

# Global spredning af meningokok serogruppe w135

Reservelæge Dorthe Vestergård & afdelingslæge Kim P. David

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

## Resume

Meningokokmeningitis og sepsis er ansvarlige for 500.000 sygdomstilfælde om året med 50.000 dødsfald. Den globale rejseaktivitet har medført en ændret epidemiologi blandt infektionssygdomme, og der er akkumuleret evidens for en sammenhæng mellem den årlige pilgrimsrejse til Mekka og en spredning af meningokok af serogruppe W135. I de seneste år er der observeret et meget højt antal tilfælde af meningokoksygdom forårsaget af W135 i Vestafrika. Meningokoksygdommen har ændret sig i meningitisbæltet, og denne ændring har betydning for valg af vaccine til rejsende.

Meningokokinfektioner er overordnet geografisk stabile med de samme serogrupper beskrevet over år i samme regioner. Imidlertid er der inden for den seneste dekade konstateret en global spredning af serogruppe W135 med flest tilfælde i meningitisbæltet i Afrika (**Figur 1**). Epidemier af meningokoksygdom i meningitisbæltet optræder årligt i tørtiden med store menneskelige og økonomiske omkostninger til følge.

Formålet med denne artikel er at belyse den globale spredning af serogruppe W135 og sætte fokus på dens betydning i meningitisbæltet i Afrika og for valg af vaccine til rejsende.

## Meningokoksygdom

Blandt smitsomme bakterielle infektionssygdomme er meningokokinfektionen en af de mest frygtede, ikke mindst fordi en meningokoksepsis kan have et hyperakut forløb med hypotensivt shock, multiorgansvigt, koma og død inden for få timer. Det gør meningokoksygdom til en af de hurtigst dødeligt forløbende infektionssygdomme, og mistanke om meningokokinfektion kræver øjeblikkelig intervention. På trods af optimal behandling og store fremskridt i intensiv terapi har dødeligheden de sidste 20 år uændret været 9-12% stigende op til 40% hos patienter med meningokoksepsis [1]. Hos de patienter, der overlever infektionen, er der rapporteret sequele hos 11-19%, herunder høretab, neurologiske problemer, arthritis og i svære tilfælde tab af lemmer pga. gangræn efter hypotensivt shock. Globalt er meningokokmeningitis ansvarlig for 500.000 sygdomstilfælde om året med 50.000 dødsfald. Størstedelen af disse tilfælde forekommer i meningitisbæltet i Afrika. I Europa og Amerika er det fortrinsvist serogruppe B og C, der giver sygdomstilfælde, mens man i Afrika finder serogruppe A som årsag til de store epidemier [1].

## Spredning af serogruppe W135

Meningokoksygdom forårsaget af serogruppe W135 (der blev identificeret i 1968) har været kendt som årsag til en lille procentdel af meningokoksygdomstilfældene i verden [2]. Den øgede globale rejseaktivitet har medført en ændret epidemiologi blandt infektionssygdomme, og der foreligger nu epidemiologisk evidens for en sammenhæng mellem den årlige pilgrimsrejse til Mekka og en internationalt spredning med meningokok af serogruppe W135. I 2000 blev der observeret et højt antal tilfælde i Vestafrika, især omkring Niger og Burkina Faso [1].

## Hajj

Hajj er den femte søjle i islam, og den befaler de muslimer, der har mulighed for det, at drage til Mekka mindst én gang i livet på den årligt tilbagevendende pilgrimsrejse.

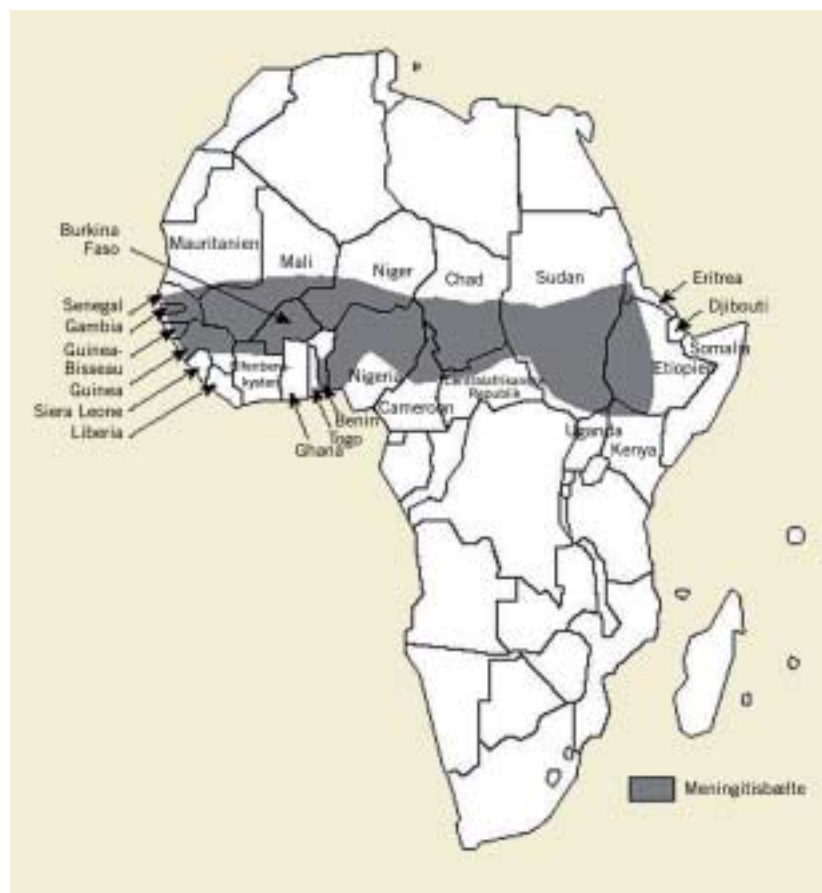
Den årlige pilgrimsrejse til Mekka samler omkring 2 millioner mennesker fra over 140 lande. Fra Danmark deltager ca. 1.400 pilgrimme årligt. I 1987 observeredes det første Hajj-associerede internationale udbrud af meningokokmeningitis. Dette skyldtes serogruppe A, og efterfølgende blev vaccination mod serogruppe A og C påkrævet for at få visum til Hajj-rejser. Dette førte til en lang periode uden større meningitisudbrud blandt de pilgrimsrejsende [3]. Under Hajjen i marts 2000 konstateredes et nyt udbrud af meningokoksygdom blandt de pilgrimsrejsende i Saudi-Arabien. Man fandt, at af 206 rapporterede tilfælde skyldtes 40% serogruppe W135. Efterfølgende blev sygdommen spredt med de hjemrejsende pilgrimme, og i august 2000 var der rapporteret over 400 sygdomstilfælde forårsaget af W135 i 16 lande (Storbritannien, Belgien, USA, Frankrig, Marokko, Kuwait, Saudi-Arabien, Oman, Singapore, Indonesien, Tyskland, Finland, Sverige, Norge, Holland og Danmark) [2].

To uger efter udbruddet blev observeret i Europa, havde man dannet en international koordineringsgruppe. Dette førte bl.a. til en standardisering af sygdomsdefinitionen og en fuldstændig beskrivelse af de europæiske sekundært tilfælde. På trods af dette samarbejde er der ikke enighed om europæiske forholdsregler imod et sygdomstilfælde hos eller udgående fra en hjemvendt pilgrim.

I 2001 optrådte der atter tilfælde af W135-meningitis blandt pilgrimme og deres tætte kontakter i hjemlandene. Fra marts til juni 2001 blev der i Storbritannien rapporteret 25 tilfælde og i Frankrig 10 [3]. Blandt pilgrimme fra Storbritannien var incidensen i de første ni uger af samme størrelse som året før (henholdsvis 30 og 28 pr. 100.000), og letaliteten var 20% [4]. Samme incidens og letalitet blev også fundet blandt pilgrimme og deres tætte kontakter i Singapore i 2000. Singapore-studiet fandt man, at transmissionsraten fra smittede pil-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Meningitisbæltet i Afrika.



grimme til deres tætte kontakter var 13%, og at risikoen for invasiv sygdom efter smitte var 1 ud af 70, hvilket demonstrerede en højvirulent W135-klon [5, 6].

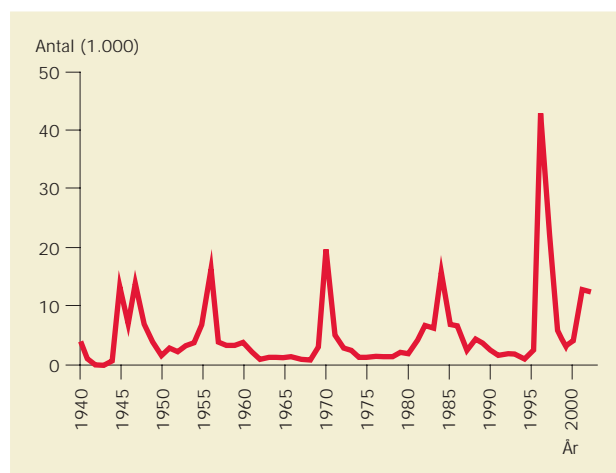
Inden Hajjen i 2001 anbefalede man i flere lande den tetravalente ACYW135-vaccine, men vaccinedækningen blandt pilgrimmene blev anslået til kun 47% [4]. Studier i Singapore har derudover demonstreret, at vaccination med polysakkaridvaccinen mod gruppe ACYW135 ikke beskytter mod at blive bærer af W135. I 2001 var de fleste pilgrimme fra Singapore vaccineret, og man fandt, at 17% ved deres hjemkomst fra Hajjen var bærere af meningokokker (hvoraf 90% var W135) i modsætning til kun 0,5% før afrejsen til Mekka. Studiets resultater kan dog ikke udelukke, at vaccinationen yder en vis beskyttelse mod at blive bærer, da alle de undersøgte var vaccineret [6]. Epidemiologiske faktorer under Hajjen er vist at have indflydelse på transmissionen af meningokokker. Et studie blandt 727 amerikanske pilgrimme viste, at kun 0,8% var bærere ved hjemkomsten. Den markante forskel i forhold til observationer fra Singapore tilskrives, at de amerikanske pilgrimme er socioøkonomisk bedre stillet og har bedre forhold under opholdet, hvilket mindsker risikoen for transmission [6]. Et studie fra London i forbindelse med Hajjen i 2002 viste, at der ikke var en forøgelse i forekomsten

af W135-bærere før og efter Hajjen blandt en gruppe engelske pilgrimme [7]. Den registrerede transmissionsrate af W135 gør det nødvendigt ikke blot at beskytte pilgrimme vha. vaccination med den tetravalente vaccine, men at erkende deres familiers og tætte kontakters risiko for at blive smittet af asymptomatiske bærere. Personer i tæt kontakt med meningokokmeningitistilfælde er i højrisiko for at blive smittet. Analyser fra USA viste en sekundær smitterisiko på 4-10% inden for husstanden.

Den tetravalente polysakkaridvaccine har siden 2002 været påkrævet for at få et Hajj-visum. Man har endnu ikke fundet en optimal løsning på problemet med smitte af kontakter fra hjemvendte asymptomatiske bærere.

Nærmere undersøgelser har vist, at udbruddet i 2000 skyldtes én bestemt W135-stamme, nemlig serotype 2a:P1.5,2,ST-11 tilhørende ET37-komplekset, og alle undersøgte prøver havde den samme profil ved *pulsed field gel electrophoresis* (PFGE) [2]. Der er intet, der tyder på, at der var nogen ændringer af forholdene under Hajjen i 2000 i forhold til tidligere. Den eneste ændring er, at pilgrimme siden 1990'erne er blevet vaccineret med den bivalente AC-vaccine. Man overvejer derfor, om massevaccination mod gruppe A og C har fremmet et kapselskift fra gruppe C ET-37 til W135 ET-37 [2].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 2. Årlige antal sygdomstilfælde i Burkina Faso 1940–2002 [11].

De nyeste studier tyder på, at W135 er blevet den dominerende serogruppe under Hajjen, men at transmissionen af meningokokker er faldet. Hvor stor indflydelse vaccinationen af pilgrimmene med den tetravalente vaccine har haft på dette fald i transmissionen vides dog endnu ikke med sikkerhed [8].

### Meningokoksygdom i Danmark

I de seneste år er der set et fald i antallet af meningokoksygdomstilfælde i Danmark – i 2005 blev der anmeldt 89 tilfælde. Incidensen var højest hos børn under to år og unge mellem 14 og 17 år. Tre procent døde, alle som følge af sepsis [9].

I år 2000 blev der herhjemme rapporteret ét tilfælde af W135-meningokokmeningitis, i 2001 blev der inden for en måned registreret to tilfælde og ligeledes to tilfælde i 2003. Siden W135 blev spredt med de pilgrimsrejsende, har man på Statens Serum Institut prøvet at opspore, om W135 tilfældene herhjemme har relation til pilgrimsrejsende. Kun i ét tilfælde fra 2002 har man fundet en sammenhæng med en pilgrimsrejse. Tilfældet sås hos et treårigt barn, hvor to tætte kontakter uden for husstanden havde været i Mekka og efterfølgende besøgt familien fem dage før sygdomsdebuten. Undersøgelser viste, at barnet var smittet med samme klon af W135 som omtalt ovenfor. Ud over opsporingsforsøgene har man ikke ændret overvågningen i Danmark, efter W135 blev spredt, da meningokoksygdom som nævnt er anmeldelsespligtig, og næsten 100% af de isolerede kulturer bliver sendt til serogruppebestemmelse. Endvidere er der blandt de danske pilgrimsrejsende 100% dækning med den tetravalente ACYW135-vaccine.

### Meningitisbæltet i Afrika

*Lapeysonnie* beskrev i 1963 meningitisudbruddenes epidemiologi i Vestafrika og viste, at der var et afgrænset område, hvor infektionen ramte i tilbagevendende epidemier. Området blev kaldt det afrikanske meningitisbælte [10]. Det klassiske meningitisbælte ligger lige syd for Sahara, men har i de senere

år udvidet sig til Tanzania mod syd og Tunesien og Algeriet mod nord (Figur 1). Området rammes af meningokokkepidemier i en cyklus på 8–14 år, og hver epidemi kan vare op til flere år (Figur 2). Imellem epidemierne er sygdommen hyperendemisk i området med mere end 40 tilfælde pr. 100.000 indbyggere pr. år. Til sammenligning havde vi i Danmark i 2005 ca. to tilfælde pr. 100.000 indbyggere.

Epidemierne forekommer med sæsonvariation. Et eksempel er Burkina Faso, hvor epidemierne konstateres fra januar måned og falder sammen med den tørre, varme sæson, hvor Harmatanen (en tør, varm ørkenvind) blæser fra Sahara. Antallet af tilfælde er højt de efterfølgende måneder og toppet samtidig med, at den tørre tid nærmer sig sin afslutning i april. Herefter aftager antallet af tilfælde, hvorefter epidemien ophører ved regntidens begyndelse i juni. Når regntiden er ovre, og det bliver varmt og tørt, stiger antallet af tilfælde igen, og epidemien kan fortsætte [10].

Meningitiskontrollen i Afrika i dag beror på hurtig diagnostik og rapportering af tilfælde fulgt op af reaktiv massevaccination, når en epidemi er konstateret, og af effektiv behandling af sygdomstilfældene. Reaktiv massevaccination med polysakkaridvaccine kan, hvis den startes hurtigt, i bedste fald forhindre to tredjedele af sygdomstilfældene under en epidemi [12]. Det er derfor afgørende, at en epidemi opdages så hurtigt som muligt, så der er tid til at indsamle og analysere data f.eks. mht. serogruppe, og til at mobilisere resurser, tilvejebringe vaccine og starte massevaccinationskampagnerne.

### Udbrud med W135 i meningitisbæltet

I 2001 registreredes den første store epidemi i meningitisbæltet, som kunne tilskrives serogruppe W135. Epidemien blev konstateret i Burkina Faso i januar 2001. Ved regntidens begyndelse i juni havde den ramt 13.039 mennesker, hvoraf 1.813 døde. Et studies resultater viste, at omkring 38% skyldtes W135, og man fandt lignende tal under en samtidig epidemi i Niger [13]. Pga. studiets design kan man dog ikke fastslå, om W135 var hovedårsagen til epidemien, men resultaterne viste, at W135 havde spredt sig i Afrika og var årsag til et stigende antal sygdomstilfælde.

I januar 2002 overskred antallet af tilfælde igen epidemitærsklen i Burkina Faso. Epidemien toppede midt i april, hvor 29 af 53 distrikter (med over 7 millioner indbyggere) var involveret, og der blev rapporteret 2.196 tilfælde på blot en uge. På dette tidspunkt var 160 prøver fundet positive for meningokokker, heraf 147 serogruppe W135 (92%). I maj, da epidemien ophørte, var 12.617 blevet syge, og der havde været 1.447 dødsfald (11% mortalitet) [11]. Tallene er sandsynligvis underestimerede pga. befolkningens begrænsede adgang til hospitaler og klinikker [11]. Endelig betyder den manglende infrastruktur, at der er risiko for underrapportering, og desuden bliver en del patienter fejldiagnosticeret.

Landene i meningitisbæltet har anvendt den bivalente AC-polysakkaridvaccine til ca. 0,25 \$US pr. dosis [11] til

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kontrol af epidemierne. At W135 var årsagen til mange sygdomstilfælde udgjorde et problem, idet en dosis af den tetravalente ACYW135-polysakkaridvaccine koster 5-50 \$US, og udbruddet var lokaliseret til to af klodens allerfattigste lande [14].

De mange sygdomstilfælde i Burkina Faso med W135 i 2001 og 2002 gav mistanke om en bestående population af asymptomatiske bærere med risiko for spredning til nabolandene. I meningitisbæltet frygtede man et større W135-udbrud i 2003, og overvågningen blev intensiveret i flere lande for at kunne respondere hurtigere på et udbrud. Ikke mindst da man forventede, at lagrene af tetravalent vaccine ville være utilstrækkelige til at bremse et udbrud [11]. Den 20. april 2003 var der meningitisalarm i 32 af Burkina Fasos 53 distrikter. I alt 7.146 tilfælde var rapporteret, 1.058 var døde (15% mortalitet). Serogruppe A og W135 var blevet isoleret fra alle distrikter [15].

WHO havde i samarbejde med GlaxoSmithKline fået godkendt og produceret en ny trivalent ACW135-vaccine, som var en billigere variant af den eksisterende tetravalente vaccine (1 Euro pr. dosis) [16, 17]. Burkina Faso havde 2 millioner doser klar, hvilket var nok til at kontrollere udbruddet. 6 millioner doser ligger klar på lager, hvis en ny epidemi bryder ud [18].

### Konklusion

Alle begivenheder, der tiltrækker store folkemængder på et begrænset område, har epidemipotentiale. Ved ovenstående er det demonstreret, at Hajj med sin koncentration af mange mennesker på et lille areal har medvirket til en global udbredelse af meningokokserogruppe W135. Risikoen for en epidemi fra danske pilgrimsrejsende til den årlige Hajj ned-sættes af det universelle krav om gyldig vaccination med den nye tetravalente vaccine, der også dækker serogruppe W135. Endvidere er det vist, at rejsende fra den vestlige del af verden sjældnere bliver bærere af W135, sandsynligvis fordi de tilhører den velhavende gruppe af pilgrimme [6]. På baggrund af ovenstående regnes risikoen for et større udbrud i Danmark efter Hajj for at være minimal.

Imidlertid har meningokokserogruppe W135 demonstreret sit epidemipotentiale, og vaccination med den tetravalente ACYW135-polysakkaridvaccine må tilrådes rejsende til endemiske områder, især i højsæsonen.

Korrespondance: *Dorthe Vestergård*, Valby Langgade 8, 3. th., DK-2500 Valby.  
E-mail: dorthevest@yahoo.dk

Antaget: 8. maj 2008  
Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-88.
- Mayer LW, Reeves MW, Al Hamdan N et al. Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000: not emergence of a new W135 strain but clonal expansion within the electrophoretic type-37 complex. *J Infect Dis* 2002;185:1596-605.
- Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C et al. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002;8:761-7.
- Hahne SJ, Gray SJ, Jean F et al. W135 meningococcal disease in England and Wales associated with Hajj 2000 and 2001. *Lancet* 2002;359:582-3.
- Wilder-Smith A, Goh KT, Barkham T et al. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. *Clin Infect Dis*. 2003;36:679-83.
- Wilder-Smith A. W135 meningococcal carriage in association with the Hajj pilgrimage 2001: the Singapore experience. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:112-5.
- Bashir HE, Coen PG, Haworth E et al. Meningococcal W135 carriage: enhanced surveillance amongst east London Muslim pilgrims and their household contacts before and after attending the 2002 Hajj. *Travel Med Infect Dis* 2004;2:13-5.
- Balkhy HH, Memish ZA, Almuneef MA et al. *Neisseria meningitidis* W-135 carriage during the Hajj season 2003. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:264-8.
- Epinyt 12/2006.
- Greenwood B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:341-53.
- Decosas J, Koama JB. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect Dis* 2002;2:763-5.
- Lewis R, Nathan N, Diarra L et al. Timely detection of meningococcal meningitis epidemics in Africa. *Lancet* 2001;358:287-93.
- Taha MK, Parent DC I, Schlumberger M et al. *Neisseria meningitidis* serogroups W135 and A were equally prevalent among meningitis cases occurring at the end of the 2001 epidemics in Burkina Faso and Niger. *J Clin Microbiol* 2002;40:1083-4.
- Chonghaile CN. Meningitis in Africa--tackling W135. *Lancet* 2002;360: 2054-5.
- [www.who.int/csr/don/2003\\_05\\_02/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2003_05_02/en/index.html)
- Ahmad K. Vaccination halts meningitis outbreak in Burkina Faso. *Lancet* 2004;363:1290.
- Vogel G. Infectious disease. Shortage of meningitis vaccine forces triage in Burkina Faso. *Science* 2003;299:1499-501.
- Zombré S, Hacen MM, Ouango G et al. The outbreak of meningitis due to *Neisseria meningitidis* W135 in 2003 in Burkina Faso and the national response: main lessons learnt. *Vaccine* 2007;25 Suppl 1:A69-71.