

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2023

## Vaccin tegen meningokokken serogroep B (Bexsero®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

- **Bexsero®** (Repertorium 12.1.2.5.) was in 2017 het **eerste vaccin tegen invasieve meningokokken B-infecties** in België [zie Recente informatie maart 2017 in Folia april 2017]. Het kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 2 maanden. Ondertussen is er een 2<sup>de</sup> vaccin gecommmercialiseerd: Trumenba®, te gebruiken vanaf de leeftijd van 10 jaar. Er zijn geen vergelijkende studies tussen Bexsero® en Trumenba®. In tegenstelling tot andere meningokokkentypes kan voor meningokokken B geen geconjugerd polysaccharidevaccin ontwikkeld worden, wat een nadeel is voor de immunogeniciteit van de vaccins tegen meningokok B [zie ook Folia juli 2013].
- De **indicaties** van Bexsero®<sup>1</sup>, de **prijs** (€ 86,52 per injectie) en de **aflevermodaliteiten** (op voorschrift, geen terugbetaling) zijn niet gewijzigd sinds 2017.
- **Meningokokken van serogroep B** blijven de belangrijkste verwekkers van invasieve meningokokkeninfecties in België (meest recente gegevens van 2021). Voor details, zie Invasieve meningokokkeninfecties in België.
- Het **vaccinatieschema bij kinderen jonger dan 1 jaar** is de laatste jaren vereenvoudigd van 3 injecties + 1 herhalingsinenting, naar **2 injecties + 1 herhalingsinenting**.<sup>1</sup> Zie Repertorium 12.1.2.5. en Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR 9485) voor details over de vaccinatieschema's per leeftijdsgroep.
- **Real life bescherming.** Observationele studies uit het Verenigd Koninkrijk (2020)<sup>2</sup>, Portugal (2020)<sup>3</sup> en Spanje (2023)<sup>4</sup> tonen bij gevaccineerde kinderen een effectiviteit van 60 à 80% tegen invasieve meningokokken B-infecties. De Britse studie suggereert een beschermingsduur van minstens 2 jaar bij volledig gevaccineerde zuigelingen. In observationele studies zijn bias en *confounding factors* niet uit te sluiten. De zeldzaamheid van de ziekte en de schommelingen tussen de jaren bemoeilijken een precieze meting van de effectiviteit. Voor details, zie Real-life bescherming.
- **Orofaryngeaal dragerschap** is meest frequent bij tieners en jongvolwassenen, die zo een bron van infectie zijn.<sup>5</sup> Er waren in 2017 al aanwijzingen uit observationele studies dat Bexsero® geen effect heeft op orofaryngeaal dragerschap. Een Australische gerandomiseerde studie (2020)<sup>6</sup> bij meer dan 24 000 adolescenten van 15 tot 18 jaar oud vond evenmin een effect van Bexsero® op de incidentie van orofaryngaal dragerschap van meningokok B (noch van meningokokken A, C, W, X en Y). Geen effect op orofaryngeaal dragerschap betekent geen effect op transmissie en geen groepsimmunititeit (herd-immunity).
- **Veiligheid.** Er waren de laatste jaren geen signalen van ernstige ongewenste effecten. Het veiligheidsprofiel is gunstig. Lokale reacties en koorts (zeker bij jonge kinderen wanneer Bexsero® samen met andere vaccins wordt toegediend) zijn frequent (zie Repertorium 12.1.2.5.).
- **Aanbevelingen in België.**
  - De **Hoge Gezondheidsraad** beveelt in haar **Advies van 2019 (HGR9485)** systematische vaccinatie tegen meningokok B niet aan, maar stelt dat de vaccinatie “op individuele basis” te overwegen is bij kinderen van 2 maanden tot 5 jaar en bij adolescenten tussen 15 en 19 jaar. Argumenten tegen systematische vaccinatie van zuigelingen zijn de lage kosten-efficiëntie (duur vaccin en zeldzame ziekte) en het feit dat er geen groepsimmunititeit wordt opgewekt. Vaccinatie tegen meningokok B wordt aangeraden bij risicogroepen (personen met asplenie en bepaalde andere vormen van immunodeficiëntie) [zie ook het advies over vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten, HGR 9158, 2019]. De HGR bereidt op dit ogenblik een advies voor over vaccinatie tegen meningokokken van risicogroepen (o.a. personen met verhoogd risico door onderliggend lijden).
  - De **Gemeenschappen** hebben aanbevelingen geformuleerd over post-expositievaccinatie (d.w.z. de vaccinatie van contacten met een index case met invasieve meningokokken B-infectie). Voor details, zie Post-expositievaccinatie.

**Nota.** Sinds april 2022 bevelen de gezondheidsinstanties in **Frankrijk** aan om kinderen (vanaf de leeftijd van 2 maand en vóór de leeftijd van 2 jaar) systematisch te vaccineren tegen meningokok B. Volgens *La Revue Prescrire*<sup>7</sup> is de effectiviteit van systematische vaccinatie tegen meningokok B moeilijk te kwantificeren in de context van lage circulatie van meningokokken B.

**Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:** Bexsero® beschermt het gevaccineerde kind partieel tegen invasieve meningokokken B-infectie, en de bescherming houdt waarschijnlijk 2 jaar aan. Er is geen effect op orofaryngeaal dragerschap, en dus geen effect op transmissie en geen groepsimmunitet (herd-immunity). De onduidelijkheid over de grootte van de werkzaamheid en de beschermingsduur van de vaccinatie tegen deze zeer ernstige maar zeldzame infectie veroorzaakt een blijvend dilemma, waarbij ook de kosten-effectiviteitsaspecten wegen.

## Invasieve meningokokkeninfecties in België

Invasieve meningokokkeninfecties zijn zeldzaam in België (< 1 geval per 100 000 inwoners per jaar), maar ze blijven een prioriteit voor de volksgezondheid door de complicaties met blijvende gevolgen (10 à 20%, bv. gehoorverlies, epilepsie, ontwikkelingsachterstand) en de hoge sterfte (5 à 10%). In **2021**, zoals in 2020, registreerde het **Nationaal Referentiecentrum voor Neisseria Meningitidis** van Sciensano een lagere incidentie van invasieve meningokokkeninfecties dan in de jaren vóór de COVID-pandemie (Sciensano 2021). Kinderen van 0 tot 4 jaar en jongeren van 15 tot 19 jaar worden het vaakst getroffen. **Serogroep B** blijft in België de belangrijkste verwekker, met 15 gevallen (62,5%) in 2021.



- Er waren in België 24 gevallen in 2021, 55 gevallen in 2020 (ten opzichte van iets meer dan 100 gevallen gemiddeld per jaar tussen 2010 en 2019). De meest getroffen leeftijdscategorieën in 2021 waren, zoals de voorgaande jaren, de **kinderen van 0 tot 4 jaar** (1,8 gevallen per 100 000, in het bijzonder de kinderen < 1 jaar, met 3,5 gevallen per 100 000) en de **jongeren van 15 tot 19 jaar** (1,1 geval per 100 000).
- Andere serogroepen dan serogroep B: **serogroep W** (7 gevallen, 29,2%); **serogroep C** (1 geval); **serogroep Y** (1 geval). Twee kinderen (leeftijd tussen 0 en 4 jaar, infectie door serogroep W) stierven.

## Real-life bescherming

- In 2017 verschenen de eerste gegevens over bescherming in het **Verenigd Koninkrijk (VK)**, waar Bexsero® sinds 2015 is toegevoegd aan de basisvaccinaties van zuigelingen (2 doses + 1 herhalingsinenting op de leeftijd van 1 jaar). Tien maanden na de start van het vaccinatieprogramma zag men 50% minder nieuwe invasieve infecties door meningokokken van serogroep B ten opzichte van de jaren ervoor [zie Recente informatie in Folia april 2017]. **Ook een vervolgstudie** toont dat in de **periode 2015-2018** de incidentie van invasieve meningokokken B-infecties in Engeland bij de leeftijdsgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie, lager is dan de verwachte incidentie op basis van de jaren voor de start van het vaccinatieprogramma.<sup>2</sup> Er waren 63 vastgestelde gevallen ten opzichte van 253 verwachte gevallen. Dit komt overeen met een *incidente rate ratio* van 0,25 [95%-BI van 0,19 tot 0,36] of een daling met 75% in de leeftijdsgroepen die in aanmerking kwamen voor een volledige vaccinatie. De onderzoekers berekenden een bescherming van 59% bij volledig gevaccineerde kinderen, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren breed: van -311% tot 87% (niet statistisch significant). De onderzoekers wijten de brede betrouwbaarheidsintervallen aan het geringe aantal gevallen. De onderzoekers melden dat de herhalingsinenting op de leeftijd van 1 jaar gedurende minstens 2 jaar bescherming biedt.
- Een **Portugese case-control studie** (periode 2014-2019) vond dat kinderen en adolescenten die gehospitaliseerd waren voor invasieve meningokokkenziekte door meningokok B (de *cases*, n=69, mediaan-leeftijd 24 maanden), 5 keer minder kans hadden volledig te zijn gevaccineerd tegen meningokok B dan gematchte kinderen zonder invasieve meningokokkenziekte (de *controles*, n=142): 7,2% vs 23,1% (statistisch significant verschil).<sup>3</sup> De vaccin-werkzaamheid werd geschat op 79%. Ook

voor invasieve meningokokkenziekte “door eender welk serotype” was de kans dat een kind volledig was gevaccineerd tegen meningokok B 5 keer lager in de groep met invasieve meningokokkenziekte dan bij de controles, maar er waren maar weinig gevallen van invasieve ziektes door andere serotypes dan serotype B.

- De **Spaanse case-control studie** (periode 2015-2019) vond dat de kinderen < 5 jaar met invasieve meningokokkenziekte (de *cases*, n=306 waarvan 80% met meningokokken B-ziekte en 20 % met niet-serotype B-ziekte) minder kans hadden volledig te zijn gevaccineerd tegen meningokok B dan gematchte kinderen zonder invasieve meningokokkenziekte (de *controles*, n=1 224).<sup>4</sup> De onderzoekers berekenden een bescherming van 76% tegen invasieve meningokokkenziekte door eender welk serotype, en van 71% tegen invasieve meningokokkenziekte door serogroep B. Bescherming tegen ‘*ernstige*’ invasieve meningokokkenziekte (overlijden, opname in een intensieve-zorgenafdeling of blijvende gevolgen, 207 van de 306 kinderen) door eender welk type bedroeg 71% en door meningokok B 70%. Serogroep B-stammen waarvan verwacht wordt dat ze gedekt worden door Bexsero®, werden vastgesteld bij 44 *cases*, geen van deze 44 *cases* was gevaccineerd.

### Enkele commentaren bij de studies

In observationele studies zijn bias en confounding niet uit te sluiten. Zo is het een gekende vaststelling dat bij kinderen uit hogere sociale klassen minder invasieve meningokokkeninfecties voorkomen.<sup>3,4</sup> In Portugal en Spanje is het vaccin tegen meningokok B niet terugbetaald. Dit maakt dat mogelijk meer gevaccineerd werd bij kinderen uit een hogere sociale klasse, die juist minder “at risk” zijn. Ook variëren de circulerende stammen van meningokok B van regio tot regio, en dus mogelijk ook de stammen waarvan verwacht wordt dat ze gedekt worden door Bexsero®. Het is dus moeilijk om studieresultaten te extrapoleren naar andere gebieden.



Er circuleren meerdere meningokokken B-stammen, o.a. afhankelijk van de regio, die onderling sterk verschillen in antigeenexpressie. De antilichamen opgewekt door Bexsero® zijn daarom niet per definitie doeltreffend tegen alle stammen die regionaal circuleren. In vitro testen op isolaten afkomstig uit vijf Europese landen (maar niet uit België) toonden een dekking van het vaccin tegen ongeveer 75% van de meningokokken serogroep B-stammen die in West-Europa circuleren [zie Folia augustus 2013].

Ook het geringe aantal gevallen en de schommelingen doorheen de jaren bemoeilijken een precieze meting van de effectiviteit.

### Post-expositievaccinatie

De Gemeenschappen hebben aanbevelingen geformuleerd over post-expositievaccinatie, d.w.z. de vaccinatie van contacten van een index case met invasieve meningokokken B-infectie. Gegevens ontbreken om de werkzaamheid van deze post-expositievaccinatie in te schatten.

- **Vlaamse Gemeenschap:** we citeren uit de “RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – MENINGOKOKKOSE – meningokokkenziekte” (de info over vaccinatie geactualiseerd in december 2022): “*Er wordt geen postexpositievaccinatie aanbevolen bij een solitair geval van invasieve meningokokkeninfectie veroorzaakt door een serogroep B omdat dit vaccin meerdere dosissen vereist die niet binnen 4 weken kunnen worden gegeven. MenB vaccinatie wordt wel aanbevolen bij een cluster veroorzaakt door serogroep B bij contacten die profylaxe kregen en niet werden gevaccineerd in de voorbije 12 maanden.*”
- **Fédération Wallonie-Bruxelles:**



We citeren uit het document “Infections invasives à méningocoques” (version février 2020): « *Lorsque ≥ 2 cas liés chez des personnes vivants sous le même toit ou fréquentant la même collectivité surviennent dans une période d’1 mois maximum, une vaccination contre le méningocoque C, ACWY ou B (si souche couverte par le vaccin) pourra être recommandée à toutes les personnes vivant sous le même toit ou fréquentant la même collectivité, y compris le cas. La vaccination sera discutée avec l’inspecteur.* ».

Voor de organisatie/implementatie van post-expositie vaccinatie wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen.

## Specifieke bronnen

1 EMA. Bexsero®. EPAR.

2 Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382:309-17 (DOI: 10.1056/NEJMoa1901229). Met editoriaal: Harrison LH en Stephens DS. Good News and Bad News – 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. *N Engl J Med* 2020;382:376-8 (DOI: 10.1056/NEJMe1916440)

3 Rodriguez FM, Marlow R et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA* 2020; 324:2187-94 (DOI: 10.1001/jama.2020.20449 (met bespreking in *NEJM Journal Watch*, 16/12/2020)

4 Castilla J, Cenoz MG, Abad R et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med* 2023;388:427-38 (DOI: 10.1056/NEJMoa2206433)

5 RIVM. Meningokokken-meningitis en -sepsis. Richtlijn. Klikhier.

6 Marshall HS, McMillan M et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020;382:318-27 (DOI: 10.1056/NEJMoa1900236). Met editoriaal: Harrison LH en Stephens DS. Good News and Bad News – 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. *N Engl J Med* 2020;382:376-8 (DOI: 10.1056/NEJMe1916440)

7 LRP. Vaccination contre le méningocoque B. *La Revue Prescrire* 2022;42:687-1 en 687-2

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

## Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

## Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.