

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อเมนิงโกคอคคัส

24

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์

บทนำ

โรคติดเชื้อเมนิงโกคอคคัส หรือ โรคไขกัปกหลังแอ่น เป็นโรคที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย *Neisseria meningitidis* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และการติดเชื้อในกระแสเลือดอย่างรุนแรง ถึงแม้ว่าจะเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต และมีอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 5 - 10 แม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ โรคนี้พบได้ในทุกกลุ่มอายุ แต่มักพบในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ และพบมากในกลุ่มคนที่อยู่รวมกันอย่างหนาแน่นและแออัด โรคนี้เกิดทั่วโลก พื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูงได้แก่ แอฟริกากลางแถบทะเลทรายซาฮาราตอนใต้ ในประเทศไทยโรคนี้พบไม่บ่อย แต่ถือเป็นโรคที่มีความสำคัญที่ต้องรายงานสำนักระบาดวิทยาภายใน 24 ชั่วโมง

โรคติดเชื้อเมนิงโกคอคคัส

เชื้อก่อโรค

โรคไขกัปกหลังแอ่น หรือโรคติดเชื้อเมนิงโกคอคคัส เกิดจากเชื้อ *N. meningitidis* หรือเมนิงโกคอคคัส ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างกลมคล้ายเมล็ดถั่วเรียงตัวกันอยู่เป็นคู่ โดยหันด้านเรียบเข้าหากัน ไม่สร้างสปอร์ สามารถจำแนกตามแคปซูลที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ได้อย่างน้อย 13 ซีโรกรุ๊ปคือ A, B, C, D, E, X, Y, Z, W-135, H, I, K และ L ซีโรกรุ๊ปที่พบว่าเป็นปัญหาบ่อยกว่าชนิดอื่นคือ ซีโรกรุ๊ป A, B, C, W-135 และ Y โดยซีโรกรุ๊ป A มักพบที่แอฟริกาบริเวณ Sub-Sahara ซีโรกรุ๊ป W-135 พบในผู้ที่ไปทำพิธีฮัจจ์ที่ประเทศซาอุดีอาระเบีย และพบที่

แอฟริกาในฤดูที่มีการระบาด นอกจากนี้พบการระบาดของซีโรกรุ๊ป B ที่ประเทศนิวซีแลนด์ และฝรั่งเศส ส่วนซีโรกรุ๊ปที่พบได้บ่อยถึง 3 ใน 4 ของเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ของประเทศสหรัฐอเมริกาเกิดจากซีโรกรุ๊ป C, Y และ W-135¹

ประเทศไทยพบว่าซีโรกรุ๊ป ที่พบบ่อยคือ ซีโรกรุ๊ป B รองลงมาคือ ซีโรกรุ๊ป A ส่วน ซีโรกรุ๊ป C, Y และ W 135 พบได้ประปราย

ระบาดวิทยา

อัตราการเกิดโรคนี้ในประเทศไทยค่อนข้างต่ำ ประมาณ 0.03-0.19 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี โดยพบจำนวนผู้ป่วย 16-100 รายต่อปี² ในปี พ.ศ. 2552 สำนักระบาดวิทยา ได้รับรายงานผู้ป่วยโรคติดเชื้อเมนิงโกคอคคัส จำนวนทั้งสิ้น 34 ราย มีอัตราป่วย 0.05 ต่อประชากรแสนคน เสียชีวิต 5 ราย คิดเป็นอัตราตาย 0.01 ต่อประชากรแสนคน และอัตราป่วยตาย ร้อยละ 14.71 เมื่อพิจารณาอัตราป่วยในช่วง 9 ปีที่ผ่านมา คือระหว่าง พ.ศ. 2543-2551 พบแนวโน้มของอัตราป่วยลดลง แต่ในปี พ.ศ. 2552 มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับปี พ.ศ. 2551 ผู้ป่วยโรคติดเชื้อเมนิงโกคอคคัสพบได้ตลอดปี กลุ่มอายุที่มีอัตราป่วยสูงสุด คือ 0 - 4 ปี รองลงมา คือ 10-14, 5-9, 25-34, 15-24 และ 35 ปีขึ้นไปตามลำดับ³

พยาธิกำเนิด

เชื้อ *N. meningitidis* พบที่คอหอยของคนปกติ ประมาณร้อยละ 5 โดยไม่ทำให้เกิดโรค ผู้ติดเชื้อส่วนน้อยเท่านั้นที่จะเกิดอาการ การติดต่อโดยการหายใจ ไอ จามรดกัน โรคมีระยะฟักตัวประมาณ 2-10 วัน (โดยเฉลี่ยประมาณ 3-4 วัน) เชื้อเข้าไปอยู่ที่คอหอย และเข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง

และกระแสเลือดไปตามอวัยวะต่างๆ เช่น ปอด เยื่อหุ้มสมอง ข้อ ผิวหนัง ต่อมหมวกไต และหัวใจ เป็นต้น ทำให้เกิดการอักเสบ ภาวะเลือดออก และมีการตายของเนื้อเยื่อในอวัยวะต่างๆ

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ⁴ พบอาการชักร้อยละ 20 ผื่นที่ผิวหนังมีลักษณะเฉพาะเป็นจุดเลือด petechiae หรือ purpura ขนาดใหญ่ ผู้ป่วยร้อยละ 20 มาด้วยติดเชื้อในกระแสเลือด (meningococemia) มีอาการของ purpura fulminans การติดเชื้อจะแพร่กระจายไปตามอวัยวะต่างๆ มีภาวะช็อก เลือดออกในต่อมหมวกไต (Waterhouse Friderichsen syndrome) และอาจเสียชีวิตได้ในเวลาไม่นานหลังจากเริ่มมีอาการ

การศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อมินนิงโกคอคคัสและรับการรักษาในโรงพยาบาล 13 แห่งในประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2542 จำนวน 33 คน พบว่ามีอายุ 2 เดือน-75 ปี อายุเฉลี่ย 11.2 ปี โดยร้อยละ 45.5 มาด้วย meningococemia ร้อยละ 54.5 มาด้วยอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบอย่างเดียว ผู้ป่วยร้อยละ 24.2 มีภาวะช็อก ร้อยละ 33.3 มีจำเลือดบริเวณผิวหนัง ร้อยละ 12.1 มีจุดเลือดออกบริเวณผิวหนัง เสียชีวิต 3 คน คิดเป็นร้อยละ 9.1⁵

ภาวะแทรกซ้อน

โรคติดเชื้อมินนิงโกคอคคัสมักมีอาการรุนแรงและรวดเร็ว หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ผู้ป่วยมักเสียชีวิต ผู้ป่วยที่รอดชีวิตร้อยละ 10-20 มีความพิการหลงเหลืออยู่

การวินิจฉัย

โดยการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจต่างๆ เช่น เลือด และน้ำไขสันหลัง การย้อมสีกรัมจากสิ่งส่งตรวจ เช่น น้ำไขสันหลัง หนองจากที่ต่างๆ จะพบแบคทีเรียรูปร่างกลมอยู่เป็นคู่ๆ นอกจากนี้อาจตรวจหาแอนติเจนในน้ำไขสันหลัง

การรักษา

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไข้อย่างฉับพลัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มี petechiae และ/หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ควรวินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อมินนิงโกคอคคัสเสมอ การวินิจฉัยโรคให้ได้อย่างรวดเร็ว จะทำให้การรักษาโดยการให้ยาต้านจุลชีพที่ถูกต้องเหมาะสม ควรให้ยาต้านจุลชีพทันทีไม่เกิน 30 นาทีหลังการวินิจฉัย

โดยทั่วไปเริ่มต้นควรให้ cefotaxime หรือ ceftriaxone จนกว่าจะได้ผลความไวของยา ถ้าเชื้อไวต่อ penicillin สามารถเปลี่ยนมาให้ penicillin ได้ ปัจจุบันมีรายงานเชื้อดื้อยา penicillin เพิ่มมากขึ้น⁶⁻⁸

นอกจากนี้ให้การดูแลประคับประคอง และรักษาภาวะช็อก ภาวะ Disseminated intravascular coagulation (DIC) และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆที่เกิดขึ้น

การป้องกัน

บุคคลที่อยู่ร่วมกับผู้ป่วยในบ้านเดียวกัน และผู้ที่สัมผัสใกล้ชิด (close contact) กับสารคัดหลั่ง ต้องได้รับยาป้องกันโดยเร็วที่สุด ควรให้ภายใน 24 ชั่วโมง โดยในผู้ใหญ่ให้ rifampicin ขนาด 600 มก. ทุก 12 ชั่วโมง รับประทานติดต่อกัน 2 วัน ในเด็กอายุ >1 เดือนให้ rifampicin ขนาด 10 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ติดต่อกัน 2 วัน ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 เดือนให้ rifampicin ขนาด 5 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ติดต่อกัน 2 วัน ยาต้านจุลชีพอื่นที่อาจพิจารณาใช้แทนกรณีแพ้หรือมีอาการข้างเคียง ได้แก่ ยาในกลุ่ม quinolone, ceftriaxone และ azithromycin⁹⁻¹¹ ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อมินนิงโกคอคคัสซึ่งมี 2 ชนิด ได้แก่ วัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์ และชนิดคอนจูเกต

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อมินนิงโกคอคคัส

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน

เริ่มมีการใช้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อมินนิงโกคอคคัสมานานกว่า 30 ปี แต่ยังไม่มียาวัคซีนที่สามารถป้องกันการติดเชื้อมินนิงโกคอคคัสได้ทุกซีโรกรุ๊ป ในระยะแรก

(ค.ศ.1900-1940) วัคซีนที่พัฒนาเป็นชนิด killed whole cell^{12,13} แต่ประสิทธิภาพไม่ดีและมีปฏิกิริยาจากวัคซีนค่อนข้างมาก ต่อมาในช่วงปี ค.ศ.1930 หลังจากที่มีการประสบความสำเร็จในการใช้วัคซีนป้องกันคอตีบและบาดทะยัก จึงได้มีแนวคิดพัฒนาเป็นวัคซีนชนิด inactivated endotoxin ซึ่งพบว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันได้ ในปี ค.ศ.1940 Scherp และ Rake พบว่าถ้าให้ซีรัมของม้าที่ได้รับวัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์แคปซูล จะป้องกันไม่ให้นุเสียชีวิตจากการติดเชื้ออหิวาต์โคกคัส¹⁴ แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในคนได้^{15,16} จากการศึกษาย้อนหลังพบว่า โพลีแซคคาไรด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะไม่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในคน ต้องเป็นโพลีแซคคาไรด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจึงจะสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้¹⁷ ในปลายปี ค.ศ. 1960 จึงได้มีการพัฒนาวัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงซึ่งวัคซีนชนิดนี้สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในคนและพบว่ามีความปลอดภัย^{18,19} ที่ขึ้นทะเบียนมี 2 ชนิด เป็นชนิด bivalent (A และ C) และ quadrivalent (A, C, W135 และ Y)

จากความรู้พื้นฐานโพลีแซคคาไรด์ไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านระบบ T cell²⁰ ทำให้ไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในเด็กเล็ก และไม่มี memory T cell²¹⁻²³ จึงมีการพัฒนาวัคซีนเป็นวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์โคกคัสชนิดคอนจูเกต โดยนำโปรตีนพาหะมาจับกับแคปซูลที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ มีทั้งซีโรกรุ๊ป A และ C²⁴ ซีโรกรุ๊ป C²⁵⁻²⁸ และซีโรกรุ๊ป A, C, Y และ W-135²⁹⁻³⁴

วัคซีนป้องกันโรคอหิวาต์โคกคัสชนิดคอนจูเกต (A, C, Y และ W-135) ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สหรัฐอเมริกาตั้งแต่ ปี ค.ศ.2005

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์โคกคัส ชนิดโพลีแซคคาไรด์

รายละเอียดและส่วนประกอบ

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์โคกคัสชนิด

โพลีแซคคาไรด์ มี 2 ชนิด ได้แก่

1. ชนิด Bivalent ประกอบด้วยโพลีแซคคาไรด์ของซีโรกรุ๊ป A และ C ปัจจุบันไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย
2. ชนิด Quadrivalent มี 4 ซีโรกรุ๊ป คือ A, C, Y และ W-135 ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือ Menomune A/C/Y/W-135 (MPSV4) ผลิตโดยบริษัทซานofi ปาสเตอร์ ประกอบด้วยโพลีแซคคาไรด์ของซีโรกรุ๊ป A, C, Y, และ W-135 อย่างละ 50 มคก.³⁵ นอกจากนี้ยังมีวัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์ของซีโรกรุ๊ป A, C, Y, และ W-135 ของบริษัทแกลกโซสมิทไคลน์ แต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

วิธีเก็บ

วัคซีนเก็บที่อุณหภูมิ 2-8° ซ.

ขนาดและวิธีใช้¹

วัคซีน MPSV4 ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 0.5 มล. เพียงครั้งเดียว และสามารถให้ร่วมกับวัคซีนอื่นคนละตำแหน่งได้

การฉีดซ้ำควรพิจารณา หากยังมีข้อบ่งชี้ เช่น อาศัยอยู่ในแหล่งระบาดของโรค สำหรับเด็กที่ฉีดวัคซีนครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่า 4 ปี ควรให้ซ้ำหลังจากครั้งแรก 2-3 ปี ในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ให้ซ้ำหลังจากครั้งแรก 5 ปี

ประสิทธิภาพ^{1,35}

หลังฉีดวัคซีน MPSV4 จะมีภูมิคุ้มกันใน 7-10 วัน วัคซีน MPSV4 กระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันในคนอายุ 11-55 ปี ได้ไม่แตกต่างจากวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์โคกคัสชนิดคอนจูเกต (MCV4) แต่กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กอายุ 2-10 ปีได้น้อยกว่า³² พบว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นลดลงหลังได้รับวัคซีน MPSV4 แล้ว 3-5 ปี^{9,36}

วัคซีน MPSV4 มีข้อจำกัดของการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เนื่องจากแอนติเจนเป็นชนิดโพลีแซคคาไรด์

ข้อบ่งชี้

เนื่องจากโรคติดเชื้ออหิวาต์เฉื่อยชาพบได้น้อย ไม่เคยมีการระบาดเกิดขึ้นในประเทศไทย และเชื้อที่ก่อปัญหา มากกว่าครึ่งหนึ่งเป็นซีโรกรุ๊ป B ซึ่งป้องกันไม่ได้ด้วยวัคซีนที่มีอยู่ ขณะนี้จึงไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนนี้แก่เด็กหรือผู้ใหญ่ในประเทศไทย แม้จะเป็นผู้ที่ไม่มีม้าม หรือเป็นผู้ที่มี terminal complement deficiency ซึ่งเป็นภาวะที่แนะนำให้ฉีดในต่างประเทศก็ตาม แต่ควรพิจารณาให้วัคซีนในกรณีพิเศษดังนี้ คือ

ผู้ที่เดินทางไปยังถิ่นที่มีการระบาดของเชื้ออหิวาต์เฉื่อยชาที่มีซีโรกรุ๊ปที่วัคซีนป้องกันได้ เช่น ผู้ที่จะเดินทางไปทำพิธีฮัจจ์ในตะวันออกกลาง ทวีปแอฟริกา หรืออเมริกาใต้

ในกรณีที่มีการระบาดของเชื้ออหิวาต์เฉื่อยชาที่มีซีโรกรุ๊ปที่มิใช่ในวัคซีน

กรณีก่อนไปศึกษาต่อชั้นมัธยมศึกษาหรือมหาวิทยาลัยที่ประเทศสหรัฐอเมริกา

ปฏิกิริยา^{1,35}

ปฏิกิริยาจากวัคซีน ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดบวมบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย ส่วนใหญ่มีอาการน้อยและหายได้เองภายใน 3 วัน อาการปวดบวมแดงร้อนบริเวณที่ฉีดในเด็กพบน้อยกว่าในวัคซีน MCV4 และแนะนำให้ในเด็กที่มีประวัติเป็น Guillain-Barré syndrome (GBS) แทนวัคซีน MCV4³⁷

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

โดยทั่วไปไม่แนะนำให้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยยังมีไม่มากนัก แม้จะไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดๆ ก็ตาม การฉีดวัคซีนนี้ในหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาเฉพาะผู้ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้ออย่างมากเท่านั้น¹

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์เฉื่อยชาชนิดคอนจูเกต

รายละเอียดและส่วนประกอบ

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์เฉื่อยชาชนิดคอนจูเกต เป็นการนำโปรตีนพาหะมาจับกับแคปซูลที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ ซึ่งทำให้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยผ่านระบบฟั้งเซลล์ ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ปัจจุบันวัคซีนอหิวาต์เฉื่อยชาชนิดคอนจูเกต มี 2 แบบ คือ

1. ชนิด Monovalent วัคซีนที่ขึ้นทะเบียนได้แก่ วัคซีนอหิวาต์เฉื่อยชาชนิดคอนจูเกต serogroup C เป็นวัคซีนที่มีเพียงซีโรกรุ๊ป C อย่างเดียวมีทั้งชนิดที่ใช้โปรตีนพาหะเป็นท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบ (CRM 197) หรือท็อกซอยด์ของเชื้อบาดทะยัก (tetanus toxoid) แล้วแต่บริษัทผู้ผลิต³⁵ ใช้ฉีดในเด็กอายุ 2, 3 และ 4 เดือน ไม่มีใช้ในประเทศไทย ส่วนวัคซีนต่อซีโรกรุ๊ป B ยังอยู่ในระหว่างการพัฒนา

2. ชนิด Quadrivalent meningococcal (A, C, Y และ W-135) conjugate vaccine ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2005 ได้แก่ Menactra (MCV4) ผลิตโดยบริษัทซานofi ปาสเตอร์ มีส่วนประกอบของโพลีแซคคาไรด์ของซีโรกรุ๊ป A, C, Y และ W-135 อย่างละ 4 มคก. จับกับโปรตีนพาหะคือ ท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบ 48 มคก.^{1,35} นอกจากนี้ยังมีวัคซีน Menveo (MenACWY) ของบริษัท Novartis ได้ขึ้นทะเบียนในปี ค.ศ. 2010 ซึ่งใช้โปรตีนพาหะคือ ท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบ³⁸

วิธีเก็บ

วัคซีนเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 ° ซ.

ขนาดและวิธีใช้

วัคซีน monovalent serogroup C conjugate vaccine (Menjugate) ให้ในขนาด 0.5 มล. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในเด็กอายุ 2 -12 เดือน ให้ 3 โด๊ส ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน เด็กอายุ ≥ 12 เดือน วัยรุ่นและผู้ใหญ่ ฉีด 0.5 มล. จำนวน 1 โด๊ส

วัคซีน Quadrivalent meningococcal conjugate vaccine ให้ในขนาด 0.5 มล. โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วัคซีน Menactra (MCV4) ใช้ได้ในผู้ที่อายุ 2-55 ปี สำหรับวัคซีน Menveo (MenACWY) ขึ้นทะเบียนให้ใช้ในคนอายุ 11-55 ปี

ในประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้วัคซีนนี้กับวัยรุ่นทุกคน โดยแนะนำให้ฉีด 1 โดส ที่อายุ 11-12 ปี และกระตุ้น 1 โดส ที่อายุ 16 ปี แต่ในคนอายุ 2-54 ปี ที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันได้แก่ anatomical หรือ functional asplenia, terminal complement component (C5-C9) deficiency หรือ properdin deficiency และวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี แนะนำให้วัคซีน primary series เพิ่มเป็น 2 โดส ห่างกัน 2 เดือน³⁹

ประสิทธิภาพ

การศึกษาเปรียบเทียบการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของ MCV4 กับวัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์ (MPSV4) พบว่าไม่แตกต่างกันในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในเด็กวัยรุ่นอายุ 11 ถึง 18 ปี และในผู้ใหญ่ 18-55 ปี³³

ในกลุ่มอายุ 11-18 ปี พบมีภูมิคุ้มกันต่อทุกซีโรกรุ๊ป มากกว่าร้อยละ 80 ส่วนในผู้ใหญ่แอนติบอดีต่อซีโรกรุ๊ป A, C, และ W135 แต่ในซีโรกรุ๊ป Y มีแอนติบอดีต่ำกว่า

ศึกษาภูมิคุ้มกันในวัยรุ่นหลังจากได้วัคซีน 3 ปี พบว่าจากการฉีด MCV4 ยังคงมีระดับแอนติบอดีต่อซีโรกรุ๊ป W135 ร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 21 ในวัคซีน MPSV4 แอนติบอดีต่อซีโรกรุ๊ป C และ Y ไม่แตกต่างกันในทั้งสองวัคซีน³⁴

การศึกษาภูมิคุ้มกันในเด็กอายุ 2-10 ปี เปรียบเทียบการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของ MCV4 กับ MPSV4 พบว่า วัคซีนทั้งสองชนิดมีความปลอดภัยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และอัตราการเกิดปฏิกิริยาใกล้เคียงกัน ใน MCV4 มีระดับแอนติบอดีสำหรับทั้ง 4 ซีโรกรุ๊ป สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (1700 เทียบกับ 893 สำหรับซีโรกรุ๊ป A, 354 เทียบกับ 231 สำหรับซีโรกรุ๊ป C, 637 เทียบกับ 408 สำหรับซีโรกรุ๊ป Y, และ 750 เทียบกับ 426 สำหรับ

ซีโรกรุ๊ป W135)

ได้มีการศึกษาให้ MCV4 ในเด็กทารก วัคซีนสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ปานกลาง⁴⁰ ยังต้องมีการพัฒนาวัคซีนให้สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กเล็กได้ดี

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออิมูนนิงโกคอคคัสชนิดคอนจูเกตชนิดใหม่ คือ MenACWY ที่เพิ่งขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2010 หลังจากที่ได้แสดงให้เห็นว่าสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในคนอายุ 11-55 ปี ไม่แตกต่างจาก MCV4 และการศึกษาในคนอายุ 11-17 ปี พบว่า MenACWY กระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกัน และมีความปลอดภัยเมื่อเทียบกับวัคซีน MPSV4⁴¹ นอกจากนี้ MenACWY ยังได้ทำการศึกษาในทารก และพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้⁴² อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อศึกษาความปลอดภัยของวัคซีนนี้ในทารก

ประเทศสหรัฐอเมริกาหลังจาก MCV4 (serogroups A, C, Y และ W-135) ได้ขึ้นทะเบียนให้ใช้ในวัยรุ่นในปี ค.ศ. 2005 พบว่าระหว่างปี ค.ศ. 1998 และปี ค.ศ. 2007 อุบัติการณ์ของโรคติดเชื้ออิมูนนิงโกคอคคัสลดลงร้อยละ 64 จาก 0.92 เหลือ 0.33 รายต่อประชากร 100,000 คน⁴³

ประสิทธิภาพของวัคซีน meningococcal serogroup C conjugate vaccine จากการศึกษาในสหราชอาณาจักร ติดตาม 9 เดือน วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคทั้งในเด็กเล็ก (ป้องกันโรคร้อยละ 92) และวัยรุ่น (ป้องกันโรคร้อยละ 97)⁴⁴ ในเด็กที่ได้รับวัคซีนที่อายุ 2, 3 และ 4 เดือน ประสิทธิภาพของวัคซีนลดลงต่ำมากหลังจากหนึ่งปี⁴⁹ ประสิทธิภาพวัคซีนลดลงน้อยกว่าถ้าให้ในเด็กอายุ 5-11 เดือน จึงมีคำแนะนำให้ฉีดวัคซีนกระตุ้นที่อายุ 12 เดือน^{45,46}

จากการติดตามหลังมีการใช้วัคซีนที่มีซีโรกรุ๊ป C ซีโรกรุ๊ปเดียว ยังไม่พบว่ามี การแทนที่ซีโรกรุ๊ป C ด้วยเชื้ออิมูนนิงโกคอคคัสซีโรกรุ๊ปอื่น⁴⁶

หลังจากที่มีการรณรงค์ฉีดวัคซีนให้กับคนอายุน้อยกว่า 19 ปีทุกคน พบการเป็นพาหะของเชื้อซีโรกรุ๊ป C ลดลงเป็นเวลาอย่างน้อยสองปี⁴⁷ โดยรวมวัคซีนมีประสิทธิภาพ

ลดการเป็นพาหะได้ร้อยละ 75

อุบัติการณ์ของโรคติดเชื้ออหิวาต์โคคคัสซีโรกรูป C ลดลงร้อยละ 67 และ 35 ในกลุ่มอายุ 1 ถึง 17 ปี และ > 25 ปีที่ไม่ได้รับวัคซีนตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงการมี herd immunity⁴⁸

ข้อบ่งชี้

วัคซีน MCV4 ยังไม่มีในประเทศไทย ในต่างประเทศแนะนำให้ฉีดในอายุ 2-55 ปี ที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรค ได้แก่ นักเรียนหรือนักศึกษาที่เข้าไปอยู่ในโรงเรียนประจำหรือหอพัก นักท่องเที่ยวที่จะเดินทางไปแหล่งระบาด และผู้ที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ anatomical หรือ functional asplenia, terminal complement component (C5-C9) deficiency หรือ properdin deficiency, ทหารเกณฑ์ และนักเทคนิคการแพทย์ที่มีโอกาสสัมผัสเชื้อตลอดเวลา ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยง แต่ควรให้วัคซีนหากมีอายุมากกว่า 2 ปี หากเป็นไปได้ควรใช้วัคซีนชนิดคอนจูเกตมากกว่าชนิดโพลีแซคคาไรด์^{1,35} ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ฉีดวัคซีนในกลุ่มเด็กวัยรุ่นปกติที่อายุ 11-18 ปี ทุกคน

โดยในผู้ใหญ่อายุไม่เกิน 55 ปี แนะนำให้ใช้ MCV หรือ Menveo ส่วน MPSV4 แนะนำให้ใช้ในคนอายุ > 55 ปี

วัคซีน MCV4 ไม่ได้แนะนำให้ฉีดในเด็กปกติทั่วไปที่อายุ 2-10 ปี เพราะอัตราการติดเชื้อในกลุ่มอายุนี้น้อย และภูมิคุ้มกันขึ้นไม่ดีในเด็กอายุ 2-3 ปี และยังไม่ทราบว่าภูมิคุ้มกันจะคงอยู่นานเท่าใด แต่จากการฉีดวัคซีนนี้ในเด็กโตและผู้ใหญ่พบว่ามีประสิทธิภาพดี มีภูมิคุ้มกันสูงกว่าการฉีดวัคซีน MPSV4 และการฉีดซ้ำทำให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ นอกจากนี้ยังมีข้อดีคือ สามารถลดพาหะของเชื้อในคอ และมี herd immunity ด้วย

ปฏิบัติกริยา

ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน MCV4 ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดบวมบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย ส่วน

ใหญ่มีอาการน้อยและหายได้เองภายใน 3 วัน อาการปวดบวมแดงร้อนบริเวณที่ฉีดวัคซีนนี้ในเด็ก 2-18 ปีจะพบได้บ่อยในผู้ที่ฉีดวัคซีน MCV4 มากกว่า MPSV4 พบอาการไข้ได้ร้อยละ 2-5 และมีรายงานพบกลุ่มอาการ GBS หลังการฉีด MCV4 ภายใน 6 สัปดาห์ แต่หายเป็นปกติทุกราย^{49,50} สำหรับเด็กที่มีประวัติของ GBS ที่อาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจากการฉีด MCV4 แนะนำให้ใช้ MPSV4 แทน⁵¹

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยยังมีไม่มากนัก แม้จะไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดๆ ก็ตาม การฉีดวัคซีนนี้ในหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาเฉพาะผู้ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้ออย่างมากเท่านั้น²

ไม่ควรฉีดในผู้ที่มีประวัติ GBS เพราะมีรายงานการเกิด GBS หลังการฉีดวัคซีน MCV4 ได้

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

วัคซีนนี้ไม่มีที่ใช้ในเด็กไทยโดยทั่วไป และวัคซีนนี้ไม่มีประโยชน์ในการป้องกันหลังสัมผัสเชื้อ วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์โคคคัสซีโรกรูปที่มีในประเทศไทย สามารถป้องกันเฉพาะซีโรกรูป A, C, Y และ W 135 การให้วัคซีนแก่ประชาชนจะมีประโยชน์ถ้าอยู่ในเขตระบาดของโรคและสายพันธุ์ของเชื้อที่ระบาดตรงกับสายพันธุ์ในวัคซีน ดังนั้นการเฝ้าระวังและมีข้อมูลสายพันธุ์ของเชื้อ *N. meningitidis* ในประเทศจึงมีความสำคัญ เพื่อการวางแผนการให้วัคซีนป้องกันโรค

ในประเทศไทยที่ผ่านมามีสายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ สายพันธุ์ A และ B โรคนี้พบไม่บ่อยประชาชนทั่วไปไม่จำเป็นต้องรับการป้องกัน นอกเสียจากจะต้องเดินทางไปเข้าไปในพื้นที่ที่มีการระบาดเป็นประจำ เช่น ประเทศในตะวันออกกลาง เช่นซาอุดีอาระเบีย หรือประเทศแถบทะเลทรายซาฮาราในทวีปแอฟริกา จึงควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์โคคคัสซีโรกรูปก่อนเดินทางไปในพื้นที่นั้นๆ

ข้อจำกัดของวัคซีน ประสิทธิภาพไม่ดีในเด็กอายุต่ำกว่าสองปี วัคซีนไม่สามารถป้องกันโรคได้ทุกสายพันธุ์ โดยเฉพาะซีโรกรุ๊ป B และวัคซีนมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์

วัคซีนในอนาคต

มีการพัฒนาวัคซีนให้อยู่ในรูปวัคซีนรวมกับวัคซีนป้องกันโรคอื่น เช่นวัคซีนมินนิงโกคอคคัสกรุป C รวมกับอีบี นอกจากนี้ วัคซีนมินนิงโกคอคคัสชนิดคอนจูเกตได้พัฒนาเพื่อให้อาจป้องกันได้หลายสายพันธุ์ โดยเฉพาะต่อซีโรกรุ๊ป B มีความพยายามที่จะพัฒนาวัคซีนต่อซีโรกรุ๊ป B ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย⁵²⁻⁵⁶

เอกสารอ้างอิง

1. American Academy of Pediatrics: Meningococcal infections. In: Pikerling LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.455-63.
2. กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์โรคไข้กาฬหลังแอ่นในประเทศไทย. รายงานการเฝ้าระวังประจำสัปดาห์. 2540;28:481-95.
3. สำนักระบาดวิทยา. โรคไข้กาฬหลังแอ่น (Meningococcal meningitis). สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2552. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553. น.24-6.
4. Thisyakorn U, Chotipitayasunondh T, Nimmanitya S. Meningococcal infections in children. J Ped Society of Thailand. 1985;24:8-10.
5. Pancharoen C, Hongsiriwon S, Swasdichai

- K, Puthanakit T, Tangsathapornpong A, Lolekha S, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in 13 government hospitals in Thailand, 1994-1999. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2000;31:708-11.
6. McCracken GH. Rapid identification of specific etiology in meningitis. J Pediatr. 1976;88:706-8.
7. Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. Am J Med. 1962;33:262-75.
8. Pancharoen C, Thisyakorn U. Meningococcal infection in children. J Infect Dis Antimicrob Agents. 1998;15:55-8.
9. Bilukha, OO, Rosenstein, N. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54:1-21.
10. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'ashi J, Hightower AW, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. Lancet. 1988;1:1239-42.
11. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004785.
12. Greenwood M. The Outbreak of Cerebrospinal Fever at Salisbury in 1914-15. Proc R Soc Med. 1917;10:44-60.
13. Gates FL. A report on antimeningitis vaccination and observations on agglutinins in the blood of chronic meningococcus carriers. J Exp Med. 1918;28:449-74.
14. Scherp HW, Rake G. studies on meningococcal infection : XIII. Correlation between antipolysaccharide and the antibody which protects mice against

infection with type I meningococci. *J Exp Med.* 1945;81:85-92.

15. Kabat EA, Kaiser H, Sikorski H. Preparation of the type-specific polysaccharide of the type I meningococcus and a study of its effectiveness as an antigen in human beings *J Exp Med.* 1944;80:299-307.

16. Watson RG, Scherp HW. The specific hapten of group C (group II alpha) meningococcus. I. Preparation and immunological behavior. *J Immunol.* 1958;81:331-6.

17. Kabat EA, Bezer AE. The effect of variation in molecular weight on the antigenicity of dextran in man. *Arch Biochem Biophys.* 1958 ;78:306-18.

18. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med.* 1969;129:1349-65.

19. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med.* 1969;129:1367-84.

20. Kelly DF, Pollard AJ, Moxon ER. Immunological memory: the role of B cells in long-term protection against invasive bacterial pathogens. *JAMA.* 2005;294:3019-23.

21. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, Banya WS, Jaffar S, Forrest BD, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1997 ;175:200-4.

22. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in

adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis.* 1998;178:870-4.

23. Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune responses. *Dev Biol Stand.* 1998;95:125-32.

24. Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine.* 1992;10:691-8.

25. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:1685-9.

26. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis.* 1999;179:1569-72.

27. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, Fusco JD, Heron I, Clark S, et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 1999;18:641-6.

28. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:2795-801.

29. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. *Vaccine.* 2005;23:4307-14.

30. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Persistence of group C anticapsular antibodies two to

three years after immunization with an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:132-6.

31. Campbell JD, Edelman R, King JC Jr, Papa T, Ryall R, Rennels MB. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis.* 2002;186:1848-51.

32. Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 ;24:57-62.

33. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:907-13.

34. Vu DM, Welsch JA, Zuno-Mitchell P, Dela Cruz JV, Granoff DM. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2006 ;193:821-8.

35. Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2005;54:1-21.

36. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007; 369:2196-210.

37. Ball R, Braun MM, Mootrey GT, Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Safety data on meningococcal polysaccharide vaccine from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1273-80.

38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:273.

39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:72-6.

40. Rennels M, King J Jr, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:429-35.

41. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28: 86-91.

42. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299:173-84.

43. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for pre

vention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2010;50:184-91.

44. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*. 2001;357:195-6.

45. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364:365-7.

46. Offit PA, Peter G. Meningococcal conjugate vaccine in the UK: an update. *Lancet*. 2004;364:309-10.

47. Maiden MC, Ibarz-Pavón 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;197:737-43.

48. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326:365-6.

49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June-July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1023-5.

50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:1120-4.

51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2--10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1265.

52. Granoff DM. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010;50(Suppl 2):S54-65.

53. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010; 362:1511-20.

54. Beernink PT, Welsch JA, Harrison LH, Leipun A, Kaplan SL, Granoff DM. Prevalence of factor H-binding protein variants and NadA among meningococcal group B isolates from the United States: implications for the development of a multicomponent group B vaccine. *J Infect Dis*. 2007;195:1472-9.

55. Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines--an unfinished story. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:112-24.

56. O'Hallahan J, McNicholas A, Galloway Y, O'Leary E, Roseveare C. Delivering a safe and effective strain-specific vaccine to control an epidemic of group B meningococcal disease. *N Z Med J*. 2009; 122:48-59.