



Documento de consenso

Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de cuatro componentes

A. Gil^a, D. Barranco^b, J. Batalla^c, J.M. Bayas^d, M. Campins^e, P. Gorrotxategi Gorrotxategi^f, J. Lluch^g, F. Martinón-Torres^h, M.J. Melladoⁱ, D. Moreno-Pérez^j, B. Uriel^k, J.A. Vázquez^l

Publicado en Internet:
23-junio-2014

Ángel Gil:
angel.gil@urjc.es

^aFacultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón, Madrid, España • ^bTécnico de Salud Pública. Madrid. España • ^cEspecialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona. España • ^dServicio de Medicina Preventiva. Centro de Vacunación de Adultos. Hospital Clínic. Barcelona. España • ^eServicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España • ^fCS Pasai San Pedro. Pasaia, Gipuzkoa. España • ^gEspecialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Valencia. España • ^hUnidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España • ⁱUnidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid. España • ^jUnidad de Infectología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. España • ^kServicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Orense. España • ^lLaboratorio de Referencia de Meningococos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Resumen

Introducción: la enfermedad meningocócica es una infección grave causada por *Neisseria meningitidis*, cuyo serogrupo predominante actualmente es el B, para el que ha sido complejo crear vacunas efectivas y, por tanto, difícil modificar o reducir su morbilidad. El objetivo de este trabajo ha sido revisar los datos existentes sobre la nueva vacuna 4 CMenB y sus posibles aportaciones en la prevención de esta infección.

Métodos: se realizó una búsqueda de autor dirigida por 12 especialistas relacionados con la Pediatría, Vacunología y Salud Pública, que priorizó 74 publicaciones, para preparar un documento de revisión sobre la vacuna. El documento se trabajó en una reunión presencial y se validó posteriormente mediante correo electrónico.

Resultados: la vacuna 4 CMenB, basada en cuatro componentes (NadA, fHbp, NHBA y OMVnz), se ha diseñado mediante Vacunología inversa. El Meningococcal Antigen Typing System muestra una potencial cobertura del 70-80% de las cepas circulantes en Europa. Los ensayos clínicos demuestran que la vacuna es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica. La incidencia de fiebre es similar a la de las vacunas sistémicas si se administra sola, pero resulta mayor cuando se coadministra con ellas, aunque el patrón de fiebre es predecible y autolimitado. Es compatible con la mayoría de las vacunas incluidas en el calendario sistemático español, pudiendo administrarse simultáneamente con las vacunas hexavalente y pentavalente actualmente disponibles, así como con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. Aún no hay datos disponibles respecto al uso concomitante con la vacuna antimeningocócica C y las vacunas antineumocócicas de amplio espectro.

Conclusiones: la vacuna 4 CMenB, por el momento, es la única estrategia disponible para prevenir la enfermedad meningocócica por el serogrupo B.

Palabras clave:
• Vacunas
• Vacunas antimeningocócicas
• Meningitis
• Meningitis meningocócica
• Prevención y control

Este documento está avalado por las siguientes sociedades científicas: Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPP), Sociedad Española de Infectología pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).

Artículo publicado simultáneamente con *Anales de Pediatría*: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.013>

Cómo citar este artículo: Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de cuatro componentes. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:108.e55-e74.

Prevention of serogroup B meningococcal disease using a four-component vaccine

Abstract

Introduction: meningococcal disease is an infection caused by *Neisseria meningitidis*, and those of serogroup B are currently the most predominant. It has been difficult to create effective vaccines for this serogroup in order to modify or reduce its morbidity. The aim of this study was to review existing data on the new vaccine 4 CMenB and its potential contribution to the prevention of this infection.

Methods: a panel of 12 experts (from Pediatrics, Public Health and Vaccinology background) conducted a literature search and prioritized 74 publications. A review of the vaccine was then prepared, it was discussed in a meeting and subsequently validated by e-mail.

Results: 4 CMenB vaccine, based on four components (NadA, fHbp, NHBA and OMVnz), was designed by reverse Vaccinology. The Meningococcal Antigen Typing System shows a potential of 70-80% coverage of the strains in Europe. Clinical trials show that the vaccine is safe and immunogenic in infants, children, adolescents, and adults, and induces an anamnestic response. The incidence of fever is similar to systemic vaccines administered alone, but higher when coadministered with them, although the fever pattern is predictable and self-limited.

It is compatible with the Spanish routine vaccines, and can be administered simultaneously with the currently available hexavalent and pentavalent vaccines, as well as the pneumococcal conjugate vaccine.

Conclusions: the 4 CMenB vaccine is the only currently available strategy to prevent meningococcal disease caused by serogroup B.

Key words:

- Vaccines
- Meningococcal vaccines
- Meningitis
- Meningococcal meningitis
- Prevention and control

ENFERMEDAD MENINGOCÓICA

Definición y conceptos generales

La enfermedad meningocócica es una infección grave causada por *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) que incluye diversas formas clínicas, como meningitis y sepsis.

Se han identificado 12 serogrupos de *N. meningitidis*, 6 de los cuales (A, B, C, W135, X y Y) pueden afectar al ser humano, aunque actualmente existe un cierto nivel de controversia en la nomenclatura. La mayoría de ellos son endémicos. Sus datos epidemiológicos y la circulación de serogrupos varían según las áreas geográficas, y todos ellos pueden producir epidemias¹.

Las cepas del serogrupo B que causan enfermedad invasiva son más diversas genéticamente que las de otros serogrupos. La infección por meningococo B (MenB) es la principal causa de enfermedad invasiva en países desarrollados, en los que lactantes y adolescentes son las poblaciones más vulnerables a presentar las formas más graves de la enfermedad².

Epidemiología y carga de la enfermedad

Distribución geográfica y estacional

La mayor parte de los casos de enfermedad meningocócica suceden durante el invierno y el inicio de la primavera²⁻⁷. La epidemiología de la enfermedad varía según el área geográfica y el serogrupo^{8,9}. El serogrupo A es responsable de las grandes epidemias en África, mientras que los grupos B y C predominan en países industrializados, siendo los responsables de la mayoría de los casos en Europa y el continente americano. El serogrupo W135 provoca epidemias como la de Arabia Saudí y, a finales de 2012, ha sido motivo de un número importante de casos en países del cinturón africano y en Argentina y Chile¹⁰. El serogrupo Y es la causa más común de enfermedad meningocócica en EE. UU. y Colombia, y es muy frecuente en Canadá e Israel. El serogrupo Y ha producido epidemias en Ghana y algún otro país africano².

La razón de la distinta distribución de los serogrupos a nivel mundial es desconocida, aunque las diferencias inmunitarias en la población y los factores ambientales desempeñan un papel fundamental.

Situación de la enfermedad meningocócica en Europa

Según datos del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), la incidencia de la enfermedad meningocócica en Europa oscila entre 0,13 y 3,37 casos por 100 000 habitantes (año 2009)⁹. Los serogrupos que han predominado en la última década del siglo XX en Europa han sido el B y el C⁹. No obstante, en la última década, la incidencia de enfermedad meningocócica invasiva ha mostrado una reducción importante, debido a la incorporación de las vacunas antimeningocócicas conjugadas C en el calendario de vacunación infantil sistemática en muchos países⁴ (de 1,9 por 100 000 habitantes a 0,92 por 100 000 habitantes). Por ello, el serogrupo B es el que actualmente predomina en Europa. Este serogrupo suele causar ondas epidémicas de ciclo largo.

La incidencia de la enfermedad meningocócica varía con la edad, con las tasas más altas en lactantes, seguidos de los adolescentes y los adultos jóvenes. Según datos de 2009, en Europa la incidencia en lactantes fue de 15,9 casos por 100 000 habitantes, seguida por la de los niños entre 1 y 4 años (5,4 por 100 000 habitantes) y los adolescentes de 15-19 años (2,0 por 100 000 habitantes)²⁻⁴.

El serogrupo B es el causante de la mayor parte de los casos de esta enfermedad en Europa. De los casos notificados de 2009 de los que se disponía del grupo capsular (en total el 88%), el 71% fue producido por el serogrupo B (particularmente en aquellos países que introdujeron vacunas conjugadas para el serogrupo C), el 13% por el serogrupo C y el 4% por el serogrupo Y. Entre 1993 y 1996, el serogrupo B ya había sido causante del 68% de los casos declarados en Europa^{2-4,11}.

En cuanto a la distribución por serogrupos según la edad, gran parte de los casos producidos por el serogrupo B afectan a niños pequeños. El análisis de 4435 casos de enfermedad meningocócica invasiva comunicados en Inglaterra y Gales durante cuatro años (2006-2010) mostró que el 58% de los casos producidos por el serogrupo B ocurrían en niños menores de cinco años y que, en este grupo de edad, el serogrupo B era claramente ma-

yoritario, siendo el responsable del 94% de los casos⁴.

Situación de la enfermedad meningocócica en España

En nuestro país, la enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria, urgente e individual, y se registra por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)¹².

Según datos publicados en los boletines epidemiológicos semanales, durante el periodo 2006-2007 la tasa de incidencia de casos declarados (casos confirmados y sospechosos no confirmados) fue de 1,37 por 100 000 habitantes, y descendió a 1,21 por 100 000 habitantes en 2010^{12,13}. Sin embargo, aunque se han observado importantes reducciones en las tasas de hospitalización y mortalidad por esta enfermedad durante los últimos años, su morbitmortalidad continúa siendo importante en menores de cinco años¹⁴.

Existen diferencias entre las tasas de incidencia en las distintas comunidades autónomas. Durante el periodo 2006-2007, algunas comunidades registraron tasas de incidencia de hasta 4,19 por 100 000 habitantes, y en 2009-2010 algunas alcanzaron tasas de hasta 3,33 por 100 000 habitantes^{12,13}. En la **Tabla 1** se pueden observar datos de incidencia correspondientes al año 2010¹².

La introducción de la vacuna frente al serogrupo C en el año 2000 ha determinado un cambio importante en la epidemiología de la enfermedad meningocócica en nuestro país, dejando al serogrupo B como el principal responsable de la enfermedad invasiva. Sin embargo, en ausencia de una vacuna efectiva contra el serogrupo B, es difícil modificar o reducir la morbitmortalidad por esta enfermedad en nuestro medio. Las tasas de incidencia de casos confirmados durante los últimos años (aproximadamente desde 2006 hasta 2010) han oscilado de 0,17 a 0,12 para el serogrupo C y de 1,12 a 0,69 para el serogrupo B. El descenso del número de casos del serogrupo B que se ha observado, particularmente en el año 2010, es similar al descenso

Tabla 1. Tasas de incidencia de enfermedad meningocócica por comunidades autónomas (casos declarados) por 100 000 habitantes (España, 2010)

| Comunidad autónoma | Tasa de incidencia por 100 000 habitantes |
|----------------------|---|
| Andalucía | 1,53 |
| Aragón | 0,70 |
| Asturias | 1,05 |
| Baleares | 1,12 |
| Canarias | 0,77 |
| Cantabria | 3,33 |
| Castilla-La Mancha | 1,31 |
| Castilla y León | 0,82 |
| Cataluña | 1,45 |
| Comunidad Valenciana | 0,84 |
| Extremadura | 1,67 |
| Galicia | 1,85 |
| Madrid | 0,65 |
| Murcia | 0,63 |
| Navarra | 2,12 |
| País Vasco | 1,51 |
| La Rioja | 0,95 |
| Ceuta | 2,91 |
| Melilla | 0 |
| Total España | 1,21 |

Tomada de: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III¹².

que se ha observado en otros países europeos⁹. Puede tener su origen en la naturaleza cíclica de la enfermedad²⁻⁶ y estar determinado por diversos factores ambientales y conductas asociadas a riesgo². Esta naturaleza cíclica obliga a mantener una vigilancia estricta que permita generar datos para la utilización potencial de vacunas basadas en formulaciones diferentes, así como monitorizar el impacto de las intervenciones con dichas vacunas. Por ejemplo, en la década de 1975-1985 la enfermedad meningocócica en Galicia alcanzó tasas de 30 casos por 100 000 habitantes¹⁵. Del resto de serogrupos (A, W135 e Y) se notifican solo de 10 a 30 casos en toda España, según la temporada (incidencias del 0,02 al 0,06 por 100 000 habitantes)^{12,13}.

Consecuencias de la enfermedad meningocócica

Se estima que entre el 10 y el 14% de los casos de enfermedad meningocócica son letales, y entre un

8 y un 20% de los que sobreviven tienen secuelas neurológicas a largo plazo¹⁶. Entre las secuelas asociadas a la meningitis bacteriana y la septicemia meningocócica se encuentran: pérdida auditiva, amputaciones, complicaciones cutáneas, problemas psicosociales, hidrocefalia, problemas neurológicos y de desarrollo e insuficiencia renal¹⁶⁻¹⁹.

Es importante considerar el impacto económico y la carga de hospitalización generada por la enfermedad meningocócica en nuestro país. Un estudio sobre las hospitalizaciones y los fallecimientos relativos a la enfermedad meningocócica, basado en los datos de CMBD entre 1997 y 2008, mostró una incidencia anual de hospitalización de 2,33 por 100 000 habitantes¹⁴, con un coste anual asociado de más de cinco millones de euros.

Mecanismo de transmisión y manifestaciones clínicas

Estado de portador y transmisión del meningococo

La especie humana es el único reservorio conocido de *N. meningitidis*, y el tracto respiratorio superior es la principal fuente de infección. La presencia del meningococo en el tracto respiratorio superior puede ser transitoria, producir colonización y, por lo tanto, crear un estado de portador, o desarrollar una enfermedad invasiva¹⁶.

La transmisión del meningococo se produce de persona a persona, ya sea a partir de portadores asintomáticos o de enfermos, a través de las secreciones del tracto respiratorio superior^{16,20}. El periodo de incubación es habitualmente de tres o cuatro días, pero puede variar entre dos y siete días. Las personas que no desarrollan la enfermedad en los siete días posteriores a la colonización pueden permanecer como portadores asintomáticos²¹. Aunque la mayor parte de los estudios de portación asintomática son estudios trasversales, algún estudio con muestras secuenciales de nasofaringe llega a la conclusión de que puede llegar a ser crónica, durar meses, ser intermitente (cepas diferentes colonizando consecutivamente) o simplemente transitoria, durante unos días/semanas²².

La prevalencia de portadores en la población general es muy variable y oscila entre el 0,6 y el 34,4% según varios estudios²³⁻²⁷. La tasa de portadores es superior entre aquellos que viven en áreas confinadas, como guarderías, escuelas, universidades, dormitorios o barracones militares; en las personas expuestas al humo del tabaco de forma activa o pasiva, y en aquellas con enfermedades del tracto respiratorio superior¹⁶.

Manifestaciones clínicas

En general, la sepsis y la meningitis son las formas clínicas habituales de la enfermedad meningocócica. Pueden aparecer de forma aislada o presentarse las dos a la vez en el mismo paciente. La sepsis meningocócica se presenta con fiebre, petequias y erupción maculopapular²⁸. La mayoría de las veces, estas lesiones cutáneas aparecen en las primeras 24 horas del inicio de la fiebre²⁸. Un 10-20% de los pacientes puede presentar una sepsis fulminante con púrpura, hipotensión, disfunción miocárdica y, finalmente, fallo multiorgánico en pocas horas, con una elevada mortalidad²⁸.

La meningitis sin sepsis suele presentarse con vómitos, fotofobia, cefalea, rigidez de nuca, alteración variable del nivel de conciencia (desde obnubilación hasta coma) y, en lactantes, fontanela abombada o rechazo del alimento. En la meningitis aislada no suelen aparecer lesiones cutáneas²⁹.

Es preciso tener presente que, en ocasiones, la sintomatología de la enfermedad meningocócica, tanto la sepsis como la meningitis, es inespecífica en las primeras horas y puede confundirse con un proceso infeccioso de etiología viral^{17,30}.

Excepcionalmente, el meningococo puede ocasionar otras formas clínicas, como artritis, neumonía, endocarditis o pericarditis²⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de la meningococemia es particularmente difícil y requiere un elevado grado de sospecha clínica y una confirmación microbiológica por el laboratorio^{16,31}.

La prueba diagnóstica más sensible es la reacción encadena de la polimerasa (PCR), cuyo resultado no se ve afectado por tratamiento antibiótico previo. Se utiliza también para la identificación definitiva de genogrupos (serogrupos) y genosubtipos (serosubtipos), siendo la PCR en tiempo real la más usada.

No obstante, el cultivo de la bacteria de un fluido corporal normalmente estéril, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR), o la tinción de Gram del LCR, aún continúan siendo los métodos más ampliamente utilizados en el medio hospitalario, aunque es importante reseñar que la sensibilidad disminuye ostensiblemente si la muestra se obtiene tras haber iniciado tratamiento antibiótico^{3,16}.

Los métodos que no incluyen cultivos, como el uso de *kits* comerciales para la detección de antígenos polisacáridos en el LCR, se han desarrollado para facilitar y mejorar el diagnóstico del laboratorio. Estos métodos son rápidos y específicos, y pueden proporcionar un diagnóstico preciso del grupo, pero pueden producir con facilidad falsos negativos y presentan reactividad cruzada con otros serogrupos, especialmente en la enfermedad por el serogrupo B³. Por ello, estos métodos no se incluyen generalmente entre los aceptados para confirmar un caso.

El aislamiento de la bacteria en los frotis nasofaringeos exclusivamente no tiene valor diagnóstico, tan solo indica una colonización, por lo que no se recomienda su utilización para el diagnóstico de la enfermedad invasiva¹⁶.

Tratamiento

La enfermedad meningocócica es una enfermedad potencialmente fatal y debería ser siempre contemplada como una urgencia médica³². El tratamiento antibiótico precoz es uno de los factores más importantes en el pronóstico de la enfermedad; por tanto, se debe empezar el tratamiento en la misma consulta del centro de salud, antes de derivar al paciente al hospital.

La cefotaxima o la ceftriaxona son los antibióticos de elección hasta disponer del resultado del antibiograma^{16,32}.

Durante la hospitalización tan solo está indicado adoptar precauciones para evitar el contacto directo con las secreciones respiratorias (aislamiento de gotas) que pudieran expelirse durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico.

Prevención

Quimioprofilaxis

Existen dos tipos de foco de transmisión de la infección: el portador asintomático y el paciente sintomático. Para evitar casos secundarios, se deberá actuar eliminando el estado de portador en aquellos sujetos susceptibles de estar colonizados en su tracto respiratorio superior, como los compañeros de guardería, colegio o domicilio de un afectado³¹.

El riesgo de contraer la enfermedad a partir de los contactos con un paciente es más alto durante los primeros días de la enfermedad (desde una semana antes del inicio de los síntomas hasta 24 horas después de que el afectado haya iniciado el tratamiento antibiótico adecuado)^{3,16}. La tasa de ataque de la enfermedad meningocócica en las personas en contacto estrecho con pacientes se ha calculado entre 400 y 800 veces mayor que la de la población general. En estos casos, el cultivo faríngeo no es útil para decidir quién debe recibir quimioprofilaxis, por lo que no se recomienda³³.

La quimioprofilaxis tiene como objetivo reducir el riesgo de adquirir la enfermedad invasiva erradicando el estado de portador en el grupo de contactos. Esta quimioprofilaxis reduce el riesgo de enfermar de los contactos en más de un 80%. Los antibióticos administrados como quimioprofilaxis tienen el objetivo de eliminar el estado de portador nasofaríngeo y deben administrarse lo antes posible, ya que si han pasado más de 14 días desde el inicio de la enfermedad en el caso índice, es posible que la quimioprofilaxis tenga poco o ningún efecto beneficioso^{3,16}.

Entre los antibióticos recomendados y más utilizados en la práctica clínica, destacan la rifampicina y el ciprofloxacino. También han mostrado eficacia el ofloxacino, la azitromicina (aunque está en dis-

cusión su utilidad por las resistencias observadas) y la ceftriaxona^{16,31}.

Dado que los casos secundarios pueden aparecer varias semanas después del contacto con el caso índice, la vacunación antimeningocócica puede ser un gran apoyo a la quimioprofilaxis cuando un brote es causado por un serogrupo para el que se dispone de vacuna³³. Sin embargo, no se recomiendan los programas de quimioprofilaxis masiva para el control de grandes brotes de la enfermedad. Diversos factores hacen esta medida poco viable y con pocas probabilidades de éxito, como son las múltiples fuentes de exposición, el prolongado riesgo de exposición, los problemas logísticos y su elevado coste³.

Vacunación

La estrategia de prevención más efectiva para el control de la enfermedad meningocócica es la vacunación^{3,34}. Para conseguir un óptimo impacto en la prevención de esta enfermedad se requiere incorporar estas vacunas de forma temprana a los calendarios de vacunación infantil¹⁴.

Tipos de vacunas meningocócicas

Vacunas polisacáridicas no conjugadas. Las primeras vacunas meningocócicas efectivas basadas en el polisacárido capsular purificado de la bacteria se desarrollaron en los años 60 frente a los serogrupos A y C, seguidas por vacunas similares para los serogrupos Y y W135 en los años 80. Estas vacunas han desempeñado un papel destacado en la prevención de la enfermedad durante décadas, pero tienen limitaciones importantes³⁵: no son inmunógenas en lactantes, no inducen memoria inmunológica y no generan protección de mucosas ni, por tanto, inmunidad de grupo^{34,36}. El desarrollo de vacunas conjugadas frente a estos serogrupos ha representado un paso fundamental para consolidar la protección a largo plazo. Sin embargo, disponer de una vacuna protectora para el serotipo B no ha sido posible siguiendo las estrategias basadas en su polisacárido capsular.

Vacunas conjugadas. En los años 90 se desarrollaron vacunas glucoconjungadas contra el serogrupo C

y a partir de 1999 se introdujeron en muchos países europeos (primero en Inglaterra y España, y luego progresivamente en el resto), Australia, EE. UU. y Canadá. La conjugación permitió superar las limitaciones de las vacunas polisacáridicas.

Las formulaciones glucoconjungadas multivalentes siguieron a las monovalentes del serogrupo C, y en 2005 se aprobó en EE. UU. la primera vacuna glucoconjungada contra los serogrupos A, C, Y y W135. Actualmente, existen tres vacunas conjugadas tetravalentes para los serogrupos A, C, Y y W135, que se diferencian en la proteína transportadora^{34,37}, si bien en España, por el momento solo dos de ellas están disponibles, como de prescripción médica y uso hospitalario.

Desde diciembre de 2010 se dispone de una vacuna glucoconjungada monovalente para el serogrupo A, desarrollada para controlar la enfermedad por este serogrupo, que tiene una elevada incidencia en el cinturón africano de la meningitis^{34,37}. Esta vacuna surge de una experiencia novedosa que ha sabido aunar el esfuerzo de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, y de la empresa privada, dando como fruto una vacuna que ayudaría a controlar esta enfermedad en una zona donde la escasez y la limitación de recursos dificultan, en gran medida, la solución de grandes problemas de salud, como es el caso de la meningitis por meningococo A.

El uso de vacunas antimeningocócicas conjugadas ha significado un paso decisivo para la prevención de la enfermedad. Quedaría pendiente por el momento el control de la meningitis por el serogrupo B.

Efectividad de las estrategias vacunales. A lo largo del tiempo, diferentes estrategias vacunales han mostrado una buena efectividad para el control de la infección por meningococo. A mediados de los 90, en Europa hubo un incremento de la incidencia de enfermedad invasiva por el serogrupo C. Tras la introducción de las vacunas conjugadas para este subgrupo en los programas de inmunización sistemática de muchos países europeos, la enfermedad por el serogrupo C se redujo drásticamente y se demostró además su capacidad para producir in-

munidad de grupo. Esta reducción posvacunal del serogrupo C ha sido la causa del predominio actual del serogrupo B^{9,36,38}.

Datos concretos de países europeos, como el Reino Unido, Holanda o España, demuestran este hecho. En el Reino Unido, el uso de la vacuna conjugada contra el meningococo C (introducida en su calendario de vacunación sistemática infantil en 1999 y con *catch up* [vacunación de rescate] hasta los 18 años) se asoció a una reducción significativa y mantenida de la enfermedad meningocócica invasiva por este serogrupo, con tasas en 2008-2009 de solo 0,02 por 100 000 habitantes (reducción de 955 casos a 13)^{36,38}.

En Holanda, la vacuna conjugada contra el meningococo C se introdujo en el programa de inmunización sistemática en un esquema de una dosis única a la edad de 14 meses en 2002. Además, se realizó una campaña nacional de *catch-up* en niños de 1-18 años (cobertura de aproximadamente un 94%) con la misma vacuna³⁹.

En el año 2000 se introdujo en los calendarios vacunales de España a los 2, 4 y 6 meses de edad, juntamente con un programa de *catch-up* en menores de seis años, ampliado posteriormente a los 18 años, aunque de manera muy heterogénea según las comunidades autónomas y el año de introducción. En lactantes y niños de hasta nueve años de edad, la incidencia de la enfermedad se redujo de 7,04 casos por 100 000 habitantes (1999-2000) a 1,08 por 100 000³⁶. La efectividad del programa ha sido del 95,2% para lactantes y del 97,8% para el de *catch-up* de los menores de seis años⁴⁰. La protección de la población ha sido menos pronunciada que en otros países, puesto que la campaña de *catch-up* se dirigió inicialmente a niños menores de seis años, no incluyendo a los adolescentes, el grupo de edad en el que las tasas de portadores son más altas⁴⁰. A los cuatro años de la introducción de la vacuna conjugada en el calendario vacunal español, si bien se observó una efectividad del 94%, se detectó también una pérdida de efectividad de la vacuna en aquellos niños vacunados pero que no recibieron una dosis de refuerzo a los 12 meses de vida⁴⁰. Este hecho llevó a la modificación

de la pauta vacunal inicial, retrasando la administración de la tercera dosis a partir del segundo año de vida⁴⁰.

Evolución de los casos de meningitis por serogrupos en España tras la vacunación sistemática frente al serogrupo C. Tras la introducción de la vacuna conjugada (año 2000) se observa que la infección por el serogrupo C ha disminuido significativamente, mientras que la enfermedad por el serogrupo B no se ha modificado y es actualmente la más frecuente (**Fig. 1**)⁴¹. En un periodo de diez años, se ha producido un descenso del 88% en la tasa de incidencia de la meningitis C (temporada 1999-2000 respecto a 2009-2010)¹². Asimismo sucede con datos relativos a hospitalización y muerte, habiéndose producido una reducción muy importante de estas tasas¹⁴. No obstante, la reducción global en el número de casos es inferior a la que se observa en el Reino Unido u Holanda⁹, probablemente a causa de unas bajas coberturas de las campañas de *catch-up* en adolescentes en algunas comunidades autónomas.

La **Fig. 2** muestra también que la introducción de la vacuna conjugada ha reducido los casos producidos por el serogrupo C, mientras que la enferme-

dad por el serogrupo B ha presentado cambios menores¹².

Vacunas contra el serogrupo B

El polisacárido capsular del serogrupo B tiene una elevada similitud antigenica con sacáridos del tejido neuronal humano y es poco inmunógeno en humanos. La utilización de polisacáridos del meningococo del serogrupo B para la fabricación de vacunas está limitada por el riesgo teórico de que estas vacunas vencieran la tolerancia inmunológica e indujeran autoinmunidad. Por ello, las estrategias para desarrollar vacunas para el serogrupo B se han centrado principalmente en antígenos no capsulares^{3,43}.

Vacunas de vesículas de membrana externa (tipo outermembrane vesicle). Los primeros intentos de preparar una vacuna contra el serotipo B de *N. meningitidis* se hicieron con las vesículas de membrana externa Outer Membrane Vehicle (OMV), que contienen varios antígenos inmunogénicos, incluyendo un lipooligosacárido y la porina A (PorA). Sin embargo, el lipooligosacárido es una endotoxina para el huésped y, aunque se ha tratado de elimi-

Figura 1. Evolución de los casos de meningitis B y C durante ocho años en España

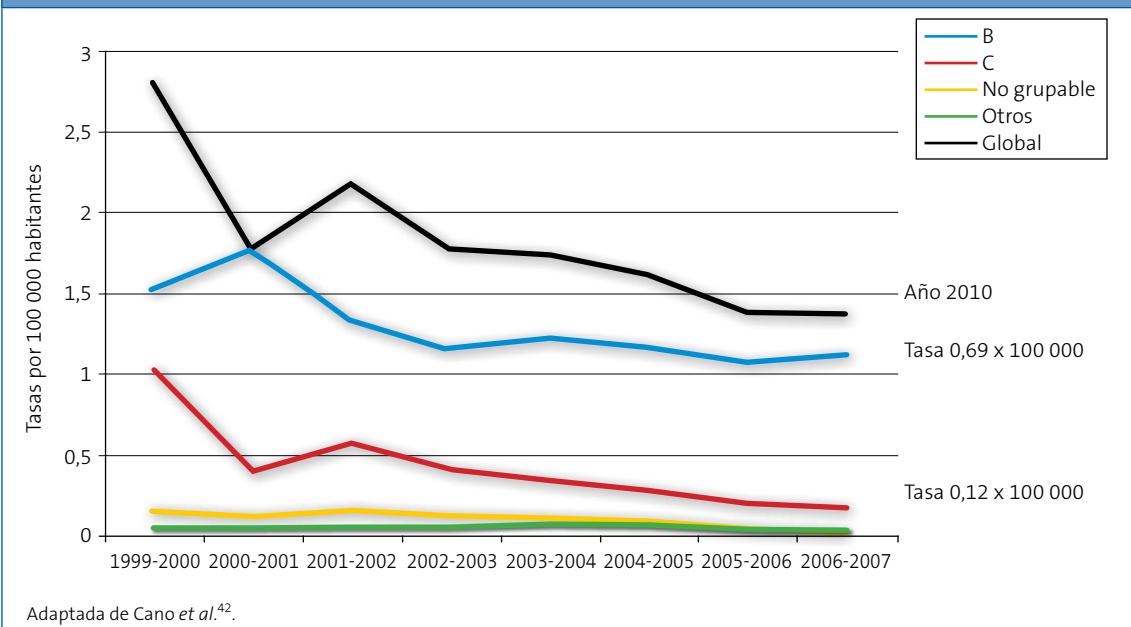
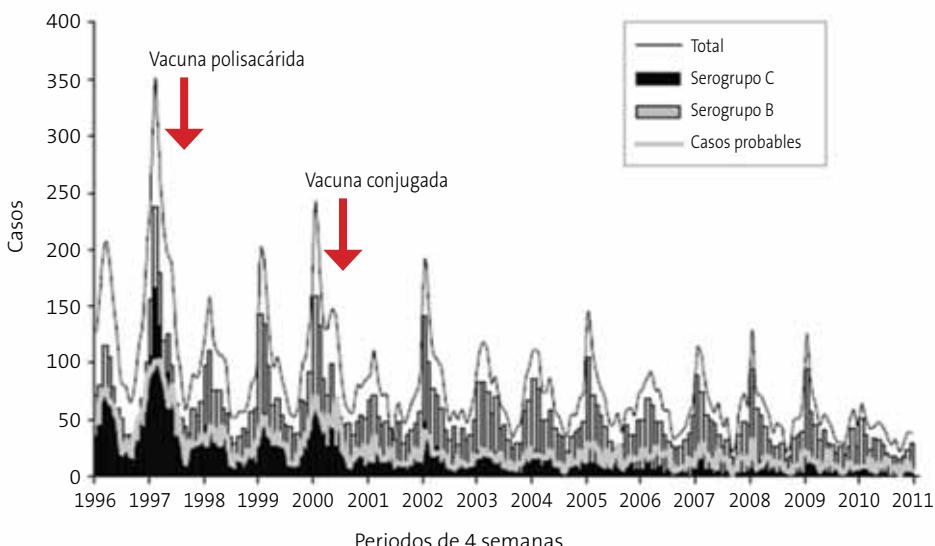


Figura 2. Enfermedad meningocócica. Casos totales y principales serogrupos. Temporadas 1996-1997 a 2008-2010

Tomada de Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III¹².

nar mediante detergentes, no se consigue del todo, lo que genera mayor reactogenicidad, por lo que ha sido desecharlo en la composición de estas vacunas. Así, el principal antígeno de este tipo de vacunas es la PorA⁴⁴.

Aunque las vacunas basadas en OMV evocan una respuesta inmunológica robusta, la PorA es altamente variable en las cepas del serogrupo B⁴⁵. Por este motivo, las vacunas basadas en este componente producen una respuesta inmunológica específica de la cepa. Además, en el lactante no es suficientemente inmunógena^{34,44,46}.

Las vacunas tipo OMV son las únicas vacunas actualmente disponibles para controlar las epidemias causadas por una cepa hipervirulenta concreta de MenB y solo proporcionan una protección a corto plazo. Estas vacunas solo son efectivas en epidemias debidas a una cepa que exprese específicamente la PorA contenida en la vacuna.

Se han desarrollado vacunas OMV contra el MenB y se han usado en Cuba (de forma sistemática durante 20 años), en Noruega (en ensayos clínicos controlados), en Nueva Zelanda (en una epidemia)⁴⁷, recientemente en Normandía (Francia)⁴⁸ y

hace años en Brasil⁴⁹. Este hecho limita su uso en regiones como Norteamérica o Europa, donde la enfermedad por el serogrupo B se debe a una amplia variedad de serosubtipos^{36,37,44,45,50,51}.

Los estudios con vacunas basadas en OMV muestran que una vacuna con múltiples antígenos probablemente cubrirá un mayor número de cepas de *N. meningitidis*, facilitando una respuesta inmunitaria frente a un mayor número de cepas distintas y, por tanto, una mayor protección contra la enfermedad meningocócica⁴⁴.

En la **Tabla 2** se muestra un resumen de los estudios realizados con vacunas de tipo OMV⁵².

Vacunas de última generación. La considerable diversidad de las proteínas externas de la membrana que causan la enfermedad del serogrupo B, así como variaciones geográficas y posibles variaciones temporales, podrían limitar la utilidad de vacunas no capsulares³. Como se ha visto previamente, el desarrollo de una vacuna frente al subgrupo B se ha basado en diferentes antígenos candidatos, pero, por el momento, con pocos resultados³⁴.

Vacuna rLP2086. En la actualidad, se están estudiando vacunas basadas en la proteína de unión al

Tabla 2. Resumen de los estudios realizados con vacunas de tipo OMV

| Lugar | Periodo de estudio | Grupo de edad | Inmunogenicidad de la vacuna (% de individuos con aumento de los anticuerpos bactericidas en suero de cuatro veces) |
|---------------|--------------------|-----------------|---|
| Cuba | 1987-1989 | 10-14 años | 83 |
| | 1987-1989 | 5 meses-24 años | 83-94 |
| Chile | 1987-1989 | 1-21 años | 51 |
| Noruega | 1988-1991 | 13-21 años | 57,2 |
| Brasil | 1989-1990 | 3 meses-6 años | 47-74 |
| | 1990-1991 | 3 meses-6 años | 0-74 |
| Chile | 1994 | <12 meses | Cepa homóloga >90 Cepa heteróloga 0 |
| | | 2-4 años | Cepa homóloga >67 Cepa heteróloga 31-35 |
| | | 7-30 años | Cepa homóloga >67 Cepa heteróloga 37-60 |
| Holanda | 1996 | 2-8 años | 16-100 |
| Nueva Zelanda | 2001-2006 | 6 meses-20 años | 73 |
| | 2004-2006 | 6 meses-5 años | 80 |
| | | 6 meses-3 años | 84,8 |
| Francia | 2006-2009 | 2 meses-19 años | Tras 2 dosis 37 Tras 2 + dosis en la 6.a semana 88 Tras 2 + 1 dosis a los 15 meses 56 |
| Reino Unido | 2009 | Adultos | 8-31 |
| EE. UU. | 2011 | Adultos | 41-81 |

Adaptada de Panatto *et al.*⁵².

Factor H (*Factor H binding protein [fHbp]*), de la que hay dos familias: A y B. Por tanto, según la composición de las vacunas (conteniendo una o las dos familias de la proteína), estas podrán ser mono- o bivalentes. Se ha observado que la vacuna bivalente (en desarrollo por laboratorios Pfizer)⁵³, compuesta por los dos tipos de fHBP, generó mayor actividad bactericida contra las cepas de MenB que expresaban estos tipos de fHBP que las vacunas monovalentes. El suero inmune de esta vacuna bivalente obtenido de conejos fue testado mediante el ensayo de la actividad bactericida del suero, o *serum bactericidal activity* (SBA), frente a diversas cepas de MenB, y se neutralizaron 87 de las 100 cepas testadas. El ensayo realizado con suero inmune humano neutralizó 36 de los 45 aislados. El mejor factor predictivo para la neutralización mediante el test de SBA fue el nivel de expresión de fHBP en la superficie *in vitro*^{34,54}. La vacuna bivalente se encuentra en ensayos clínicos de fase III.

Vacuna 4 CMenB. Novartis Vaccines and Diagnostics ha desarrollado una nueva vacuna contra el serogrupo B, basada en cuatro componentes que, por su carácter novedoso y próxima disponibilidad, es objeto de un apartado específico.

VACUNA DE CUATRO COMPONENTES FRENTES AL MENINGOCOCO B: NUEVO DESARROLLO VACUNAL CONTRA EL MENINGOCOCO DEL SEROGRUPO B

Vacunología inversa

Tradicionalmente, las vacunas se han basado en el cultivo de un microorganismo en el laboratorio y en el aislamiento y posible manipulación de sus componentes. Luego se analiza la capacidad que tiene cada antígeno para inducir una respuesta inmunológica. Este método, además de requerir mucho tiempo para la identificación de antígenos válidos para vacunas, no sirve para vacunas contra

patógenos que no tienen antígenos inmunodominantes, como los capsulares o las toxinas.

La Vacunología inversa parte de la secuencia genómica del microorganismo. Esta secuencia es estudiada mediante un software bioinformático específico que analiza marcos abiertos de lectura (*Open Reading Frames [ORF]*), es decir, genes conocidos y fragmentos de ADN que potencialmente pueden codificar diferentes tipos de proteínas de expresión de la superficie de la bacteria (aun sin conocer su función, regulación, etc.), estableciendo aquellas regiones que pueden tener ciertas funciones. Así, se consigue predecir los antígenos que tienen más probabilidades de ser candidatos para una vacuna. Tras la selección de estos antígenos, se preparan las vacunas con ellos y se testan en modelos animales, para desarrollar posteriormente la vacuna final^{55,56}.

La técnica de la Vacunología inversa tiene la ventaja de que el genoma del microorganismo representa, virtualmente, un listado de todas las proteínas que el patógeno puede expresar en cualquier momento, independientemente de si se expresan *in vivo* o *in vitro*. De esta forma, es posible escoger las proteínas que potencialmente se expresan en la superficie, partiendo del genoma en vez del microorganismo⁵⁵. No obstante, aun con algunas limitaciones (no permite detectar antígenos no proteicos, como los polisacáridos o glucolípidos^{56,57}), ha supuesto un hito de gran impacto en el desarrollo de vacunas proteicas frente a microorganismos complejos.

Diseño de la vacuna de cuatro componentes frente al meningococo B mediante Vacunología inversa

El meningococo del serogrupo B representa el primer ejemplo de un desarrollo de vacunas exitoso mediante la Vacunología inversa^{56,57}. Para preparar la vacuna, primero se realizó un cribado inicial del genoma de una cepa de MenB, que identificó alrededor de 600 ORF. Todos los ORF se amplificaron por PCR y se clonaron en *Escherichia coli*. En total, se expresaron 350 proteínas recombinantes, que se purificaron y se usaron para inmunizar ratones^{34,55,58,59}.

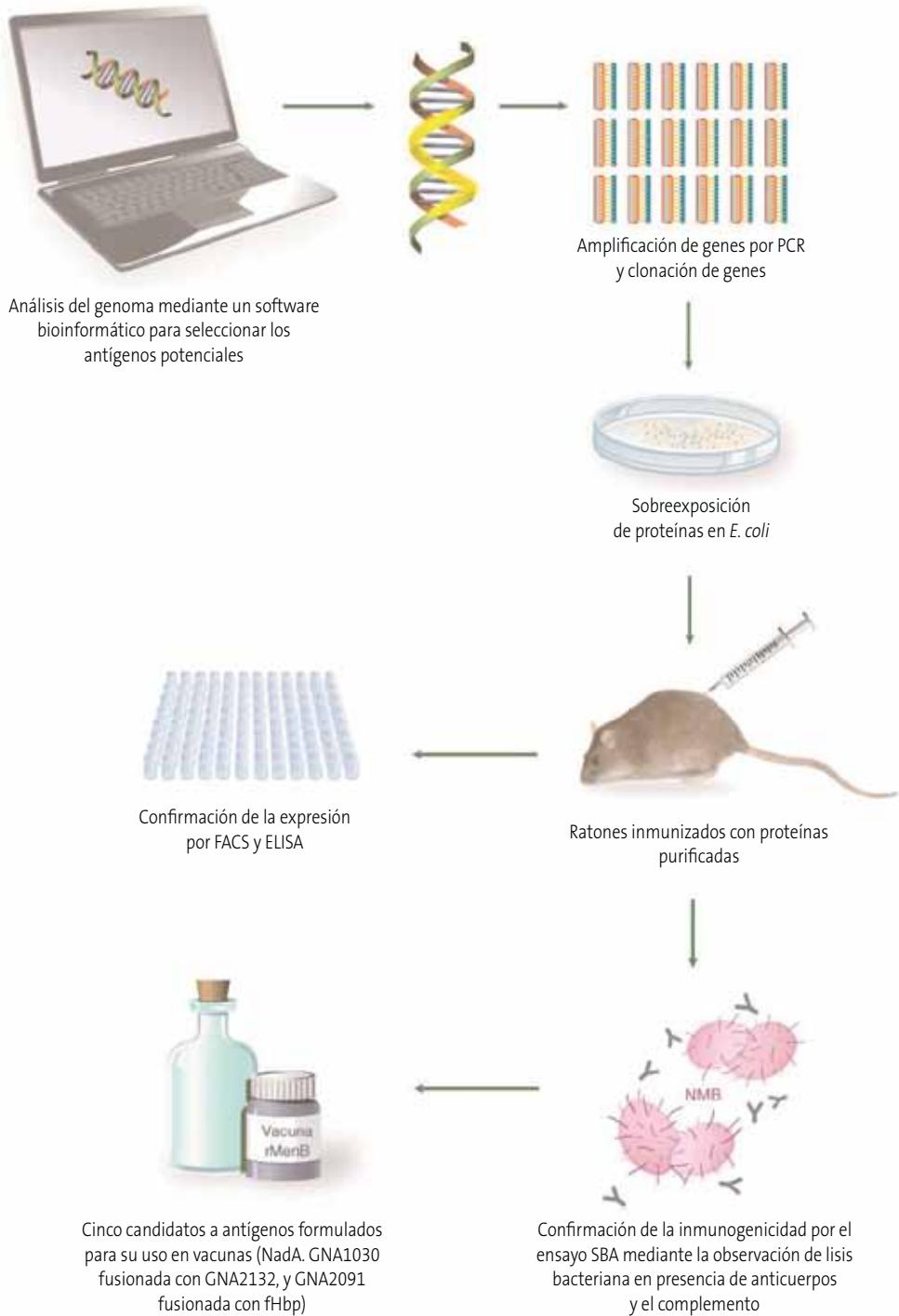
Tras la inmunización de ratones con estas proteínas, se obtuvo suero que fue analizado mediante diferentes ensayos como el *Western blot*, para la confirmación de la expresión de las proteínas *in vivo* y su localización en la membrana externa, y las técnicas de análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]*) y clasificación de células activadas por fluorescencia (*fluorescence-activated cell sorter*), para verificar su localización en la superficie. Posteriormente, se analizó la actividad bactericida del suero, para conocer la correlación con la protección en humanos. El análisis de inmunogenicidad identificó 28 antígenos proteicos con capacidad de producir anticuerpos bactericidas en suero^{34,55,58,59}.

De estos 28 antígenos, algunos estaban muy conservados en un grupo de cepas de MenB y eran reconocidos por el suero de pacientes convalecientes de enfermedad meningocócica. Para priorizar entre los antígenos seleccionados, se consideró la capacidad de inducir una amplia protección a través de la SBA o la observada por protección pasiva en los ensayos realizados con crías de ratas y ratones. Los tres antígenos que cumplieron estos criterios fueron antígeno de *Neisseria* de unión a heparina (*Neisserial heparin-binding antigen [NHBA]*), o antígenos de *Neisseria* derivados del genoma (*genome-derived neisserial antigens [GNA]*) 2132, GNA1870 o fHbp y GNA1994 o adhesina A de *Neisseria* (*Neisserial adhesin A [NadA]*). Además, también se incluyeron los antígenos GNA1030 y GNA2091 porque indujeron inmunidad protectora en algunos ensayos y se fusionaron con NHBA y fHbp, respectivamente. Sin embargo, ninguno de ellos produjo suficiente respuesta protectora para cubrir todas las cepas probadas. Debido a que la combinación de varios antígenos en una vacuna confiere mejor protección, se combinaron los antígenos principales en una vacuna multicomponente⁶⁰. La Fig. 3 muestra el proceso de obtención de la vacuna.

Componentes de la vacuna (antígenos) y dosis de cada componente

Inicialmente, la vacuna se formuló con tres componentes y se llamó vacuna recombinante (rMenB), e incluía los antígenos fHbp, NadA y NHBA. Poste-

Figura 3. Proceso de obtención de la vacuna 4 CMenB mediante Vacunología inversa



ELISA: análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas; **FACS:** clasificación de células activadas por fluorescencia; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **SBA:** actividad bactericida del suero.

Adaptada de Tan *et al.*⁷.

riormente, se añadió la OMV de una cepa de Noruega (OMVnw) y se realizaron algunos ensayos con esta combinación (rMenB + OMVnw). Finalmente, se sustituyó la OMVnw por la cepa de Nueva Zelanda, que proporciona más cobertura, dando lugar a la rMenB + OMVnz o también 4 CMenB, por sus cuatro componentes³⁴.

La vacuna se administra por vía intramuscular con una dosis de 0,5 ml. Contiene^{34,50,61}:

- 50 µg de proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* B.
- 50 µg de proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* B.
- 50 µg de proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* B.
- 25 µg de OMV de *Neisseria meningitidis* B cepa NZ98/254, medidas como la cantidad de proteína que contiene el PorA P1.4.

Los componentes NadA, GNA2091-fHbp y NHBA-GNA1030 están absorbidos en 1,5 mg de hidróxido de aluminio, 3,25 mg de cloruro sódico y 10 mM de histidina.

Los antígenos incluidos en la vacuna tienen las siguientes funciones en la bacteria³⁴:

- NadA: existen cinco variantes conocidas (Nad1-Nad5). Su función es promover la adhesión e invasión de las células epiteliales del huésped, por lo que puede tener un papel importante en los portadores de la enfermedad. Además, se une a las células dendríticas derivadas de los monocitos y a los macrófagos, lo que puede mejorar la respuesta inmunológica del NadA tras su ingestión y presentación a los linfocitos. Así, la creación de anticuerpos específicos contra esta proteína podría interferir en la colonización y, por tanto, prevenir el estado de portador, aunque se desconoce todavía el impacto real sobre la condición de portador.
- fHbp: es una lipoproteína de superficie de *N. meningitidis* y se clasifica según unos autores en tres variantes (1-3) y, según otros, en dos subfamilias (A para las variantes 2 y 3, y B para la variante 1). Esta lipoproteína se une al inhibidor de la vía alternativa al complemento del

huésped (Factor H), evadiendo así la acción del complemento y aumentando la supervivencia de la bacteria. *In vitro* se ha visto que se une también a la enterobactina siderófora de la bacteria. Bloquear esta lipoproteína mejoraría la capacidad de nuestro sistema inmunológico para eliminar el microorganismo.

- NHBA: es una lipoproteína de superficie de *N. meningitidis*, objetivo de proteasas humanas y meningocócicas que, *in vitro*, se une a la heparina. En ausencia de la cápsula bacteriana, su unión a la heparina mejora la supervivencia de la bacteria en el suero humano y podría facilitar su unión a tejidos del huésped. No obstante, este antígeno es aún poco conocido.
- OMVnz: las vesículas OMV proceden de una cepa epidémica de Nueva Zelanda, NZ 98/254 (B:4:P1.7-2,4) y fueron utilizadas para la creación de vacunas para hacer frente a una epidemia en ese país⁶². Sin embargo, su protección es muy específica, ya que se debe principalmente a su antígeno inmunodominante PorA, que es muy variable. Su inclusión en la vacuna 4 CMenB incrementa su inmunogenicidad, además de ofrecer protección para las cepas que expresan el serosubtipo de PorA P1.4.

Para evaluar la inmunogenicidad de cada uno de los componentes proteicos de la vacuna 4 CMenB en los estudios clínicos, se utilizan cepas específicas que expresan exclusivamente uno de los antígenos y no los demás contenidos en la vacuna, con el objetivo de analizar de forma independiente la respuesta a cada uno de los cuatro componentes. En los ensayos clínicos, las cepas utilizadas son 44/76-SL (respuesta fHbp), NZ98/254 (respuesta PorA), 5/99 (respuesta NadA) y M10713 (respuesta NHBA), aunque esta cepa se identificó más tarde y se analizó solo en los estudios más recientes.

Desarrollo clínico y compatibilidad con otras vacunas

A continuación, se muestran 2 tablas (**Tablas 3 y 4**: ver publicación fuente en <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.013>) con la información

disponible de los ensayos clínicos realizados con la vacuna 4 CMenB y sus principales resultados³⁴.

El desarrollo clínico de la vacuna muestra que es segura e inmunógena tanto en niños como en adultos, genera memoria inmunológica y es compatible con las vacunas de uso sistemático. Con respecto a la seguridad, en lactantes y niños menores de dos años, las reacciones adversas locales y sistémicas más comúnmente observadas fueron dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad. En los estudios clínicos en lactantes, la fiebre aparecía más frecuentemente cuando 4 CMenB se coadministraba con las vacunas sistemáticas que cuando se administraba sola. Cuando 4 CMenB se administró sola, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas sistemáticas administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible y autolimitado (inicio a las seis horas, pico al segundo día, cese al tercer día), clínicamente poco significativo, y se puede prevenir con la administración profiláctica de paracetamol.

Cobertura vacunal (*Meningococcal Antigen Typing System*)

Para evaluar el impacto potencial de la vacuna 4 CMenB es necesario:

- Demostrar su inmunogenicidad mediante el ensayo de SBA con el complemento humano (hSBA) y calcular la tasa de protección a partir de los marcadores de protección subrogada aceptados.
- Calcular la cobertura de las cepas (proporción de cepas circulantes causantes de enfermedad en una región o país que son lisadas potencialmente por un suero inmune producido por la vacuna). El potencial de una vacuna frente al serogrupo B radica en este cálculo.

Hasta ahora, la eficacia de las vacunas frente a una enfermedad como esta, de baja incidencia, que impide realizar ensayos clínicos de eficacia por la necesidad de un gran número de participantes, ha sido asumida a través de parámetros subrogados de protección y, en el caso de la enfermedad me-

ningocócica, a través de los resultados obtenidos en ensayos de SBA. Sin embargo, los ensayos de SBA han sido utilizados para demostrar la inmunogenicidad de esta nueva vacuna frente al serogrupo B, enfrentando los sueros de individuos inmunizados con las cuatro cepas de las que se habían obtenido los diferentes antígenos incluidos en la formulación vacunal⁶⁰. Ahora bien, la realización de ensayos clínicos para medir la eficacia protectora en general, tal y como se ha hecho con vacunas de polisacárido conjugado, no es viable. En el caso de la evaluación de vacunas de polisacárido, el antígeno es común a todas las cepas de ese serogrupo, por lo que los sueros son enfrentados a una única cepa que expresa ese antígeno. En el caso de la vacuna de cuatro componentes frente al serogrupo B, habría que enfrentar cada suero a cientos de cepas que expresaran todas o la gran mayoría de las variantes antigenicas posibles, lo que, sin duda, es inviable.

El Meningococcal Antigen Typing System (MATS) es un método estandarizado y reproducible, que se ha desarrollado para evaluar la cobertura potencial de la vacuna 4 CMenB contra cepas individuales de meningococo, por el que se obtiene el porcentaje de muestras de meningococo que son susceptibles de ser neutralizadas por los anticuerpos inducidos por la vacuna⁷¹, aunque podría utilizarse para otras vacunas.

El MATS combina un enzimoinmunoensayo (ELISA) específico frente a cada uno de los antígenos vacunales, detectando diferencias cualitativas y cuantitativas en la expresión de dichos antígenos; se mide, pues, tanto la reactividad cruzada inmunológica como la cantidad de antígenos NHBA, NadA y fHbp expresados. Adicionalmente, se incluye la información del subtipo de PorA para incluir la cobertura potencial también con este antígeno. Los resultados obtenidos con el ELISA se han correlacionado con la lisis de las cepas en el ensayo de SBA, y se ha observado que los aislados que superan un valor de umbral (umbral bactericida positivo [*Positive Bacteridal Threshold – PBT*]) en la prueba ELISA para cualquiera de los tres antígenos de la vacuna tienen ≥80% de probabilidad de ser neutra-

lizados por el suero inmune en el ensayo de SBA. Aquellas cepas que resultan positivas para dos o más antígenos tienen una mayor probabilidad (96%) de ser lisadas en presencia de sueros de individuos inmunizados. El ensayo de MATS permite analizar grandes paneles de cepas y predecir la cobertura potencial de la vacuna.

Así pues, la cobertura vacunal de cepas se define como la proporción de las cepas circulantes que superan el PBT para, al menos, un antígeno de la vacuna (NadA, NHBA o fHbp) en el MATS o que se corresponden con el serosubtipo de la PorA del componente OMV de la vacuna (P1.4).

El MATS permite monitorizar posibles cambios de la población de MenB endémica en el tiempo, monitorizar la distribución de los antígenos vacunales entre aislados de MenB de portadores o enfermos tras la introducción de la vacuna y detectar la posible emergencia de variantes resistentes a la vacuna^{71,72}. En un estudio realizado con un panel de 1052 cepas de MenB de cinco países europeos (EU5: Alemania, Francia, Inglaterra y Gales, Italia y Noruega), el MATS ha permitido predecir que un 73-87% serían cubiertas por 4 CMenB⁷³. Los datos obtenidos en un estudio similar en España⁷⁴ muestran una cobertura potencial del 69%, solo ligeramente inferior a la observada en el estudio EU5. Esta diferencia puede estar relacionada con una distribución diferente de las líneas clonales de meningococo asociadas a casos clínicos en España.

ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN RECOMENDADA: POSOLOGÍA PROPIUESTA A LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO

La **Tabla 5** recoge la posología propuesta a la Agencia Europea del Medicamento.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones del grupo de trabajo sobre la vacuna 4 CMenB del documento de consenso son las siguientes:

- La vacuna 4 CMenB es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica.
- La vacuna 4 CMenB tiene una reactogenicidad sistémica (incidencia de fiebre) mayor que las vacunas sistemáticas cuando se coadministra con ellas (aunque similar a las vacunas sistemáticas cuando se administra sola) y el patrón de fiebre es predecible y autolimitado.
- La vacuna 4 CMenB es compatible con la mayoría de las vacunas incluidas en el calendario sistemático español, pudiendo administrarse simultáneamente con las vacunas hexavalente y pentavalente actualmente disponibles, así como con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. Aún no hay datos disponibles respecto al uso concomitante con la vacuna antimeningocócica C y las vacunas antineumocócicas de amplio espectro.
- La cobertura potencial de la nueva vacuna 4CMenB se estima que está entre el 70 y el 80% de las cepas circulantes en Europa.
- La vacuna 4 CMenB, en el momento actual, es la única estrategia disponible para prevenir la enfermedad meningocócica por el serogrupo B.

CONFLICTO DE INTERESES

D. Barranco D y P. Gorrotxategi Gorrotxategi declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

A. Gil declara haber participado en proyectos docentes y de investigación financiados por los laboratorios Sanofi, Pfizer, Crucell, GSK y Novartis.

J. Batalla ha recibido honorarios del laboratorio Novaris por participar como docente en una sesión de meningitis B.

J. M. Bayas ha recibido honorarios profesionales por conferencias, asesoramiento y participación en grupos de trabajo financiados por GSK, Sanofi Pasteur MSD, Laboratorios Esteve, Novartis y Pfizer. Además, ha sido investigador principal en ensayos clínicos promovidos por GSK y Sanofi Pasteur MSD.

M. Campins declara haber participado en proyectos docentes y de investigación financiados por los laboratorios Sanofi, Pfizer, Crucell, GSK y Novartis.

J. Lluch declara haber participado en proyectos docentes y de investigación financiados por los laboratorios Sanofi, Pfizer, Crucell, GSK y Novartis.

F. Martinón-Torres desarrolla su actividad investigadora gracias a la financiación del Instituto de Salud Carlos III (Inten-

Tabla 5. Posología propuesta a la Agencia Europea del Medicamento (pendiente de aprobación)

| Grupo de edad | Inmunización primaria | | Dosis de refuerzo | |
|---|-----------------------|----------------|-------------------|---|
| | Número de dosis | Intervalos | | |
| Lactantes | 2 a 5 meses | 3 ^a | ≥1 mes | Una dosis entre los 12 y los 23 meses ^b |
| Lactantes no vacunados | 6 a 11 meses | 2 | ≥2 meses | Una dosis entre los 12 y los 23 meses (≥2 meses desde la serie primaria) ^b |
| | 12 a 23 meses | 2 | ≥2 meses | Una dosis, con un intervalo de 12 a 23 meses desde la serie primaria ^b |
| Niños | 2 a 10 años | 2 | ≥2 meses | No se ha establecido |
| Adolescentes (desde los 11 años) y adultos ^c | | 2 | ≥1 mes | No se ha establecido |

^aLa primera dosis debe administrarse a los dos meses de edad. La seguridad y eficacia de la vacuna en lactantes de menos de ocho semanas no se ha establecido.

^bLa necesidad y el plazo de otras dosis de refuerzo no han sido determinados.

^cNo hay datos sobre adultos mayores de 50 años de edad.

Fuente: <http://www.ema.europa.eu/> [consultado el 04/07/2014].

sificación de la actividad investigadora y FISPI1000540) del plan nacional de I+D+I y fondos FEDER.

M. J. Mellado ha recibido financiación para la realización de Cursos de actualización en Vacunas de GSK en 2006-2007, para la realización del Curso de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría financiado por Sanofi Pasteur MSD y para la participación en el Foro de Vacunación Pediátrico de Rotavirus y Varicela 2011.

D. Moreno-Pérez ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GSK, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en ensayos clínicos de GSK y como consultor en Advisory Board de Pfizer y Astra-Zeneca.

B. Uriel ha participado en asesorías para Novartis.

J. A. Vázquez declara que el laboratorio que dirige ha recibido y recibe fondos y ayuda para investigación de Baxter, Novartis, Pfizer, Sanofi-Pasteur, GSK y Laboratorios Esteve a través de diferentes convenios de colaboración.

COLABORACIÓN

El presente trabajo ha sido realizado con la colaboración del laboratorio Novartis Vaccines and Diagnostics.

ABREVIATURAS

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
• **EDO:** Enfermedades de Declaración Obligatoria • **ELISA:** enzyme-linked immunosorbent assay (análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas) • **fHbp:** factor H binding protein (proteína de unión al Factor H) • **GNA:** genome-derived neisserial antigens (antígenos de *Neisseria* derivados del genoma) • **LCR:** líquido cefalorraquídeo • **MATS:** Meningococcal Antigen Typing System • **MenB:** meningococo B • **NadA:** Neisserial adhesin A (adhesina A de *Neisseria*) • **NHBA:** Neisserial heparin-binding antigen (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina) • **OMV:** Outer Membrane Vehicle (vesículas de membrana externa) • **ORF:** Open Reading Frames (marcos abiertos de lectura) • **PBT:** Positive Bactericidal Threshold (umbral bactericida positivo) • **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa • **PorA:** porina A • **rMenB:** vacuna recombinante frente al meningococo B • **SBA:** serum bactericidal activity (actividad bactericida del suero).

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Meningococcal meningitis factsheet. December 2011 [en línea] [consultado el 18/09/2012]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009;27 Suppl 2:B51-63.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med. 2001;344:1378-88.
- Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2011;30 Suppl 2:B26-36.
- Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. Clin Microbiol Rev. 1989;2 Suppl:S118-24.

6. Al-Tawfiq JA, Clark TA, Memish ZA. Meningococcal disease: The organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *J Travel Med.* 2010;17 Suppl:3-8.
7. Tan LK, Carbone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 2010;362:1511-20.
8. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Weekly epidemiological record.* 2011;47:521-40 [en línea]. Disponible en: www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Surveillance reports [en línea] [consultado en noviembre de 2012]. Disponible en: [www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107 SUR IBD 2008-09.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf)
10. Comenzó vacunación preventiva contra la meningitis en Peñalolén. *Terra Noticias*, 22 de octubre de 2012 [en línea] [consultado en noviembre de 2012]. Disponible en: <http://goo.gl/XUsnC0>
11. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. November 2011.
12. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. Año 2010. *Bol Epidemiol Sem.* 2011;19:100-16.
13. Cano R, Garrido M. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2006-2007. *Bol Epidemiol Sem.* 2008;16:73-84.
14. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, González-Escalada A, Viguera Ester P, Gil de Miguel A. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine.* 2011;29:5765-70.
15. Boletín Epidemiológico de Galicia. A enfermedade meningocócica en Galicia: Tempada 1995/96. 1996; IX.
16. Brigham KS, Sandora TJ. *Neisseria meningitidis*: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:437-43.
17. Visintin C, Mugglestone MA, Fields EJ, Jacklin P, Murphy MS, Pollard AJ. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;340:c3209.
18. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10: 317-28.
19. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol.* 2012; 11:774-83.
20. Orr HJ, Gray SJ, Macdonald M, Stuart JM. Saliva and meningococcal transmission. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9:1314-5.
21. Department of Health, Victoria, Australia. Infectious diseases. Epidemiology and surveillance [en línea] [consultado en febrero de 2012]. Disponible en: ideas.health.vic.gov.au/bluebook/meningococcal.asp
22. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease-population biology and evolution. *Vaccine.* 2009;27 Suppl2:B64-70.
23. Fernández S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berron S, Vázquez JA, et al. Impact of meningococcal vaccination with combined serogroups A and C polysaccharide vaccine on carriage of *Neisseria meningitidis* C. *J Med Microbiol.* 2003;52:75-7.
24. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis.* 2005;191:1263-71.
25. Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey: Nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect.* 1987;99:591-601.
26. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, BjuneG, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol.* 1994;32:323-30.
27. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:950-7.
28. Guzman-Cottrill J, Nadel S, Goldstein B. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and septic shock. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 99-110.

29. Pollard A, Finn A. *Neisseria meningitidis*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 99-110.
30. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375:834-45.
31. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144-66.
32. World Health Organization. Meningococcal meningitis factsheet. December 2010 [en línea] [consultado el 23/10/2010]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html
33. American Academy of Paediatrics. Meningococo, infecciones. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlyn DW, Long SS (dirs.). Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 28.^a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 479-87.
34. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11:969-85.
35. Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, et al. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011;29: 3363-71.
36. Safadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: A critical appraisal of vaccine policies. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:1717-30.
37. Yoge R, Tan T. Meningococcal disease: The advances and challenges of meningococcal disease prevention. *Hum Vaccin*. 2011;7:828-37.
38. Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:1477-86.
39. De Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Der Ende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:79-80.
40. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23: 4097-100.
41. Grupo de trabajo de enfermedad meningocócica de la ponencia de programa y registro de vacunación. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente meningitis C. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
42. Cano R, Garrido M. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2006-2007. *Bol Epidemiol Sem*. 2008;16:73-6.
43. Abad R, Vázquez JA. Microbiology and public health: new challenges in surveillance and control of meningococcal disease. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2012; 30:53-5.
44. Principi N, Esposito S. Universal protein vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B, *Streptococcus pneumoniae* and influenza. *Hum Vaccin*. 2011;7:905-12.
45. Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L, Abad R, Enríquez R, de la Fuente L, et al. Antigenic and/or phase variation of PorA protein in non-subtypable *Neisseria meningitidis* strains isolated in Spain. *J Med Microbiol*. 2004; 53:515-8.
46. Su EL, Snape MD. A combination recombinant protein and outermembrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:575-88.
47. 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.
48. Rouaud P, Perrocheau A, Taha MK, Sesboué C, Forques AM, Parent du Chatelet I, et al. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. *Euro Surveill*. 2006;11:178-81.
49. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in São Paulo, Brazil. *Lancet*. 1992;340:1074-8.
50. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohe-ne-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: A randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:e71-9.

- 51.** Vázquez JA, Marcos C, Berron S. Sero/subtyping of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Spain. *Epidemiol Infect*. 1994;113:267-74.
- 52.** Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Gasparini R. *Neisseria meningitidis* B vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10:1337-51.
- 53.** Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sánchez M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: A randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:597-607.
- 54.** Jiang HQ, Hoiseth SK, Harris SL, McNeil LK, Zhu D, Tan C, et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*. 2010;28:6086-93.
- 55.** Serruto D, Adu-Bobie J, Capecchi B, Rappuoli R, Pizza M, Masiagnani V. Biotechnology and vaccines: Application of functional genomics to *Neisseria meningitidis* and other bacterial pathogens. *J Biotechnol*. 2004;113:15-32.
- 56.** Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*. 2001;19: 2688-91.
- 57.** Moriel DG, Scarselli M, Serino L, Mora M, Rappuoli R, Masiagnani V. Genome-based vaccine development: A short cut for the future. *Hum Vaccin*. 2008;4:184-8.
- 58.** Pizza M, Scarlato V, Masiagnani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000;287:1816-20.
- 59.** Seib KL, Zhao X, Rappuoli R. Developing vaccines in the era of genomics: A decade of reverse vaccinology. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 5:109-16.
- 60.** Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:10834-9.
- 61.** Toneatto D, Oster P, de Boer AC, Emerson A, Santos GF, Ypma E, et al. Early clinical experience with a candidate meningococcal B recombinant vaccine (rMenB) in healthy adults. *Hum Vaccin*. 2011;7:781-91.
- 62.** Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: A safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisse-*
- ria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*. 2005;23:2191-6.
- 63.** Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1127-37.
- 64.** Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, et al. Bactericidal antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, and 12 months in 40-month old children. En: Poster presented at the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting. 2012. Poster No 653 [en línea]. Disponible en: www.epostersonline.com/espid2012/?q=node/4811
- 65.** Saroey P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with serogroup B meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses-a follow-on study. En: Poster presented at the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting. 2012. Poster No 664.
- 66.** Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:573-82.
- 67.** Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, Ypma E, Toneatto D, et al. Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. En: Presented at: International Pathogenic *Neisseria* Conference. 2010. Poster No 180 [en línea]. Disponible en: http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf
- 68.** Esposito S, Vesikari T, Kimura A, Ypma E, Toneatto D, Dull P. Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. En: Presented at International Pathogenic *Neisseria* Conference. 2010. Poster No 182 [en línea]. Disponible en: http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf
- 69.** Prymula R, Vesikari T, Esposito T, Kohl I, Ypma E, Toneatto D, et al. Catch-up vaccination of healthy todd-

- lers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup b vaccine (4 cmenb)-exploration of a two-dose schedule. En: Present at 29th ESPID Meeting. 2011. Poster No 706.
- 70.** Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4 CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2012;379:617-24.
- 71.** Donnelly J, Medini D, Boccadifluoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:19490-5.
- 72.** Plikaytis BD, Stella M, Boccadifluoco G, Detora LM, Agnusdei M, Santini L, et al. Interlaboratory standardization of the sandwich enzyme-linked immunosor-
- bent assay designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19:1609-17.
- 73.** Donnelly J, Medini D, Boccadifluoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Estimating the potential strain coverage in Europe of a multicomponent vaccine targeting serogroup b meningococci. En: Oral communication presented at: 11th meeting of The European Meningococcal Disease Society (EMGM). 2011 [en línea]. Disponible en: http://emgm.eu/meetings/emgm_2011/abstracts.pdf
- 74.** Abad R, Orlandi L, Rigat F, Boccadifluoco G, Comanducci M, Muzzi A, et al. Strain coverage of a meningococcal multicomponent (4 CMenB) vaccine in Spain. En: XVIII International Pathogenic Neisseria Conference. 2012 [en línea]. Disponible en: www.conventus.de/index.php?id=ipnc2012-abstracts



Consensus Document

Prevention of serogroup B meningococcal disease using a four-component vaccine

A. Gil^a, D. Barranco^b, J. Batalla^c, J.M. Bayas^d, M. Campins^e, P. Gorrotxategi Gorrotxategi^f, J. Lluch^g, F. Martinón-Torres^h, M.J. Melladoⁱ, D. Moreno-Pérez^j, B. Uriel^k, J.A. Vázquez^l

Published in Internet:
23-june-2014

Ángel Gil:
angel.gil@urjc.es

^aFacultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón, Madrid, España • ^bPublic Health Technician. Madrid. Spain • ^cPreventative Medicine and Public Health Specialist. Barcelona. Spain

Spain • ^dServicio de Medicina Preventiva. Centro de Vacunación de Adultos. Hospital Clínic. Barcelona. Spain • ^eServicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Spain

• ^fCentro de Salud Pasai San Pedro. Pasaia, Gipuzkoa. Spain • ^gPreventative Medicine and Public Health Specialist. Valencia. Spain • ^hUnidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. Spain • ⁱUnidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid. Spain • ^jUnidad de Infectología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. Spain

• ^kServicio de Medicina Preventiva. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. Orense. Spain • ^lLaboratorio de Referencia de Meningococos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Spain.

Abstract

Introduction: meningococcal disease is an infection caused by *Neisseria meningitidis*, and those of serogroup B are currently the most predominant. It has been difficult to create effective vaccines for this serogroup in order to modify or reduce its morbidity. The aim of this study was to review existing data on the new vaccine 4 CMenB and its potential contribution to the prevention of this infection.

Methods: a panel of 12 experts (from Pediatrics, Public Health and Vaccinology background) conducted a literature search and prioritized 74 publications. A review of the vaccine was then prepared, it was discussed in a meeting and subsequently validated by e-mail.

Results: 4 CMenB vaccine, based on four components (NadA, fHbp, NHBA and OMVnz), was designed by reverse Vaccinology. The Meningococcal Antigen Typing System shows a potential of 70-80% coverage of the strains in Europe. Clinical trials show that the vaccine is safe and immunogenic in infants, children, adolescents, and adults, and induces an anamnestic response. The incidence of fever is similar to systemic vaccines administered alone, but higher when coadministered with them, although the fever pattern is predictable and self-limited.

It is compatible with the Spanish routine vaccines, and can be administered simultaneously with the currently available hexavalent and pentavalent vaccines, as well as the pneumococcal conjugate vaccine.

Conclusions: the 4 CMenB vaccine is the only currently available strategy to prevent meningococcal disease caused by serogroup B.

Key words:

- Vaccines
- Meningococcal vaccines
- Meningitis
- Meningococcal meningitis
- Prevention and control

Española de Pediatría de Atención Primaria (Spanish Association of Primary Care Paediatrics [AEPap]), Sociedad Española de Infectología pediátrica (Spanish Society of Paediatric Infectology [SEIP]) and Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health, and Hygiene [SEMPSPH]).

Article published simultaneously in *Anales de Pediatría*: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.013>

How to quote this article: Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi Gorrotxategi P. Prevention of serogroup B meningococcal disease using a four-component vaccine. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:108.e55-e74.

Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de cuatro componentes

Resumen

Introducción: la enfermedad meningocócica es una infección grave causada por *Neisseria meningitidis*, cuyo serogrupo predominante actualmente es el B, para el que ha sido complejo crear vacunas efectivas y, por tanto, difícil modificar o reducir su morbilidad. El objetivo de este trabajo ha sido revisar los datos existentes sobre la nueva vacuna 4 CMenB y sus posibles aportaciones en la prevención de esta infección.

Métodos: se realizó una búsqueda de autor dirigida por 12 especialistas relacionados con la Pediatría, Vacunología y Salud Pública, que priorizó 74 publicaciones, para preparar un documento de revisión sobre la vacuna. El documento se trabajó en una reunión presencial y se validó posteriormente mediante correo electrónico.

Resultados: la vacuna 4 CMenB, basada en cuatro componentes (NadA, fHbp, NHBA y OMVnz), se ha diseñado mediante Vacunología inversa. El Meningococcal Antigen Typing System muestra una potencial cobertura del 70-80% de las cepas circulantes en Europa. Los ensayos clínicos demuestran que la vacuna es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica. La incidencia de fiebre es similar a la de las vacunas sistémicas si se administra sola, pero resulta mayor cuando se coadministra con ellas, aunque el patrón de fiebre es predecible y autolimitado. Es compatible con la mayoría de las vacunas incluidas en el calendario sistemático español, pudiendo administrarse simultáneamente con las vacunas hexavalente y pentavalente actualmente disponibles, así como con la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente. Aún no hay datos disponibles respecto al uso concomitante con la vacuna antimeningocócica C y las vacunas antineumocócicas de amplio espectro.

Conclusiones: la vacuna 4 CMenB, por el momento, es la única estrategia disponible para prevenir la enfermedad meningocócica por el serogrupo B.

Palabras clave:

- Vacunas
- Vacunas antimeningocócicas
- Meningitis
- Meningitis meningocócica
- Prevención y control

MENINGOCOCCAL DISEASE

Definition and general concepts

Meningococcal disease is a serious infection caused by *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) that can have several clinical presentations such as meningitis and sepsis.

Twelve serogroups of *N. meningitidis* have been identified, 6 of which (A, B, C, W135, X and Y) can infect humans, although currently there is some controversy surrounding their nomenclature. Most of them are endemic. The epidemiological data and serogroup circulation varies by geographical region, and all types can produce outbreaks.¹

The serogroup B strains that cause invasive disease are more genetically diverse than those of other serogroups. Infection by meningococcus B (MenB) is the main cause of invasive disease in developed countries, where infants and adolescents are the populations most vulnerable to the severest forms of the disease.²

Epidemiology and burden of disease

Geographical and seasonal distribution

Most cases of meningococcal disease occur in winter and early spring.²⁻⁷ The epidemiology of the disease varies depending on the geographical area and the serogroup.^{8,9} Serogroup A is responsible for large epidemics in Africa, while groups B and C predominate in developed countries and cause most cases in Europe and the American continent. Serogroup W135 causes epidemics like the one in Saudi Arabia, and in late 2012 it was responsible for a considerable number of cases in the African meningitis belt, Argentina, and Chile.¹⁰ Serogroup Y is the most frequent agent of meningococcal disease in the United States and Colombia, and is very common in Canada and Israel. Serogroup Y has caused epidemics in Ghana and a few other African countries.²

The reasons for the uneven distribution of serotypes across the world are not understood, but differences in population immunity and environmental factors play a key role in it.

Meningococcal disease in Europe

According to data from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), the incidence of meningococcal disease in Europe ranges from 0.13 to 3.37 cases per 100 000 inhabitants (year 2009)⁹. The predominant serogroups in Europe in the 1990s were serogroups B and C⁹. Still, the incidence of invasive meningococcal disease has shown a considerable decline in the past decade due to the introduction of meningococcal C conjugate vaccines in the routine childhood immunisation schedule of many countries⁴ (from 1.9 per 100 000 inhabitants to 0.92 per 100 000 inhabitants). As a result, serogroup B is the predominant type in Europe now. This serogroup tends to cause epidemic waves subject to long cycles.

The incidence of meningococcal disease varies by age, with the highest rates found in infants, followed by adolescents and young adults. According to 2009 data for Europe, the incidence in infants was of 15.9 cases per 100 000 inhabitants, followed by children aged 1 to 4 years (5.4 per 100 000 inhabitants) and adolescents aged 15 to 19 years (2.0 per 100 000 inhabitants)²⁻⁴.

Serogroup B causes most cases of meningococcal disease in Europe. Of the reported cases from 2009 for which there was data on the capsular group (amounting to 88%), 71% were caused by serogroup B (particularly in those countries that had introduced conjugated vaccines against serogroup C), 13% by serogroup C, and 4% by serogroup Y. Between 1993 and 1996, serogroup B was already the cause of 68% of reported cases in Europe.^{2-4,11}

As for the distribution of serogroups by age, a large proportion of the cases caused by serogroup B involved young children. The analysis of 4435 cases of invasive meningococcal disease reported in England and Wales over a period of 4 years (2006–2010) showed that 58% of the cases caused by serogroup B occurred in children younger than five years, and that this serogroup was predominant in this age group, accounting for 94% of the cases.⁴

Meningococcal disease in Spain

In Spain, meningococcal disease is subject to mandatory, urgent, and individual reporting. Cases are registered in the Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (National Network of Epidemiological Surveillance) after being reported to the Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (Mandatory Notification Disease System [EDO])¹².

According to data published in weekly epidemiological bulletins between 2006 and 2007, the incidence rate of reported cases (confirmed cases and suspected but not confirmed cases) was of 1.37 per 100 000 inhabitants, and decreased to 1.21 per 100 000 inhabitants in 2010.^{12,13} However, while there have been considerable reductions in the hospitalisation and mortality rates associated to this disease in recent years, morbidity and mortality continue to be significant in children younger than 5 years.¹⁴

Incidence rates vary across the various autonomous communities in Spain. In the 2006–2007 period, some autonomous communities had incidence rates of up to 4.19 cases per 100 000 inhabitants, and in 2009–2010 some reached rates of up to 3.33 per 100 000 inhabitants.^{12,13} **Table 1** shows the incidence rates for 2010¹².

The introduction of the vaccine against serogroup C in 2000 brought on a significant change in the epidemiology of meningococcal disease in Spain, with serogroup B becoming the main causative agent of invasive disease. Since there is no effective vaccine against serogroup B, it is difficult to change or reduce the morbidity and mortality associated with meningococcal disease in Spain. The incidence rates of confirmed cases in recent years (approximately from 2006 to 2010) have ranged between 0.17 and 0.12 for serogroup C and 1.12 and 0.69 for serogroup B. The decline observed in the number of cases caused by serogroup B, particularly in 2010, is similar to that observed in other European countries⁹. This decline may be due to the cyclical nature of the disease²⁻⁶ and be determined by various environmental factors and risk behaviours.² The cyclical pattern of the disease requires strict surveillance to obtain the necessary

Table 1. Incidence rates of meningococcal disease by autonomous community (notified cases) per 100 000 inhabitants (Spain, 2010)

| Autonomous community | Incidence rate per 100 000 inhabitants |
|----------------------|--|
| Andalusia | 1.53 |
| Aragon | 0.70 |
| Asturias | 1.05 |
| Baleares | 1.12 |
| Canarias | 0.77 |
| Cantabria | 3.33 |
| Castile-La Mancha | 1.31 |
| Castile and Leon | 0.82 |
| Catalonia | 1.45 |
| Valencia | 0.84 |
| Extremadura | 1.67 |
| Galicia | 1.85 |
| Madrid | 0.65 |
| Murcia | 0.63 |
| Navarre | 2.12 |
| Basque Country | 1.51 |
| La Rioja | 0.95 |
| Ceuta | 2.91 |
| Melilla | 0 |
| Total Spain | 1.21 |

Taken from: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III.¹²

data for the potential use of vaccines with different formulations, and to monitor the impact of using these vaccines. For example, in the decade of 1975 to 1985, meningococcal disease reached rates of 30 cases per 100 000 inhabitants in the autonomous community of Galicia.¹⁵ Only 10 to 30 cases caused by other serogroups (A, W135, and Y) are reported in Spain, depending on the season, with incidence rates ranging from 0.02 to 0.06 per 100 000 inhabitants).^{12,13}

Consequences of meningococcal disease

It is estimated that 10% to 14% of meningococcal disease cases are fatal, and that 8% to 20% of survivors have long-term neurological sequelae.¹⁶ Some of the sequelae associated to bacterial meningitis and meningococcal septicaemia are hearing loss, amputations, skin complications, psychosocial impairments, hydrocephalus, neurological

and developmental impairments, and kidney failure.¹⁶⁻¹⁹

It is important that we study the economic impact and the burden of hospitalisation associated to meningococcal disease in Spain. A study on the hospitalisations and fatalities associated with meningococcal disease based on CMBD data from 1997 to 2008 found an annual hospitalisation rate of 2.33 per 100 000 inhabitants¹⁴, with an associated cost of more than 5 million euro per year.

Mode of transmission and clinical manifestations

Carriage and transmission of meningococcal disease

Humans are the only known reservoir of *N. meningitidis*, and the upper respiratory tract is the main locus of infection. The presence of meningococcus in the upper respiratory tract can be transient; lead to colonisation (carriage); or produce invasive disease.¹⁶

Meningococcus is transmitted from person to person through the secretions of the upper respiratory tract of asymptomatic carriers or diseased individuals.^{16,20} The latency period usually lasts 3 to 4 days, but it may range from 2 to 7 days. Individuals that do not develop disease in the 7 days following colonisation may remain asymptomatic carriers.²¹ Although most studies on asymptomatic carriage are cross-sectional, some studies with longitudinal nasopharyngeal samples have concluded that carrier state may be chronic, lasting for several months; intermittent (with consecutive colonisation by different strains); or simply transient, lasting a few days or weeks.²²

The prevalence of carriers in the general population varies widely, ranging from 0.6% and 34.4% according to several studies.²³⁻²⁷ The carriage rate is greater among individuals that dwell in closed settings, such as childcare centres, schools, universities, dormitories, or military barracks; in active or passive smokers; and in individuals with diseases of the upper respiratory tract.¹⁶

Clinical manifestations

Sepsis and meningitis are the two most common forms of meningococcal disease. They may develop in isolation or simultaneously in the same patient. Meningococcal septicaemia presents with fever, petechiae, and maculopapular rash.²⁸ In most cases, the skin lesions appear in the first 24 hours following onset of fever.²⁸ Between 10% and 20% of patients develop fulminant sepsis, characterised by purpura, hypotension, myocardial dysfunction, and finally multiorgan failure, with a high mortality rate.²⁸

Meningitis without sepsis typically presents with vomiting, photophobia, headache, stiff neck, altered level of consciousness ranging from obtundation to coma, and in infants, a bulging fontanel or refusal to feed. Skin lesions are rare in meningitis without sepsis.²⁹

It is important to take into account that symptoms of meningococcal disease, with or without sepsis, may be nonspecific in the early hours and can be mistaken for signs of a viral infection.^{17,30}

In rare cases, meningococcal infection can cause other conditions, such as arthritis, pneumonia, endocarditis, or pericarditis.²⁹

Diagnosis

Early diagnosis of meningococcaemia is particularly challenging and requires a high level of clinical suspicion and microbiological confirmation.^{16,31}

The most sensitive testing method is the polymerase chain reaction (PCR), whose results are not affected by prior treatment with antibiotics. PCR methods are also used to confirm the genotype (serogroup) and subgenotypes (serosubtypes). Real time PCR is the most frequently used technique.

Still, bacterial culture of a bodily fluid that is sterile under normal conditions, such as blood or cerebrospinal fluid (CSF), or the Gram stain procedure for CSF, continue to be the most widely used methods in hospital settings. It is important to note that the sensitivity of these methods declines considerably after initiation of antibiotic therapy.^{3,16}

Nonculture methods, such as the use of commercially available kits to detect polysaccharide antigen in the CSF, have been developed to facilitate and enhance laboratory diagnosis. These methods are rapid and specific and can provide a serogroup-specific diagnosis, but false negative results are common, and there can be cross-reactivity with other serogroups, especially in infection by serogroup B3. Consequently, these methods are not usually included among those accepted for confirmation of a case.

Isolation of the bacterium from nasopharyngeal swabs is not sufficient for diagnosis. It is only indicative of colonisation, and therefore its use is not recommended for diagnosis of invasive disease.¹⁶

Treatment

Meningococcal disease is potentially fatal and must always be considered a medical emergency.³² Early antibiotic therapy is one of the most important factors in the prognosis of the disease, so treatment should be initiated during the visit to the healthcare centre, before the patient is referred to the hospital.

The treatment of choice is cefotaxime or ceftriaxone until antimicrobial susceptibility testing results are available.^{16,32}

During hospitalisation, the only precaution necessary is preventing contact with respiratory secretions of the patient (droplet isolation) for the first 24 hours of antibiotic treatment.

Prevention

Chemoprophylaxis

There are two types of transmission sources: the asymptomatic carrier and the symptomatic patient. Secondary cases of disease can be prevented by eradication of the carrier status of those individuals likely to have colonisation of the upper respiratory tract, such as contacts in a nursery or school, or the household members of an index patient.³¹

The risk of contracting the disease from contact with a patient is highest in the first days of the dis-

ease (from a week prior to onset of symptoms to 24 hours after the index patient starts the appropriate antibiotic treatment).^{3,16} The attack rate of meningococcal disease in individuals in close contact with the patient has been estimated to be between 400 and 800 times greater than in the general population. In these cases, nasopharyngeal cultures are not useful to determine who needs chemoprophylaxis, and is thus not recommended.³³

The purpose of chemoprophylaxis is to lower the risk of acquiring invasive disease by eradicating carrier status in contact groups. Chemoprophylaxis succeeds in reducing the risk of contracting the disease by more than 80%. The antibiotics administered as chemoprophylaxis are meant to eradicate nasopharyngeal carrier status and must be administered as soon as possible, as they are likely to be of little or no benefit if given more than 14 days after the onset of disease in the index patient.^{3,16}

Two of the antibiotics most recommended and widely used in clinical practise are rifampicin and ciprofloxacin. The efficacy of ofloxacin, azithromycin, and ceftriaxone has also been demonstrated, although the usefulness of azithromycin is debated due to the observed bacterial resistance.^{16,31}

Since secondary cases may appear several weeks after contact with the index case, vaccination against meningococcus can be a very useful complement to prophylaxis when an outbreak is caused by a serogroup for which there is an available vaccine.³³ However, mass chemoprophylaxis programmes are not recommended to control large outbreaks of meningococcal disease. This approach is impractical and unlikely to be successful due to several factors, such as the multiple sources of infection, the prolonged risk of exposure, logistic problems, and high cost.³

Vaccination

The most effective preventive strategy to control meningococcal disease is vaccination.^{3,34} To have

optimal impact on prevention of this disease, the vaccines must be included for administration at an early age in childhood immunisation schedules.⁴

Types of meningococcal vaccines

Unconjugated polysaccharide vaccines. The earliest effective meningococcal vaccines based on purified capsule polysaccharide were developed in the 1960s against serogroups A and C, followed by similar vaccines against serogroups Y and W135 in the 1980s. These vaccines have played a prominent role in disease prevention for decades, but have significant limitations³⁵: they are not immunogenic in infants, they do not induce immunological memory, and they do not confer mucosal protection, and thus cannot induce herd immunity.^{34,36} The development of conjugate vaccines against these serogroups has been an essential step in establishing long-term protection. However, it was not possible to develop a vaccine against serogroup B using its capsule polysaccharides.

Conjugate vaccines. Glycoconjugate vaccines against serogroup C were developed in the 1990s. Since 1999, they have been introduced in several European countries (first in the United Kingdom and Spain, then gradually in others), Australia, United States, and Canada. Conjugation was able to overcome the limitations of polysaccharide vaccines.

Monovalent formulations against serogroup C were followed by multivalent glycoconjugate formulations, and in 2005 the first glycoconjugate vaccine against serogroups A, C, Y and W135 was licensed for use in the United States. Currently, there exist 3 quadrivalent conjugate vaccines against serogroups A, C, Y and W135, which differ in their transport protein component,^{34,37} although only 2 of them are currently available in Spain, requiring prescription and restricted to hospital use.

A glycoconjugate vaccine against serogroup A has been available since December 2010. The vaccine aims to control disease caused by this serogroup, whose rate of incidence in the African meningitis belt is high.^{34,37}

This vaccine came from a novel experience combining the efforts of international organisations such as the WHO and of corporate enterprise. The vaccine can help control this disease in a region where poverty and limited resources pose barriers to the solution of major public health problems, as is the case of meningitis caused by group A meningococcus.

The use of meningococcal conjugate vaccines has been a key step in the prevention of the disease. However, meningitis caused by serogroup B meningococcus has yet to be controlled.

Effectiveness of vaccination strategies. Throughout time, different vaccination strategies have proven to be effective in controlling meningococcal infection. In the early 1990s there was an increase in the incidence of invasive cases by serogroup C in Europe. After the introduction of conjugate vaccines against this serogroup in the routine immunisation programmes of several European countries, the incidence of disease caused by serogroup C dropped dramatically, and the vaccine had proved its ability to induce herd immunity. The postvaccination reduction in serogroup C has led to the current predominance of serogroup B.^{9,36,38}

Specific data from European countries, such as the United Kingdom, the Netherlands, or Spain, demonstrate this fact. In the United Kingdom, the use of the conjugate vaccine against meningococcus C (introduced in its routine childhood immunisation schedule in 1999, including a catch-up dose to be given at up to 18 years of age) was associated with a significant and sustained reduction of invasive meningococcal disease caused by this serogroup, with rates of only 0.02 per 100 000 inhabitants (a reduction from 955 cases to 13) in the 2008–2009 period.^{36,38}

In the Netherlands, the conjugate vaccine against meningococcus C was introduced in the routine immunisation schedule in 2002 with a single dose at 14 months. The same vaccine was used to implement a national catch-up campaign in children 1 to 18 years of age, with a coverage of approximately 94%.³⁹

The vaccine was introduced in the Spanish routine immunisation schedules in 2000 to be administered at 2, 4, and 6 months of age, along with a catch-up programme for children younger than 6 years that was later expanded to age 18 years, although the schedule varied widely between the country's various autonomous communities and depending on the year it was introduced. The incidence of disease in infants and children aged up to 9 years declined from 7.04 cases per 100 000 inhabitants (1999–2000) to 1.08 per 100 000.³⁶ The effectiveness of the programme has been 95.2% for infants and 97.8% for catch-up immunisation of children younger than 6 years.⁴⁰ Population protection has been less pronounced than in other countries, since the catch-up campaign initially targeted children younger than 6 years and did not include adolescents, the age group with the highest rate of carriers.⁴⁰ While a vaccine effectiveness of 94% was observed 4 years after the introduction of the conjugate vaccine in the Spanish immunisation schedule, a loss in protection was also detected in children who had been vaccinated but had not received a booster dose at 12 months of age.⁴⁰ This led to the modification of the original schedule, postponing the administration of the third dose to the second year of life.⁴⁰

Evolution of meningitis cases by serogroups in Spain following routine vaccination against serogroup C. A significant drop in infection by serogroup C was observed after the introduction of the conjugate vaccine (year 2000), while the incidence of disease caused by serogroup B had not declined and was actually rising (**Figure 1**).⁴¹ In a ten-year period, there has been an 88% decline in the incidence rate of meningitis C (1999–2000 compared with 2009–2010)¹². The same is true of hospitalisation and mortality rates, which have experienced a considerable drop.¹⁴ However, the overall reduction in number of cases is lower than the one observed in the United Kingdom or the Netherlands,⁹ probably due to the low coverage of adolescents in catch-up campaigns in some of Spain's autonomous communities.

Figure 2 also shows that the introduction of the conjugate vaccine has resulted in a decrease in cases caused by serogroup C, while the changes in disease caused by serogroup B have been minor.¹²

Vaccines against serogroup B

The capsule polysaccharide of serogroup B has a high antigenic similarity with saccharides of human neural tissue and is poorly immunogenic in humans. The use of serogroup B meningococcus polysaccharides for the development of vaccines has been limited by the theoretical risk that these vaccines could overcome immunologic tolerance and induce autoimmunity. Consequently, strategies for developing vaccines against serogroup B disease have focused primarily on noncapsular antigens.^{3,43}

Outer membrane vesicle vaccines. Early attempts to develop a vaccine against serogroup B *N. meningitidis* were based on outer membrane vesicles (OMVs), which contain several immunogenic antigens, including lipo-oligosaccharide and porin A (PorA). However, lipo-oligosaccharide is an endotoxin that can be harmful to the host, and while

attempts have been made to remove it by treatment with detergents, it cannot be eliminated completely and results in a higher reactogenicity. Consequently, lipo-oligosaccharide is no longer included in the formulation of OMV vaccines, and PorA is now their main antigen.⁴⁴

While PorA in OMV vaccines induces a robust immune response, it is highly variable in serogroup B strains.⁴⁵ Therefore, vaccines based on this component produce a strain-specific immune response. They are also not sufficiently immunogenic in infants.^{34,44,46}

At present, OMV vaccines are the only vaccines available to control outbreaks of specific hypervirulent strains of MenB, and they only confer short-term protection. These vaccines are only effective in outbreaks caused by a strain that expresses the specific PorA contained in the vaccine.

OMV vaccines against MenB have been developed and used in Cuba (routinely for 20 years), Norway (in controlled clinical trials), New Zealand (during an outbreak),⁴⁷ recently in Normandy (France),⁴⁸ and years ago in Brazil.⁴⁹ This limits their use in regions like North America or Europe, where sero-

Figure 1. Evolution of meningitis B and C cases in an 8-year span in Spain

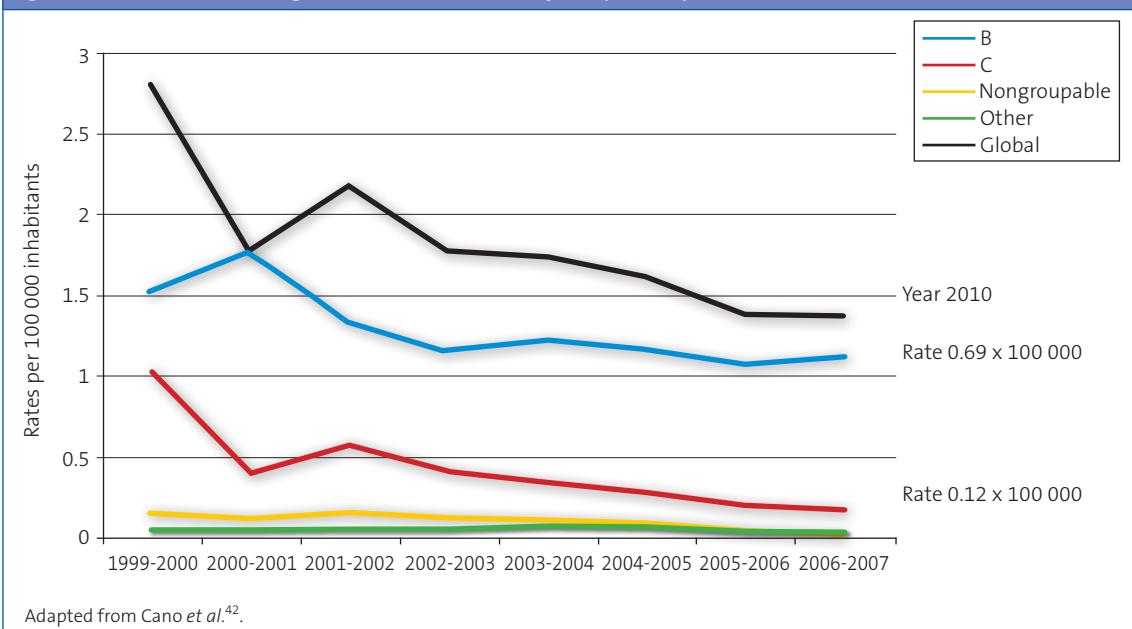
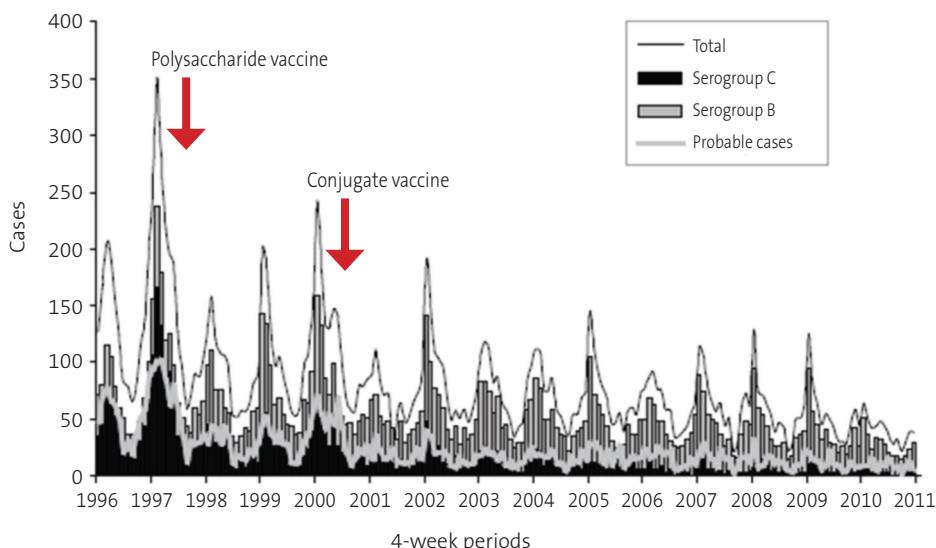


Figure 2. Meningococcal disease. Total cases and main serogroups. Seasons 1996–1997 through 2008–2010

Taken from the Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III¹².

group B disease is caused by a wide range of sero-subtypes.^{36,37,44,45,50,51}

Studies with OMV vaccines show that a vaccine with multiple antigens is more likely to cover a larger number of *N. meningitidis* strains, facilitating an immune response against a greater number of different strains, and thus greater protection against meningococcal disease.⁴⁴

Table 2 shows a summary of the studies done with OMV vaccines.⁵²

Latest-generation vaccines. The considerable diversity of outer-membrane proteins that cause serogroup B disease, as well as geographic and possibly temporal variations, may limit the usefulness of noncapsular antigen vaccines.³ As we saw above, development of a vaccine against serogroup B has been based on candidate antigens, but this approach has yielded few results.³⁴

rLP2086 vaccine. Currently, vaccines based on Factor H binding proteins (fHbps) are being investigated. These proteins segregate into two subfami-

lies, designated A and B. Vaccines can be monovalent or bivalent depending on whether they contain one or both subfamilies of the protein. It has been observed that the bivalent vaccine (currently being developed by Pfizer),⁵³ composed by both types of fHbp, elicited greater bactericidal activity against the MenB strains expressing these types of fHbp than monovalent vaccines. Bivalent rabbit immune sera in serum bactericidal antibody assays (SBAs) against several strains of MenB killed 87 of the 100 tested isolates. Bivalent human immune sera killed 36 of 45 MenB isolates. The best predictor for killing in the SBA was the level of *in vitro* surface expression of fHBP.^{34,54} The bivalent vaccine is currently undergoing phase III clinical trials.

4CMenB vaccine. Novartis Vaccines and Diagnostics has developed a new vaccine against serogroup B based on four components, to which we devote a specific section due to its novel character and its upcoming availability.

Table 2. Summary of studies of outer membrane vesicle vaccines

| Location | Study period | Age group | Vaccine immunogenicity (% of individuals with fourfold increase of bactericidal antibodies in serum) |
|----------------|--------------|-------------------|--|
| Cuba | 1987-1989 | 10-14 years | 83 |
| | 1987-1989 | 5 months-24 years | 83-94 |
| Chile | 1987-1989 | 1-21 years | 51 |
| Norway | 1988-1991 | 13-21 years | 57.2 |
| Brazil | 1989-1990 | 3 months-6 years | 47-74 |
| | 1990-1991 | 3 months-6 years | 0-74 |
| Chile | 1994 | <12 months | Homologous strain >90 Heterologous strain 0 |
| | | 2-4 years | Homologous strain >67 Heterologous strain 31-35 |
| | | 7-30 years | Homologous strain >67 Heterologous strain 37-60 |
| Netherlands | 1996 | 2-8 years | 16-100 |
| New Zealand | 2001-2006 | 6 months-20 years | 73 |
| | 2004-2006 | 6 months-5 years | 80 |
| | | 6 months-3 years | 84.8 |
| France | 2006-2009 | 2 months-19 years | After 2 dose 37 After 2 + 1 dose at week 6 88 After 2 + 1 dose at 15 months 56 |
| United Kingdom | 2009 | Adults | 8-31 |
| United States | 2011 | Adults | 41-81 |

Adapted from Panatto *et al.*⁵².

THE FOUR-COMPONENT VACCINE AGAINST MENINGOCOCCUS B: A NEW VACCINE APPROACH AGAINST SEROGROUP B MENINGOCOCCUS

Reverse vaccinology

Traditionally, vaccine development has been based on laboratory culture of organisms for the isolation and potential manipulation of their components. Once components are isolated, they are tested for their ability to elicit an immune response. Identifying antigen candidates for vaccine development by this method is very time consuming, and the method cannot be used to develop vaccines against pathogens that lack immunodominant antigens, such as capsular antigens or toxins.

Reverse vaccinology starts from the genomic sequence of the microorganism. Specialised bioinformatic software is used to analyse the open

reading frames (ORFs) in the sequence, that is, known genes and DNA fragments that may encode different types of surface proteins in the bacterium (even if their function, regulation, etc. are unknown), determining the regions of the genome that may encode certain functions. This allows the identification of antigens that are most likely to be vaccine candidates. Vaccines are prepared with the selected antigens, and then tested in animal models before the development of the final product.^{55,56}

The reverse vaccinology approach has the advantage that the genome of the microorganism offers a catalogue of virtually all the proteins that the pathogen can express at any given time, whether they are expressed *in vivo* or *in vitro*. This facilitates the selection of the proteins that may be surface-exposed starting from the genome, and not the microorganism.⁵⁵ Despite having some limitations (the inability to identify non-protein antigens,

such as polysaccharides or glycolipids^{56,57}), it has been a momentous breakthrough in the development of protein-based vaccines against complex microorganisms.

Design of the four-component vaccine against meningococcus B by reverse vaccinology

The development of a serogroup B meningococcal vaccine constitutes the first example of the successful application reverse vaccinology.^{56,57} Development started by screening the genome of one MenB strain, which led to the identification of around 600 ORFs. All these ORFs were amplified by PCR and cloned in *Escherichia coli*. A total of 350 recombinant proteins were expressed, purified, and used to immunise mice.^{34,55,58,59}

The sera obtained from the mice were then tested with several assays: Western blot to confirm that each protein was expressed *in vivo* and localised in the outer membrane; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and fluorescence-activated cell sorter analysis were performed to verify the surface-localisation of the expressed proteins. Finally, the sera were tested for bactericidal activity, which is a correlate for protection in humans. The immunogenicity analysis identified 28 protein antigens that could induce bactericidal antibodies in serum.^{34,55,58,59}

Of these 28 antigens, a few were highly conserved in a group of MenB strains and were immunoreactive to sera from convalescent patients with meningococcal disease. The selected antigens were prioritised based on their ability to induce broad protection as inferred by SBA or observed in passive protection in the infant rat or mouse protection assays. The three antigens that met these criteria were the neisserial heparin-binding antigen (NHBA), and genome-derived neisserial antigens: GNA2132, GNA1870 or fHbp, and GNA1994 or neisserial adhesin A (NadA). Two additional antigens, GNA1030 and GNA2091, were included because they induced protective immunity in some assays, and fused to NHBA and fHbp, respectively. Still, none of them induced a broad enough protec-

tive response to cover all tested strains. Since the combination of several antigens in a single vaccine confers enhanced protection, the key antigens were combined into a multicomponent vaccine.⁶⁰

Figure 3 shows the process of vaccine development.

Vaccine components (antigens) and doses of each component

Originally the vaccine was formulated with 3 components—the antigens fHbp, NadA, and NHBA—and called recombinant MenB vaccine (rMenB). Later on, OMVs derived from a Norwegian strain (OMVnw) were added to the formulation, and some trials were conducted with this combination (rMenB + OMVnw). Finally, the Norwegian OMVs were replaced by New Zealand strain OMVs, which offer broader coverage, giving rise to the rMenB + OMVnz vaccine, also known as the 4CMenB in reference to its four components.³⁴

The vaccine is administered by intramuscular injection in 0.5 mL doses. Its composition consists of^{34,50,61}:

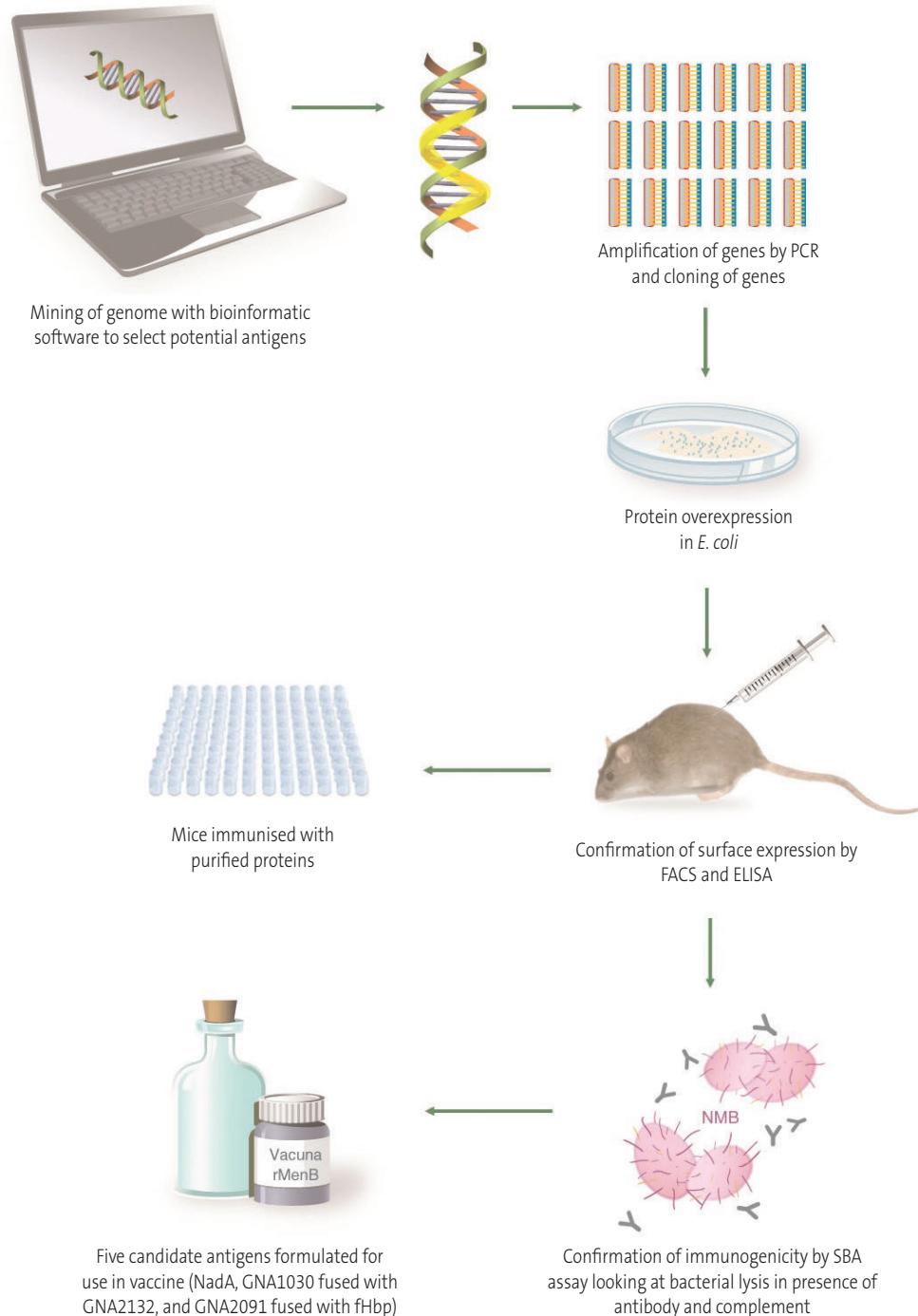
- 50 µg recombinant *Neisseria meningitidis* B NHBA-GNA1030 fusion protein.
- 50 µg recombinant *Neisseria meningitidis* B NadA protein.
- 50 µg recombinant *Neisseria meningitidis* B GNA2091-fHbp fusion protein.
- 25 µg OMV from *Neisseria meningitidis* B strain NZ98/254, measured as the amount of protein contained by Por A P1.4.

The NadA, GNA2091-fHbp, and NHBA-GNA1030 components are adsorbed onto 1.5 mg of aluminium hydroxide, 3.25 mg of sodium chloride, and 10 mM of histidine.

The antigens included in the vaccine perform the following functions in the bacterium³⁴:

- NadA: there are 5 known variants (Nad1–Nad5). Its function is to promote adhesion and invasion of host epithelial cells, so it may play an important role in carriers of the disease. It also binds to monocyte-derived den-

Figure 3. Process of vaccine development by reverse vaccinology of the 4CMenB vaccine



ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FACS: fluorescence-activated cell sorting; PCR: polymerase chain reaction; SBA: serum bactericidal activity.

Adapted from Tan *et al.*⁷.

drift cells and macrophages, which may enhance the immune response to NadA following its ingestion and presentation to lymphocytes. Thus, the generation of specific antibodies against this protein could interfere with colonisation, and thus prevent carrier status, although the real impact on carriage remains unknown.

- fHbp: it is an *N. meningitidis* surface lipoprotein and it is classified into 3 variants (1–3) according to some authors, and into 2 subfamilies (A for variants 2 and 3, and B for variant 1) according to others. This lipoprotein binds the host complement alternative pathway inhibitor (Factor H), helping the bacterium evade complement-mediated killing and increasing its survival. It also binds the bacterial siderophore enterobactin *in vitro*. Blocking this lipoprotein can help the immune system kill the microorganism.
- NHBA: it is a surface-exposed lipoprotein of *N. meningitidis* that is a target of both meningococcal and human proteases and binds to heparin *in vitro*. In the absence of the bacterial capsule, binding to heparin is associated to increased survival of *N. meningitidis* in human serum, and might facilitate adherence to host tissues. However, we still know little about this antigen.
- OMVnz: the outer membrane vesicles come from a New Zealand epidemic strain, NZ 98/254 (B:4:P1.7-2,4), and were used in the development of vaccines to control an outbreak in this country.⁶² However, its protection is highly specific, as it mainly confers immunity against its immunodominant antigen, PorA, which is highly variable. Its inclusion in the 4 CMenB vaccine increases its immunogenicity, and offers protection against the strains that express PorA subtype P1.4.

In order to evaluate the immunogenicity of each protein component of the 4CMenB vaccine, clinical trials have used specific strains that express only one of the antigens that compose the vaccine, so that the response to each of the four components

could be assessed separately. The strains used in clinical trials have been 44/76-SL (fHbp response), NZ98/254 (PorA response), 5/99 (NadA response), and M10713 (NHBA response). The last one was identified later than the others and has only been analysed in recent studies.

Clinical development and compatibility with other vaccines

Tables 3 and 4 (source available at <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.013>) present the available information on the clinical trials of the 4CMenB vaccine, and their main results.³⁴

The clinical development of the vaccine has shown that it is both safe and immunogenic in children as well as adults. It induces immunologic memory and it is compatible with routinely used vaccines. In regards to safety, the most commonly observed local and systemic reactions in infants and children younger than 2 years were pain upon applying pressure and erythema at the site of injection, fever, and irritability. In clinical trials in infants, fever developed more frequently when 4CMenB was administered concomitantly with routine vaccines than when it was administered alone. When 4CMenB was administered alone, the frequency of fever was similar to the frequency of fever associated to routine vaccines administered during the clinical trials. When fever developed, it usually followed a predictable and self-limiting pattern (onset at 6 hours, peak at day 2, end at day 3) and was clinically unimportant. Fever could be prevented by prophylactic administration of paracetamol.

Vaccine coverage (Meningococcal Antigen Typing System)

The necessary steps to evaluate the potential impact of the 4CMenB vaccine are:

- Demonstrating its immunogenicity by means of SBAs using human complement (hSBA) and calculating its protection rate based on the accepted surrogate markers of protection.

- Calculating the strain coverage (proportion of circulating disease-causing strains in a region or country that are potentially killed by immune serum produced by the vaccine). The potential coverage of a vaccine against serogroup B depends on this calculation.

Up to now, the efficacy of vaccines against diseases like MenB, with low incidence rates, that preclude conducting efficacy clinical trials that require the enrolment of a large number of subjects, has been estimated by means of surrogate protection parameters. In the case of meningococcal disease, efficacy has been inferred from SBA results. Serum bactericidal antibody assays have been used to demonstrate the immunogenicity of this new vaccine against serogroup B, testing the four strains that were the source of the different vaccine antigens against sera from immunised individuals.⁶⁰ Still, conducting clinical trials to assess the overall protective efficacy of this vaccine, as has been done with conjugate polysaccharide vaccines, is not a viable option. In the evaluation of polysaccharide vaccines, the antigen is common to all strains of the serogroup, so sera are tested against a single strain that expresses the antigen. In the case of the four-component vaccine against serogroup B, each serum sample would have to be tested against hundreds of strains expressing all or most of the possible antigenic variants of the serogroup, which is obviously not feasible.

The Meningococcal Antigen Typing System (MATS) is a standardised and reproducible method developed to assess the potential strain coverage of the 4 CMenB vaccine against specific meningococcal strains susceptible to be killed by vaccine-induced antibodies,⁷¹ although it could be used in other vaccines.

The MATS uses a vaccine-antigen specific enzyme immunoassay (ELISA) that detects qualitative and quantitative differences in antigen expression;

thus, it measures both immunologic cross-reactivity and the quantity of expressed NHBA, NadA, and fHbp antigens. It also includes PorA genotyping information to assess the potential coverage with this antigen. The results obtained using ELISA correlated with the killing of strains in SBAs, and it was found that isolates exceeding a threshold value (positive bactericidal threshold [PBT]) in the ELISA for any of the three vaccine antigens had a ≥80% probability of being killed by immune serum in the SBA. Strains positive for two or more antigens had a greater probability (96%) of being killed in the presence of sera from immunised individuals. The MATS assay allows typing of large panels of strains and prediction of the potential coverage of the vaccine.

Thus, the vaccine's strain coverage is defined as the proportion of circulating strains that exceed the PBT for at least one vaccine antigen (NadA, NHBA, or fHbp) in the MATS or are matched to the PorA subserotype of the OMV component of the vaccine (P1.4).

The MATS can be used to monitor possible changes in the endemic population of MenB over time, monitoring the distribution of vaccine antigens in isolates of MenB carriers and individuals with MenB disease following the introduction of the vaccine, and to detect the possible emergence of variants resistant to the vaccine.^{71,72} Using MATS, a study that tested a panel of 1052 MenB strains from 5 European countries (Germany, France, England and Wales, Italy, and Norway [EU5]) predicted that the 4CMenB vaccine would cover 73% to 87% of the strains.⁷³ The data obtained from a similar study in Spain⁷⁴ showed a potential strain coverage of 69%, only slightly lower than the one predicted by the EU5 study. This difference may be due to a different distribution of meningococcal clonal lineages associated to clinical cases in Spain.

RECOMMENDED VACCINATION STRATEGY: POSOLOGY PROPOSED TO THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Table 5 presents the posology proposed to the European Medicines Agency.

CONCLUSIONS

The main conclusions of the working group on the consensus document for the 4CMenB vaccine are the following:

- The 4CMenB vaccine is safe and immunogenic in infants, children, adolescents, and adults, and it induces immunological memory.
- The systemic reactogenicity of the 4CMenB vaccine (incidence of fever) is greater than that of routine vaccines when it is administered concomitantly with the latter (although its reactogenicity is similar to that of routine vaccines when administered alone), and the pattern of fever is predictable and self-limiting. The 4CMenB vaccine is compatible with most routine vaccines included in the Spanish immunisation schedule, and it can be administered concomitantly with the currently available hexavalent and pentavalent vaccines, as well as with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. There are still no data on the concomitant administration with the meningococcal serogroup C vaccine and broad-spectrum pneumococcal vaccines.
- The new 4CMenB vaccine is estimated to cover between 70% and 80% of the circulating strains in Europe.
- At present, the 4CMenB vaccine is the only available strategy to prevent meningococcal disease caused by serogroup B.

CONFLICTS OF INTEREST

D. Barranco D and P. Gorrotxategi have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this paper.

A. Gil declares having participated in educational and research projects funded by Sanofi, Pfizer, Crucell, GSK, and Novartis.

J. Batalla has received financial compensation from Novartis for participating in a session about meningitis B as an educator.

J. M. Bayas has received professional pay for conferences, consultation, and participation in working groups funded by GSK, Sanofi Pasteur MSD, Laboratorios Esteve, Novartis, and Pfizer. He has also been the principal investigator in clinical trials sponsored by GSK and Sanofi Pasteur MSD.

M. Campins declares having participated in educational and research projects funded by Sanofi, Pfizer, Crucell, GSK, and Novartis.

J. Lluch declares having participated in educational and research projects funded by Sanofi, Pfizer, Crucell, GSK, and Novartis.

F. Martinón-Torres develops his research activity with funding from the Instituto de Salud Carlos III (Intensificación de la actividad investigadora and FISPI1000540) from the national R&D plan and the FEDER funds.

M. J. Mellado has received funding to impart vaccine update courses for GSK in 2006–2007, impart a course on vaccines for the Asociación Española de Pediatría (Spanish Association of Paediatrics) funded by Sanofi Pasteur MSD, and to participate in the Foro de Vacunación Pediátrico de Rotavirus y Varicela 2011.

D. Moreno-Pérez has collaborated in educational activities funded by GSK, Novartis, Pfizer, and Sanofi Pasteur MSD, as a researcher in GSK clinical trials, and as a consultant in the Advisory Board of Pfizer and Astra-Zeneca.

B. Uriel has provided consultation for Novartis.

J. A. Vázquez declares that the laboratory of which he is director has received and continues to receive funding from Baxter, Novartis, Pfizer, Sanofi-Pasteur, GSK, and Laboratorios Esteve through different collaboration agreements.

COLLABORATION

This work has been done in collaboration with the laboratories of Novartis Vaccines and Diagnostics.

ACRONYMS

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

- **EDO:** Enfermedades de Declaración Obligatoria (Mandatory Notification Disease)
- **ELISA:** enzyme-linked immunosorbent assay
- **fHbp:** factor H binding protein
- **GNA:** genome-derived neisserial antigens
- **CSF:** cerebrospinal fluid
- **MATS:** Meningococcal Antigen Typing System
- **MenB:** meningococcus B
- **NadA:** Neisserial adhesin A
- **NHBA:** Neisserial heparin-binding antigen
- **OMV:** Outer Membrane Vehicle
- **ORF:** Open Reading Frames
- **PBT:** Positive Bactericidal Threshold
- **PCR:** polymerase chain reaction
- **PorA:** porin A
- **rMenB:** recombinant meningococcal group B vaccine
- **SBA:** serum bactericidal activity.

Table 5. Indications proposed to the European Medicines Agency (pending approval)

| Population | Age | Dose schedule | Intervals | Recommended booster dose |
|------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|---|
| Infants | 2 to 5 months | 3 | 1 to 2 months | At 12-23 months |
| Unvaccinated infants | 6 to 11 months | 2 | 2 months | At 12-23 months; ≥2 months after the primary series |
| Children | 12 months to 10 years | 2 | 2 months | – |
| Adolescent and adults | 11 years and older* | 2 | 1 to 2 months | – |

*The immunogenicity and safety profile of 4CMenB has not been studied in adults older than 50 years.

BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organization. Meningococcal meningitis factsheet. December 2011 [on line] [consulted on 18/09/2012]. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>
2. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009;27 Suppl 2:B51-63.
3. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med. 2001;344:1378-88.
4. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2011;30 Suppl 2:B26-36.
5. Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. Clin Microbiol Rev. 1989;2 Suppl:S118-24.
6. Al-Tawfiq JA, Clark TA, Memish ZA. Meningococcal disease: The organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. J Travel Med. 2010;17 Suppl:3-8.
7. Tan LK, Carbone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. N Engl J Med. 2010;362:1511-20.
8. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Weekly epidemiological record. 2011; 47:521-40 [on line]. Available in: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Surveillance reports [on line] [consulted on November 2012]. Available in: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107 SUR IBD 2008-09.pdf>
10. Comenzó vacunación preventiva contra la meningitis en Peñalolén. Terra Noticias, 22 de octubre de 2012 [on line] [consulted on November 2012]. Available in: <http://goo.gl/XUsnC0>
11. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. November 2011.
12. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. Año 2010. Bol Epidemiol Sem. 2011;19:100-16.
13. Cano R, Garrido M. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2006-2007. Bol Epidemiol Sem. 2008;16:73-84.
14. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, González-Escalada A, Viguera Ester P, Gil de Miguel A. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). Vaccine. 2011;29:5765-70.
15. Boletín Epidemiológico de Galicia. A enfermedad meningocócica en Galicia: Tempada 1995/96. 1996; IX.
16. Brigham KS, Sandora TJ. *Neisseria meningitidis*: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents. Curr Opin Pediatr. 2009;21:437-43.
17. Visintin C, Mugglestone MA, Fields EJ, Jacklin P, Murphy MS, Pollard AJ. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicae-

- mia in children and young people: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c3209.
18. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:317-28.
 19. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11:774-83.
 20. Orr HJ, Gray SJ, Macdonald M, Stuart JM. Saliva and meningococcal transmission. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1314-5.
 21. Department of Health, Victoria, Australia. Infectious diseases. Epidemiology and surveillance [on line] [consulted on February 2012]. Available in:ideas.health.vic.gov.au/bluebook/meningococcal.asp
 22. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease-population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B64-70.
 23. Fernández S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berron S, Vázquez JA, et al. Impact of meningococcal vaccination with combined serogroups A and C polysaccharide vaccine on carriage of *Neisseria meningitidis* C. *J Med Microbiol*. 2003; 52:75-7.
 24. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis*. 2005;191:1263-71.
 25. Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey: Nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect*. 1987;99:591-601.
 26. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol*. 1994;32:323-30.
 27. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:950-7.
 28. Guzman-Cottrill J, Nadel S, Goldstein B. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and septic shock. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 99-110.
 29. Pollard A, Finn A. *Neisseria meningitidis*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 99-110.
 30. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*. 2010;375:834-45.
 31. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144-66.
 32. World Health Organization. Meningococcal meningitis factsheet. December 2010 [on line] [consulted on 23/10/2010]. Available in:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>
 33. American Academy of Pediatrics. Meningoco-co, infecciones. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlyn DW, Long SS (dirs.). *Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 28th ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 479-87.
 34. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:969-85.
 35. Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, et al. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011;29:3363-71.
 36. Safadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: A critical ap-

- praisal of vaccine policies. Expert Rev Vaccines. 2011;10:1717-30.
- 37.** Yoge R, Tan T. Meningococcal disease: The advances and challenges of meningococcal disease prevention. Hum Vaccin. 2011;7:828-37.
- 38.** Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. Expert Rev Vaccines. 2011;10:1477-86.
- 39.** De Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Der Ende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:79-80.
- 40.** Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. Vaccine. 2005;23:4097-100.
- 41.** Grupo de trabajo de enfermedad meningocócica de la ponencia de programa y registro de vacunación. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente meningitis C. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
- 42.** Cano R, Garrido M. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2006-2007. Bol Epidemiol Sem. 2008;16:73-6.
- 43.** Abad R, Vázquez JA. Microbiology and public health: new challenges in surveillance and control of meningococcal disease. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012;30:53-5.
- 44.** Principi N, Esposito S. Universal protein vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B, *Streptococcus pneumoniae* and influenza. Hum Vaccin. 2011;7:905-12.
- 45.** Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L, Abad R, Enríquez R, de la Fuente L, et al. Antigenic and/or phase variation of PorA protein in non-subtypable *Neisseria meningitidis* strains isolated in Spain. J Med Microbiol. 2004;53:515-8.
- 46.** Su EL, Snape MD. A combination recombinant protein and outermembrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. Expert Rev Vaccines. 2011;10:575-88.
- 47.** 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.
- 48.** Rouaud P, Perrocheau A, Taha MK, Sesboué C, Forgues AM, Parent du Chatelet I, et al. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. Euro Surveill. 2006;11: 178-81.
- 49.** De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in São Paulo, Brazil. Lancet. 1992;340:1074-8.
- 50.** Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: A randomized comparative trial. Pediatr Infect Dis J. 2010;29: e71-9.
- 51.** Vázquez JA, Marcos C, Berron S. Sero/subtyping of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Spain. Epidemiol Infect. 1994;113:267-74.
- 52.** Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Gasparini R. *Neisseria meningitidis* B vaccines. Expert Rev Vaccines. 2011;10:1337-51.
- 53.** Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sánchez M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: A randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2012;12:597-607.
- 54.** Jiang HQ, Hoiseth SK, Harris SL, McNeil LK, Zhu D, Tan C, et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. Vaccine. 2010;28:6086-93.

- 55.** Serruto D, Adu-Bobie J, Capecchi B, Rappuoli R, Pizza M, Masiagnani V. Biotechnology and vaccines: Application of functional genomics to *Neisseria meningitidis* and other bacterial pathogens. *J Biotechnol.* 2004;113:15-32.
- 56.** Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine.* 2001;19:2688-91.
- 57.** Morel DG, Scarselli M, Serino L, Mora M, Rappuoli R, Masiagnani V. Genome-based vaccine development: A short cut for the future. *Hum Vaccin.* 2008;4:184-8.
- 58.** Pizza M, Scarlato V, Masiagnani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science.* 2000;287:1816-20.
- 59.** Seib KL, Zhao X, Rappuoli R. Developing vaccines in the era of genomics: A decade of reverse vaccinology. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 5:109-16.
- 60.** Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:10834-9.
- 61.** Toneatto D, Oster P, de Boer AC, Emerson A, Santos GF, Ypma E, et al. Early clinical experience with a candidate meningococcal B recombinant vaccine (rMenB) in healthy adults. *Hum Vaccin.* 2011;7:781-91.
- 62.** Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: A safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine.* 2005;23: 2191-6.
- 63.** Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1127-37.
- 64.** Philip J, Snape MD, Robinson H, Kelly S, Pollard AJ, John TM, et al. Bactericidal antibody persistence two years following meningococcal B vaccination at 6, 8, and 12 months in 40-month old children. In: Poster presented at the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting. 2012. Poster No 653 [on line]. Available in: www.epostersonline.com/espid2012/?q=node/4811
- 65.** Saroey P, Snape MD, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with serogroup B meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses-a follow-on study. In: Poster presented at the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) annual meeting. 2012. Poster No 664.
- 66.** Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:573-82.
- 67.** Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, Ypma E, Toneatto D, et al. Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. In: Presented at: International Pathogenic *Neisseria* Conference. 2010. Poster No 180 [on line]. Available in: http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf
- 68.** Esposito S, Vesikari T, Kimura A, Ypma E, Toneatto D, Dull P. Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. In: Presented at International Pathogenic *Neisseria* Conference. 2010. Poster No 182 [on line]. Available in: http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf
- 69.** Prymula R, Vesikari T, Esposito T, Kohl I, Ypma E, Toneatto D, et al. Catch-up vaccination of

- healthy toddlers with an investigational multi-component meningococcal serogroup b vaccine (4 cmenb)-exploration of a two-dose schedule. In: Present at 29th ESPID Meeting. 2011. Poster No 706.
- 70.** Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4 CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379:617-24.
- 71.** Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:19490-5.
- 72.** Plikaytis BD, Stella M, Boccadifuoco G, Detora LM, Agnusdei M, Santini L, et al. Interlaboratory standardization of the sandwich enzyme-linked immunosorbent assay designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:1609-17.
- 73.** Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Estimating the potential strain coverage in Europe of a multicomponent vaccine targeting serogroup b meningococci. In: Oral communication presented at: 11th meeting of The European Meningococcal Disease Society (EMGM). 2011 [on line]. Available in: <http://emgm.eu/meetings/emgm2011/abstracts.pdf>
- 74.** Abad R, Orlandi L, Rigat F, Boccadifuoco G, Comanducci M, Muzzi A, et al. Strain coverage of a meningococcal multicomponent (4 CMenB) vaccine in Spain. In: XVIII International Pathogenic Neisseria Conference. 2012 [on line]. Available in: <http://www.conventus.de/index.php?id=ipnc2012-abstracts>