



Folkhälsomyndigheten

Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion

Pre- och postexpositionsprofylax med vaccin och antibiotika



Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion

Pre- och postexpositionsprofylax med vaccin och antibiotika

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2016.

Artikelnummer: 16123

ISBN 978-91-7603-746-1 (pdf)

Förord

Invasiv meningokockinfektion är en allvarlig sjukdom och tillhör de anmälningspliktiga sjukdomarna. Sverige har en förhållandevis låg incidens av meningokocksjukdom – cirka 60 fall anmäls årligen.

Varje gång ett sjukdomsfall inträffar måste behandlande läkare, vid behov i samråd med lokalt ansvarig smittskyddsläkare, ta ställning till förebyggande åtgärder för personer i den sjukes närmaste omgivning. Vissa grupper i befolkningen har en ökad risk för att insjukna i invasiv meningokocksjukdom.

De här rekommendationerna gäller förebyggande åtgärder kring fall av invasiv meningokocksjukdom och till riskgrupper, och med dem vänder sig Folkhälsomyndigheten till berörda huvudmän, läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal. Rekommendationerna är en revidering av Socialstyrelsens tidigare utgivna ”Rekommendationer för profylax kring fall av invasiv meningokockinfektion” (Artikelnr 2008-130-10). Bland annat har rekommendationerna om valet av vaccin uppdaterats, eftersom nya meningokockvacciner har tillkommit, och rekommendationerna om vilka riskgrupper som bör vaccineras.

Rekommendationerna har utarbetats av en arbetsgrupp bestående av vaccinsakkunnig Ingrid Uhnö och epidemiolog Tiia Lepp på Folkhälsomyndigheten, professor emeritus Per Olcén och docent Hans Fredlund, Universitetssjukhuset Örebro. I den slutliga utformningen av rekommendationen har enhetschef Ann Lindstrand och avdelningschef Anders Tegnell deltagit.

Folkhälsomyndigheten

Anders Tegnell

Avdelningschef, avdelningen för epidemiologi och utvärdering.

Innehåll

Förkortningar och ordlista	8
Sammanfattning	9
Summary	11
Inledning	13
I. Rekommendationer för postexpositionsprofylax kring sjukdomsfall.....	14
Åtgärder	14
Ytterligare information	16
Smittskyddslagen och anmälan	16
II. Rekommendationer om preexpositionsprofylax med vaccin för riskgrupper	17
Riskgrupper	18
Allmänt vaccinationsprogram	20
III. Bakgrund till rekommendationerna	21
Bakterien	21
Klinisk bild	21
Diagnostik	22
Smittsamhet	22
Naturligt immunsvär	23
Vaccin-inducerat immunsvär	23
Epidemiologi – sjukdomsbörda.....	24
Vacciner	27
Evidensgrund för rekommendationerna	33
Referenser	40

Förkortningar och ordlista

Aspleni	Avsaknad av mjälte eller mjältfunktion
A, B, C, W, Y	Meningokockgrupper
C1–C8	Komplementfaktorer
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRM197	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> -mutant
CVID	Common variable immunodeficiency
DIC	Disseminated intravasal coagulation
DNA	Deoxyribonukleinsyra
DT	Difteritoxoid
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FetA	Ett ytermembranprotein
NHBA, NadA, fHbp	Immunogena proteiner i vaccin mot grupp B meningokocker; NHBA-fusionsprotein (heparinbindande Neisseria-antigen), NadA (Neisseria adhesin A) och fHbp-fusionsprotein (faktor H-bindande protein).
GMT	Geometrisk medeltiter
KI	Konfidensintervall
MAC	Membranattackerande komplex
MATS	Meningococcal antigen typing system
MLST	Multilokus sekvenstypning
MSM	Män som har sex med män
OMV	Outer membrane vesicles, blåsor av ytermembranet
Petekier	Små punktformade hudblödningar
PorA	Ytermembranprotein hos meningokocker
SBA	Serum bactericidal assay
TT	Tetanustoxoid
WHO	World Health Organization

Sammanfattning

Invasiv meningokockinfektion är en akut insättande sjukdom som kan orsaka sepsis (blodförgiftning) och/eller meningit (hjärnhinneinflammation) med risk för allvarliga komplikationer och dödlig utgång. Meningokockbakterien klassificeras i flera grupper baserad på kapseltyp. Smittspridningen sker huvudsakligen med sekret från svalg och luftvägar och förutsätter nära kontakt. Skydd mot meningokocksjukdom innefattar såväl pre- som postexpositionsprofylax.

I samband med ett sjukdomsfall av invasiv meningokockinfektion måste läkare ta ställning till förebyggande åtgärder, bl.a. skärpt uppmärksamhet och antibiotikaprofylax för personer i den sjukes närmaste omgivning.

Grupper i befolkningen med specifika underliggande sjukdomstillstånd har en ökad risk för att insjukna i invasiv meningokocksjukdom. Vaccination av dessa grupper rekommenderas för att minska risken för insjuknade. Dessutom bör personer som har ökad risk att exponeras för meningokocker såsom viss laboratoriepersonal och resenärer som ska vistas i områden med pågående smittspridning erbjudas vaccination.

Folkhälsomyndigheten har tagit fram uppdaterade rekommendationer för postexpositionsprofylax till närkontakter i samband med fall av invasiv meningokockinfektion samt för vaccination av definierade riskgrupper. De sammanfattas i tabellerna nedan.

Rekommendationer om åtgärder vid invasiva meningokockfall

Skärpt uppmärksamhet	Rekommenderas alltid för omgivningen såsom familjen, förskola, militärer eller flyktingar på samma förläggning, ungdomar på internat, läger och liknande. Gäller kliniska symtom såsom övre luftvägsbesvär, halsont, feber, huvudvärk, diarré och kräkningar ("maginfluensa") eller utslag, speciellt med petekier. Skärpt uppmärksamhet gäller framför allt de första dagarna, risken för sekundärfall sjunker sedan successivt under 4 veckor.
Antibiotikaprofylax	Rekommenderas alltid för närkontakter såsom medlemmar av samma hushåll, salivkontakter, förskolegrupp, ungdomar eller militärer som delat sovrum på läger och liknande. Ges snarast och senast inom 2 veckor. Ciprofloxacin rekommenderas i första hand, alternativt rifampicin vid allergi mot ciprofloxacin. För gravida är ceftriaxon förstahandsval.
Vaccination	Rekommenderas vid två eller flera fall i en väl definierad grupp av individer. Valet av vaccin anpassas till meningokockgruppen.
Samhälleliga åtgärder	Sällan aktuellt men rekommenderas vid större utbrott. Åtgärder inkluderar att tillfälligt stänga förskolor, skolor, nöjeslokaler etc. Initieras alltid av smittskyddsläkaren.

Vaccinationsrekommendationer för riskgrupper

Riskgrupp	ACWY-konjugatvaccin	B-proteinvaccin
Personer med aspleni och hypospleni	Två doser	Två doser
Personer med allvarlig komplementdefekt	Två doser	Två doser
Personer som behandlas med vissa biologiska läkemedel med hämmande effekt på komplementsystemet	Två doser	Två doser
Personer med immunbristsjukdomar	Individuell värdering. Ges ej rutinmässigt Två doser	Individuell värdering. Ges ej rutinmässigt Två doser

Övriga grupper där vaccination kan vara aktuellt. Val av vaccin är beroende av aktuell smittrisk.

Grupp	ACWY-konjugatvaccin	B-proteinvaccin
Resande till områden med pågående smittspridning	En dos	Två doser
Pilgrimer till Saudiarabien (krävs för inresan)	En dos	Inte aktuellt
Studenter till vissa universitet i utlandet (krävs intyg)	En dos	Två doser
För laboratoriepersonal ska arbetsgivaren bedöma risken och vid behov erbjuda vaccination	En dos	Två doser

Summary

Recommendations for prevention of invasive meningococcal disease

Invasive meningococcal disease often has an acute onset with sepsis and/or meningitis with risk of serious complications and death. Meningococcal bacteria are classified into different serogroups based on the structure of the polysaccharide capsule. The disease is mainly spread by droplet aerosol or respiratory secretions and requires close contact for transmission. Preventive measures against meningococcal disease includes both pre- and post-exposure prophylaxis.

When a person has been diagnosed with invasive meningococcal disease, a physician needs to consider preventative measures for close contacts including raised awareness of clinical symptoms and antibiotic chemoprophylaxis.

Groups within the general population with certain underlying medical conditions have an increased risk for invasive meningococcal disease. Vaccination is recommended for these groups in order to decrease the risk of disease. In addition, other groups with increased risk such as certain laboratory personnel and travelers to areas with ongoing transmission should be offered vaccination.

The Public Health Agency of Sweden has produced updated recommendation for post-exposure prophylaxis for individuals in close contact with patients with invasive meningococcal disease as well as vaccination of defined risk groups. These recommendations are summarised in the tables below.

Recommended measures for persons exposed to meningococcal disease

Increased awareness	Increased awareness with regard to clinical symptoms such as upper respiratory symptoms, sore throat, fever, headache, diarrhoea and vomiting or rash, especially with petechiae, is always recommended for individuals in close contact with a patient with meningococcal disease, such as family, preschool groups, military personnel or refugees sharing accommodations, and youth sharing bedrooms in a boarding school, camp or similar situations. Increased awareness is most important during the first days, the risk of secondary cases decreases gradually during the subsequent 4 weeks.
Antibiotic chemoprophylaxis	Always recommended for individuals in close contact with a patient. Antibiotics should be given as soon as possible and no later than within 2 weeks. Ciprofloxacin is the first drug of choice, alternatively rifampicin in people allergic to ciprofloxacin. For pregnant women ceftriaxon is recommended.
Vaccination	Recommended if two or more cases have been diagnosed in a well-defined group of individuals. The choice of vaccine depends on the disease-causing group of meningococcus.
Societal measures	Rarely indicated, but is recommended for large outbreaks. Preventive measures include temporary closure of preschools, schools, entertainment venues, etc. Such measures are always initiated by the County Medical Officer.

Vaccination recommendations for risk groups

Risk group	MenACWY conjugate vaccine	MenB protein vaccine
Persons with asplenia or hyposplenism	Two doses	Two doses
Persons with deficiencies in the complement component system	Two doses	Two doses
Persons undergoing treatment with certain biological medicinal products that inhibit the activation of the complement system	Two doses	Two doses
Persons with immunodeficiency disorders	Individual evaluation. Not for routine use Two doses	Individual evaluation. Not for routine use Two doses

Other groups where vaccination may be needed. The choice of vaccine depends on the current risk of infection.

Group	MenACWY conjugate vaccine	MenB protein vaccine
Travelers to areas with ongoing transmission	One dose	Two doses
Pilgrims traveling to Saudi Arabia (required for entry)	One dose	Not applicable
Students to certain universities abroad (certificate required)	One dose	Two doses
For laboratory personnel the employer should assess the risk and offer vaccination as required.	One dose	Two doses

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Inledning

Invasiv meningokockinfektion är en akut insättande sjukdom som kan orsaka sepsis (blodförgiftning) och/eller meningit (hjärnhinneinflammation) med risk för allvarliga komplikationer och dödlig utgång. Meningokocker finns normalt i svalget och de övre luftvägarna och många är friska bärare utan att bli sjuka. Bärarfrekvensen är normalt under 10 procent men kring sjukdomsfall är den vanligen betydligt högre. Smittspridningen sker huvudsakligen med sekret från svalg och luftvägar och förutsätter nära kontakt. Skydd mot meningokocksjukdom innefattar såväl pre- som postexpositionsprofylax.

Rekommendationerna är uppbyggda enligt nedan:

- **Postexpositionsprofylax (I)** omfattar akuta förebyggande åtgärder för att skydda närläkter, dvs. individer som kan ha utsatts för smitta av meningokocker. I första hand gäller det skärpt uppmärksamhet på eventuella kliniska symtom hos individer i omgivningen. Den som haft kontakt med den insjuknade kan bli aktuell för antibiotikaprofylax. Om två eller fler personer har insjuknat kan man överväga vaccinationsprofylax till den grupp där sjukdomsfallen förekommit, efter samråd med den lokalt ansvariga smittskyddsläkaren. Detaljerade rekommendationer ges i del I.
- **Preexpositionsprofylax (II)** innebär att vaccination mot meningokocker ges i förebyggande syfte utan något samband med sjukdomsfall. I Sverige är sjukdomsincidensen låg i en internationell jämförelse. Därför har vi hittills inte infört meningokockvaccination i det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige. Preexpositionsprofylax kan däremot bli aktuell för vissa specificerade riskgrupper och vid resor till områden med hög förekomst av invasiv meningokocksjukdom, eller till länder som föreskriver vaccination. Detaljerade rekommendationer ges i del II.
- **Bakgrundsinformation och evidensgrund (III)** avseende meningokocker och deras klinik behandlas i del III, tillsammans med epidemiologi, profylax och tillgängliga vacciner samt den vetenskapliga evidensen för de aktuella rekommendationerna 2016.

I. Rekommendationer för post-expositionsprofylax kring sjukdomsfall

Åtgärder

När det gäller postexpositionsprofylax rekommenderar Folkhälsomyndigheten fyra åtgärder nedan.

Åtgärder vid invasiva meningokockfall

Skärpt uppmärksamhet	Rekommenderas alltid
Antibiotikaprofylax	Rekommenderas alltid för vissa närkontakter
Vaccination	Rekommenderas vid två eller flera fall i en väl definierad grupp av individer
Samhälleliga åtgärder	Sällan aktuellt men indicerat vid utbrott. Initieras av smittskyddsläkare

Skärpt uppmärksamhet

Man ska alltid vara uppmärksam på kliniska symtom och tecken som kan tyda på begynnande meningokocksjukdom hos personer i den sjukes omgivning. Sådana tidiga symtom kan vara bl.a. övre luftvägsbesvär, halsont, feber, ”influensaliknande” symtom, huvudvärk, diarré och kräkningar (”maginfluensa”) eller utslag, speciellt med petekier. Den behandlande läkaren ska informera kontakterna i omgivningen så att misstänkta fall snabbt kan komma till undersökning, eventuell provtagning och behandling. Den ökade risken är störst under de första dagarna. Därefter sjunker risken successivt men kvarstår i upp till fyra veckor.

Antibiotikaprofylax

Målsättningen är att förhindra smittspridning och sjukdomsfall i den sjukes närhet. Antibiotikaprofylax ges till medlemmarna i samma hushåll och till så kallade ”salivkontakter”, t.ex. mun-till-mun återupplivning, kyssar, druckit ur samma flaska. Profylax kan också övervägas vid sjukdomsfall inom andra grupper med ökad risk för sekundärfall, exempelvis barn i samma förskolegrupp, militärer eller flyktingar på samma förläggning och ungdomar som delar sovrum på internat, läger och liknande. Vidare kan profylax övervägas för personal som har nära kontakt med barn i t.ex. en förskolegrupp. Detta gäller också för närkontakter efter längre flyg- och bussresor. Däremot rekommenderas inte antibiotikaprofylax till klasskamrater i skolan vid enstaka sjukdomsfall, eller till sjukvårdspersonal, utom när mun mot mun-andning har utförts. Om fler än ett fall av invasiv meningokocksjukdom har inträffat, t.ex. på en skola eller en förläggning, kan mer omfattande antibiotikaprofylax övervägas efter kontakt med en smittskyddsläkare eller infektionsspecialist.

Eftersom risken för sekundärfall är störst i nära anslutning till primärfallets insjuknande är det viktigt att eventuell antibiotikaproylax ges snarast, helst inom något dygn men senast inom två veckor. Om möjligt ska den ges samtidigt till alla aktuella personer.

Odling från svalg eller nasofarynx före antibiotikaproylax tas inte rutinmässigt utan enbart vid riktad frågeställning och i samråd med smittskyddsläkaren. Man ska inte vänta på svar på eventuella odlingar från kontakter. Svaret saknar betydelse när det gäller att ta ställning till antibiotikaproylax vid sporadiska fall. En sådan odling kan däremot vara värdefull för att få en bild av den epidemiologiska situationen, vilket kan övervägas i speciella situationer.

Antibiotikaval

Ciprofloxacin är för närvarande det antibiotikum som rekommenderas i första hand. En engångsdos avlägsnar effektivt meningokocker från svalg och övre luftvägar.

Dosering:

- Vuxna och barn över 20 kg: 500 mg x 1 x I.
- Barn under 20 kg: 250 mg eller 20 mg/kg x 1 x I.

Ciprofloxacin bör inte ges till gravida kvinnor.

Rifampicin kan användas vid överkänslighet för ciprofloxacin.

Dosering:

- Äldre barn och vuxna: 600 mg x 2 x II.
- Barn 1 mån–12 år: 10 mg/kg x 2 x II.
- Barn yngre än 1 månad: 5 mg/kg x 2 x II.

Rifampicin bör inte ges till gravida kvinnor.

Ceftriaxon är förstahandsval av antibiotikaproylax till gravida

Dosering:

- 250 mg som engångsdos im eller iv.

Vaccination

Vaccination blir aktuell först när det i en väl definierad grupp av individer har inträffat två eller flera sjukdomsfall som orsakats av meningokocker av samma grupp (A, B, C, W eller Y). Vaccination bör då erbjudas till närtkontakter och personer i den definierade gruppen där sjukdomsfallen förekommit, t.ex. barn på en förskoleavdelning eller i en skolklass, boende på en förläggning eller deltagare på ett läger. Vaccination bör påbörjas först efter samråd med smittskyddsläkare. Det dröjer 2 veckor innan skyddseffekten uppnås.

Samhälleliga åtgärder

Det är mycket ovanligt att mer omfattande samhälleliga åtgärder behövs. Vid större utbrott kan man dock överväga åtgärder såsom att tillfälligt stänga förskolor, skolor

och nöjeslokaler och att ställa in idrottsarrangemang etc. Sådana beslut fattas på initiativ av smittskyddsläkaren.

Ytterligare information

Den ansvariga läkaren rekommenderas att kontakta landstingets eller regionens smittskyddsläkare eller infektionsklinik för att få ytterligare vägledning inför ställningstagande till antibiotikaproylax, eventuell vaccination eller andra smittskyddsåtgärder vid meningokocksjukdom. Referenslaboratoriet för patogena *Neisseria* (Universitetssjukhuset Örebro) kan också ha ytterligare information om bakterien baserat på resultat av karakterisering med olika diagnostiska tester (t.ex. grupp och typ) och antibiotikakänslighet, samt hjälpa till med diagnostik och karaktärisering med genetiska tester på provmaterial där odlingar har visat negativt svar.

Smittskyddslagen och anmälan

Invasiv meningokockinfektion är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen (2004:168), vilket innebär att den behandlande läkaren omgående skriftligt ska anmäla varje inträffat fall till smittskyddsläkaren och till Folkhälsomyndigheten. Före denna formella anmälan bör läkaren snarast ha tagit telefonkontakt med smittskyddsläkaren. Odlingsfynd av meningokocker i svalg eller nasofarynx hos personer utan invasiv sjukdom anmäls inte.

II. Rekommendationer om preexpositionsprofylax med vaccin för riskgrupper

Vaccinationsrekommendationer för riskgrupper

Riskgrupp	ACWY-konjugatvaccin	B-proteinvaccin
Personer med aspleni och hypospleni	Två doser	Två doser
Personer med allvarlig komplementdefekt	Två doser	Två doser
Personer som behandlas med vissa biologiska läkemedel med effekt på komplementsystemet	Två doser	Två doser
Personer med immunbristsjukdomar	Individuell värdering, ges ej rutinmässigt Två doser	Individuell värdering, ges ej rutinmässigt Två doser

Övriga grupper där vaccination kan vara aktuellt. Val av vaccin är beroende av aktuell smittrisk.

Grupp	ACWY-konjugatvaccin	B-proteinvaccin
Resande till områden med pågående smittspridning	En dos	Två doser
Pilgrimer till Saudiarabien (krävs för inresan)	En dos	Inte aktuellt
Studenter till vissa universitet i utlandet (krävs intyg)	En dos	Två doser
För laboratoriepersonal ska arbetsgivaren bedöma risken och vid behov erbjuda vaccination	En dos	Två doser

Riskgrupper

Personer med aspleni och hypospleni

Splenektomerade patienter och patienter med funktionellt nedsatt mjältfunktion (t.ex. sicklecellsanemi) har en ökad risk för invasiva infektioner av kapselförsedda bakterier, främst pneumokocker. Eftersom meningokockerna är kapselförsedda rekommenderas, av teoretiska skäl, vaccination mot meningokocker. Data från en studie visar att primärimmunisering med ACWY-konjugatvaccin med två doser behövs för att uppnå skyddande antikropps nivåer hos patienter utan fungerande mjälte. Rekommendationen är att ge doserna med två månaders intervall. För grupp B-proteinvaccin saknas data om immunogenicitet hos denna patientgrupp men även här rekommenderas två doser, liksom för friska individer.

Personer med allvarlig komplementdefekt

Personer med genetiska defekter i komplementsystemet har en ökad risk för invasiv meningokocksjukdom med alla grupper av meningokocker, inte enbart de grupper (A, B, C, W, Y) som vanligen ger infektioner hos för övrigt friska personer. Personer med en komplementdefekt löper också risk för att insjukna i invasiv meningokocksjukdom flera gånger, vilket inte ses hos immunologiskt friska personer. Risken för meningokockinfektion är 5 000–10 000 gånger större än hos friska personer. Detta gäller för personer med brist på C3, defekter i sena komplementkomponenter (C5–C9) och defekter i den alternativa vägens aktivering (properdin, faktor D, faktor H). Dessa personer rekommenderas vaccination mot grupperna ACWY med konjugatvaccin givet i två vaccindoser med minst två månaders intervall. För grupp B-proteinvaccin saknas data om immunogenicitet hos dessa patientgrupper, men rekommendationen är att ge två doser, liksom för friska individer.

Personer med enbart defekter i den s.k. lektinvägens aktivering har inte entydigt visats ha en ökad sjuklighet i meningokockinfektion.

Personer som behandlas

med biologiska läkemedel med effekt på komplementsystemet

Bland biologiska läkemedel med specifikt hämmande effekter på komplementsystemet finns eculizumab (Soliris) som binder specifikt till komplementkomponenten C5 och förhindrar aktiveringen av MAC-komplexet. På grund av läkemedlets verkningsmekanism finns en ökad risk för invasiv meningokockinfektion, och fall av allvarlig eller livshotande meningokockinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med Soliris. I produktresumén anges att alla patienter ska vaccineras minst 2 veckor innan de får Soliris för att minska risken för infektion. Vaccination rekommenderas mot såväl grupperna ACWY som grupp B och med två doser med minst två månaders intervall.

Personer med immunbristsjukdomar

Det är oklart om hivinfektion är en riskfaktor för invasiv meningokocksjukdom. Hivinfektion drabbar nämligen primärt den cellförmedlade immuniteten, ett system som inte har huvudrollen i försvaret mot kapselbärande bakterier inklusive meningokocker. Rapporter om fall och sekundärfall bland hivpositiva män som har sex med män (MSM) kan oftast förklaras av risksituationer med salivkontakt och närbkontakt under familjelika förhållanden. Generell preexpositionsprofylax av hivpositiva och MSM bedöms inte vara indicerad. Rekommendationen är i stället att göra en individuell bedömning av risksituationen.

För andra immundefekter, t.ex. primär immunbrist såsom IgG-subklassbrist, IgA-brist och variabel immunbrist (CVID), saknas dokumentation om ökad risk för meningokocksjukdom. IgG-brist innebär teoretiskt en ökad risk som dock torde vara eliminerad genom behandling med IgG-substitution.

Individer med IgA-brist har inte rapporterats ha någon översjuklighet i meningokocksjukdom.

Resande till riskområden

I vissa fall kan resenärer behöva profylax mot meningokockinfektion:

a) Resenärer till områden med högre risk att drabbas av meningokockinfektion

Den som ska resa till endemiska områden där utbrott av sjukdomen förekommer kan behöva vaccination mot meningokocker. Det är viktigt att den ansvariga vaccinatören inhämtar aktuell information om epidemiläget och prevalens av meningokockgrupper från lokala smittskyddsorganisationer, och kompletterar det med internationella data (t.ex. från WHO, ECDC och CDC). Risken för att smittas beror på resans karaktär, varaktighet och på typen och graden av kontakt med lokalbefolkningen. Vid indikation för vaccination rekommenderas i regel ACWY-konjugatvaccin, men vid utbrott av grupp B-meningokocker rekommenderas proteinvaccin som täcker in denna grupp.

b) Resor med krav på meningokockvaccination

Meningokockvaccination är obligatorisk för pilgrimer som ska resa till Saudiarabien. I början av 2000-talet förekom utbrott med invasiv meningokocksjukdom (grupp A och W) bland pilgrimer i samband med vallfärden Hajj, men sedan krav på meningokockvaccination (ACWY-vaccin) infördes har inga utbrott rapporterats. Resenärer måste visa upp ett intyg om vaccination som ska ha utförts mellan 10 dagar och 8 år före ankomsten till Saudiarabien. Det ska framgå av intyget vilket vaccin som givits.

Några skolor och universitet i utlandet (t.ex. i Storbritannien och USA) kräver intyg om att studenter är vaccinerade mot bl.a. meningokocksjukdom. Detaljer lämnas av respektive lärosäte och rekommendationen är att följa dessa.

Laboratoriepersonal

Det finns rapporter om att personal på laboratorier som systematiskt arbetar med renodlade kliniska patientisolat och referensstammar av meningokocker har blivit smittade. Det är arbetsgivarens ansvar att bedöma risksituationen för laboratoriepersonal och vid behov erbjuda vaccination mot grupperna ABCWY.

Allmänt vaccinationsprogram

Eftersom incidensen av invasiv meningokocksjukdom är låg i Sverige (0,5-0,8 fall per 100 000 invånare), har det inte varit aktuellt att utreda införande av vaccination mot meningokocker i det nationella vaccinationsprogrammet. Detta är i linje med WHO som rekommenderar allmänna vaccinationsprogram till länder med en incidens över 2 fall per 100 000 invånare och år (1).

III. Bakgrund till rekommendationerna

Neisseria meningitidis som kan ge invasiv meningokockinfektion är en globalt spridd humanpatogen bakterie. Epidemiologin och gruppfordelningen varierar mellan världsdelar och länder och kan förändras snabbt. Både incidensen och åldersfordelningen av sjukdomsfallen varierar mellan olika länder (2). Detta gör att olika länder har olika rekommendationer för såväl pre- som postexpositionsprofylax.

Nedan beskrivs bakgrunden till de svenska rekommendationerna.

Bakterien

Meningokocker (*Neisseria meningitidis*) är gramnegativa diplokker. Det finns drygt 10 olika grupper baserat på en serologisk eller genetisk bestämning av kapselpolysackarider, varav grupp A, B och C är de vanligaste sjukdomsalstrarna hos för övrigt friska individer. Sedan 1970-talet har de flesta fynden i Sverige gällt grupp B och C. Grupp Y och W kan dock också ge sjukdom hos för övrigt friska personer och dessa grupper blir vissa år mer vanligt förekommande. Andra grupper ger sällan invasiv sjukdom. Genom olikheter i yttermembranproteiner kan meningokocker även indelas i mer än 15 typer och 100 subtyper, så vid flera sjukdomsfall går det att avgöra om det är en spridning av en och samma meningokockstam eller inte. En annan indelningsgrund görs med DNA sekvensering där sekvenstyp 11, klonalt komplex 11, som förkortas ST-11 (cc11), är vanlig inom flera olika meningokockgrupper och ses i flera olika länder.

Meningokockerna är vanligen känsliga för de antibiotika som rekommenderas att användas som profylax. Globalt har man funnit isolat med nedsatt känslighet mot penicillin eller ciprofloxacin, men endast enstaka sådana har rapporterats i Sverige.

Klinisk bild

Invasiv meningokocksjukdom är en allvarlig infektion som vanligen ger meningit eller svår sepsis eller en kombination av dessa. Sjukdomen kan utvecklas snabbt och ge en allvarlig sjukdomsbild inom några få timmar. Symtomen är initialt ofta ospecifika med feber och frossa, huvudvärk, illamående och kräkningar. I omkring hälften av meningitfallen uppträder små blödningar (petekier) i huden som kan vara tecken på sepsis. Sepsis kan i sin tur medföra chock, koagulationsrubbnings med större hudblödningar (eckyloser) och multiorgansvikt. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) kan uppträda. Tidigt insatt behandling är avgörande för prognosen.

Omkring 5–10 procent av de behandlade dör, ofta tidigt i förloppet på grund av den snabba sjukdomsutvecklingen. Effektiv behandling hinner då inte alltid sättas in i tid. Cirka 10–20 procent av patienterna får komplikationer såsom dövhet eller neurologiska skador eller cirkulationssvikt som kan orsaka gangrän främst i extremiteter.

Flera andra mindre allvarliga sjukdomsbilder av meningokocksjukdom är också beskrivna såsom pneumoni (främst orsakad av grupp Y och hos äldre personer) och septisk artrit. En ovanligare sjukdomsbild är den så kallade benigna meningokockemin, en lindrig akut övergående febril men ofta recidiverande sjukdom med hudutslag utan andra symtom.

Diagnostik

Specifik diagnostik av meningokocker bygger vanligen på att bakterien har isolerats från normalt sterila lokaler (blod, likvor, ledvätska och andra punktat). Förutom odling används nukleinsyrabaserade tester men med sådana går det inte att göra en bred bestämning av antibiotikakänsligheten. Vissa delar av karaktäriseringen kan dock genomföras från nukleinbaserade tester.

I efterförloppet av sjukdomen kan även serologisk metodik användas för att fastställa diagnosen.

Typning av meningokockfynd med genetiska metoder (t.ex. MLST, helgenomsekvensering) gör att epidemiologin kan följas och visa om flera sjukdomsfall orsakas av en och samma meningokockstam eller inte. Sådan typning, liksom en bred antibiotikaresistensbestämning, sker vid referenslaboratoriet vid Universitetssjukhuset Örebro (3).

Smittsamhet

Människan är enda värden för meningokocker och bakterierna förekommer i svalget och de övre luftvägarna. Bärarfrekvensen varierar med ålder (högst i åldern 15–25 år), kön och epidemiologisk situation. I Sverige är normalt under 10 procent av befolkningen bärare, men i omgivningen kring ett sjukdomsfall är frekvensen ofta högre. Bärarskapets längd varierar från ett par till flera månader. De allra flesta som blir koloniserade med meningokocker utvecklar ingen sjukdom, men de blir däremot immuna. En naturlig immunitet byggs troligen också upp av kontakt med icke-invasiva *Neisseria*-arter och andra bakterier med korsreagerande antigener.

Smittspridningen sker huvudsakligen med sekret från svalg och luftvägar och förutsätter nära kontakt. Därmed är det mycket liten risk att sjukvårdspersonal blir smittad genom att vårda en patient med meningokocksjukdom, och risken torde upphöra så snart en adekvat antibiotikabehandling av patienten har verkat i något dygn.

Inkubationstiden är vanligen kort, två till tre dygn. Någon övre gräns är inte känd.

Under vårvintern rapporteras ofta något fler sjukdomsfall än under andra tider på året. Sekundärfall kan förekomma hos personer som tillhör samma hushåll som den sjuke eller som har haft salivkontakt med personen. Detta är dock ovanligt i Sverige. Sekundärfall kan också inträffa i andra grupper som äter och sover tillsammans i en familjeliknande situation. Risken för sekundärfall är störst under

de första dagarna efter en persons insjuknande. Den ökade risken minskar efter hand och kvarstår i upp till fyra veckor.

Naturligt immunsvär

Specifika antikroppar och ett funktionellt komplementsystem anses avgörande för att uppnå god immunitet mot meningokockinfektion. Nyfödda är oftast skyddade via maternella IgG-antikroppar, men mottagligheten för infektion ökar i takt med att dessa passivt överförda antikroppar bryts ned. Incidensen av meningokocksjukdom är som högst i åldern 6 månader till 2 år då nivåerna av antikroppar är som lägst (4). Därefter ökar antikropps nivåerna eftersom immunsystemet stimuleras av bakterier i tarmfloran och av meningokocker och besläktade arter i nasofarynx och svalg (5). Det är inte alla som utvecklar en naturlig immunitet och denna immunitet kan variera mot olika meningokockgrupper. Smittrisen ökar under specifika förhållanden som innebär tät samvaro mellan individer, och en ökad förekomst av meningokocksjukdom kan ses hos tonåringar och unga vuxna.

Baktericida antikroppar skyddar mot infektion genom att interagera med komplementsystemet. Antikropparna som bundit till bakterieytan aktiverar komplement i blodet så att det bildas ett terminalt komplementkomplex (MAC-komplex) som kan oskadliggöra bakterierna. Komplementsystemet kan aktiveras på tre sätt: på klassisk väg (antikroppar binder sig till komplementfaktor C1), på alternativ väg (direkt aktivering) eller via lektin (meningokockbakterier binder sig till mannosbindande lektin). Individer som saknar komplement kan inte bilda MAC-komplexet och vid infektion har de hög risk att få livshotande meningokocksjukdom (6).

Opsoniserande antikroppar är också viktiga för skyddet (6, 7). Dessa antikroppar hjälper granulocyter att fagocytera och oskadliggöra meningokockbakterierna.

Antikroppar på slemhinnorna i övre luftvägarna anses även bidra till skyddet mot invasiv meningokocksjukdom (8).

Vaccin-inducerat immunsvär

Meningokockvacciner verkar genom att inducera baktericida antikroppar som mäts med en test kallad Serum Bactericidal Assay (SBA) (9). Det är en funktionell test som innefattar tillsats av komplement (serum eller plasma från kanin [r] eller human [h]) och meningokockbakterier till patientserum. En hSBA-titer på > 4 (humankomplement) har visats korrelera till skydd och används som ett immunologiskt korrelerat till skydd. I kliniska studier beräknas därför andelen som uppnår en hSBA-titer ≥ 4 som mått på vaccineffekt, alternativt andelen med ≥ 4 gångers ökning av hSBA-titer efter vaccinering. Vid användning av kaninkomplement anses en rSBA-titer ≥ 128 som skyddande nivå, men för grupp C anges en rSBA-titer ≥ 8 korrelera till skydd (10). I kliniska studier mäts vanligen också geometrisk medeltiter (GMT) hos de vaccinerade.

Studier har visat att det är viktigt att upprätthålla cirkulerande antikroppar i blodet för att få skydd mot sjukdomen, och därför är det ofta nödvändigt med påfyllnadsdoser av meningokockvacciner (11-13). Invasiva meningokocker kan invadera slemhinnan snabbt, inom ett par dagar, och immunsvaret via det immunologiska minnet är inte tillräckligt snabbt för att förhindra infektion (12).

Epidemiologi – sjukdomsbörda

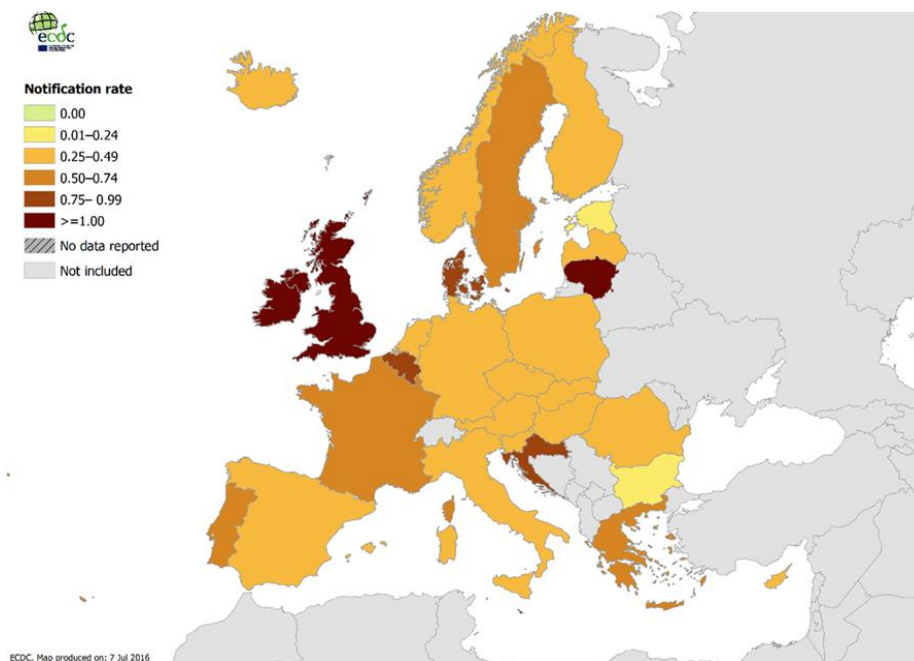
Meningokocksjukdom i världen

Epidemiologin av invasiv meningokocksjukdom skiljer sig mellan olika regioner och länder vad det gäller både förekomst och grupp fördelning. Epidemisk spridning förekommer i länder söder om Sahara (incidens 10–1 000 fall per 100 000 invånare och år). Flera afrikanska länder har dock genomfört omfattande vaccinationsinsatser med god effekt, så situationen har förändrats under senare år (14). I Europa och Nordamerika ligger incidensen på 0,3–4 fall per 100 000 invånare och år. Under 1990-talet hade dock flera europeiska länder utbrott och ökning av antalet fall orsakade av grupp C, men sedan dess har vaccination mot grupp C-bakterier införts i nationella vaccinationsprogram och sjukdomsincidensen har minskat betydligt i dessa länder.

År 2014 var incidensen i olika EU-länder 0,2–4,5 fall per 100 000 invånare och år (Figur 1).¹ Serogrupp- och åldersfördelningen varierar också, men generellt har grupp B dominerat i Europa efter introduktionen av vaccination mot grupp C i nationella vaccinationsprogram i ett flertal länder. Sjukdomsförekomsten är högst bland barn under 1 år. I Storbritannien har under de senaste åren sjukdomsfallen orsakade av grupp Y och W ökat bland barn och ungdomar, och därför har man infört tonårsvaccination med ACWY-konjugatvaccin. Storbritannien har även som första land infört spädbarnsvaccination mot grupp B (15).

¹ <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>

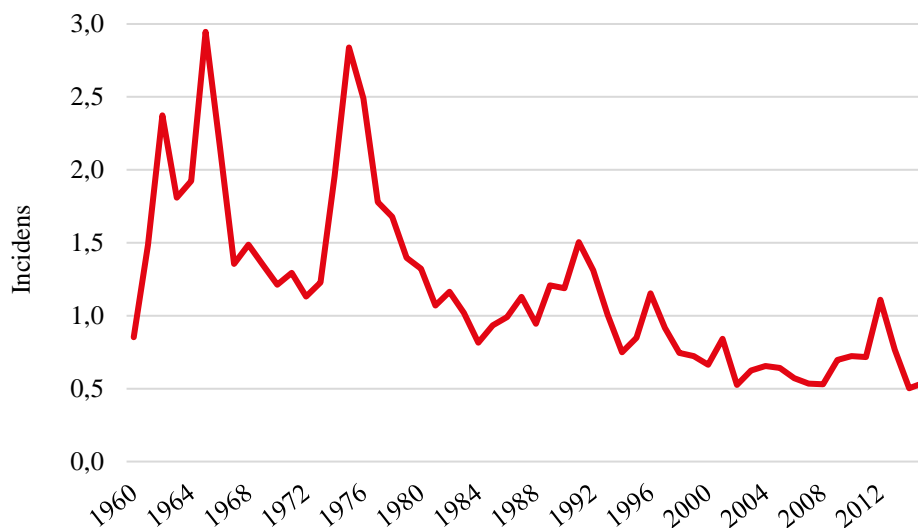
Figur 1. Incidens av invasiv meningokockinfektion i EU-länder 2014. ECDC



Meningokocksjukdom i Sverige

Incidensen av invasiv meningokockinfektion har minskat i Sverige under åren och varit relativt låg sedan 1980-talet (Figur 2). Naturliga fluktuationer med toppar vart 10–15:e år har förekommit men trenden är sjunkande.

Figur 2. Incidens av invasiv meningokockinfektion i Sverige 1960–2015.



Under 2006–2015 var incidensen 0,5–0,8 fall per 100 00 invånare förutom 2012 då man noterade en tillfällig ökning till 1,1 fall per 100 000 invånare, vilket berodde

på en ökning av grupp Y (Figur 3). Dödligheten i sjukdomen har i genomsnitt varit 8,5 procent under den senaste tioårsperioden. Vissa år har kluster med som mest tre sammankopplade fall rapporterats.

Antal rapporterade fall och incidens av invasiv meningokockinfektion i Sverige 2006–2015

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Antal fall	52	49	49	65	68	68	106	74	49	53
Incidens	0,6	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7	1,1	0,8	0,5	0,5

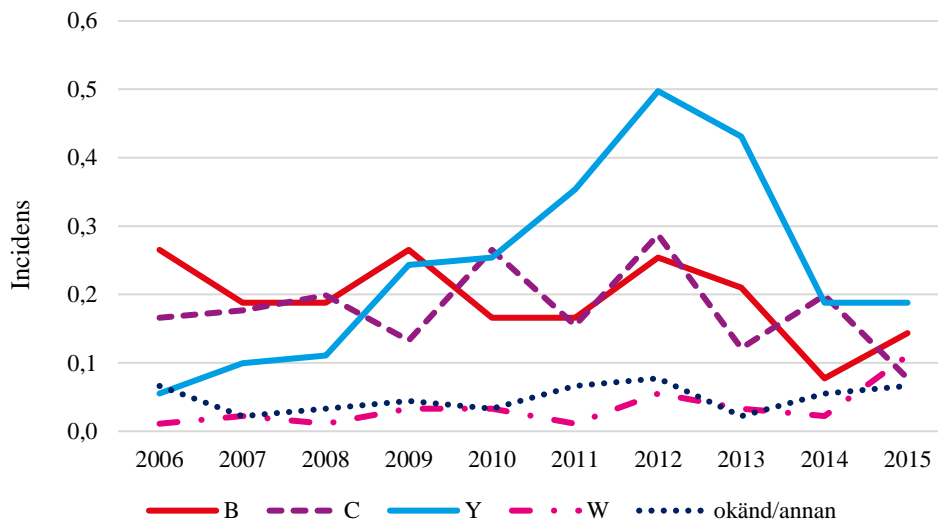
Den högsta incidensen ses bland barn under 1 år följt av åldersgruppen 15–19 år. Under åren 2012–2013 ökade dock incidensen bland personer över 80 år, och 2012–2015 var medianåldern bland fallen högre än tidigare år: 49–59 år jämfört med 20–29 år under perioden 2006–2011. Högre medianålder bland fallen var kopplad till ökat antal fall orsakade av grupp Y.

Incidens per åldersgrupp. Invasiv meningokockinfektion 2006–2015

Ålder	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
< 1	1,9	5,6	1,8	5,4	0,9	4,5	0,9	1,8	3,5	0,9
1–4	1,5	1,0	0,7	0,5	0,0	1,8	2,2	0,9	0,6	1,1
5–9	1,5	0,4	0,2	0,4	0,0	0,4	0,4	0,2	0,2	0,0
10–14	0,4	0,9	0,4	1,0	1,6	0,6	0,8	0,2	0,2	0,2
15–19	1,3	1,6	1,9	2,3	2,7	2,5	2,8	1,7	0,6	1,9
20–24	0,7	0,7	1,2	1,0	0,6	0,6	0,8	0,4	0,6	0,0
25–29	0,7	0,4	0,2	0,3	0,9	0,3	0,5	0,5	0,3	0,0
30–39	0,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2
40–49	0,4	0,1	0,2	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,1	0,3
50–59	0,4	0,1	0,3	0,3	0,4	0,5	1,0	0,6	0,4	0,2
60–69	0,2	0,3	0,4	0,5	0,8	0,3	1,3	1,4	0,4	0,8
70–79	0,6	0,5	0,6	1,2	1,3	1,1	1,6	1,4	1,2	1,2
80–	0,2	0,8	0,8	0,8	0,6	1,2	3,3	2,0	1,4	1,6

Serogrupperfördelningen bland fallen har ändrat sig över tid. Före 2007 var de flesta fall orsakade av grupp B och C, men 2007–2012 ökade grupp Y-infektionerna årligen så att ca 50 procent av fallen var av denna grupp 2011–2013. Under 2015 sågs även en ökning av fall orsakade av grupp W-meningokocker, från 2–5 procent till 19 procent av alla fall.

Figur 3. Incidens per grupp. Invasiv meningokockinfektion 2006–2015



Olika grupper av meningokocker ger främst sjukdom i olika åldersgrupper; grupp Y är den vanligaste hos personer över 70 år medan grupp B är den vanligaste hos barn under 1 år. Andelen sjukdomsfall som är orsakade av grupp B har dock minskat bland barn sedan 2010. Bland tonåringar har fördelningen mellan grupp B, C och Y varit jämn under de senaste åren, men tidigare dominerade grupp C i den åldersgruppen.

Vacciner

Polysackaridvacciner

De första meningokockvaccinerna kom redan på 1960-talet och var baserade på renad kapselpolysackarid från grupp A- och C-bakterier. Senare utvecklades tetravalenta polysackaridvacciner mot grupp ACWY-meningokocker. Dessa vacciner fungerar dock inte hos barn yngre än 2 år och har ingen effekt på bärarskap av bakterier i nasofarynx och svalg (16). Polysackaridvaccin mot meningokocker fasades ut under 2000-talet till förmån för konjugerade vacciner och marknadsförs inte längre i Sverige.

Konjugatvacciner

Tillgängliga meningokockvacciner mot grupp C och mot grupper A, C, W, Y är så kallade konjugatvacciner där kapselpolysackariden är kopplad till ett bärarprotein. Både tetanustoxid (TT), difteritoxid (DT) och en mutant av difteritoxid (CRM197) används som bärarprotein. Genom denna koppling uppnås ett effektivt immunsvår också hos barn under 2 år och ett immunologiskt minne induceras genom att T-cellerna aktiveras. Konjugatvaccinerna kan reducera kolonisering av meningokockbakterierna i nasofarynx och svalg och därmed ge en indirekt effekt (flockeffekt) som förhindrar smittspridning i omgivningen och i samhället.

Proteinvacciner

En ny typ av meningokockvaccin har utvecklats mot grupp B, eftersom dess kapselpolysackarid är dåligt immunogen i människa och det finns viss risk för korsreaktivitet med humana kolhydratantigen och potentiell utveckling av autoimmuna tillstånd. Dessa vacciner är i stället baserade på subkapsulära komponenter och är primärt designade för att skydda mot grupp B-sjukdom. Det första tetravalenta vaccinet, Bexsero, godkändes år 2013.

Proteinvaccinerna är godkända i EU-procedurer och gemensamt är att godkännandet baseras på immunologiska korrelat. Det saknas således kontrollerade randomiserade effektstudier. Vaccinets effektivitet har utvärderats i studier som utförts efter godkännandet.

I tabellen på nästa sida sammanfattas de olika typer av meningokockvacciner som finns tillgängliga i Sverige år 2016, med indikation och dosering.

Godkända meningokockvacciner i Sverige 2016

	Men C konjugat (NeisVac-C)	Men ACWY-CRM konjugat (Menveo)	Men ACWY-TT konjugat (Nimenrix)	Men B proteinvaccin (Bexsero)
Innehåll	Men C polysackarid konjugerat till tetanustoxoid (TT) adsorberad till Al-hydroxid	Men A, C, W, Y oligosackarid konjugerat till C. diphtheriae CRM197.	Men A, C, W, Y polysackarid konjugerat till tetanustoxoid (TT)	Yttre membranblåsor (OMV) och tre proteiner (NHBA, NadA och fHbp) från grupp B-stammar
Godkänd	2001	2010	2012	2013
Åldersindikation	Barn från 2 mån ålder, ungdomar och vuxna	Barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna	Barn från 12 mån ålder, ungdomar och vuxna	Barn från 2 mån ålder, ungdomar och vuxna
Dosering	Barn från 1 år och vuxna: engångsdos Barn 2–4 mån: 2 doser (2 mån intervall) + booster vid 12–13 mån Barn 5–12 mån: 1 dos + booster med ett intervall på minst 6 månader	Barn från 2 år och vuxna: engångsdos	Barn från 1 år och vuxna: engångsdos	Barn från 2 år och vuxna: 2 doser med 1–2 mån intervall Barn 2–5 mån: 3 doser minst 1 mån intervall + booster vid 12–15 mån Barn 6–11 mån: 2 doser (2 mån intervall) + booster andra levnadsåret Barn 12–23 mån: 2 doser (2 mån intervall) + booster med 12–23 mån intervall
Boosterdoser	Tidpunkt för booster ej fastställt för barn > 1 år och vuxna	Tidpunkt för booster ej fastställt för barn och vuxna	Tidpunkt för booster ej fastställt för barn och vuxna	Behov av booster ej fastställt för barn över 2 år och vuxna
Duration	I en studie av 10-åringar hade 84 % skyddande immunsvar > 3 år efter vaccination	Antikroppstitrar sjunker över tid. Skyddande immunsvar efter 5 år varierade med åldern och för A, C, W, Y. En påfyllnadsdos gav skyddande svar hos 100 % av barn och ungdomar.	Antikroppstitrar sjunker över tid. Skyddande immunsvar 3–5 år efter vaccination varierade med åldern och för A, C, W, Y. En påfyllnadsdos gav skyddande svar hos 100 % av barn.	Data saknas
Data saknas	Personer över 65 år	Personer över 65 år	Begränsade data för personer över 65 år	Riskgrupper. Personer över 50 år

Konjugatvaccin mot meningokock grupp C

Det första konjugatvaccinet mot meningokocker som utvecklades var riktat mot grupp C-sjukdom och blev först använt i England 1999. Vaccinets effektivitet i allmänna barnvaccinationsprogram uppskattades till 93 procent inom ett år efter införandet. Effekten var dock kortvarig och krävde boosterdosor och omfattande catchup-vaccinationskampanjer i åldrar upp till 18 år för att uppnå bred flockeffekt och bibehållen sjukdomskontroll. Vaccinationen ledde till 75 procent reduktion av bärarskap av meningokocker grupp C (17-19). Under 2000-talet har ett flertal länder i Europa och övriga världen infört vaccination mot grupp C i nationella vaccinationsprogram.

I immunogenicitetsstudier av småbarn, ungdomar och vuxna upp till 64 års ålder uppnåddes en skyddande antikropps nivå hos 95–100 procent av studiedeltagarna efter en engångsdos av vaccinet. I studier av ålderskohorter 1–18 år uppskattades vaccineffektiviteten till 83–100 procent. I en studie visades att 84 procent av alla 10-åringar som vaccinerats med en dos hade skyddande antikropps nivåer mer än 3 år efter vaccineringen (13). Behovet av och tidpunkten för påfyllnadsdos för barn över 12 månader och vuxna har inte fastställts.

Konjugatvaccin mot meningokocker grupp ACWY

Det finns tre tetravalenta konjugatvacciner mot ACWY-meningokocks sjukdom, och de skiljer sig åt avseende bärarprotein (DT, TT respektive CRM). Två vacciner är godkända och marknadsförs i Europa medan det tredje vaccinet, ACWY-DT (Menactra), endast är godkänt i USA. Menactra är indicerat för individer i åldern 9 månader–55 år och har sedan 2005 rekommenderats till alla barn som är 11–12 år och till definierade riskgrupper i USA. Vaccinet har i studier på ungdomar visat en vaccineffekt på 80–85 procent mot grupp C- och Y-sjukdom (20). Nyligen infördes en boosterdos vid 16 års ålder eftersom många vaccinerade uppvisade antikroppar under skyddande nivå inom loppet av 5 år (21).

ACWY-CRM (Menveo) har visats inducera ett minst lika gott immunsvaret som Menactra. Vaccinet har även visats inducera skyddande antikropps nivåer hos barn över 2 år och hos vuxna upp till 55 år (22). I EU är vaccinet godkänt från 2 år och uppåt, medan det i USA sedan 2013 även är godkänt för användning till spädbarn från 2 månaders ålder.

Det senaste konjugatvaccinet ACWY-TT (Nimenrix) blev godkänt i Europa 2012 till barn från 12 månaders ålder och till vuxna (23). Vaccinet har visats ge ett skyddande immunsvaret i alla åldersgrupper upp till 65 år.

ACWY-vaccinerna rekommenderas i en dos vid alla åldrar. Emellertid sjunker de baktericida antikropparna under den skyddande nivån efter relativt kort tid, men behovet av och tidpunkten för eventuell boosterdos är ännu inte fastställt. Hittills har immunsvaret visats kvarstå i allt från 7 månader och upp till 3–5 år (24, 25). Studier har dock visat att skyddande antikroppstitrar mot grupp A avtar redan inom ett år. En boosterdos bör övervägas om en person väntas löpa särskild risk för

exponering för meningokocker grupp A och har fått en vaccindos mer än cirka ett år tidigare.

Båda vaccinerna har visats inducera ett immunologiskt minne.

Det finns ännu (2016) ingen formell rekommendation om tidpunkt för boosterdos i EU. I USA rekommenderas dock påfyllnadsdoser av konjugatvacciner vart tredje år till barn yngre än 7 år och vart femte år till individer som är äldre än 7 år.

Kombinationsvaccin som förutom grupp ACWY också innehåller grupp B är under klinisk prövning. Fas 2 studier med olika ABCWY- vaccinkandidater håller på att genomföras.

Vaccinsäkerhet

De vanligaste biverkningar som har rapporterats vid vaccinering med konjugatvacciner mot meningokocker av ungdomar och vuxna är huvudvärk, svullnad, smärta och rodnad vid injektionsstället, feber, illamående, trötthet och gastrointestinala symtom. Mindre vanliga biverkningar inkluderar yrsel, klåda vid injektionsstället, utslag och muskelsmärter. Det finns även sällsynta rapporter om allergisk reaktion och omfattande svullnad av extremitet vid injektionsstället (se produktresuméer).

Återfall av nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med meningokock grupp C- konjugatvaccin hos barn.

I USA rapporterades 2005 ett kluster av Guillain-Barrés syndrom cirka 14 dagar efter vaccination med ett ACWY-konjugatvaccin (Menactra). Stora epidemiologiska studier genomfördes i USA som visade att en eventuell risk var mycket liten: 0,5–1 fall av Guillain-Barrés syndrom per miljon vaccinerade ungdomar i åldern 11–21 år (21).

Vaccin som täcker grupp B

Multikomponent grupp B-vaccin

Bexsero är det första vaccinet mot meningokocker grupp B som godkänts i EU. Vaccinet är baserat på proteiner och är utvecklat med en ny teknologi kallad ”reverse vaccinology” där genomsekvenser av bakterien har använts för att identifiera proteiner som kan ge skydd (26). Vaccinet innehåller fyra antigena komponenter såsom renade yttre membranblåsor (outer membrane vesicles (OMV)) från en grupp B-stam (PorA P1.4) och tre rekombinantframställda grupp B-proteiner (NHBA-fusionsprotein [heparinbindande Neisseria-antigen]), NadA- (Neisseria adhesin A) och fHbp-fusionsprotein (faktor H-bindande protein).

Vaccinets effekt har uppskattats genom att påvisa bakteriedödande antikroppssvar i serum för vart och ett av de fyra antigenerna i vaccinet (NHBA, NadA, fHbp och PorA P1.4). Dessa antigener uttrycks i varierande grad av olika grupp B-stammar och även av andra meningokockgrupper, vilket gör att vaccinet kan ha olika effekt beroende av B-stam men det har sannolikt också effekt mot andra grupper (27). Bexseros täckningsgrad har mätts med ett specifikt ELISA-baserat typningssystem

kallat MATS (Meningococcal Antigen Typing System) (28) och vaccinet förväntas skydda mot 70–85 procent av grupp B-infektioner beroende av den lokala epidemiologin (29-31).

Bexsero har utvärderats i kliniska prövningar omfattande mer än 8 000 individer (spädbarn, barn, ungdom och vuxna) där baktericida antikroppar mot vaccinantigenerna använts som surrogatmarkör för effekt. Vaccinet har visats ge ett skyddande immunsvär hos 79–100 procent av spädbarn efter tre doser, och det kan ges tillsammans med andra barnvacciner (32, 33). Vaccinet har också visats ge ett starkt immunsvär hos ungdomar 11–17 år, också efter bara en dos. Över 90 procent uppnådde skydd efter en dos och 100 procent efter två doser; en tredje dos visades inte ge någon ytterligare vinst (34). Det finns begränsat med studier på vuxna, men en studie av laboratoriepersonal i åldern 18–50 år visade ett gott immunsvär hos 89 procent av försökspersonerna efter två vaccindoser (35). Data saknas på immunsvär hos individer med kroniska sjukdomar eller nedsatt immunförsvar.

Vaccinets effektivitet mot laboratorieverifierad grupp B sjukdom i allmänna barnvaccinationsprogrammet i Storbritannien var 83 procent inom 10 månader efter införandet (36).

Det saknas studier av immunsväret tidigare än en månad efter vaccination med Bexsero, men som för andra proteinbaserade vacciner är det rimligt att anta att skyddande antikropps nivåer uppnås efter 2 veckor. Ännu finns inga studier på varaktigheten av immunsväret och potentiellt behov av boosterdosor. Publicerade data saknas också när det gäller vaccinets effekt på bärarskap av meningokockgrupp B i nasofarynx och svalg och därmed även avseende induktion av flockeffekt.

Bivalent vaccin mot meningokocker grupp B

Det finns ytterligare ett vaccin mot invasiv meningokockgrupp B-sjukdom, rLP 2086. Sedan 2014 är det godkänt i USA (Trumenba) och ges i ett tredosschema för individer i åldern 10–25 år. Vaccinet rLP 2086 är bivalent och innehåller två rekombinantframställda varianter av faktor H-bindande protein (fHbp) från meningokockgrupp B. Vaccinet är under bedömning för godkännande i Europa (2016).

Vaccinsäkerhet

Bexsero är ett förhållandevis reaktogent vaccin. I kliniska studier av spädbarn och barn (under 2 år) var de vanligaste biverkningarna ömhet och rodnad på injektionsstället, feber och irritabilitet. Hos spädbarn som vaccinerades vid 2, 4 och 6 månaders ålder rapporterades feber (≥ 38 °C) i signifikant högre frekvens (69–79 procent) när Bexsero samadministrerades med rutinvacciner jämfört med gruppen som bara fick rutinvaccinerna (44–59 procent). Högre frekvenser av användning av antipyretika rapporterades också för spädbarn. När Bexsero gavs ensamt var feberfrekvensen liknande den som rapporterats för rutinvacciner för spädbarn som administrerats under kliniska prövningar. Febern försvann i de flesta fall dagen efter vaccinationen.

De vanligaste biverkningarna med Bexsero som rapporterats hos ungdom och vuxna är huvudvärk, illamående, svullnad, induration, rodnad och smärta på injektionsstället (inklusive svår smärta), sjukdomskänsla och obehag i muskler eller leder (se produktresumé).

Evidensgrund för rekommendationerna

Folkhälsomyndighetens rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion bygger på tillgängliga systematiska litteraturöversikter, aktuella riktlinjer inom området och etablerad policy i Sverige och andra länder.

I följande avsnitt ges en kvalitetsgradering av evidens och gradering enligt det kvalitetsgranskningssystem som Oxford Center for Evidence Based Medicine utvecklade 2001. Folkhälsomyndigheten har baserat sina rekommendationer på det underlag som arbetsgruppen tagit fram.

Kvalitetsgranskningssystem efter Oxford Center for Evidence Based Medicine 2001; www.cebm.net

Kvalitetsgranskning av evidens:

1a systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet

1b minst en randomiserad kontrollerad studie

1c "allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla

2a systematisk analys av kohortstudier med homogenitet

2b individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)

2c "utfallsstudier" ("outcomes research")

3a systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet

3b individuella fall-kontrollstudier

4 fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet

5 expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer:

A Baserad på evidensgrad 1a, b eller c

B Baserad på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b

C Baserad på evidensgrad 4

D Baserad på evidensgrad 5

Postexpositionsprofylax

Antibiotikaprofylax till närkontakter

Närkontakter till sporadiska meningokockfall har större risk än andra att utveckla sjukdomen. Uppskattningen av risken varierar och är beroende av studiedesign och kontakttyp (hushåll, förskola, skola) men samtliga studier pekar på att den relativa risken är förhöjd för de som har närkontakt med patienten, medan den absoluta risken är låg (37-41). Det framgår också att risken är störst under den första veckan efter indexfallets insjuknande och att den avtar med tiden.

Att ge postexpositionsprofylax är en etablerad metod i Sverige och globalt sedan många år. Enligt en systematisk översikt av ECDC minskar antibiotikaprofylax risken för invasiv meningokocksjukdom hos hushållskontakter med 84 procent (37). Uppskattningsvis behöver 284 personer behandlas för att förhindra ett fall. Aktuella europeiska sammanställningar av retrospektiva data ger samstämmigt stöd för att antibiotikaprofylax ska ges till den allra närmaste familjen, till salivkontakter och till förskolebarn i den närmaste daghemsgruppen. Generell antibiotikaprofylax till klasskamrater har inte visats ge någon effekt (39).

I Sverige är uppskattningen att cirka ett sekundärt sjukdomsfall per år undviks med korrekt antibiotikaprofylax, baserat på data om sjukdomsfall och sekundärfall.

Bedömning

Baserat på tillgänglig evidens och mångårig klinisk praxis rekommenderas antibiotikaprofylax till den allra närmaste familjen, till salivkontakter, till förskolebarn i den närmaste daghemsgruppen (evidensgrad 2b, rekommendationsgrad B).

Vaccination av närkontakter

Det saknas kontrollerade studier som kan påvisa effekten av att vaccinera närkontakter. ECDC har analyserat de data som finns och menar att vaccination av 600–1 700 närkontakter kan förhindra ett sjukdomsfall (37, 40). Någon skyddseffekt kan inte förväntas förrän två veckor efter given vaccination. I Sverige har sådan vaccination inte utförts eftersom incidens av invasiv meningokocksjukdom är låg och det gäller ett fåtal sekundära sjukdomsfall. Olika europeiska länder har också kommit fram till olika rekommendationer gällande vaccination av närkontakter beroende på den lokala epidemiologin (42, 43).

Bedömning

Internationell konsensus saknas. Folkhälsomyndigheten bedömer dock att det inte finns tillräckligt vetenskapligt stöd för att i Sverige rutinmässigt rekommendera vaccination, i tillägg till antibiotikaprofylax, till närkontakter vid ett meningokockfall.

Vaccination vid utbrott

Med utbrott av invasiv meningokocksjukdom menas minst två associerade sjukdomsfall. Den epidemiologiska situationen och karakteriseringen av meningokockstammen styr bedömningen av om det gäller ett utbrott eller inte (44, 45). För att initiera en vaccinationsinsats krävs att en riskgrupp kan definieras på ett säkert sätt. Vaccination bör då erbjudas till närkontakter och personer i den definierade gruppen där sjukdomsfallen har förekommit, t.ex. barn på en förskoleavdelning eller i en skolklass, personer på en förläggning eller deltagare på ett läger. Den lokala smittskyddsläkaren leder preventionsarbetet och bestämmer om omfattningen av vaccination och målgruppen utifrån den epidemiologiska situationen. Folkhälsomyndigheten medverkar vid större utbrott över landstingsgränser.

Bedömning

Vaccination rekommenderas vid utbrott av invasiv meningokocksjukdom i en definierad grupp (evidensgrad 2c, rekommendationsgrad B). Typen av vaccin anpassas efter den cirkulerande bakteriestammen.

Preexpositionspylax

Personer med aspleni och hypospleni

Patienter som saknar mjälte (aspleni) eller har en icke-fungerande mjälte (hypospleni) har en ökad risk för allvarliga infektioner av kapselförsedda bakterier, särskilt *Streptococcus pneumoniae* (46, 47). Förekomsten av meningokocksjukdom hos dessa patienter är betydligt lägre än förekomsten av pneumokocker (48, 49). Det finns inga studier som exakt beräknat risken för att utveckla invasiv meningokocksjukdom hos denna patientgrupp och inte heller data som visar någon skyddande effekt av meningokockvaccination. Det finns dock studier som visar att patienter med aspleni uppnår skyddande antikropps nivåer efter två doser med konjugatvaccin (50). Sådana data saknas för proteinvaccin mot meningokocker grupp B. Många länder rekommenderar meningokockvaccination av patientgruppen med aspleni och hypospleni (47, 48, 51).

Bedömning

Det vetenskapliga stödet för meningokockvaccination av personer med aspleni eller hypospleni är svagt. Vaccination med ACWY-konjugatvaccin rekommenderas dock eftersom meningokocker är kapselförsedda bakterier och därmed innebär en risk för att orsaka allvarliga infektioner hos denna patientgrupp (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). Dessutom rekommenderas proteinvaccin mot grupp B (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). Primärimmunisering med två vaccindoser med två månaders intervall rekommenderas för båda vaccinerna. Behovet av senare boosterdosor är inte fastställt.

Personer med allvarliga komplementdefekter

a) Komplementdefekter – klassisk och alternativ väg

Personer med genetiska defekter i komplementsystemet har kraftigt ökad risk för invasiv meningokocksjukdom (6, 52-54). Risken är 5 000–10 000 gånger större än för normala personer, speciellt för patienter med C3-brist och defekter i sena komplementfaktorer (C5, C6, C7, C8 eller C9). Vidare kan risken öka på grund av defekter i komponenter i den alternativa vägen (properdin, faktor D och faktor H) och vissa komponenter i den klassiska vägen såsom C2 (52, 54, 55). En studie rapporterade också att 45 procent av personer med komplementdefekter fick recidiverande meningokockinfektioner (56).

Flera studier har visat ett normalt till nära normalt immunsvaret efter vaccination med tetravalent polysackaridvaccin hos individer med komplementdefekter i den terminala vägen (55, 57). Antikroppssvaret visades ha baktericid och opsoniserande aktivitet. Vaccinationseffekten är ofullständigt belyst, men regelbundna booster-doser krävs för att upprätthålla immuniteten.

b) Biologiska läkemedel med hämmande effekt på komplementsystemet

Under senare år har det kommit nya biologiska läkemedel som hämmar komplementsystemet, såsom läkemedlet eculizumab (Soliris) – en rekombinant humaniserad monoklonal IgG-antikropp som binder specifikt till den terminala komplementkomponenten C5 och förhindrar bildandet av MAC-komplexet. En vanlig biverkning med detta läkemedel är invasiv meningokockinfektion (58). I produktresumén anges att alla patienter bör vaccineras minst 2 veckor innan de får Soliris för att minska risken för infektion.

Bedömning

Den ökade risken för meningokockinfektioner i denna patientgrupp är väl beskriven både i internationell vetenskaplig litteratur och i litteratur från Sverige medan effekten av vaccination är ofullständigt dokumenterad (54, 59). På grund av den väldokumenterade kraftiga riskökningen rekommenderar Folkhälsomyndigheten att patienter med medfödd och förvärvad allvarlig komplementdefekt rutinmässigt erbjuds vaccination med ACWY-konjugatvaccin (evidensgrad 2c, rekommendationsgrad B) och med proteinvaccin mot meningokocker grupp B (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). Primärimmunisering rekommenderas med två vaccindoser med två månaders intervall för båda vaccinerna. Behovet av booster-doser är inte fastställt, men hos denna riskgrupp är det särskilt viktigt att upprätthålla skyddande antikroppar i serum. I USA rekommenderas påfyllnadsdoser vart 5:e år med ACWY vaccin.

Dokumentationen är otillräcklig när det gäller patienter med defekter i lektinvägen (60) och patienter med autoimmuna sjukdomar med effekt på komplementsystemet (61), och Folkhälsomyndigheten rekommenderar en individuell bedömning av risksituationen snarare än rutinmässig vaccination.

Personer med immunbristsjukdomar

a) Hivinfektion

Hivinfektion drabbar primärt den cellförmidlade immuniteten, ett system som inte har huvudrollen i försvaret mot kapselbärande bakterier inklusive meningokocker. Det är oklart om hivinfektion är en riskfaktor för invasiv meningokockinfektion. Det finns bara en studie, från Sydafrika, som har estimerat den relativa risken till 11,3 (95 % KI 8,9–14,3) för invasiv sjukdom och dokumenterat en högre letalitet hos hivinfekterade jämfört med kontrollgruppen (62). Det är oklart hur representativa dessa data är för Sverige och Europa. I USA anser man att det finns ökande evidens för en ökad risk för meningokockinfektion hos hivinfekterade (63). De flesta länder rekommenderar inte rutinmässig vaccination till denna patientgrupp.

Immunsvaret efter vaccination med ACWY-konjugat är lägre hos hivinfekterade än hos icke-infekterade (64). I studien visades att låga CD4-tal eller hög virusmängd hämmar immunsvaret ytterligare. Immunsvaret blev högre efter primärimmunisering med två doser (med minst två månaders intervall) än med en dos, men durationen av skyddande antikroppssvar är oklar (65). Det finns inga data på immunogenicitet eller säkerhet efter vaccination av hivinfekterade med meningokockgrupp B-vaccin.

Bedömning

En sammanvägd bedömning av publicerade data talar för att hivinfekterade personer endast har en liten ökad risk för att få meningokockinfektion, och att risken är beroende av immunstatus. Låga CD4-tal eller hög virusmängd ökar risken för meningokocksjukdom. Baserat på tillgängliga data finns inget vetenskapligt stöd för att rekommendera generell preexpositionsprofylax av hivpositiva personer (evidensgrad 4, rekommendationsgrad C). En individuell bedömning av risksituationen rekommenderas.

b) Andra grupper med primär immundefekt

För andra immundefekter, t.ex. primär immunbrist såsom IgG-subklassbrist, IgA-brist och variabel immunbrist (CVID), saknas dokumentation om ökad risk för meningokocksjukdom. IgG-brist innebär teoretiskt en ökad risk som dock torde vara eliminerad genom behandling med IgG-substitution.

Individer med IgA-brist har inte rapporterats ha någon översjuklighet i meningokockinfektion.

Bedömning

För patienter med olika primära immunbrister saknas vetenskapligt stöd för att rekommendera rutinmässig vaccination mot meningokocker.

Män som har sex med män (MSM)

Utbrott av meningokocksjukdom, framför allt av grupp C, har förekommit bland män som har sex med män (MSM) (66-68). En högre incidens av sjukdom har

också setts i denna grupp jämfört med heterosexuella män både i utbrotts- och i icke-utbrottsituationer (RR 1,8–23,0). Den viktigaste riskfaktorn hos MSM i icke-utbrottsituationer är förekomsten av hivinfektion. Riskfaktorer vid utbrott är oklart belysta men kan innefatta nära umgänge med flera kontakter och/eller högriskbeteende.

Bedömning

Data är i nuläget otillräckliga för att bedöma risken för meningokockinfektion eller behov av vaccination hos MSM i Sverige.

Resande till riskområde

a) Resande till områden med pågående smittspridning

Vaccination mot meningokocker bör övervägas för dem som ska resa till endemiska områden där utbrott av sjukdomen förekommer. Risken för att smittas är beroende på resans karaktär och varaktighet och på typen och graden av kontakt med lokalbefolkningen. Ett etablerat hyperendemiskt område med utbrott av meningokocksjukdom (främst orsakad av grupp A) har varit Afrikas så kallade ”meningitbälte” som omfattar länder söder om Sahara och sträcker sig tvärs över kontinenten från Senegal i väst till Etiopien i öst.

Bedömning

Det är viktigt att den ansvariga vaccinatören inhämtar aktuell information om epidemiläget och prevalens av meningokockgrupper från lokala smittskyddsorganisationer kompletterat med internationella data (från WHO, ECDC och CDC). Vid indikation för vaccination rekommenderas i regel ACWY-konjugatvaccin, men vid grupp B-utbrott rekommenderas proteinvaccin som täcker in denna grupp. Skyddande antikroppar mot grupp A sjunker relativt snabbt, så om det finns en klart ökad risk för grupp A-infektioner (t.ex. vid resor till Afrika) bör man ge en påfyllnadsdos av ACWY-vaccin inom ett år. För proteinvaccin mot grupp B saknas data om behovet av påfyllnadsdoser.

b) Pilgrimer till Saudiarabien

Alla pilgrimer över 2 års ålder måste uppvisa intyg på genomförd vaccination mot meningokocker ACWY vid inresan till Saudiarabien. Vaccinationen måste ha skett 10 dagar–8 år före inresan i landet.

c) Utlandsstudier

I flera länder, bl.a. USA, krävs att studerande är vaccinerade mot meningokocker innan de får börja på skola, college eller universitet (21).

Bedömning

Meningokockvaccination bör ges och intyg utfärdas till resenärer som behöver detta för inresa i landet samt till studerande som behöver detta för att ha tillträde till utländska lärosäten.

Laboratoriepersonal

Laboratoriepersonal som är regelbundet exponerad för levande meningokocker har en ökad risk för invasiv sjukdom (69, 70). Risken är upp till 40 gånger högre än för andra vuxna som är 39–50 år i befolkningen.

Bedömning

Det finns vetenskapligt stöd för att rutinmässigt erbjuda vaccination med ACWY-konjugatvaccin och proteinvaccin mot grupp B till laboratoriepersonal som regelbundet arbetar med levande meningokockbakterier (evidensgrad 2c, rekommendationsgrad B). För denna grupp är det viktigt att upprätthålla en skyddande antikropps nivå med regelbundna booster doser efter primärvaccinationen. Data om optimal tidpunkt för booster doser saknas i nuläget.

Referenser

1. Meningococcal Vaccines: WHO position paper, November 2011. *Weekly Epidemiological Record* 2011;521-40.
2. Giancchetti E, Torelli A, Piccini G, Piccirella S, Montomoli E. Neisseria meningitidis infection: who, when and where? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(10):1249-63.
3. Olcen P, Fredlund H. Isolation and characterization of Neisseria meningitidis in the vaccine era. Who needs what and when? *Scand J Infect Dis.* 2010;42(1):4-11.
4. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med.* 1969;129(6):1327-48.
5. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to Neisseria meningitidis. *Vaccine.* 2001;19(11-12):1327-46.
6. Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res.* 1993;12(3):295-311.
7. Granoff DM. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27 Suppl 2:B117-25.
8. Horton RE, Stuart J, Christensen H, Borrow R, Guthrie T, Davenport V, et al. Influence of age and carriage status on salivary IgA to Neisseria meningitidis. *Epidemiol Infect.* 2005;133(5):883-9.
9. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27 Suppl 2:B112-6.
10. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(5):780-6.
11. Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. *Expert Rev Vaccines.* 2006;5(6):851-7.
12. Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(8):1029-35.
13. Snape MD, Kelly DF, Salt P, Green S, Snowden C, Diggle L, et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis.* 2006;43(11):1387-94.
14. LaForce FM, Okwo-Bele JM. Eliminating epidemic Group A meningococcal meningitis in Africa through a new vaccine. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(6):1049-57.
15. Findlow H, Borrow R. What Would be the Best Schedule for Prevention of Meningococcal Disease in All Ages? The UK Experience. *Paediatr Drugs.* 2016;18(2):83-7.
16. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):142-64.

17. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis.* 2008;197(5):737-43.
18. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(5):840-7.
19. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet.* 2001;357(9251):195-6.
20. Macneil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T, et al. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):451-5.
21. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendation of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR.* 2013;62(2).
22. Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo(R): a novel quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135 and Y. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(1):21-33.
23. Croxtall JD, Dhillon S. Meningococcal quadrivalent (serogroups A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine (Nimenrix). *Drugs.* 2012;72(18):2407-30.
24. 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.
25. Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarro G, Dull P. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo(R)) or Menactra(R) among healthy adolescents. *Hum Vaccin.* 2010;6(11):881-7.
26. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine.* 2001;19(17-19):2688-91.
27. Hong E, Giuliani MM, Deghmane AE, Comanducci M, Brunelli B, Dull P, et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine.* 2013;31(7):1113-6.
28. Plikaytis BD, Stella M, Boccadifuoco G, DeTora LM, Agnusdei M, Santini L, et al. Interlaboratory standardization of the sandwich enzyme-linked immunosorbent assay designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(10):1609-17.
29. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Findlow J, Borrow R, et al. Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine.* 2013;32(1):124-30.
30. Jacobsson S, Hedberg ST, Molling P, Unemo M, Comanducci M, Rappuoli R, et al. Prevalence and sequence variations of the genes encoding the five antigens included in the novel 5CVMB vaccine covering group B meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27(10):1579-84.
31. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):416-25.

32. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(6):573-82.
33. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35.
34. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, 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.
35. 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.
36. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; published online Oct 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31921-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31921-3).
37. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. ECDC. 2010.
38. Davison KL, Andrews N, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS, Rushdy AA, et al. Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: what is the risk? *Arch Dis Child*. 2004;89(3):256-60.
39. Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanoff P, Stuart JM. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? *Epidemiol Infect*. 2011;139(11):1645-55.
40. Hoek MR, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart JM. Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2008;136(11):1441-7.
41. Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX, Pinner RW, Koo DT, Reeves MW, et al. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. Descriptive epidemiology and a case-control analysis. *JAMA*. 1997;277(5):389-95.
42. Koch-Institut SMdSISaR. Empfehlung und Begründung einer postexpositionellen Meningokokken-Impfung. *Epid Bull* 2009;31:314-7.
43. Ladhani SN, Cordery R, Mandal S, Christensen H, Campbell H, Borrow R, et al. Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B (MenB) disease using a recently-licensed, multi-component, protein-based vaccine (Bexsero). *J Infect* 2014;69(5):470-80.
44. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2191-6.

45. Salih MA, Ahmed HS, Karrar ZA, Kamil I, Osman KA, Palmgren H, et al. Features of a large epidemic of group A meningococcal meningitis in Khartoum, Sudan in 1988. *Scand J Infect Dis.* 1990;22(2):161-70.
46. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg.* 1991;78(9):1031-8.
47. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):740-80.
48. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol.* 2011;155(3):308-17.
49. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg.* 1986;21(4):326-30.
50. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun.* 2004;72(1):332-7.
51. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg.* 2008;95(3):273-80.
52. Bishof NA, Welch TR, Beischel LS. C4B deficiency: a risk factor for bacteremia with encapsulated organisms. *J Infect Dis.* 1990;162(1):248-50.
53. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(3):359-95.
54. Genel F, Atlihan F, Gulez N, Sjöholm AG, Skattum L, Truedsson L. Properdin deficiency in a boy with fulminant meningococcal septic shock. *Acta Paediatr.* 2006;95(11):1498-500.
55. Platonov AE, Beloborodov VB, Pavlova LI, Vershinina IV, Kayhty H. Vaccination of patients deficient in a late complement component with tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol.* 1995;100(1):32-9.
56. Morris JT, Kelly WJ. Recurrence of neisserial meningococcemia due to deficiency of terminal complement component. *South Med J.* 1992;85(10):1030-1.
57. Andreoni J, Kayhty H, Densen P. Vaccination and the role of capsular polysaccharide antibody in prevention of recurrent meningococcal disease in late complement component-deficient individuals. *J Infect Dis.* 1993;168(1):227-31.
58. Produktresumé Soliris. FASS.
59. Soderstrom C, Sjöholm AG, Svensson R, Ostenson S. Another Swedish family with complete properdin deficiency: association with fulminant meningococcal disease in one male family member. *Scand J Infect Dis.* 1989;21(3):259-65.
60. Faber J, Schuessler T, Finn A, Murdoch C, Zenz W, Habermehl P, et al. Age-dependent association of human mannose-binding lectin mutations with susceptibility to invasive meningococcal disease in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(3):243-6.
61. Mitchell SR, Nguyen PQ, Katz P. Increased risk of neisserial infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20(3):174-84.

62. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS*. 2010;24(9):1351-60.
63. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):30-7.
64. Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Spector SA, Decker MD, et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):391-6.
65. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Abzug MJ, et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 2012;161(4):676-81 e2.
66. Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. A Rapid Risk Assessment. European Center for Disease Prevention and Control. 2013.
67. Schmink S, Watson JT, Coulson GB, Jones RC, Diaz PS, Mayer LW, et al. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolates from an outbreak of meningococcal disease among men who have sex with men, Chicago, Illinois, 2003. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3768-70.
68. Tsang RS, Kiefer L, Law DK, Stoltz J, Shahin R, Brown S, et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease caused by a variant of *Neisseria meningitidis* serotype 2a ET-15 in a community of men who have sex with men. *J Clin Microbiol*. 2003;41(9):4411-4.
69. Athlin S, Vikerfors T, Fredlund H, Olcen P. Atypical clinical presentation of laboratory-acquired meningococcal disease. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(10):911-3.
70. Boutet R, Stuart JM, Jones DM, Kaczmarek EB. Prevention of meningococcal infection in laboratory workers--an audit of practice in England and Wales. *Commun Dis Public Health*. 2001;4(2):130-2.

Folkhälsomyndigheten rekommenderar förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion i form av postexpositionsprofylax med antibiotika och i form av preexpositionsprofylax med vaccination. Rekommendationerna kan dels utgöra ett underlag i regionala beslut om hur rekommendationerna ska implementeras, dels ge enskilda läkare stöd i bedömningen av vilka personer som bör erbjudas postexpositionsprofylax och vilka riskgrupper som bör erbjudas vaccination.

Målgruppen för rekommendationerna är landstingens huvudmän och smittskyddsenheter samt hälso- och sjukvårdspersonal.

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsot.

Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se