

Tradiční nebo konjugované vakcíny proti meningokokovému nákazám?

RNDr. Marek Petráš

Dnes jsou k očkování proti meningokokovému nákazám k dispozici nejen původní polysacharidové vakcíny, ale i nové konjugované vakcíny. Protože oba typy vakcín mají své místo na trhu, vzniká otázka, kdy a kterou vakcínu použít. Důležitým hlediskem výběru vakcíny je požadovaná spolehlivost získané ochrany po daném očkování, která závisí především na věku očkované osoby.
Klíčová slova: vakcinace, meningokok, vakcíny.

TRADITIONAL OR CONJUGATED VACCINES AGAINST MENINGOCOCCAL INFECTIONS?

Currently, not only original polysaccharide vaccines but also new conjugated vaccines are available for use against meningococcal infections. Since both types have their place in the market, the question is raised as to when to use which vaccine. A major selection criterion is the required reliability of protection after a particular vaccine, which is largely dependent upon the age of the person vaccinated.
Key words: vaccination, meningococcus, vaccines.

Vakcíny

Očkování proti meningokokovému nákazám způsobenými bakteriemi *Neisseria meningitidis* skupin A a C, případně i skupin Y a W135, se provádí již několik desítek let. V Evropě se k tomuto očkování používá zpravidla dvousložková vakcína obsahující vakcinační antigeny vůči meningokokům skupiny A a C. Mimo to se ve zbytku světa alternativně očkuje i čtyřsložkovou vakcínou obsahující všechny čtyři vakcinační antigeny uvedených meningokoků.

Účinnou vakcinační složku představují vysocí čistěné izolované polysacharidy, které jsou součástí membránového bakteriálního pouzdra meningokoků a které jsou dostatečně imunogenní zejména u osob s vyváženým imunitním systémem, což bývají obvykle osoby starší dvou let. Znamená to, že imunitní systém musí umět přijmout tzv. T-independentní imunogen (tj. polysacharidové antigeny), a správně ho prezentovat B buňkám tak, aby došlo k rozvoji imunitní odpovědi. Imunitní systém dětí mladších dvou let však nemusí ještě tuto schopnost mít. To je důvodem pro indikační omezení těchto tradičních vakcín. V jedné vakcinační dávce bývá zhruba 50 µg antigenního polysacharidu zastupujícího danou skupinu meningokoka.

Omezení tradičních polysacharidových vakcín překonaly dnešní konjugované vakcíny. V Evropě dnes nejpoužívanější vakcína zejména pro celoplošné očkování je konjugovaná monovakcína vůči meningokokům skupiny C. Ve světě jsou dnes už k dispozici i konjugované čtyřvalentní případně dvouvalentní vakcíny v období původních tradičních vakcín.

Konjugované vakcíny proti meningokokovému nákazám skupiny C obsahují oligosacharid pouzdra meningokoka (v množství zhruba 10 µg na jednu vakcinační dávku), analogicky jako v tradiční vakcíně. Jeho T-independentní charakter je překonán konjugací (neboli vazbou) na proteinový neimunogenní nosič, který vtiskne původnímu oligosacharidu „novou“ schopnost zapojit do imunitní odpovědi i T buňky, tj. změni původní imunogen na T-dependentní imunogen, který dokáže přes T buňky správně prezentovat antigen B buňkám. Stávající konjugované vakcíny používají jako konjugační protein buď geneticky upravený difterický anatoxin, tzv. CRM197 (v množství 12,5–25 µg na jednu vakcinační dávku) nebo běžný tetanický anatoxin (v množství 10–20 µg na jednu vakcinační dávku).

Mimo to tradiční i konjugované vakcíny obvykle jako tzv. antigenní dávkovač použí-

vají minerální nosič v podobě hydroxidu nebo fosforečnanu hlinitého. Kvůli zajištění dobré stability se vakcíny lyofilizují (vysuší), tzn. před aplikací se nejprve rekonstituují ve vhodném rozpouštědle (dodávaném spolu s vakcínou).

Běžně komerčně používané vakcíny proti meningokokovému nákazám nechrání vůči hojně se vyskytujícím nákazám vyvolaných meningokoky skupiny B. Ukázalo se totiž, že kapsulární polysacharidy těchto meningokoků na rozdíl od zbývajících skupin obsahují polynuraminovou kyselinu, kterou lidský imunitní systém není schopen rozlišit jako cizorodou látku, a proto se takový antigen nechová jako imunogen a vyvolává (pokud vůbec) jen velmi slabou imunitní odpověď.

Naopak jako zajímavým a dostatečně imunogenním je vnější membránový protein (OMP) a jeho částečně vnější membránový váček (OMV). Vakcíny založené na OMP/OMV indukují sérové baktericidní protilátky podobně jako ostatní vakcíny vůči meningokokům. Navíc specifické proteiny membránového váčku, vytvářející jeho pórovitost, se označují jako tzv. poriny a vykazují zvýšenou schopnost tvorby imunitní odpovědi. Ty pak tvoří ne-li hlavní, pak alespoň významnou část stávajících a experimentálních vakcín vůči meningokokům skupiny B.

Na rozdíl od současných komerčních vakcín vůči meningokokům ostatních skupin, obsahuje tento typ vakcín proteinovou vakcinační složku, která je bohužel geneticky závislá na lokální populaci, ve které meningokok skupiny B přezívá. To znesnadňuje možnost přípravy obecné celosvětově dostupné vakcíny. I přes takovéto omezení první významné úspěchy vakcína přinesla na Kubě a posléze i v Evropě (Norsko nebo Holandsko) či Austrálii (Nový Zéland). Jistou univerzálnost chtějí výrobci dosáhnout kombinací několika populačně geneticky odlišných OMV (dosud existuje experimentální vakcína složená až z 9 geneticky odlišných membránových proteinů). Zda takový postup vývoje vakcíny přinese kýžený výsledek, je zatím velmi nejisté. Mimo to však existuje nový experimentální přístup, který vedl ke konstrukci vakcíny na bázi OMP/OMV z nativního kmene meningokoka skupiny B, který byl získán geneticky nebo kultivací na myších buňkách. Díky jeho genetické nezátíženosti na lidské populaci, vakcína z něj připravená indukovala na zvířatech imunitní odpověď s rozsáhlou heterologní schopností neutralizovat více než 100 geneticky odlišných kmenů meningokoka skupiny B.

Protektivní mez protilátek

Protektivní účinek očkování proti meningokokovým nákazám zajišťují baktericidní protilátky. K měření imunogenity meningokokových vakcín se používají zpravidla dvě laboratorní metody: ELISA se srovnáním vůči standardnímu séru a titrační metoda stanovující sérovou baktericidní aktivitu (SBA), jako schopnost séra usmrtit bakterie *N. meningitidis* v přítomnosti komplementu. Je-li komplement přítomen v séru, pak SBA titry ≥ 4 jsou již považované za protektivní, což koreluje s absolutní hladinou protilátek $\geq 2 \mu\text{g/ml}$, které lze měřit pomocí metody ELISA. Tato korelace je však podmíněna vhodnou soupravou této metody (ne všechny testy ELISA totiž dokážou stanovit výhradně protektivní protilátky).

Některé práce vycházejí z vyššího ředění, které považují za spolehlivější protektivní titr protilátek, tj. SBA ≥ 8 . Protektivní hladina baktericidních protilátek ≥ 8 nebo případně ≥ 4 platí pro všechny skupiny těchto meningokoků. Někdy se sérokonverze stanovuje dvojnásobným nárůstem protilátek stanovených různými technikami, před a po očkování. Takováto sérokonverze však nemusí odpovídat séroprotekcí.

Imunogenita a klinická účinnost

Tradiční polysacharidové vakcíny vůči meningokokovým nákazám skupiny A i C nedosahují požadované obecné imunitní odpovědi u většiny dětí mladších 2 let. I přesto studie ukázaly, že i tyto vakcíny je možné v nouzové situaci pro očkování malých dětí použít. Jsou-li očkované jednou dávkou polysacharidové vakcíny vůči meningokoku skupiny A nebo C, ve 30–50 % případů se může vytvořit dostatečně protektivní hladina baktericidních protilátek, avšak ty nepřetrvávají dlouho a do několika měsíců klesnou pod protektivní mez. S věkem roste síla imunitní odpovědi stejně jako její schopnost perzistovat déle než jen několik měsíců (4, 16, 19, 20, 26, 36).

Bohužel očekávaná séroprotektce u dětí starších 2 let se dosahuje jen mezi 40–70 % ve věkové skupině 2–6 let a to zhruba jeden měsíc po očkování (4, 8, 12, 30, 33). Kromě toho rychle klesá a již po 1 roce přetrvává jen u několika málo procent očkovaných dětí. Navíc krátkodobější a snížená imunitní odpověď je častěji pozorována po očkování s tradiční vakcínou vůči meningokokům skupiny C než skupiny A. Zjištěná séroprotektčnost očkovaných dětí však

nemusí vždy korespondovat s klinickou re-spektive protektivní účinností tohoto očkování. Významným faktorem, který ovlivňuje protektivní účinnost, je kolektivní imunita a reaktivace imunologické paměti zvyšující účinnost tohoto očkování.

Také očkování starších věkových kategorií nezajišťuje spolehlivou ochranu všem očkovaným, i když je imunitní odpověď nejen delší, ale i silnější. S věkem roste jak její perzistence, tak robustnost. Zdá se, že nejlepších imunogenních výsledků, a tedy i klinické účinnosti dosahuje toto očkování ve věkové skupině nad 15 let. Přestože baktericidní protilátky asi po 1 měsíci po očkování mají relativně rychlý pokles, bylo zjištěno, že přetrvávají ve vyšších hladinách než před očkováním ještě dalších 10 let. Tyto poznatky vedly k doporučení očkovat tradičními vakcínami přednostně starší děti (někdy spíše dospívající) a dospělé.

Tento nedostatek tradičních vakcín nahradily v posledních deseti letech nové konjugované vakcíny. Díky tomu se postupně objevují v pravidelném plošném očkování dětí v různých státech světa. Očkování s konjugovanými

vakcínami vůči meningokokům skupiny C dosahují požadované vysoké séroprotektce vyšší než 95 %. Očkování malých dětí, tj. mladších 12 měsíců, však vyžaduje podání více než jedné dávky vakcíny. Schéma se skládá ze 2 dávek podaných v intervalu 1–2 měsíců. U dětí starších 1 roku stejně jako dospělých osob je očkování s jednou dávkou dostatečně ochranné. Takovéto očkování je nejen vysoce imunogenní, ale rovněž splňuje podmínku nekolidálního přetrvávání imunitní odpovědi. Je tedy vhodné pro získání ochrany vůči meningokokovým nákazám skupiny C nejen u malých dětí, ale i dospělých osob.

Protektivní účinnost kombinované tradiční vakcíny vůči meningokokům skupiny A a C dosahovala po 2 měsících po očkování amerických odvedenců 87–88 % a 91 % u italských odvedenců po 12 měsících po očkování. Podobné výsledky potvrdilo i sledování výskytu těchto nákaz po jednoleté masivní imunizaci španělských dětí a dospívajících ve věku 2–19 let, kdy očkování proti meningokokům skupiny C dosahovalo až 94 % účinnost. Naopak případová studie u amerických dětí až mladých dospělých ve věku 2–29 let zaznamenala jen 59 % účinnost.

Nižší protektivní účinnost byla vždy obecně dosažena u mladších dětí. Např. v Brazílii bylo zjištěno, že po 17 měsících po očkování dětí ve věku 6–36 měsíců nebyl potvrzen statisticky významný rozdíl mezi očkovánými a neočkovánými dětmi, zatímco u podskupiny dětí ve věku 24–36 měsíců dosahovala klinická účinnost 67 %. Polysacharidová vakcína vůči séro skupině C se klinicky ukázala jako neúčinná u dětí mladších 2 let a v jiné studii tato vakcína dosáhla alespoň 52 % účinnost u dětí ve věku 2–3 let po 17 měsících po očkování. V Quebecu byla během 90. let minulého století očkována místní populace s téměř 2 milióny dávkami polysacharidové vakcíny. Zde byla odhadována protektivní účinnost na 79 % u dětí a mladých dospělých osob po 5 letech. Během prvních 2 let po očkování se protektce vůči meningokokovým nákazám skupiny C odhadovala na 65 %, zatímco další následující 3 roky nebyla protektce žádná. Klinická účinnost vakcíny je silně závislá na věku očkovance: 83 % účinnost ve věku 15–20 let, 75 % ve věku 10–14 let a 41 % ve věku 2–9 let. Protektce nebyla prokázána u dětí mladších 2 let, všech 8 případů tohoto onemocnění se totiž objevilo u očkováných dětí.

Tyto výsledky jednoznačně prokazují nedostatečnou protektivní účinnost tohoto očkování u dětí mladších 2 let, slabou účinnost u dětí ve věku 2–3 let a relativně krátkodobou účinnost ochrany vůči séro skupině C po očkování jak s dvousložkovou, tak čtyřsložkovou tradiční polysacharidovou vakcínou, zejména u dětí mladších 10 let.

Během epidemie meningokokových nákaz skupiny A v Africe byla protektivní účinnost polysacharidové vakcíny vůči séro skupině A stanovena na 87 %. Ačkoli tyto vakcíny indukují protektci vůči séro skupině A, která přetrvává minimálně 3 roky u dětí ve školních letech nebo u dospělých, účinnost této vakcíny se během 3 let může u dětí mladších 5 let významně snížit. V jedné studii se účinnost snížila z původních více než 90 % až na méně než 10 % během 3 let po očkování dětí mladších 4 let. Účinnost byla stanovena na 67 % po dobu 1 roku po očkování dětí mladších 4 let.

Údaje plynoucí ze zkušenosti 6letého celoplošného očkování ve Velké Británii s konjugovanou vakcínou proti meningokokovým nákazám skupiny C potvrdily požadovanou protektivní účinnost této vakcíny. Úspěchem bylo dramatické snížení incidence tohoto onemocnění ve skupině do 25 let, které se z let před očkováním (883 případů v roce 1989/99) snížilo o 97 % (pouze 30 případů v roce 2005/2006).

Účinnost je vyšší než 90 %, a to v celé skupině očkováných ve věku 5 měsíců až 25 let. Podle posledních údajů tato klinická protektivní účinnost dosahuje během prvního roku po očkování zhruba 95 %, zatímco po více než jednom roce po očkování zhruba 90 %.

Vytváří se nejen přímá ochrana po očkování, ale vzniká mimo jiné i kolektivní imunita, díky níž se snižuje riziko přenosu a expozice meningokoků skupiny C na neočkové osoby, tj. děti mladších 3 měsíců a osoby starší 25 let. Očkování navíc snižuje i počet potenciálních bacilonosičů.

Přetrvávání ochrany

Očkování proti meningokokovým nákazám vede k tvorbě nejen přímé ochrany zprostředkované specifickými baktericidními protilátkami, ale rovněž i k tvorbě imunologické paměti. Ta je však tradičními polysacharidovými vakcínami velmi omezená a dokonce se považuje za neadekvátní pro stimulaci protektivních protilátek po expozici infekce.

V důsledku přesmyku z T-independentního antigenu na T-dependentní v konjugované

vakcíně, je naopak konjugovaná vakcína schopna velmi dobře indukovat i imunologickou paměť. Její tvorba byla ověřena simulací expozice antigenu, tj. podáním jedné dávky polysacharidové vakcíny. Již do 5 dní po této zkoušce byla u původně očkováných osob prokázána obnova vysokých hladin baktericidních protilátek.

Platnost očkování s tradiční vakcínou dosahuje maximálně 3 let, ale v závislosti na věku očkovance je někdy vhodnější opakovat očkování v kratších intervalech (po 1–2 letech). Naopak očkování s konjugovanou vakcínou bez ohledu na věku potvrdilo přetrvávání baktericidních (protektivních) protilátek po dobu 3–5 let.

Mechanismus obnovy baktericidních protilátek z imunologické paměti po expozici antigenu je sice rychlý a dostaví se u většiny očkováných dětí či dospělých do 5 dní, ale hladiny požadovaných protilátek jsou v této době pod protektivní mezí. To by se mohlo klinicky ukázat za nedostatečné v ochraně vůči meningokokům, jejichž inkubační doba onemocnění se pohybuje v rozmezí 1–6 dní. Ve státech, kde se očkuje plošně, potřeba posilující dávky konjugované vakcíny není požadována, neboť zde funguje spolehlivý princip kolektivní ochrany (tj. riziko expozice se významně snižuje). Naopak ve státech (jako v ČR), kde se očkují jen dobrovolníci, by tato skutečnost mohla hrát roli. I přesto že žádný z výrobců těchto vakcín neuvádí potřebu podávání posilující (booster) dávky, je možné postupovat tak, že pokud bylo provedeno očkování před více než 5 lety a v blízkém okolí se vyskytl případ tohoto onemocnění, je vhodnější obnovit nebo pojistit ochranu podáním nové dávky vakcíny. Bylo-li by očkování provedeno před více než 10 lety, pak je vhodnější ho opakovat a to zejména tehdy, pokud je osoba mladší 25 let. Tento obezřetný postup zajistí spolehlivou ochranu jedinců vnímavých k meningokokovým nákazám skupiny C.

RNDr. Marek Petráš

Za Návsi 2450/11, 160 00 Praha 10
email: petras@vakciny.net

Literatura

- Amato Neto V, Finger H, Gotschlich EC, et al. Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in Brazilian preschool children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1974; 16: 149–153.
- Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, et al. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970; 282: 417–420.
- Biselli R, Casapolo I, D'Amelio R, et al. Antibody response to meningococcal polysaccharides A and C in patients with complement defects. *Scand J Immunol* 1993; 37: 644–650.
- Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB, et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 28: 79–85.
- Bramley JC, Hall T, Finn A, et al. Safety and immunogenicity of three lots of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered at 2, 3 and 4 months of age. *Vaccine* 2001; 19: 2924–2931.
- Campagne G, Garba A, Fabre P, et al. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 144–150.
- Campbell H, N Andrews, M Ramsay, E Miller; Immunisation Department, HPA Centre for Infections; R Mallard, R Borrow, S Gray. Meningococcal Reference Unit, Manchester Medical Microbiology Partnership. „Impact of the meningococcal c conjugate vaccination programme in England“; summary surveillance report from the immunisation department health protection agency centre for infections, June 2006.
- Ceasay SJ, Allen SJ, Menon A, et al. Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J Infect Dis* 1993; 167: 1212–1216.
- De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *JAMA* 2001; 285: 177–181.
- De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, et al. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996; 74: 407–411.
- 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* 2000; 19: 1232–1238.
- Espin Rios I, Garcia-Fulgueiras A, Navarro Alonso JA, et al. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000; 18: 2656–2660.
- Fairley CK, Begg N, Borrow R, et al. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. *J Infect Dis* 1996; 174: 1360–1363.
- Gheesling LL, Carlone GM, Pais LB, et al. Multicenter comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzymelinked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1475–1482.
- Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969–1970. *Bull WHO* 1971; 45: 279–282.
- Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, et al. Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and C *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1977; 136: suppl S31–5.
- Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, et al. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis* 1979; 140: 690–697.
- Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129: 1307–1326.
- Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC, et al. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human infants. *J Infect Dis* 1973; 128: 769–776.
- Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC. Immunogenicity of the group A and group C meningococcal polysaccharides in children. *J Infect Dis* 1972; 125: 509–519.
- Granoff DM, Maslanka SE, Carlone, et al. A modified enzymelinked immunosorbent assay for measurement of antibody responses to meningococcal C polysaccharide that correlate with bactericidal responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 479–485.
- Käyhty H, Karanko V, Peltola H, et al. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A *Neisseria meningitidis* followed for three years in infants and children. *J Infect Dis* 1980; 142: 861–868.
- Koeberling O, Seubert A, Granoff DM. Bactericidal antibody responses elicited by a meningococcal outer membrane vesicle vaccine with overexpressed factor h-binding protein and genetically attenuated endotoxin. *J Infect Dis*. 2008 Jul 15; 198(2): 262–270.
- LCDC. Guidelines for control of meningococcal disease. Canadian Consensus Conference on meningococcal disease. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 1825–1839.
- Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, et al. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. *Pediatrics* 1977; 60: 673–680.
- Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 275: 1499–1503.
- MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, et al. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685–1689.
- MacLennan J, Obaro S, Deeks J, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183: 97–104.
- 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: 2795–2801.
- Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, et al. The Multilaboratory Study Group. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 156–167.
- Maslanka SE, Tappero JW, Plikaytis BD, et al. Age-dependent *Neisseria meningitidis* serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine. *Infect Immun* 1998; 66: 2453–2459.
- Mehlhorn AJ, Balcer HE, Sucher BJ. Update on prevention of meningococcal disease: focus on tetravalent meningococcal conjugate vaccine. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr; 40(4): 666–673. Epub 2006 Mar 7. Review.
- Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C, et al. Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in British Columbian children and adolescents. *J Infect Dis* 1996; 173: 1009–1013.
- National Advisory Committee on Immunization. Meningococcal vaccine. In: Canadian immunization guide. 5th edition. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1998: 125–129. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. No. H49-8/1998E.)
- Peltola H, Käyhty H, Kuronen T, et al. Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age. Adverse reactions and immunogenicity related to endotoxin content and molecular weight of the polysaccharide. *J Pediatr* 1978; 92: 818–822.
- Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; 55: 347–366.
- Pinner RW, Onyango F, Perkins BA et al. The Kenya/Centers for Disease Control Meningitis Study Group. Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. *J Infect Dis* 1992; 166: 359–364.
- Poolman JT. Development of a meningococcal vaccine. *Infect Agents Dis*. 1995 Mar; 4(1): 13–28. Review.
- Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarek EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195–196.
- Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, et al. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985; 2: 114–118.
- Rosenstein N, Levine O, Taylor JP, et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279: 435–439.
- Salleras L, Dominguez A, Prats G. Control of serogroup C meningococcal meningitis by mass vaccination in Catalonia (Spain). *Vaccine* 1999; 17(Suppl 3): S56–60.
- Sierra G, V. G., H. C. C. Campa, I. L. Garcia, P. F. Sotolongo, P. L. Izquierdo, N. M. Valcarcel, G. V. Casanueva, M. S. Baro, C.F. Leguen, C. R. Rodriguez, and M. H. Terry. 1991. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-MENGOC-BCR against disease caused by serogroup B *Neisseria meningitidis*, p. 129–134. In M. Atchman, et al. (ed.), *Neisseria* 1990. Walter de Gruyter, Berlin.
- Snape MD, Kelly DF, Salt P, Green S, Snowden C, Diggle L, Borkowski A, Yu LM, Moxon ER, Pollard AJ. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 1; 43(11): 1387–1394.
- Taunay AE, de Glavao PA, de Moraes JA, et al. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccines in preschool children: results after 11 months in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Res* 1974; 8: 429.
- Tsai TF, Borrow R, Gnehm HE, Vaudaux B, Heining U, Desgrandchamps D, Aebi C, Balmer P, Pedersen RD, Fritzell B, Siegrist CA. Early appearance of bactericidal antibodies after polysaccharide challenge of toddlers primed with a group C meningococcal conjugate vaccine: what is its role in the maintenance of protection? *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Aug; 13(8): 854–861.
- Twumasi PA Jr, 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: 632–638.
- Van der Ley P, van der Biezen J, Poolman JT. Construction of *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the *porA* gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 1995 Mar; 13(4): 401–407.
- Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. *J Infect Dis* 1994; 169: 847–852.