

# Meningokokken infecties:

nieuwe inzichten in de pathogenese met een nieuwe benadering van behandeling en preventie

## Promotie van E.D. de Kleijn

### Samenvatting

Op 10 januari 2001 promoveerde Mw. Drs. E.D. de Kleijn op haar promotie-onderzoek getiteld: 'Meningococcal infections: enhanced understanding of pathogenesis leading to novel approaches in therapy and prevention' aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam onder promotor Prof.Dr. R. de Groot en co-promotor Dr. J.A. Hazelzet. Hieronder volgt een samenvatting van de voornaamste bevindingen en conclusies uit haar onderzoek.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;2:145-147)

### Inleiding

Infectie met de bacterie *Neisseria meningitidis* kan bij voorheen gezonde kinderen ernstige ziekte veroorzaken. De klinische presentatie kan variëren van een zelf-limiterende bacteriëmie, tot een meningitis en in de meest ernstige vorm tot een fulminante septische shock. Meningokokken infecties worden voornamelijk gezien bij kinderen onder de vijf jaar, met een tweede piek bij adolescenten tussen de 15 en 17 jaar. Ondanks de aanwezigheid van antibiotica en verbetering van de intensive care behandeling, bestaat er nog steeds een hoge mortaliteit en morbiditeit. De overall mortaliteit is de afgelopen 30 jaar 10% gebleven. Het doel van ons onderzoek was enerzijds het verbeteren van de behandeling van sepsis veroorzaakt door meningokokken en anderzijds het ontwikkelen van een vaccin ter preventie van meningokokken infecties in Nederland.

### Meningokokken sepsis

Meningokokken sepsis is vooral bekend door het zeer snelle beloop en het overweldigende karakter van de ziekte. De systemische ontstekingsreactie is erop gericht het micro-organisme en zijn toxische stoffen op te ruimen. Echter, de overmatige reactie van het immuunsysteem leidt bij veel patiënten tot ernstige schade op cel- en orgaan-niveau. Verbeterd

inzicht in de pathogenese van meningokokken sepsis, kan leiden tot nieuwe mogelijkheden voor verbetering van de behandeling.

Allereerst werd er naar de hormonale en metabole veranderingen gekeken bij 62 kinderen die met een sepsis door meningokokken op de Intensive Care terecht kwamen. Na binnenkomst op de IC en na toestemming van de ouders voor deelname aan het onderzoek, werden er op verschillende momenten bloed afgenomen en klinische en laboratorium parameters in kaart gebracht. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat lage serum cortisol-spiegels in combinatie met hoge ACTH-spiegels bij binnenkomst op de IC, sterk geassocieerd zijn met een slechte prognose bij kinderen met een ernstige meningokokken infectie. Tevens vertoonden de kinderen die overleden aan de ziekte een veranderde schildklierfunctie ten opzichte van de kinderen die overleefden. Deze resultaten leiden tot de vraag of kinderen met een meningokokken sepsis mogelijk baat hebben bij een behandeling met corticosteroiden. Uit grote studies bij volwassenen met een sepsis bleek het geven van hoge dosis corticosteroiden tot een toename van de mortaliteit te leiden. Echter, recente studies met een lage dosis corticosteroiden tonen een gunstig effect aan op de haemodynamiek. Verder onderzoek is noodzakelijk om een antwoord te kunnen geven op de vraag of behandeling met corticosteroiden een gunstig effect heeft bij kinderen met een meningokokken sepsis.

Bij veel patiënten met meningokokken sepsis worden klinische- en laboratorium-kenmerken vastgesteld van diffuse intravasale stolling. De sterke activatie van het stollingsproces als onderdeel van de systemische ontstekingsreactie, leidt tot het verbruik van stollingsfactoren. Bij patiënten met meningokokken sepsis zijn de serumwaarden van proteïne C significant lager dan die van de andere stollingsfactoren. Behandeling met proteïne C biedt een mogelijkheid om de balans te herstellen tussen coagulatie en fibrinolyse. Hierbij heeft proteïne C een remmende werking op de stolling (factor V, VIII), een stimulerende werking op de fibrinolyse (via remmen van PAI-1 en TAFI) en tevens een anti-inflammatoire werking op de gehele systemische ontstekingsreactie. Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dose-

rings-studie met proteïne C werd uitgevoerd bij 40 kinderen met verdenking van septische shock door meningokokken. Toediening van proteïne C bij deze patiënten liet geen ernstige bijwerkingen zien en resulteerde in een dosis-gerelateerde toename van de serumwaarden van proteïne C en geactiveerd proteïne C (APC). Er werden geen significante verschillen gevonden in het klinisch beloop tussen de 4 groepen van 10 patiënten. Wel werd er gevonden dat het toedienen van een hogere dosering proteïne C leidde tot een snellere normalisatie van de stolling als gevolg van een snellere daling van D-dimeren in het bloed. Deze remming van de geactiveerde stolling door APC zou theoretisch kunnen leiden tot een vermindering van het aantal complicaties, zoals amputaties en huidtransplantaties. Verdere studies zijn nodig om de effectiviteit van proteïne C bij kinderen met een meningokokken sepsis vast te stellen.

### Preventie

Bescherming tegen infecties van meningokokken is geassocieerd met de aanwezigheid van bactericide antistoffen. Het is mogelijk door middel van vaccinatie bactericide antistoffen te genereren. Vaccins waarin polysacchariden gebruikt worden zijn reeds beschikbaar tegen meningokokken van serogroep A, C, Y en W135. Voor meningokokken van serogroep B zijn andere oppervlakte-structuren nodig als vaccin-kandidaat aangezien de polysacchariden van deze serogroep slecht immunogeen zijn. In Nederland vormen meningokokken van serogroep B 85% van de geïsoleerde meningokokken-stammen. Buitenmembraan-eiwitten zijn de meest veelbelovende structuren voor incorporatie in een vaccin tegen meningokokken van serogroep B. Eerder klinisch onderzoek waarin vaccins met buitenmembraan-eiwitten gebruikt zijn, laten een effectiviteit zien van 50% tot 80%. Echter, deze vaccins geven helaas onvoldoende bescherming bij zuigelingen. Het RIVM construeerde een hexavalent meningokokken buitenmembraan eiwit-vaccin dat samengesteld is uit zes verschillende klasse 1 buitenmembraan-eiwitten (PorA) in de vorm van 'blaasjes' ('vesicles'). Met dit vaccin werden in studieverband 350 kinderen ingeënt volgens een 2+1 vaccinatie schema. Toediening van dit vaccin is veilig gebleken. Na vaccinatie met het hexavalente meningokokken-vaccin bij kinderen in de leeftijd van 2-3 jaar en 7-8 jaar werden milde lokale (bij 74% van de kinderen) en systemische (bij 27% van de kinderen) reacties

gerapporteerd. Na een serie van drie vaccinaties werd in het serum een toename gemeten van IgG en van de bactericide activiteit tegen meningokokken. De hoogste titers werden gevonden bij de jongste kinderen. Het percentage kinderen met een viervoudige stijging van bactericide antistoffen na drie vaccinaties, hetgeen wordt beschouwd als beschermend, varieerde tussen de 11% en 95% voor de zes verschillende serosubtypen. Het klasse 1 buitenmembraan-eiwit dat correspondeert met serosubtype P1.4 is het meest voorkomende serosubtype in Nederland en vormt helaas één van de zwakste antigenen in het hexavalente vaccin. De interferentie tussen de drie verschillende eiwitten op één vacciniaasje of de lagere immunogeniteit in vergelijking met andere antigenen in het vaccin kunnen een mogelijke verklaring vormen voor dit effect. Het RIVM heeft daarom ook een monovalent vaccin ontwikkeld waarbij alleen serosubtype P1.7<sup>h,4</sup> tot expressie gebracht is. Dit monovalente vaccin bleek veilig en induceerde bactericide antistoffen bij peuters. Toediening van drie vaccinaties in de primaire serie leidde tot hogere bactericide titers dan het geven van twee vaccinaties. Echter in beide groepen reageerden meer dan 90% van de kinderen met een viervoudige titerstijging van bactericide antistoffen na de 'booster' vaccinatie.

Een vervolgstudie met hetzelfde monovalente P1.4 vaccin werd uitgevoerd om het immunologisch geheugen en de residuele aanwezigheid van bactericide antistoffen te onderzoeken, 2,5 jaar na vaccinatie met het hexavalente meningokokken-vaccin. De kinderen uit de eerste studie werden opnieuw gevraagd om deel te nemen en kregen éénmalig een monovalent P1.7<sup>h,4</sup> meningokokken-vaccin toegediend. In deze studie werd de aanwezigheid van immunologisch geheugen bij kinderen bevestigd. Bactericide antistoffen tegen 2 van de 6 serosubtypen waren nog aanwezig, 2,5 jaar na vaccinatie met het hexavalente vaccin. Negenenveertig procent van de kinderen die voorheen hexavalent meningokokken-vaccin hadden gekregen, reageerden met een viervoudige titerstijging van specifieke bactericide antistoffen tegen één van de zwakste antigenen van het hexavalente vaccin (serosubtype P1.4). De bactericide activiteit was het hoogst bij de jongste kinderen. Een kruisreactieve immuunrespons tegen de andere serosubtypen (niet aanwezig in het monovalente P1.7<sup>h,4</sup> vaccin) werd gevonden bij de kinderen die 2,5 jaar eerder gevaccineerd waren met het hexavalent meningokokken-vaccin.

## Conclusie

Tot nu toe is het hexavalente RIVM OMV vaccin één van de meest veelbelovende vaccins tegen infecties door meningokokken van serogroep B. Het vaccin induceert bactericide antistoffen in jonge kinderen terwijl de kruisreactiviteit kan leiden tot een bredere effectiviteit. Naar verwachting zal binnen de komende 5 jaar in een internationale multicenter studie de effectiviteit onderzocht kunnen worden van de nieuwe generatie buitenmembraan eiwitvaccins tegen meningokokken. Hiermee is het perspectief voor eradicatie van infecties door meningokokken sterk verbeterd in vergelijking met de situatie van een decade geleden.

### Correspondentie-adres promovenda:

**Mw. Dr. E.D. de Kleijn, AGIO**

**Kindergeneeskunde**

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit

Afdeling Kindergeneeskunde

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam