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.72.4.2088-2100.2004>
PMid:15039331 PMCID:375149
20. Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease, *New Engl J Med* 2006;355(14): 1466-73.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp063561>
PMid:17021322
21. Gasparini R, Conversano M, Bona G et al. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young

- adults, *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(4):537-44.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00436-09>
 PMid:20164251 PMCID:2849330
22. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus, *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(29):10834-9.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0603940103>
 PMid:16825336 PMCID:2047628
 23. Granoff DM. Review of meningococcal group B vaccines, *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl 2):S54-65.
<http://dx.doi.org/10.1086/648966>
 PMid:20144017 PMCID:2820413
 24. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis* diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children, *Vaccine* 2005;23(34):4307-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.03.031>
 PMid:15921829
 25. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease, *Vaccine* 2011 Dec 15. [in print]
 26. Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(6):259-67.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0848-8>
 PMid:6756909
 27. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease, *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B51-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.063>
 PMid:19477562
 28. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf>
 29. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents, *Clin Infect Dis* 2009;49(1):e1-10.
<http://dx.doi.org/10.1086/599117>
 PMid:19476428
 30. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(2):86-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31818a0237>
 PMid:19116603
 31. Keyserling H, Papa T, Koranyi K et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):907-13.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.10.907>
 PMid:16203934
 32. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines, *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3):285-98.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.3>
 PMid:20218857
 33. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. 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(3):483-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00304-10>
 PMid:21177912 PMCID:3067382
 34. Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P et al. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children, *Vaccine* 2010;28(3):744-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.064>
 PMid:19887137
 35. Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children, *Vaccine* 2011;29(25):4264-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.009>
 PMid:21420417
 36. Kristiansen PA, Diomandé F, Wei SC et al. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine, *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(3):435-43.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00479-10>
 PMid:21228139 PMCID:3067389
 37. Memish ZA, Dbaiibo G, Montellano M et al. Immunogenicity of a single dose of tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y conjugate vaccine administered to 2- to 10-year-olds is noninferior to a licensed-ACWY polysaccharide vaccine with an acceptable safety profile,

- Pediatr Infect Dis J* 2011;30(4):e56-62.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31820e6e02>
 PMid:21278617
38. Nissen MD, Marshall KS, Richmond P et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase I trial of ascending dose of meningococcal group B rLP2086 vaccine, 26th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Graz, Austria, 13–17 May (2008).
 39. Nolan T, Lambert S, Robertson D et al. A novel combined *Haemophilus influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants, *Vaccine* 2007;25(51):8487-99.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.013>
 PMid:17996996
 40. Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years, *Vaccine* 2009;27(1):161-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.075>
 PMid:18834910
 41. Østergaard L, Silfverdal SA, Berglund J et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix® in subjects aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial, *Vaccine* 2012;30(4):774-83.
 PMid:22107850
 42. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal A, C, Y and W-135 polysaccharide-protein conjugate vaccines, *Arch Dis Child* 2007;92(10):909-15.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.111500>
 PMid:17895339 PMCID:2083216
 43. Pace D, Pollard AJ, Messonier NE. Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines, *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B30-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.003>
 PMid:19477560
 44. Perrett KP, Snape MD, Ford KJ et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3):186-93.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31818e037d>
 PMid:19209097
 45. 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(1):57-62.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000148928.10057.86>
 PMid:15665711
 46. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development, *Vaccine* 2001;19(17-19):2688-91.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00554-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00554-5)
 47. Richmond P, Marshall H, Sheldon E et al. Safety and immunogenicity of serogroup B *Neisseria meningitidis* (MnB) rLP2086 vaccine in adults and adolescent subjects: overview of 3 clinical trials, 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference, Banff, Alberta, Canada, 11–16 September (2010).
 48. 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(9816):617-24.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61713-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61713-3)
 49. Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics, *Immunity* 2010;33(4):530-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.017>
 PMid:21029963
 50. Snape M, Dawson T, Oster P et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):e71-9.
 PMid:20844462
 51. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial, *JAMA* 2008;299(2):173-84.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2007.29-c>
 PMid:18182599
 52. Sow SO, Okoko BJ, Diallo A et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans, *N Engl J Med* 2011;364(24):2293-304.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003812>
 PMid:21675889
 53. Stambouliau D, Lopardo G, Lopez P et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM (197) conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed

- vaccines in adults in Latin America, *Int J Infect Dis* 2010;14(10):e868-75.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.017>
 PMid:20655261
54. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*, *Lancet* 2007;369(9580): 2196-210.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61016-2)
 55. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58, *Science* 2000;287(5459):1809-15.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5459.1809>
 PMid:10710307
 56. Vesikari T et al. Immunogenicity of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4 and 6 months of age, 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference, Banff, Canada, 11–16 September (2010).
 57. Vesikari T, Ceddia F, Karvonen A et al. Immune response and immunological memory induced by a novel meningococcal AC WY-CRM conjugate vaccine (MenACWY) in toddlers, 23rd Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) (2005).
 58. Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller J. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial, *Vaccine* 2011;29(25):4274-84.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.043>
 PMid:21443965
 59. Vesikari T, Karvonen A, Lindbald N et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY–TT) vaccine in toddlers and children after one year, 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID, (Abstract 582) Buenos Aires, Argentina, 18–22 November (2009).
 60. Zhu D, Zhang Y, Barniak V, Bernfield L, Howell A, Zlotnick G. Evaluation of recombinant lipidated P2086 protein as a vaccine candidate for group B *Neisseria meningitidis* in a murine nasal challenge model, *Infect Immun* 2005;73(10):6838-45.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.73.10.6838-6845.2005>
 PMid:16177362 PMCID:1230910