

# Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van tbc-vaccins

Het wereldwijd veelgebruikte BCG-vaccin kent belangrijke beperkingen. De zoektocht naar nieuwe en effectievere vaccins heeft recent veelbelovende en zelfs spectaculaire resultaten opgeleverd, die hoopvol stemmen.

Het huidige tbc-vaccin is bijna honderd jaar oud: in 1921 ontwikkelden Calmette en Guérin in Lille hun levende, verzwakte Bacil Calmette-Guérin-vaccin. BCG is wereldwijd een van de meest gebruikte vaccins. In tbc-endemische gebieden wordt het veelal gebruikt om jonge kinderen vlak na de geboorte in te enten. BCG beschermt jonge

kinderen redelijk goed tegen het krijgen van ernstige vormen van tuberculose zoals hersenvliesontsteking. Het probleem is echter dat BCG niet goed werkt tegen tuberculose bij adolescenten en jonge volwassenen. Dat is nu juist het gedeelte van de populatie waarbij de tbc-incidentie hoog is, en zich bovendien vooral manifesteert als open longtuberculose, de besmettelijke vorm van tuberculose. Mensen met open tuberculose verspreiden *Mycobacterium tuberculosis* via aanhoesten ook naar kinderen, zodat een vaccin dat open longtuberculose bij volwassenen voorkomt ook impact zal hebben op tuberculose bij kinderen.

## Vaccinresearch tijdrovend

Pas sinds eind negentiger jaren van de vorige eeuw wordt serieus gezocht naar nieuwe vaccins tegen tuberculose. De totale researchperiode voor nieuwe tbc-vaccins is met zo'n twintig jaar dus nog relatief kort, in acht nemend dat de ontwikkeling van een nieuw vaccin in het algemeen vaak meer dan tien jaar kost.

Net als bij de ontwikkeling van vaccins tegen bijvoorbeeld hiv waren er in het begin teleurstellingen. Zo werd een grote klinische (fase 2B) studie uitgevoerd met een kansrijk geacht vaccin, MVA85A, waarbij een immunologisch belangrijk *M. tuberculosis*-eiwit via een virale vector werd toegediend aan al BCG-gevaccineerde baby's. Hoewel MVA85A een redelijk goede immunorespons induceerde in al BCG-gevaccineerde kinderen bleek in 2013 echter dat de effectiviteit tegen het ontwikkelen van tbc-ziekte nagenoeg nihil was.

## BCG-revaccinatie

Op de TB Science 2018 meeting in oktober 2018 in Den Haag werden twee belangrijke in 2018 gepubliceerde klinische studies besproken die een doorbraak lijken te geven in het tbc-vaccinonderzoek. In de eerste studie werd BCG-revaccinatie onderzocht bij personen die nog niet met de tbc-bacterie waren geïnfecteerd. Daarin bleek dat revaccinatie weliswaar niet beschermde tegen het oplopen van een nieuwe infectie maar wel leek te zorgen dat deze infectie korter leek te duren en wellicht zelfs binnen enkele maanden opgeruimd kon worden. De vaccin-effectiviteit tegen langdurige infectie was 45 procent.

In deze studie werd infectie indirect gemeten met een bloedtest. Die wordt weliswaar veel gebruikt voor het vaststellen van infectie maar kan niet uitsluiten dat bacteriën wel of niet in het lichaam aanwezig blijven, en benadert dus slechts de werkelijke infectiestatus.

---

## BCG-REVACCINATIE LIJKT TE ZORGEN DAT EEN INFECTIE KORTER DUURT

---

Niettemin biedt dit hoop dat het mogelijk is een opgelopen infectie eerder en beter, of misschien zelfs definitief in bedwang te krijgen. Of door BCG-revaccinatie geïnduceerde bescherming tegen langdurige tbc-infectie zich ook vertaalt in een reductie van de ziekte tuberculose werd niet

Camille Guérin (1872-1961; links) en  
Albert Calmette (1863-1933)



onderzocht. Dit is allerminst zeker aangezien slechts 3 tot 10 procent van geïnfecteerde personen later in het leven ook daadwerkelijk de ziekte ontwikkelt.

### M72 veelbelovend

Een tweede studie liet spectaculairdere resultaten zien. In deze studie werd een grote groep van reeds (latent) tbc-geïnfecteerde maar niet zieke volwassenen in Zambia en Kenia gevaccineerd met M72. Dit vaccin bestaat uit twee aaneengekoppelde *M. tuberculosis*-eiwitten, gemengd

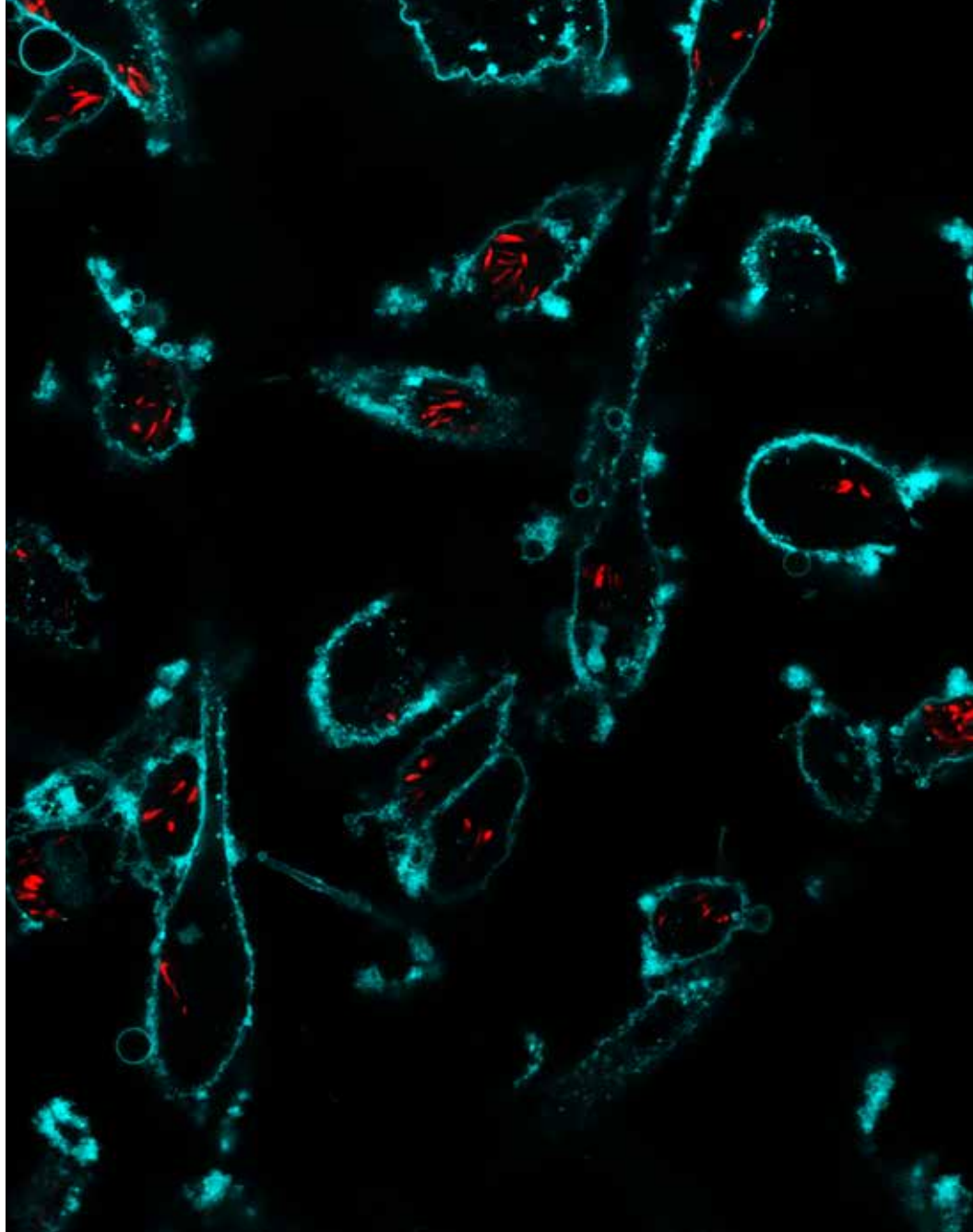
---

#### DE ROUTE VAN TOEDIENING KAN GROTE INVLOED HEBBEN OP DE EFFECTIVITEIT

---

met de hulpstof (adjuvant) AS01E. De vaccingroep kreeg twee vaccinaties, de controlegroep geen. Na een follow-up periode van een kleine 2,5 jaar bleek dat 10 mensen in de vaccingroep tuberculose hadden ontwikkeld tegenover 22 in de even grote controlegroep. Dit betekent een bescherming van 54 procent tegen tbc-ziekte in deze latent geïnfecteerde groep. Om nog onbekende redenen bleek de vaccin-effectiviteit in de groep onder de 25 jaar zelfs 84 procent.

Onduidelijk is wat de rol van het eiwit versus het adjuvant bij de gemeten bescherming precies is, omdat beide componenten niet afzonderlijk werden getest. Niettemin is dit resultaat veelbelovend, en roept het om vervolgonderzoek. Uiteraard moeten deze resultaten herhaald worden in grotere groepen (de aantallen blijven nog tamelijk klein), maar ook uitgebreid naar populaties buiten Afrika, naar mensen met hiv en andere aandoeningen (type 2 diabetes bijvoorbeeld) en risicofactoren. Ook is verdere analyse nodig van de mogelijke leeftijdseffecten op de respons opgewekt door het vaccin. Een andere belangrijke onbeantwoorde vraag is of het vaccin ook werkt bij mensen die nog niet met *M. tuberculosis* geïnfecteerd zijn, of bij mensen die alleen met BCG gevaccineerd zijn. Tenslotte is het ook van belang vast te stellen hoe langdurig het vaccin werkt, en wanneer bijvoorbeeld een herhalingsvaccinatie nodig is.



Door *Mycobacterium tuberculosis* (in rood) geïnfecteerde macrofagen (blauwe outlining)  
(Foto: Matthias Heemsker)

### Complete protectie?

Naast deze twee belangrijke klinische studies werden ook de resultaten besproken van een aantal deels nog ongepubliceerde studies in non-humane primaten, alom gezien als het beste model voor humane tuberculose. Een nieuw vaccin op basis van zes tot negen *M. tuberculosis*-eiwitten, toegediend via een op het cytomegalovirus (CMV) gebaseerde virale vector, gaf spectaculaire bescherming: in de helft van de gevaccineerde dieren kon geen enkele tbc-bacterie meer worden aangetoond. Dat suggereert compleet 'steriliserende' protectie.

In andere studies in non-humane primaten werd BCG niet, zoals gewoonlijk bij de

mensen, in de huid ingeënt, maar via de luchtwegen (zie ook het artikel op pagina 8) of via de bloedbaan toegediend. Ook in deze gevallen werd sterke bescherming tegen tbc-ziekte gezien, hetgeen suggereert dat de route van toediening grote invloed kan hebben op de effectiviteit van een vaccin. Of dit ook geldt voor de mens zal moeten worden bewezen in klinische studies. Een eerste klinische studie met het CMV-gebaseerde vaccin is reeds in voorbereiding.

### TB SCIENCE 2018 SESSIE

'Highlighting the latest developments in the TB vaccine area'