



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9125**

### **Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen meningokokken van groep B**

*In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium recommends on the prevention of serogroup B meningococcal infections for children, adolescents and people at risk.*

*This report aims at providing public authorities with specific recommendations on serogroup B meningococcal vaccination for individual protection.*

Versie gevalideerd op het College van  
Maart - 2017<sup>1</sup>

## **I INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

De Hoge Gezondheidsraad brengt, in het kader van zijn bevoegdheid om de vaccinatiekalender voor België te bepalen, zijn eerste advies uit over de vaccinatie tegen meningokokken groep B (MenB). De komst van het eerste vaccin tegen MenB (Bexsero®) op de Belgische markt is de aanleiding voor dit advies.

Invasieve meningokokkeninfecties kunnen door verschillende serogroepen (hoofdzakelijk A, B, C, W135, X en Y) veroorzaakt worden. In 2015 vertegenwoordigde MenB 68 % (67 gevallen) van alle invasieve meningokokkeninfecties in België. De epidemiologische evolutie van MenB valt moeilijk te voorspellen, hoewel de incidentie sinds 2004 voortdurend daalt (-60 % voor de periode 2003-2015). Kinderen jonger dan 5 jaar en adolescenten (15-19 jaar) vertegenwoordigen respectievelijk 39 % en 13 % van alle gevallen van MenB-infecties. De incidentie per leeftijdsgroep is het hoogst bij zuigelingen jonger dan een jaar en bereikt een piek op 5 maanden, waarna de incidentie daalt tot de leeftijd van 8 tot 10 jaar en een tweede piek kent in de adolescentie. Bij volwassenen is de incidentie laag.

Invasieve meningokokkeninfecties zijn hoofdzakelijk meningitis (50 %) en bacteriëmie (35-40 %). De meest ernstige vorm is purpura fulminans (purpura, shock, diffuse intravasale stolling, ischemie en necrose) die in enkele uren tot de dood kan leiden.

Het sterftecijfer voor meningokokkeninfecties bedraagt ongeveer 10 tot 15 %. Het sterftecijfer gerelateerd aan serogroep B ligt lager en wordt geraamd op 7,4 % in Europa en tussen 3 en 10 % in de wereld.

Tot voor kort was er geen enkel vaccin tegen MenB beschikbaar.

<sup>1</sup> 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 eerste geregistreerde vaccin tegen MenB (Bexsero®), C4MenB, is ontwikkeld volgens de methode van *reverse vaccinology* en bevat 4 eiwitantigenen met een variabele expressie op het oppervlak van MenB. Het vaccin werd op de markt gebracht zonder gegevens over de doeltreffendheid. Uit de studies is gebleken dat het vaccin sterk immunogeen is (bepaald door de bactericide activiteit van het serum) bij zowel zuigelingen als adolescenten, maar naargelang het type antigeen wordt er een relatief groot verlies van de bactericide activiteit van het serum waargenomen. Het Verenigd Koninkrijk is het enige land dat het vaccin Bexsero® in de vaccinatiekalender voor zuigelingen heeft opgenomen (schema 2+1) en de eerste gegevens over de werkzaamheid zijn hoopgevend.

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms<sup>2</sup>

<b>MeSH terms*</b>	<b>Keywords</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Schlüsselwörter</b>
<i>Meningococcal</i>	<i>Meningococcal</i>	Meningokokken	<i>Méningocoques</i>	
<i>Serogroup B</i>	<i>Serogroup B</i>	Serogroep B	<i>Sérogroupe B</i>	
<i>Vaccination</i>	<i>Vaccination</i>	Vaccinatie	<i>Vaccination</i>	
<i>Neisseria Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	
<i>Children</i>	<i>Children</i>	Kinderen	<i>Enfants</i>	
<i>Adolescent</i>	<i>Adolescent</i>	Adolescent	<i>Adolescent</i>	

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>2</sup> De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

## II AANBEVELINGEN

De onderstaande aanbevelingen berusten op de huidige epidemiologische gegevens en houden rekening met de theoretische bescherming van het vaccin, met inbegrip van de beperkte beschermingsduur, de twijfel betreffende de onrechtstreekse bescherming, de gegevens over de theoretische dekkinggraad en bijwerkingen en ook de eerste gegevens over de werkzaamheid uit het Verenigd Koninkrijk. De aanbevelingen zijn onderhevig aan herzieningen in het licht van nieuwe gepubliceerde gegevens over de vaccinefficiëntie en de epidemiologische evolutie in België.

### 1 Aanbevelingen

*1/De Raad is van oordeel dat er onvoldoende argumenten zijn op zowel epidemiologisch vlak als wat betreft de impact van het vaccin om het vaccin routinematig aan te bevelen voor zuigelingen.*

- Niettemin, gezien de bemoedigende gegevens op het gebied van werkzaamheid uit het Verenigd Koninkrijk met het schema 2+1 en gezien de onvoorspelbare epidemiologische wijzigingen, verbindt de Raad zich ertoe om regelmatig zijn standpunt te herzien op basis van de epidemiologische gegevens voor België en de beschikbare gegevens over de vaccineffectiviteit.

*2/Wegens dezelfde redenen en gezien het ontbreken van gegevens over het dragerschap (indirecte bescherming), beveelt de Raad evenmin de systematische vaccinatie van adolescenten aan.*

- De Raad verbindt zich er tevens toe om regelmatig zijn standpunt opnieuw te bekijken in functie van de epidemiologische gegevens en de beschikbare gegevens over de werkzaamheid en het dragerschap en wanneer het vaccin Trumenba® geregistreerd zal zijn.

*3/Op het vlak van individuele bescherming is de Raad van oordeel dat het vaccin aan elke persoon kan worden toegediend vanaf de leeftijd van 2 maanden om hem/haar tegen invasieve MenB-infecties te beschermen.*

- Hiertoe beveelt de Raad aan om bij voorkeur kinderen en adolescenten te vaccineren die tot de twee leeftijdsgroepen met de hoogste incidentie behoren (0 tot 5 jaar en 15 tot 19 jaar).

Wat betreft de vaccinatie van zuigelingen is het belangrijk om de ouders in te lichten over de bijwerkingen, de systematische toediening van paracetamol te overwegen in het geval van primovaccinatie samen met routinevaccins vóór de leeftijd van 1 jaar, de voorkeur te geven aan het schema 2-4-6 maanden en te vermijden dat de toediening van het 4CMenB-vaccin de dekkinggraad van de routinevaccins doet afnemen. Het vaccin kan dus gelijktijdig worden toegediend met de routinevaccins op 8 en 16 weken (hexavalent, geconjugiseerd pneumokokken en rotavirusvaccin) met de profylactische toediening van paracetamol (1<sup>ste</sup> dosis paracetamol van 15 mg/kg tijdens de toediening van het vaccin, gevolgd door 2 dosissen met een tussentijd van 4 tot 6 uur) of alleen op 6 maanden met een booster tussen 12 en 15 maanden. Indien twee vaccins op dezelfde plaats moeten worden toegediend (anterolaterale deel van de dij), moet een afstand van 2,5 cm in acht worden genomen.

Indien de ouders toediening op een apart tijdstip wensen om 3 gelijktijdige injecties te vermijden, wordt bij voorkeur de eerste dosis Bexsero® een week na de routinevaccins toegediend om zo vlug mogelijk de eerste dosis te kunnen geven: in dit geval kan Bexsero® op 9 weken worden toegediend, de volgende dosissen tussen 13 en 15 weken en op 6 maanden, met eveneens een booster tussen 12 en 15 maanden.

Wat betreft de vaccinatie van adolescenten wordt het aanbevolen het vaccin apart toe te dienen, aangezien er geen gegevens over een gelijktijdige toediening zijn.

*4/De Raad beveelt de vaccinatie met het vaccin 4CMenB aan voor personen met een risico op een invasieve meningokokkeninfectie, ongeacht hun leeftijd (maar er zijn geen gegevens over personen ouder dan 50 jaar), om hun bescherming tegen invasieve MenB-infecties te verhogen.*

- Het betreft personen met een anatomische of functionele asplenie (met inbegrip van sikkelcelziekte), een aangeboren of verworven (waaronder een behandeling met Eculizumab) complement deficiëntie of patiënten met een humoraal immuniteitstekort. Bij deze patiënten wordt het vaccin bij voorkeur apart toegediend.

## 2 Vaccinatieschema voor individuele bescherming tegen MenB infecties

Het vaccin Bexsero® moet intramusculair (IM) worden toegediend in een dosis van 0,5 ml.

<u>Leeftijdsgroep (1°dosis)</u>	<u>Primovaccinatie</u>	<u>Interval tussen dosissen</u>	<u>Booster</u>
2 tot 5 maanden	3 dosissen	min 1 maand	12 tot 15 maanden
6 tot 11 maanden	2 dosissen	min 2 maanden	tijdens het 2de levensjaar, een dosis minstens 2 maanden na de laatste dosis van de 1ste vaccinatierreeks
12 tot 23 maanden	2 dosissen	min 2 maanden	een dosis minstens 12 tot 23 maanden na de primovaccinatie
2 tot 5 jaar	2 dosissen	min 2 maanden	
Adolescenten (11 tot 19 jaar)	2 dosissen	min 1 maand	

### Gelijktijdige toediening

Bij zuigelingen kan het Bexsero®-vaccin worden toegediend met vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest (*acellularis pertussis*), *Haemophilus type b*, hepatitis B, geïnactiveerde polio, pneumokokken (Prevenar7®), mazelen, rodehond, bof en waterpokken. Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening met andere vaccins. Uit een studie (Dull et al., 2013) blijkt dat de immunogeniciteit of de reactogeniciteit niet beïnvloed wordt door het C4MenB-vaccin gelijktijdig toe te dienen met het rotavirusvaccin (Rotarix® of Rotateq®). In het Verenigd Koninkrijk wordt het C4MenB-vaccin gelijktijdig toegediend met de eerste dosis van het rotavirusvaccin op de leeftijd van 2 maanden.

In het geval van een gelijktijdige toediening met bovenvermelde vaccins, wordt een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen (zoals koorts, prikkelbaarheid, plaatselijke gevoeligheid). Deze bijwerkingen kunnen voorkomen worden door de profylactische toediening van paracetamol zonder de respons op de antigenen van het C4MenB-vaccin noch die op de antigenen van de routinevaccins (hexavalent en PCV7) te beïnvloeden.

Bij personen met een verhoogd risico op een meningokokkeninfectie wordt het vaccin bij voorkeur apart toegediend.

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening bij adolescenten van het vaccin Bexsero® met andere vaccins.

### Contra-indicaties en voorzorgen

Het vaccin is gecontra-indiceerd bij personen met een allergie voor een van de componenten. Er zijn geen gegevens bij zwangere of lacterende vrouwen, bij zuigelingen onder de 2 maanden, bij volwassenen ouder dan 50 jaar of bij patiënten met chronische pathologieën. Het vaccin is immunogeen gebleken bij individuen met complement deficiëntie of asplenie (lopende klinische studies). Het vaccin is gecontra-indiceerd tijdens een acute infectie-episode.

## **3 Bijwerkingen**

Bij zuigelingen (<2 jaar) zijn de meest voorkomende bijwerkingen: erytheem, gevoeligheid op de injectieplaats, prikkelbaarheid en koorts. De lokale en systemische (koorts) reacties zijn heviger, wanneer het vaccin samen met routinevaccins wordt toegediend.

De profylactische toediening van paracetamol op het ogenblik van de vaccinatie gevolgd door 2 dosissen met een tussentijd van 4-6 u. maakt het mogelijk om de incidentie van koorts en lokale reacties in de 7 dagen na de vaccinatie significant te doen afnemen.

De bijwerkingen die soms voorkomen (1/100 tot 1/1000) zijn: convulsies, eczeem, netelroos (urticaria), koorts (>40 °C) en zelden (1/1000 tot 1/10 000): de ziekte van Kawasaki.

Bij adolescenten zijn de voornaamste bijwerkingen: hoofdpijn (42 % vs. 27 % placebo), spierpijn (myalgie), gevoel van onwelzijn (malaise) (51 % vs. 30 %), pijn op de injectieplaats, maar niet méér koorts dan na placebo.

Voor een volledige beschrijving verwijzen we naar de publieksbijsluiters van het FAGG en naar de algemene gegevens over Bexsero® van het BCFI:

[http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters/)  
<http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11239>.

#### 4 Aanbevelingen voor onderzoek

De voornaamste onderzoeksvragen zijn momenteel:

- Wat is de correlatie tussen de gegevens van vaccin efficaciteit (zodra deze beschikbaar zijn) en de raming van de bescherming gebaseerd op de immunogeniciteit (hSBA-test - *human serum bactericidal antibody assay*) en het *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS);
- Wat is het effect op het nasofaryngeaal dragerschap;
- Wat is de plaats van MATS of hSBA in de follow-up na vaccinatie.

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitters van het domein Vaccinatie en de werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een ad-hoc werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: kindergeneeskunde, volksgezondheid en epidemiologie. De experts 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 experts.

Na goedkeuring van het advies door de ad-hoc werkgroep en door de permanente werkgroep Vaccinaties, werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

## IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen:

BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BRCB	Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek
C4MenB	Multicomponent vaccin tegen meningokokken van groep B
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
fHbp	<i>Factor-H binding protein</i>
GMC	<i>General Medical Council</i>
GMT	<i>Geometric mean titer</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
hSBA	<i>Human serum bactericidal antibody assay</i>
IM	Intramusculair
IMI	Invasieve meningokokkeninfecties
JVCI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
MATS	<i>Meningococcal antigen typing system</i>
MenB	Serogroep B <i>Neisseria meningitidis</i>
MMRV	<i>Measles, Mumps, Rubella and Varicella</i>
MZG	Minimale Ziekenhuisgegevens
NadA	<i>Neisseria adhesin A</i>
NHBA	<i>Neisseria heparin binding antigen</i>
NRC	Nationaal Referentie Centrum
OMV	<i>Outer membrane vesicles</i> - Buitenmembraanvesikels
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid



## 1 De ziekte

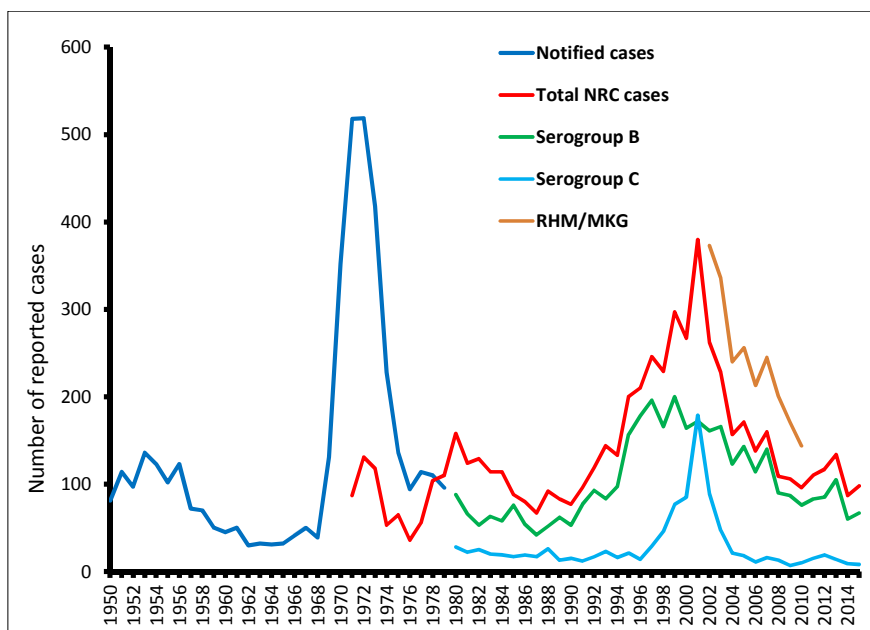
### 1.1 Algemeen

*Neisseria meningitidis* (de meningokok) koloniseert bij de mens de neus-keelholte. Het dragerschap is meestal asymptomatisch en schommelt tussen de 10 en 40 %. Invasieve meningokokkeninfecties (IMI) zijn hoofdzakelijk meningitis (50 %) en bacteriëmie (35-40 %). De meest ernstige vorm is purpura fulminans (purpura, shock, diffuse intravasale stolling, ischemie en necrose) die in enkele uren tot de dood kan leiden. Het sterftcijfer voor meningokokkeninfecties bedraagt ongeveer 10 tot 15 %. Het sterftcijfer is hoger bij adolescenten in geval van coma, hypotensie, leukopenie, trombocytopenie en bacteriëmie zonder meningitis. Het sterftcijfer gerelateerd aan serogroep B ligt lager en wordt geraamd op 7,4 % in Europa en tussen 3 en 10 % in de wereld (Sridhar et al., 2015). Het percentage restletsels bij overlevenden kan 11 tot 19 % bereiken (doofheid, neurologisch restletsel, amputatie van sommige ledematen, concentratiestoornissen, leerproblemen). De overdracht gebeurt via speekseldruppels bij nauwe contacten ofwel “*kissing contacts*”. Epidemieën komen voor op drukke plaatsen (crèches, scholen, hogescholen, universiteiten, kazernes) of bij massa-evenementen. De incubatie bedraagt 1 tot 10 dagen (vaak minder dan 4 dagen). De patiënt is besmettelijk tot 24 uur na de start van de antibiotica-inname. Zoals beschreven in het deel over de epidemiologie worden 2 incidentiepieken waargenomen, bij kinderen jonger dan 1 jaar en bij adolescenten. Het dragerspercentage ligt ook hoger bij adolescenten en jong volwassenen. Het dragerschap, het overdrachtspercentage en de incidentiepiek hangen samen met verschillende sociale en gedragsfactoren (leven in gemeenschap, uitgaan, intieme contacten, delen van dranken, slaapgebrek en roken). Een van de grootste recente epidemieën bij adolescenten brak uit tussen maart en november 2013 in de universiteit van Princeton in de VS. Tijdens deze epidemie werden 8 gevallen van IMI vastgesteld (*attack rate* 134/100 000). Twee personen van de 8 hebben ernstige restletsels (neurocognitieve stoornissen en doofheid). Als een groepsimmunitet (*herd immunity*) kan worden bereikt, zou dit betekenen dat het vaccineren van adolescenten een beschermingsstrategie voor de rest van de populatie zou kunnen inhouden (met inbegrip van jonge kinderen), want adolescenten maken een groot deel uit van het reservoir. We merken echter op dat ingrepen op het vlak van gezondheid ingewikkelder toe te passen zijn bij adolescenten, vooral als er een herhaalinjectie van het vaccin moet worden toegediend (zoals bijvoorbeeld bij het HPV-vaccin - *Human papillomavirus*).

### 1.2 Epidemiologie

Verscheidene serogroepen van *N. meningitidis* kunnen IMI veroorzaken, meestal gaat het om serogroepen A, B, C, W135, X en Y. In België is serogroep B altijd de meest voorkomende serogroep geweest, met uitzondering van een piek van serogroep C in 2001 (Figuur 1).

**Figuur 1: Invasieve meningokokkenziekte in België, 1950-2015, nationale gegevens van het NRC, het federale kennisgevingssysteem en ziekenhuisdatabanken**



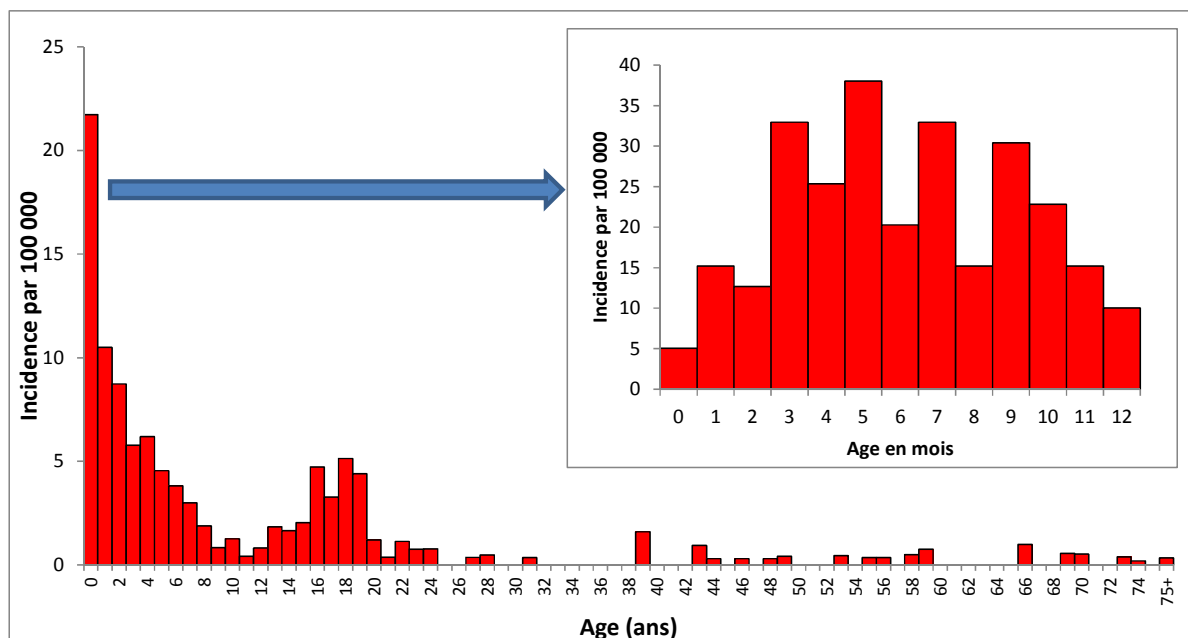
*NRC: Nationaal Referentiecentrum; MZG/MKG: minimale ziekenhuisgegevens/minimale klinische gegevens*

Het Nationaal Referentielaboratorium van het WIV rapporteerde 67 gevallen van serogroep B in 2015 (68 % van alle IMD-gevallen). Na correctie voor onderrapportering werd de incidentie van serogroep B IMD geraamd op 1,0 per 100 000 in 2015.<sup>3</sup> Kinderen jonger dan 5 jaar en adolescenten (15-19 jaar) vertegenwoordigen respectievelijk 39 % en 13 % van alle serogroep B-gevallen. De incidentie per leeftijd is het hoogst bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, met een piek rond 5 maanden, en daalt daarna tot de leeftijd van 8-10 jaar; een nieuwe piek wordt waargenomen bij adolescenten (Figuur 2). Bij volwassenen ouder dan 20 jaar is de incidentie laag.

De incidentie van serogroep B vertoont doorheen de afgelopen decennia grote schommelingen (Figuur 1). Sinds 2004 is er een geleidelijke en duidelijke afname van de incidentie van serogroep B (-60 % over de periode 2003-2015) bij alle leeftijdsgroepen in heel België en ook in de rest van Europa (ref ECDC). De factoren die deze daling beïnvloeden zijn nog onbekend. We weten dus niet hoe serogroep B verder zal evolueren en of dankzij vaccinatie tegen serogroep B het aantal gevallen zou blijven dalen.

<sup>3</sup> In 2010 bedroeg de onderrapporteringsgraad 60 %, gebaseerd op het koppelen van de databanken van het WIV aan die van de MKG. *Bulletin d'information Méningococcies, Centre national de référence des méningocoques en KCE report 231.*

**Figuur 2: Incidentie van serogroep B-gevallen per leeftijdsjaar, 2009-2010 (KCE, 2014)**



De letaliteit (*case fatality rate*) voor serogroep B-ziekte wordt op 5,4 % geraamd (2004-10) voor alle leeftijden. Bij kinderen jonger dan 5 jaar bedraagt ze ongeveer 4 % en ze is het hoogst bij ouderen (13 % voor personen  $\geq 65$  jaar). Overlevenden hebben 10-20 % kans op het ontwikkelen van restletsels, de meest voorkomende zijn gehoorverlies, littekenvorming en/of necrose, amputatie, epilepsie of toevallen en nierfalen. Andere restletsels zijn onder andere neurologische gevolgen zoals spraak- en communicatiebeperkingen en psychische stoornissen (Viner et al., 2012).

In Frankrijk staat de meningokok (78 % MenB) op dit ogenblik op de derde plaats als kiem die verantwoordelijk is voor neonatale meningitis, na de *S. agalactiae* en *E. Coli* (Bilal et al., 2016).

In het algemeen kent serogroep B-ziekte een minder ernstig verloop dan serogroep C-ziekte en treft ze jongere kinderen. De letaliteit voor serogroep C in België (15,6 %) lag in de periode 2004-2010 veel hoger dan die voor serogroep B en serogroep C veroorzaakte doorgaans ernstiger restletsels (Erickson et al., 1998; Healy et al., 2002).

### 1.3 Dragerschap en overdracht

Meestal gebeurt de overdracht van de meningokok via asymptomatisch dragerschap van *N. meningitidis*. Na enkele dagen kan dragerschap kan bij een aantal personen leiden tot een invasieve ziekte (De Wals et al., 1981). Het verband tussen het dragerschap en de ziekte is echter zeer complex (Trotter et al., 2006).

Terwijl de incidentie van de ziekte het hoogst is bij jonge kinderen, is de prevalentie van dragerschap in deze groep laag (<5%), maar hoger bij adolescenten en jonge volwassenen, met pieken tot 20 à 30 % in deze leeftijdsgroepen (Christensen et al., 2010).

De belangrijkste risicofactoren voor meningokokkenoverdracht zijn cafébezoek, uitgaan (Honish et al., 2008; Harrison et al., 2008), roken en zich op drukke plaatsen begeven (McCall et al., 2004).

#### 1.4 Belang voor de volksgezondheid

Ondanks de relatief lage incidentie wordt meningokokkenziekte beschouwd als een prioriteit op het vlak van volksgezondheid omwille van de mortaliteit, ernst en het epidemisch potentieel van de infectie. De meeste IMI treden sporadisch op, maar een aantal zijn secundair aan een ander geval, in België geraamd op 4,4 % tijdens een hoge incidentieperiode (1971-76) (De Wals et al., 1981). De preventie van deze secundaire gevallen bestaat meestal uit antibioticaprofylaxe bij de nauwe contacten, dit om het nasofaryngeaal dragerschap uit te roeien. Dit vergt het opsporen van contacten en het beoordelen van elk type contact. IMD is ook een bron van publieke bezorgdheid, aangezien jonge kinderen kunnen sterven en clusters van meningokokkenziekte in bijvoorbeeld scholen grote angst veroorzaken.

#### 1.5 Aandeel van serogroep B-ziekte dat voorkomen kan worden door 4CMenB

Het aantal Belgische gevallen dat door 4CMenB voorkomen kan worden, is nog steeds onbekend. Het aandeel stammen dat minstens een van de vier 4CMenB-antigenen tot expressie brengt en het aantal antigenen dat tot expressie wordt gebracht, kan met de huidige beschikbare technologie niet bepaald worden. Het meningokokantigeen typeringssysteem (MATS) werd ontwikkeld door de fabrikant om te bepalen of een isolaat wordt aangevallen door 4CMenB opgewekte antistoffen (Vogel et al., 2012). De beschikbaarheid van MATS wordt echter door de vaccinproducent bepaald en is in Europa beperkt tot enkele laboratoria.

Sinds november 2016 kunnen Belgische stammen niet met MATS getest worden. Enkel één 4CMenB antigeen, PorA P1.4 wordt routinematig beoordeeld door het NRC. Het aandeel van B-stammen dat dit antigeen bevat werd in 2014 op 23 % geraamd, maar dit aandeel vertoonde de afgelopen 20 jaar grote schommelingen en is in dalende lijn sinds 1997 toen het nog 59 % van de B-stammen vertegenwoordigde (WIV 2014 en KCE). De MATS distributie in de naburige landen varieerde in 2007-08 tussen 73 %, in Engeland en Wales, en 85 % in Frankrijk, en varieerde per leeftijd (Tabel 1) (Vogel et al., 2013). Latere studies gebaseerd op het SBA-correlaat van bescherming hebben gesuggereerd dat MATS de werkelijke dekking van 4CMenB-stammen onderschat (Abad et al., 2015; Frosi et al., 2013).

**Tabel 1: Voorspelde stamdekking in Europese landen in 2007-08 volgens MATS (Vogel et al., 2013)**

Landen	Aantal geteste stammen	% stammen gedekt door MATS	95 % CI
Engeland en Wales	535	73 %	57-87 %
Frankrijk	200	85 %	69-93 %
Duitsland	222	82 %	69-92 %
EU gemiddelde*	1011	78 %	63-90 %

\*gepoolde schattingen gebaseerd op geteste stammen uit Engeland en Wales, Frankrijk, Duitsland, Italië en Noorwegen.

## 2 De vaccins

In België zijn er op dit ogenblik twee types conjugaatvaccins (op basis van kapselpolysacchariden) beschikbaar tegen meningokokken: het monovalente conjugaatvaccin tegen meningokokken van groep C en het gecombineerde conjugaatvaccin tegen meningokokken van groep A, C, W en Y.

Het enige vaccin dat bij het EMA (*European Medicines Agency*) geregistreerd is (2013, leeftijd  $\geq 2$  maanden) tegen meningokokken van groep B is een vaccin verkregen door *reverse vaccinology* dat 4 antigenen van meningokok B bevat (C4MenB; Bexsero®-GSK).

De registratie van een tweede vaccin (Trumenba®-Pfizer) is op dit ogenblik lopende bij het EMA: dit vaccin is samengesteld uit twee antigeenvarianten (AO5 en B01), recombinanten van het factor H-bindend eiwit (fHBP, *factor H-binding protein*). Het vaccin zal geregistreerd worden voor de preventie van invasieve MenB-infecties bij personen van 10 tot 40 jaar. Tot op heden zijn er enkel immunogeniciteitsstudies bij adolescenten beschikbaar. Er zullen geen gegevens over de effectiviteit of over het nasofaryngeaal dragerschap beschikbaar zijn, voordat het op de markt wordt gebracht.

### 2.1 Vaccintype

Het C4MenB-vaccin bevat 4 antigenen van de buitenwand van meningokok B: *Neisseria adhesine A* (NadA) van groep 1 (variant 3.1), factor H-bindend eiwit (fHbp) variant 1.1, *Neisseria heparin binding antigen* (NHBA) variant 2 en een buitenmembraanvesikel (OMV) verkregen uit een epidemische stam (New Zealand NZ98/254-PorA variant 1.4).

### 2.2 Effectiviteit

Gezien de zeer lage incidentie kon er geen enkele gerandomiseerde gecontroleerde studie worden uitgevoerd en zijn er dus geen effectiviteitsgegevens beschikbaar. Niettemin vertoonde een vaccin gebaseerd op een van de componenten van C4MenB (OMV) een effectiviteit van 73 % tijdens een epidemie in Nieuw-Zeeland (Holst et al., 2013). De potentiële effectiviteit van het vaccin en de theoretische dekking van het vaccin zijn gebaseerd op immunogeniciteitsgegevens en op een kwantitatieve en kwalitatieve ELISA-test (*meningococcal antigen typing system*: MATS) die de expressie van de vaccinantigenen (fHBP, NHBA en Nad A) kwantificeert in combinatie met de capaciteit van de vaccinale antistoffen om deze eiwitantigenen op het oppervlak van de MenB-stammen te herkennen. Het is belangrijk om de effectiviteitsgegevens van het C4MenB-vaccin uit het Verenigd Koninkrijk op te volgen waar het vaccin sinds 01 juli 2015 in de vaccinatiekalender voor zuigelingen is opgenomen.

De eerste gegevens die 10 maanden na de introductie verkregen werden tonen een zeer goede dekking (95,5 % voor 1 dosis en 88,6 % voor twee dosissen) met een vaccineffectiviteit van 82,9 % (IC 24,1-95,2) tegen alle MenB-types voor een schema met 2 dosissen (Parikh et al., 2016). De effectiviteit bedraagt slechts 22 % na de 1ste dosis. De studie rapporteert een daling van 50 % van het aantal gevallen onder de in aanmerking komende cohorte ten opzichte van de prevaccinale periode. De resultaten over de bijwerkingen zullen later gepubliceerd worden.

Anderzijds werd in respons op een epidemische situatie Bexsero® toegediend aan studenten van 3 universiteiten in de VS en in een regio van Quebec.

### 2.3 Immunogeniciteit

De immuunrespons is geëvalueerd op basis van de bactericide activiteit van het serum tegen bepaalde stammen (*human serum bactericidal antibody assay*: hSBA). Een hSBA-titer  $\geq 1/4$  wordt als beschermend beschouwd (Andrews et al., 2014). Op basis van hetzelfde criterium van beschermingsdrempel werd het conjugaatvaccin tegen meningokokken van groep C toegediend in het Verenigd Koninkrijk in 1999 zonder voorafgaande gegevens van effectiviteit. Pas nadien werd een correlatie aangetoond tussen de beschermingsdrempel bepaald door SBA en de effectiviteit van het vaccin (Andrews et al., 2003). De potentiële effectiviteit wordt bepaald op basis van het percentage gevaccineerde personen met een hSBA-waarde  $\geq 1/4$ . Bepaalde studies baseren zich op  $\geq 1/5$ . Om het volume van de bloedafname bij zuigelingen te beperken is de test enkel gericht op bepaalde stammen: 44/76-SL voor fHbp, 5/99 voor NadA, NZ98/254 voor PorA en M10713 voor NHBA; elke stam brengt slechts één van de 4 antigeenvarianten tot expressie, behalve NZ98/254 die ook een NHBA homoloog tot expressie brengt. Stam M10713 is onlangs pas opgenomen in de immunogeniciteitsanalyses en de respons tegen NHBA is dus niet terug te vinden in de eerste studies. Er moet voorzichtig omgesprongen worden met het extrapoleren van immunogeniciteitsgegevens als voorspellende waarde voor de potentiële effectiviteit van het vaccin binnen een gegeven populatie. De test is immers gebaseerd op menselijk serum dat bijvoorbeeld geschikt is voor een specifieke stam, maar niet voor een andere. Om de vaccineffectiviteit te extrapoleren moet de verdeling van antigeenvarianten in een gegeven populatie (gelijkaardigheid ten opzichte van de varianten aanwezig in het vaccin) en het expressieniveau, dat variabel is, gekend zijn. Echter, het is dit laatste dat de bactericide werking bepaalt, terwijl voor de registratie stammen met een hyperexpressie (kwantiteit en niveau) gebruikt werden.

Een tweede criterium dat in de immunogeniciteitsstudies geëvalueerd wordt, is de beschermingsduur. Gezien de zeer korte periode tussen het verwerven van de meningokok en de ontwikkeling van een invasieve infectie is de persistentie van de circulerende beschermende antistoffen waarschijnlijk belangrijker dan het immunologisch geheugen als determinant voor de bescherming.

De studies die de immuunrespons en de beschermingsduur beoordelen zijn hieronder opgenomen.

### 2.3.1 Gegevens over de immunogeniciteit en de duur van de bactericide activiteit bij zuigelingen

#### **// Vaccinatieschema op 2-4-6 versus 2-3-4 maanden (Gossger et al., 2012) en follow-up met booster op 12, 18 of 24 maanden en naïeve groep gevaccineerd op 12,18 of 24 maanden (Snape et al., 2016)**

Gerandomiseerde studie (1885 kinderen): C4MenB op 2-4-6 maanden met routine (PCV7 en hexavalent) versus routine apart (op 3-5-7) versus versneld schema 2-3-4 maanden met routine versus alleen routine (controlegroep). Er is dus geen groep 2-3-4 zonder routine. Tabel 2 geeft het percentage zuigelingen weer met hSBA-titer  $\geq 1/5$ , bepaald 1 maand na de 3<sup>de</sup> dosis.

**Tabel 2:** Percentage gevaccineerde kinderen met titer  $\geq 1/5$  één maand na de laatste dosis

Toedieningsschema	fHbp	NadA	PorA
2-4-6 alleen	$\geq 99$	$\geq 99$	86
2-4-6 + routine	$\geq 99$	$\geq 99$	79
2-3-4 + routine	$\geq 99$	$\geq 99$	81,7

Het percentage van zuigelingen dat het beschermingsniveau bereikt, wordt weinig beïnvloed door het schema, maar de antistofwaarden voor fHbp, NadA en PorA (hSBA GMT) liggen hoger bij kinderen gevaccineerd met alleen C4MenB dan bij kinderen bij wie op hetzelfde ogenblik de routinevaccins werden toegediend. De betekenis op lange termijn van deze hogere antistofwaarden is onbekend. De met ELISA gemeten antistofrespons ten opzichte van NHBA is ook hoger in de aparte groep (4342 U/ml) versus de routinegroep (3211U/ml indien 2-3-4 of 3332 U/ml indien 2-4-6).

Wat betreft de respons op het routinevaccin, merkt men een mindere respons op tegen pertactin (-4 %) en serotype 6B (-5 %) met het versnelde schema (2-3-4 + routine) versus de controlegroep.

In de follow-up studie (1481 kinderen) kregen de met C4MenB primogevaccineerde kinderen een booster op 12, 18 of 24 maanden versus een controlegroep van vaccin-naïeve kinderen die 2 dosissen C4MenB kregen op respectievelijk 12-14 maanden, 18-20 maanden en 24-26 maanden (tabel 2a,2b,2c). De hSBA-titer werd bepaald juist voor de 1ste toediening en 1 maand na elke toediening met in deze follow-up studie ook de bepaling van hSBA versus NHBA (enkel groep 2-3-4 en de controlegroep).

**Tabel 2a:** Percentage gevaccineerde kinderen met titer  $\geq 1/5$  en booster op 12 maanden

Toedieningsschema	fHbp	NadA	PorA	NHBA
<b>2-4-6 (alleen) -12 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	99	99	86	
12 m pre B	85	99	35	
1 m > B	100	100	96	
<b>2-4-6 (+ routine) -12 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	99	99	80	
12 m pre B	73	96	20	
1 m > B	97	100	95	
<b>2-3-4 (+ routine) -12 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	100	99	78	36
12 m pre B	57	96	18	26
1 m > B	100	100	97	76
<b>12-14 maanden</b>				
Baseline 12 maanden	13	1	1	20
> 1ste dosis	90	95	41	11
> 2de dosis	100	100	99	

**Tabel 2b:** Percentage gevaccineerde kinderen met titer  $\geq 1/5$  en booster op 18 maanden

Toedieningsschema	fHbp	NadA	PorA	NHBA
<b>2-4-6 (alleen) -18 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	100	100	93	
18 m pre B	41	96	13	
1 m > B	99	100	86	
<b>2-4-6 (+routine) -18 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	99	100	76	
18 m pre B	28	97	8	
1 m > B	100	100	77	
<b>2-3-4 (+routine) -18 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	100	100	84	42
18 m pre B	20	94	2	26
1 m > B	98	100	80	74
<b>18-20</b>				
Baseline 18 maanden	2	4	0	26
> 1ste dosis	88	98	33	31
> 2de dosis	100	98	93	86



**Tabel 2c:** Percentage gevaccineerde kinderen met titer  $\geq 1/5$  en booster op 24 maanden

Toedieningsschema	fHbp	NadA	PorA	NHBA
<b>2-4-6 (alleen) - 24 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	100	100	89	
24 m pre B	22	94	8	
1 m > B	100	100	89	
<b>2-4-6 (+routine)- 24 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	100	100	78	
24 m pre B	13	86	7	
1 m > B	100	100	84	
<b>2-3-4 (+routine)- 24 maanden</b>				
1 m > laatste dosis	98	100	81	25
24 m pre B	15	82	13	32
1 m > B	100	100	96	95
<b>24-26</b>				
Baseline 24 maanden	4	2	2	14
> 1ste dosis	88	91	27	31
> 2de dosis	100	100	91	81

Volgens de auteurs is er geen verschil op de leeftijd van 12 maanden in prebooster op het vlak van verlies van bactericide activiteit en respons op de booster tussen de primogevaccineerde groep op 2-3-4 maanden of 4-5-6 maanden. Het verlies van activiteit op 12 maanden tekent zich duidelijk af voor antigeen PorA ten opzichte van NHBA, de analyse werd enkel gemaakt voor groep 2-3-4: de gemeten respons 1 maand na de derde dosis bedraagt 36 % en daalt tot 26 % in prebooster.

Als de booster later wordt toegediend (op 18 of 24 maanden) is de respons op de booster nog altijd uitstekend voor de 4 antigenen, maar het percentage kinderen met een nog steeds beschermend preboosterniveau daalt sterk voor de antigenen fHbp en PorA, wat het belang aantoont om de booster niet te lang uit te stellen.

Deze studie toont ook dat voor kinderen die vanaf de leeftijd van 12 maanden voor het eerst gevaccineerd worden, twee dosissen nodig zijn.

### **II/ Vaccinatieschema 2-3-4 en 12 maanden (Prymula et al., 2014)**

Gecontroleerde gerandomiseerde studie C4MenB op 2-3-4 maanden en booster op 12 maanden met routine (hexavalent en PCV7)  $\pm$  paracetamolprofylaxe (n=184 en 188) versus controlegroep gevaccineerd met MenC (n=186).

Tabel 3 geeft het percentage weer van deelnemers met hSBA  $\geq 1/5$ , 1 maand na de 3de dosis, op 12 maanden voor de booster en 1 maand na de booster.

**Tabel 3:** Percentage gevaccineerde kinderen met titer  $\geq 1/5$ 

C4MenB 2-3-4 maanden en 12 maanden	fHbp	NadA	PorA
> 3de dosis	100	99	75 (+ para) -78 (zonder para)
prebooster 12 M	50-53	97-100	11-12
> booster	100	100	88-89
<b>Gr MenC: C4MenB op 12 M</b>			
> 1ste dosis	85	93	23

Uit deze studie blijkt dat de profylactische toediening van paracetamol geen effect heeft op de respons op C4MenB, noch een significant effect op de respons op de routinevaccins. Op 12 maanden merkt men een verlies van de bactericide activiteit vooral tegen PorA en fHbp met een uitstekende boosterrespons.

### III/ Vaccinatieschema 2-4-6-12 maanden en langetermijn opvolging (24 maanden) (Vesikari et al., 2013; Vesikari et al., 2015)

In beide studies worden drie groepen van gevaccineerde kinderen geanalyseerd.

Groep I: C4MenB- of MenC-vaccin op 2-4-6 (n=2481) met routine (PCV7 en hexa), daarna booster op 12 maanden (n=1.555) ± MMRV en laatste titer 12 maanden na de booster.

Groep II: kinderen van 12 maanden die niet eerder met C4MenB gevaccineerd werden: 2 dosissen van C4MenB met 2 maanden tussentijd (IIa=13-15 maanden alleen met MMRV op 12 maanden (n=286) of IIb=12-14 maanden met MMRV op 12 maanden (n=116) en booster op 12 maanden na de laatste dosis met een laatste titer 1 maand na de booster.

Groep III: kinderen van 24 maanden die niet met C4MenB gevaccineerd werden (n=116): 2 dosissen van C4MenB (24-26 maanden).

Tabel 4 geeft het percentage zuigelingen weer met hSBA  $\geq 1/5$ .

**Tabel 4:** Percentage gevaccineerde kinderen met titer  $\geq 1/5$ .

<b>GR I: 2-4-6 en -12 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
Baseline 2 maanden	3	4,3	1,2	33
> 3de dosis	100	100	84	84
prebooster 12 M	81	99	22	63
> booster	100	100	95	97
12 maanden > booster	62	97	17	36
<b>GR II: 12 maanden</b>				
Baseline 12 maanden	4,2	1,5	0,8	18
Post 2 dosissen	100	100	100 (IIa)-96 (IIb)	
12 m > laatste dosis IIa	75	97	18	39
12 m > laatste dosis IIb	56	94	6	28
1 m > booster	100	100	100	98 tot 100
6 m na booster	99	100	73-82	92-94
<b>GR III: 24 maanden</b>				
> 2 dosissen	98-100			
6 maanden > 2de dosis	93	96	18	

Uit deze gegevens blijkt dat de zuigelingen gevaccineerd op 2,4,6 maanden (groep I) een uitstekende respons hebben 1 maand na de 3de dosis (84 % tot 100 % beschermende hSBA volgens het antigeen), maar op 12 maanden wordt een aanzienlijke daling waargenomen van de bactericide activiteit ten opzichte van het antigeen PorA (22 %) en in mindere mate tegen NHBA (63 %). De boosterrespons is daarentegen uitstekend voor de 4 antigenen ( $\geq 95$  % beschermende hSBA), ongeacht of de booster alleen of samen met MMRV wordt toegediend. Een jaar na de booster wordt opnieuw een daling van de bactericide activiteit waargenomen voor 3 antigenen (PorA 17 %; NHBA 36 % en fHbp 62 %).

Voor de op 12 maanden gevaccineerde kinderen zonder primovaccinatie (groep II), wordt na de 2de dosis een uitstekende respons waargenomen (ongeacht of het vaccin alleen of met MMRV wordt toegediend) en zoals in groep I daalt de bactericide activiteit 12 maanden na de 2de dosis, vooral tegen PorA en NHBA. Als het C4MenB-vaccin gelijktijdig wordt toegediend met MMRV, is er een grotere daling voor fHbp.

Tot slot tonen de gegevens voor kinderen die op tweejarige leeftijd gevaccineerd werden ook een zeer goede respons na 2 dosissen met een aanzienlijk verlies van bactericide activiteit voor PorA na 6 maanden.

#### **IV/ Vaccinatieschema 2,4,6, booster op 12 en 40 maanden, opvolging 60 maanden (Findlow et al., 2010; Snape et al., 2013; Mc Quaid et al., 2015)**

In deze 3 studies worden 4 patiëntengroepen geanalyseerd.

Groep I: vaccin C4MenB op 2,4,6 maanden (n=48) en booster op 12 maanden met routine (pentavalent, PCV en MenC), daarna booster op 40 maanden (n=19) en laatste hSBA-titer op 60 maanden (n=16).

Groep II: vaccin C4MenB op 12 maanden (1 dosis) (n=24) en booster op 40 en 42 maanden (n=8) en laatste hSBA-titer op 60 maanden (n=6).

Groep III: vaccin C4MenB (2 dosissen) op 40 en 42 maanden (n=43) en laatste hSBA-titer op 60 maanden (n=29).

Groep IV: vaccin C4MenB (2 dosissen) op 60-62 maanden (n=46) met hSBA-titer 1 maand na de 2de dosis.

Tabel 5 geeft het percentage gevaccineerde kinderen weer met hSBA-titer  $\geq 1/4$  (uitgevoerd geïncubeerd, hetzij 1 maand na de laatste dosis, hetzij in prebooster of postbooster).

**Tabel 5:** Percentage gevaccineerde kinderen met hSBA  $\geq 1/4$

<b>Gr I: 2-4-6 en booster op 12 en 40 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
baseline	11	14	9	
> 2de dosis	95	100	74	
> 3de dosis	87	95	85	
prebooster 12 M	63	89	34	
> booster	100	96	93	
prebooster 40 M	65	76	41	67
postbooster 40 M	100	100	89	94
60 M	44	88	69	88
<b>Gr II: 12-40-42 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
baseline	18	0	0	
> 1ste dosis	73	73	18	
prebooster 40 M	38	0	0	25
post 1ste booster 40 M	100	100	100	86
post 2de booster 40 M	100	100	100	100
60 M (GMC)	80 (13)	100 (210)	80 (11)	100 (25)
<b>Gr III: 40-42 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
baseline	63	3	0	68
> 1ste dosis	89	76	65	76
> 2de dosis	100	100	94	89
60 M (GMC)	71 (12)	100 (44)	31 (2,42)	81 (8,52)
<b>Gr IV: 60-62 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
baseline	33	2	2	83
> 2de dosis (GMC)	92 (34)	100 (875)	100 (29)	42 (42)

Uit de analyse van groep I blijkt dat er geen verschil is in responspercentage na de 2de dosis op 4 maanden versus na de 3de dosis op 6 maanden. Zoals in de studie van Vesikari (Vesikari et al., 2013) is er op 12 maanden in prebooster een grote daling van de bactericide activiteit, vooral tegen PorA (34 %) en fHbp (63 %) met een uitstekende respons op de booster van 12 maanden en 40 maanden. Op 40 maanden neemt men een daling waar van de bactericide activiteit tegen de 3 antigenen fHbp, NadA en PorA (41 tot 76 %).

Voor de kinderen gevaccineerd op 12 maanden is de respons op 1 dosis minder groot (zowel in % hSBA  $\geq 1/4$  als in antistofgehalte GMC) dan die bereikt na de booster bij zuigelingen die de primovaccinatie kregen (anamnestisch-effect). Het schema 1 dosis op 12 maanden gaat gepaard met een belangrijke daling van de bactericide activiteit op 40 maanden.

De geïncubeerde op 40 en 60 maanden niet-gevaccineerde kinderen hebben een uitstekende respons op 2 dosissen. Het is interessant om vast te stellen dat bij de kinderen van 40 maanden het percentage met beschermende hSBA ten opzichte van fHbp en NHBA gelijkaardig is aan dat van groep 1 in prebooster van 40 maanden, wat wijst op een natuurlijke immuniteitsverwerving ten opzichte van prevalentie, maar minder virulente stammen.

**V/ Vaccinatieschema 6,8,12 maanden en booster op 40 maanden (Snape et al., 2010; Snape et al., 2013)**

Het C4MenB-vaccin werd toegediend op 6, 8 en 12 maanden (n=57) met op 12 maanden een gelijktijdige toediening met het gecombineerd vaccin HiB en MenC. Een deel van de kinderen werd gevolgd op 40 maanden (n=37) met een booster en hSBA-titer pre- en postbooster (groep I) en vergeleken met een niet-gevaccineerde controlegroep van dezelfde leeftijd die 2 dosissen met een tussentijd van 2 maanden kreeg (groep II).

Tabel 6 geeft het percentage hSBA  $\geq 1/4$  weer in beide groepen.

**Tabel 6:** Percentage gevaccineerde kinderen met hSBA  $\geq 1/4$

<b>Gr I: 6-8-12-40 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
baseline	29	0	0	
> 2de dosis	100	100	95	
> 3de dosis (13 M)	100	100	96	
prebooster 40 M	36	100	14	79
> booster	100	100	93	93
<b>Gr II: 40-42 maanden</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
baseline	3	10	0	53
> 1ste dosis	72	87	23	62
> 2de dosis	100	100	90	72

De gegevens tonen, zoals in de studie van Findlow (Findlow et al., 2010, tabel 5), dat bij zuigelingen het schema van 2 dosissen vóór 1 jaar zeer immunogeen is en dat er op 40 maanden een groot verlies optreedt van de bescherming tegen fHbp en PorA. De studie toont ook dat een dosis op 40 maanden niet voldoende immunogeen is.

Tabel 7 geeft op basis van alle bovenvermelde studies de persistentie van immunogeniciteit (hSBA) weer volgens het schema van primovaccinatie bij zuigelingen. In de studie van Snape (Snape et al., 2016) werden de routinevaccins gelijktijdig met het C4MenB-vaccin toegediend. Alle titers zijn prebooster of gemeten na enige tijd na de laatste dosis.

**Tabel 7:** Beschermingspercentage bepaald door hSBA in prebooster of na enige tijd na de laatste dosis

<b>Schema C4MenB</b>	<b>Referentie</b>	<b>Leeftijd (maanden) hSBA-titer</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>	<b>NHBA</b>
<b>2-4-6-12</b>	Snape 2016	12	73	96	20	
<b>2-3-4-12</b>		12	57	96	18	26
<b>2-4-6-18</b>		18	28	97	8	
<b>2-3-4-18</b>		18	20	94	2	26
<b>2-4-6-24</b>		24	13	86	7	
<b>2-3-4-24</b>		24	15	82	13	32
<b>2-3-4-12</b>	Prymula 2014	12	50-53	97-100	11-12	
<b>2-4-6-12</b>	Vésikari 2015	12	81	99	22	63
		24	62	97	17	36
<b>2-4-6-12</b>	Findlow 2010 en Snape 2013	12	63	89	34	
		40	65	76	41	67
<b>6-8-12</b>	Snape 2013	40 m	36	100	14	79
<b>13-15</b>	Vésikari 2015	27	75	97	18	39
<b>12-14 met MMRV op 12</b>		26	56	94	6	28
<b>12</b>	McQuaid 2015	40 m	38	0	0	25

### 2.3.2 Conclusie over de immunogeniciteit bij zuigelingen

#### **Schema 2+1 versus 3+1**

De studie van Findlow (2-4-6-12, tabel 4) toont dat een maand na de tweede dosis 74 tot 100 % van de deelnemers een beschermende hSBA-titer voor 3 Ag (fHbp, NadA en PorA) hebben en de studie van Snape 2010 (6-8-12, tabel 5) toont een respons van 95 tot 100 % 1 maand na de 2de dosis ten opzichte van dezelfde drie antigenen. Het schema 6-8 maanden is minder interessant, want het is minder doeltreffend om bescherming te bieden tegen de eerste incidentiepiek van MenB (<6 maanden). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de bactericide activiteit (hSBA) op 12 maanden of later voor het schema met 2 dosissen (2-4 maanden). In het Verenigd Koninkrijk heeft het *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) het C4MenB-vaccin geïntroduceerd met een schema 2+1 (2-4 maanden en booster op 12 maanden). Het zal dan ook interessant zijn om hun gegevens te kunnen bekijken over de doeltreffendheid van dit schema. Op dit ogenblik is het vaccin geregistreerd voor een schema met 3 dosissen, met een primovaccinatie tussen 2 tot 5 maanden en een booster tussen 12 en 15 maanden, of met 2 dosissen, primovaccinatie tussen 6 tot 11 maanden en booster tijdens het tweede levensjaar en minimum 2 maanden na de 2<sup>de</sup> dosis.

#### **Schema 2-3-4 maanden of 2-4-6 maanden**

De enige studie die het schema 2-3-4 maanden vergelijkt met 2-4-6 maanden is die van Gossger (2012) en Snape (2016) (tabel 1 en tabel 6): in deze studie wordt in de groep van 2-3-4 maanden het C4MenB-vaccin samen met de routinevaccins gegeven, terwijl in de groep 2-4-6 maanden het samen of zonder de routinevaccins wordt gegeven. Volgens de auteurs is er op de leeftijd van 12 maanden in prebooster geen verschil in bactericide activiteit en boosterrespons tussen de op 2-3-4 of 2-4-6 maanden primogevaccineerde groep voor de 3 antigenen fHbp, NadA en PorA.

Wat betreft NHBA, komen de vergelijkende gegevens uit twee verschillende studies. De respons en de persistentie van de bactericide activiteit lijkt minder goed in groep 2-3-4 (Snape et al., 2016) versus 2-4-6 maanden (Vésikari et al., 2015) en bedraagt na de 3<sup>de</sup> dosis in prebooster respectievelijk 36 % en 26 % versus 84 % en 63 %.

#### **Beschermingsduur (bactericide activiteit) zie tabel 7**

Voor de primovaccinatie van de zuigeling, ongeacht het schema 2-3-4 maanden of 2-4-6 maanden, merkt men een verlies op van de bactericide activiteit op 12 maanden (prebooster) ten opzichte van vooral antigeen PorA, gevolgd door fHBP, terwijl de bactericide activiteit ten opzichte van NadA in alle studies constant en hoog blijft. Voor antigeen NHBA zijn er weinig gegevens beschikbaar, maar op 12 maanden wordt er een groter verlies van de bactericide activiteit waargenomen met het schema 2-3-4 maanden (26 %, Snape et al., 2016) versus 2-4-6 maanden (63 %, Vésikari et al., 2015). Er zijn geen follow-up gegevens beschikbaar voor het schema 2+1 op 12 maanden. In alle studies wordt een uitstekende respons waargenomen na de toediening van een booster, ongeacht het schema van primovaccinatie of de boosterleeftijd (vanaf 12 maanden). De studie van Snape (2016) toont tot slot het belang aan om de booster op 12 maanden toe te dienen, gezien een nog duidelijkere afname van de bactericide activiteit op 18 en 24 maanden voor fHbp en PorA (tabel 7).

Voor de vaccin-naïeve kinderen gevaccineerd op 12 maanden is de respons op 1 dosis minder groot (zowel in % hSBA als in antistofgehalte GMC) dan die verkregen na de booster bij zuigelingen die de primovaccinatie gekregen hadden (anamnestisch-effect). Het schema 1 dosis op 12 maanden gaat gepaard met een belangrijke daling van de bactericide activiteit op 40 maanden.

Deze gegevens verklaren waarom een schema van twee dosissen (tussentijd van minstens 2 maanden) moet worden toegepast in het geval van primovaccinatie vanaf 12 maanden.

Voor de vaccin-naïeve kinderen gevaccineerd op 12 maanden volgens een schema van 2 dosissen, wordt 12 maanden na de 2de dosis voor 3 antigenen (niet voor NadA) een afname van de bactericide activiteit waargenomen en als het vaccin samen met MMRV wordt gegeven, is er een grotere afname ten opzichte van fHbp (56 % vs. 75 %, Vésikari et al., 2015). Dit stelt een gelijktijdige toediening met het MMRV in vraag, in het geval van een primovaccinatie vanaf de leeftijd van 12 maanden.

### ***Gelijktijdige toediening***

Op het vlak van immunogeniciteit is er geen inferioriteit vastgesteld, indien toegediend met difterie, tetanus, acellulaire pertussis, Hib, hepatitis B, geïnactiveerde polio, PCV7, mazelen, rodehond, bof en waterpokken. Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening met andere vaccins. Uit een studie (Dull et al., 2013) blijkt dat de immunogeniciteit of de reactogeniciteit niet beïnvloed wordt door de gelijktijdige toediening van het C4MenB-vaccin met het rotavirusvaccin (Rotarix® of Rotateq®). In het Verenigd Koninkrijk wordt het C4MenB-vaccin gelijktijdig toegediend met de eerste dosis van het rotavirusvaccin op de leeftijd van 2 maanden.

In de studie van Goosger en Snape (tabel 2) worden in het algemeen lagere Ac-waarden (GMT) vastgesteld voor de antigenen van C4MenB als het C4MenB-vaccin wordt toegediend met de routinevaccins dan wanneer het alleen wordt toegediend, maar de betekenis op lange termijn van deze lagere waarde is onbekend.

In het geval van een gelijktijdige toediening met bovenvermelde vaccins, wordt een hogere frequentie van bijwerkingen (zie 2.3) zoals koorts, prikkelbaarheid en plaatselijke gevoeligheid waargenomen. Deze bijwerkingen kunnen voorkomen worden door de profylactische toediening van paracetamol zonder de respons op de antigenen van het C4MenB-vaccin of de routinevaccins (hexavalent en PCV7) te beïnvloeden.

#### *2.3.3 Immunogeniciteitsgegevens en beschermingsduur van de adolescent (≥11 jaar)*

In een eerste studie werd het responspercentage (hSBA  $\geq 1/4$ ) bij adolescenten (11 tot 17 jaar; n=1631) bepaald die 1, 2 of 3 dosissen van het C4MenB-vaccin kregen (Santolaya et al., 2012). De adolescenten kregen 1 dosis of 2 dosissen (3 groepen met 1, 2 of 6 maanden tussentijd) of 3 dosissen (3 groepen: 0-1-2 of 0-1-6 of 0-2-6 maanden). Uit deze studie blijkt dat na 1 dosis 92 tot 96 % beschermende titers had voor antigenen fHbp, NadA of PorA versus  $\geq 99$  % bij 2 of 3 dosissen, ongeacht het schema. Na 6 maanden bedroegen de beschermende waarden tegen de 3 antigenen 91 tot 100 %, bij een schema van 2 of 3 dosissen versus 37 tot 76 % bij 1 dosis. Een controle van de antistoffen werd uitgevoerd bij een deel van de gevaccineerde adolescenten (n= 666) 18-24 maanden na de laatste dosis (Santolaya et al., 2013). Een hSBA-titer  $\geq 1/4$  voor de 3 antigenen werd aangetroffen bij 42 %, indien 1 dosis, 64 % indien 2 dosissen en 75 % indien 3 dosissen. Een titer  $\geq 1/4$  voor de 2 antigenen werd aangetroffen bij 60 %, indien 1 dosis, 85 % indien 2 dosissen en 92 % indien 3 dosissen. Tabel 8 geeft het percentage gevaccineerden weer met hSBA  $\geq 1/4$ .



**Tabel 8:** Percentage gevaccineerde kinderen met hSBA  $\geq 1/4$

<b>1 dosis</b>	<b>fHbp</b>	<b>NadA</b>	<b>PorA</b>
baseline	42	33	300
1 M > dosis	93	93	93
18-24 M > dosis	73	68	62
<b>2 dosissen</b>			
baseline	35	27	27
1 M > laatste dosis	100	100	100
18-24 M > laatste dosis	82	94	77
<b>3 dosissen</b>			
baseline	40	30	28
1 M > laatste dosis	100	100	99
18-24 M > laatste dosis	86	97	90

In Groot-Brittannië werden gelijkaardige gegevens verkregen 1 maand na 2 dosissen bij adolescenten van 18-24 jaar (respons  $\geq 99$  % voor fHbp, NadA en PorA) (Read et al., 2014) en ook bij adolescenten van 11-17 jaar in Canada en Australië (Perret et al., 2014).

Tot besluit wordt bij adolescenten ( $\geq 11$  jaar) een schema van 2 dosissen aanbevolen met een tussentijd van 1 tot 6 maanden.

## 2.4 Bijwerkingen

Bij zuigelingen (<2 jaar) zijn de meest voorkomende bijwerkingen: erytheem, gevoeligheid op de injectieplaats, prikkelbaarheid en koorts. Koorts ( $\geq 38$  °C) wordt waargenomen bij 26 tot 41 % van de zuigelingen, indien alleen C4MenB wordt toegediend (gelijkaardige frequentie in de controlegroep met alleen routinevaccins) versus 51 tot 61 % ( $\geq 38$  °C) en 65 % ( $\geq 38,5$  °C), indien het wordt toegediend met routinevaccins (Goosger et al., 2012; Vesikari et al., 2013). De lokale reacties zijn eveneens heviger, indien het vaccin samen met de routinevaccins wordt toegediend.

De profylactische toediening van paracetamol op het ogenblik van de vaccinatie en daarop volgend 2 dosissen met een tussentijd van 4-6 u. maakt het mogelijk om de incidentie van koorts en lokale reacties in de 7 dagen na de vaccinatie significant te doen afnemen: 70 % van de gevaccineerde zuigelingen vertoonden minstens een piektemperatuur van  $\geq 38,5$  ° in de 3 volgende dagen in groep C4MenB (+routine) versus 39 % groep C4MenB (+routine) + paracetamol (Prymula et al., 2014). Het JCVI (VK) beveelt daarom de systematische toediening van paracetamol aan op het ogenblik van de injectie en 4 tot 6 uren na de gegeven dosissen op 2 en 4 maanden.

De bijwerkingen die soms voorkomen (1/100 tot 1/1000) zijn: stuip trekkingen, eczeem, netelroos (urticaria), koorts ( $>40$  °C) en zelden (1/1000 tot 1/10 000): de ziekte van Kawasaki.

Bij adolescenten zijn de voornaamste bijwerkingen: hoofdpijn (42 % vs. 27 % placebo, Santolaya et al., 2012), spierpijn (myalgie), gevoel van onwelzijn (malaise) (51 % vs. 30 %), pijn op de injectieplaats, maar geen grotere systemische reactie dan bij het placebo.

In het Canadese toezichtsprogramma werd er melding gemaakt van koorts in de 7 dagen na vaccinatie bij 11 % van de gevaccineerde kinderen. De incidentie van koorts lag hoger bij kinderen jonger dan 2 jaar (14-15 %), dan bij kinderen van 2 tot 4 jaar (12 %) en kinderen ouder dan 5 jaar (6-8 %) (De Serres et al., 2014). De profylactische toediening van paracetamol is doeltreffend gebleken om deze frequente bijwerking te doen afnemen zonder de respons op de antigenen van het C4MenB-vaccin of de routinevaccins (hexavalent en PCV7) te beïnvloeden.

De tolerantie van het vaccin en de bijwerkingen zijn tijdens de prelicentie van het vaccin gedocumenteerd en tijdens de epidemieën op de Amerikaanse campussen in 2013. De meest voorkomende klacht was de lokale reactie op de injectieplaats bij 86 % van de personen versus 60 % in de placebogroep. Wat betreft de systemische reacties had 51 % van de gevaccineerde personen een gevoel van "malaise" tegenover 30 % in de placebogroep. Koorts werd zelden gerapporteerd (0-2 %) (Nolan et al., 2015). Tijdens de epidemie van Princeton werd de vaccinatie aanbevolen bij 5772 personen, waarvan 5502 (95 %) de eerste dosis van het vaccin kregen toegediend en 5139 (89 %) ook de tweede dosis. De frequentie van ernstige bijwerkingen werd geschat op 2/1000 gevaccineerden na de eerste dosis en 0,2/1000 na de tweede dosis, maar tussen de ernstige bijwerkingen en het vaccin kon er geen oorzakelijk verband worden aangetoond (Patel et al., 2014).

In drie studies met een controlegroep werd het optreden van ernstige bijwerkingen gemonitord voor een periode van 6 maanden na de vaccinatie bij 2716 personen die minstens 1 dosis gekregen hadden. Vijf bijwerkingen hielden eventueel verband met het vaccin. De frequentie van ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar met de controlegroep (Folaranmi et al., 2015).

## V REFERENTIES

Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vázquez JA. A Large Portion of Meningococcal Antigen Typing System-Negative Meningococcal Strains from Spain Is Killed by Sera from Adolescents and Infants Immunized with 4CMenB. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI* 2015; 22(4): 357-60.

Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10(5):780-6.

Andrews SM, Pollard AJ. A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*: dealing with uncertainty. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):426-34.

Bilal A, Taha MK, Caeymaex L, Cohen R, Levy C, Durrmeyer X et al. Neonatal Meningococcal Meningitis In France From 2001 To 2013. *Pediatric Infectious Disease Journal:* 2016; 35 (11): 1270–1272.

Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2010; 10(12): 853-61.

De Serres G, Gariépy MC, Billard MN, Rouleau . Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: “An Interim Safety Surveillance Report. Institut national de santé publique Quebec 2014”

De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981; 3, Supplement 1(0): 53-61.

Dull P, Bai X, Bazaz R, et al. Serum bactericidal antibody levels following quadrivalent conjugate (MenACWY-CRM) or serogroup B (4CMenB) meningococcal vaccines in a Phase 3 study to evaluate the effect of vaccination on pharyngeal carriage of *N. meningitidis* in young adults. *Meningitis and Septicaemia in Children and Adults 2013*, London, England, UK (2013)

Erickson L, De Wals P. Complications and Sequelae of Meningococcal Disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26(5): 1159-64.

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(10):1127-37.

Folaranmi, Rubin, Martin, Patel, MacNeil, et al. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged  $\geq 10$  Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2015; 64(22):608-612.

Frosi G, Biolchi A, Sapio ML, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013; 31(43): 4968-74.

Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N 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(6):573-82.

Harrison LH, Kreiner CJ, Shutt KA, et al. Risk factors for meningococcal disease in students in grades 9-12. *The Pediatric infectious disease journal* 2008; 27(3): 193-9.

Healy CM, Butler KM, Smith EOB, et al. Influence of Serogroup on the Presentation, Course, and Outcome of Invasive Meningococcal Disease in Children in the Republic of Ireland, 1995–2000. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34(10): 1323-30.

Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Næss LM, Aaberge IS et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(6):1241-53.

Honish L, Soskolne CL, Senthilselvan A, Houston S. Modifiable risk factors for invasive meningococcal disease during an Edmonton, Alberta outbreak, 1999-2002. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 2008; 99(1): 46-51.

McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. *Internal medicine journal* 2004; 34(8): 464-8.

Nolan T, O’Ryan M, Wassil J, Abitbol V, Dull P et al. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine*. 2015;33(36):4437-45.

Patel et al. Advisory Committee on immunization Practices (ACIP), february 2014

Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015;33(39):5217-24.

Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014;384(9960):2123-3.

Santolaya M, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.

Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A et al., Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11):2304-10.

Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(4):e113-23.

Sridhar S, Greenwood B, Head C, Plotkin SA, Sáfaci MA, Saha S. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(11):1334-46.

Thiry N, Agnew E, Christensen H, Devriese S, Dubois C, Hanquet G et al. Een quadrivalent vaccin tegen group B meningokokken: een kosten-effectiviteitsanalyse. *KCE Reports 231A*

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiology and infection* 2006; 134(3): 556-66.

Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015;33(32):3850-8.

Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P et al., Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35.

Viner RM, Booy R, Johnson H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 774-83.

Vogel U, Stefanelli P, Vazquez J, Taha M-K, Claus H, Donnelly J. The use of vaccine antigen characterization, for example by MATS, to guide the introduction of meningococcus B vaccines. *Vaccine* 2012; 30, Supplement 2(0): B73-B7.

Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; (0).

## VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

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

Al de experten 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 volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **David TUERLINCKX** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

<b>BERTRAND Sophie</b>	Epidemiologie	WIV
<b>HANQUET Germaine</b>	Epidemiologie	KCE
<b>MATTHEUS Wesley</b>	Epidemiologie	WIV
<b>TUERLINCKX David</b>	Pediatrie en vaccinologie	CHU UCL Namen
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Pediatrie	UCL
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Infectiologie	ULB

De permanente werkgroep Vaccinatie heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

<b>BEUTELS Philippe</b>	Gezondheidseconomie	UAntwerpen
<b>DE SCHUTTER Iris</b>	Pediatrie	UZ Brussel
<b>FLAMAING Johan</b>	Geriatric	KULeuven
<b>GOETGHEBUER Tessa</b>	Infectiologie	ULB
<b>LEURIDAN Eike</b>	Vaccinologie	UAntwerpen
<b>MALFROOT Anne</b>	Pediatrie, infectiologie	UZ Brussel
<b>MANIEWSKI Ula</b>	Tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG
<b>MICHIELS Barbara</b>	Huisarts	UAntwerpen
<b>PEETERMANS Willy</b>	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	UZ Leuven
<b>PELEMAN Renaat</b>	Infectiologie en vaccinologie	UZ Gent
<b>SABBE Martine</b>	Epidemiologie	WIV
<b>SCHELSTRAETE Petra</b>	Pediatrie, pneumologie en vaccinologieinfectiologie	UZ Gent
<b>SOENTJENS Patrick</b>	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Epidemiologie en vaccinologie	ULB
<b>THEETEN Heidi</b>	Vaccinologie	UAntwerpen
<b>THIRY Nancy</b>	Gezondheidseconomie	KCE
<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie en vaccinologie	UAntwerpen
<b>VAN HERCK KOEN</b>	Epidemiologie, vaccinologie	UGent

<b>VANDERMEULEN Corinne</b>	Vaccinologie	KULeuven
<b>VERGISON Anne</b>	Pediatrie, infectiologie, vaccinologie	ULB
<b>WAETERLOOS Geneviève</b>	Biologische standaardisatie	WIV
<b>WUILLAUME Françoise</b>	Epidemiologie	WIV

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

NEELS Pieter

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

BERTHELIS Nele	FAGG
BOELAERT Kristel	Kind en Gezin
BRASSEUR Daniel	FAGG
CHEVALIER Pierre	RIZIV
DAEMS Joël	RIZIV
REYNDERS Daniel	FOD VVVL
TOP Geert	ZG
TREMERIE Jean-Marie	GGC

## VII BIJLAGE

### Bijlage 1: Fiche

Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen meningokokken van groep B

#### Inleiding

De Hoge Gezondheidsraad brengt, in het kader van zijn bevoegdheid om de vaccinatiekalender voor België te bepalen, aanbevelingen uit inzake de vaccinatie tegen meningokokken van groep B.

De registratie en de komst van het eerste vaccin tegen meningokokken van groep B op de Belgische markt hebben tot dit nieuwe advies geleid. Tot op heden waren immers enkel conjugaatvaccins tegen meningokokken van groep C of gecombineerde conjugaatvaccins tegen meningokokken van groep A-C-Y-W135 beschikbaar.

Naar aanleiding van de introductie van het conjugaatvaccin tegen groep C in de vaccinatiekalender voor zuigelingen, vertegenwoordigen de meningokokken van groep B de belangrijkste serogroep die verantwoordelijk is voor invasieve meningokokkenziektes met een piek op 5 maanden en in de adolescentie. De incidentie van de ziekte is op dit ogenblik heel laag en de mortaliteit wordt alle leeftijden samengenomen op 5,4 % geschat.

#### Epidemiologie

Invasieve meningokokkeninfecties kunnen door verschillende serogroepen worden veroorzaakt (hoofdzakelijk A, B, C, W135, X en Y). In 2015 vertegenwoordigde MenB 68 % (67 gevallen) van alle invasieve meningokokkeninfecties in België. Na correctie voor onderrapportering wordt voor 2015 de incidentie van invasieve meningokokkeninfecties van groep B op 1 per 100 000 geraamd. De epidemiologische evolutie van MenB valt moeilijk te voorspellen, hoewel de incidentie sinds 2004 voortdurend daalt (-60 % voor de periode 2003-2015). Kinderen jonger dan 5 jaar en adolescenten (15-19 jaar) vertegenwoordigen respectievelijk 39 % en 13 % van alle gevallen van MenB-infecties. De incidentie per leeftijdsgroep is het hoogst bij zuigelingen jonger dan een jaar (piek op 5 maanden) en daalt daarna tot de leeftijd van 8 tot 10 jaar en kent een tweede piek in de adolescentie. Bij volwassenen is de incidentie laag.

De mortaliteit wordt alle leeftijden samengenomen op 5,4 % geschat en 10 tot 20 % van de overlevenden vertonen restletsels. De overdracht gebeurt via een asymptomatisch dragerschap. Het dragerschap is het hoogst bij adolescenten en jonge volwassenen (tot 20 à 30 %).

#### Het vaccin

Het Bexsero® vaccin is verkregen via *reverse vaccinology* en bevat 4 antigenen van de buitenwand van meningokok B: *Neisseria adhesine A* (NadA) van groep 1 (variant 3.1), factor H-bindend eiwit (fHbp) variant 1.1, *Neisseria heparin binding antigen* (NHBA) variant 2 en een buitenmembraanvesikel (OMV) verkregen uit een epidemische stam (New Zealand NZ98/254-PorA variant 1.4). Het vaccin is geregistreerd op basis van de immunogeniciteitsgegevens voor de preventie van invasieve meningokokkenziektes van groep B bij alle personen vanaf 2 maanden (geen gegevens voor volwassenen ouder dan 50 jaar). Het vaccin is in staat om zowel bij zuigelingen als adolescenten de productie van beschermende antistoffen op te wekken tegen de 4 antigenen die het bevat. Uit de follow-up studies blijkt een groot of minder groot verlies van deze beschermende antistoffen naargelang het type antigeen.



Het vaccin zou in theorie gemiddeld 78 % van de stammen moeten dekken die in Europa worden aangetroffen. Het is moeilijk om de dekkinggraad in België te voorspellen, want de Belgische stammen zijn nog niet geanalyseerd. Het Verenigd Koninkrijk heeft in 2015 als eerste land het vaccin in het vaccinatieschema voor zuigelingen opgenomen. De eerste gegevens tonen 10 maanden na de introductie een bemoedigende vaccineffectiviteit van 83 %.

Bij zuigelingen kan het Bexsero®-vaccin worden toegediend met vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest (*acellulaire pertussis*), *Haemophilus type b*, hepatitis B, geïnactiveerde polio, pneumokokken (Prevenar7®), mazelen, rodehond, bof en waterpokken. Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening met andere vaccins.

In het geval van een gelijktijdige toediening met bovenvermelde vaccins, wordt een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen (zoals koorts, prikkelbaarheid, plaatselijke gevoeligheid). Deze bijwerkingen kunnen voorkomen worden door de profylactische toediening van paracetamol zonder de respons op de antigenen van het C4MenB-vaccin noch die op de antigenen van de routinevaccins (hexavalent en PCV7) te beïnvloeden.

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening bij adolescenten van het vaccin Bexsero® met andere vaccins.

### **Aanbevelingen en vaccinatieschema**

De aanbevelingen berusten op de huidige epidemiologische gegevens en houden rekening met de theoretische bescherming van het vaccin, met inbegrip van de beperkte beschermingsduur, de twijfel betreffende de onrechtstreekse bescherming, de gegevens over de theoretische dekkinggraad en bijwerkingen en ook de eerste gegevens over de werkzaamheid uit het VK. De aanbevelingen zijn onderhevig aan herzieningen in het licht van nieuwe gepubliceerde gegevens over de vaccinefficaciteit en de epidemiologische evolutie.

#### Algemene aanbevelingen

- *Het vaccin wordt op dit ogenblik niet aanbevolen als routinevaccin voor de systematische vaccinatie van zuigelingen of adolescenten.*
- *Op het vlak van individuele bescherming kan het vaccin aan elke persoon worden toegediend vanaf de leeftijd van 2 maanden om hem/haar tegen invasieve MenB-infecties te beschermen.*

Hiertoe beveelt de Raad aan om bij voorkeur kinderen en adolescenten te vaccineren die tot de twee leeftijdsgroepen met de hoogste incidentie behoren (0 tot 5 jaar en 15 tot 19 jaar).

*Wat betreft de vaccinatie van zuigelingen* is het belangrijk om de ouders in te lichten over de bijwerkingen, de systematische toediening van paracetamol te overwegen in het geval van primovaccinatie samen met routinevaccins vóór de leeftijd van 1 jaar, de voorkeur te geven aan het schema 2-4-6 maanden en te vermijden dat de toediening van het 4CMenB-vaccin de dekkinggraad van de routinevaccins doet afnemen.

Wat betreft de vaccinatie van adolescenten wordt het aanbevolen het vaccin apart toe te dienen, aangezien er geen gegevens over een gelijktijdige toediening zijn.

- *Het vaccin wordt aanbevolen voor personen met een risico op een invasieve meningokokkeninfectie, ongeacht hun leeftijd (maar er zijn geen gegevens over personen ouder dan 50 jaar). Het betreft personen met een anatomische of functionele asplenie (met inbegrip van sikkelcelziekte), een aangeboren of verworven (waaronder een behandeling met Eculizumab) complement deficiëntie of patiënten met een humoraal immuniteitstekort. Bij deze patiënten wordt het vaccin bij voorkeur apart toegediend.*

De Raad verbindt zich ertoe om regelmatig zijn standpunt te herzien op basis van de epidemiologische gegevens voor België en de beschikbare gegevens over de vaccineffaciteit.

### Vaccinatieschema

Het vaccin Bexsero® moet intramusculair (IM) worden toegediend in een dosis van 0,5 ml.

<u>Leeftijdsgroep (1°dosis)</u>	<u>Primovaccinatie</u>	<u>Interval tussen dosissen</u>	<u>Booster</u>
2 tot 5 maanden <sup>a</sup>	3 dosissen	min 1 maand	12 tot 15 maanden
6 tot 11 maanden <sup>a</sup>	2 dosissen	min 2 maanden	tijdens het 2de levensjaar, een dosis minstens 2 maanden na de laatste dosis van de 1ste vaccinatierreeks
12 tot 23 maanden	2 dosissen	min 2 maanden	een dosis minstens 12 tot 23 maanden na de primovaccinatie
2 tot 5 jaar	2 dosissen	min 2 maanden	
Adolescenten (11 tot 19 jaar)	2 dosissen	min 1 maand	

<sup>a</sup>Het vaccin kan dus gelijktijdig worden toegediend met de routinevaccins op 2 en 4 maanden (hexavalent, geconjugerd pneumokokken- en rotavirusvaccin) met de profylactische toediening van paracetamol (1ste dosis paracetamol van 15 mg/kg tijdens de toediening van het vaccin, gevolgd door 2 dosissen met een tussentijd van 4 tot 6 uur) of alleen op 6 maanden met een booster tussen 12 en 15 maanden.

Als twee vaccins op dezelfde plaats moeten worden toegediend (anterolaterale deel van de dij), moet een afstand van 2,5 cm in acht worden genomen.

Als de ouders een aparte toediening wensen om 3 injecties te vermijden, wordt bij voorkeur de eerste dosis Bexsero® een week na de routinevaccins toegediend om zo vlug mogelijk de eerste dosis te kunnen geven: in dit geval kan Bexsero® op 9 weken worden toegediend, de volgende dosissen tussen 13 en 15 weken en op 6 maanden met eveneens een booster tussen 12 en 15 maanden.

## Bijwerkingen

Bij zuigelingen (<2 jaar) zijn de meest voorkomende bijwerkingen: erytheem, gevoeligheid op de injectieplaats, prikkelbaarheid en koorts. De lokale en systemische (koorts) reacties zijn heviger, wanneer het vaccin samen met routinevaccins wordt toegediend.

De profylactische toediening van paracetamol op het ogenblik van de vaccinatie gevolgd door 2 dosissen met een tussentijd van 4-6 u maakt het mogelijk om de incidentie van koorts en lokale reacties in de 7 dagen na de vaccinatie significant te doen afnemen.

De bijwerkingen die soms voorkomen (1/100 tot 1/1000) zijn: convulsies, eczeem, netelroos (urticaria), koorts (>40 °C) en zelden (1/1000 tot 1/10 000): de ziekte van Kawasaki.

Bij adolescenten zijn de voornaamste bijwerkingen: hoofdpijn (42 % vs. 27 % placebo), spierpijn (myalgie), gevoel van onwelzijn (malaise) (51 % vs. 30 %), pijn op de injectieplaats, maar niet méér koorts dan na placebo.

## 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 40 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](http://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](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).