
Meningokokksjukdom i Afrika – epidemiologi og førebyggjing

KLINIKK OG FORSKNING

GUNNSTEIN NORHEIM

EINAR ROSENQVIST

Seksjon for forskning og utvikling
Avdeling for vaksine

PREBEN AAVITSLAND

Seksjon for førebyggjande infeksjonsmedisin

DOMINIQUE A. CAUGANT

WHO's laboratorium for referanse og forskning om meningokokker
Avdeling for bakteriologi
Statens institutt for folkehelse
Postboks 4404 Torshov
0403 Oslo

Over heile verda er *Neisseria meningitidis* den viktigaste årsaka til purulent meningitt. Omfemnande meningittepidemiar forårsaka av meningokokkar har det siste tiåret herja store delar av Afrika i det såkalla meningittbeltet. Det vert årleg rapportert ca. 300 000 tilfelle av meningokokksjukdom i verda, noko som resulterer i ca. 30 000 dødsfall. Dei fleste av desse er små born.

Det er i all hovudsak serogruppe A-meningokokkar som forårsakar desse epidemiane, og særskild for denne gruppa meningokokkar er at dei er svært like i antigenene eigenskapar, då dei tilhøyrer same klon.

Immunisering med vaksinar er det mest effektive tiltaket for å motverke desse epidemiane. Den polysakkaridbaserte vaksinen mot serogruppe A-meningokokksjukdom som i dag er tilgjengeleg, gjev ikkje langvarig

immunologisk vern og er ikkje effektiv i born under to år. Det er difor trong for ein vaksine som kan gje langvarig og effektivt immunologisk vern i alle aldersgrupper, slik at den kan inkluderas i rutinevaksinasjonsprogrammet.

I motsetnad til for serogruppe C har ikkje utviklinga av konjugatvaksiner mot serogruppe A-meningokokksjukdom vore så lovande som venta, og desse vaksinane er dyre å bruke for utviklingslanda. Utvikling av andre, proteinbaserte vaksineprinsipp bør difor intensiverast.

Neisseria meningitidis er den vanlegaste årsaka til purulent meningitt verda over, og er den einaste bakterien som kan forårsake epidemiske utbrot av meningitt. Bakterien vart fyrst skildra av Weichselbaum i 1887, då han fann ut at denne diplokokken var årsaka til ein meningittepidemi (1). Symptoma på meningokokkmeningitt er hovudpine, feber, kvalme, oppkast, fotofobi og stiv nakke. Nevrologiske teikn kan vere døsigheit, delirium, koma og i nokre tilfelle kramper. Spedborn kan ha sjukdom utan plutslege symptom eller stiv nakke. Sjølv ved rask diagnose og riktig behandling er det likevel 5 – 10 % av pasientane som dør. Utan behandling kan over 90 % døy. I tillegg vil 15 – 20 % av dei som overlever lide av nevrologiske eller nevropsykologiske etterverknader som t.d. dauvleik, mentale skader og kramper. Utbreidd nekrose kan òg førekome. Meningokokkseptikemi er ein meir alvorleg form av meningokokksjukdom, og vert kjenneteikna ved sirkulatorisk kollaps og utslett, som er subkutane blødningar (2). Eit slikt septisk sjokk er forårsaka av at bakteriefragment massivt mobiliserer inflammasjonssystemet, noko som ofte medfører organsvikt i lunger og nyrer med døden til fylgje.

I denne oversynartikkelen gjer vi med grunnlag i nyare litteratur fyrst greie for problemet med meningokokksjukdom i det såkalla meningittbeltet i Afrika. Vi omtalar så dei strukturane i meningokokken som kan ha innverknad på den sjukdomsskapande evna og som kan vere viktige for immunitet. Deretter gjer vi eit oversyn over dei vaksinane som finst eller er under utvikling mot serogruppe A-meningokokksjukdom. Til slutt drøftar vi veikskapar i den førebyggjande strategien mot meningokokksjukdom i Afrika og korleis nye vaksinar kan gjere stoda betre.

Epidemiologi

Meningokokkar vert overført ved direkte kontakt med spyttropar frå infiserte personar og koloniserer deretter slimhinnene i nase og svelg (1). Inkubasjonstida for meningokokkmeningitt kan vere 2 – 10 dagar, men er oftast 3 – 4 dagar (2). Dei fleste infeksjonar er subkliniske, og dei fleste infiserte personar er symptomfrie bærarar (3). Faktorar som avgjer om den asymptotiske bærartilstanden går over til bakterieinvasjon er virulenseigenskapar hjå den angripande bakteriestammen, immun- og ernæringsstilstand hjå verten og samtidig infeksjon av eit anna smittestoff. Mest sannsynleg verkar også miljømessige og klimatiske forhold inn, då ein i Afrika

har observert at epidemiar oftast førekjem i tørkeperiodar (svevestøv skader og tørkar ut slimhinneoverflata) og sluttar når regntida tek til. I tempererte klimaområde finn ein dei endemiske toppane om vinteren eller om våren (2).

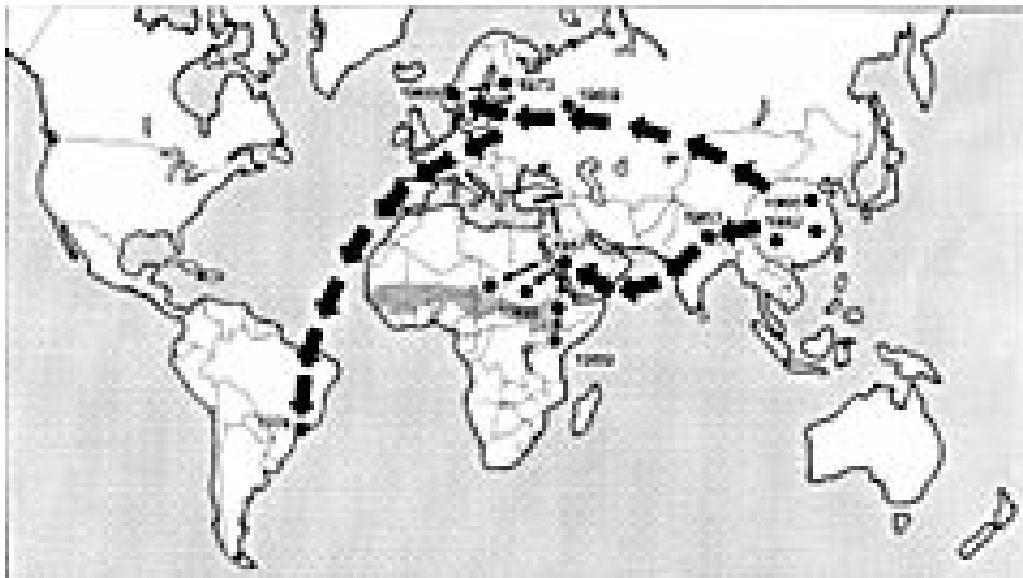
Bæring av meningokokkar

Fleire studiar har synt at delen av folkesetnaden som er asymptomatiske meningokokkbærarar varierer mykje, og det er rapportert bærarratar på opptil 95 % under alvorlege serogruppe A-epidemiar. Ein studie synte at bærarraten i Noreg i ein ikkje-epidemisk situasjon var høgast i aldersgruppa 15 – 25 år, med 32,7 %, medan bærarraten hjå dei over 25 år var kring 10 %, og 1,8 % blant born under 15 år. Om lag 1 % av folkesetnaden i Noreg var truleg asymptomatiske bærarar av stammar med epidemisk potensial (3). Ein studie frå Gambia viste at så godt som alle stammar frå asymptomatiske bærarar hadde karakteristika som høvde med sjukdomsframkallande stammar (4). Dette syner at forbigåande nasofaryngeal bæring er det vanlegaste utfallet av meningokokkolonisering, og at risikoen for at bæring skal utvikle seg til meningokokksjukdom er liten (5).

I Noreg var det i perioden 1975 – 91 flest tilfelle hjå born under fem år (ca. 40 % av tilfella) og i aldersgruppa 13 – 20 år (ca. 30 % av tilfella) (6). I aldersgruppa 15 – 25 år er både bærarraten og antal sjukdomstilfelle høge, medan born under fem år har høg sjukdomsinsidens og låg bærarrate. Det er enno uklart om det er nokon direkte samanheng mellom bærarrate av meningokokkar og insidens av meningokokksjukdom (7). Mest sannsynleg spelar fleire faktorar inn, men bæring av virulente stammar er viktig.

Meningittbeltet

Talet på meningokokkmeningitttilfelle er ca. 300 000 kvart år på verdsbasis, med ca. 30 000 dødsfall (5). Halvparten av desse skjer i eit område av Afrika sør for Sahara. Av dei områda som er råka av meningittepidemiar, skil landa i det såkalla meningittbeltet i Afrika seg ut (fig 1) (8). Dette strekkjer seg frå Gambia og Senegal i vest til Etiopia i aust, grensar i nord til Sahara og i sør til dei sentralafrikanske tropiske regnskogane og har ca. 300 millionar innbyggjarar (1). Sidan byrjinga av 1900-talet har området vore råka av omfemnande epidemiar (7). I desse landa skjer epidemiane i syklusar med 8 – 12 års intervall. Intervalla mellom kvar epidemi har vorte kortare og mindre regelbundne sidan byrjinga av 1980-åra (2). I 1996 braut det ut ein epidemi i fleire vestafrikanske land (250 000 tilfelle og 25 000 dødsfall) (5). Dei hardast råka landa var Nigeria, Burkina Faso, Mali og Niger (2).



Figur 1 Dei to pandemiske bølger forårsaka av subgruppe III-klonar av N meningitidis. Kartet syner òg det klassiske meningittbeltet i Afrika (gråtone). Årstala viser når subgruppe III-stammar vart identifisert i dei respektive landa (8)

Sjukdomsinsidensraten i endemiske periodar i vestlege land er vanlegvis 1 – 3/100 000 (9). Epidemiar i industrialiserte land har som oftast ein insidens på 5 – 25/100 000, medan det under store epidemiske bølger i enkelte land i meningittbeltet er rapportert ein insidens på opptil 1 000/100 000 (1). I endemiske periodar er insidensen høgast for born under fem år, og av desse er spedborn i alderen 3 – 12 månader særleg utsette (5). I epidemiske periodar endrar aldersfordelinga av pasientane seg frå spedborn mot born i skulealder og ungdom, og det er difor hevda at observasjon av eit slikt skifte kan tolkast som eit teikn på ein byrjande epidemi (10).

Serogrupper og klonar

90 % av tilfella av meningokokksjukdom i verda vert forårsaka av N meningitidis av serogruppene A, B eller C. Serogruppe A-meningokokkar er årsaka til størstedelen av tilfella både i endemiske og epidemiske tider i meningittbeltet. Ein hypotese er at epidemiar og hyperendemiske bølger skuldast spreieing av ein enkelt virulent klon i ei folkesetnadsgruppe med låg flokkimmunitet (9). Ved hjelp av genotyping har ein kartlagt den geografiske spreieinga av epidemiskapande patogen og delt bakteriane inn i klonar eller subgrupper. Færre enn ti klonar er i dag ansvarlege for dei fleste tilfella av meningokokksjukdom verda over. Genotyping av stammar frå alle serogruppe A-meningokokkepidemiane sidan 1960 har vist at desse høyrde til åtte subgrupper. To av desse, subgruppe I og subgruppe III, har vore ansvarlege for tre pandemiske bølger dei siste 30 åra. Sidan 1988 har subgruppe III-klonekomplekset i størst grad forårsaka store utbrot i Afrika og delar av Asia. Klon III-1 har forårsaka to pandemiar som begge starta i Kina, med 15 års mellomrom. Stammar av denne klonen vert fenotypisk karakterisert som A:4/21:P1.20,9 (9).

Den fyrste bølga starta i 1966 og spreidde seg frå Kina via Russland til Finland, Noreg, Sverige og Brasil. Den andre starta i 1982, og spreidde seg vestover frå Kina og Nepal til Midtausten (fig 1). I august 1987 vart det registrert 7 000 tilfelle av serogruppe A-meningokokksjukdom under det årlege pilegrimstreffet

i Mekka i Saudi-Arabia. Nokre av pilegrimane førte med seg meningokokkar av klon III-1 heim. Dette førte til enkelttilfelle av meningokokksjukdom i USA, England og Frankrike, men ingen epidemiar oppstod i desse områda. Tilbakevendinga frå Mekka førte også til at klon III-1 vart innført på det afrikanske kontinentet for fyrste gong, noko som skulle vise seg å få store konsekvensar. I dei to fylgjande åra braut det ut store epidemiar i Tsjad, Etiopia, Sudan og Kenya. Introduksjonen av klon III-1 til Afrika etter pilegrimstreffet i 1987 har ført til svært alvorlege epidemiar og utbrot, og mange av desse går for seg framleis. Klon III-1-epidemiar har no spreidd seg frå meningittbeltet til så godt som heile det afrikanske kontinentet (fig 2) (9).



Figur 2 Spreiing av N meningitidis subgruppe III-klonar i Afrika etter Mekka-utbrotet i 1987. Årstala viser når subgruppe III-epidemiar braut ut i dei respektive landa

Mikrobiologi

Overflatestrukturane på meningokokkane er avgjerande for adhesjon, kolonisering, invasjon og patogenese. Fleire av desse strukturane er svært fasevariable, slik at organismen vert betre i stand til å unnslepe verten sitt

immunforsvar. Til liks med andre gramnegative bakteriar er den ytre cellestrukturen sett saman av ein cytoplasmisk membran og ein utanpåliggjande cellevegg. Celleveggen er sett saman av fleire komponentar, med eit lag peptidoglykan innerst som ligg i botnen av det periplasmatiske rom. Over dette rommet ligg yttermembranen med inkorporerte protein, som igjen er dekkja av eit polysakkaridlag som omsluttar bakterien lik ein kapsel.

Kapselen

Det kapsulære polysakkaridet kring N meningitidis og med det også dei antigene eigenskapane varierer mellom stammene, noko som vert nytta til å dele inn stammene i 12 serogrupper (1). Kapselen aukar virulensen hjå invaderande bakteriar ved å verne dei mot både dei spesifikke og dei uspesifikke fagocytiske og baktericide immunforsvarsmekanismene (9). Reinsa polysakkarid frå N meningitidis-stammar av serogruppe A, C, Y og W-135 er immunogene i menneske, medan tilsvarande ikkje er tilfellet for serogruppe B-polysakkarid. Årsaka er truleg at B-polysakkaridet i så stor grad liknar humane glykoprotein at kapselen har låg eller ingen immunogenitet i menneske (11).

Yttermembranen

Yttermembranen er sett saman av ein asymmetrisk dobbeltlaga membran. Det indre laget er samansett av fosfolipid, medan det ytre laget stort sett inneheld lipopolysakkarid (LPS). Yttermembranen har ei rekkje funksjonar og inneheld komponentar (protein, LPS og fosfolipid) som gjer bakterien i stand til å styre samverknad med miljøet ved spesifikt opptak og eksklusjon, oppankring av ytre strukturar og mekanismar avgjerande for organismen sin morfologi og patogenisitet (12).

Proteina i yttermembranen er viktige både for å stabilisere membranstrukturen og for å kontrollere transporten gjennom membranen. Det finst mellom 50 og 100 ulike yttermembranprotein (12), og fire av desse er tilstades i så store mengder at dei vert kalla hovudprotein (PorA, PorB, Rmp og klasse 5-protein) (13). Skilnader mellom stammene i antigene eigenskapar i PorB (serotype), PorA (serosubtype) og LPS (immunotype) danner forutan kapselpolysakkaridet grunnlaget for den serologiske klassifiseringa av meningokokkane. Stammene vert klassifisert slik (13): Serogruppe:serotype:serosubtype:immunotype. Døme på dette er A:4: P1.20,9:L9 (i Afrika) eller B:15:P1.7,16: L3,7,9 (i Noreg).

Førebyggjing

Det er erfart frå dei verst råka landa i meningittbeltet at eit lokalt utbrot det eine året kan resultere i ein omfemnande epidemi dei følgjande to åra. For å motverke dette må ein betre sjukdomsovervakinga og undersøkinga av kliniske stammar. Vidare må ein freiste å hindre vidare spreiding. Kjemoprofylakse vert i liten grad nytta til å motverke sekundærsmitte, då dette er praktisk talt umogleg når ein svært høg andel av befolkninga til ei kvar tid er asymptotiske bærarar av patogene meningokokkar (3). Masseimmunisering med sikre vaksinar som gjev langvarig immunitet i alle aldersgrupper er difor det mest effektive tiltaket for å hindre utbrot (5).

Immunitet mot meningokokksjukdom har nær samanheng med serumnivået av baktericide antistoff mot organismen (11). Vernande immunoglobulinar er tilstades allereie frå fødselen av på grunn av transplacental overføring, men nivået avtek raskt fram til seks månaders alder. Lågast nivå av baktericide antistoff har individet mellom seks og 24 månaders alder, noko som samsvarar med den høge sjukdomsinsidensen i denne aldersgruppa. Fyrst etter denne alderen stig nivået av egne baktericide antistoff vesentleg. Bæring av apatogene meningokokkar og subkliniske infeksjonar med desse samt bæring av normalflorabakterien *Neisseria lactamica* har vist seg å vere viktige for utvikling av immunitet, då dei kan indusere danning av baktericide antistoff som kan kryssreagere med meir virulente stammar.

Polysakkaridvaksiner

Allereie i 1969 vart det vist at polysakkaridvaksiner mot serogruppe A-meningokokkar er immunogene i menneske, og ein oppnådde induksjon av baktericide antistoff i vaksinandsera (11). Serogruppe A-polysakkaridvaksinen syntte seg i fleire kliniske forsøk å vere sikker og immunogen i individ over seks månaders alder. Evna til antistoffrespons stig med alderen frå sju månader til 21 år. Sekundærimmunisering gav boostereffekt hjå born ved sju månaders alder preimmunisert ved tre månaders alder, men ikkje hjå vaksne. 50 µg serogruppe A-polysakkarid injisert subkutant er dosen som vanlegvis vert nytta for å nå eit nivå av antipolysakkaridantistoff som gjev immunologisk vern (11). Det finst i dag ein bivalent polysakkaridbasert vaksine mot serogruppe A- og C-meningokokksjukdom, samt ein kvadrivalent polysakkaridvaksine mot serogruppe A-, C-, Y- og W-135-meningokokksjukdom.

Kor lenge antistoffa og det immunologiske vernet varer, er svært aldersavhengig. For skuleborn og vaksne gjev den bivalente serogruppe A+C-polysakkaridvaksinen vern i minst tre år. Det er dokumentert god korttidseffektivitet (85 – 100 %) for born frå to år og vaksne, men nivået av baktericide antistoff og grad av immunologisk vern minkar raskt dei fyrste 2 – 3 åra etter immunisering hjå born under fire år (5). Polysakkaridvaksinen mot serogruppe A-, C-, Y- og W-135-meningokokksjukdom gjev minst ein firfaldig auke i baktericide antistoff i serum hjå minst 90 % av vaksinandane 3 – 4 veker etter vaksining, og er like sikker som den bivalente vaksinen (11).

Konjugatvaksiner

Meningokokkpolysakkaridet er eit typisk T-celleuavhengig antigen (11). Immunisering med dette medfører difor berre mindre grad av immunoglobulinklasseskift og IgG-produksjon og ikkje noko immunologisk minne. Ei løysing på dette er konjugatvaksiner, der prinsippet er å gjere om polysakkaridet til eit T-celleavhengig antigen ved å konjugere det til eit bærarprotein. Når antigenet vert teke opp, bearbeida og presentert ved hjelp av antigenpresenterande celler, fører dette til aktivering av T-celler, noko som induserer immunrespons med antistoffproduksjon og minneceller. Denne responsen er ikkje aldersavhengig og kan verte indusert i spedborn (14). Medan B-minnecellene som vert danna kjenner att det konjugerte antigenet og vil bli aktivert ved seinare eksponering for antigenet, vil dette ikkje skje med T-minnecellene som kjenner att bærarmolekylet.

Konjugatvaksinar mot serogruppe A- og C-meningokokksjukdom med ein ikkje-toksisk mutant av difteritoksoid (CRM197) som bærerprotein er under utprøving og har vist seg å vere sikre og immunogene (15, 16). Serogruppe C-konjugatvaksinen er allereie innført i Storbritannia (17). Serogruppe A-konjugatvaksinen har derimot vist seg ikkje å medføre nokon signifikant auke i serumnivå av antistoff retta mot serogruppe A-polysakkarid i høve til sera frå born vaksinert med serogruppe A-polysakkaridvaksine. Resultata med denne vaksinen har ikkje vore fullt så lovande som ein hadde venta, og vidare utvikling må truleg til før vaksinen er effektiv (16).

Yttermembranvesikkelvaksiner

Sidan 1974 har serogruppe B-meningokokksjukdom vore ein av dei viktigaste alvorlege infeksjose sjukdommane i Noreg (6). Då det ikkje fanst nokon vaksine mot denne sjukdomen, prioriterte Statens institutt for folkehelse utvikling av ein slik vaksine. Det var allereie vist at ei rekkje ulike komponentar i overflatestrukturen på N meningitidis induserte danning av baktericide antistoff, og ein bestemte seg difor for å freiste å utvikle ein vaksine med så nativ yttermembranantigenmosaikk som mogeleg. Ein utvikla difor ein kompleks vaksine med protein frå ei meningokokkstamme henta frå eit representativt sjukdomsisolat i den norske epidemien, presentert i vesikkelform. Desse strukturane vert kalla yttermembranvesiklar (18).

Etter lovande dyreforsøk sette ein i gang fase I-forsøk i menneske i 1988. Deretter starta ein dobbeltblind effektivitetsstudie med 172 000 skuleungdommar i heile Noreg, der vaksinen vart gjeve som to dosar med eit mellomrom på seks veker. Studien viste at etter 29 månader gav vaksinen immunologisk vern mot serogruppe B-meningokokksjukdom for 57 % av vaksinandane (19). Dei fleste av sjukdomstilfella vart registrert i slutten av forsøksperioden, noko som kan tyde på at graden av vern minka over tid. Seinare forsøk, der vaksinandane vart immunisert med tre dosar, viste at om lag 81 % av desse framleis hadde baktericid aktivitet i serum eitt år etter tredje dose (20). Proteina PorA og Opc var dei yttermembrankomponentane som hovudsakleg induserte baktericide antistoff, men etter tredje dose var det også andre komponentar som medverka.

Det vart i 1994 gjort ein studie i Chile for å samanlikne den norske serogruppe B-vaksinen med ein liknande vaksine utvikla på Cuba med omsyn til baktericid aktivitet i serum mot homologe stammar og mot ein heterolog chilensk epidemisk serogruppe B-meningokokkstamme (21). Resultata viste mellom anna at begge vaksinane i alle aldersgrupper (nyfødde, born og vaksne) gav høg grad av immunologisk vern mot homologe stammar, medan dei i born og nyfødde viste seg å gje låg grad av vern mot heterologe stammar. Den norske vaksinen gav etter tre dosar nær fullstendig serokonversjon (96 – 98 %) mot homolog stamme i alle aldersgrupper. Ein konkluderte med at ingen av vaksinane ville gje tilfredsstillande immunologisk vern mot ein heterolog epidemi, medan ein vaksine laga av ein homolog stamme truleg ville ha vore effektiv i ein slik situasjon også i små born (21).

Diskusjon

Immunisering med polysakkaridvaksiner er i dag det mest effektive tiltaket for å avgrense dei omfemnande epidemiane av serogruppe A-meningokokksjukdom. WHO sin strategi for å motverke epidemiane er overvaking og tidleg førebygging med selektiv massevaksinering ved ein preepidemisk terskel-insidensrate (22). Det er i dag ulike syn på om dette er den beste metoden for å utnytte polysakkaridvaksinen. Somme hevdar at dagens strategi er basert på ei undervurdering av polysakkaridvaksinen sin evne til å kontrollere ein meningokokkepidemi (23). Dei viser til studiar som syner at polysakkaridvaksinen er sikker, effektiv, stabil, induserer baktericide antistoff og kan gje flokkimmunitet ved massevaksinering. Dei hevdar at vaksinen kunne ha hindra mange av dei store epidemiane i meningittbeltet, og tilrår sterkt WHO å massevaksinere folkesetnaden i desse stroka med polysakkaridvaksinen og å inkludere den i rutinevaksinasjonprogramma (23).

Andre har nytta matematiske metodar og data frå ein epidemi i Ghana i 1997 til å modellere terskelinsidensratestrategien i høve til rutineimmunisering med omsyn til kor mange desse kvar for seg vil førebyggje av meningitttilfelle og dødsfall og byrdene desse legg på helsevesenet (24). Studien viste at rutineimmunisering var noko meir effektivt enn terskelverdistrategien dersom ein går ut frå 85 % vaksineringsdekning. Å oppnå dette er truleg vanskeleg, då dekninga for difteri-stivkrampe-kikhoste-vaksinen i regionen varierer mellom 30 % og 70 %.

Polysakkaridvaksinen oppfyller dessutan ikkje WHO sine kriteriar for å bli inkludert i Expanded Programme on Immunization (EPI) på grunn av den relativt kortvarige immuniteten og den manglande immuniteten hjå born under to år (5). Immunisering med polysakkaridvaksinen krev minst fire dosar i dei fem fyrste leveåra, noko som høver dårleg med andre vaksinasjonstidspunkt i EPI (5). Det bør også nemnast at born som på førehand hadde vore vaksinert tre gonger med gruppe A-polysakkaridvaksine, synte lågare respons av baktericide antistoff mot gruppe A-meningokokkar etter ein fjerde dose enn dei som ikkje hadde vore vaksinert på førehand (25). Ein slik svekka immunrespons (hyporespons) har tidligera vore sett for serogruppe C-polysakkaridvaksine. Rutinevaksinasjon krev også særlege tiltak for å fange opp alle individ over fem år.

Terskelinsidensratestrategien har også sine veikskapar, då suksess er avhengig av at rapporteringa av meningitttilfeller er nøyaktig, kjem til riktig tid og inkluderer alle grupper. Tidleg gjenkjenning og erklæring av epidemi er avgjerande, då forseinka start av ei vaksinasjonskampanje vil minske effekten av denne strategien drastisk. Strategien krev også tid til opplæring av vaksinatørar, organisering og gjennomføring av vaksinekampanje samt kapasitet for rask mobilisering av vaksine, personell, utstyr og transport. Trass i dette talar likevel studien for at terskelinsidensratestrategien er den minst kostnadskrevjande og mest praktiske (10).

Dersom ein skal få til ei vesentleg betra førebyggjing enn i dei ovanfor nemnde strategiane, må ein utvikle ein betre vaksine. Det er semje om at polysakkaridvaksinen har sine avgrensingar, og WHO oppmodar difor til utvikling av meningokokkvaksinar som gjev høgt og langvarig sjukdomsvern i alle aldersgrupper (5). Konjugatvaksinar mot serogruppe A- og C-meningokokksjukdom er i dei siste utviklingsstega (5), men resultatata frå utviklinga av konjugatvaksine mot serogruppe A-meningokokksjukdom har ikkje vore fullt så lovande som venta (16) og utviklinga av vaksinar basert på andre prinsipp bør difor intensiverast.

Yttermembranvesikkelvaksinen mot serogruppe B-meningokokksjukdom utvikla ved Statens institutt for folkehelse gjev høge nivå av baktericide antistoff og immunologisk minne mot homolog stamme dersom den vert gjeven i tre dosar. Jamfør resultatata frå den samanliknande studien i Chile vil ein slik vaksine difor truleg vere immunogen og indusere baktericide antistoff også i born under to år.

Med utgangspunkt i den epidemiologiske situasjonen i Afrika i dag har vi ved vaksineavdelinga ved Statens institutt for folkehelse framstilt eksperimentelle yttermembranvesikkelvaksiner frå ein representativ meningokokkstamme frå Mali. I forsøk med mus synte det seg at dei etter vaksining danna høge nivå av antistoff. Desse antistoffa viste seg å vere baktericide mot serogruppe A-meningokokkar frå fleire afrikanske land. Verkar dette på same vis i menneske, kan vi faktisk ha den vaksinen som WHO har etterlyst i fleire tiår for å kunne kontrollere serogruppe A-meningokokkepidemiane i Afrika.

Konklusjon

Meningokokksjukdom er i dag eit stort problem i Afrika, og vert det sannsynlegvis også i framtida. Dei førebyggjande tiltaka ein i dag har til rådles, er ikkje tilstrekkelege for å motverke dei omfemnande og stadig attendevendande epidemiane. Målet er difor å utvikle ein vaksine som gjev langvarig immunitet etter så få dosar som mogeleg i fyrste leveår og som kan integrerast i barnevaksinasjonsprogrammet. Vidare forskning på dette området må prioriterast. Arbeidet med konjugatvaksiner har kome lengst, men resultatata er ikkje så lovande som venta for serogruppe A. Fleire ulike prinsipp for utvikling av ein vaksine har vore freista, men arbeidet med utvikling av andre proteinbaserte vaksinar bør intensiverast.

LITTERATUR

1. Ala'Aldeen D, Griffiths E. Vaccines against meningococcal diseases. Molecular and clinical aspects of bacterial vaccine development. I: Cartwright K, red. Meningococcal disease. London: John Wiley & Sons, 1995: 1 – 39.
2. World Health Organization. Epidemic meningococcal disease. WHO Fact Sheet No. 105. Genève: WHO, 1998.

3. Caugant DA, Høiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 323 – 30.
4. Crowe BA, Wall RA, Kusecek B, Neumann B, Olyhoek T, Abdillahi H et al. Clonal and variable properties of *Neisseria meningitidis* isolated from cases and carriers during and after an epidemic in the Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1991; 163: 686 – 700.
5. World Health Organization. Group A and C meningococcal vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 36: 297 – 303.
6. Lystad A, Aasen S. The epidemiology of meningococcal disease in Norway 1975 – 91. *NIPH Ann* 1991; 14: 57 – 64.
7. Achtman M. Epidemic spread and antigenic variability of *Neisseria meningitidis*. *Trends Microbiol* 1995; 5: 186 – 92.
8. Achtman M, Kusecek B, Morelli G, Eickmann K, Wang JF, Crowe B et al. A comparison of the variable antigens expressed by clone IV-1 and subgroup III of *Neisseria meningitidis* serogroup A. *J Infect Dis* 1992; 165: 53 – 68.
9. Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* 1998; 106: 505 – 25.
10. Peltola H. Emergency or routine vaccination against meningococcal disease in Africa? *Lancet* 2000; 335: 3.
11. Frasch CE. Meningococcal vaccines: past, present and future. *Meningococcal disease. I: Cartwright K, red. Meningococcal disease. London: John Wiley & Sons, 1995: 245 – 83.*
12. Hancock REW. Bacterial outer membranes: evolving concepts. Specific structures provide gram-negative bacteria with several unique advantages. *ASM News* 1991; 57: 175 – 82.
13. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985; 4: 504 – 10.
14. Goldblatt D. Recent developments in bacterial conjugate vaccines. *J Med Microbiol* 1998; 47: 563 – 7.
15. Constantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992; 10: 691 – 8.
16. Fairley CK, Begg N, Borrow R, Fox AJ, Jones DM, Cartwright K. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. *J Infect Dis* 1996; 174: 1360 – 3.
17. Chief Medical Officer, Chief Nursing Officer, Chief Pharmaceutical officer. Introduction of immunisation against Group C meningococcal infection.

London: Department of Health, 1999.

18. Fredriksen JH, Rosenqvist E, Wedege E, Bryn K, Bjune G, Frøholm LO et al. Production, characterization and control of MenB-vaccine "FOLKEHELSE": an outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease. *NIPH Ann* 1991; 14: 67 – 79.
19. Bjune G, Grønnesby JK, Høiby EA, Closs O, Nøkleby H. Results of an efficacy trial with an outer membrane vesicle vaccine against systemic serogroup B meningococcal disease in Norway. *NIPH Ann* 1991; 14: 125 – 30.
20. Fuglesang JE, Høiby EA, Holst J, Rosenqvist E, Nøkleby H. Increased and longer-lasting immune responses to the Norwegian meningococcal group B OMV vaccine in teenagers with a three-dose compared to a two-dose regimen. Eleventh international pathogenic Neisseria conference. Nassif X, Quentin-Millet M-J, Taha M-K, red. Paris: EDK, 1998: 174.
21. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer membrane protein meningococcal vaccines. A randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 1999; 281: 1520 – 7.
22. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines. 2nd edition. WHO/EMC/BAC/98.3. Genève: WHO, 1997.
23. Robbins JB, Towne DW, Gotschlich EC, Schneerson R. "Love's labours lost": failure to implement mass vaccination against group A meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1997; 350: 880 – 2.
24. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, Tetteh C, Bugri S, Perkins BA et al. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 2000; 355: 30 – 3.
25. MacLennan J, Obaro S, Deeks J, Williams D, Pais L, Carlone G et al. Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood. *Vaccine* 1999; 17: 3086 – 93.

Publisert: 10. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juni 2026.