



ARTIGO ORIGINAL

Antibody persistence following meningococcal C conjugate vaccination in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus[☆]



Ana Cristina Cisne Frota^a, Lee H. Harrison^b, Bianca Ferreira^a,
Daniela Menna-Barreto^a, Raquel Bernardo Nana de Castro^c,
Giselle Pereira da Silva^c, Ricardo Hugo de Oliveira^d, Thalita F. Abreu^d,
Lucimar G. Milagres^c e Cristina B. Hofer^{a,*}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Departamento de Medicina Preventiva, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b University of Pittsburgh, Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, Pittsburgh, Estados Unidos

^c Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Disciplina de Microbiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 25 de setembro de 2016; aceito em 25 de novembro de 2016

KEYWORDS

Meningococcal vaccine;
Immunology;
Conjugate vaccines;
HIV;
Children;
Brazil

Abstract

Objective: HIV-infected individuals (HIVI) are threatened by meningococcal infection and presented lower response to vaccines. Data are scarce on long-term persistence of human serum bactericidal antibody (hSBA) after a meningococcal C conjugate (MCC) vaccine in HIVI youth; the authors aimed to describe this persistence in HIVI.

Methods: HIVI and HIV uninfected individuals (HIVU), aged 2–18 years, CD4 >15% were recruited. Seroprotection (hSBA $\geq 1:4$) at baseline and at 12–18 months after immunization was evaluated and the association of the different factors with the long-term persistence was calculated using logistic regression.

Results: A total of 145 HIVI, 50 HIVU were recruited and immunized, and their median age was 11 years (median age in HIVI group was 12 years, and 10 years in HIVU group, p -value = 0.02). 85 HIVI (44%) had undetectable viral load (UVL). Seroprotection rate was 27.2%: 24.1% in HIVI and 36% in HIVU 12–18 months after immunization (p = 0.14). Baseline immunity (odds ratio [OR] = 70.70, 95% CI: 65.2–766.6); UVL at entry (OR: 2.87, 95% CI: 0.96–8.62) and lower family income (OR: 0.09, 95% CI: 0.01–0.69) were associated with seroprotection among HIVI.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.01.003>

[☆] Como citar este artigo: Frota AC, Harrison LH, Ferreira B, Menna-Barreto D, Castro RB, Silva GP, et al. Antibody persistence following meningococcal C conjugate vaccination in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr (Rio J). 2017;93:532–7.

* Autor para correspondência.

E-mail: cbhofer@hucff.ufrj.br (C.B. Hofer).

PALAVRAS-CHAVE

Vacina
meningocócica;
Imunologia;
Vacinas conjugadas;
HIV;
Crianças;
Brasil

Conclusion: Seroprotection at 12–18 months after single dose of MCC was low for both groups, and higher among individuals who presented baseline immunity. Among HIVI, vaccine should be administered after UVL is achieved.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Persistência de anticorpos seguida de vacina conjugada meningocócica C em crianças e adolescentes infectados por vírus da imunodeficiência humana

Resumo

Objetivo: As pessoas infectadas pelo HIV (HIVI) estão sujeitas a infecção meningocócica e apresentam menor resposta a vacinas. São escassos os dados a respeito da persistência de longo prazo do anticorpo bactericida no soro humano (hSBA) após vacina conjugada meningocócica C (MCC) em HIVI jovens e visamos a descrever essa persistência em HIVI.

Métodos: Foram recrutadas pessoas HIVI e pessoas não infectadas por HIV (HIVU), entre 2 e 18 anos, CD4 > 15%. A seroproteção (hSBA \geq 1:4) basal aos 12–18 meses após a imunização foi avaliada e a associação dos diferentes fatores com a persistência de longo prazo foi calculada com a regressão logística.

Resultados: Foram recrutados 145 HIVI e 50 HIVU e imunizados e sua idade média foi determinada em 11 anos (12 no grupo HIVI e 10 no grupo HIVU, valor de $p=0,02$); 85 HIVI (44%) apresentaram carga viral indetectável (CVI). A taxa de seroproteção foi 27,2%: 24,1% no grupo HIVI e 36% no grupo HIVU 12-18 meses após imunização ($p=0,14$). A imunidade basal [razão de chance (RC)=7070, IC: 65,2–7666]; CVI no momento da participação (RC: 2,87, IC de 95%: 0,96-8,62) e renda familiar mais baixa (RC: 0,09, IC de 95%: 0,01-0,69) foram associadas a seroproteção entre as pessoas HIVI.

Conclusão: A seroproteção aos 12-18 meses após única dose de MCC mostrou-se baixa em ambos os grupos e mais elevada entre as pessoas que apresentaram imunidade basal. Entre as pessoas HIVI, as vacinas devem ser administradas após a CVI ser atingida.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A doença meningocócica (DM) é uma importante causa de septicemia e meningite e um grande desafio de saúde pública em todo o mundo.^{1,2} As pessoas que convivem com a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão mais expostas à DM. Estudos demonstraram um risco 5-10 vezes maior de DM entre crianças infectadas por HIV (HIVI) e quase 10 vezes maior entre adolescentes e adultos em comparação com pessoas não infectadas por HIV (HIVU).^{3,4} Além disso, as crianças e os adolescentes HIVI apresentam menores taxas de resposta à vacina apesar de ser submetidos à terapêutica antirretroviral de combinação (TARc).⁵⁻⁷ Os anticorpos induzidos pela vacina também podem diminuir mais rapidamente em pessoas portadoras de HIV do que em indivíduos saudáveis. Isso indica que a reconstituição imune não foi suficiente para garantir proteção de longo prazo e destaca a importância de avaliar a imunogenicidade de longo prazo a vacinas meningocócicas e fatores que podem estar associados a uma melhor resposta.^{8,9}

A persistência dos anticorpos após vacinas conjugadas meningocócicas do sorogrupo C (MCC) foi estudada em muitas populações de alto risco com diferentes graus de imunossupressão, porém há poucos estudos em pessoas

infectadas por HIV.¹⁰⁻¹² Os objetivos deste estudo foram: 1) avaliar a persistência do anticorpo bactericida no soro em relação ao meningococo sorogrupo C. Para avaliá-lo, usamos complemento humano (hSBA) em crianças e adolescentes HIVI aos 12-18 meses após uma única dose de MCC, comparamo-los com os participantes no grupo HIVU; e 2) avaliamos os fatores associados à persistência de anticorpos.

Material e métodos

Modelo e população do estudo

Isso foi um estudo de coorte prospectivo de crianças e adolescentes infectados e não infectados por HIV acompanhados de fevereiro de 2011 a dezembro de 2012 no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), hospital pediátrico da Universidade Federal do Rio de Janeiro, centro de referência para cuidados de pacientes portadores de HIV no Rio de Janeiro. Eles foram recrutados na sala de espera da clínica.

Os critérios de elegibilidade foram: 2 a 18 anos, não ter recebido vacina meningocócica conjugada, não ter recebido vacina viva 4 semanas antes da participação e não ter planejado receber outras vacinas em 2 semanas. Para

o grupo de pessoas infectadas por HIV, os critérios de elegibilidade adicionais foram infecção por HIV (definida como dois testes anti-HIV reativos em crianças > 2 anos), ausência dos estágios clínicos 3 ou 4, pela Organização Mundial de Saúde, da doença clínica de HIV no momento da participação e contagem de linfócitos T (CD4) igual ou superior a 350 células/mm³ e/ou 15% no momento de aceitação de participação no estudo. As pessoas não infectadas por HIV foram recrutadas da clínica e envolveram crianças saudáveis no mesmo hospital, eles deveriam apresentar resultado negativo da sorologia para HIV após 18 meses de idade; o teste foi novamente exigido na participação para aqueles que eram sexualmente ativos, para poderem participar. Os indivíduos em ambos os grupos deveriam morar na mesma área geográfica.

Os critérios de exclusão incluíram gravidez, qualquer outra doença imunossupressora, uso de medicamentos imunossupressores sistêmicos, uso de antibióticos por até 3 semanas ou terapia de imunoglobulina nos últimos 6 meses antes da participação, distúrbios hemorrágicos que excluíssem injeção intramuscular, reações adversas a quaisquer componentes da vacina e transtorno psiquiátrico, inclusive intoxicação por drogas ilícitas ou álcool no momento da entrevista (paciente ou responsável legal). Teste de gravidez negativo foi exigido antes da imunização para pacientes em idade reprodutiva. Todos os participantes receberam uma dose (0,5 mL de injeção intramuscular de deltoide) de oligossacarídeo meningocócico C conjugado com proteína CRM197, um toxoide da *Corynebacterium diphtheria*, (Vacinas Chiron/Novartis, Siena, Itália) entre fevereiro de 2001 e dezembro de 2012. Para os voluntários infectados por HIV,

a vacina foi fornecida pelo Ministério da Saúde do Brasil; para pacientes não infectados por HIV, foi concedida uma bolsa de pesquisa.

As amostras de sangue para anticorpos *N. meningitidis* do sorogrupo C com medições dos hSBA, virológicas e imunológicas, bem como questionários padronizados, foram coletadas. Os dados clínicos, laboratoriais e socioeconômicos foram coletados no momento da participação e 1-2 e 12-18 meses nas visitas pós-imunização. Os dados demográficos, clínicos, virológicos e imunológicos foram obtidos dos prontuários médicos (tabela 1). Foram registrados os resultados da contagem de carga viral (CV) e CD4 antes, no início e após a TARc, bem como os dados de nadir e zênite.

Os resultados da imunogenicidade e de segurança de curto prazo após a primeira dose de imunização com MCC foram relatados anteriormente.¹³ O ensaio com hSBA foi feito conforme descrito anteriormente.^{13,14} A seroproteção foi definida como titulação hSBA \geq 1:4 e os indivíduos foram classificados como persistência ao hSBA de acordo com a presença da titulação \geq 1:412-18 meses após imunização.

Análise estatística

As variáveis contínuas e categóricas foram comparadas entre as pessoas infectadas e não infectadas por HIV, com os testes exatos de Mann-Whitney e Fisher, respectivamente. Comparamos as variáveis contínuas e categóricas entre as pessoas de acordo com a persistência de anticorpos com a análise de regressão logística. As variáveis com valores de $p < 0,15$ na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística. Usamos a mesma estratégia para estudar

Tabela 1 Diferença entre pacientes com titulação hSBA \geq ou $<$ 1:4 aos 12-18 meses

Variável	Titulação hSBA \geq 1:4 aos 12-18 meses n = 53 (27%)	Titulação hSBA $<$ 1:4 aos 12-18 meses n = 142 (73%)	valor de p
Idade (média - anos)	12	11	0,06
Sexo			
Feminino	27 (51)	67 (47)	0,64
Peso na imunização (média - kg)	39	35	0,07
Altura na imunização (média - kg)	141	138	0,39
Renda per capital - média	0,08	0,22	0,16
Número de pessoas que moram na mesma casa, por indivíduo - média	4	3,8	0,68
Histórico de imunização MenC	3 (6)	5 (4)	0,48
Titulação hSBA na participação \geq 1:4			
Infecção por HIV	35 (66)	110 (77)	0,10
Classe C do CDC (n = 145)	16/35 (45)	63/110 (57)	0,23
Em TARc na participação (n = 145)	31/35 (89)	93/110 (85)	0,56
Percentual de células CD4+ nadir - média (n = 145)	10,8	14,7	0,03
Percentual de células CD4 - média (n = 145)	28,4	28,1	0,84
Carga viral não detectável na participação (n = 145)	26/35 (74)	59/110 (54)	0,03

CDC, Centros de Controle e Prevenção de Doenças - classificação clínica do HIV; hSBA, ensaio bactericida do soro humano; MenC, vacina meningocócica C não conjugada contra polissacarídeos; TARc, terapia antirretroviral combinada.

as variáveis inerentes à infecção por HIV para avaliar um modelo exclusivo de população infectada por HIV. A relevância estatística foi definida como valor de $p \leq 0,05$.

Todas as análises foram feitas com o *software* STATA (versão 13.0; Stata Corporation, TX, EUA).

Seres humanos

A aprovação ética foi obtida do Conselho de Revisão Institucional do IPPMG (CRI) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP. Os participantes e/ou seus pais/responsáveis assinaram o consentimento informado antes da participação e foi obtido o consentimento para crianças de sete anos ou mais velhas, conforme exigido pelo CRI local.

Resultados

Foram inscritos no estudo 154 participantes infectados por HIV e 50 não infectados por HIV, nove no grupo HIV foram excluídos em 12-18 meses (seis não fizeram o acompanhamento, um foi transferida para outro estado e um estava em uso prolongado de antibióticos) e tínhamos dados de 195 participantes; 52% dos participantes eram meninas sem diferença entre os grupos (valor de $p = 0,11$). A idade média no momento da participação foi de 11 anos: 12 anos para

participantes infectados por HIV e 10 anos para participantes não infectados por HIV (valor de $p = 0,02$) (tabela 1).

Não houve diferenças nos escores z de índice de massa corporal média entre os infectados e não infectados por HIV; 0,39 e 0,14, respectivamente (valor de $p = 0,17$). O grupo de participantes não infectados por HIV tem um número médio maior de pessoas que moram na mesma residência (5 em comparação com 4; valor de $< 0,01$). Apesar de a renda familiar média em ambos os grupos ser inferior a um salário mínimo, ao considerarmos também a distribuição dessa variável, o grupo de participantes não infectados por HIV apresentou renda familiar significativamente menor (valor de $p = 0,01$); 89% dos participantes infectados por HIV receberam TARc, 124 dos quais iniciaram a TARc antes da participação e cinco após. O tempo médio da TARc foi 7,5 anos (intervalo interquartil – 5,9-9,9 anos); 59 (41%) apresentaram histórico de doenças Classe C pelo CDC e 85 (44%) não apresentaram CV detectável no momento da participação.

De modo geral, 14,9% (29/195) apresentaram hSBA basal $> 1:4$ (antes da imunização), com uma maior proporção entre aqueles não infectados por HIV (30% em comparação com 9,7%; valor de $p = 0,01$). Dentre aqueles com hSBA basal $> 1:4$, a renda familiar média era 17% do salário mínimo.

Aos 12-18 meses pós-imunização, 53 (27,2%) mantiveram as titulações SBA seroprotetoras: 24,1% entre os infectados

Tabela 2 Razão de chance não ajustada e ajustada (RC e RCna) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) para hSBA $\geq 1:4$ após 12-18 meses de imunização da população total ($n = 195$) e especificamente para pessoas infectadas por HIV ($n = 145$)

Variável	População total		População infectada por HIV	
	RC (IC de 95%)	RCna (IC de 95%)	RC (IC de 95%) ^b	RCna (IC de 95%)
Idade (anos)	1,08 (1,00-1,17)	1,00 (0,84- 1,18)	1,14 (1,02- 1,26)	1,13 (0,98-1,29)
Sexo				
Masculino	1		1	
Feminino	0,86 (0,46-1,62)		0,82 (0,38- 1,76)	
Peso na imunização (kg)	1,02 (1,00-1,04)	1,02 (0,98-1,07)	1,03 (1,00- 1,06)	^c
Altura na imunização (cm)	1,01 (0,99-1,02)		1,01 (0,99- 1,03)	
Renda per capita	0,35 (0,08-1,51)	0,34 (0,08-1,52)	0,39 (0,09-1,82)	0,09 (0,01-0,69)
Número de pessoas que moram na mesma casa, por indivíduo – média (IQR)	1,04 (0,87-1,24)		0,98 (0,80-1,20)	
Histórico de imunização MenC ^a	1,68 (0,39-7,33)		2,53 (0,54-11,91)	
Classe C do CDC			0,3 (0,29-1,35)	
Em TARc na participação			1,42 (0,44-4,53)	
Percentual de células CD4+ nadir – média (IQR)			0,95 (0,90-0,99)	0,97 (0,92-1,03)
Percentual de células CD4 na participação			1,00 (0,96-1,06)	
Carga viral não detectável na participação			2,45 (1,07-5,82)	2,87 (0,96-8,62)
Titulação hSBA na participação $\geq 1:4$	10,99 (4,47-27,06)	9,63 (3,64-25,53)	64,41 (8,07-518,1)	70,70 (6,52-766,6)
Infecção por HIV	1,77 (0,89-3,53)	0,94 (0,39-2,28)		

IQR, intervalo interquartil.

^a Histórico de vacina contra o polissacarídeo do sorogrupo meningocócico C.

^b valor de p para comparação entre os grupos, com o uso da análise de regressão logística.

^c A variável de peso apresentou queda do modelo devido à colinearidade.

por HIV e 36% entre os não infectados por HIV (valor de $p=0,14$). Dos 29 indivíduos que apresentaram imunidade basal, 21 (72%) mantiveram a titulação hSBA protetora na visita aos 12-18 meses. Apesar de a taxa de imunidade basal ter sido maior entre os não infectados por HIV, mais participantes infectados por HIV continuaram com hSBA > 1:4, caso tivessem apresentado imunidade anterior no momento da participação (8/15 para participantes não infectados por HIV em comparação com 13/14 para participantes no grupo de infectados por HIV, valor de $p=0,04$).

Não houve diferença na taxa de seroproteção por idade no momento da participação ($p=0,08$) ou tempo entre a vacinação e nas visitas aos 12-18 meses (valor de $p=0,57$).

A principal variável associada à persistência ao hSBA 12-18 meses após MCC na população total, bem como para os participantes infectados por HIV, foi hSBA de basal > 1:4; contudo, idade mais avançada e participantes mais pesados também foram associados à persistência ao hSBA na população total. A CV não detectável no momento da participação também foi importante no grupo de participantes infectados por HIV (tabela 2). No modelo de regressão logística, o hSBA basal > 1:4 foi a variável mais significativa no modelo da população total e o mesmo foi observado no modelo do grupo de participantes infectados por HIV. Nesse último grupo, a carga viral não detectável no momento da participação (na imunização) apresentou também uma tendência de relevância (tabela 2).

Discussão

A persistência dos anticorpos bactericidas MCC 12-18 meses após a imunização em crianças e adolescentes brasileiros com e sem infecção por HIV foi baixa (27,2%) e menor nas pessoas infectadas por HIV, apesar de não ser estatisticamente significativa. A taxa de persistência dos anticorpos foi de acordo com o observado na literatura (19-57%).^{12,15-17}

A principal variável associada à persistência dos anticorpos bactericidas MCC foi a titulação hSBA $\geq 1:4$. Para as pessoas que apresentaram imunidade basal, a vacina de dose única foi provavelmente o segundo contato com esse agente, a imunização primária foi considerada um reforço.¹⁸

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de persistência de anticorpos MCC em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Siberry et al. acompanharam 45 crianças entre 2-10 anos por até 72 semanas após a segunda dose de vacina meningocócica ACWY.¹⁹ Eles observaram persistência de 45% dos anticorpos *Neisseria meningitidis* C, definido como SBA de coelhos $\geq 1:128$, as taxas mais elevadas de imunidade de longo prazo foram em pacientes negros. De fato, em nossa análise multivariada, uma variável socioeconômica (SES), renda, foi associada à persistência imune. Supomos que os pacientes com situação socioeconômica inferior estiveram expostos a ambientes lotados, portanto estavam mais expostos à *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C; contudo, fatores genéticos também devem desempenhar um papel na associação da SES inferior e da persistência imune.

Com base em nossos resultados, o SBA de proteção aumentou gradualmente com o tempo e são necessárias pelo menos duas doses de MCC para manter a proteção contra *N. meningitidis* em participantes entre 2-18 anos. Além

disso, a resposta imune ideal ao MCC entre pessoas infectadas por HIV poderá coincidir com a CV não detectável, o que teria implicações sobre o tempo de imunização nesse grupo.

Em outros estudos pediátricos, a persistência anti-biótica foi maior entre os pacientes mais velhos na imunização.^{12,16,17,20-24} Esse fenômeno não foi observado em nosso estudo, após ajuste em outras variáveis, como imunidade basal. Contudo, a infecção por HIV não foi significativamente associada à falta de resposta imunológica após 12-18 meses da imunização, conforme esperado. Considerando que o grupo de participantes infectados por HIV apresentou pior resposta imune ao MCC 1-2 meses após imunização,¹³ e como o grupo de infectados por HIV inclui participantes mais velhos do que os de não infectados por HIV e apresentou maior situação socioeconômica, talvez essas variáveis tenham desempenhado um papel importante na determinação da falta de diferença entre os grupos de participantes infectados por HIV e não infectados por HIV ou de idade. Provavelmente, o tamanho da amostra do estudo não foi suficiente para diferenciar as covariáveis em alguns grupos.

Mostramos que uma dose de vacina MCC não foi suficiente para manter a proteção imune aos 12-18 meses entre as pessoas infectadas e não infectadas por HIV, mesmo entre as pessoas infectadas por HIV com imunidade preservada ou restaurada. Devem-se buscar estudos que avaliam novas abordagens de vacinação. Para manter a resposta imune entre as pessoas infectadas por HIV, provavelmente é importante imunizar essas pessoas com carga viral não detectável.

Financiamento

Bolsas de estudo do *Fogarty International Center of the National Institutes of Health*, para CBH (n° 5R01 TW008397) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) (n° #E-26/112.645/2012) para LGM. Este trabalho também foi em parte apoiado por uma bolsa de estudos do Programa de Treinamento Global em Pesquisa de Doenças Infecciosas do *Fogarty International Center*, para a Universidade de Pittsburgh (n° D43TW006592). O conteúdo é exclusivamente responsabilidade dos autores e não necessariamente representa as opiniões oficiais dos institutos nacionais de saúde.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Aos pais, às crianças e aos adolescentes que participaram deste estudo.

Referências

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

2. Meningococcal disease control in countries of the African meningitis belt, 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:123–31.
3. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS.* 2010;24:1351–60.
4. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med.* 2014;160:30–7.
5. Nair N, Moss WJ, Scott S, Mugala N, Ndhlovu ZM, Lilo K, et al. HIV-1 infection in Zambian children impairs the development and avidity maturation of measles virus-specific immunoglobulin G after vaccination and infection. *J Infect Dis.* 2009;200:1031–8.
6. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ.* 2003;81:61–70.
7. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis.* 2010;10:630–42.
8. Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:32–8.
9. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1130–9.
10. Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:966–8.
11. Zlamy M, Elias J, Vogel U, Frosch M, Jeller V, Cortina G, et al. Immunogenicity of conjugate meningococcus C vaccine in pediatric solid organ transplant recipients. *Vaccine.* 2011;29:6163–6.
12. Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, van der Klis F, Sanders EA, Teunis PF, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:728–34.
13. Frota AC, Milagres LG, Harrison LH, Ferreira B, Menna Barreto D, Pereira GS, et al. Immunogenicity and safety of meningococcal C conjugate vaccine in children and adolescents infected and uninfected with HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:e113–8.
14. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, Donaldson KB, Harakeh HS, Dykes JK, et al. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. The Multilaboratory Study Group. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997;4:156–67.
15. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med.* 1969;129:1307–26.
16. Sakou II, Tzanakaki G, Tsofia MN, Sioumala M, Barbouni A, Kyprianou M, et al. Investigation of serum bactericidal activity in childhood and adolescence 3–6 years after vaccination with a single dose of serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2009;27:4408–11.
17. Perrett KP, Richmond PC, Borrow R, Nolan T, McVernon J. Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:279–85.
18. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:644–7.
19. Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Jean-Philippe P, et al. Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:47–52.
20. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, et al. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:1694–8.
21. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ.* 2008;336:1487–91.
22. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:213–20.
23. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999–2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1601–10.
24. de Voer RM, van der Klis FR, Schepp RM, Rijkers GT, Sanders EA, Berbers GA. Age-related immunity to meningococcal serogroup C vaccination: an increase in the persistence of IgG2 correlates with a decrease in the avidity of IgG. *PLoS One.* 2011;6:e23497.