



**Hoge
Gezondheidsraad**

**VACCINATIE VAN PERSONEN MET RISICO
OP MENINGOKOKKENINFECTIE**

**SEPTEMBER 2023
HGR NR. 9759**



.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Galileelaan 5 bus 2
B-1210 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van personen met risico op meningokokkeninfectie. Brussel: HGR; 2023. Advies nr. 9759.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9759

Vaccinatie van personen met risico op meningokokkeninfectie

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations of vaccination against meningococcal disease for at risk populations.

Versie gevalideerd op het College van
6 september 2023¹

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad betreffende de vaccinatie van personen met verhoogd risico van meningokokkeninfectie worden vermeld in:

- advies 9125 (vaccinatie tegen meningokokken van groep B - afbakening van bepaalde risicogroepen naast de doelgroepen op basis van leeftijd - schema voor eerste vaccinatie) [1]
- advies 9158 (vaccinatie van immuungecompromitteerde personen): dit advies herneemt de categorieën van patiënten voor wie vaccins tegen de groepen ACWY en tegen groep B ofwel standaard aanbevolen (S), ofwel sterk aanbevolen (A) ofwel te overwegen (R) zijn. Dit advies verwijst meestal naar advies 9485 zonder in detail op het vaccinatieschema in te gaan (aangepaste primovaccinatie en booster) [2]
- advies 9485: dit advies herneemt de jongste aanbevelingen qua vaccinatie van gezonde kinderen en adolescenten met het conjugaatvaccin ACWY en met het vaccin tegen meningokokken van groep B [3].

Sinds de opstelling van deze adviezen hebben meerdere landen specifieke aanbevelingen geformuleerd voor mensen met een verhoogd risico van meningokokkeninfectie, met inbegrip van het schema voor primovaccinatie en boosters.

Boosters zijn van bijzonder belang bij risicopersonen aangezien de bescherming tegen invasieve infecties in wezen berust op de aanwezigheid van een bactericide antistoftiter die in een voldoende hoge concentratie circuleert en niet op het opwekken van een immunologische geheugenreactie.

De bactericide werking van het serum wordt bepaald door een serologische techniek die meet wat de maximale verdunning van het serum van de patiënt is die lysis van bacteriën mogelijk maakt in aanwezigheid van complement (SBA). Afhankelijk van de methode kan het gaan om complement van menselijke oorsprong (hSBA) of van konijnen (rSBA). Dankzij deze tests kon een correlaat van bescherming tegen invasieve meningokokkeninfecties worden bepaald dat overeenkomt met een gehalte van $\geq 1:4$ bij hSBA en $\geq 1:8$ bij rSBA.

In voorliggend advies zullen we de beschermingsduur na vaccinatie evalueren op basis van serologische follow-upgegevens.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

Het doel van dit advies is dan ook in één enkel advies alle risicogroepen op te nemen, met inbegrip van mensen die risico lopen als gevolg van aanzienlijke blootstelling, en een gedetailleerd schema van primovaccinatie en booster te geven.

II AANBEVELINGEN

De Hoge Gezondheidsraad adviseert een vaccinatie tegen meningokokken die aangepast is aan drie risicogroepen los van de leeftijd (zie advies 9485):

1. **Mensen die om medische redenen risico lopen:** vaccins tegen meningokokken B en ACWY, schema tabel 4, booster om de 5 jaar indien het risico aanhoudt.
2. **Mensen die risico lopen door in een laboratorium om te gaan met de ziektekiem:** vaccins tegen meningokokken B en ACWY; primovaccinatieschema tabel 1, booster om de 5 jaar voor Bexsero®, Trumenba®, Menveo® en om de 10 jaar voor Nimenrix®.
3. **Mensen die risico lopen door reizen:** uitsluitend ACWY-vaccins, primovaccinatie zie tabel 1 en booster om de 5 jaar voor Menveo® of, bij pelgrims die de Hadj of de Umrah doen, voor Nimenrix® of om de 10 jaar bij niet-pelgrims (Nimenrix®) indien de reisgebonden indicatie blijft bestaan.

Sleutelwoorden

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
<i>Meningococcal infections</i>	Meningokokkeninfecties	<i>Infections à méningocoques</i>	<i>Meningokokken-Infektionen</i>
<i>Risk factors</i>	Risicofactoren	<i>Facteurs de risque</i>	<i>Risikofaktoren</i>
<i>Vaccines</i>	Vaccins	<i>Les vaccins</i>	<i>Impfstoffe</i>

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College ende voorzitters van het domein Vaccinatie (NITAG) de nodige expertises bepaald. De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc* verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experten.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep Vaccinatie (NITAG), werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

ESID	<i>European Society for Immunodeficiencies</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
CRM	Cross-Reactive Material
hSBA	Human serum bactericidal antibody
fHbp	factor-H binding protein
MSM	<i>Men who have sex with men</i>
NHBA	Neisseria heparin binding antigen
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group
NadA	Neisseria adhesine A
OMV	Outer membrane vesicle
PorA	Porin protein
SPK	Samenvatting van de productkenmerken
rSBA	Rabbit complement serum bactericidal antibody
SBA	Serum bactericidal antibody

1 Vaccinatie van mensen met risico van meningokokkeninfectie

1.1 Bepaling van de risicogroepen

- a) **Leeftijdgebonden:** de groepen met het grootste risico zijn kinderen onder 5 jaar en adolescenten van 15 tot 19 jaar. De aanbevelingen inzake vaccinatie voor deze leeftijdsgroepen zijn geformuleerd in advies 9485 [3].
- b) **Verband houdend met een medische toestand:**
- patiënten met een complementdeficiëntie (C3-C5-C9, tekort aan properdine, factor D, factor H): risico x 7 tot 10.000 [4-6]
 - patiënten behandeld met complementremmers (d.w.z. eculizumab voor remming van C5: risico x2000) [13]
 - patiënten met a- of hyposplenie (aangeboren, drepanocytose, posttraumatisch): vooral hoger mortaliteitsrisico (40-50 % [7])
 - patiënten na transplantatie van hematopoëtische stamcellen

Naast deze categorieën, die ook in de meeste adviezen van de andere landen voorkomen [8], kunnen de patiënten die tot de volgende categorieën behoren eveneens baat hebben bij vaccinatie, te bespreken met hun arts:

- patiënten na orgaantransplantatie (te overwegen voor patiënten > 16 jaar, standaard aanbevelingen < 16 jaar) [2].
 - patiënten met ernstige aangeboren immundeficiëntie ([2], ESID guideline).
 - HIV-patiënten [2, 9]: hoger risico bij reizen, MSM, nauw contact met kinderen.
- c) **Medisch laboratorium technologen (MLT), microbiologen of ander laboratoriumpersoneel dat regelmatig in contact komt met invasieve stammen van meningokokken afkomstig van steriele plaatsen** (in het bijzonder degenen die in het referentiecentrum werken): op basis van een toegenomen aanvalsfrequentie in de context van het laboratorium (13/10 000) in vergelijking met de algemene bevolking (0,2/100 000 Amerikaanse volwassenen) [10].

- d) **Mensen op reis in endemische zones** (Sub-Saharaanse meningitisgordel tijdens het droge seizoen) die een medische risicofactor vertonen of in nauw contact zijn met de plaatselijke bevolking en/of langer dan 4 weken verblijven [11].

1.2 Beschikbare vaccins in België en basisschema voor primovaccinatie op grond van SPK (tabel 1)

Handelsbenaming	Vaccinatie tegen serogroep	Samenstelling van het vaccin (conjugatie, antigenen)	Toegestaan vanaf de leeftijd van	Primovaccinatieschema op basis van beginleeftijd
Menveo®	A, C, W, Y	Geconjugueerd met CRM197-proteïne	2 jaar	Eén enkele dosis
Nimenrix®	A, C, W, Y	Geconjugueerd met tetanus-anatoxine	6 weken	<p>6 weken tot 6 maand: 2 dosissen met 8 weken ertussen en 1 booster vanaf 12 maanden (min. 8 weken na laatste dosis)</p> <p>> 6 tot 12 maanden: 1 dosis met een booster toegediend vanaf 12 maanden ten minste 2 maanden na de 1ste dosis</p> <p>> 12 maanden: 1 dosis</p>
Bexsero®	B	Samengesteld uit 4 eiwitantigenen van de buitenwand van meningokok B: NadA, fHbp, NHBA en OMV	2 maanden	<p>2 tot 5 maanden: 2 dosissen met 2 maanden ertussen en 1 booster tussen 12 en 15 maanden (min. 6 maanden na de tweede dosis).</p> <p>6 tot 11 maanden: 2 dosissen met 2 maanden ertussen en booster in het 2de jaar (min. 2 maanden na de tweede dosis).</p> <p>12 tot 23 maanden: 2 dosissen met 2 maanden ertussen en 1 booster met een tussentijd van 12 tot 23 maanden na de eerste dosis</p> <p>> 2 jaar: 2 dosissen met min. 1 maand ertussen</p>
Trumenba®	B	Eiwitvaccin bestaande uit 2 recombinante antigeenvarianten (A05 en B01) van het factor H-bindend eiwit (fHBP, factor H-binding protein)	10 jaar	<p>- schema met 2 dosissen (0-6 maanden)</p> <p>- schema met 3 dosissen waarvan 2 dosissen met één maand ertussen, gevolgd door een derde dosis die ten minste 4 maanden na de tweede dosis wordt toegediend.</p>

1.2.1 Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W, Y

Menveo®

Geregistreerd voor het immuniseren van kinderen vanaf 2 jaar, adolescenten en volwassenen (geen gegevens boven de 65 jaar); geconjugueerd met CRM197-eiwit.

Nimenrix®

Geregistreerd voor het immuniseren vanaf de leeftijd van 6 weken, geconjugueerd met tetanus-anatoxine. Immunogeniciteitsgegevens tot 55 jaar.

1.2.2 Vaccins tegen meningokokken van serogroep B

Bexsero®

Geregistreerd voor het immuniseren vanaf de leeftijd van 2 maanden. Het vaccin Bexsero® omvat 4 eiwitantigenen van de buitenwand van meningokok B: Neisseria-adhesine A (NadA), factor-H binding protein (fHbp), Neisseria heparin binding antigen (NHBA) en een buitenmembraanblaasje (OMV). Er bestaan geen gegevens bij volwassenen van meer dan 50 jaar.

Trumenba®

Het vaccin is geregistreerd voor de preventie van invasieve infecties door MenB bij mensen vanaf 10 jaar. Dit vaccin bestaat uit twee recombinante antigeenvarianten (A05 en B01) van het factor H-bindend eiwit (fHBP). De gegevens betreffende het gebruik van Trumenba bij mensen tussen 40 en 65 jaar zijn beperkt en er bestaat geen enkel gegeven over het gebruik van Trumenba bij 65-plussers.

1.3 Beschermingsduur

De studies die de hoeveelheid aanwezige SBA-antistoffen monitoren en dus nagaan of de bescherming al dan niet aanhoudt, zijn variabel in de tijd naargelang van het vaccin. De gegevens hieronder komen uit de respectieve SPK's.

Om de tekst te vereenvoudigen worden de gegevens betreffende serogroep A niet besproken.

1.3.1 ACWY-vaccin

Menveo®

- Kinderen van 2 tot 10 jaar

De persistentie van de antistoffen op 5 jaar na een primovaccinatie bij kinderen tussen 2 en 10 jaar werd geëvalueerd tijdens de studie V59P20E1. Een variabele persistentie van de antistoffen werd waargenomen tegen de serogroepen C, W-135 en Y; het percentage van individuen met een hSBA \geq 1:8 bedroeg 32 % en 56 % tegen serogroep C bij individuen tussen 2 en 5 jaar en tussen 6 en 10 jaar, respectievelijk 74 % en 80 % tegen serogroep W-135 en 48 % en 53 % tegen serogroep Y.

- Adolescenten

In de studie V59P13E1 werd de persistentie van de immuunrespons tegen de serogroepen A, C, W-135 en Y geëvalueerd op 21 maanden, 3 jaar en 5 jaar na de primovaccinatie bij individuen die 11 tot 18 jaar oud waren op het ogenblik van de vaccinatie. Het percentage van individuen met een hSBA \geq 1:8 bleef constant tegen de serogroepen C, W-135 en Y tussen 21 maanden en 5 jaar na de vaccinatie in de groep Menveo® en daalde in de loop van de tijd tegen serogroep A. Vijf jaar na de primovaccinatie bedroeg het percentage van individuen met een hSBA \geq 1:8 64 % (groep C), 85 % (groep W) en 67 % (groep Y).

Tabel 2: % met Menveo® gevaccineerde individuen dat 5 jaar na primovaccinatie beschermende antistoffen heeft

Leeftijd eerste vaccinatie	C	W	Y
2-5 jaar	32	74	48
6-10 jaar	56	80	53
11-18 jaar	64	85	67

Nimenrix®

- *Kinderen van 12 tot 24 maanden*

In de studie MenACWY-TT-027 werd de rSBA- en hSBA-titer bepaald over een periode van 10 jaar bij kinderen die een eerste keer werden gevaccineerd met een dosis Nimenrix® of MenC-CRM toen ze 12 tot 23 maand oud waren. De persistentie van de SBA-titers werd geëvalueerd tot 10 jaar (MenACWY-TT-100). Tien jaar na de primovaccinatie met Nimenrix® bedroeg het percentage van individuen met een hSBA \geq 1:8 91,7 % (groep C), 44,2 % (groep W) en 42,9 % (groep Y).

- *Kinderen van 2 tot 10 jaar*

In de studie MenACWY-TT-027 werden de SBA-titers bepaald over een periode van 10 jaar bij kinderen die aanvankelijk werden gevaccineerd met een dosis Nimenrix® of ACWY-PS-vaccin (vaccin van het polysacharidetype) toen ze 2 tot 10 jaar oud waren. De persistentie van de SBA-titers werd geëvalueerd tot 10 jaar (MenACWY-TT-100). Tien jaar na de primovaccinatie met Nimenrix® bedroeg het percentage van individuen met een hSBA \geq 1:8 91,8 % (groep C), 61 % (groep W) en 72,3 % (groep Y).

- *Adolescenten*

In de studie MenACWY-TT-036 werden de rSBA-titers bepaald over een periode van 10 jaar bij personen die aanvankelijk werden gevaccineerd met een dosis Nimenrix® of ACWY-PS-vaccin toen ze 11 tot 17 jaar oud waren. Tien jaar na de primovaccinatie (studie MenACWY-TT-101) bedroeg het percentage van individuen met een rSBA \geq 1:8 90,1 % (groep C), 71,6 % (groep W) en 90,7 % (groep Y).

- *Volwassenen*

In de studie MenACWY-TT-015 werden de rSBA-titers bepaald over een periode van 10 jaar bij personen die aanvankelijk werden gevaccineerd met een dosis Nimenrix® of ACWY-PS-vaccin toen ze 11 tot 55 jaar oud waren. De persistentie van de rSBA-titers werd geëvalueerd tijdens twee uitbreidingsstudies: MenACWY-TT-020 (tot 5 jaar) en MenACWY-TT-099 (tot 10 jaar). Tien jaar na de primovaccinatie bedroeg het percentage van individuen met een rSBA \geq 1:8 90,9 % (groep C), 71,4 % (groep W) en 86,4 % (groep Y).

Tabel 3: % met Nimenrix® gevaccineerde individuen dat 10 jaar na primovaccinatie beschermende antistoffen heeft

Leeftijd eerste vaccinatie	C	W	Y
12-24 maanden	91,7	44,2	42,9
2-10 jaar	91,8	61	23,5
11-17 jaar	90,1	71,6	90,7
11-55 jaar	90,9	71,4	86,4

1.3.2 Vaccin tegen meningokok B

Bexsero® (4c Men B)

De gegevens over de persistentie van antistoffen en de beschermingsduur die BEXSERO® biedt, zijn beschikbaar in de SPK en de gegevens van een aantal klinische studies zijn samengevat in een overzicht dat in 2016 werd gepubliceerd [12].

878

P.S. Watson, D.P.J. Turner / Vaccine 34 (2016) 875–880

Table 2
Persistence of protective titres after administration of Bexsero.

Initial vaccination age	Age at which vaccine administered (months)	Interval between final dose and hSBA measurement (months)	% subjects with protective titres, by strain ^a			
			44/76-SL	5/99	NZ98/254	M10713
Infants [45]	2,4,6,12	28	65	76	41	67
Infants [46]	6,8,12	28	36	100	14	79
Infants [47]	6,8,12,40	20	67	100	17	45
Toddlers [19,48]	13,15	12	74	97	18	38
Children [47,50]	40, 42	18	38	100	0	83
Adolescents [49]	Two doses	18–23	82	94	77	NA

hSBA titres $\geq 1:4$ were considered protective in all studies, except those described in reference 19 and 48 where titres $\geq 1:5$ were considered protective.

^a Strains were chosen to assess the immunogenicity of each of the four antigenic components of Bexsero. Strains 44/76-SL, 5/99, NZ98/254 and M10713 were used to assess response to fHbp, NadA, PorA (the dominant antigen in OMV) and NHBA, respectively.

- *Zuigelingen*

Bij zuigelingen was het % met beschermende concentraties op 20 tot 28 maanden na de primovaccinatie zeer variabel naargelang van het antigeen: 36 tot 67 % voor fHbp, 76 tot 100 % voor NadA, 14 tot 41 % voor PorA en 45 tot 79 % voor NHBA. Het waargenomen verlies van antistoffen bij zuigelingen maakt bescherming op lange termijn bijzonder onwaarschijnlijk.

- *Kinderen van 2 tot 10 jaar*

Een uitbreidingsonderzoek evalueerde eveneens de persistentie van de antistoffen en de respons op een boosterdosering bij kinderen die een primovaccinatie in twee dosissen kregen toen ze 2 tot 5 of 6 tot 10 jaar oud waren. Na 24 tot 36 maanden verlaagden de percentages van seropositieve individuen (d.w.z. met een hSBA van ten minste 1:4), naar gelang van de stammen variërend van 21 % tot 74 % bij kinderen van 4 tot 7 jaar en van 47 % tot 86 % bij kinderen van 8 tot 12 jaar. De respons op een boosterdosering die 24 tot 36 maanden na de primovaccinatie werd toegediend maakte duidelijk dat er een immunologisch geheugen was, aangezien de percentages van seropositieve individuen naar gelang van de stammen varieerden van 93 % tot 100 % bij 4 tot 7 jaar oude kinderen en van 96 % tot 100 % bij 8- tot 12-jarigen.

- *Adolescenten en volwassenen*

De gegevens inzake persistentie van de antistoffen bij adolescenten werden verkregen in het kader van een uitbreidingsstudie van fase III. Ongeveer 7,5 jaar na een primovaccinatie met twee dosissen nam het percentage van individuen met een hSBA $\geq 1:4$ af, naar gelang van

de stammen variërend van 29 % tot 84 %. De respons op een boosterdosering die 7,5 jaar na de primovaccinatie werd toegediend, wees op een immunologisch geheugen aangezien de percentages van individuen die een hSBA \geq 1:4 haalden, varieerden van 93 % tot 100 % naar gelang van de stammen.

De gegevens inzake persistentie van de antistoffen bij adolescenten werden eveneens geëvalueerd in het kader van een andere initiële studie van fase III. Ongeveer 4 jaar na een primovaccinatie met twee dosissen verminderden de percentages van individuen met een hSBA \geq 1:5 doorgaans, naar gelang van de stammen, van een interval van 68 % à 100 % na de tweede dosis tot een interval van 9 % à 84 %.

Sterke immunologische responsen werden waargenomen na de boostervaccinatie na 4 jaar (94-100 %) en na de boostervaccinatie na 7,5 jaar (93-100 %).

Trumenba®

De studie B1971033 was een open opvolgingsonderzoek bij individuen van 11 tot 18 jaar die eerder waren opgenomen in een hoofdonderzoek, meer bepaald de studie B1971012. De betrokkenen namen deel aan raadplegingen over meer dan 4 jaar om bloedstalen te laten afnemen en kregen een boosterdosering Trumenba® ongeveer 4 jaar na een primovaccinatie met 2 of 3 dosissen Trumenba®.

48 maanden vóór de booster bedroeg het percentage van individuen met een hSBA $>$ 1:8 49-56 % voor stam A22, 43-56 % voor stam A56, 40-49 % voor stam B24 en 13-37 % voor stam B44. Meer dan 90 % van de individuen reageerden (hSBA $>$ 8) voor de 4 stammen 1 maand na een boosterdosering Trumenba® ongeveer 4 jaar na een primovaccinatie.

1.4 Risicogroepen en vaccinatierespons

1.4.1 ACWY-vaccin

- Er zijn geen gegevens beschikbaar met ACWY-vaccins geregistreerd bij mensen met **complement- of immuundeficiëntie**. Met betrekking tot patiënten die met eculizumab behandeld werden, rapporteren bepaalde studies infecties zelfs na vaccinatie, wat erop wijst dat deze patiënten mogelijk niet beschermd zijn ondanks de productie van antistoffen [13].
- Een studie vergeleek de immuunrespons met 2 dosissen Nimenrix® die met twee maanden ertussen werden toegediend aan 43 personen tussen 2 en 17 jaar die een **anatomische of functionele asplenie vertoonden** en aan 43 personen van dezelfde leeftijd met een normaal werkende milt. Eén maand na de eerste dosis van het vaccin en 1 maand na de tweede dosis van het vaccin heeft een gelijkwaardig aandeel van individuen in beide groepen rSBA-titers \geq 1:8 bereikt (respectievelijk 92,5 % en 100 % in de groep met asplenie vs. 97,5 % en 100 % in de controlegroep) [14]. Deze resultaten moeten evenwel met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd want uit de ervaring met het vaccin Men C blijkt een snel verlies van beschermende antistoffen bij kinderen met sikkelcelanemie na toediening van het geconjugeerd vaccin Men C, vooral bij degene die vóór hun 2de levensjaar voor het eerst gevaccineerd worden [15].
- In de VS rapporteert een studie de respons op het MCV4-vaccin Menactra® (dat in België niet meer verkrijgbaar is) bij 48 patiënten na een allogene transplantatie [16]. Uit de gegevens blijkt een matige respons na een dosis van het vaccin, met respectievelijk 52 %, 30 %, 46 % en 33 % bescherming voor de serogroepen A, C, Y en W-135.

1.4.2 Vaccins tegen meningokok B

Tijdens een klinische studie van fase III kregen kinderen en adolescenten van 2 tot 17 jaar met een complementdeficiëntie (N 40), een asplenie of een disfunctie van de milt (N 107) en gezonde kinderen van dezelfde leeftijd (N 85) 2 dosissen Bexsero® met 2 maand ertussen [17].

Een maand na het vaccinatieschema met 2 dosissen lag het percentage met respons 4 tot 26 % lager in de groep patiënten met complementdeficiëntie in vergelijking met de controlegroep, met uitsluitend een significant verschil voor de antigenen fHbp en NHBA. Dit verschil werd niet opgetekend voor patiënten met asplenie/miltfunctie in vergelijking met de controlegroep. Met betrekking tot de veiligheidsgegevens heeft de studie van M. Torres geen andere of ernstiger bijwerkingen gerapporteerd. Een bewakingsonderzoek in Canada rapporteerde evenwel een toegenomen hemolyse- of anemierisico, in het bijzonder bij patiënten die reeds met eculizumab behandeld worden en die een nieuwe kuur met eculizumab kregen binnen de twee weken na vaccinatie met het 4C Men B [18].

Er zijn gevallen van Men B-infecties gemeld bij patiënten die eculizumab krijgen, ondanks vaccinatie met 4CMenB [19, 20]. Deze gegevens laten zien dat, net zoals na ACWY-vaccin, bij mensen met terminaal-complementdeficiëntie of die met remmers behandeld worden, het infectierisico nog steeds hoog blijft, zelfs na vaccinatie.

Een recente studie evalueerde de respons op 2 dosissen van het vaccin Bexsero®, toegediend aan 40 volwassenen na allogene transplantatie [21]. De meerderheid van de patiënten had vóór de vaccinatie (80 %) hSBA-concentraties < 1:4 voor de 4 antigenen. Het aandeel van patiënten met een concentratie $\geq 1:4$ na 2 dosissen was 57,5 % voor fHbp, 62,5 % voor NadA, 77,5 % voor PorA maar slechts 15 % voor NHBA. In totaal vertoonde 90 % respons voor ten minste één antigeen.

Er zijn geen gegevens inzake immunogeniciteit met het vaccin Trumenba® bij risicopersonen.

1.5 Booster: aanbevelingen van andere landen/regio's

Frankrijk. Voor mensen die lijden aan een tekort van de terminale complementfractie, een anti-complementbehandeling krijgen, een properdinetekort vertonen of lijden aan anatomische of functionele asplenie en bij personen die een transplantatie van hematopoëtische stamcellen ondergingen: vaccinatie is aanbevolen met een tetravalent geconjugerd ACWY-vaccin en met een vaccin tegen serogroep B. Voor deze mensen is een booster met tetravalent geconjugerd ACWY-vaccin en et vaccin tegen serogroep B om de vijf jaar aanbevolen [22]. Vaccinatie tegen invasieve infecties met meningokokken van serogroep B en van de serogroepen A, C, Y, W is eveneens aanbevolen bij personeel van onderzoekslaboratoria dat specifiek op meningokokken werkt (geen vermelding van booster).

Verenigd Koninkrijk. Risicopersonen (complementdeficiëntie, behandeling met eculizumab en asplenie) moeten een vaccinatie tegen de serogroepen B en ACWY krijgen, maar een booster wordt niet vermeld. Laboratoriumpersoneel dat in contact komt met stammen van meningokokken moet eveneens gevaccineerd worden (4CMenB en ACWY), met een booster om de 5 jaar [23].

Verenigde Staten. In 2020 heeft het ACIP zijn jongste aanbevelingen inzake vaccinatie tegen meningokokken gepubliceerd [7].

In vergelijking met de andere risicogroepen:

- ACWY-vaccinatie aanbevolen vanaf twee maand indien asplenie, complementdeficiëntie, behandeling met complementremmer en HIV (+) patiënten, evenals voor blootgestelde microbiologen, mensen die in hyperendemische gebieden verblijven, bij een epidemie, militaire rekruten en studenten eerste jaar universiteit in residentie. Het primovaccinatieschema varieert naar gelang van de leeftijd en de risicofactor, met boosters om de 5 jaar. Een primovaccinatieschema met 2 dosissen is aanbevolen bij mensen met een hoog risico, zoals asplenie of complementdeficiëntie.
- Vaccinatie tegen serogroep B: aanbevolen vanaf 10 jaar voor deze risicogroepen, met booster 1 jaar na de primovaccinatie en vervolgens om de 2 tot 3 jaar.

Spanje. In november 2022 werd een aanpassing van de aanbevelingen van 2018 goedgekeurd, meer bepaald de toediening van een booster tegen serogroep B één jaar na de primovaccinatie en vervolgens om de 5 jaar voor mensen met asplenie, complementdeficiëntie of remmer, na stamceltransplantatie en voor microbiologen [24].

Australië. Booster aanbevolen voor zowel ACWY-vaccin als Men B-vaccin voor mensen die om medische reden risico lopen (complementdeficiëntie, complementremmer, asplenie, HIV, stamceltransplantatie) evenals voor blootgestelde laboratoriumwerknemers [25].

2 Aanbevelingen en vaccinatieschema

2.1 Naar gelang van de onder 1.1 gedefinieerde risicogroepen

a) Leeftijdgebonden

- Primovaccinatie: zie advies 9485 en primovaccinatieschema tabel 1
- Geen booster

b) Gekoppeld aan een medische toestand zoals gedefinieerd onder 1.1.2:

- Primovaccinatie: schema met 2 of 3 dosissen (zie tabel 4)
- Booster:
 - ACWY-vaccin: om de 5 jaar indien risico aanhoudt (eerste booster na 3 jaar indien primovaccinatie vóór de leeftijd van 7 jaar)
 - Vaccin Men B: één boosterdosis van het vaccin Men B één jaar na de primovaccinatie en daarna om de 5 jaar indien het risico aanhoudt
- Bijzondere voorzorgen bij patiënten die een complementremmer nemen:

gezien het hemolysierisico met het vaccin tegen Men B wordt aanbevolen deze patiënten indien mogelijk te vaccineren twee weken vóór de aanvang van de behandeling. Indien dat (wegens hoogdringendheid) niet mogelijk is: de vaccinatie toedienen tegelijk met de eerste dosis van de remmer. Als de behandeling reeds loopt en de patiënt gevaccineerd moet worden: wachten tot de ziekte onder controle is en de concentratie van de remmer in het bloed zo hoog mogelijk is, zijnde op de dag van de infusie. Anderzijds wordt in afwachting van daadwerkelijke vaccinatie aangeraden een antibioprofylaxie toe te dienen. De vaccinatie kan het complement overactiveren en een invasieve infectie kan zich zelfs na vaccinatie voordoen [13,19,20]. Deze patiënten moeten dan ook van zeer nabij gevolgd worden.

Tabel 4: vaccinatie van personen met risico om medische reden

Vaccin	Vereiste minimumleeftijd	Primovaccinatie	Booster indien risico aanhoudt
Nimenrix®	6 weken	kind van 6 weken tot 6 maanden: 2 dosissen met 8 weken ertussen + 1 booster na 12 maanden (min. 8 weken na laatste dosis). kind ouder dan 6 maanden: 1 dosis gevolgd door 2de dosis na de leeftijd van 12 maanden (minstens 2 maanden na laatste dosis)	-indien primovaccinatie vóór leeftijd van 7 jaar: een booster 3 jaar na primovaccinatie en vervolgens om de 5 jaar -indien primovaccinatie ≥ leeftijd van 7 jaar: booster 5 jaar na primovaccinatie en vervolgens om de 5 jaar
Menveo®	2 jaar	Twee dosissen met minstens twee maand ertussen	Idem Nimenrix®
Bexsero®	2 maanden	Zie tabel 1	1 jaar na het einde van de primovaccinatie, vervolgens om de 5 jaar
Trumenba®	10 jaar	2 dosissen toegediend met ten minste 1 maand ertussen, gevolgd door een derde dosis die ten minste 4 maanden na de tweede wordt toegediend	1 jaar na het einde van de primovaccinatie, vervolgens om de 5 jaar

c) Laboratoriumpersoneel:

- primovaccinatie overeenkomstig tabel 1
- booster om de 5 jaar voor Menveo®, Bexsero® en Trumenba® of om de 10 jaar voor Nimenrix® indien risico aanhoudt

d) Reizigers in endemisch gebied of pelgrims van de Hadj/Umrah:

Zie aanbevelingen van het Instituut voor Tropische Geneeskunde [11]

- Men B vaccin niet aanbevolen
- ACWY-vaccins: primovaccinatie zie tabel 1 en booster om de 5 jaar voor Menveo® of, bij pelgrims, voor Nimenrix® of om de 10 jaar (Nimerix® niet-pelgrims) indien de reisgebonden indicatie blijft bestaan. Voor pelgrims: zie website www.wanda.be.

2.2 Bijzondere voorzorgen

- **Splenectomie:** indien mogelijk verdient het de voorkeur de vaccins vóór de splenectomie toe te dienen. Indien niet mogelijk, wachten tot minstens 14 dagen na de splenectomie.
- **Stamceltransplantaties:** de vaccinatie starten 6 maanden na de transplantatie indien geen tegenindicaties [26,27].

V REFERENTIES

1. Hoge Gezondheidsraad. HGR 9125: Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen meningokokken van groep B 2017. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_advies_9125_meningokokken.pdf
2. Hoge Gezondheidsraad. SHC 9158: Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults. 2019. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20200212_shc_9158_ic_and_vaccination_vweb_2.pdf
3. Hoge Gezondheidsraad. HGR 9485: Vaccinatie tegen meningokokken. 2019. <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9485-vaccinatie-tegen-meningokokken>
4. J. E. Figueroa and P. Densen. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*, 1991. **4**(3): p. 359-95. 10.1128/cmr.4.3.359
5. J. Figueroa, J. Andreoni and P. Densen. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res*, 1993. **12**(3): p. 295-311. 10.1007/bf02918259
6. L. A. Lewis and S. Ram. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*, 2014. **5**(1): p. 98-126. 10.4161/viru.26515
7. S. A. Mbaeyi, C. H. Bozio, J. Duffy, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*, 2020. **69**(9): p. 1-41. 10.15585/mmwr.rr6909a1
8. G. Sulis, M. Horn, R. Borrow, et al. A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*, 2022. **40**(26): p. 3647-3654. 10.1016/j.vaccine.2022.04.101
9. EACS. European AIDS Clinical Society. 2023, <https://eacs.sanfordguide.com/prevention-non-infectious-co-morbidities/vaccination>;
10. J. J. Sejvar, D. Johnson, T. Popovic, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol*, 2005. **43**(9): p. 4811-4. 10.1128/jcm.43.9.4811-4814.2005
11. WANDA. Meningococcal disease. 2023, <https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/meningococcal-meningitis>;
12. P. S. Watson and D. P. Turner. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero®: Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*, 2016. **34**(7): p. 875-80. 10.1016/j.vaccine.2015.11.057
13. L. A. McNamara, N. Topaz, X. Wang, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017. **66**(27): p. 734-737. 10.15585/mmwr.mm6627e1
14. N. P. Klein, T. Habanec, P. Kosina, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in splenectomized or hyposplenic children and adolescents: Results of a phase III, open, non-randomized study. *Vaccine*, 2018. **36**(17): p. 2356-2363. 10.1016/j.vaccine.2018.02.085
15. A. R. Souza, C. M. Maruyama, M. A. Sáfadi, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease. *Vaccine*, 2016. **34**(36): p. 4327-34. 10.1016/j.vaccine.2016.06.072
16. M. B. Mahler, Y. Taur, R. Jean, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. **18**(1): p. 145-9. 10.1016/j.bbmt.2011.07.027
17. Martínón-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20174250. *Pediatrics*, 2019. **143**(3). 10.1542/peds.2018-3836

18. Health Canada. Summary Safety Review - SOLIRIS (eculizumab) and BEXSERO (Multicomponent Meningococcal B Vaccine [recombinant, adsorbed]) - Assessing the Potential Risk of Hemolysis and Low Hemoglobin in Patients Treated with Soliris and Vaccinated with Bexsero. 2016. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?linkID=SSR00104>
19. D. Reher, V. Fuhrmann, S. Kluge, et al. A rare case of septic shock due to Neisseria meningitidis serogroup B infection despite prior vaccination in a young adult with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Vaccine*, 2018. **36**(19): p. 2507-2509. 10.1016/j.vaccine.2018.03.087
20. S. R. Parikh, J. Lucidarme, C. Bingham, et al. Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab. *Pediatrics*, 2017. **140**(3). 10.1542/peds.2016-2452
21. Christine Robin, Rabah Redjoul, Aude Terrade, et al. Immunogenicity and safety of the meningococcal B recombinant (4CMenB) vaccine in allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2022. **28**(12): p. 1609-1614. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.06.024>
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Le calendrier des vaccinations. 2023. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
23. Public Health England. The Green Book. Chapter 22: Meningococcal Vaccination. 2022, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1076053/Meningococcal-greenbook-chapter-22_17May2022.pdf;
24. Ministerio De Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Noviembre 2022. 2022, <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/enf-meningococica.htm>.
25. ATAGI. Clinical advice on changes to recommendations dor the use and funding of meningococcal vaccines. 2020. https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/06/atagi-clinical-advice-on-changes-to-recommendations-for-meningococcal-vaccines-from-1-july-2020_0.pdf
26. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016;127(23):2824-2832.
27. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3):309-318

VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College, alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?..](#)).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De permanente werkgroep “Vaccinatie” heeft het advies goedgekeurd. De volgende experts hebben op 12 juli 2023 per e-mail hun goedkeuring gegeven. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **David TUERLINCKX en Steven CALLENS** en het wetenschappelijk secretariaat door Fabrice PETERS en Veerle MERTENS.

BLUMENTAL Sophie	Kindergeneeskunde, Infectiologie	ULB
BOIY Tine	Pédiatrie	UZA
CALLENS Steven	Infectiologie, Interne geneeskunde	UZ Gent
CHATZIS Olga	Kindergeneeskunde, Vaccinologie, Infectiologie	UCL
DAELEMANS Siel	Pediatrie, Pneumologie, Infectiologie	UZ Brussel
DE LOOF Geert	Algemene geneeskunde	BCFI
DESMET Stefanie	Klinische biologie, Microbiologie, Vaccinologie, Pneumologie	KU Leuven
DONDERS Gilbert	Gynaecologie	UZA, RZ Tienen, Femicare, UZ Leuven
FRERE Julie	Kindergeneeskunde, Infectiologie	CHR Citadelle
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, Infectiepreventie, Microbiologie	UZ Gent
MAERTENS Kirsten	Vaccinologie, Maternale Immunisatie	UAntwerpen
MANIEWSKI Ula	Interne geneeskunde, Tropische infectieziekten, Vaccinologie	ITG
PELEMAN Renaat	Infectiologie, Vaccinologie	UZ Gent
ROSSI Camelia	Infectiologie, HIV, Reisgeneeskunde	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pediatrie, Pneumologie, Infectiologie	UZ Gent
SOENTJENS Patrick	Interne geneeskunde, Tropische infectieziekten, Vaccinologie	ITG, Defensie
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie, Vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Interne geneeskunde, Kindergeneeskunde, Infectiologie	CHU TIVOLI

TUERLINCKX David	Kindergeneeskunde, Vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DER LINDEN Dimitri	Pediatrie, Infectiologie	UCL
VAN LAETHEM Yves	Algemene Geneeskunde	ex-CHU Saint-Pierre, ULB
VEKEMAN Veerle	Algemene Geneeskunde	Kind en Gezin

De volgende experts werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

DAEMS Joël	DG geneesmiddelen	RIZIV
DOCHEZ Carine	Coördinator Spearhead Vaccinations	FAGG
THEETEN Heidi	Vaccinologie	VAZG

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de *pool* van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



Volksgezondheid
Veiligheid van de Voedselketen
Leefmilieu