

## EERSTE VACCIN TEGEN MENINGOKOKKEN VAN SEROGROEP B

Een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®) is recent vergund in België, maar nog niet gecommmercialiseerd (situatie op 20/06/13). Vaccins tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y, en een monovalent vaccin tegen meningokokken van serogroep C zijn reeds geruime tijd beschikbaar. Meningokokken van serogroep B zijn de belangrijkste verwekkers van meningokokkenmeningitis in onze streken, en treffen vooral jonge kinderen. De incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B is in België laag (< 1/100.000 personen/jaar), maar de morbiditeit en mortaliteit zijn belangrijk. De waarde van het vaccin tegen meningokokken van serogroep B is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen. Een bactericid effect wordt aangenomen op basis van de immuunrespons op de vaccin-antigenen, maar directe gegevens over een eventueel beschermend effect tegen meningitis of sepsis ontbreken. Er zijn nog geen gegevens over een effect van het vaccin op dragerschap of op induceren van groepsimmunitet (*herd immunity*). Er moeten ook meer gegevens worden verzameld over de duur van de immuunrespons en de nood voor latere booster doses. Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins in het eerste levensjaar is er bij meer dan 60% van de kinderen koorts (>38,5°C).

Een eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®) is recent vergund (geregistreerd) voor de preventie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B (meningitis, sepsis) vanaf de leeftijd van 2 maanden. Het vaccin is nog niet gecommmercialiseerd (situatie op 20/06/13).

### Verwekkers van bacteriële meningitis en de bestaande vaccinaties

De belangrijkste verwekkers van bacteriële meningitis zijn *Neisseria meningitidis* (meningokokken, in onze streken vooral serogroepen B en C), *Haemophilus influenzae* type b en *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok). Volgende vaccins tegen deze kiemen zijn in België reeds beschikbaar.

- Tegen meningokokken:

- een niet-geconjugerd polysacharide vaccin en een geconjugerd oligosacharide vaccin tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y, vooral aanwezig bij bepaalde reizigers (verplichte vaccinatie bij mekkagangers)

- een monovalent geconjugerd polysacharide vaccin tegen meningokokken van serogroep C, dat sinds 2002 geïmplementeerd is in het basisvaccinatieschema, en de incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep C sterk heeft doen dalen.
  - Tegen *Haemophilus influenzae* type b. Dankzij de jarenlange veralgemeende vaccinatie van kinderen tegen *Haemophilus influenzae* type b, is meningitis door deze kiem sterk gedaald.
  - Tegen pneumokokken. Sinds 2007 worden kinderen systematisch gevaccineerd tegen een aantal types pneumokokken. De incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties door de serotypen aanwezig in het vaccin is sterk gedaald, maar de impact van de vaccinatie op de globale incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties is niet in alle leeftijdsgroepen duidelijk [zie Folia oktober 2011].
- Nu is dus ook een vaccin tegen meningokokken van serogroep B vergund.

## Epidemiologie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B in België

De incidentie van invasieve meningokokkeninfecties (meningitis of sepsis) in België is de laatste jaren stabiel en bedraagt ongeveer 1/100.000 personen per jaar; 70 tot 80% van de gevallen worden veroorzaakt door meningokokken van serogroep B. In 2012 kon het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) de diagnose van invasieve infectie door meningokokken van serogroep B bevestigen in 86 gevallen, met de hoogste incidentie bij kinderen jonger dan 1 jaar (15 gevallen), kinderen van 1 tot 4 jaar (25 gevallen) en adolescenten van 15 tot 19 jaar (16 gevallen).

Bij 5 à 10% van de patiënten is de afloop van een invasieve meningokokken B-infectie fataal, en 10 à 20% van de patiënten die overleven, vertoont blijvende complicaties (bv. gehoorverlies, epilepsie, ontwikkelingsachterstand).

## Het vaccin tegen meningokokken van serogroep B

Voor meningokokken van serogroep B is het niet mogelijk om, zoals voor *Haemophilus influenzae* type b, pneumokokken en meningokokken van serogroep C wel het geval is, een geconjugeerd polysaccharidevaccin te ontwikkelen. De reden hiervoor is dat de capsulaire polysacchariden van meningokokken B sterk gelijken op humane *neural-cell* glycopeptiden, waardoor de immunogeniciteit ten opzichte van deze polysacchariden laag is. Dit maakt dat het voor meningokokken B niet eenvoudig is om een even immunogeen vaccin te maken.

Het vaccin bevat 3 subcapsulaire oppervlakte-antigenen van meningokokken serogroep B verkregen door recombinante DNA-technologie samen met de buitenmembraanvesikels (*outer membrane vesicles*) van een meningokok B-stam die in Nieuw-Zeeland enkele jaren geleden een epidemie veroorzaakte. Het vaccin moet intramusculair toegediend worden. In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) worden, afhankelijk van de leeftijd op het ogenblik van de vaccinatie, meerdere vaccinatieschema's voorgesteld. Het vaccin bevat aluminium, kanamycine en latex.

*Doeltreffendheid: immunologische gegevens*

- De doeltreffendheid van het vaccin werd bepaald op basis van de immuunrespons. Deze werd geëvalueerd door in-vitro bepaling van de bactericide eigenschappen van de antilichamen opgewekt door de vaccinatie. Het vaccin werd onderzocht bij kinderen en adolescenten.

### *Doeltreffendheid: immunologische gegevens*

In de studies bij **jonge kinderen** werden twee schema's onderzocht: (1) 4 doses toegediend op de leeftijd van 2 maanden, 4 maanden, 6 maanden en booster dosis op 12 maanden (schema 2-4-6-12), en (2) 4 doses toegediend op de leeftijd van 2 maanden, 3 maanden, 4 maanden en booster dosis op 12 maanden (schema 2-3-4-12).

• Met het schema 2-4-6-12 is de ervaring het ruimst. Eén maand na de eerste drie doses en één maand na de booster dosis zag men bij 84 tot 100% van de kinderen een immuunrespons waarvan een bactericide effect wordt aangenomen, en dit tegen de 4 antigenen. Bij meting van de immuunrespons 1 jaar na de booster dosis bleek voor 2 van de 4 antigenen het percentage kinderen met een bactericide immuunrespons sterk gedaald. Er was geen klinisch relevante interferentie van het vaccin met de immuunrespons op andere vaccins (o.a. tegen difterie, tetanus, kinkhoest, polio, hepatitis B, bof, mazelen, rubella).

- Met het schema 2-3-4-12 was de immunrespons voor een van de antigenen veel lager.

In de studies bij **adolescenten** gaven 2 doses met een interval van 1 of 2 maanden bij vrijwel alle gevaccineerden een immunrespons waarvan een bactericide effect wordt aangenomen, en dit tegen de 4 antigenen.

#### *Doeltreffendheid: klinische gegevens*

Er zijn geen directe gegevens over een eventueel beschermend effect van het vaccin op meningitis of sepsis door meningokokken van serogroep B; gezien de zeldzaamheid van deze infecties, zouden enorm grote aantallen patiënten vereist zijn om dit te onderzoeken. Er zijn evenmin gegevens over een eventueel effect van het vaccin op meningokokken B-dragerschap of op het opwekken van groepsimmunitet (*herd-immunity*, d.w.z. dat door de hoge vaccinatiegraad de bacterie minder circuleert, en dat daardoor indirect ook niet-gevacceerde personen worden beschermd), en het is moeilijk om een dergelijk effect voor dit vaccin te voorspellen.

#### *Veiligheid*

De meest frequente ongewenste effecten zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats, en koorts. Pijn en erytheem ter hoogte van de injectieplaats treden vooral de eerste dag na de vaccinatie op, en dit bij meer dan 80% van de kinderen en adolescenten. Koorts (> 38,5°C) treedt vooral op binnen de 6 uur na de vaccinatie. Bij jonge kinderen bedraagt de frequentie van koorts tot meer dan 60% wanneer ook andere vaccins werden toegediend. Er zijn suggesties voor convulsies (o.a. koortsstuipen) en syndroom van Kawasaki (een zeldzame vorm van vasculitis), die verder onderzoek vergen.

#### *Nog enkele reflecties*

- Er circuleren meerdere meningokokken B-stammen, o.a. afhankelijk van de regio, die onderling sterk verschillen in antigenexpressie. De antilichamen opgewekt door dit vaccin zijn daarom niet per definitie doeltreffend tegen alle stammen die regionaal circuleren. In-vitrotesten, ontwikkeld door de fabrikant van het vaccin en met gebruik van meningokokken B-isolaten uit een aantal Europese landen (Engeland en Wales, Frankrijk, Duitsland, Italië en Noorwegen), suggereren dat het vaccin tegen ongeveer 75% van de meningokokken B-stammen die circuleren in West-Europa, bactericide antilichamen zou opwekken, maar er zijn meer gegevens nodig om dit te bevestigen. Er zijn geen gegevens beschikbaar specifiek voor België, en de in-vitrotest wordt momenteel niet in alle landen (en ook niet in België) ter beschikking gesteld.

- Er zijn meer gegevens nodig over de duur van de immunrespons en over de noodzaak voor latere booster doses.

- De hoge frequentie van koorts wanneer terzelfder tijd andere vaccins worden gegeven, kan de acceptatie (bv. door de ouders) van dit vaccin en andere vaccins, en de vaccinatiegraad voor latere inenting beïnvloeden. Volgens de SKP voorkomt preventieve toediening van paracetamol koorts, zonder invloed op de immunrespons op Bexsero® of op andere vaccins. Koorts is echter een normale, fysiologische reactie op ontsteking of infectie, en maakt deel uit van een adequate reactie van het immuunsysteem. Routinematig preventief toedienen van een koortswerend middel bij vaccinatie is niet zomaar aan te bevelen. Wanneer koorts optreedt, kan ter verbetering van het comfort van het kind eventueel paracetamol worden toegediend.

#### **Nota**

- De referenties zijn beschikbaar bij het artikel op onze website.