

Skal mit barn vaccineres mod meningokokker?

Et litteraturstudie der vurderer effekten af meningokokkvacciner på individniveau samt berettigelse som en udvidelse af eksisterende vaccinationsprogrammer i Danmark.

Forskningstræningshold 52

Finn Sørensen og Jes Bakkestrøm

Vejleder: Bo Christensen



INDHOLD

Indledning, Side 3-6
Forskningsspørgsmål: Side 7
Metoder: Side 7
Resultater: Side 8-16
Diskussion: Side 17-19
Konklusion: Side 19-20
Referencer: Side 21-22

INDLEDNING

Meningitis forårsaget af meningokokker er en potentiel livsfarlig sygdom som, uden behandling, ender dødeligt i over 80 % af tilfældene (Greenwood, 1999). Sygdommen er frygtet pga. vage og uspecifikke symptomer ved sygdomsdebut og det ofte hurtige forløb. De seneste år har der været en del mediebevågenhed ved meningitistilfælde hos yngre i dagspressen, især efter tragiske dødsfald.

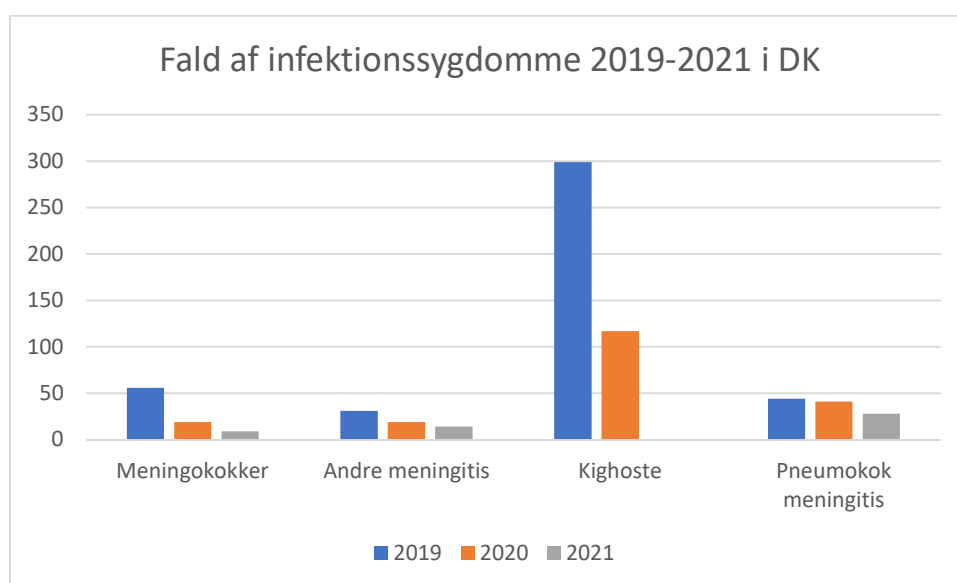
Meningitis præsenterer sig med forskellige symptomer; fra almindelige forkølelsessymptomer til lysoverfølsomhed, kvalme, opkast, feber, påvirket bevidsthed og komatøs tilstand. Ud over disse symptomer kan der ses petekkier og purpura samt nakkerygstivhed. Ved sepsis kan desuden ses svær organpåvirkning og følger heraf (Macneil et al., 2018; Thompson et al., 2006).

Det klassiske lærebogseksempel med nakkerygstivhed, petekkier og purpura ses i ca. halvdelen af alle meningitis tilfælde, og de øvrige symptomer deler meningitis med en del andre ukomplicerede øvre luftvejsinfektioner (Stephens et al., 2007). Parakliniske undersøgelser som CRP og CT scanning har lav sensitivitet (Sprong et al., 2009) og er i starten af forløbet ofte normale. Dette gør diagnostikken vanskelig, især for praktiserende læger og vagtlæger, som typisk ser patienterne i starten af sygdomsforløbet.

Med en fordoblingstid på 40 minutter for meningokokker, udvikler meningitis sig oftest indenfor timer fra lette symptomer til livstruende sygdom med behov for intensiv behandling (Darton et al., 2009). Udover meningokokkerne, kan bla. E.coli, streptokokker, Haemophilus Influenzae type b (Hib), Listeria og diverse vira forårsage en akut meningitis og sepsis.

Vi vil i denne opgave se på meningitis og sepsis forårsaget af meningokokker, som vi under ét kalder invasiv meningokoksygdom (IMS).

Dødeligheden forårsaget ved IMS er mellem 6-12 % globalt; i Danmark svinger dødelighed mellem få procent op til 10 % årligt, med den største dødelighed blandt de ældre (Howitz et al., 2009; SSI). Dødeligheden blandt børn i Danmark er heldigvis sjældne, og de seneste dødsfald var i 2018 med et dødsfald i aldersgruppen < 1 år og i 2017 med et dødsfald i aldersgruppen 14-17 år.

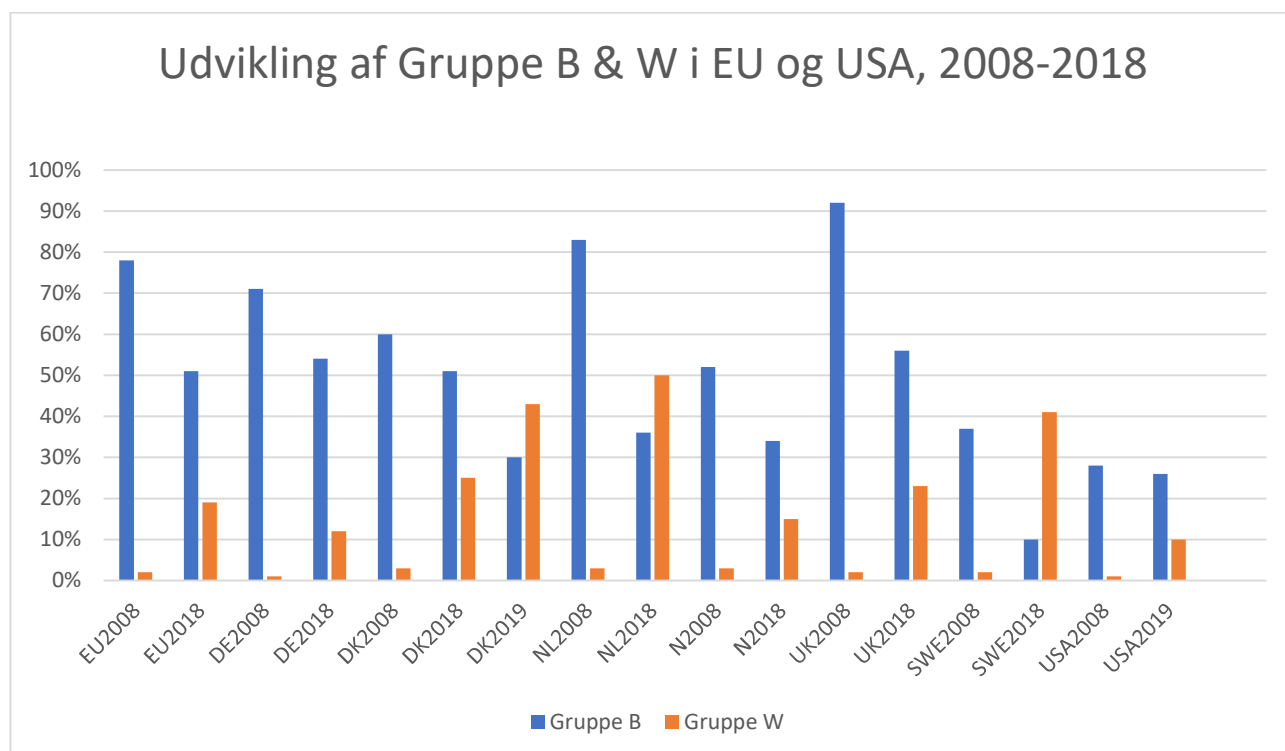


Figur 1: Fald af infektionssygdomme ifbm. corona nedlukning, Kilde: SSI

I Danmark har man set et fald i IMS de seneste 20 år, dog med en kraftig stigning fra 37 tilfælde i 2018 til 56 i 2019. Denne stigning fortsatte i starten af 2020, men formentlig pga. nedlukning ifbm. Coronapandemien faldt antallet af meningokokinfektioner både i 2020 og 2021 til historisk lave niveauer. Et lignende billede kunne ses for andre infektionssygdomme (Figur 1) og indløste recepter faldt med ca. 20 % (Sundhedsstyrelsen, 2021).

Indtil 2019 har meningokokker serogruppe B stået for det største antal infektioner i Danmark, hvilket historisk set har været den største gruppe i den vestlige verden (Peterson et al., 2019; Vestergård and David, 2008). I 2019 var det første gang serogruppe W der stod for det største antal af infektioner med 43 % efterfulgt af seroruppe B med 30 %. I 2020 var det ligeledes serogruppe W som stod for 47 % af alle smittede, mens gruppe B blev påvist hos 11 % af de smittede. De højeste incidenser for IMS findes i Danmark og globalt i aldersgruppen 1-2 år og igen 14-17 år, samt hos de ældre over 40 år (Howitz et al., 2009). I 2020 havde 55 % af de danske patienter med IMS svær komorbiditet. Hos de yngre er det eksempelvis lungesygdom, endokrinologiske sygdomme, misdannelser og præmaturitet. Hos de ældre er det kroniske sygdomme såsom hjerte-og lungesygdom samt kræft. (institut, 2021)

En lignende udvikling med stærk stigning af serogruppe W er set i Europa og USA. I England har man i perioden 2008-2018 set en stigning fra 2 % til 24 %. I hele Europa er Serogruppe W gået fra at være ubetydelig i 2008 med 1.9 % af alle infektioner forårsaget af meningokokker til at stå for 18.5 % i 2018, som er de seneste tal fra European Centre for Disease Prevention (ECDC). I USA har serogruppe W i 2008 været ubetydelig og rangerede blandt de øvrige serogrupper. I 2018 steg den til 10 %. Serogruppe W er dermed den næst hyppigste serogruppe i Europa efter serogruppe B som står for 51 % af alle indrapporterede fund, se Figur 2.



Figur 2: Oversigt over udvikling af Serogruppe B og W, Kilde: [ECDC](https://ecdc.europa.eu/en)

Omkring 10-20 % af patienterne oplever senfølger efter IMS ((UK), 2010; Peterson et al., 2019). Tallene varierer blandt serogrupperne, samt svinger på årsbasis i Danmark mellem 10-30 % (institut, 2021).

Udviklingen med stigende meningokokker af serogruppe W ses både i Europa, USA og i særdeleshed i det afrikanske meningitisbælte, som er et høj-endemisk område i Afrika (Abad et al., 2014). Man vil i de kommende år formodentligt fortsat se en stigning af serogruppe W i Danmark og resten af Europa. Hvor der de sidste 10-20 år har været ganske få tilfælde, har serogruppe W været den hyppigste årsag til IMS i Danmark både i 2019 og 2020. Yderligere bekymrende er det, at den danske serogruppe W er en dansk subklon, og dermed ikke skyldes importerede tilfælde. I 2019 var der tale om 15 ud af 23 tilfælde med den danske subklon, i 2020 var det 8 ud af 9 tilfælde. Vi har således raske smittebærere i Danmark og må forvente at serogruppe W's dominans vil fortsætte herhjemme.

Skal risikogrupper vaccineres?

I 1993 indførtes HiB vaccinen som en del af børnevaccinationsprogrammet i alderen 3 til 12 måneder. Før 1993 var der 60-80 årlige tilfælde af meningitis forårsaget af Hib med en dødelighed på ca. 2 % og 10-20 % fik senfølger i form af hørenedsættelse eller neurologiske skader (SSI). Derudover vaccineres mod pneumokokker ligeledes ved 3,6 og 12 måneder for at undgå invasiv pneumokoksygdom.

Siden 2020 har man i Danmark tilbudt patienter i risikogrupper samt alle over 65 år at blive vaccineret med den 23-valente pneumokokvaccination for at forebygge meningitis forårsaget af pneumokokker.

Meningokokvacciner i Danmark

I Danmark er der den 30.11.2021 godkendt 4 vacciner mod meningokokker. Vaccinerne Menveo og Nimenrix beskytter mod serogruppe A, C, W135 og Y. Vaccinerne Trumenba og Bexsero er rettet mod serogruppe B, se Tabel 1. I Danmark anbefales aktuelt vaccination mod meningokokker når man har været nærkontakt, når man rejser til endemiske områder, f.x. i Afrika eller i forbindelse med pilgrimsrejser til mekka. Desuden er meningokokvaccination krav ved visse udlandsophold, typisk ifm. med skole- eller studieophold (Sundhedsstyrelsen). Der er aktuelt ingen anbefalinger om at vaccinere mod meningokokker som en del af børnevaccinationsprogrammet. Vaccinerne kan gives sammen med øvrige vacciner, se specifikt hvilke på pro.medicin.

	Bexsero	Trumenba	Nimenrix	Menveo
Serogruppe	B	B	A, C, W135, Y	A, C, W135, Y
Aldersgruppe	> 2 måneder	> 10 år	> 6 uger	> 2 år
Antal doser	2	2-3 doser	2	1
Interval	2 måneder	1-6 måneder	2 måneder	Kun en dosis
Boster	12-24 måneder		12 måneder	1-5 år*
Varighed	Ej oplyst	Ej oplyst	Ej oplyst	5 år
Pris/injektion	972 kr	919 kr	366	400
Samlet pris**	1944 kr	1838-2757 kr	732 kr	800 kr
*Ved øget risiko for anbefales booster efter 1 år, ellers 5 år				
** Priser og data fra pro.medicin.dk				

Tabel 1: Godkendte vacciner mod meningokokker i Danmark pr 30.11.2021. Kilde: Pro.medicin.dk

I 2013 udgav sundhedsstyrelsen (SST) en Mini-MTV (Sundhedsstyrelsen, 2013) til evaluering af vaccination mod meningokok serogruppe C pga. en stigning fra omkring 20 tilfælde årligt til 46 tilfælde i 2011. Der sås et spontant fald til 29 i 2012 og seneste repræsentative tal i 2019 var 2 tilfælde.

Sikkerheden og effekten af meningokok vaccinerne blev evalueret udefra titerstigning i serum baktericide antistof (SBA) for hhv. humant SBA eller Kanin SBA. Stigninger over 4 hhv. 8 indikerer beskyttelse. Sundhedsstyrelsen fandt ikke kliniske studier med real-life data der evaluerede beskyttelse af vaccinerne.

SST undersøgte vaccinerne NeisVac-C, Meningitec og Menjugate, ingen af vaccinerne er i dag markedsført i Danmark.

Mini-MTV'en peger på en forebyggelse af 2-9 årlige sygdomstilfælde forårsaget af serogruppe C og mellem 0,12-0,45 dødsfald pr. år, afhængig af om flokimmunitet bliver medregnet. Ved en evt. indførelse af vaccination mod Gruppe C var SST's anbefaling at give et stik sammen med MFR-vaccinen i 15 måneders alderen samt en booster ved 12 år ifbm. med HPV-vaccinen. Vaccination mod serogruppe C blev aldrig indført pga. faldende incidens, og med den dalende smitte siden 2012 bliver det formodentligt heller ikke aktuelt på sigt. Der har kun været 10-15 personer involveret i processen, og forslaget om evt. vaccination mod serogruppe C kom aldrig til høring i folketinget. I 2013 var den højeste forekomst serogruppe B, men denne blev ikke vurderet i af SST da der på daværende tidspunkt ikke var en godkendt vaccine på markedet.

Efter MTV'ens udfærdigelse har der været rejst kritik idet priserne på vaccinerne iflg. lægemiddelindustrien har været sat for høje i rapporten. Man konkluderede i MTV'en at vaccinen mod serogruppe C kunne implementeres i det gældende danske børnevaccinationsprogram evt. med et catch-up program. Iflg. MTV'en var selve aspektet med forældres accept, at inkludere yderligere vacciner i børnevaccinationsprogrammet ikke en udfordring da størstedelen af de adspurgte var positivt stemte grundet sygdommens alvorlige natur.

Med den aktuelle stigning af invasiv meningokoksygdom i Danmark, vil vi undersøge de nye vacciner på markedet mod hhv. serogruppe ACWY og B mhp. en vurdering om at inkludere vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet.

WHO anbefaler at et vaccinationsprogram mod meningitis beror på incidensen. Hvis incidensen er <2 tilfælde pr. 100.000 personer/år er anbefalingen at vaccinere udvalgte risikogrupper fx. laboranter, rejsende til højendemiske områder, ikke-immunkompetente. I 2019 var incidensen for alle meningokok serogrupper over 2 tilfælde pr. 100.000 personer/år. Incidensen af meningokokker i 2020 og 2021 var ikke repræsentativt pga. den delvise nedlukning af samfundet ifbm. Corona pandemien (WHO).

SST har 6 aspekter med i overvejelsen om at indføre et vaccineprogram (Sundhedsstyrelsen, 2019) herunder alvorlighed og hyppighed af sygdommen, bred erfaring med vaccinen blandt børn, gavnlig virkning i forhold til eventuelle bivirkninger, forældres accept, indpasning i det eksisterende børnevaccinationsprogram og samfundsøkonomisk rimelighed.

De europæiske lande der har indført vacciner som rutine tilbud er aktuelt UK, Frankrig, Spanien, Holland, Belgien, Tyskland og Italien (Sanofi).

Ultimo 2020 har Aarhus Universitetshospital inviteret 18.000 børn og unge fordelt på 2 grupper, 10-17 år og 18-25 år, til at blive vaccineret med en kombinationsvaccine, der indeholder vaccine mod serogruppe B og ACWY. Det internationale projekt kører i et år og undersøger effekten mhp. forebyggelse af IMS (Midtjylland, 2020).

FORSKNINGSSPØRGSMÅL

Vi vil vha. et litteraturstudie belyse fordele og ulemper ved at vaccinere børn i alderen 0-18 år mod meningokoksygdom, bl.a herunder undersøge:

1. Effektivitet af tilgængelige vacciner
2. Varighed af immunitet
3. Bivirkninger til vaccine
4. Bør vaccinen tilbydes alle via børnevaccinationsprogrammet eller anbefales i specielle situationer/grupper af børn?

Den samlede konklusion skulle kunne bruges af den praktiserende læge til rådgivning af forældre, der har bekymringer omkring meningokoksygdom.

METODE

Vores opgave er baseret på et litteraturstudie med systematisk søgning i pubmed og selekteret søgning i google.

Indledningsvist søgte vi d. 04.11.2021 på Pubmed:

"meningococcal", "vaccines", "adverse effects", "meningitidis", "effect", "serogroup meningococcal a", "serogroup meningococcal c", "serogroup meningococcal y", "serogroup meningococcal W135", "serogroup B Meningococcal"

Da søgetermerne var brede gav det særdeles mange artikler. Søgningen blev derfor justeret og suppleret med en MESH-søgning:

"Meningococcal Vaccines"[Mesh]

Søgningen blev begrænset til kun at omfatte artikler på dansk og engelsk samt kun at omfatte systematiske reviews fra de seneste 10 år, da godkendelsen af vaccinerne er fra 2010-2016.

Der fandtes 21 artikler, som herefter blev screenet via abstracts og vi udvalgte 4 artikler til gennemlæsning som omhandlede de søgte vacciners effekt og sikkerhedsprofil. Heraf blev 3 udvalgt til at indgå i resultatafsnittet (Becerra-Culqui et al., 2021; Campbell et al., 2017; Flacco et al., 2018; Mcmillan et al., 2021). En artikel blev ekskluderet grundet manglende relevans.

Da vi under projektet udvidede opgaven til også at vurdere erfaring i at vaccinere mod meningokokker, blev der foretaget en google-søgning: "UK meningococcal vaccine program ncbi"

Det gav et resultat på 408.000 hits. Der blev screenet for relevans i overskriften på de første 10 links og dette endte op med yderligere 2 artikler som er gennemgået under resultater (Campbell et al., 2017; Ladhani et al., 2020).

Vi har således benyttet os af en selekteret litteraturgennemgang frem for en systematisk. Dette har været en nødvendighed grundet opgavens begrænsede omfang, tid og ressourcer.

RESULTATER

McMillan M et al: **Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis**. 2021

SETTING

Review af 27 studier, der ser på effekten af vacciner mod meningokok Serogrupperne B, C og ACWY mod at udvikle invasiv meningokoksygdom. Herudover evaluerer studierne også effekt på bærertilstand.

DESIGN

Reviewet inkluderede publicerede og ikke publicerede artikler inden for alle sprog og uden tidsrestriktioner. Inklusionskriterier var studier, der evaluerede konjugerede, ydre membran vesicle(OMV) og rekombinante meningokokvacciner (Bexsero og Trumenba). Outcome var enten bekræftet invasiv meningokoksygdom eller bærer tilstand for N. meningitidis.

Alle studier skulle have en relevant kontrolgruppe, og studierne der blev inkluderet kunne både være RCT, non-RCTs, observationsstudier, case-control og cross-sectionalle studier. I studier uden kontrolgruppe skulle der foreligge en tydelig forskel af perioden før og efter vaccinationerne, være 3 præ- og postinterventions tidspunkter tilstede, definere IMS ensartig før og efter interventionen og kontrollere for almindelige udsving i antal cases.

Fra 8565 studier og abstracts blev 243 nærlæst og hvoraf 27 studier blev inkluderet. Alle studier blev analyseret for bias, heterogenitet med I^2 test med 95 % confidence interval. Alle resultater blev angivet med OR for IMS eller RR for bærertilstand. Var OR eller RR ikke tilgængeligt i primærartiklen blev dette forsøgt beregnet via rå data.

RESULTATER

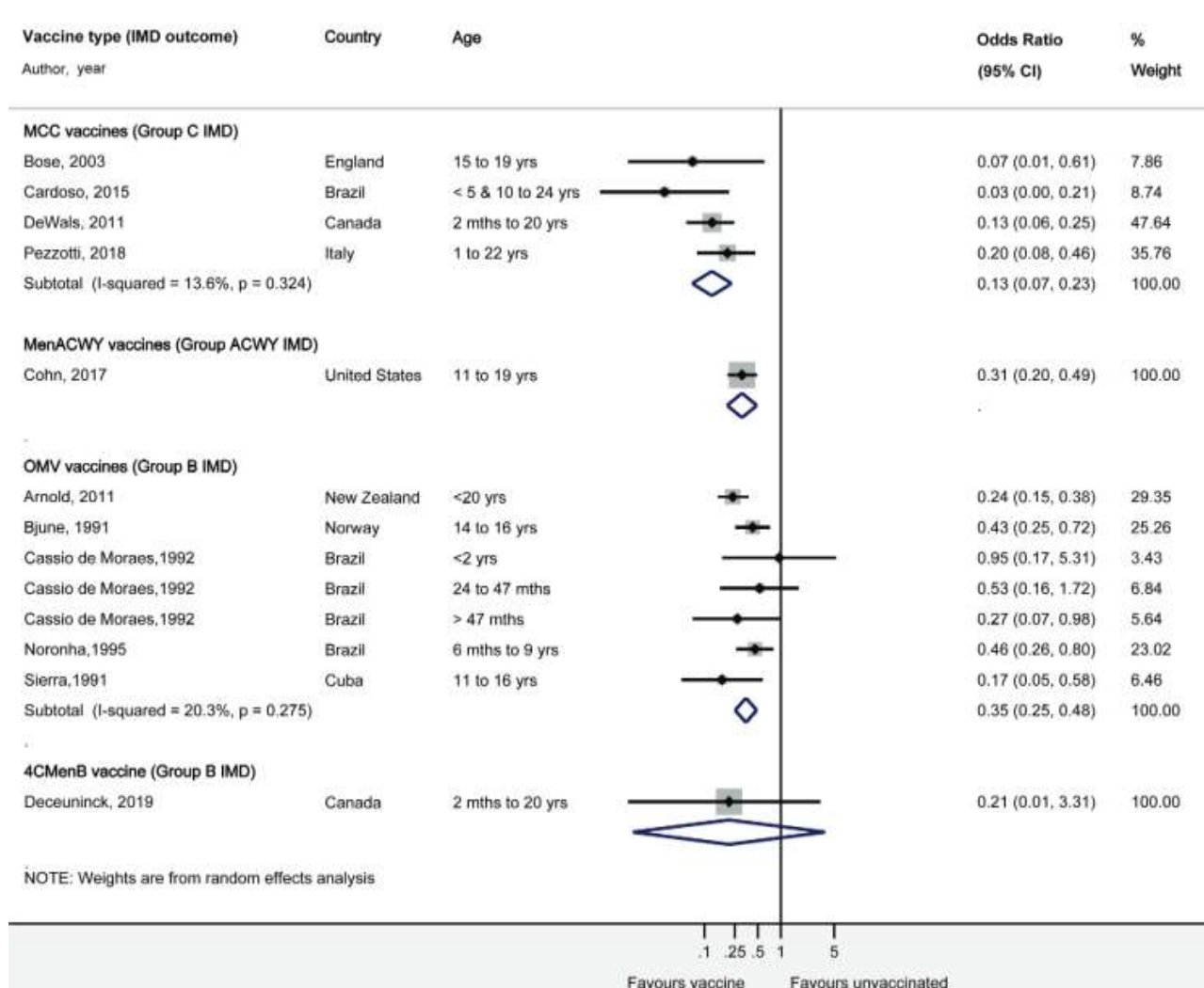
13 studier målte effekten af vaccinerne i form af reduktion af IMS, se figur 3. 5 studier undersøgte effekten af Serogruppe C vaccinerne, 1 ACWY, og 7 serogruppe B. I alt indgik 4 retrospektive kohorte studier, 2 interrupted time series og 2 cluster RCTs.

Serogruppe B (OMV)

OR for alle OMV Serogruppe B vacciner mod IMS var i 5 studier 0,35 (95% CI, 0.25-0.48) hos de under 20-årige. Den ringeste beskyttelse blev fundet hos et ældre brasilianske studie hos de < 2-årige med en OR på 0,95 (0.17,5.31) samt på 24-47 måneder gamle børn med OR 0.53 (0.16,1.72). Alle øvrige OMV vacciner ydede en statistisk signifikant beskyttelse mod IMS med reduktion for IMS mellem 54 % - 82 %, og en pooled OR på 0.35. Samtlige studier havde > 100.000 deltagere.

Rekombinant Serogruppe B vaccine (Bexsero)

Et studie fra Deceunick i 2019 er medtaget i reviewet. Det viser god beskyttelse med en OR på 0,21 (0.01-3.31), som dog ikke er statistisk signifikant. Studiepopulationen var i aldersgruppen 2 måneder til 20 år, og størrelsen var på 59.500 deltagere.



Figur 3. Pooled OR, Mcmillan et al.

Serogruppe ACWY

Et studie fra Cohn i 2017 viser god beskyttelse med en OR på 0,31 (0,20,0,49), undersøgt på en population på 11-19-årige (N= 13 % af USA befolkning). Studiet undersøgte effekten af Menactra der ikke er godkendt i DK.

Serogruppe C

5 studier undersøgte serogruppe C vacciner i populationer fra 2 måneder til 24 år. Deltager antallet variede med de største studier som så på populationer på hhv. 2.460.999 og 5.726.585 deltagere. Alle studier viste signifikant nedsat risiko for at få IMS, med en pooled OR på 0,13 (0,07, 0,23).

14 af de medtagne studier undersøgte effekten af vaccinerne på bærer tilstanden af N. meningitidis.

Serogruppe B

3 studier (N= 200-1082) undersøgte effekten af serogruppe B vacciner med OMV vurderet ved meningokokbærrtilstand. Et studie var signifikant med en RR på 0,15 (0,00;0,95), mens alle 3 studier sammenlagt havde en RR på 0,61 (0,3;1,24). Et studie undersøgte ydermere effekten på bærertilstand for N. meningitidis serogruppe B og fandt en tydelig reducereing med en RR på 0,28 (0,02;5,04), som dog ikke var statistisk signifikant.

Rekombinant Serogruppe B vaccine (Trumenba)

2 studier (N = 2217 hhv. 2843) undersøgte effekten for bærertilstand for N. meningitidis hhv. kun serogruppe B. De poolede resultater for hhv. generel bærertilstand eller kun for serogruppe B var RR 1,27 (1,01;1,60) hhv. ,98 (0,53;1,79).

Rekombinant Serogruppe B vaccine (Bexsero)

3 studier (N= 1753, 1966 hhv. 24.269) undersøgte bærertilstand for N. meningitidis hhv. serogruppe B med RR på 1,00 (0,70;1,43) hhv. 1,12 (0,90;1,40), og kunne dermed ikke påvise en effekt på bærertilstand.

Serogruppe ACWY

8 studier med variende størrelse mellem 288-3274 deltagere undersøgte effekten på bærertilstanden. Et studie fra Korzeniewski for Menveo og Menquadi i 2015 fandt en stærk reduceret risiko for bærertilstand på RR 0,13 (0,04,0,41), men selvsamme gruppe kunne ikke reproducere samme data i 2017 med en RR på 0,59 (0,26, 1,34). De poolede resultater viste en reduktion på 12 % (RR 0,88 (0,66;1,18)), og vaccinerne der blev undersøgt var Menveo, Menactra og Menquadi.

Serogruppe C

2 studier (N= 16.180) undersøgte effekten på bærer tilstanden. Der fandtes lav bærertilstand med RR på 0,37 (0,13, 1,09) hhv. 0,60 (0,26,1,41) efter vaccination, omend begge ikke var signifikante. Til gengæld blev resultaterne knap signifikante ved pooling med en RR på 0,50 (0,26, 0,97).

STYRKER OG SVAGHEDER

Forfatterne skriver, at reviewet er det eneste der vurderer effekten af vaccinerne mht. både reduktion af IMS samt effekt på bærertilstanden. Reviewet har udvalgt studierne fra et stort antal, og har en vis styrke i størrelsen af de medtagne studier. På trods af størrelsen, mangler der styrke i studiet for beskyttelse mod IMS for ACWY og MenB vaccinerne hvor der kun er medtaget et hhv. 2 studier. Ligeledes var der kun 3 studier der undersøgte effekten på børn < 10 år, hvorfor de poolede resultater især for denne aldersgruppe er usikker.

Der er kun nævnt let til moderat bias for nogen af studierne.

Studiet vurderer ikke bivirkningsprofilen af vaccinerne.

SETTING

Review af 18 publicerede studier i tidsrummet 01/01-2005 til 29/02-2020, der undersøger sikkerheden af vaccinerne mod Serogruppe ACWY.

DESIGN

Systematisk review på baggrund af 18 publicerede artikler fra år 2005 til 2020.

Artiklerne er alle baseret på studier udført i USA. Studierne har undersøgt den observationelle sikkerhed efter vaccinerne er godkendt.

Studierne undersøger de 2 tetravalente konjugerede vacciner udviklet mod *Neisseria Meningitidis* serogruppe ACWY i USA.

I USA er 3 tetravalente konjugerede vacciner markedsført (MenACWY-D (Menactra), MenACWY-CRM (Menveo) og MenACWY-TT (MenQuadfi). Sidstnævnte er en tetanustoksoid bærerprotein vaccine som er ækvivalent til den i Danmark markedsførte Nimenrix. Denne er dog ikke godkendt i USA på publikationstidspunktet hvorfor artiklen kun fokuserer på MenACWY-D og MenACWY-CRM-vaccinerne. (Menveo er godkendt i DK).

Inklusionskriterierne i studierne var højrisiko personer i alderen 2 måneder til 10 år, unge og voksne fra 11 år, gravide og patienter i behandling med knoglemarvstransplantation. Der blev indhentet information om study setting, studiedesign, eksponering, outcomes, sammenlignelige grupper, follow up/look back-periode, studiepopulation, sample size, demografisk information, resultater, nøgle-konklusioner og referencer.

12 af de gennemgåede artikler var observations studier og 4 var spontane rapporter fra VAERS, en national overvågningsenhed af vaccine sikkerhed, der baserer data på passive rapporteringer af bivirkninger.

RESULTATER

Gravide

Der er ingen vacciner mod meningokokker der er godkendt til gravide, men man har medtaget kvinder som har fået vaccinerne, mens de har været gravide, typisk pga. uerkendt tidlig graviditet. I alt har 4 studier set på sikkerheden af vaccinerne hos gravide. Der er ikke en øget risiko for spontan abort, præterm fødsel, lav fødselsvægt eller større medfødte malformationer. Selvom der i alle studier kun er meget få antal gravide som har fået en vaccination, konkluderes at der ikke har været en overhyppighed af fødselsskader efter vaccination.

Børn 0-2 år

2 mindre studier med 116 hhv 138 deltagere undersøgte sikkerheden i aldersgruppen 0-2 år. Én artikel undersøgte MenACWY-D og den anden MenACWY-CRM (Menveo). Outcomes i begge artikler var skadestuebesøg eller indlæggelse. Ingen af studierne fandt nogle sikkerhedsbekymringer.

BØRN ALDER 2-10 ÅR

2 studier med 327 hhv. 1421 deltagere undersøgte sikkerhed i denne aldersgruppe. Det ene studie undersøgte MenACWY-D og det andet MenACWY-CRM. I sidstnævnte fandt man 1 barn med ny diagnosticeret astma, dog med debut der lå 237 dage efter vaccinationen. I samme studie fandt man 4 børn med besøg til skadestue inden for 30 dage efter vaccination (outcome ej beskrevet), og iflg. forfatterne stemmer denne forekomst overens med de rapporteringer der var i de første kliniske forsøg med MenACWY-CRM-vaccinen.

TEENAGER OG VOKSNE

Nogle af de første studier på området havde rejst bekymring omkring MenACWY-D og øget forekomst af Guillain-Barre syndrom (GBS). Et studie i 2012 fandt dog, at hvis denne sammenhæng overhovedet eksisterer ville risikoen være mindre end 0,66 cases pr. 1 million vaccinerede. Samme år finder et studie med 1,4 millioner vaccinerede ingen tilfælde af GBS 42 dage efter vaccinen. I 2017 fandt et studie 4 tilfælde af GBS efter MenACWY-vaccination ud af 2614 vaccinerede hvoraf 2 tilfælde dog havde en virussygdom op til debut af GBS. Der refereres til et andet studie, hvor man evaluerer 48499 vaccinerede med MenACWY-CRM og 31561 vaccinerede med MenACWY-D uden at der var rapporterede tilfælde af GBS.

Der beskrives desuden tilfælde af vasovagale synkoper i relation til begge vacciner, uden at det beskrives med større forekomst end hos andre vacciner.

Bells parese er beskrevet i et studie fra 2012. I alt 8 tilfælde vaccinerede med MenACWY-D i aldersgruppen under 18 år er beskrevet, dog alle med 1 års follow-up. Ved en analyse af alle vacciner i samme gruppe var der dog ingen tilfælde af Bells parese i tiden mellem dag 1-56 efter vaccination. I 2017 fandt et studie at ved MenACWY-CRM-vaccinen var der 8 tilfælde af Bells parese hvis vaccinen var givet sammen med en anden vaccine, dog kunne man ikke påvise at det var meningokok-vaccinen i sig selv der var skyld i tilfældene.

Et større kohortestudie har ikke kunnet påvise øget forekomst af Bells parese ved begge vacciner.

Af andre sikkerheds-outcomes beskrives der lokale reaktioner ved 1,8 ud af 10.000 vaccinerede med MenACWY-D vaccinen. Desuden beskrives der sygdomme i hud, feber og urticaria i aldersgruppen 11-18 år ved MenACWY-D vaccinen dog på samme niveau som i de kliniske forsøg. Et studie fandt mulig øget forekomst af pleuritis, 60 % af patienterne havde dog underliggende sygdom som astma eller været udsat for et kirurgisk indgreb. Det kunne ikke konkluderes et sikkert sammenhæng mellem pleuritis og vaccinen.

Konklusionen i dette systematiske review er, at ud af de beskrevne bekymringer for bivirkninger er det kun Bells parese, som ikke helt kan udelukkes når vaccinen (Menveo) administreres sammen med andre vacciner. To senere studier fandt dog ikke en forhøjet risiko for Bells parese ved vaccination sammen med anden vaccine.

Artiklen konkluderer at sikkerheden er god ved de godkendte tilgængeligt vacciner hhv. MenACWY-D (Menactra) og MenACWY-CRM (Menveo).

STYRKER OG SVAGHEDER

Studiet har inkluderet mange studier og omfatter mange patienter/raske personer (stor sample size). Nogle af de undersøgte artikler bygger på store kohorte studier hvoraf det største har en sample size på 2,3 millioner.

Dog skal der gøres opmærksom på, at flere af forfatterne modtager midler fra flere større medicinalfirmaer, hvilket kunne medføre en mindre kritisk tilgang til den gennemgåede litteratur.

Flacco ME et al.: **Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.** 2018

SETTING

Systematisk review og metaanalyse af randomiserede, single arm og follow up studier der undersøger immunresponsen efter Bexsero vaccinen i børn og teenager mod gruppe B meningokokker.

DESIGN

736 studier blev gennemgået og heraf blev 10 RCTs og 8 follow-up studier udvalgt. Studierne undersøgte immunresponsen 30 dage og 6 måneder efter vaccination, ligeledes blev immunresponsen undersøgt 6 måneder efter booster vaccinationen. Immunresponsen blev undersøgt for 4 subtyper af meningokok Serogruppe B.

Metaanalysen brugte rå data for at estimere effekten af vaccinerne. N varierede derfor lidt for hver strain, således var der 1137 deltagere hvor Strain M10713 var undersøgt, og 6337-6338 for de øvrige. 6 måneder efter booster var deltagerantallet faldet til 514-586 fordelt på de 4 strains.

RESULTATER

Serokonversion

Alt i alt blev der undersøgt immunrespons mod 4 subtyper af serogruppe B meningokokker mod Strain 44/76-SL, Strain 5/99, Strain NZ98-254, Strain M10713. Børnene fik 3 og voksne 2 injektioner for at gælde som færdigvaccineret. 30 dage efter afsluttet vaccinations regime sås en meget høj serokonversion i alle studier, 91-100 % i per-protokol analyserne og 84-92 % i intention-to-treat analyser. Det samme galt når man isoleret så på børn og teenager hvor det ligeledes var over 91 % hhv. 84 % serokonversion i de to analyser.

Serokonversion før booster blev udelukkende undersøgt hos spædbørn og børn, og var fortsat høj for subtype 5/99 (99%, (97.1-99.9) og 44/76-SL (66 %, (53.4-77.6), men lavere for M1073 og NZ98/254 med 47 % hhv. 23 %. Der var flere frafald blandt studiepopulationen. Efter booster steg serokonversionen i per-protokol analysen for alle subtyper til >93 % og i intention-to-treat analysen var sero konversion mellem 78-83 %.

9 studier undersøgte serokonversionen efter 6 måneder og længere tid, fordelt på 8 studier hos børn og nyfødte og et studie hos teenager. Hos de nyfødte og børn var serokonversionen 100 % (98-100 %) for subtypen 5/99, 67% (54.6-78.3) for 44/76 og for M10713 og NZ98/254 47% hhv. 25 %. Hos teenagerne var serokonversionen for alle subtyper mindst 77 % med den højeste serokonversion hos 5/99 (94 %, 90.6-96.4).

4CMenB (Bexsero) og rMenB havde ens serokonversion hos subtyperne 5/99 og 44/76-SL, men 4CMenB ydede bedre beskyttelse mod NZ98/254.

I kontrolgrupperne var serokonversionen lavere, og subtypernes immunrespons var her mellem 8-13 % hos børnene og 16-26 % hos teenagerne. I direkte sammenligning viste 4CMenB dermed 9-13 gange højere immunitet mod subtyperne end ikkevaccinerede, og dette blev ligeledes genfundet 6 måneder efter afsluttet vaccination.

Bivirkninger

13 studier undersøgte alvorlige bivirkninger. Der var ingen døde, men 39 alvorlige vaccine relaterede bivirkninger hos Bexsero, 1 hos rMenB og 2 i kontrolgruppen. De hyppigste hos de alvorlige tilfælde var 7 feberkrampe, 3 tilfælde af reaktiv arthritis og 3 tilfælde Kawasaki's syndrome hos Bexsero. Incidensen for alvorlige bivirkninger var 5.4 / 1000 for Bexsero, 2.5 for rMenB og 1.2 i kontrolgruppen. 17 studier så på milde til moderate og forbigående bivirkninger. Uanset hvilken behandling grupperne fik var der mindst en mild til moderat bivirkning. 92 % af deltagerne fik systemiske bivirkninger af Bexsero og 80 % i kontrolgruppen. Smerter i armen blev rapporteret hos 74 % af deltagerne der fik Bexsero, 52 % hos rMenB og 52 % i kontrolgruppen. Feber sås hos 24 % hos Bexsero, 11 % hos rMenB og 20 % i kontrolgruppen. Bexsero sammenlignet med rutine vacciner gav en signifikant forhøjet risiko for feber, lokale eller systemiske bivirkninger.

STYRKER OG SVAGHEDER

Der blev taget højde for hvis samme patient figurerede i flere studier. Forfatterne er grundige i evaluering af metode afsnittet hos studierne, og gengiver resultater både som per-protocol analyser, dvs. patienter der har færdiggjort hele behandlingen, samt intention-to-treat analyser, dvs. inkluderer patienter der er droppet ud af forsøget for at minimere bias. I resultaterne er der set på forskellige aldersgrupper for at sikre at der ikke sker en skævvridning pga. stærkere serokonversion hos nogle aldersgrupper. Ydermere blev resultaterne opdelt efter strains, således at resultaterne nemt kunne aflæses pr strain.

Studierne giver en god oversigt over forventede bivirkninger for Bexsero sammenholdt med bivirkninger i kontrolgruppen.

Svagheder er at data hovedsageligt er fra studier der er sponsoreret fra det samme firma. Ligeledes er serokonversion som udtryk for immunrespons og dermed beskyttelse mod IMS usikkert, og skal sammenholdes med den kliniske virkelighed.

Opfølgningstiden på bivirkningerne i studierne er 7-10 dage efter vaccination, således mangler der reelle langtidsdata.

Ladhani SN et al. **Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England.** 2020

SETTING

Undersøge effekten af Bexsero i børnevaccinationsprogrammet hos nyfødte over en 3årig periode efter start af vaccinationsprogrammet med fokus på beskyttelse mod IMS i børn i alderen 1-2 år i en population på 650.000.

DESIGN

Vaccinationsstatus, antal af meningokokinfektioner samt serotype bestemmelse er hentet fra Public Health England som databehandler alle anmeldelsespligtige sygdomme og har data på vaccine status.

Børnene havde fået 2 vacciner i alderen 0-1 år og en booster inden de var 18 måneder gammel. Deres risiko for at få IMS blev sammenlignet med de foregående 4 år uden vaccination og sammenholdt med udviklingen hos uvaccinerede > 5 årige, for at tage højde for evt. ændringer i forekomsten af meningokok smitten.

Gruppen af vaccinerede blev sammenlignet med gruppen der var for unge til at få vaccinen (0-8 uger), for gamle (3-4 år) samt i undergrupper, hvor visse grupper ikke var fuldt vaccineret under observationstiden.

Effekten af vaccinen blev vurderet ud fra at den procentuelle andel af vaccinerede børn med IMS i forhold til den procentuelle fordeling af vaccinerede børn i hele populationen.

RESULTATER

92.5 % af børnene var færdig vaccineret indenfor det første leveår, og 87.9 % havde fået alle 3 doser inden andet leveår. Medianen for at blive vaccineret med 1. stik var 61 dage, 128 dage for andet stik og 387 dage for 3. stik (booster).

Alle aldersgrupper sammenlagt viste en 75 %'s reduktion af IMS forårsaget af serogruppe B hos de vaccinerede. Hos de delvise vaccinerede var der en 45 %'s reduktion. Alt i alt var der observeret 169 infektioner med serogruppe B, mod forventet 446 infektioner i de 3 første år. Beskyttelsen mod serogruppe B meningokokker var i alderen 77 dage - 133 dage 24.1 % (-37.6;58.2). I gruppen 133 dage - 13 måneder var beskyttelsen mod serogruppe B 64.4 % og steg til 71.2 % efter 3. stik i aldersgruppe op til 3 år.

Incidens ratioen for årene 2017-18 sammenlignet med perioden 2010-2015 for de 1-årige var 0,2 (0.11-0,36) og 0,43 (0,25-0,74) for de 2-årige, dvs. et fald på 80 % hhv. 57 %.

STYRKER OG SVAGHEDER

Mindre observationsstudie der udelukkende ser på ACWY vaccins virkning. Der er få cases på en stor population, resultaterne er dog signifikante. Der foreligger gode baggrundsdata for tidligere IMS tilfælde samt PCR-analyser, men der er usikkerhed omkring det estimerede antal meningokokker i den uvaccinerede population.

Campbell H et al.: **Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015-2016.** 2017

SETTING

Artiklen tager afsæt i, at der i England fra 2008 til 2015 var en øgning i tilfælde af meningokok serogruppe W kaldet type 11CC fra 2% til 24%. Der blev derfor indført et haste vaccinationsprogram med serogruppe ACWY. Dette program blev indført i august 2015 og erstattede det eksisterende vaccinationsprogram, hvor man hidtil vaccinerede mod Serogruppe C i alderen 13-14 år. Vaccinen blev desuden tilbudt de 14-18-årige som et "catch-up" program og til alle nye universitetsstuderende under 25 år.

Studiet skulle belyse og rapportere impact og effektiviteten af vaccinen de første 12 måneder efter opstart af programmet.

DESIGN

Randomiseret case/control-studie

Der undersøges om tilslutningen til ACWY-vaccinen er højere blandt nye universitetsstuderende sammenlignet med ikke-universitetsstuderende.

For at estimere vaccinsens effekt er der sammenlignet med serogruppe W, Y og B cases hos de personer der forlod skolen i 2015 sammenholdt med en projiceret gruppe som er estimeret, der skal repræsentere samme gruppe, hvis man ikke havde indført et vaccinationsprogram. Modellen der er brugt er en Poisson regressionsmodel med alder og tids-trend parametre. Serogruppe C var ekskluderet i analyserne da denne serogruppe i forvejen var en del af det engelske vaccinationsprogram.

Vaccinernes effektivitet blev estimeret vha. en screening-metode. Der sammenlignes vaccinerede i case-gruppen med vaccinerede i population, matchet for alder.

RESULTATER

Studiet viser, at der i aldersgruppen 15-19 år er set et stigende antal cases med serogruppe W i perioden 2010 til 2014. Efter vaccineprogrammet er startet, ser man et fald i denne gruppe på 31% og i aldersgruppen < 1 år en 35 %'s reduktion. I alle andre aldersgrupper ser man en stigning i antal tilfælde af serogruppe W.

Da programmet når til juni 2016 er tilslutningen blandt dem, der har forladt skolen 36,6% hvoraf 79% af disse vacciner er givet mellem august-september 2015.

Gennem de første 12 måneder af MenAWCY-vaccinationsprogrammet blandt teenagere var der 6 tilfælde af MenW sammenholdt med et projiceret tal på 19,4 cases, svarende til en reduktion på 69%. 5 ud af de 6 cases var MenW med den særlige ST11CC-variant. Ingen af de 6 cases var vaccineret. Derfor konkluderes der, at vaccine-effektiviteten var 100% (95% CI -47%;100 %).

Der fremhæves at tilslutningen til vaccinerne var høj på universiteterne, hvorfor der kun sås et tilfælde af serogruppe W hos en udvekslingsstudent der ikke var vaccineret.

Campbell et al. mener at den nye MenB vaccine (Bexsero) der ikke er kapsel-specifik også har effekt i immuniteten mod MenW ST11 og at dette kan forklare den lavere incidens i aldersgruppen under 1 år i perioden. Vaccinationsprogrammet med Bexsero blev indført i England september 2015.

STYRKER OG SVAGHEDER

Der er en relativ kort opfølgningsperiode på 1 år efter vaccinsens introduktion. Til trods for de lovende tal med faldende incidens i de vaccinerede aldersgrupper kan dette være et tilfældigt fund. Konfidensintervallerne bliver meget brede grundet de få cases, hvilket reducerer den statistiske signifikans.

En styrke er at tilslutningen til vaccinerne var højest blandt dem der forlod skolen og startede på universitetet og at her man her så meget lav forekomst af smitte med serogruppe W.

DISKUSSION

EFFEKTIVITET OG VARIGHED

Effektiviteten af vacciner kan måles på forskellige parametre. De vigtigste mål er beskyttelse mod at få sygdommen og hermed reducere risikoen for senfølger og død. For mange sygdomme er det ligeledes interessant om vaccinen kan forhindre bærertilstand således at man undgår smitte, epidemier og sygdom. Disse effektmål er ofte svære at påvise, især ved sjældne sygdomme, hvorfor man også kan se på immunresponsen efter vaccinen. Immunitetens længde er vigtig så man kender graden af beskyttelsen og tiden til booster vaccination. Ligeledes vil immunresponsen være forskelligt hos forskellige aldersgrupper.

Vacciner mod meningokok serogrupperne ACYW

2 studier viste en reduktion af IMS hos aldersgruppen 11-19 år efter vaccination, begge omkring 70 %. *Campbell et al.* viste en reduktion af IMS et år efter vaccination på 69 % i aldersgrupperne 15-19 år, til trods for at vaccinetilslutning kun var 36.6 %. Der var ingen tilfælde af IMS hos de vaccinerede. Da gruppen 15-19 år har det højeste antal meningokokker i svælget, håber man at reducere de samlede tilfælde af grupperne ACWY hos de uvaccinerede ved at eliminere bærertilstanden (Christensen et al., 2010).

Tidligere studier for konjugerede vacciner, f.x. mod serogruppe C fandt en beskyttelse mod bærertilstand (Trotter et al., 2004). Således fandt også *McMillan et al.* en 50 % reduktion i bærertilstand efter vaccine mod serogruppe C. Flere studier har undersøgt effekten af bærertilstanden, da det tidligere har været postuleret at ACWY-vaccinen har effekt på bærertilstand og dermed indirekte også yder beskyttelse af de ikke-vaccinerede. Et enkelt studie fandt effekt på bærertilstand, mens de øvrige studier blot viste en nedadgående trend på bærertilstanden, men uden at være signifikante. Studierne havde undersøgt bærertilstand for alle serogrupper, således ikke kun for ACWY. Studier bør derfor undersøge bærertilstanden for de serogrupper vaccinen beskytter imod. Flere studier er derfor nødvendige for at kunne udtale sig sikkert omkring effekten på bærertilstanden, men aktuelle data tyder på en mulig reduktion i bærertilstanden efter vaccination med f.x. Menveo.

Ser man på varighed af beskyttelsen mod IMS forårsaget af serogrupperne ACWY fra hhv. Menveo og Nimenrix, foreligger der indtil videre anbefalinger omkring varigheden af beskyttelse, mens langtidsdata savnes. Den generelle vurdering er, at de konjugerede vacciner beskytter i op til 5 år hos ældre børn og teenagere. Ved brug af Menveo anbefales en booster efter 5 år, og ved Nimenrix efter 1 år. Har man været nærkontakt eller er i risikogruppe, anbefales booster med Menveo med kortere interval. Immunitetens styrke og varighed efter en booster mangler at blive undersøgt, ligeledes om booster kan gives senere, f.x. i teenageårene med lignende effekt. At måle effekten baseret på real-life data er vigtig, for at vurdere om vaccinerne nedsætter risikoen for IMS. Med udrulning af meningokok vaccinerne rundt i verden, vil der hurtigt foreligge flere data. En høj vaccinetilslutning kan muligvis medføre det vi har set efter indførelse af andre vacciner, nemlig en drastisk reduktion af IMS, evt. også højere end hvad man først antager pga. de afledte effekter med flokkimmunitet og et boostet immunsystem. Flere forfattere påpeger (Dretler et al., 2018; Flacco et al., 2018) at det er vigtigt med RCTs og længere follow-up tider for at vurdere effekten både hos spædbørn og teenagere i forhold til længden af immuniteten og det optimale tidspunkt at give en booster.

Vacciner mod meningokok serogrupperne B

Vaccinerne mod serogruppe B, Bexsero og Trumenba er relativt nye, og anderledes end de tidligere tilgængelige serogruppe B vacciner (OMV vacciner). Hvor de ældre OMV vacciner viser en vis beskyttelse mod bærertilstanden, fandtes der ingen effekt hos Bexsero og Trumenba på bærertilstanden.

Datagrundlaget for beskyttelse er lille, men Bexsero viste en reduktion i aldersgruppen 2-20 år for IMS på 80 %, hvilket bekræftes af studiet fra *Ladhani et al* som viste op til 75 % reduktion af IMS hos vaccinerede. Færdig vaccinerede var bedst beskyttede, men også delvis vaccinerede opnåede en 50 % reduktion for at blive syg med IMS. Bedst var effekten for ældre børn, hvilket også blev bekræftet af immunitetsstudiet fra *Flacco et al*. Her påvises høj serokonversion som udtryk for immunitet i samtlige aldersgrupper, med bedst effekt hos teenagerne. Serokonversionen for de fleste strenge af meningokok B var mellem 80-100 %, og vaccinerede var 9-13 gange bedre beskyttede end ikke vaccinerede.

Ladhani et al. så yderligere et fald i incidens på 50 % for de 1-årige og på 80 % for de 2-årige ved en vaccine tilslutning på 92.5 %.

Bexsero er beskrevet at have delvis beskyttende effekt på de øvrige serogrupper (*Ladhani et al.*, 2020). Der mangler flere studier for at undersøge dette sammenhæng, men en kombinationsvaccine med både Bexsero og ACWY kunne dermed give en meget høj beskyttelse mod IMS.

BIVIRKNINGER

Artiklen *Becerra-Culqui TA et al.* beskriver rapporterede bivirkninger. Nogle studier har fundet et sammenhæng mellem Bells parese når MenACWY-CRM (Menveo) vaccinen blev administreret sammen med andre vacciner, men andre studier har ikke kunne påvise en sammenhæng. Artiklen konkluderer at sikkerheden er stor ved de i USA godkendte tilgængeligt vacciner hhv. MenACWY-D (Menactra) og MenACWY-CRM (Menveo). Menveo er godkendt i Danmark mens Menactra ikke er tilgængelig. Menactra minder dog om den i Danmark godkendte vaccine Nimenrix, i det de begge er konjugerede vacciner med tetanus-toxoid som bærerprotein.

Bivirkninger hos Bexsero viser en højere forekomst af vaccine relaterede systemiske bivirkninger sammenlignet med kontrolgruppen (*Flacco et al.*, 2018). Incidensen for alvorlige bivirkninger var over dobbelt så høj som for vaccinen rMenB og næsten 5 gange så stor sammenlignet med kontrolgruppen. Beregnet fandtes en OR på 4.36 (1.05-18.10; $p=0.043$) for alvorlige bivirkninger. Selvom der ses flere både alvorlige og lette til moderate bivirkninger, er incidensen for disse stadigvæk acceptabelt, især set i lyset af den gode beskyttelse Bexsero giver mod IMS. Det fremgik ikke af studierne om der var forskel i aldersklasserne og om der var forskel mellem primær vaccination og senere booster. Forfatterne selv mener at bivirkningerne og sikkerheden omkring vaccinerne er acceptable. Et studie undersøgte brugen af panodil ifbm. vaccination og reducerede antallet af patienter med feber med 30 % i forhold til kontrolgruppen (*Prymula et al.*, 2014).

GENERELT

Generelt ses en meget høj grad af beskyttelse mod IMS, både hos serogruppe ACYW og serogruppe B vaccinerne. Fælles for resultaterne er, at beskyttelse mod IMS er høje, så er resultaterne ofte ikke signifikante pga. et bredt konfidensinterval. Konfidensintervallet er ofte bredt pga. at IMS er en sjælden sygdom og på trods af store populationsstudier, er der kun få der bliver syge.

Begge typer vacciner, ACWY og B, viser høj beskyttelse mod svær sygdom og fremprovokerer et adækvat immunrespons, som varer op til minimum et år for gruppe B vaccinerne og op til 5 år for Menveo. Der mangler fortsat data på varigheden af immuniteten, men om 5-10 år skulle der være sikre data på længden af beskyttelse efter en booster. Det er beskrevet, at vaccinerne giver dårligere immunitet hos aldersgruppen 0-5 år, hvilket også stemmer overens med litteraturen (2020 Garland).

Udover alderen, så kan kroniske sygdomme også være med til at svække vaccinen, f.x. ved immundefekter, patienter i aktiv kemobehandling o.l. (Cohn et al., 2013; Macneil et al., 2018). Det er netop denne patientgruppe som er i risikogruppe for IMS, og derfor bør man fremadrettet fokusere på studier der undersøger vaccinerne effekt hos risikogrupperne. Mere forskning i vaccinerne effekt på bærertilstanden er vigtig for, at kunne anbefale vaccinerne udefra et større perspektiv, nemlig beskyttelse af de uvaccinerede i en vaccineret population.

Bivirkningerne er ikke beskrevet fyldestgørende i de medtagne artikler, men der er ikke fundet belæg for alvorlige og invaliderende bivirkninger. De fleste bivirkninger er sammenlignelige med de øvrige vacciner i børnevaccinationsprogrammer, her i blandt smerter ved indstiksstedet, feber, muskel- og ledsmerter samt hovedpine (Pro.medicin.dk). Nogle af bivirkningerne er værre ved Bexsero sammenlignet med ACWY vaccinerne.

Herudover, har der været nævnt to alvorlige bivirkninger i relation til vaccinerne i form af Guillain-Barré syndrom (GBS) samt Bells parese. Sidstnævnt er fundet i et studie, men kunne ikke bekræftes ved andre studier. Risikoen for GBS var meget lille og kunne ikke sikkert associeres med vaccinerne. Studierne havde kun korte opfølgningstider, og vi har på nuværende tidspunkt ikke kendskab til bivirkninger, der optræder senere.

Vaccinerne er blevet brugt hos flere millioner i både den vestlige verden og i ulande, uden at større bivirkninger er rapporteret i litteraturen. Der mangler dog fortsat langtidsdata, og det er vigtigt at fremtidige studier undersøgerne sikkerheden yderligere.

KONKLUSION

Samlet set viser vores gennemgang af 3 Reviews og 2 studier, at vaccinerne giver god beskyttelse mod IMS forårsaget af hhv. serogruppe B og ACWY, både når man ser på det fremkaldte immunresponse og på real life data. Forskellige steder i verden har der været udrullet vaccination mod meningokokker, bla. England (C, ACWY og B), Tyskland (C), Holland (MenACWY), Belgien (C og ACWY), Italien (B, C og ACWY), Spanien (C og ACWY) og USA/Canada (ACWY). Tilslutning til vaccinerne har været gode, med et pænt fald af IMS hos målgrupperne. Bivirkningerne er milde.

Ser man på den aktuelle udvikling med en stigning af Serogruppe W globalt med muligvis højere virulens og dødelighed (Hovmand et al., 2021; Lucidarme et al., 2016), ville det være aktuelt igen at diskutere udrulning af meningokok vacciner i Danmark. I 2019 stod serogruppe B og W for 73 % af alle infektioner med meningokokker, i aldersgruppen 0-17 år for 52 % (B) og 17 % (W). Det er derfor afgørende med fortsat overvågning af serogrupperne for at vurdere en evt. implementering af vaccinerne i f.x. børnevaccinationsprogrammet. Ved at vaccinere for B og W hos børnene, vil men formentligt også opnå en effekt på smitten blandt de ældre.

Jvf. en undersøgelse lavet af det Hollandske sundhedsministerium fra 2017 (Environment, 2017) kan det blive problematisk at indføre både en vaccine mod serogruppe B og ACWY i det eksisterende børnevaccinationsprogram, da de fleste forældre synes at 3 stik på én gang er for meget. Gruppe Bs andel falder, men er stadig den dominerende hos de under 18 årige i Danmark.

Jvf. tidligere omtalte studie fra Aarhus Universitetshospital er der nye kombinationsvacciner på vej der ville kunne bane vejen for at implementere vaccinerne i de eksisterende vaccinationsprogrammer.

I Storbritannien (UK) giver man vaccine mod serogruppe B (Bexsero) ved 8 uger, 16 uger og 1 år. Vaccine mod serogruppe C gives ved 1 år. Vaccine mod serogruppe ACWY gives ved 14 år samt

en booster når man starter i college el. universitet. Det vil sige man i UK giver 3 stik ved nogle af børnevaccinerne.

I øjeblikket er der på verdensplan faldende incidens af meningokoksygdom (CDC, ECDC), formentlig grundet de tiltag i forløbet med covid-19 pandemien. Når samfundet vender tilbage til mere normale tilstande, forventer vi at se en stigning af IMS forårsaget af bla. meningokokker. Sygdomsforløbet ender i sjældne tilfælde fatale, omend der kun er få tilfælde af IMS der ender dødeligt i aldersgruppen 0-17 år i Danmark. I store dele af verden ser man en stigende resistens overfor antibiotika, også hos meningokokker (Oppenheim, 1997), hvilket kan vanskeliggøre behandlingen. Alvorligheden i sygdommens natur taler for at lade meningokok-vacciner indgå i et standardiseret vaccinationsprogram. Den faldende incidens over årtier taler imod set i lyset af et cost-benefit perspektiv (Parikh et al., 2020).

Skulle man som læge blive mødt af spørgsmålet, om hvorvidt man bør lade sit barn vaccinere, synes vi i det undersøgte materiale ikke at have fundet noget der tyder på, at bivirkningsprofilen på vaccinerne er alvorlige eller gør, at man skal undlade at lade sig vaccinere pga. bivirkninger. Det vil derfor bero på den enkelte forældres bekymring omkring sygdommen og beslutningen bør indeholde overvejelser om pris, bivirkninger, graden af beskyttelse, varighed og eksponering. Den officielle udmelding fra de danske sundhedsmyndigheder er, at Sundhedsstyrelsen ikke mener, at der er indikation for at vaccinere børn og unge på baggrund af den lave incidens. Vi mener, at man som minimum bør overveje at vaccinere risikogrupper, dvs. børn i alderen 0-2 år som er præmature eller har visse kroniske sygdomme, som f.x., børn med lunge- og hjertesygdom, kræft eller anden form for immundefekt. Om der også skal gives en booster f.x. ved 12-årsalderen er aktuelt formodentligt mere en samfundsøkonomisk beslutning end en lægefaglig.

Der er fortsat brug for nøje overvågning af udbredelsen af meningokokker og særligt de herskende serogrupper således man løbende kan evaluere behovet for at ændre vaccinationsprogrammet. Vi har i vores opgave ikke taget højde for det økonomiske perspektiv, men grundet Danmarks generelle velstand sammenholdt med sygdommens ofte fatale forløb og udfordrende klinik er vores vurdering, at meningokok-vaccinationer bør kunne indgå i det danske børnevaccinationsprogram. Dette beror dog på en betragtning ud fra den stigende incidens i 2019 og vi kun kan gisne om, hvordan udbredelsen af meningokokker vil ske efter pandemiens afslutning.

REFERENCER

Forsidefoto: Ophavsretsfrit foto fra Pexels.com

Data for infektionstal er hentet fra SSI.dk, CDC.gov samt ecdc.europa.eu. Desuden er SSIs meningokokk opgørelser fra 2015-2020 brugt som baggrundsmateriale.

- (UK), N. C. C. f. W. s. a. C. s. H., 2010, Bacterial Meningitis and Meningococcal Septicaemia: Management of Bacterial Meningitis and Meningococcal Septicaemia in Children and Young People Younger than 16 Years in Primary and Secondary Care.
- Abad, R., E. L. López, R. Debbag, and J. A. Vázquez, 2014, Serogroup W meningococcal disease: global spread and current affect on the Southern Cone in Latin America: *Epidemiology and Infection*, v. 142, p. 2461-2470.
- Becerra-Culqui, T. A., L. S. Sy, Z. Solano, and H. F. Tseng, 2021, Real-world evidence of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine safety in the United States: a systematic review: *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 17, p. 1432-1441.
- Campbell, H., M. Edelstein, N. Andrews, R. Borrow, M. Ramsay, and S. Ladhani, 2017, Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015–2016: *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, p. 1184-1187.
- Christensen, H., M. May, L. Bowen, M. Hickman, and C. L. Trotter, 2010, Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis: *Lancet Infect Dis*, v. 10, p. 853-61.
- Cohn, A. C., J. R. MacNeil, T. A. Clark, I. R. Ortega-Sanchez, E. Z. Briere, H. C. Meissner, C. J. Baker, and N. E. Messonnier, 2013, Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): *MMWR Recomm Rep*, v. 62, p. 1-28.
- Darton, T., M. Guiver, S. Naylor, D. L. Jack, E. B. Kaczmarski, R. Borrow, and R. C. Read, 2009, Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load: *Clin Infect Dis*, v. 48, p. 587-94.
- Dretler, A. W., N. G. Rouphael, and D. S. Stephens, 2018, Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development: *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 14, p. 1146-1160.
- Environment, N. I. f. P. H. a. t., 2017, Meningococcal disease in the Netherlands.
- Flacco, M. E., L. Manzoli, A. Rosso, C. Marzuillo, M. Bergamini, A. Stefanati, R. Cultrera, P. Villari, W. Ricciardi, J. P. A. Ioannidis, and D. G. Contopoulos-Ioannidis, 2018, Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis: *Lancet Infect Dis*, v. 18, p. 461-472.
- Greenwood, B., 1999, Meningococcal meningitis in Africa: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 93, p. 341-353.
- Hovmand, N., L. F. Lundbo, G. Kronborg, S. S. Voss, H. Sandholdt, S. Hoffmann, P. Valentiner-Branth, and T. Benfield, 2021, Recent increased incidence of invasive serogroup W meningococcal disease: A retrospective observational study: *International Journal of Infectious Diseases*, v. 108, p. 582-587.
- Howitz, M., L. Lambertsen, J. B. Simonsen, J. J. Christensen, and K. Mølbak, 2009, Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007: *Epidemiology and Infection*, v. 137, p. 1631-1640.
- institut, S. s., 2021, Meningokokksygdom - opgørelse over sygdomsforekomst 2019, p. 5.
- Ladhani, S. N., N. Andrews, S. R. Parikh, H. Campbell, J. White, M. Edelstein, X. Bai, J. Lucidarme, R. Borrow, and M. E. Ramsay, 2020, Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England: *N Engl J Med*, v. 382, p. 309-317.
- Lucidarme, J., K. J. Scott, R. Ure, A. Smith, D. Lindsay, B. Stenmark, S. Jacobsson, H. Fredlund, J. C. Cameron, A. Smith-Palmer, J. Mcmenamin, S. J. Gray, H. Campbell, S. Ladhani, J. Findlow, P. Mölling, and R.

- Borrow, 2016, An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015: *Eurosurveillance*, v. 21.
- Macneil, J. R., A. E. Blain, X. Wang, and A. C. Cohn, 2018, Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease—United States, 1996–2015: *Clinical Infectious Diseases*, v. 66, p. 1276-1281.
- McMillan, M., A. Chandrakumar, H. L. R. Wang, M. Clarke, T. R. Sullivan, R. M. Andrews, M. Ramsay, and H. S. Marshall, 2021, Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal *Neisseria meningitidis* Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis: *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, p. e609-e619.
- Midtjylland, R., 2020, Ny vaccine skal give bredere beskyttelse mod meningitis.
- Oppenheim, B. A., 1997, Antibiotic Resistance in *Neisseria meningitidis*: *Clinical Infectious Diseases*, v. 24, p. S98-S101.
- Parikh, S. R., H. Campbell, J. A. Bettinger, L. H. Harrison, H. S. Marshall, F. Martinon-Torres, M. A. Safadi, Z. Shao, B. Zhu, A. Von Gottberg, R. Borrow, M. E. Ramsay, and S. N. Ladhani, 2020, The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination: *Journal of Infection*, v. 81, p. 483-498.
- Peterson, M. E., Y. Li, A. Bitá, A. Moureau, H. Nair, M. H. Kyaw, R. Abad, F. Bailey, I. D. L. F. Garcia, A. Decheva, P. Krizova, T. Melillo, A. Skoczynska, and N. Vladimirova, 2019, Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey: *Journal of Global Health*, v. 9.
- Prymula, R., S. Esposito, G. V. Zuccotti, F. Xie, D. Toneatto, I. Kohl, and P. M. Dull, 2014, A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 10, p. 1993-2004.
- Sanofi, Meningococcal disease in Europe.
- Sprong, T., G. Peri, C. Neeleman, A. Mantovani, S. Signorini, J. W. van der Meer, and M. van Deuren, 2009, Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease: *Shock*, v. 31, p. 28-32.
- Stephens, D. S., B. Greenwood, and P. Brandtzaeg, 2007, Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*: *Lancet*, v. 369, p. 2196-2210.
- Sundhedsstyrelsen, Menveo.
- Sundhedsstyrelsen, 2013, Mini-MTV vedr. meningokok C-vaccination, Sundhedsstyrelsen.
- Sundhedsstyrelsen, 2019, Kriterier for indførelse af nye vacciner.
- Sundhedsstyrelsen, 2021, Fald i forbruget af antibiotika under COVID-19, <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/laegemidler/antibiotika>, p. 2.
- Thompson, M. J., N. Ninis, R. Perera, R. Mayon-White, C. Phillips, L. Bailey, A. Harnden, D. Mant, and M. Levin, 2006, Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents: *Lancet*, v. 367, p. 397-403.
- Trotter, C. L., N. J. Andrews, E. B. Kaczmarski, E. Miller, and M. E. Ramsay, 2004, Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction: *The Lancet*, v. 364, p. 365-367.
- Vestergård, D., and K. P. David, 2008, [Global spread of meningococcal serogroup W135]: *Ugeskr Laeger*, v. 170, p. 3044-7.
- WHO, Meningitis.