

# Vaccinatie tegen meningokokken

Aan: de staatssecretaris van de Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2018/28, Den Haag 19 december 2018

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>01 Inleiding</b>	<b>7</b>	<b>03 Vaccinatie tegen meningokokken C en W</b>	<b>19</b>
1.1 Aanleiding	8	3.1 Vaccins tegen MenC en MenW	20
1.2 Adviesaanvraag	8	3.2 Werkzaamheid MenACWY-vaccins	21
1.3 Werkwijze	9	3.3 Effectiviteit tegen MenC en MenW	23
1.4 Leeswijzer	9	3.4 Veiligheid MenACWY-vaccins	26
<b>02 Ziekteelast</b>	<b>11</b>	3.5 Aanvaardbaarheid vaccinatie tegen MenC en MenW	27
2.1 De meningokok	12	3.6 Kosteneffectiviteit vaccinatie tegen MenC en MenW	28
2.2 Ziekteverschijnselen	12	3.7 Vaccinatie tegen MenC en MenW in Europa	29
2.3 Sterfte en restletsel	13	3.8 Conclusie	29
2.4 Dragerschap en verspreiding	14	<b>04 Vaccinatie tegen meningokokken B</b>	<b>31</b>
2.5 Risicofactoren en risicogroepen	14	4.1 Vaccins tegen MenB	32
2.6 Diagnostiek en behandeling	14	4.2 Werkzaamheid MenB-vaccins	32
2.7 Aantal ziektegevallen	15	4.3 Effectiviteit tegen MenB	34
2.8 Conclusie	18	4.4 Veiligheid MenB-vaccins	36
		4.5 Aanvaardbaarheid vaccinatie tegen MenB	37
		4.6 Kosteneffectiviteit vaccinatie tegen MenB	38
		4.7 Vaccinatie tegen MenB in Europa	39
		4.8 Conclusie	39



<b>05 Advies</b>	<b>40</b>
5.1 Advies over vaccinatie tegen MenC en MenW	41
5.2 Advies over vaccinatie tegen MenB	43
5.3 Implementatieaspecten	44
<b>Literatuur</b>	<b>46</b>
<b>Bijlage</b>	<b>59</b>
A Beoordelingskader	60



# samenvatting

Meningokokkenziekte is een ernstige infectieziekte die hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging kan veroorzaken. Zonder behandeling leidt de ziekte vrijwel altijd tot de dood. Bij een derde van de patiënten leidt de ziekte tot levenslange restverschijnselen zoals schade aan gehoor en zicht of amputatie van ledematen. Op verzoek van de staatssecretaris van VWS heeft de Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad beoordeeld of het huidige vaccinatieprogramma tegen meningokokkenziekte in het rijksvaccinatieprogramma (RVP) moet worden aangepast. De commissie adviseert om vaccinatie van kinderen van 14 maanden tegen meningokokken C en W te behouden en om vaccinatie van kinderen van 14 jaar tegen meningokokken C en W – een in 2018 ingevoerde noodmaatregel voor een periode van twee jaar – permanent toe te voegen aan het RVP. Ten aanzien van meningokokken B adviseert de commissie om vaccinatie vooralsnog

niet in het RVP op te nemen en vaccinatie te heroverwegen als er meer gegevens beschikbaar zijn over de effectiviteit van vaccinatie.

## Ziektelast meningokokken

Meningokokkenziekte wordt veroorzaakt door een bacterie: de meningokok. Er zijn verschillende typen (serogroepen) meningokokken. In Nederland worden mensen vooral ziek van serogroepen B en W.

Vaccinatie van kinderen van 14 maanden tegen meningokokken C (MenC) is naar aanleiding van een uitbraak begin deze eeuw opgenomen in het RVP (sinds 2002). Destijds is ook eenmalig aan alle kinderen van 12 maanden tot en met 18 jaar MenC-vaccinatie aangeboden. Mede daardoor veroorzaakt MenC momenteel jaarlijks minder dan tien ziektegevallen. Om de ziektelast laag te houden zou vaccinatie van adolescenten overwogen moeten worden,

omdat dit tot groepsbescherming kan leiden aangezien dragerschap en verspreiding in deze groep het hoogst is.

Het aantal ziektegevallen veroorzaakt door meningokokken W (MenW) nam in de afgelopen jaren toe, van 50 in 2016 naar 80 in 2017 en 62 in de eerste helft van 2018. Verhoudingsgewijs worden de meeste ziektegevallen gezien onder kinderen jonger dan 2 jaar (7 in 2017) en adolescenten van 14 tot en met 24 jaar (20 in 2017). Ook onder volwassenen vanaf 45 jaar zijn er relatief veel ziektegevallen (44 in 2017). Gegeven de ernst van de ziekte geeft dit aanleiding om vaccinatie voor deze drie groepen te overwegen.

Meningokokken B (MenB) veroorzaakte de afgelopen jaren zo'n 80 ziektegevallen per jaar. Er zijn relatief veel ziektegevallen onder kinderen jonger dan 2 jaar (20 in 2017) en adolescenten van 14 tot en met 24 jaar (26 in 2017). Gegeven de ernst van de ziekte geeft dit aanleiding om



vaccinatie voor deze twee groepen te overwegen.

### **Vaccinatie tegen meningokokken C en W**

Er zijn twee combinatievaccins tegen MenC en MenW beschikbaar, die ook tegen serogroepen A en Y beschermen (MenACWY-vaccins). Vaccinatie met een vaccin tegen alleen MenC is eerder zeer effectief gebleken in het verminderen van het aantal MenC-ziektegevallen, zowel onder kinderen die gevaccineerd waren als onder kinderen die nog niet gevaccineerd waren. Dat is een sterke aanwijzing dat vaccinatie tegen MenC leidt tot groepsbescherming en dit effect wordt ook bij MenACWY-vaccins verwacht. Over de effectiviteit van vaccinatie tegen MenW is nog niet veel kennis. In het Verenigd Koninkrijk is recent adolescentenvaccinatie tegen MenW opgenomen in het nationale vaccinatieprogramma, en is een inhaalcampagne uitgevoerd. De voorheen snelle stijging van het aantal MenW ziektegevallen lijkt daarvoor gestagneerd. Het is aannemelijk dat vaccinatie behalve tot directe bescherming ook leidt

tot groepsbescherming tegen MenW, maar de onzekerheid over de omvang van dit effect is nog groot. De MenACWY-vaccins zijn veilig en worden goed verdragen; de bijwerkingen zijn mild. De commissie beschouwt de nut-risicoverhouding van MenACWY-vaccinatie als gunstig: vaccinatie is aanvaardbaar voor alle leeftijdsgroepen. De kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen MenW zal naar verwachting enigszins hoger uitvallen dan de vaak gehanteerde referentiewaarde van €20.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY). Voor vaccinatie tegen MenC is het berekenen van kosteneffectiviteit niet aan de orde. Het doel is immers niet het verminderen van de ziektelast, maar het behoud van groepsbescherming.

#### *Vaccinatie kinderen van 14 maanden tegen MenC en MenW in RVP behouden*

De commissie adviseert om vaccinatie van kinderen van 14 maanden tegen MenC en MenW met een MenACWY-vaccin in het RVP te behouden, in ieder geval zolang de uitbraak van MenW standhoudt. De vaccinatie voldoet aan de

criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties, met uitzondering van het doelmatigheidscriterium. Dit is voor de commissie geen reden om af te zien van een positief oordeel, gezien de ernst van de ziekte, het feit dat er nu al in het kader van het RVP gevaccineerd wordt en het feit dat de kosteneffectiviteitsratio niet veel hoger is in vergelijking met de gangbare referentiewaarde.

#### *Vaccinatie adolescenten tegen MenC en MenW aan RVP toevoegen*

De commissie adviseert om vaccinatie van adolescenten van 14 jaar tegen MenC en MenW met een MenACWY-vaccin op te nemen in het RVP. De vaccinatie voldoet aan alle criteria uit het beoordelingskader, met uitzondering van het doelmatigheidscriterium. Dit is voor de commissie geen reden om af te zien van een positief oordeel, gezien de ernst van de ziekte en het feit dat de kosteneffectiviteitsratio niet veel hoger is dan de gangbare referentiewaarde. Adolescentenvaccinatie biedt naast directe bescherming tegen MenW waarschijnlijk



ook een zekere mate van groepsbescherming. Daarnaast zorgt adolescentenvaccinatie met een MenACWY-vaccin ervoor dat de groepsbescherming tegen MenC behouden blijft, wat voorkomt dat de ziekte terugkomt, ook in niet gevaccineerde groepen.

#### *(Oudere) volwassenen niet structureel vaccineren tegen MenW*

De commissie adviseert op dit moment niet om (oudere) volwassenen structureel te vaccineren met een MenACWY-vaccin, omdat er te weinig wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid, beschermingsduur, effectiviteit en kosteneffectiviteit van vaccinatie bij deze groep. De commissie beveelt aan om onderzoek te doen naar de werkzaamheid van vaccinatie bij deze groep.

#### **Vaccinatie tegen MenB**

Er zijn twee vaccins tegen MenB beschikbaar. Van beide is bekend dat ze op korte termijn werkzaam zijn, maar over de duur van de bescherming is nog onzekerheid. Het is ook nog

niet duidelijk hoe effectief de vaccins zijn in het verminderen van het aantal MenB-ziektegevallen. De resultaten van onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk en Canada suggereren dat de effectiviteit voldoende is, maar de onzekerheidsmarge is groot, omdat het aantal ziektegevallen klein is. Een nadeel van de vaccins tegen MenB – die op een andere manier werken dan de MenACWY-vaccins – is dat ze hoge koorts kunnen veroorzaken, vooral bij zuigelingen. Dit effect wordt versterkt wanneer tijdens hetzelfde consult andere vaccins worden toegediend. Bij zeer jonge kinderen is hoge koorts vaak aanleiding tot ziekenhuisopname en medisch handelen. In het Verenigd Koninkrijk leidt MenB-vaccinatie tot een toename van het aantal ziekenhuisopnames en medische ingrepen vanwege hoge koorts bij gevaccineerde zuigelingen, ondanks het advies om preventief paracetamol te geven om koorts tegen te gaan. Omdat er nog veel onzekerheid is over de effectiviteit van het vaccin kan de commissie het risico (ziekenhuisopnamen door hoge koorts bij zuigelingen) daar niet tegen afwegen. Zij kan

daarom op dit moment geen uitspraak doen over de aanvaardbaarheid van vaccinatie. De kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen MenB is zeer ongunstig vergeleken met de veelgebruikte referentiewaarde van €20.000 euro per QALY.

#### *Vaccinatie tegen MenB niet in RVP opnemen*

Alles overwegend adviseert de commissie om vaccinatie tegen MenB niet in het RVP op te nemen. De commissie adviseert om vaccinatie tegen MenB opnieuw te beoordelen wanneer er meer gegevens over de effectiviteit beschikbaar zijn. De commissie verwacht dat die gegevens er over ongeveer drie jaar zullen zijn.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

Meningokokkenziekte is een ernstige infectieziekte waarbij hersenvliesontsteking en bloedvergiftiging kan ontstaan. De ziekte wordt veroorzaakt door de meningokok. Bij deze bacterie wordt onderscheid gemaakt in verschillende serogroepen. Vooral serogroepen B, C, W en Y komen voor in Nederland.<sup>1</sup>

Sinds 2002 is vaccinatie tegen meningokokken serogroep C (MenC) opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) voor kinderen van 14 maanden oud. Ook is in 2002 eenmalig vaccinatie tegen MenC aangeboden aan alle kinderen vanaf 12 maanden tot en met 18 jaar. Meningokokkenziekte veroorzaakt door deze serogroep komt mede daardoor op dit moment nog maar weinig voor. Vaccinatie op een leeftijd van 14 maanden leidt echter niet tot voldoende langdurige bescherming.<sup>2</sup>

Sinds het najaar van 2015 wordt een sterke toename gezien in het aantal gevallen meningokokkenziekte veroorzaakt door serogroep W (MenW). Daarom is in 2018 het RVP voor kinderen van 14 maanden aangepast naar vaccinatie tegen zowel MenC als MenW.<sup>3</sup> Er wordt gevaccineerd met een combinatievaccin dat werkzaam is tegen serogroepen A, C, W en Y, een zogenoemd MenACWY-vaccin.

Om de uitbraak van MenW verder in te dammen wordt het MenACWY-vaccin vanaf 1 oktober 2018 gedurende twee jaar aan alle adolescenten van 14 jaar aangeboden. Ook wordt in 2019 eenmalig vaccinatie aangeboden aan alle adolescenten van 15 tot en met 18 jaar oud.<sup>4</sup> Deze maatregelen zijn geen onderdeel van het RVP. Het zijn noodmaatregelen om

adolescenten te beschermen. Deze maatregelen zullen naar verwachting ook leiden tot enige mate van indirecte bescherming van andere groepen (groepsbescherming), omdat adolescenten de belangrijkste dragers en verspreiders zijn van meningokokken.<sup>1</sup>

Naast (combinatie)vaccins tegen serogroepen C en W zijn er vaccins tegen serogroep B (MenB) op de markt gekomen, waardoor vaccinatie tegen deze serogroep ook mogelijk is.

## 1.2 Adviesaanvraag

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd om advies uit te brengen over vaccinatie tegen meningokokkenziekte in het kader van het RVP: moet het worden aangepast of uitgebreid en zo ja, op welke manier? Het vertrekpunt is de hierboven beschreven huidige situatie met de aangepaste meningokokkenvaccinatie in het RVP voor kinderen van 14 maanden en de noodmaatregel van vaccinatie voor 14-jarigen.

Er wordt door de staatssecretaris in het bijzonder aandacht gevraagd voor beantwoording van de volgende vragen:

- Wat is of zijn de optimale leeftijdsgroep(en) voor vaccinatie tegen MenC?
- Dient vaccinatie tegen meningokokken serogroep B (MenB) te worden ingevoerd?
- Zo ja, wat is de optimale leeftijd voor vaccinatie en wat is de interactie





met andere meningokokkenvaccins?

- d. Welke groepen hebben een verhoogd risico op meningokokkenziekte en is vaccinatie voor hen aan te bevelen?

De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). De Commissie Vaccinaties van de raad heeft zich over de vragen van de staatssecretaris gebogen. De samenstelling van de commissie staat achter in dit advies. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 19 december 2018 aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.

### 1.3 Werkwijze

De commissie baseert zich in eerste instantie op peer-reviewed publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften, waarbij zoveel mogelijk gebruik gemaakt wordt van systematische literatuurstudies en meta-analyses. Daarnaast heeft zij gebruikgemaakt van een overzichtsrapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en zijn recente gegevens over meningokokkenziekte verkregen van het RIVM en het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis (NRLBM).<sup>1</sup> De commissie heeft daarnaast deskundigen geraadpleegd (een overzicht staat achter in dit advies) om meer inzicht te krijgen in de huidige situatie met betrekking tot ziektelast, de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van de vaccins, en de kosteneffectiviteit.

De commissie heeft geen specifieke data over Caribisch Nederland tot haar beschikking en heeft daarom eerst de situatie voor Nederland beoordeeld en daarna bekeken of er reden was om af te wijken voor het Caribisch gebied. Dit bleek niet het geval te zijn.

#### Het kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen, als essentiële zorg kan worden aangemerkt, of individuele zorg is (voor eigen rekening).<sup>5-6</sup> Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoedening aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden. Bijlage A bevat een overzicht van het spectrum van vaccinatiezorg en de criteria die de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties

### 1.4 Leeswijzer

De commissie bespreekt in hoofdstuk 2 de ziektelast van meningokokkenziekte veroorzaakt door de verschillende serogroepen; de aanwezigheid van een aanmerkelijke ziektelast is een van de criteria waaraan voldaan



moet zijn om vaccinatie te overwegen. In de daarop volgende hoofdstukken worden de andere criteria besproken: de werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid, aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen meningokokken. In hoofdstuk 3 komt vaccinatie tegen meningokokken C en W aan bod en in hoofdstuk 4 vaccinatie tegen meningokokken B. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies, bespreekt zij implementatieaspecten en geeft zij onderzoeksaanbevelingen.



# 02 ziekte­last



Meningokokkenziekte is een ernstige infectieziekte die hersenvliesontsteking en/of bloedvergiftiging kan veroorzaken. Zonder behandeling verloopt de ziekte vrijwel altijd fataal. Met behandeling overlijdt 5 tot 10% van de patiënten. Ongeveer 30% houdt levenslange ernstige restverschijnselen over aan de ziekte. De ziekte wordt veroorzaakt door de meningokokbacterie, waarvan verschillende typen (serogroepen) bestaan. In Nederland veroorzaken meningokokken serogroepen B en W de meeste ziektegevallen, beide ongeveer 80 ziektegevallen per jaar. Voor die typen geldt dat de ziektelast aanleiding geeft om vaccinatie te overwegen. De ziektelast van serogroep C is na invoering van vaccinatie sterk afgenomen en sindsdien erg laag. De ziektelast als gevolg de anderen typen meningokokken (A, X en Y) geeft vooralsnog geen aanleiding om vaccinatie te overwegen.

## 2.1 De meningokok

Meningokokkenziekte wordt veroorzaakt door een infectie met de bacterie *Neisseria meningitidis*. Op basis van de polysachariden in het kapsel worden meningokokken onderverdeeld in dertien verschillende serogroepen, waarvan er zes verantwoordelijk zijn voor vrijwel alle ziektegevallen wereldwijd: A, B, C, W, X en Y.<sup>8,9</sup>

Mensen zijn de enige dragers van de meningokok. De bacterie bevindt zich in de nasofarynx (het gedeelte achter de neusholte) van naar schatting 8 tot 25% van de (gezonde) populatie.<sup>9,10</sup>

## 2.2 Ziekteverschijnselen

Een besmetting met de meningokokbacterie leidt meestal niet tot ziekte.

Wanneer de bacterie wel invasief wordt en de hersenvliezen of bloedbaan bereikt, ontstaat een ernstige infectie met een snel verloop. De eerste symptomen treden vaak binnen vier tot zes uur op en zijn niet specifiek. Het gaat vaak om misselijkheid, braken, hoofdpijn en koorts.<sup>11,12</sup> De ziekte verergert daarna snel, wat in de meeste gevallen leidt tot meningitis (hersenvliesontsteking), sepsis (bloedvergiftiging) of een combinatie van beide.

Een kenmerkend symptoom voor meningitis is nekstijfheid en nekkramp, hoewel dat bij kinderen jonger dan 2 jaar vrijwel niet voorkomt.<sup>11,12</sup> Bij deze groep zijn sufheid, prikkelbaarheid, stuiptrekkingen, voedingsproblemen en luierpijn bekende ziekteverschijnselen.<sup>11-13</sup> Kenmerkend voor sepsis zijn huidbloedinkjes, die verspreid over het lichaam voorkomen en in grootte verschillen.<sup>11-13</sup> Sepsis komt op alle leeftijden voor en gaat gepaard met koorts, sufheid en een zeer lage bloeddruk, die een opmaat vormt naar orgaanfalen.<sup>11-13</sup> Kinderen en adolescenten kunnen daarbij grauw zien, pijnlijke benen en koude handen en voeten hebben.<sup>11,12</sup>

Bij ziekte veroorzaakt door MenW is er vaker sprake van een atypisch ziektebeeld, zoals pneumonie, septische artritis en (ernstige) gastro-enteritis dat braken, diarree en misselijkheid veroorzaakt.<sup>14,15</sup> Deze atypische klachten verkleinen de kans op herkenning en snelle behandeling van een MenW-infectie. Dit kan een reden zijn dat er vaker dan bij andere serogroepen, een ernstiger ziektebeeld ontstaat.



### 2.3 Sterfte en restletsel

Een invasieve meningokokkeninfectie verloopt zonder behandeling vrijwel altijd fataal. Een snelle en adequate behandeling is essentieel, maar zelfs dan overlijdt gemiddeld 5 tot 10% van de patiënten.<sup>13,16</sup> Tussen 2004 en 2016 stierf 6% van alle patiënten in Nederland.<sup>1</sup> Sterfte verschilt per serogroep; bij serogroep W is de sterfte relatief hoog (zie paragraaf 2.6).

Bij meningitis veroorzaken hoge concentraties meningokokken in de liquor (hersenvocht) ontstoken hersenvliezen en hersenweefsel. Dit kan resulteren in een zwelling van de hersenen, verhoogde hersendruk en schade aan de hersenen, soms zodanig dat de patiënt overlijdt.<sup>9,12</sup> Wanneer herstel optreedt, kan blijvende schade zijn ontstaan aan het gehoor en zicht. Ook kan de patiënt last hebben van epilepsie, leer-, concentratie- en gedragsproblemen en motorische beperkingen.

Sepsis gaat vaker dan meningitis gepaard met ernstige en fatale complicaties. Als gevolg van grote hoeveelheden meningokokken in de bloedbaan treden diverse verstoringen in de bloedcirculatie op die kunnen leiden tot (septische) shock en multi-orgaanfalen.<sup>9,12,17</sup> Vaak overlijdt een patiënt hieraan binnen 24 uur. Bij herstel kan de infectie, net als bij meningitis, levenslange beperkingen veroorzaken. Naast neurologische problemen – zoals gehoorverlies en leer-, concentratie- en gedragsproblemen – kunnen amputatie van ledematen en chronische pijn voorkomen. Ook wordt bij patiënten een lagere aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gezien.<sup>18</sup>

Er is recent Nederlands onderzoek beschikbaar naar sterfte en restletsel veroorzaakt door meningokokkenziekte, gebaseerd op de gegevens van ruim 800 patiënten tussen 1999 en 2011.<sup>16</sup> Uit dat onderzoek blijkt dat een jaar na het doormaken van de ziekte bijna een derde van de patiënten restverschijnselen heeft die levenslange beperkingen tot gevolg hebben. Zie kader voor enkele feiten en cijfers uit dat onderzoek.

#### Verloop, sterfte en restletsel na een meningokokkenziekte, enkele feiten en cijfers uit onderzoek onder 879 patiënten

##### Verloop

- 48% van de patiënten ontwikkelde een meningitis
- 17% van de patiënten ontwikkelde een septische shock
- 22% van de patiënten ontwikkelde zowel een meningitis als een septische shock
- 13% van de patiënten ontwikkelde milde meningokokkemie

##### Sterfte

- 8% van alle patiënten overleed
- 2% van de patiënten met meningitis overleed
- 19% van de patiënten met septische shock overleed
- 14% van de patiënten met meningitis en septische shock overleed

##### Restletsel

- Bij 29% van de patiënten leidde de ziekte tot levenslange beperkingen
- Bij 6% van de patiënten leidde de ziekte tot ernstige beperkingen, zoals amputatie, epilepsie, nierinsufficiëntie of gehoorverlies



## 2.4 Dragerschap en verspreiding

Een meningokokkeninfectie komt alleen bij mensen voor. Vooral kinderen jonger dan 5 jaar, adolescenten tussen 14 en 24 jaar en oudere volwassenen boven 65 jaar worden ziek. Van de adolescenten draagt naar schatting 10 tot 25% de bacterie bij zich, zonder daar last van te hebben.<sup>9,10</sup> Slechts 5-8% van de kinderen en ouderen is asymptomatisch drager. De duur van dragerschap varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.<sup>9,13</sup> Wanneer een invasieve infectie ontstaat, gebeurt dit meestal binnen 14 dagen na besmetting.<sup>9,11,12</sup>

De bacterie verspreidt zich door de lucht via druppeltjes uit de neus- en keelholte bij hoesten en niezen of via direct contact zoals bij zoenen.<sup>1,9,13</sup> Actief en passief roken en het delen van bijvoorbeeld drinkglazen vergroten de kans op besmetting.<sup>1,9,13</sup> Verspreiding van de bacterie vindt gemakkelijker plaats wanneer veel mensen zich in een beperkte ruimte begeven (*crowding*), zoals in kinderdagverblijven, cafés en discotheken en tijdens militaire kampen of vakantiecampen voor kinderen en jongeren.<sup>1,9,13</sup> Door het sociale gedrag van adolescenten zijn zij de belangrijkste verspreiders van de meningokok.<sup>1</sup>

## 2.5 Risicofactoren en risicogroepen

Factoren die de kans op een invasieve infectie vergroten zijn virulentie factoren van de meningokok (aanwezigheid van een kapsel, aanwezigheid van pili, productie van endotoxine) en omgevingsfactoren (luchtvochtigheid, temperatuur).<sup>9,12,13</sup> Een open verbinding tussen de nasofarynx en

hersenvliezen en aandoeningen die het immuunsysteem aantasten zoals HIV/AIDS, vergroten ook de kans op een invasieve infectie.<sup>1,9,13</sup>

Bij mensen zonder (functionele) milt (hyposplenie of (functionele) asplenie) en mensen met tekorten aan één of meerdere complementfactoren (complementdeficiënties) is de afweer tegen infecties verstoord. Hierdoor hebben zij een sterk verhoogd risico op bacteriële infecties zoals een pneumokokken- of meningokokkeninfectie. Bij deze groepen is preventie van infecties belangrijk en dat kan door vaccinatie worden bereikt. In de preventierichtlijn voor mensen met (functionele) hypo- en asplenie is MenACWY-vaccinatie opgenomen voor kinderen en volwassenen.<sup>19</sup> Er bestaat geen landelijke preventierichtlijn voor mensen met een complementdeficiëntie.

## 2.6 Diagnostiek en behandeling

Een invasieve meningokokkeninfectie wordt in eerste instantie gediagnosticeerd op basis van het klinisch beeld. De aanwezigheid van koorts en een snelle verergering van het ziektebeeld in combinatie met nekkramp of onderhuidse bloedinkjes zijn duidelijke aanwijzingen voor een invasieve infectie. Vaak echter treden deze symptomen niet of pas laat op. Tegelijkertijd geven aspecifieke ziekteverschijnselen in eerste instantie geen aanleiding om een meningokokkeninfectie te vermoeden.<sup>9,11</sup> Hierdoor wordt een vroege diagnose bemoeilijkt, terwijl dat voor een succesvolle behandeling essentieel is.



Bij een vermoeden van een meningokokkeninfectie worden zo snel mogelijk intraveneus antibiotica toegediend.<sup>9,17</sup> Een liquor- of bloedkweek in combinatie met een grampreparaat kan diagnose bevestigen.<sup>11,17</sup> Een polymerasekettingreactie (PCR) kan uitsluitend geven bij een negatieve kweek die het gevolg kan zijn van een reeds gestarte antibioticakuur.<sup>11,13,17</sup> De meningokok kan effectief bestreden worden met antibiotica, omdat de bacterie snel wordt gedood.<sup>9</sup> Vooral bij sepsis is zeer intensieve ondersteunende behandeling nodig, omdat na lysis van de meningokokken door antibiotica endotoxines vrijkomen. Dit kan septische shock in eerste instantie verergeren, met gevaar voor multi-orgaanfalen. Naast het bestrijden van de meningokok zelf worden patiënten behandeld voor de door meningitis of sepsis ontstane complicaties.

## 2.7 Aantal ziektegevallen

Meningokokkenziekte is zeldzaam. Het aantal nieuwe gevallen van meningokokkenziekte per jaar (de incidentie) fluctueerde in de afgelopen tien jaar tussen de 0,5 en 1,0 per 100.000 personen (ongeveer 100-200 gevallen per jaar). Pieken in de incidentie komen af en toe voor. Sinds 2015 is er een sterke toename van het aantal ziektegevallen veroorzaakt door serogroep W. Meningokokkenziekte komt vooral voor bij jonge kinderen, adolescenten en ouderen. De incidentie in deze groepen kan dan ook hoger zijn dan die van de bevolking als geheel. Er zijn geen meldingen van meningokokkenziekte van Bonaire, Saba of St. Eustatius. Het is niet met zekerheid te zeggen of er daadwerkelijk geen ziektege-

vallen geweest zijn, wat gezien de omvang van de bevolking goed mogelijk is, of dat ze niet gemeld zijn.

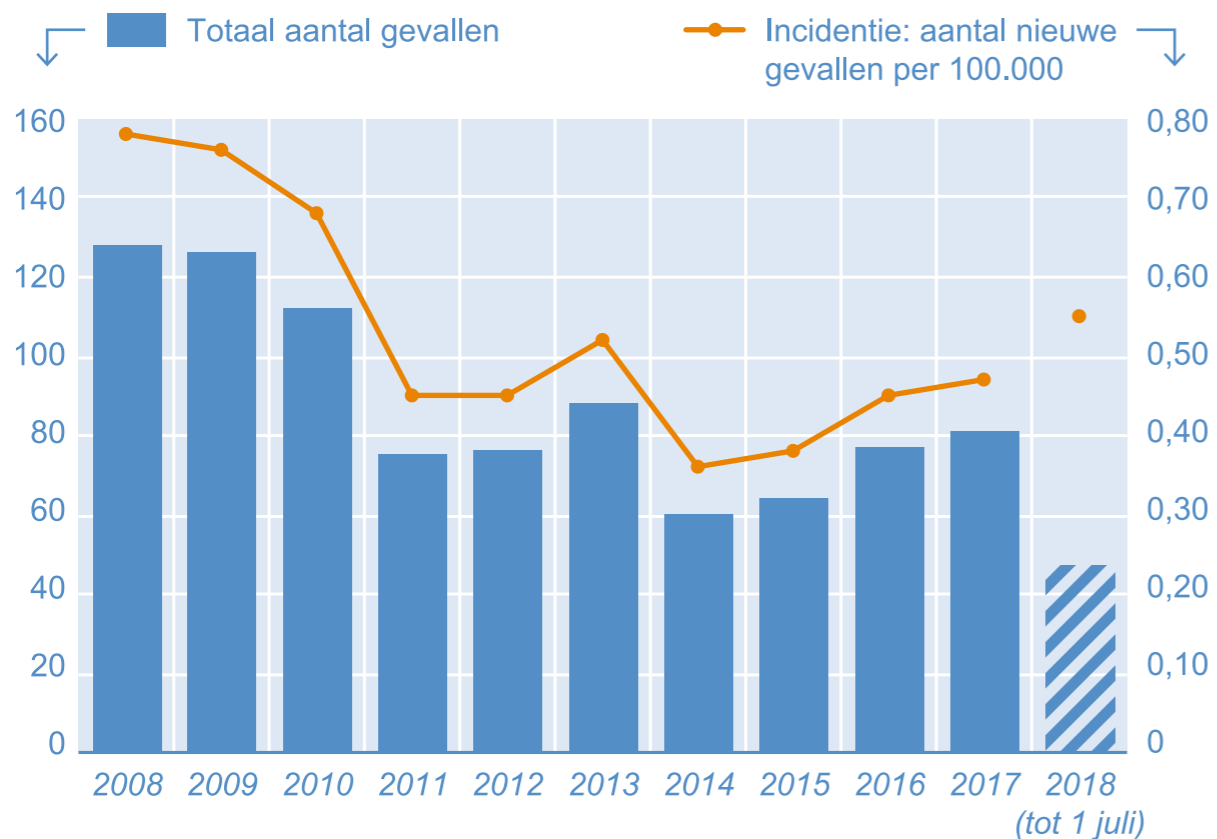
### 2.7.1 Meningokokken B

Tot 2016 werden verreweg de meeste invasieve meningokokkeninfecties (70-80%) veroorzaakt door MenB. Door de uitbraak van MenW is dit percentage afgenomen tot minder dan de helft (41% in 2017). De incidentie van MenB-ziektegevallen was in de afgelopen jaren vrij stabiel, zie figuur 1. Er overleden jaarlijks 2 á 3 patiënten (~3%). In 2017 lag de incidentie rond 0,4 per 100.000 personen. Van de 81 patiënten dat jaar waren er 20 kinderen jonger dan 2 jaar (incidentie: 5,8 per 100.000) en 26 adolescenten tussen 14-24 jaar (incidentie: 1,1 per 100.000).

In de jaren '90 was de incidentie van MenB-ziektegevallen fors hoger. In 1998 was sprake van een piek met 528 gevallen en een incidentie van 3,4 per 100.000 personen. Het is onduidelijk waarom het aantal ziektegevallen in de jaren daarna zo sterk afnam. Mogelijk is er sprake van een opbouw van immuniteit. Ook verminderde blootstelling aan sigarettenrook door het rookverbod zou bijgedragen kunnen hebben. De verspreiding van een nieuwe invasieve variant van de meningokok B zou echter tot een nieuwe verheffing van MenB-ziektegevallen kunnen leiden.



### Indicentie MenB afgelopen jaren vrij stabiel

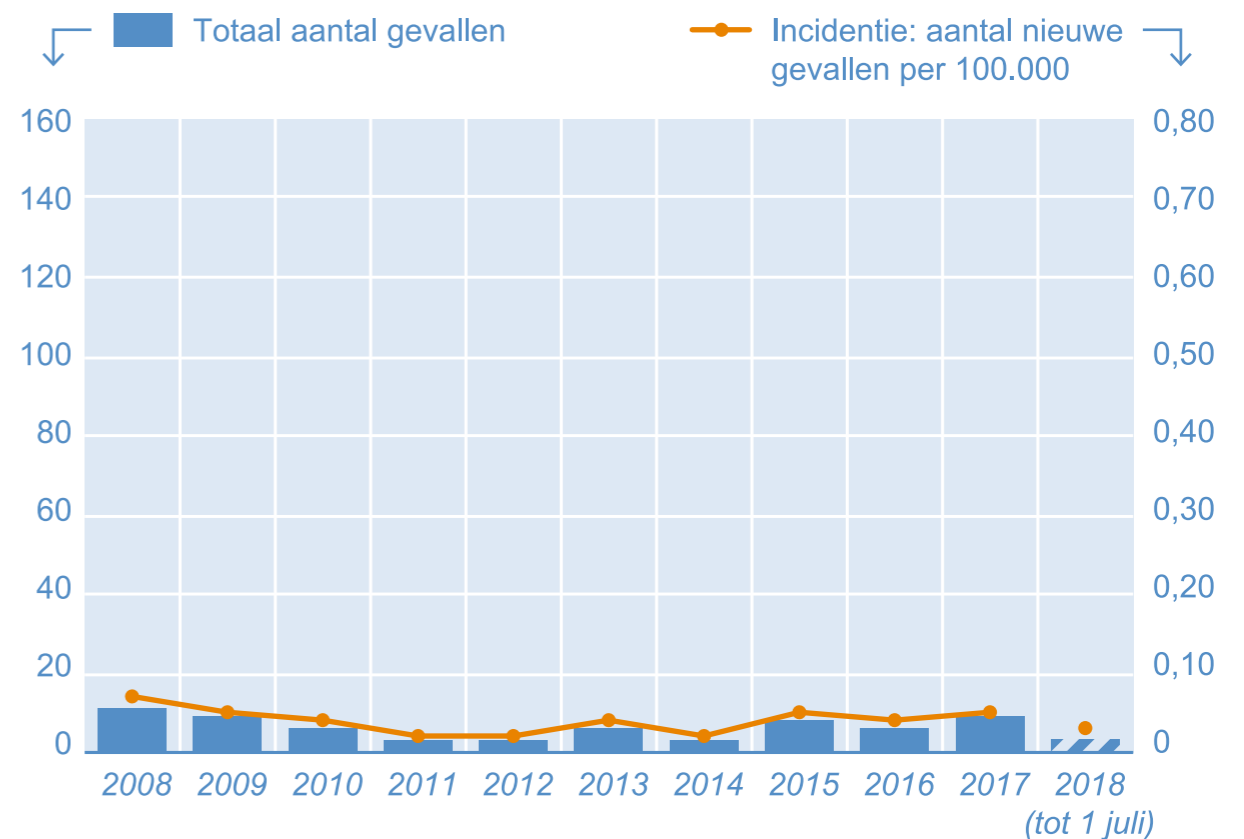


**Figuur 1.** Aantal ziektegevallen en incidentie van MenB tussen 2008 en 1 juli 2018  
De incidentie over het eerste half jaar van 2018 is geen betrouwbare voorspeller van de trend, vanwege het seizoenspatroon van meningokokkenziekte.

### 2.7.2 Meningokokken C

Rond de eeuwwisseling was er een uitbraak van MenC-ziektegevallen. De incidentie liep op naar 2,1 per 100.000 personen (333 gevallen) en was het hoogst onder kinderen jonger dan 5 jaar en adolescenten. Als respons op deze uitbraak gaf de Gezondheidsraad advies over vaccinatie tegen

### Indicentie MenC laatste jaren minder dan 0,1 per 100.000



**Figuur 2.** Aantal ziektegevallen en incidentie van MenC tussen 2008 en 1 juli 2018  
De incidentie over het eerste half jaar van 2018 is geen betrouwbare voorspeller van de trend, vanwege het seizoenspatroon van meningokokkenziekte.

MenC en pneumokokken.<sup>21</sup> Daarop werd besloten vaccinatie tegen MenC toe te voegen aan het RVP op een leeftijd van 14 maanden en werd aan alle kinderen van 12 maanden tot en met 18 jaar eenmalig vaccinatie aangeboden.<sup>22</sup>

Na de invoering van vaccinatie en de inhaalcampagne is het aantal MenC-ziektegevallen drastisch gedaald. In de laatste tien jaar zijn 64





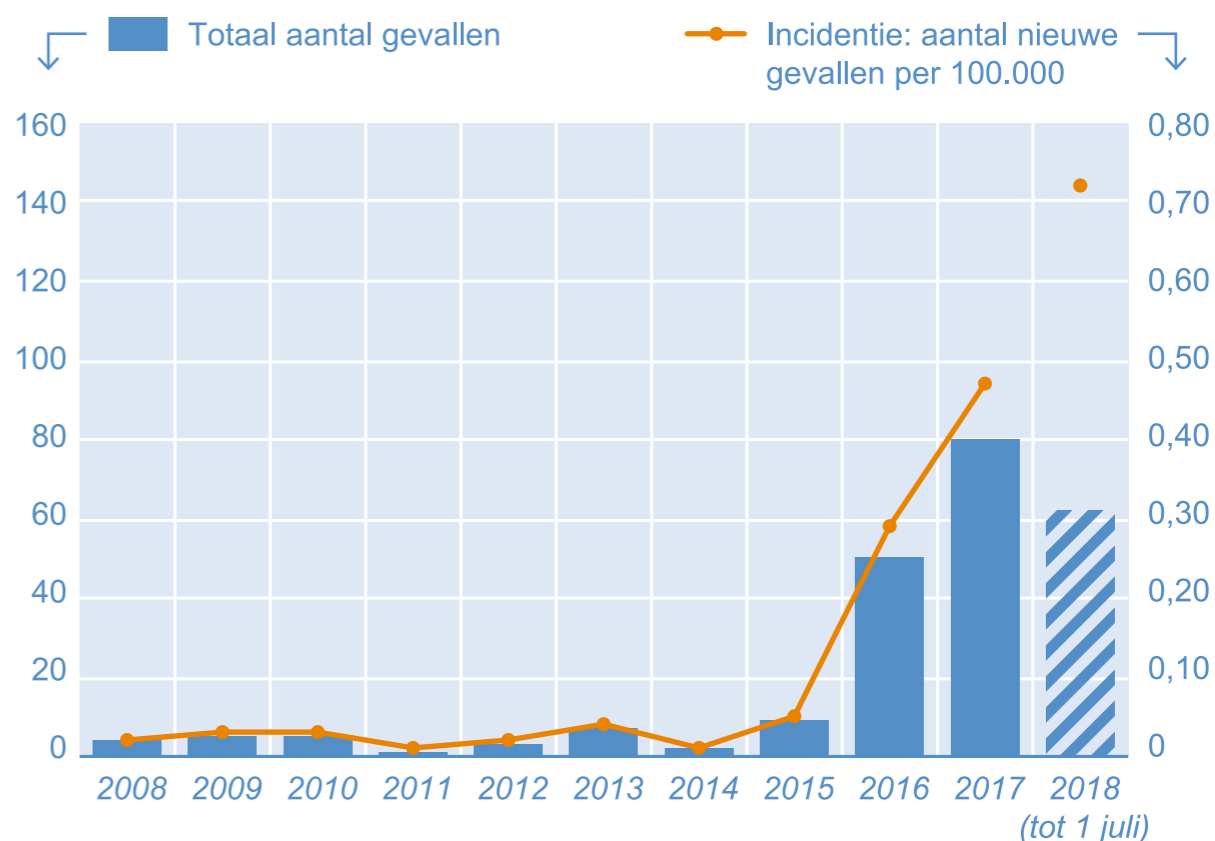
ziektegevallen vastgesteld (gemiddelde incidentie: <0,1 per 100.000 personen, zie figuur 2); de meeste bij 65-plussers (24 gevallen) en kinderen jonger dan 14 maanden (11 gevallen). Er overleden 9 patiënten (14%).

### 2.7.3 Meningokokken W

Tot 2015 was het jaarlijkse aantal invasieve MenW-infecties erg laag, gemiddeld 4 gevallen (incidentie: <0,1 per 100.000 personen per jaar) (figuur 3). Daarna nam het aantal ziektegevallen snel toe, tot negen in 2015, 50 in 2016, 80 in 2017 en 62 in de eerste helft van 2018 (incidentie in de eerste 6 maanden van 2018: 0,7 per 100.000 personen). Van het totale aantal ziektegevallen steeg het aandeel MenW van ruim 2% in de jaren voor de uitbraak tot 40% in 2017.

De incidentie is het hoogst onder kinderen jonger dan 2 jaar en adolescenten tussen 14 en 24 jaar: in 2017 respectievelijk 2,0 per 100.000 kinderen jonger dan 2 jaar (7 gevallen) en 0,9 per 100.000 adolescenten (20 gevallen). Uitzonderlijk is dat ook bij volwassenen vanaf 45 jaar relatief veel gevallen worden geconstateerd: 0,5 per 100.000 volwassenen vanaf 45 jaar (44 gevallen). Door de uitbraak overleden tot juli 2018 34 patiënten (17%), waarvan twee kinderen jonger dan 2 jaar en tien adolescenten tussen 14 en 24 jaar.

### Na 2015 sterke toename incidentie MenW



**Figuur 3.** Aantal ziektegevallen en incidentie van MenW tussen 2008 en 1 juli 2018. De incidentie over het eerste half jaar van 2018 is geen betrouwbare voorspeller van de trend, vanwege het seizoenspatroon van meningokokkenziekte.

### 2.7.4 Overige serogroepen

De meningokokken serogroepen A (MenA), X (MenX) en Y (MenY) komen in Nederland nauwelijks voor. Sinds 2008 werden gemiddeld 13 MenY-ziektegevallen per jaar geconstateerd (incidentie: <0,1 per 100.000 personen) en zijn er 12 patiënten overleden (ongeveer 10%). Er zijn in



diezelfde periode 4 MenX-ziektegevallen geconstateerd. MenA-ziektegevallen zijn sinds 2004 niet meer waargenomen in Nederland.

### 2.7.5 Meningokokkenziekte in Europa

Net als in Nederland is meningokokkenziekte in de rest van Europa zeldzaam. In 2016 werden in de EU/EER ruim 3.000 gevallen gerapporteerd (incidentie: 0,6 per 100.000 personen). Ongeveer de helft werd veroorzaakt door serogroep B.<sup>23</sup> Ziektegevallen veroorzaakt door andere serogroepen komen minder vaak voor, hoewel onder andere in het Verenigd Koninkrijk, België, Duitsland, Frankrijk, Spanje, Denemarken, Zweden en Noorwegen ook een toename van het aantal MenW-ziektegevallen is geconstateerd.<sup>24</sup> In Engeland steeg het aantal MenW-ziektegevallen tussen 2008 en 2015 van 19 naar 170 per jaar.<sup>25</sup>

Ziektegevallen veroorzaakt door MenC komen in Europa nog maar weinig voor. Na de MenC-uitbraak waar veel Europese landen rond de eeuwwisseling mee te maken kregen, werd vaccinatie tegen MenC toegevoegd aan veel nationale vaccinatieprogramma's.<sup>26</sup> Sindsdien nam de incidentie sterk af naar minder dan 0,1 per 100.000 personen in 2016.<sup>23</sup> Ziektegevallen veroorzaakt door serogroepen A, X en Y komen in Europa nauwelijks voor.<sup>23</sup>

## 2.8 Conclusie

Meningokokkenziekte is een zeldzame maar ernstige infectieziekte die aanmerkelijke ziektelast veroorzaakt: zonder behandeling verloopt de ziekte

vrijwel altijd fataal en met behandeling houdt een deel van de patiënten er levenslange restverschijnselen aan over. Het aantal ziektegevallen verschilt per serogroep en per leeftijd.

MenB veroorzaakte de afgelopen jaren zo'n 80 ziektegevallen per jaar. De incidentie is het hoogst onder kinderen jonger dan 2 jaar en adolescenten tussen 14 en 24 jaar: in 2017 respectievelijk 5,8 op 100.000 kinderen jonger dan 2 jaar (20 gevallen) en 1,1 op 100.000 adolescenten (26 gevallen). Deze ziektelast geeft aanleiding om vaccinatie voor deze groepen te overwegen.

Het aantal ziektegevallen van MenW neemt de afgelopen jaren flink toe, van 50 in 2016 naar 80 in 2017 en 62 in de eerste helft van 2018. De incidentie is het hoogst onder jonge kinderen en adolescenten tussen de 14 en 24 jaar: in 2017 respectievelijk 2,0 per 100.000 kinderen jonger dan 2 jaar (7 gevallen) en 0,9 per 100.000 adolescenten (20 gevallen). Ook onder oudere volwassenen waren er in dat jaar relatief veel ziektegevallen: de incidentie was 0,5 per 100.000 45-plussers (44 gevallen). Deze ziektelast geeft aanleiding om vaccinatie voor deze groepen te overwegen.

MenC veroorzaakt momenteel jaarlijks minder dan tien ziektegevallen. Om de incidentie laag te houden zou vaccinatie van adolescenten overwogen moeten worden, zodat groepsbescherming in stand wordt gehouden.

De ziektelast als gevolg van meningokokken A, X en Y (bij elkaar minder dan 20 per jaar) geeft vooralsnog geen aanleiding om vaccinatie te overwegen.



# 03 vaccinatie tegen meningokokken C en W



### 3.1 Vaccins tegen MenC en MenW

Er zijn in Europa twee vaccins geregistreerd die werkzaam zijn tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y.<sup>27,28</sup>

- MenACWY-TT (Nimenrix®)
- MenACWY-CRM (Menveo®).

Beide zijn conjugeerde vaccins: deze bevatten sachariden die afkomstig zijn van het kapsel van de vier verschillende serogroepen, die gekoppeld zijn aan een dragereiwit. Het dragereiwit van Nimerix® is het tetanustoxoïd (het vaccin wordt daarom aangeduid als MenACWY-TT) en van Menveo® is dat een mutant van het difterietoxoïd (MenACWY-CRM). Het MenACWY-TT-vaccin is geregistreerd voor gebruik vanaf 6 weken oud. De dosering bestaat voor kinderen tussen 6 en 12 weken oud uit twee doses met twee maanden interval en een booster dosis op 1-jarige leeftijd. Vanaf 3 maanden volstaat één dosis met een booster dosis op de leeftijd van 1 jaar. Vanaf 1 jaar volstaat één dosis.

Het MenACWY-CRM-vaccin is geregistreerd voor gebruik vanaf 2 jaar en de dosering bestaat uit een enkele dosis.

Omdat meningokokkenziekte zo zeldzaam is, is het niet haalbaar om de werkzaamheid van vaccinatie direct te bepalen met een klinische trial waarbij gemeten wordt hoeveel mensen uit een gevaccineerde groep en een controlegroep de ziekte oplopen. In plaats daarvan wordt in een laboratorium in bloed dat is afgenomen van gevaccineerde mensen gemeten

hoe sterk de immuunrespons op het vaccin is (immunogeniciteit). Een veelgebruikte methode is om de hoeveelheid kwalitatief goede antistoffen in dat bloed te bepalen met een *serum bactericidal assay* (SBA).<sup>29</sup>

#### Immuunrespons MenACWY-vaccins bepalen met hSBA en rSBA

Circulerende antilichamen die het complementsysteem kunnen activeren worden beschouwd als het primaire mechanisme voor immuniteit tegen meningokokkenziekte, omdat productie van nieuwe antilichamen via het immunologisch geheugen een te langdurig proces is om een ernstig verloop van de ziekte te voorkomen.<sup>30</sup> Die antilichamen worden gemeten aan de hand van een SBA. Bij MenACWY-vaccins wordt naast een humaan serum (hSBA: *human serum bactericidal antibody*) ook een serum op basis van konijnenbloed (rSBA: *rabbit serum bactericidal antibody*) gebruikt om de immuunrespons te bepalen.<sup>31</sup> De afkapwaarden om te kunnen spreken van immuniteit zijn verschillend: bij een hSBA zijn er bij een titerratio van 4 of meer voldoende antistoffen aanwezig om meningokokken te doden en bij een rSBA is geldt dat bij een titerratio van 8 of meer.<sup>31-33</sup> Wanneer in dit advies het woord 'beschermd' of 'immuun' wordt gebruikt, wordt daarmee bedoeld dat een SBA-titer boven deze grenswaarden is gemeten.

Bij de beoordeling van beide combinatievaccins heeft de commissie gekeken naar de werkzaamheid tegen MenC en MenW, omdat de ziekte-last van die serogroepen aanleiding geeft om te vaccineren. Bescherming tegen serogroepen A en Y, die door vaccinatie ook verkregen kan worden, beschouwt de commissie als gunstig neveneffect, maar weegt niet mee bij de beoordeling.



## 3.2 Werkzaamheid MenACWY-vaccins

### 3.2.1 Kinderen jonger dan 2 jaar

Er zijn verschillende onderzoeken naar de werkzaamheid van het MenACWY-TT-vaccin uitgevoerd bij kinderen jonger dan 2 jaar. Uit twee onderzoeken onder ruim 2.000 kinderen tussen 6 weken en 12 maanden oud bleek dat meer dan 95% van de gevaccineerde kinderen een maand na de tweede dosis beschermende antistofniveaus had tegen serogroepen C en W.<sup>34,35</sup> Een jaar na vaccinatie had meer dan 90% van de kinderen nog beschermende antistofniveaus.<sup>34,35</sup> Uit één onderzoek onder 349 kinderen bleek dat na vijf jaar nog ongeveer 80% immuun was tegen serogroepen C en W.<sup>36</sup> Voor serogroepen A en Y was het vaccin eveneens na twee doses voldoende immunogeen.<sup>34,35</sup> Immunitet nam na vijf jaar sterk af, het meest voor serogroep A.<sup>36</sup> Gelijktijdige toediening met (combinatie)vaccins tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio (DKTP), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), hepatitis B (HepB) en pneumokokken leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen de verschillende ziekteverwekkers.<sup>35</sup>

Uit zes onderzoeken bij ruim 4.000 kinderen tussen 1 en 2 jaar bleek dat vrijwel alle kinderen (97-100%) een maand na een enkele dosis vaccin beschermende antistofniveaus hadden tegen serogroepen C en W.<sup>37-42</sup> Een jaar later was meer dan 92% nog beschermd.<sup>41,43</sup> Uit één klein onderzoek onder 60 kinderen bleek dat na vijf jaar het overgrote deel (78%) nog

immuun was voor MenC, terwijl slechts een derde (35%) nog immuun was voor MenW.<sup>44</sup> Voor serogroepen A en Y was het vaccin voldoende immunogeen bij ten minste 96% van de kinderen,<sup>37-42</sup> maar na vijf jaar nam de bescherming voor serogroep Y af tot minder dan de helft (43%).<sup>44</sup> Gelijktijdige toediening met (combinatie)vaccins tegen DKTP, Hib, HepB, pneumokokken, en bof, mazelen en rodehond (BMR) leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen de verschillende ziekteverwekkers.<sup>38-40,42</sup>

Tot 2018 werd via het RVP een monovalent MenC-vaccin aangeboden aan kinderen van 14 maanden oud. Vanwege de uitbraak van MenW is het MenC-vaccin toen vervangen door het MenACWT-TT-vaccin. In vergelijking met MenC-vaccins is het MenACWY-TT-vaccin niet minder werkzaam (niet-inferieur) bevonden tegen MenC.<sup>27</sup>

Het MenACWY-CRM-vaccin is in Europa niet geregistreerd voor kinderen jonger dan 2 jaar, omdat in vergelijking met monovalente MenC-vaccins het MenACWY-CRM-vaccin minder werkzaam tegen MenC (immunologisch inferieur) was.<sup>28</sup>

### 3.2.2 Adolescenten

Er zijn tientallen onderzoeken uitgevoerd naar de werkzaamheid van MenACWY-vaccins (-TT en -CRM) bij adolescenten tussen de 10 en 25 jaar. Daaruit blijkt dat beide vaccins werkzaam zijn, voor zowel sero-



groepen C en W als serogroepen A en Y. Uit onderzoek naar het TT-vaccin onder meer dan 3.500 adolescenten blijkt dat een maand na een enkele dosis 98-100% van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus had tegen de vier serogroepen.<sup>45-53</sup> Eén tot drie jaar na vaccinatie had 94-100% van de gevaccineerden nog werkzame antistofniveaus tegen alle serogroepen.<sup>46,49,52-54</sup> Na vijf jaar nam de bescherming af, maar was nog altijd 72-98% immuun.<sup>55,56</sup> Er is ook Nederlands onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van het TT-vaccin. Een jaar na vaccinatie was 95% van een Nederlands cohort van 500 adolescenten tussen 10 en 15 jaar nog immuun voor de vier serogroepen.<sup>52,53</sup> De antistofniveaus van de 12- en 15-jarigen waren hoger dan die van de 10-jarigen.

Uit onderzoek naar het CRM-vaccin onder ruim 6.000 adolescenten blijkt dat een maand na een enkele dosis 83-99% van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus had tegen serogroepen C en W.<sup>57-66</sup> 75-97% was beschermd tegen serogroepen A en Y. Na vijf jaar hadden 59-82% van de gevaccineerden nog werkzame antistofniveaus tegen serogroepen C, W en Y.<sup>59,64</sup> Tegen serogroep A was nog 30% immuun.

Slechts één studie maakte een directe vergelijking tussen de TT- en CRM-vaccins. Van de 93 adolescenten die tussen de 3 en 6 jarige leeftijd een MenC-vaccin hadden gekregen en tussen de 16 en 19 jaar een MenACWY-vaccin, bleek 98-100% immuun voor alle serogroepen in zowel de groep die het TT-vaccin had gekregen als de groep die het

CRM-vaccin had gekregen.<sup>67</sup> Na zes en na negen maanden waren de percentages nog steeds hoog (91-100%) voor alle serogroepen bij beide vaccins.

Gelijktijdige toediening met vaccins tegen HepB,<sup>50</sup> DKT<sup>60</sup> of het humaan papilloma virus (HPV)<sup>57</sup> leidde niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen de verschillende ziekteverwekkers.

In 2018-2020 wordt, vanwege de verhoogde incidentie van MenW, aan alle geboortecohorten 2001-2005 (14-18 jarigen) eenmalig vaccinatie aangeboden met een MenACWY-vaccin.<sup>3,4</sup> Naast een effect op MenW zal deze vaccinatiecampagne ook van invloed zijn op de bescherming tegen MenC. De adolescenten die gevaccineerd zullen worden, hebben binnen het RVP op de leeftijd van 14 maanden een MenC-vaccinatie ontvangen. Omdat bij vaccinatie op jonge leeftijd de immuniteit na enkele jaren afneemt, zal de bescherming tegen MenC op adolescentenleeftijd beperkt zijn.<sup>2</sup> Een Nederlandse studie heeft laten zien dat een vaccinatie met MenACWY-TT op een leeftijd tussen de 10 en 15 jaar – na vaccinatie met een MenC-vaccinatie op 1 tot 3-jarige leeftijd – resulteerde in bescherming tegen MenC bij 99-100% van de adolescenten.<sup>52</sup> De MenACWY-vaccinatie beschermt op zichzelf al goed tegen MenC en de werking wordt waarschijnlijk versterkt, omdat het een booster dosis is (de adolescenten die gevaccineerd worden, zijn via het RVP of tijdens de inhaalcampagne al eens tegen MenC gevaccineerd).<sup>52</sup>



### 3.2.3 (Oudere) volwassenen

De werkzaamheid van de MenACWY-vaccins bij volwassenen van boven de 45 jaar is niet goed te beoordelen, omdat er vooralsnog te weinig onderzoek naar is gedaan. Er zijn vier studies gepubliceerd bij in totaal ongeveer 1.300 volwassenen tussen 18-55 jaar (gemiddelde leeftijd 36 jaar),<sup>68</sup> tussen 18 en 64 jaar (gemiddelde leeftijd 39 jaar),<sup>69</sup> tussen 50 en 65 jaar<sup>70</sup> en tussen 56-103 jaar.<sup>71</sup>

Een maand na een enkele dosis MenACWY-TT werd bij 97-100% van de gevaccineerden werkzame antistofniveaus gemeten voor alle serogroepen.<sup>68,70,71</sup> Een maand na een enkele dosis MenACWY-CRM-vaccin werd bij 82-99% van de gevaccineerden werkzame antistofniveaus gemeten voor serogroepen C, W en Y.<sup>69</sup> Voor serogroep A waren de percentages iets lager.

In één Nederlandse studie werd gekeken naar de antistofniveaus voor serogroepen C, W en Y een jaar na vaccinatie.<sup>70</sup> 76-94% bleek nog beschermende antistofniveaus te hebben. De duur van de bescherming op langere termijn is onzeker, maar de commissie verwacht bij volwassenen tot 65 jaar een beschermingsduur van 10 jaar. Zij baseert deze verwachting op de antistofniveaus na één jaar, modellering en gegevens over vaccins die op dezelfde manier werken als het MenACWY-vaccin (bijvoorbeeld het pneumokokkenvaccin PCV-13, ook een geconjugerd vaccin). Boven de leeftijd van 65 jaar kan niet goed voorspeld worden hoe lang de bescherming aan zou houden, omdat niet bekend is hoe groot de invloed van de achteruitgang van het immuunsysteem is op de werkzaam-

heid. Dit heeft niet alleen met leeftijd te maken, maar ook met kwetsbaarheid (*frailty*). Bij kwetsbare ouderen is vaccinatie tegen bijvoorbeeld pneumokokken met het niet-geconjugeerde vaccin PPV23 minder effectief dan bij niet-kwetsbare ouderen van dezelfde leeftijd.<sup>72</sup> Of dit ook voor vaccinatie met geconjugeerde vaccins geldt is nog onzeker.

In één studie werd het TT-vaccin gelijktijdig toegediend met een vaccin tegen influenza<sup>68</sup> en in één andere studie werd het CRM-vaccin gelijktijdig toegediend met een vaccin tegen hepatitis A/B.<sup>69</sup> Bij 87-100% van de gevaccineerden was na vaccinatie sprake van werkzame antistofniveaus tegen MenC en MenW. Er waren geen klinisch relevante verschillen in immunrespons tegen de andere ziekteverwekkers.

### 3.3 Effectiviteit tegen MenC en MenW

De effectiviteit van een vaccin wordt op twee niveaus beschreven:

- de reductie van de ziektelast binnen een gevaccineerde populatie, nadat het beschikbaar gesteld is buiten een gecontroleerde onderzoeksetting;
- de reductie van ziektelast in de gehele populatie (populatie-effect), na invoering van een vaccinatieprogramma, hiervoor wordt ook de term *impact* gebruikt.



### 3.3.1 Effectiviteit tegen MenC

In 2002 is als reactie op een uitbraak van MenC vaccinatie tegen MenC opgenomen in het RVP voor kinderen van 14 maanden. Destijds werd door middel van een inhaalcampagne ook vaccinatie aangeboden aan kinderen van 12 maanden tot en met 18 jaar, waar ongeveer 94% gebruik van heeft gemaakt.<sup>1</sup> Deze deelnamegraad heeft bijgedragen aan de snelle afname van het aantal ziektegevallen, al moeten de data voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat een afname ook door natuurlijke schommelingen kan worden veroorzaakt.

Het aantal ziektegevallen daalde van 276 in 2001 naar 42 in 2003 en 17 in 2004.<sup>73</sup> Onder kinderen jonger dan 14 maanden waren in 2003 nog 17 gevallen en in de jaren daarna nog slechts één of twee per jaar. Dit is een sterke aanwijzing voor het optreden van groepsbescherming, aangezien kinderen van deze leeftijd nog niet zijn gevaccineerd.

Ook in het Verenigd Koninkrijk werd een snelle afname van MenC-infecties waargenomen na de invoering van reguliere vaccinatie van 0-jarigen en een inhaalcampagne bij kinderen tot 18 jaar.<sup>74</sup> Ook bleek dragerschap van MenC bij adolescenten daar met 75% afgenomen te zijn (betrouwbaarheidsinterval (BI): 23-92).<sup>75</sup>

Hoe lang bescherming na vaccinatie aanhoudt, is afhankelijk van de leeftijd waarop is gevaccineerd. In de tweede Pienter studie (2006/2007) is de immuniteit tegen MenC onderzocht bij ruim 6.000 deelnemers.<sup>2</sup> Na vaccinatie op een leeftijd van 14 maanden was 92% van de kinderen tussen 15

en 23 maanden beschermd. Bescherming nam daarna relatief snel af – ongeveer 60% van de tweejarigen en ongeveer 30% van 3 en 4 jarigen bleek nog immuun. Naarmate kinderen (vanwege de inhaalcampagne) op latere leeftijd gevaccineerd waren, hield de bescherming langer aan. Zo was ongeveer 45% van de kinderen die 5 of 6 jaar waren ten tijde van de inhaalcampagne en ongeveer 95% van de 15 tot 17-jarige kinderen, vijf jaar later nog beschermd.<sup>2</sup> Tien jaar na de inhaalvaccinatiecampagne was ongeveer 30% van de kinderen die op moment van vaccinatie 9 of 10 jaar waren nog beschermd en ongeveer de helft van de kinderen die op moment van vaccinatie tussen de 15 en 18 jaar waren.<sup>76</sup>

De resultaten van de derde Pienter studie (2016/2017) worden binnenkort verwacht. Waarschijnlijk zal daaruit blijken dat de bescherming tegen MenC onder de huidige generatie adolescenten, die binnen het RVP gevaccineerd zijn op de leeftijd van 14 maanden, beperkt is.<sup>1</sup> Dit komt omdat kinderen die op jonge leeftijd gevaccineerd zijn niet lang immuun blijven. Daarnaast is groepsbescherming nauwelijks te verwachten bij vaccinatie van jonge kinderen, omdat jonge kinderen weinig bijdragen aan de verspreiding van meningokokken. Dat betekent dat er geen groepsbescherming te verwachten is, mocht een MenC-stam gaan circuleren. Om groepsbescherming te bereiken is vaccinatie tijdens de adolescentie, wanneer dragerschap en verspreiding het hoogst is, de beste strategie. In 2018-2020 wordt, vanwege de stijging in de incidentie van MenW, aan alle adolescenten van 14 tot en met 18 jaar eenmalig vaccinatie aangeboden





met een MenACWY-vaccin.<sup>4</sup> Dit zal ook zorgen voor directe bescherming en groepsbescherming tegen MenC.

### 3.3.2 Effectiviteit tegen MenW

Er is nog weinig bekend over effectiviteit en impact van vaccinatie tegen MenW. De enige beschikbare gegevens zijn afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk, waar in 2015 MenACWY-vaccinatie in het nationale vaccinatieprogramma werd geïntroduceerd. Het MenC-vaccin, dat al werd aangeboden op 13-14 jarige leeftijd, is vervangen door een MenACWY-vaccin en via een inhaalcampagne is vaccinatie aangeboden aan alle adolescenten van 14 tot en met 18 jaar.<sup>77</sup> De gedachte hierachter is dat adolescenten direct beschermd worden en, omdat zij de belangrijkste dragers en verspreiders van MenW zijn, andere leeftijdsgroepen indirect beschermd zullen worden.<sup>77</sup>

Over de effectiviteit van vaccinatie binnen de groep adolescenten die in het academische jaar 2015-2016 in Engeland de middelbare school verlieten, zijn inmiddels resultaten beschikbaar. De opkomst in deze groep was 37%.<sup>77</sup> Het aantal gerapporteerde MenW gevallen was in 2015 en 2016 69% lager dan voorspeld op grond van het beloop in de voorgaande jaren (BI: 18-88).<sup>77</sup> De geschatte effectiviteit van vaccinatie was 100% (BI: -47-100), maar vanwege de kleine aantallen is de onzekerheid heel groot. Er lijkt in ieder geval een einde gekomen te zijn aan de snelle stijging van het aantal invasieve MenW-infecties. Het aantal ziektege-

vallen nam tussen schooljaar 2014-2015 en schooljaar 2015-2016 af met 30%, zowel bij de gevaccineerde groep als bij kinderen jonger dan 1 jaar.<sup>77</sup> Dat er een afname gezien werd bij deze laatste groep komt mogelijk door kruisbescherming als gevolg van vaccinatie tegen MenB, dat ook in 2015 in het Verenigd Koninkrijk is ingevoerd.<sup>78,79</sup>

In hoeverre MenACWY-vaccinatie zal resulteren in groepsbescherming tegen MenW hangt af van het effect van vaccinatie op dragerschap. Read e.a. hebben gerapporteerd dat MenW-dragerschap bij studenten met ongeveer 40% (BI: 16-52) vermindert door vaccinatie.<sup>80</sup> Oldfield e.a. rapporteerden daarentegen weinig impact van vaccinatie op dragerschap van MenW.<sup>81</sup> Een mogelijke verklaring voor deze tegenstrijdige resultaten is dat vaccinatie wel beschermt tegen het (opnieuw) drager worden van MenW, maar niet effectief is als dragerschap eenmaal een feit is.

Landelijke vaccinatie van adolescenten tegen MenC, zoals de inhaalcampagne in 2002, heeft in de praktijk wel geresulteerd in groepsbescherming.<sup>2</sup> In het Verenigd Koninkrijk, waar landelijke vaccinatie in 1999 is ingevoerd, bleek dat dragerschap onder adolescenten met 75% (BI: 23-92) was afgenomen.<sup>75</sup> Op basis van deze resultaten is aannemelijk dat vaccinatie van adolescenten met een MenACWY-vaccin in zekere mate effectief zal zijn tegen dragerschap van MenW en daarom zal resulteren in bepaalde mate van groepsbescherming. Het effect zal echter waarschijnlijk minder uitgesproken zijn dan bij MenC, omdat MenW – in tegenstelling



tot MenC – ook veel voorkomt bij volwassenen vanaf 45 jaar. Mogelijk speelt deze groep ook een rol bij dragerschap en verspreiding.

### 3.4 Veiligheid MenACWY-vaccins

Vaccins worden alleen tot de markt toegelaten als ze door de European Medicines Agency (EMA) voldoende veilig zijn bevonden op grond van de resultaten uit klinische trials. Dat neemt niet weg dat vaccins – net als alle geneesmiddelen – bijwerkingen hebben. Omdat vaccinatie een ontstekingsreactie opwekt, is vaak sprake van bijbehorende symptomen zoals vermoeidheid, prikkelbaarheid, koorts (systemische reacties) en pijn, roodheid en zwelling op de plek van de injectie (lokale reacties). Deze reacties, die van voorbijgaande aard zijn, worden aangeduid met de term reactogeniciteit. In zeldzame gevallen treden ernstigere symptomen (*serious adverse events*, SAE), zoals een epileptische aanval of convulsie, op na vaccinatie. Om vast te stellen of een symptoom daadwerkelijk een bijwerking van een vaccin is of aan toeval te wijten is, zijn experimentele onderzoeken nodig waarbij een vergelijking wordt gemaakt met placebo of een controlevaccin, of observationele onderzoeken met grote aantallen deelnemers. Bij het beoordelen van de veiligheid van vaccins richt de commissie zich zowel op de kans op (zeldzame) ernstige bijwerkingen als op reactogene bijwerkingen.

#### 3.4.1 Kinderen jonger dan 2 jaar

Het MenACWY-TT-vaccin werd in alle onderzoeken bij zuigelingen en jonge kinderen goed verdragen en gaf weinig reactogene bijwerkingen, zowel bij aparte toediening als bij gelijktijdige toediening met andere vaccins. Over het algemeen gaf vaccinatie bij ongeveer 30% van de kinderen een milde tot matige, tijdelijke reactie op de plek van de injectie, zoals pijn, roodheid, verharding en zwelling.<sup>34,35,37-42</sup> Iets vaker, bij ongeveer 40% van de kinderen, werd een milde tot matige, tijdelijke systemische reactie gezien zoals prikkelbaarheid en slaperigheid. Drie kinderen van in totaal ruim 6.000 kinderen (<0,1%) kreeg te maken met ernstige symptomen na vaccinatie zoals een epileptische aanval, spierhypotonie, of convulsie. Het staat niet vast dat deze symptomen aan het vaccin gerelateerd waren.<sup>35,39</sup>

#### 3.4.2 Adolescenten

Zowel het TT- als het CRM-vaccin worden door adolescenten goed verdragen en kennen weinig reactogene bijwerkingen. Beide vaccins veroorzaken bij ongeveer de helft van de adolescenten tijdelijk een milde pijn op de plaats van de injectie.<sup>45-50,57,58,60-63,65,66</sup> Daarnaast hadden adolescenten die het TT-vaccin kregen regelmatig (15-30%) voorbijgaande milde of matige hoofdpijn en vermoeidheid.<sup>45-50</sup> Bij het CRM-vaccin werd naast hoofdpijn, regelmatig (15-35%) milde of matige spierpijn en malaise geconstateerd.<sup>57,58,60-63,65,66</sup> Drie adolescenten van in totaal ruim 9.000 adolescenten (<0,1%) kreeg te maken met ernstige symptomen na



vaccinatie, zoals netelroos, *blighted ovum* en syncope. Het optreden van netelroos wordt beschouwd als gerelateerd aan de vaccinatie. Voor de andere symptomen staat niet vast dat deze aan het vaccin gerelateerd waren.<sup>48-50</sup>

### 3.4.3 (Oudere) volwassenen

Er zijn vooralsnog weinig studies gedaan naar vaccinatie van volwassenen boven 45 jaar met vaccin tegen MenACWY. De resultaten die er zijn geven geen redenen om aan te nemen dat de veiligheid van vaccinatie anders is dan bij adolescenten. Uit de studies die gedaan zijn onder in totaal 1.300 deelnemers bleek dat bij volwassenen boven 55 jaar lokale reacties op vaccinatie (pijn, roodheid en zwelling) en systemische reacties (vermoeidheid, hoofdpijn en koorts) in minder dan 3% van de gevaccineerden voorkwam.<sup>71</sup> In de studies bij volwassenen tussen 18-64 jaar werden vaker reactogene bijwerkingen geobserveerd.<sup>68,69</sup> In de meeste gevallen ging het om een tijdelijke milde of matige pijn op de injectieplaats (6-30%) of hoofdpijn (7-15%).

## 3.5 Aanvaardbaarheid vaccinatie tegen MenC en MenW

De aanvaardbaarheid van vaccinatie wordt bepaald aan de hand van de verhouding tussen de gezondheidswinst als gevolg van bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico).

### 3.5.1 Kinderen jonger dan 2 jaar

De verhouding tussen het nut en het risico van MenACWY-vaccinatie is bij kinderen vanaf 6 weken tot 2 jaar gunstig: het vaccin is voldoende werkzaam tegen MenC en MenW, is veilig en kent weinig bijwerkingen.

Daarmee is vaccinatie voor het individu aanvaardbaar. Bij kinderen vanaf 1 jaar is een dosis vaccin voldoende en is MenC-vaccinatie vervangen door MenACWY-vaccinatie. Er is daarom geen sprake van een toename van de belasting van het RVP. Om kinderen tussen 6 weken en 1 jaar te beschermen zijn twee doses vaccin nodig op een leeftijd dat al veel andere vaccinaties worden toegediend. Deze toename van de belasting van het RVP vindt de commissie weliswaar niet onaanvaardbaar, maar wel een nadeel, gezien het geringe aantal ziektegevallen in deze leeftijdsgroep (in 2017 waren er vier MenW-ziektegevallen bij kinderen jonger dan 1 jaar).

### 3.5.2 Adolescenten

De verhouding tussen het nut en het risico van MenACWY-vaccinatie is bij adolescenten gunstig: het vaccin is voldoende werkzaam tegen MenC en MenW, is veilig en kent weinig bijwerkingen. Daarmee is vaccinatie voor het individu aanvaardbaar. De extra belasting door het RVP als geheel is beperkt en volgens de commissie aanvaardbaar, gezien de leeftijd van deze groep en omdat er slechts één dosis nodig is om voor bescherming te zorgen.



### 3.5.3 (Oudere) volwassenen

Voor vaccinatie van volwassenen vanaf 45 jaar is het lastiger na te gaan wat de nut-risicoverhouding van vaccinatie tegen MenW zou zijn, gezien de beperkte data over de werkzaamheid. Te verwachten is echter dat deze gunstig is, gezien de zeer beperkte risico's van vaccinatie. Vaccinatie is dan ook bij deze groep aanvaardbaar voor het individu. Er is bij volwassenen geen sprake van een toename van de belasting van een programmatisch aanbod.

### 3.6 Kosteneffectiviteit vaccinatie tegen MenC en MenW

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over kosteneffectiviteit van vaccinatie met MenACWY-vaccins. Er is één Nederlands onderzoek dat dateert van voor de uitbraak van MenW.<sup>82</sup> In dat onderzoek wordt nog uitgegaan van de toenmalige lage incidentie van 0,15 per 100.000 personen per jaar en een vaccinprijs van €42,72. De kosteneffectiviteit bleek ongunstig vergeleken met de vaak gehanteerde referentiewaarde van €20.000 (zie kader). Adolescentenvaccinatie leverde een kosteneffectiviteitsratio (ICER) op van €247.279 (101.873-426.876), uitgaande van 92% groepsbescherming. Zonder groepsbescherming was de ICER €635.334 (259.672-1.121.856).

Het RIVM heeft een kosteneffectiviteitsanalyse naar MenACWY-vaccinatie uitgevoerd naar aanleiding van de uitbraak van MenW.<sup>90</sup> Deze analyse

#### Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)

De incremental cost-effectiveness ratio (ICER), of kosteneffectiviteitsratio, geeft het verschil weer tussen de kosten van twee mogelijke interventies (of tussen een interventie en niets doen) gedeeld door het verschil in effecten. De ICER wordt uitgedrukt als een bedrag per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, quality-adjusted life year).

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Voor preventieve interventies wordt vaak een ICER van €20.000 per QALY als referentiewaarde aangehouden. Kost een interventie meer, dan wordt de kosteneffectiviteit als ongunstig beschouwd. Dat hoeft op zichzelf geen reden te zijn om niet te vaccineren: of een ongunstige kosteneffectiviteit als acceptabel beschouwd wordt, is afhankelijk van de ernst en de maatschappelijke impact van de ziekte en de effectiviteit en veiligheid van beschikbare vaccins.

bouwt voor een deel voort op het eerdere Nederlandse onderzoek,<sup>82</sup> maar gebruikt een voorspelling van de MenW-incidentie in de komende 10 jaar die gebaseerd is op het verloop van de incidentie tijdens de MenW-uitbraak. De volgende parameters zijn gebruikt: 95% vaccineffectiviteit tegen meningokokkenziekte, met langzaam afnemende bescherming – na 20 jaar is nog 50% voldoende beschermd; 60% bescherming tegen acquisitie van dragerschap met langzaam afnemende bescherming – na 10 jaar is 50% nog voldoende beschermd tegen dragerschap; een vaccinatiegraad van 95% respectievelijk 85% voor jonge kinderen en adolescenten, en een vaccinprijs van €30,00. Verschillende vaccinatiestrategieën zijn gemodelleerd, deze zijn weergegeven in tabel 1.



**Tabel 1.** Resultaten kosteneffectiviteitanalyse RIVM

Leeftijd te vaccineren groep	ICER (€/QALY)
6 maanden (2 doses)	€ 89.773 (€67.489 - €119.502)
14 maanden (vergeleken met MenC vaccinatie op 14 maanden)	€ 34.556 (€25.941 - €45.960)
14 jaar (geen groepsbescherming)	€ 39.769 (€29.958 - €52.847)
14 jaar (wel groepsbescherming)	€ 26.092 (€19.435 - €34.583)
14 maanden + 14 jaar (vergeleken met MenC vaccinatie op 14 maanden, wel groepsbescherming)	€ 29.101 (€21.828 - €38.540)
14 maanden +14-18 jaar (vergeleken met MenC vaccinatie op 14 maanden, wel groepsbescherming)	€ 25.187 (€18.729 - €33.406)

Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat wanneer het aantal MenW-ziektegevallen in de komende tien jaar niet hoger is dan 300 per jaar, het vaccineren van kinderen jonger dan 1 jaar (met twee doses) een kosteneffectiviteitsratio heeft die meer dan drie keer zo hoog is als de veelgebruikte referentiewaarde van €20.000 per QALY. Dit zou ook gelden als kinderen volgens voorschrift werden gevaccineerd in plaats van -zoals in de studie is aangenomen- vanaf zes maanden met in totaal twee doses. De kosteneffectiviteitsratio van het vaccineren van kinderen van 14 maanden is minder hoog. Dit komt doordat een dosis minder nodig is en doordat de ratio berekend is ten opzichte van de MenC-vaccinatie voor kinderen van 14 maanden die eerder in het RVP zat. De kosteneffectiviteitsratio van vaccinatie van adolescenten is logischerwijs een stuk gunstiger wanneer er sprake is van groepsbescherming. In dat geval wordt de referentiewaarde van €20.000 per QALY benaderd. Het combineren van vaccinatie van kinderen van 14 maanden en 14 jaar is gunstiger dan het vaccineren van alleen kinderen van 14 maanden, al blijft

de kosteneffectiviteitsratio hoger dan de referentiewaarde. Het daaraan toevoegen van een inhaalvaccinatiecampagne voor kinderen t/m 18 jaar leidt tot een iets gunstigere kosteneffectiviteitsratio.

### 3.7 Vaccinatie tegen MenC en MenW in Europa

Rond de eeuwwisseling hadden verschillende Europese landen te maken met een uitbraak van MenC. In reactie daarop is in veel landen MenC-vaccinatie voor jonge kinderen toegevoegd aan nationale vaccinatie-programma's.<sup>26</sup> In Ierland en Spanje is MenC-vaccinatie voor adolescenten ook onderdeel van het programma. In Griekenland, Italië, Oostenrijk en het Verenigd Koninkrijk is MenACWY-vaccinatie voor adolescenten onderdeel van het programma.<sup>26</sup> In het Verenigd Koninkrijk is MenC-vaccinatie voor adolescenten in 2015 vervangen door MenACWY-vaccinatie naar aanleiding van een uitbraak van MenW.<sup>26,83</sup>

### 3.8 Conclusie

Er zijn twee vaccins beschikbaar tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y: MenACWY-TT (Nimenrix®, vanaf een leeftijd van 6 weken) en MenACWY-CRM (Menveo®, vanaf een leeftijd van 2 jaar). Het MenACWY-TT-vaccin is voldoende werkzaam en veilig om kinderen vanaf zes weken en adolescenten te vaccineren. Het MenACWY-CRM-vaccin is voldoende werkzaam en veilig om kinderen vanaf 2 jaar en adolescenten te vaccineren. Voor volwassenen vanaf 65 jaar zijn er te weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid van de vaccins te beoordelen. Voor



volwassenen tussen 45-65 jaar verwacht de commissie dat het vaccin 10 jaar bescherming biedt.

In 2002 is eenmalig aan alle kinderen van 12 maanden tot en met 18 jaar vaccinatie tegen MenC aangeboden. Dat heeft gezorgd voor directe bescherming en groepsbescherming. Mede daardoor is de incidentie van MenC sindsdien erg laag. Om groepsbescherming in stand te houden is vaccinatie van adolescenten een goede strategie, omdat dragerschap en verspreiding in deze groep het hoogst is.

In het geval van MenW verwacht de commissie dat met adolescentenvaccinatie in mindere mate groepsbescherming kan worden bereikt, omdat naast adolescenten waarschijnlijk ook andere leeftijdsgroepen een rol hebben bij dragerschap en verspreiding. Groepsbescherming door vaccinatie van jonge kinderen is niet te verwachten, omdat immuniteit bij hen in de eerste jaren na vaccinatie afneemt en zij relatief weinig bijdragen aan verspreiding.

De commissie beschouwt de nut-risicoverhouding van MenACWY-vaccinatie voor alle leeftijdsgroepen als gunstig, aangezien het vaccin werkzaam en veilig is en weinig bijwerkingen heeft. De belasting van het RVP als geheel is of blijft ook aanvaardbaar voor de kinderen en adolescenten waarvoor vaccinatie overwogen wordt. De kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen MenW is het gunstigst wanneer adolescenten worden gevaccineerd. Zelfs in dat geval is de kosteneffectiviteitsratio echter naar verwachting enigszins hoger dan de vaak gehanteerde referentiewaarde van €20.000 per QALY. Het doel van vaccinatie tegen MenC is het behoud van groepsbescherming en niet de reductie van ziektelast. Daardoor is het berekenen van kosteneffectiviteit niet aan de orde.



# 04 vaccinatie tegen meningokokken B



#### 4.1 Vaccins tegen MenB

Meningokokken worden op basis van polysachariden op het kapsel onderverdeeld in verschillende serogroepen. De polysachariden worden gebruikt in vaccins, zodat die vaccins gericht werken tegen bepaalde serogroepen. De polysacharide van MenB lijkt in structuur echter op bepaalde humane celadhesiemoleculen (PSA-NCAM), waardoor vaccins met dit polysacharide weinig immuunrespons opwekken en de kans bestaat op ontwikkeling van auto-antistoffen.<sup>84</sup> Voor MenB worden daarom vaccins van een ander type gebruikt. Deze bevatten verschillende eiwitten die voorkomen op het oppervlak van serogroep B meningokokken en die een immuunrespons opwekken. Verschillende MenB-stammen brengen deze eiwitten in verschillende mate tot expressie, daarom zijn de vaccins niet (in dezelfde mate) werkzaam tegen alle circulerende MenB-stammen. Tegelijkertijd zijn de eiwitten niet specifiek voor serogroep B en kunnen zich dus ook bevinden op het oppervlak van andere serogroepen. Een vaccin dat is ontwikkeld tegen verschillende MenB-stammen, zou daarom mogelijk ook bescherming kunnen bieden tegen andere serogroepen (kruisbescherming). Dit geldt vooral voor de serogroep W stam die momenteel circuleert in Nederland (cc11).<sup>78,85</sup>

Er zijn in Europa twee MenB-vaccins geregistreerd:

- 4CMenB (Bexsero®) vanaf een leeftijd van 2 maanden<sup>86</sup>
- rLP2086 (Trumenba®) vanaf een leeftijd van 10 jaar.<sup>87</sup>

Vaccinatie met 4CMenB is mogelijk vanaf 2 maanden, dan zijn drie primaire doseringen en een boosterdosering (vanaf een leeftijd van 12 maanden) nodig; een zogenaamd 3+1-schema. Vanaf drie maanden volstaat een 2+1-schema. Vanaf een leeftijd van 12 maanden volstaat een 1+1-schema.

Vaccinatie met rLP2086 is mogelijk vanaf de leeftijd van 10 jaar met twee doses.

#### 4.2 Werkzaamheid MenB-vaccins

Net als bij MenACWY-vaccins wordt de werkzaamheid van vaccins tegen MenB niet bepaald aan de hand van observationeel onderzoek, maar door antistofniveaus in het bloed van gevaccineerde mensen te meten.

##### Immuunrespons MenB vaccins bepalen met SBA

Circulerende antilichamen die het complementsysteem kunnen activeren worden beschouwd als het primaire mechanisme voor immuniteit tegen meningokokkenziekte, omdat productie van nieuwe antilichamen via het immunologisch geheugen een te langdurig proces is om een ernstig verloop van de ziekte te voorkomen.<sup>30</sup> Die antilichamen worden gemeten aan de hand van een SBA. In het geval van MenB gaat het om een humaan serum (hSBA) en niet om een serum dat is gemaakt op basis van bloed van konijnen (rSBA). Bij hSBA worden titers van  $\geq 4$  beschouwd als bewijs van werkzaamheid.<sup>88</sup>





**Bepaling werkzaamheid vaccins tegen MenB***4CMenB – Bexsero®*

Om de werkzaamheid van het vaccin 4CMenB te bepalen wordt gebruikgemaakt van vier MenB-referentiestammen (M10713, 5/99, 44/76-SL, NZ98/254) die elk behoren bij één van de vier antigenen in het vaccin (NHBA (M10713), NadA (5/99), fHbp (44-76-SL), PorA (NZ98/254)). In de meeste studies wordt voor elk van die referentiestammen het percentage gepresenteerd van gevaccineerden bij wie het vaccin immunogeen was. Stam M10713 ontbreekt in veel studies, omdat deze pas vanaf 2013 wordt gebruikt. De referentiestammen representeren de meeste circulerende MenB-stammen in Europa.<sup>86,89</sup>

*rLP2086 – Trumenba®*

Dit vaccin bevat varianten van de subfamilies A (A22 en A56) en B (B24 en B44) van het fHbp eiwit. Om de werkzaamheid te bepalen wordt in de meeste studies gebruikt gemaakt van vier MenB-referentiestammen, PMB2001, PMB2707, PMB80 en PMB2948, die verschillende eiwitvarianten tot expressie brengen (PMB2001 (A56), PMB2707 (B44), PMB80 (A22), PMB2948 (B24)). In de meeste studies worden percentages gepresenteerd van gevaccineerden bij wie het vaccin immunogeen was tegen de vier referentiestammen. De referentiestammen representeren de meeste circulerende MenB-stammen in Europa, Canada en de VS.<sup>87,91</sup>

**4.2.1 Kinderen jonger dan 2 jaar**

In het begin van 2018 verscheen een systematische review en meta-analyse over de immunogeniciteit en veiligheid van 4CMenB bij (jonge) kinderen en adolescenten.<sup>92</sup> Uit deze meta-analyse blijkt dat vaccinatie van kinderen vanaf 2 maanden een goede immuunrespons geeft: bij tenminste 84% van de gevaccineerden is een maand na primaire vaccinatie sprake van beschermende antistofniveaus voor de vier MenB-stammen (10 onderzoeken, ruim 4.600 deelnemers) en bij tenminste 78%

van de gevaccineerden een maand na de boosterdosering (7 onderzoeken, ruim 1.800 deelnemers).

De duur van de bescherming bij jonge kinderen varieert per referentiestam, waarbij de antistoffen tegen referentiestam 5/99 over het algemeen het langst aanhouden en tegen referentiestam NZ98/254 het kortst.<sup>92-94</sup> Uit de meta-analyse blijkt dat zes maanden tot drie jaar na de boosterdosering (4 onderzoeken, ruim 500 deelnemers) tussen 94% (5/99) en 34% (NZ98/254) van gevaccineerde kinderen nog beschermde antistofniveaus heeft.<sup>92</sup> Soortgelijke resultaten zijn twee tot drie jaar na vaccinatie gerapporteerd bij 397 jonge kinderen.<sup>93</sup> Bovengenoemde meta-analyses hadden een grote mate van heterogeniteit die werd veroorzaakt door verschillen in vaccinatieschema's en studiepopulaties. De percentages gemeten op langere termijn hadden voor sommige stammen een grote mate van onzekerheid.<sup>92</sup>

In vrijwel al het onderzoek onder jonge kinderen dat in de recente meta-analyse is opgenomen werd 4CMenB gelijktijdig toegediend met verschillende (combinatie)vaccins tegen DKTP, HepB, Hib, pneumokokken, BMR, varicella, MenC (CRM vaccin).<sup>92,95-98</sup> Dit leidt niet tot klinisch relevante verschillen in immuunrespons tegen MenB of andere ziekteverwekkers.<sup>95-98</sup>



#### 4.2.2 Adolescenten

Uit de hierboven beschreven meta-analyse blijkt dat 4CMenB ook bij adolescenten tussen 11 en 17 jaar oud een goede immuunrespons opwekt.<sup>92</sup> Deze groep krijgt twee doses 4CMenB met (minimaal) een maand interval. Een maand na vaccinatie had  $\geq 86\%$  van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus tegen referentiestammen 5/99, 44/76-SL en NZ98/254 (3 onderzoeken, ruim 1.500 deelnemers; de immunogeniciteit tegen stam M10713 is niet gemeten). Na één tot twee jaar had  $\geq 77\%$  van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus tegen alle drie de referentiestammen (1 onderzoek, ruim 200 deelnemers).<sup>92,99</sup>

Er waren ten tijde van schrijven geen studies gepubliceerd over de bescherming bij adolescenten op langere termijn. Het gelijktijdig toedienen met andere vaccins is bij adolescenten nog niet onderzocht.

Ook rLP2086 wekt een goede immuunrespons op bij adolescenten tussen 10 en 25 jaar.<sup>100</sup> Eén maand na vaccinatie heeft  $\geq 79\%$  van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus tegen alle vier de referentiestammen (2 onderzoeken, ruim 6.800 deelnemers).<sup>100,101</sup> De duur van de bescherming verschilt ook bij rLP2086 afhankelijk van referentiestam. Eén jaar na vaccinatie had tussen 69% en 29% van de gevaccineerden beschermende antistofniveaus (1 onderzoek, 200 deelnemers).<sup>102</sup> Vier jaar na vaccinatie had tussen 59% en 20% nog beschermende antistofniveaus. Het gelijktijdig toedienen van rLP2086 met (combinaties van) vaccins tegen HPV, DKTP of MenACWY (MCV4) heeft geen klinisch relevant effect op de immunogeniciteit van deze vaccins.<sup>103-105</sup>

#### 4.3 Effectiviteit tegen MenB

Er zijn twee buitenlandse onderzoeken beschikbaar naar de effectiviteit van vaccinatie tegen MenB met 4CMenB. Er zijn vooralsnog geen data beschikbaar over de effectiviteit van rLP2086.

In het Verenigd Koninkrijk werd in september 2015 vaccinatie met 4CMenB toegevoegd aan het nationale vaccinatieprogramma. Het vaccinatieschema bestaat uit drie doses die gegeven worden volgens een 2+1-schema op 2 maanden, 4 maanden en 12 maanden. Tussen september 2015 en juli 2016 kreeg 95% van de kinderen die aanmerking kwam voor vaccinatie ten minste één primaire dosis en kreeg 89% beide primaire doses.<sup>106</sup> De effectiviteit van vaccinatie bij de kinderen die minimaal twee doses ontvingen was 83% (BI: 24-95).

Het populatie-effect van vaccinatie in het gehele cohort dat voor vaccinatie in aanmerking kwam, dus inclusief de kinderen die nog te jong waren om (volledig) gevaccineerd te worden en kinderen die om andere redenen niet gevaccineerd waren, was een reductie van 50% in ziektegevallen (Incidence Rate Ratio (IRR): 0,5; BI: 0,4-0,7). Er werden 37 gevallen van MenB geconstateerd in het cohort. In de jaren voor de vaccinatie waren er in dezelfde periode 74 gevallen. Deze resultaten lijken te wijzen op een goede effectiviteit van de vaccinatie, maar de onzekerheid daarover is groot, omdat er weinig ziektegevallen zijn. Ook is de tijdsperiode die onderzocht is relatief kort: de eerste tien maanden na invoering van vaccinatie. Daarnaast is het vaccin tijdens een dalende trend van



MenB-incidentie aan het vaccinatieprogramma toegevoegd.<sup>107</sup> Het is daarom moeilijk vast te stellen wat vaccinatie heeft bijgedragen aan de afname van de ziekte.

Naar aanleiding van een verheffing van de incidentie van MenB in de provincie Quebec in Canada is in 2014 een eenmalige vaccinatiecampagne uitgevoerd met 4CMenB, dat werd aangeboden aan iedereen tussen 2 maanden en 20 jaar oud.<sup>108</sup> De deelnamegraad voor de gehele groep was 82% voor ten minste één dosis; deelname was het hoogst onder jonge kinderen en het laagst onder de oudste groep. Er werden tot eind 2016 geen MenB-ziektegevallen geconstateerd in de doelgroep (zowel gevaccineerden als niet-gevaccineerden). Het populatie-effect van vaccinatie was een reductie van het aantal MenB-ziektegevallen van 78% (IRR 0,2; BI: 0,1-0,9). Ook voor deze resultaten geldt dat de mate van onzekerheid groot is, omdat het aantal ziektegevallen klein is.

Omdat de referentiestammen in de klinische studies naar de werkzaamheid (immunogeniciteit) van MenB-vaccins niet exact overeenkomen met de stammen die in Nederland circuleren, kan er niet vanuit worden gegaan dat de resultaten één op één gelden voor Nederland. Het is niet nauwkeurig te voorspellen hoe goed de door het vaccin geïnduceerde antistoffen in staat zijn de specifiek in Nederland circulerende MenB-stammen te doden.<sup>89,109,110</sup> Het 4CMenB-vaccin zou naar verwachting bescherming bieden tegen 73-78% (BI: 63-90)

van de in 2007-08 circulerende MenB-stammen in Europa.<sup>89</sup> In het Verenigd Koninkrijk bood het vaccin naar verwachting bescherming tegen 73% (BI: 57-87) van de in 2007-08 circulerende stammen en tegen 66% (BI: 52-80) van de circulerende stammen in 2014-15 (voor invoering van 4CMenB-vaccinatie).<sup>110</sup> Het NRLBM doet momenteel onderzoek naar de in Nederland circulerende MenB-stammen. De resultaten worden in 2019 verwacht. De resultaten van een tussentijdse trendanalyse worden in Tabel 2 weergegeven (A. van der Ende, persoonlijke mededeling). Het vaccin beschermt volgens deze analyse potentieel tegen 46% van de stammen die bij jonge kinderen voorkomen, 75% van de stammen die bij adolescenten voorkomen en 57% van alle stammen die in Nederland voorkomen.

**Tabel 2.** Serogroep B isolaten gedekt door 4CMenB (2017-1<sup>e</sup> helft 2018)

Leeftijd	Exacte match met antigen(en) in 4CMenB	Kruisreactiviteit met antigen(en) in 4CMenB	Niet gedekt door 4CMenB	Aantal isolaten
0-4 jaar	9 (22%)	10 (24%)	22 (54%)	41
15-24 jaar	11 (46%)	7 (29%)	6 (25%)	24
alle leeftijden	35 (32%)	27 (25%)	47 (43%)	109

#### *Dragerschap en groepsbescherming na vaccinatie tegen MenB*

Een belangrijke vraag is of vaccinatie tegen MenB ook indirect bescherming zou kunnen bieden door het tegengaan van dragerschap en verspreiding van de ziekteverwekker. Onderzoek naar dragerschap bij met 4CMenB gevaccineerde adolescenten geeft een gemengd beeld. Een



studie rapporteerde een (bescheiden) daling in dragerschap van serogroepen B, C, W en Y van 27% vanaf drie maanden na vaccinatie (BI: 11-40).<sup>80</sup> Een andere studie van dezelfde auteurs rapporteerde 12 maanden na vaccinatie echter geen correlatie tussen dragerschap en immuunrespons tegen MenB.<sup>111</sup> De commissie verwacht dat het effect op dragerschap en daarmee de mate van groepsbescherming beperkt zal zijn. Na vaccinatie met rLP2086 bleef dragerschap onder adolescenten stabiel.<sup>112</sup> Er is dan ook geen aanleiding om te verwachten dat er bij dit vaccin sprake zal zijn van groepsbescherming.

#### 4.4 Veiligheid MenB-vaccins

##### 4.4.1 Veiligheid 4CMenB

Uit internationaal onderzoek blijkt dat 4CMenB meer mogelijke bijwerkingen kent dan andere vaccins die in nationale vaccinatieprogramma's worden gebruikt.<sup>92</sup> In de recente meta-analyse over MenB is de incidentie van ernstige symptomen (SAE) die mogelijk aan vaccinatie gerelateerd zijn berekend: deze was gelijk aan 5,4/1000 na vaccinatie met 4CMenB en aan 1,2/1000 na vaccinatie met andere vaccins (resultaten voor kinderen en adolescenten zijn bij elkaar genomen).<sup>92</sup> De meest genoemde waren koortsstuipten (7/7209), artritis (3/7209) en ziekte van Kawasaki (3/7209). Er is vooralsnog geen aanleiding om aan te nemen dat er een causaal verband is tussen deze laatste twee ziektes en vaccinatie met 4CMenB. Wel is het een aandachtspunt voor de fabrikant bij het moni-

toren van de veiligheid en prestaties van het vaccin (post-market surveillance).

Ook klachten gerelateerd aan reactogeniciteit treden na vaccinatie met 4CMenB vaker op dan na vaccinatie met controlevaccins, zowel bij jonge kinderen als bij adolescenten. In de meta-analyse is berekend dat de kans op pijn rond de plaats van injectie na vaccinatie met 4CMenB groter is dan na controlevaccinatie (relatief risico (RR) vergeleken met controlevaccinatie: 1,4). Ook de kans op koorts na vaccinatie was groter (RR: 1,6). De resultaten voor kinderen en adolescenten zijn bij elkaar genomen en in veel onderzoeken werd 4CMenB simultaan met andere vaccins uit het vaccinatieprogramma toegediend.<sup>92</sup>

Koorts na vaccinatie komt vooral vaak voor bij jonge kinderen. De kans daarop is na vaccinatie met 4CMenB relatief groot, in het bijzonder wanneer tijdens hetzelfde consult andere vaccins worden toegediend.<sup>95-98</sup> Gossger e.a. rapporteren bijvoorbeeld koorts ( $\geq 38,5$  °C) bij 41% (247/607) van gevaccineerde zuigelingen na een eerste dosis 4CMenB alleen, 31% (96/309) na een eerste dosis van alleen controlevaccin (hexavalent combinatievaccin DKTP-Hib-HepB) en 61% (380/624) na gelijktijdige toediening van een eerste dosis 4CMenB en controlevaccin.<sup>95</sup> Prymula e.a. rapporteren dat het profylactisch toedienen van paracetamol de kans op koorts vermindert: 39% (70/179) van de met 4CMenB gevaccineerde zuigelingen die paracetamol hadden gekregen kreeg koorts, tegen 70%



(127/182) van de groep die geen paracetamol had gekregen. Koorts kwam het minst voor in de controlegroep die tegen MenC gevaccineerd was en geen paracetamol had gekregen: 27% (48/177).<sup>96</sup>

In het Verenigd Koninkrijk wordt bij vaccinatie met 4CMenB op 2 en 4 maanden (dat tegelijk wordt toegediend met andere vaccinaties) paracetamolprofylaxe geadviseerd. Het is niet bekend in hoeverre dit advies wordt opgevolgd. Een paar procent (<3%) van het totale zorggebruik onder jonge kinderen als gevolg van koorts in het Verenigd Koninkrijk is gerelateerd aan vaccinatie met 4CMenB.<sup>113,114</sup> 0,8% van de gevaccineerde kinderen bezoekt de SEH om deze reden.<sup>115-117</sup> Er zijn na invoering van vaccinatie toenames gerapporteerd in het aantal huisartsconsulten (jaarlijks 1800 meer),<sup>113</sup> en het aantal ziekenhuisopnames (jaarlijks 1400 meer) als gevolg van koorts bij gevaccineerde kinderen.<sup>118</sup> Koorts is ook één van de symptomen bij een bacteriële infectie. Als bij een kind met koorts een bacteriële infectie niet kan worden uitgesloten, moet het kind behandeld worden alsof er een infectie is. Dat leidt tot medische ingrepen. In het Verenigd Koninkrijk is na de invoering van vaccinatie met 4CMenB een toename in vervolgdagnostiek en behandeling als gevolg van koorts bij gevaccineerde kinderen gerapporteerd, zoals bloedonderzoek, lumbaalpuncties en intraveneuze toediening van antibiotica.<sup>114-117</sup>

#### 4.4.2 Veiligheid rLP2086

Ook rLP2086 is een relatief reactogeen vaccin; bijwerkingen komen vaker voor dan bij controlevaccins.<sup>100</sup> De in klinische trials meest gerapporteerde kortdurende symptomen na vaccinatie zijn gerelateerd aan de reactogeniciteit: vermoeidheid (61-85% versus 48-74% in controlegroepen), hoofdpijn (59-84% versus 48-74% in controlegroepen) spierpijn (34-62% versus 18-52%) rillingen (21-56% versus 13-44%), gewrichtspijn (23-38% versus 14-31%), pijn op de injectieplaats (90-98% versus 18-65%), roodheid (22-44% versus 0-8%), zwelling (25-41% versus 0-12%).<sup>87</sup> SAEs werden bij in totaal 3,3% van de met rLP2086 gevaccineerden gerapporteerd en bij 2,9% van de met controlevaccin gevaccineerden.<sup>87,100,119</sup> Gelijktijdige toediening van rLP2086 met (combinaties van) vaccins tegen HPV, DKTP of MenC (MCV4) leidt niet tot een klinisch relevante toename van bijwerkingen.<sup>103-105</sup>

#### 4.5 Aanvaardbaarheid vaccinatie tegen MenB

Er is nog veel onzekerheid over de effectiviteit van vaccinatie tegen MenB (het nut). Ook is het lastig om te voorspellen hoe de risico's die aan de reactogeniciteit van het vaccin verbonden zijn in de Nederlandse situatie uit zouden pakken. Daarom is het op dit moment niet mogelijk om een uitspraak te doen over de aanvaardbaarheid van vaccinatie binnen het kader van het RVP.

Vaccinatie tegen MenB zou de belasting van het RVP als geheel vergroten, omdat er minimaal drie inentingen toegevoegd zouden moeten



worden op een leeftijd van (ongeveer) 3, 5 en 12 maanden. Rond deze leeftijden worden al veel andere vaccinaties toegediend.

#### 4.6 Kosteneffectiviteit vaccinatie tegen MenB

Om de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen MenB te beoordelen heeft de commissie de resultaten beoordeeld van negen Europese studies<sup>120-128</sup>

De Nederlandse studie van Pouwels e.a. uit 2013 is als uitgangspunt genomen.<sup>120</sup> Deze studie beschrijft de resultaten van een statisch model waarin een geboortecohort gedurende 99 jaar wordt gemodelleerd en een vaccinprijs van €40,00 wordt gehanteerd. De primaire strategie (base case) in het model is vaccinatie van kinderen tussen 0 en 1 jaar. Een andere strategie in het model is dat een boostervaccin voor 12-jarigen wordt toegevoegd. Er is in het model geen rekening gehouden met indirecte effecten door mogelijke groepsbescherming.

Op basis van het model berekenden Pouwels e.a. voor de primaire strategie van vaccinatie van 0 tot 1-jarigen een ICER van €243.778 (geen betrouwbaarheidsinterval gegeven) per QALY.<sup>120</sup> De strategie met ook een boostervaccin op een leeftijd van 12 jaar, waardoor adolescenten beschermd zouden zijn, had een ICER van €247.139 per QALY.

Deze ICER is niet één-op-één te vertalen naar de huidige Nederlandse situatie, omdat die anders is dan in de studie is aangenomen. Zo is de incidentie van MenB op dit moment niet 1,0 per 100.000 personen zoals werd aangenomen, maar 0,5 per 100.000 personen. Dit zou leiden tot een minder gunstige ICER. Daarentegen lijkt

de effectiviteit van het vaccin in landen waar gevaccineerd wordt 5 tot 15% hoger dan aangenomen (al is daar veel onzekerheid over) en zijn er niet vier doses nodig voor zuigelingen, maar drie. Dat zou weer leiden tot een gunstigere ICER. Als alle drie de parameters aangepast worden naar de huidige situatie, zou de ICER voor de vaccinatie van kinderen jonger dan 2 jaar rond de €300.000 hoger liggen. Dat is ongeveer 15 keer hoger dan de veel gehanteerde referentiewaarde van €20.000 per QALY voor preventieve interventies. In de studie is geen rekening gehouden met de eventuele kosten verbonden aan opname of behandeling als gevolg van koorts na de vaccinatie en de commissie heeft dat ook niet gedaan.

Ook het vaccineren van alleen adolescenten (met twee doses) zou naar verwachting van de commissie een relatief ongunstige ICER opleveren, ervan uitgaande dat er geen of slechts in beperkte mate sprake is van bescherming tegen dragerschap. Dat blijkt ook uit een Belgische studie.<sup>121</sup> De data uit buitenlandse studies geven geen aanleiding tot andere conclusies.

De incidentie van MenB en de prijs van het vaccin hebben veel invloed op de kosteneffectiviteitsratio.<sup>120</sup> Als de incidentie sterk stijgt of de prijs van het vaccin zeer laag zou blijken te zijn, kan dat een aanleiding zijn om de kosteneffectiviteitsratio opnieuw te schatten. Hetzelfde geldt wanneer er sterke aanwijzingen zouden zijn voor groepsbescherming, wanneer er een aanzienlijke mate van kruisbescherming tegen andere serogroepen zou



blijken te zijn, of als de duur van bescherming aanzienlijk langer zou blijken te zijn dan verwacht.

#### 4.7 Vaccinatie tegen MenB in Europa

Vaccinatie van kinderen jonger dan 2 jaar met 4CMenB is opgenomen in het nationale vaccinatieprogramma van verschillende EU landen: het Verenigd Koninkrijk (2015), Ierland (2016) en Italië (2017).<sup>26,129</sup> Zes landen (België, Luxemburg, Frankrijk, Duitsland, Griekenland en Noorwegen) hebben besloten het vaccin (voorlopig) niet toe te voegen aan het nationale vaccinatieprogramma, vanwege lage incidentie, beperkte data over effectiviteit van het vaccin, bijwerkingen van het vaccin, kosten en uitvoeringsaspecten.<sup>129,130</sup> In Oostenrijk wordt het vaccin wel geadviseerd, maar niet vergoed via het nationale vaccinatieprogramma.<sup>26</sup>

#### 4.8 Conclusie

Er zijn twee vaccins tegen meningokokken serogroep B beschikbaar: 4CMenB (Bexsero®, vanaf een leeftijd van twee maanden) en rLP2086 (Trumenba®, vanaf een leeftijd van 10 jaar). Beide vaccins leiden tot een beschermende immuunrespons, in ieder geval op korte termijn. Over de duur van de bescherming is nog onzekerheid. Dat geldt ook voor de effectiviteit: de eerste data uit het Verenigd Koninkrijk en Canada over vaccinatie van jonge kinderen met 4CMenB suggereren dat de effectiviteit voldoende is. De mate van onzekerheid over deze resultaten is echter groot. Er zijn geen publicaties over de effectiviteit bij adolescenten.

Beide vaccins tegen MenB geven relatief veel reactogene bijwerkingen, zowel bij jonge kinderen als bij adolescenten. Bij zuigelingen komt na vaccinatie vaak hoge koorts voor, in het bijzonder wanneer tijdens hetzelfde consult andere vaccins worden toegediend, zoals het DKTP-Hib-HepB combinatievaccin tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio, *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B. Het toedienen van paracetamol voorafgaand aan vaccinatie vermindert de kans op koorts en dit wordt dan ook als preventieve maatregel geadviseerd in het Verenigd Koninkrijk. Desondanks leidt MenB-vaccinatie daar tot een toename van ziekenhuisopnames en medische ingrepen vanwege hoge koorts bij gevaccineerde zuigelingen.

Omdat er nog veel onzekerheid is over de effectiviteit van het vaccin kan de commissie op dit moment geen uitspraak doen over de aanvaardbaarheid van vaccinatie. De kosteneffectiviteit van vaccinatie is ongunstig vergeleken met veelgebruikte referentiewaarden. Dit hangt samen met de relatief hoge vaccinprijs en de – relatief – lage incidentie.



# 05 advies





De commissie adviseert ten aanzien van MenC en MenW om vaccinatie met een MenACWY-vaccin op leeftijd van 14 jaar toe te voegen aan het RVP en om de huidige MenACWY-vaccinatie op een leeftijd van 14 maanden te behouden. De commissie adviseert ten aanzien van MenB om vaccinatie vooralsnog niet op te nemen in het RVP.

## 5.1 Advies over vaccinatie tegen MenC en MenW

### MenC

De commissie heeft na haar analyse van de ziektelast als gevolg van MenC geconcludeerd dat kinderen jonger dan 2 jaar en adolescenten beschermd moeten worden tegen een toekomstige verheffing van MenC.

### MenW

De commissie heeft na haar analyse van de ziektelast als gevolg van MenW geconcludeerd dat er aanleiding is om vaccinatie te overwegen voor kinderen jonger dan 2 jaar (incidentie in 2017: 2,0 ziektegevallen per 100.000 kinderen, 7 gevallen), adolescenten van 14-24 jaar (incidentie in 2017: 0,9 per 100.000 adolescenten, 20 gevallen) en volwassenen vanaf 45 jaar (incidentie in 2017 0,5 per 100.000 volwassenen, 44 gevallen).

### MenACWY-vaccinatie voor kinderen van 14 maanden

Er is een duidelijk publiek belang van vaccinatie, omdat de ziekte zo ernstig is. De commissie adviseert om vaccinatie van kinderen van 14

maanden met een MenACWY-vaccin in het RVP te behouden, in ieder geval zolang de epidemische verheffing van MenW stand houdt.

De commissie constateert dat vaccinatie van kinderen van 14 maanden tegen MenC en MenW met een MenACWY-vaccin voldoet aan de criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties (Bijlage A), met uitzondering van het doelmatigheidscriterium. De commissie adviseert om kinderen van 14 maanden te blijven vaccineren met een MenACWY-vaccin, gezien de ernst van de ziekte, het feit dat er nu al gevaccineerd desondanks wordt en het feit dat de kosteneffectiviteitsratio niet veel hoger is dan referentiewaarden. Het wegnemen van directe bescherming tegen MenW is op dit moment onwenselijk, omdat onzeker is of groepsbescherming tegen MenW als gevolg het vaccineren van adolescenten zonder meer voldoende zal zijn om jonge kinderen te beschermen.

De commissie heeft overwogen of het bestaande vaccinatiemoment op een leeftijd van 14 maanden verplaatst moet worden naar 12 maanden. Bij vaccinatie op 12 maanden zouden mogelijk meer ziektegevallen voorkomen worden. Omdat het aantal ziektegevallen zo klein is (in 2017 waren er bijvoorbeeld helemaal geen ziektegevallen bij 12 en 13 maanden, en één bij 14 maanden), is niet nauwkeurig te berekenen hoe groot het effect zal zijn. Nadeel van het vervroegen van vaccinatie is dat een extra vaccinatiemoment aan het RVP moet worden toegevoegd. De commissie adviseert daarom om MenACWY-vaccinatie voorlopig op een



leeftijd van 14 maanden te blijven aanbieden, gelijktijdig met het BMR vaccin, en om via het RIVM te monitoren of er aanleiding is om dit te herzien.

Naar verwachting zal de Gezondheidsraad in 2020 adviseren over het gehele RVP-schema. Dan zal ook het schema voor MenACWY-vaccinatie heroverwogen worden, in samenhang met de BMR-vaccinatie.

### **MenACWY-vaccinatie voor adolescenten**

Omdat de ziekte zo ernstig is, is er een duidelijk publiek belang van vaccinatie. De commissie adviseert om vaccinatie van adolescenten van 14 jaar met een MenACWY-vaccin op te nemen in het RVP.

De commissie constateert dat vaccinatie van adolescenten tegen MenC en MenW met een MenACWY-vaccin aan alle criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties voldoet, met uitzondering van het doelmatigheidscriterium. Vaccinatie van adolescenten zorgt ervoor dat groepsbescherming tegen MenC behouden blijft; dat voorkomt dat de ziekte terugkomt, ook in niet-gevaccineerde groepen. Ook biedt MenACWY-vaccinatie, naast directe bescherming tegen MenW, een zekere mate van bescherming tegen dragerschap en daarmee groepsbescherming. Wat betreft vaccinatie tegen MenW is de kosteneffectiviteit waarschijnlijk iets hoger dan een veel gehanteerde referentiewaarde van €20.000 per QALY. Dit beschouwt de commissie als acceptabel, gezien de ernst van de ziekte. Voor MenC is kosteneffectiviteit niet aan de orde, omdat het daar niet gaat

om het terugdringen van de ziektelast, maar het behouden van groepsbescherming.

De commissie ziet goede redenen om adolescenten van 15-18 jaar eenmalig te vaccineren met een MenACWY-vaccin om de uitbraak van MenW verder in te dammen.

De commissie ziet vooralsnog geen reden om voor adolescentenvaccinatie af te wijken van de leeftijd van 14 jaar, de leeftijd waarvoor gekozen is bij invoering van de noodmaatregel tegen MenW.<sup>3</sup> Mogelijk zullen veranderingen in de incidentie van MenW op verschillende leeftijden en nieuwe evidentie over de beschermingsduur van het vaccin aanleiding geven om de leeftijd waarop gevaccineerd wordt, te herzien. De commissie adviseert om dit te monitoren via het RIVM. De Gezondheidsraad zal dit aspect ook meenemen in de advisering over het gehele RVP-schema.

### **MenACWY-vaccinatie voor kinderen jonger dan 1 jaar**

De commissie adviseert om MenACWY-vaccinatie van kinderen jonger dan 1 jaar tegen MenC en MenW op dit moment niet in het RVP op te nemen en in plaats daarvan te monitoren in hoeverre adolescentenvaccinatie groepsbescherming zal opleveren. Wanneer de mate van groepsbescherming onvoldoende is om kinderen jonger dan 1 jaar te beschermen dan kan er aanleiding zijn voor een heroverweging.



De commissie constateert dat MenACWY-vaccinatie van kinderen jonger dan 1 jaar niet aan alle criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties voldoet: de kosteneffectiviteitsratio is ongunstig. Ook zou de belasting van het RVP groter worden door toevoeging van twee extra inentingen in het eerste levensjaar, wanneer al veel andere vaccinaties gegeven worden. De aanvaardbaarheid van het programma als geheel zou daardoor onder druk komen te staan. Daarnaast is het absolute aantal gevallen dat voorkomen kan worden klein: in 2017 waren er vijf MenW-infecties en één MenC-infectie te betreuren bij kinderen jonger dan 15 maanden.

#### **MenACWY-vaccinatie voor volwassenen vanaf 45 jaar**

De commissie adviseert om volwassenen vanaf 45 jaar niet structureel tegen MenW te vaccineren. Deze vaccinatie voldoet op dit moment niet aan alle criteria uit het beoordelingskader. Er zijn nauwelijks wetenschappelijke gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en effectiviteit van vaccinatie bij volwassenen. Bij volwassenen tussen 45-65 jaar gaat de commissie ervan uit dat de werkzaamheid en effectiviteit niet sterk zullen afwijken van andere geconjugeerde vaccins. Bij volwassenen die ouder zijn (65+) en/of bij wie sprake is van kwetsbaarheid kan dat niet zonder meer. Daarbij is de inspanning die nodig is om alle volwassenen van 45-65 jaar (ongeveer 4,8 miljoen) en/of 65+ jaar (ongeveer 3,2 miljoen) te vaccineren groot. Mogelijk moet er ook vaker gevaccineerd worden om de gehele risicovolle periode te overbruggen. Over de kosteneffectiviteit van vaccinatie bij volwassenen is niets bekend.

De commissie sluit zich aan bij advies van het *outbreak management team* (OMT) van het RIVM om meer onderzoek te verrichten naar de werkzaamheid van MenACWY-vaccinatie bij volwassenen vanaf 65 jaar.<sup>131</sup> Anderzijds adviseert de commissie ook hier om te monitoren wat vaccinatie van adolescenten aan groepsbescherming oplevert. Als er slechts beperkt sprake is van groepbescherming en er zijn meer gegevens over werkzaamheid en effectiviteit bij oudere volwassenen beschikbaar, kan dat aanleiding zijn voor een heroverweging van het advies.

#### **5.2 Advies over vaccinatie tegen MenB**

De commissie heeft na haar analyse van de ziektelast als gevolg van MenB geconcludeerd dat er aanleiding is om vaccinatie te overwegen voor kinderen jonger dan 2 jaar en voor adolescenten. De incidentie van MenB-ziektegevallen is bij kinderen tot 2 jaar het hoogst vergeleken met de rest van de bevolking: de laatste jaren rond de 6 per 100.000 kinderen, wat overeenkomt met ongeveer 20 gevallen per jaar. Bij adolescenten is de incidentie lager, rond 1 ziektegeval per 100.000 adolescenten, wat neerkomt op jaarlijks ongeveer 15 gevallen. Het is nog onzeker of door vaccinatie van adolescenten met een MenB-vaccin groepsbescherming kan worden bereikt. Omdat de ziekte zo ernstig is, is er een duidelijk publiek belang van vaccinatie.

De commissie adviseert desondanks om vaccinatie tegen MenB op dit moment niet in het RVP op te nemen. Op dit moment voldoet vaccinatie



namelijk niet aan alle criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties en kunnen sommige criteria niet goed beoordeeld worden door een gebrek aan wetenschappelijke gegevens.

Bij kinderen jonger dan 2 jaar is er nog onzekerheid over de effectiviteit van vaccinatie. Wel is bekend dat het enige beschikbare vaccin relatief reactogeen is. Hierdoor is er een verhoogde kans op koorts en ziekenhuisopnames, vooral wanneer het vaccin gelijktijdig met andere vaccins wordt toegediend, al kan gebruik van paracetamol deze kans verminderen. Vaccinatie tegen MenB zou leiden tot een aanzienlijke uitbreiding van het aantal inentingen op jonge leeftijd en daarmee de belasting van het RVP vergroten. Vanwege de onzekerheid over de effectiviteit van de vaccinatie kan de commissie nut en risico niet afwegen. Ze kan daarom geen uitspraak doen over de aanvaardbaarheid van vaccinatie. De kosteneffectiviteit van vaccinatie van kinderen tot twee jaar is ongunstig, met een geschatte kosteneffectiviteitsratio van rond de €300.000 per QALY.

Bij adolescenten zijn er nog geen wetenschappelijke gegevens beschikbaar over de effectiviteit van vaccinatie en de werkzaamheid op langere termijn, waardoor onzeker is of bescherming gedurende de hele risicoperiode ( $\pm 10$  jaar) aanhoudt. Naar verwachting is bescherming tegen dragerschap beperkt, waardoor groepsbescherming ook beperkt zal zijn. De kosteneffectiviteit van vaccinatie is waarschijnlijk ongunstig, onder meer

vanwege de relatief lage incidentie en de beperkte mate van groepsbescherming die verwacht wordt.

De optelsom van argumenten overwegend adviseert de commissie om vaccinatie tegen MenB niet op te nemen in het RVP. Wanneer de zieke last veel hoger zou zijn, zou er aanleiding kunnen zijn om dit advies te heroverwegen. Dit was in het verleden het geval en recent in het Verenigd Koninkrijk. Daar was de incidentie van MenB bij kinderen jonger dan 1 jaar voorafgaand aan het besluit om te gaan vaccineren 25 per 100.000 kinderen per jaar en 2 per 100.000 in alle leeftijdsgroepen per jaar, ruim viermaal zo hoog als de incidentie in Nederland.<sup>132</sup> Een heroverweging zou ook kunnen wanneer er een nieuw en minder reactogeen vaccin beschikbaar komt. Als er meer evidentie beschikbaar is over de effectiviteit van vaccinatie, inclusief mogelijke groepsbescherming of kruisbescherming, zou vaccinatie ook heroverwogen kunnen worden. De commissie verwacht dat dit over ongeveer drie jaar het geval zal zijn.

### 5.3 Implementatieaspecten

In het algemeen wijst de commissie erop dat individuen hun eigen redenen kunnen hebben om voor vaccinatie tegen meningokokken te kiezen buiten het door de overheid aangeboden vaccinatieprogramma om. Publieksinformatie voor individuele gebruikers van vaccinaties is beschikbaar op de website van het RIVM.



### *Aanbod adolescentenvaccinatie*

De commissie adviseert om te onderzoeken hoe adolescenten het best bereikt kunnen worden in het kader van het RVP.

### *Acceptatie van vaccinatie tegen MenB*

De acceptatie van vaccinatie met MenACWY-vaccin is naar verwachting hoog. Wat kinderen van 14 maanden betreft is er geen reden om aan te nemen dat de vaccinatiegraad zal afwijken van dat van MenC-vaccinatie, dat sinds invoering in het RVP rond de 95% ligt.<sup>1</sup> De opkomst bij de huidige vaccinatiecampagne tegen MenACWY voor adolescenten is tot nu toe ongeveer 85% (opkomst in 8 GGD regio's onder 14 jarigen). Omdat de huidige vaccins tegen MenB meer bijwerkingen kennen, kan niet worden aangenomen dat de vaccinatiebereidheid als het gaat om MenB even hoog is. Uit één vragenlijstonderzoek onder ouders van jonge kinderen blijkt een hoge vaccinatiebereidheid tegen MenB die samenhangt met de ernst van de ziekte.<sup>1</sup> De vraag is nog hoe ouders aankijken tegen de verhoogde kans op koorts na vaccinatie met 4CMenB en profylactisch paracetamol gebruik. Deze aspecten zijn niet geadresseerd in het onderzoek. Of de reactogeniciteit van het vaccin de vaccinatiebereidheid beïnvloedt, zou waardevolle informatie zijn bij een heroverweging van dit advies. De commissie beveelt dan ook aan om dit te laten onderzoeken.

### Onderzoeksaanbevelingen

De commissie adviseert om onderzoek uit te voeren naar:

- De werkzaamheid van MenACWY-vaccinatie bij volwassenen vanaf 65 jaar;
- Het bereiken van adolescenten voor MenACWY-vaccinatie in het kader van het RVP;
- De invloed van de reactogeniciteit van MenB-vaccins op de vaccinatiebereidheid onder ouders van jonge kinderen.



# literatuur



- <sup>1</sup> Knol MJ, de Melker HE, Berbers GAM, van Ravenhorst MB, Ruijs WLM, van Vliet JA, e.a. *Meningococcal disease in the Netherlands*. Bilthoven, RIVM, 2017; 2017-0031.
- <sup>2</sup> Voer RM de, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG, de Melker HE, e.a. *Immunity against Neisseria meningitidis serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine*. PLoS One 2010; 5(8): e12144.
- <sup>3</sup> *Preventief gezondheidsbeleid; Brief regering; Maatregelen tegen meningokokkenziekte*. Den Haag: Tweede Kamer der Staten-Generaal. Vergaderjaar 2017-2018, nr. kst-32793-279.
- <sup>4</sup> *Uitbreiding maatregelen meningokokkenziekte*. Den Haag: Vergaderjaar 2018, nr. 1380100-179165-PG.
- <sup>5</sup> Gezondheidsraad. *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/02.
- <sup>6</sup> Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/21.
- <sup>8</sup> Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. *Meningococcal disease*. NEJM 2001; 344(18): 1378-88.
- <sup>9</sup> Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. *Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis*. Lancet 2007; 369(9580): 2196-210.
- <sup>10</sup> Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. *Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2010; 10(12): 853-61.
- <sup>11</sup> Bosis S, Mayer A, Esposito S. *Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention*. J Prev Med Hyg 2015; 56(3): E121-4.
- <sup>12</sup> Pace D, Pollard AJ. *Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae*. Vaccine 2012; 30 Suppl 2: B3-9.
- <sup>13</sup> RIVM-Cib. *Meningokokken-meningitis en -sepsis* <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-meningitis-en-sepsis>. Geraadpleegd: Januari 2018.
- <sup>14</sup> Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. *Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016*. Euro surveillance 2016; 21(12): pii=30175.
- <sup>15</sup> Wunderink HF, Vlasveld IN, Knol MJ, van der Ende A, van Essen EHR, Kuijper EJ. *[Gastrointestinal symptoms with meningococcal infection. Emergence of Neisseria meningitidis serogroup W.]*. Ned Tijdschr Geneesk 2017; 161: D1456.
- <sup>16</sup> Stoof SP, Rodenburg GD, Knol MJ, Rumke LW, Bovenkerk S, Berbers GA, e.a. *Disease Burden of Invasive Meningococcal Disease in the Netherlands Between June 1999 and June 2011: A Subjective Role for Serogroup and Clonal Complex*. Clin Infect Dis 2015; 61(8): 1281-92.



- <sup>17</sup> Nadel S. *Treatment of Meningococcal Disease*. J Adolesc Health 2016; 59(2 Suppl): S21-8.
- <sup>18</sup> Striffler L, Morris SK, Dang V, Tu HA, Minhas RS, Jamieson FB, e.a. *The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review*. J Pediatric Infect Dis Soc 2016; 5(4): 417-30.
- <sup>19</sup> RIVM-Cib. *Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>. Geraadpleegd: Juni 2018.
- <sup>21</sup> Gezondheidsraad. *Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/27.
- <sup>22</sup> *Infectieziektenbestrijding; Brief minister met het standpunt van minister Borst-Eilers (VWS) over vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken*. Den Haag: Tweede Kamer der Staten-Generaal. Vergaderjaar 2001-2002, nr. kst-25295-7.
- <sup>23</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Geraadpleegd: Januari 2018.
- <sup>24</sup> Knol MJ, Hahne SJM, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, e.a. *Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study*. Lancet Public Health 2017; 2(10): e473-e82.
- <sup>25</sup> Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. *Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015*. Euro surveillance 2015; 20(28): pii=21188.
- <sup>26</sup> European Centre for Disease Control. European Centre for Disease Control. *Vaccine Scheduler*. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>. Geraadpleegd: januari 2018.
- <sup>27</sup> European Medicines Agency. *Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Nimenrix*. 2010.
- <sup>28</sup> European Medicines Agency. *Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Menveo*. 2012.
- <sup>29</sup> Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. *Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease*. Vaccine 2009; 27 Suppl 2: B112-6.
- <sup>30</sup> Trotter CL, Maiden MC. *Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs*. Expert Rev Vaccines 2009; 8(7): 851-61.
- <sup>31</sup> McIntosh ED, Broker M, Wassil J, Welsch JA, Borrow R. *Serum bactericidal antibody assays - The role of complement in infection and immunity*. Vaccine 2015; 33(36): 4414-21.





- <sup>32</sup> Assaf-Casals A, Dbaibo G. *Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT, Nimenrix): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence.* Hum Vaccin Immunother 2016; 12(7): 1825-37.
- <sup>33</sup> Findlow H, Borrow R. *Immunogenicity and safety of a meningococcal serogroup A, C, Y and W glycoconjugate vaccine, ACWY-TT.* Adv Ther 2013; 30(5): 431-58.
- <sup>34</sup> Klein NP, Baine Y, Bianco V, Lestrade PR, Naz A, Blatter M, e.a. *One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children.* Pediatr Infect Dis J 2013; 32(7): 760-7.
- <sup>35</sup> Merino Arribas JM, Carmona Martinez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MD, Mares Bermudez J, e.a. *Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial.* Pediatr Infect Dis J 2017; 36(4): e98-e107.
- <sup>36</sup> Klein NP, Baine Y, Kolhe D, Baccharini CI, Miller JM, Van der Wielen M. *Five-year Antibody Persistence and Booster Response After 1 or 2 Doses of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Children.* Pediatr Infect Dis J 2016; 35(6): 662-72.
- <sup>37</sup> Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, Muttonen P, Maurer H, Vink P, e.a. *A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children.* Vaccine 2010; 28(3): 744-53.
- <sup>38</sup> Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pflerschinger U, Tichmann-Schumann I, Maurer H, Maurer L, e.a. *An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children.* Vaccine 2011; 29(25): 4264-73.
- <sup>39</sup> Leonardi M, Latiolais T, Sarpong K, Simon M, Twiggs J, Lei P, e.a. *Quadrivalent meningococcal (MenACWY-TT) conjugate vaccine or a fourth dose of H. influenzae-N. meningitidis C/Y conjugate vaccine (HibMenCY-TT) is immunogenic in toddlers who previously received three doses of HibMenCY-TT in infancy.* Vaccine 2015; 33(7): 933-41.
- <sup>40</sup> Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Guerrero ML, Villalobos AL, e.a. *Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial.* Pediatr Infect Dis J 2013; 32(1): 62-71.
- <sup>41</sup> Vesikari T, Forsten A, Boutriau D, Bianco V, van der Wielen M, Miller JM. *Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus*



- toxoid conjugate vaccine in toddlers. Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(12): 1892-903.
- <sup>42</sup> Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, van der Wielen M, Miller J. *Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. Vaccine* 2011; 29(25): 4274-84.
- <sup>43</sup> Knuf M, Baine Y, Bianco V, Boutriau D, Miller JM. *Antibody persistence and immune memory 15 months after priming with an investigational tetravalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in toddlers and young children. Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(7): 866-72.
- <sup>44</sup> Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. *Antibody persistence up to 5 years after vaccination of toddlers and children between 12 months and 10 years of age with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine. Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(1): 132-9.
- <sup>45</sup> Bernal N, Huang LM, Dubey AP, Jain H, Bavdekar A, Lin TY, e.a. *Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. Hum Vaccin* 2011; 7(2): 239-47.
- <sup>46</sup> Borja-Tabora C, Montalban C, Memish ZA, van der Wielen M, Bianco V, Boutriau D, e.a. *Immune response, antibody persistence, and safety of a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: results of an open, randomised, controlled study. BMC Infect Dis* 2013; 13: 116.
- <sup>47</sup> Dbaibo G, van der Wielen M, Reda M, Medlej F, Tabet C, Boutriau D, e.a. *The tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic with a clinically acceptable safety profile in subjects previously vaccinated with a tetravalent polysaccharide vaccine. Int J Infect Dis* 2012; 16(8): e608-15.
- <sup>48</sup> Lupisan S, Limkittikul K, Sosa N, Chanthavanich P, Bianco V, Baine Y, e.a. *Meningococcal polysaccharide A O-acetylation levels do not impact the immunogenicity of the quadrivalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine: results from a randomized, controlled phase III study of healthy adults aged 18 to 25 years. Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(10): 1499-507.
- <sup>49</sup> Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. *Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. Vaccine* 2009; 27(1): 161-8.
- <sup>50</sup> Ostergaard L, Silfverdal SA, Berglund J, Flodmark CE, West C, Bianco V, e.a. *A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated*



- when co-administered with Twinrix® in subjects aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial.* Vaccine 2012; 30(4): 774-83.
- <sup>51</sup> Quiambao BP, Jain H, Bavdekar A, Dubey AP, Kolhe D, Bianco V, e.a. *Persistence of the immune response two years after vaccination with quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in Asian adolescents.* Hum Vaccin Immunother 2016; 12(8): 2162-8.
- <sup>52</sup> Ravenhorst MB van, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM, e.a. *Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial.* Vaccine 2017; 35(36): 4745-52.
- <sup>53</sup> Ravenhorst MB van, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. *Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination.* Vaccine 2017; 35(36): 4753-60.
- <sup>54</sup> Ostergaard L, Van der Wielen M, Bianco V, Miller JM. *Persistence of antibodies for 42 months following vaccination of adolescents with a meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT).* Int J Infect Dis 2013; 17(3): e173-6.
- <sup>55</sup> Borja-Tabora CF, Montalban C, Memish ZA, Boutriau D, Kolhe D, Miller JM, e.a. *Long-term immunogenicity and safety after a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: 5-year follow-up of an open, randomized trial.* BMC Infect Dis 2015; 15: 409.
- <sup>56</sup> Quiambao BP, Bavdekar A, Dubey AP, Jain H, Kolhe D, Bianco V, e.a. *Antibody persistence up to 5 y after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents.* Hum Vaccin Immunother 2017; 13(3): 636-44.
- <sup>57</sup> Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincon G, Guevara S, Perez A, e.a. *Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines.* Vaccine 2010; 28(18): 3171-9.
- <sup>58</sup> Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrlijn T, Dull P. *Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents.* J Pediatr 2014; 164(6): 1409-15 e4.
- <sup>59</sup> Baxter R, Reisinger K, Block SL, Percell S, Odrlijn T, Dull PM, e.a. *Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents.* Pediatr Infect Dis J 2014; 33(11): 1169-76.
- <sup>60</sup> Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, Anemona A, Dull PM, e.a. *Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in*



- adolescents and young adults. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(4): 537-44.
- <sup>61</sup> Huang LM, Chiu NC, Yeh SJ, Bhusal C, Arora AK. *Immunogenicity and safety of a single dose of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine in children and adolescents aged 2-18 years in Taiwan: results of an open label study.* *Vaccine* 2014; 32(40): 5177-84.
- <sup>62</sup> Ilyina N, Kharit S, Namazova-Baranova L, Asatryan A, Benashvili M, Tkhostova E, e.a. *Safety and immunogenicity of meningococcal ACWY CRM197-conjugate vaccine in children, adolescents and adults in Russia.* *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(8): 2471-81.
- <sup>63</sup> Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, e.a. *Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents.* *Clin Infect Dis* 2009; 49(1): e1-10.
- <sup>64</sup> Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odrlijin T, Dull PM. *Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents.* *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(4): e170-7.
- <sup>65</sup> Lalwani S, Agarkhedkar S, Gogtay N, Palkar S, Agarkhedkar S, Thatte U, e.a. *Safety and immunogenicity of an investigational meningococcal ACWY conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Indian subjects aged 2 to 75 years.* *Int J Infect Dis* 2015; 38: 36-42.
- <sup>66</sup> Lee HJ, Chung MH, Kim WJ, Hong YJ, Choi KM, Lee J, e.a. *Immunogenicity and safety of a novel quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Korean adolescents and adults.* *Int J Infect Dis* 2014; 28: 204-10.
- <sup>67</sup> Ishola DA, Andrews N, Waight P, Yung CF, Southern J, Bai X, e.a. *Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age.* *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(8): 865-74.
- <sup>68</sup> Ablasca-De Los Reyes MR, Dimaano E, Macalalad N, Dbaibo G, Bianco V, Baine Y, e.a. *The investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) and the seasonal influenza virus vaccine are immunogenic and well-tolerated when co-administered in adults.* *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(7): 881-7.
- <sup>69</sup> Alberer M, Burchard G, Jelinek T, Reisinger EC, Meyer S, Forleo-Neto E, e.a. *Immunogenicity and safety of concomitant administration of a combined hepatitis A/B vaccine and a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in healthy adults.* *J Travel Med* 2015; 22(2): 105-14.
- <sup>70</sup> Heiden M van der, Boots AMH, Bonacic Marinovic AA, de Rond LGH, van Maurik M, Tcherniaeva I, e.a. *Novel Intervention in the Aging Population: A Primary Meningococcal Vaccine Inducing Protective IgM Responses in Middle-Aged Adults.* *Front Immunol* 2017; 8: 817.
- <sup>71</sup> Dbaibo G, El-Ayoubi N, Ghanem S, Hajar F, Bianco V, Miller JM, e.a. *Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine*



- (MenACWY-TT) administered to adults aged 56 Years and older: results of an open-label, randomized, controlled trial. *Drugs Aging* 2013; 30(5): 309-19.
- <sup>72</sup> Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF, e.a. *Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people*. *Vaccine* 2009; 27(10): 1628-36.
- <sup>73</sup> Greeff SC de, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. *Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands*. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1): 79-80.
- <sup>74</sup> Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FR, Vazquez JA. *Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes*. *Vaccine* 2013; 31(41): 4477-86.
- <sup>75</sup> Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, e.a. *Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity*. *J Infect Dis* 2008; 197(5): 737-43.
- <sup>76</sup> Stoof SP, van Ravenhorst MB, van Rooijen DM, de Voer RM, van der Klis FR, Boland GJ, e.a. *Kinetics of Meningococcal Serogroup C-Specific Functional Antibody Levels Up to 15 Years after a Single Immunization with a Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine during Adolescence*. *Clin Vaccine Immunol* 2017; 24(2): e00429-16.
- <sup>77</sup> Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. *Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015-2016*. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(7): 1184-7.
- <sup>78</sup> Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, e.a. *Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent Neisseria meningitidis W Strain, England*. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(2): 309-11.
- <sup>79</sup> Ladhani SN, Ramsay M, Borrow R, Riordan A, Watson JM, Pollard AJ. *Enter B and W: two new meningococcal vaccine programmes launched*. *Arch Dis Child* 2016; 101(1): 91-5.
- <sup>80</sup> Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, e.a. *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): 2123-31.
- <sup>81</sup> Oldfield NJ, Green LR, Parkhill J, Bayliss CD, Turner DPJ. *Limited Impact of Adolescent Meningococcal ACWY Vaccination on Neisseria meningitidis Serogroup W Carriage in University Students*. *J Infect Dis* 2018; 217(4): 608-16.
- <sup>82</sup> Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. *Meningococcal serogroup A, C, W(1)(3)(5) and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands*. *PLoS One* 2013; 8(5): e65036.



- <sup>83</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. *Invasive meningococcal disease*. Stockholm: ECDC. Annual epidemiological report for 2015, 2017.
- <sup>84</sup> Wilkins AL, Snape MD. *Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease*. Vaccine 2017:
- <sup>85</sup> Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, Campbell H, Gray S, Kaczmarek E, e.a. *Increase in endemic Neisseria meningitidis capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales*. Clin Infect Dis 2015; 60(4): 578-85.
- <sup>86</sup> European Medicines Agency. *Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Bexsero*. 2018.
- <sup>87</sup> European Medicines Agency. *Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Trumemba*. 2017.
- <sup>88</sup> 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.
- <sup>89</sup> Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, e.a. *Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment*. Lancet Infect Dis 2013; 13(5): 416-25.
- <sup>90</sup> Hoek van AJ, Knol MK, de Melker H, Wallinga J. *Optimizing the use of Men-ACWY conjugated vaccine to control the developing Meningitis W outbreak in the Netherlands, a rapid analysis*. bioRxiv 10.1101/494492 <http://biorxiv.org/cgi/content/short/494492v1>.
- <sup>91</sup> Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, Hao L, Harris S, McNeil LK, e.a. *The discovery and development of a novel vaccine to protect against Neisseria meningitidis Serogroup B Disease*. Hum Vaccin Immunother 2015; 11(1): 5-13.
- <sup>92</sup> Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, e.a. *Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2018; 18(4): 461-72.
- <sup>93</sup> Martinon-Torres F, Carmona Martinez A, Simko R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, e.a. *Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial*. J Infect 2018; 76(3): 258-69.
- <sup>94</sup> Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A, e.a. *Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules*. CMAJ 2017; 189(41): E1276-E85.
- <sup>95</sup> Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, e.a. *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.



- <sup>96</sup> Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, e.a. *A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I)*. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(7): 1993-2004.
- <sup>97</sup> Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, e.a. *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.
- <sup>98</sup> Safadi MAP, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira EDJ, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, e.a. *Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial*. Vaccine 2017; 35(16): 2052-9.
- <sup>99</sup> Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Munoz A, e.a. *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.
- <sup>100</sup> Shirley M, Taha MK. *MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba®) : A Review in Active Immunization in Individuals Aged >= 10 Years*. Drugs 2018; 78(2): 257-68.
- <sup>101</sup> Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, e.a. *A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults*. NEJM 2017; 377(24): 2349-62.
- <sup>102</sup> Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sanchez M, e.a. *Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Infect Dis 2017; 17(1): 58-67.
- <sup>103</sup> Muse D, Christensen S, Bhuyan P, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, e.a. *A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Observer-blinded Study to Assess the Immunogenicity, Tolerability and Safety of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered With Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccine and Serogroup A, C, Y and W-135 Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy US Adolescents*. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(6): 673-82.
- <sup>104</sup> Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, e.a. *Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine*. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(5): 548-54.
- <sup>105</sup> Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, e.a. *Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Bivalent rLP2086 Meningococcal Group B Vaccine Administered Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis and Inactivated Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents*. J Pediatric Infect Dis Soc 2016; 5(2): 180-7.



- <sup>106</sup> Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, e.a. *Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study*. Lancet 2016; 388(10061): 2775-82.
- <sup>107</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation. *JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK*. JCVI: 2014.
- <sup>108</sup> Wals P de, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, e.a. *Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada*. Clin Infect Dis 2017; 64(9): 1263-7.
- <sup>109</sup> Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, e.a. *Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage*. Vaccine 2013; 31(43): 4968-74.
- <sup>110</sup> Parikh SR, Newbold L, Slater S, Stella M, Moschioni M, Lucidarme J, e.a. *Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment*. Lancet Infect Dis 2017; 17(7): 754-62.
- <sup>111</sup> Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, e.a. *A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine*. Vaccine 2017; 35(3): 427-34.
- <sup>112</sup> Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadani KV, MacNeil JR, Martin SW, e.a. *Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016*. Clin Infect Dis 2017; 64(8): 1115-22.
- <sup>113</sup> Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, de Lusignan S, e.a. *Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data*. Vaccine 2018; 36(4): 565-71.
- <sup>114</sup> Ladhani SN, Riordan A. *The yin and yang of fever after meningococcal B vaccination*. Arch Dis Child 2017; 102(10): 881-2.
- <sup>115</sup> Kapur S, Bourke T, Maney JA, Moriarty P. *Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants*. Archives of disease in childhood 2017; 102(10): 899-902.
- <sup>116</sup> Lamoudi M, Baxter F, Bilkhu A, Hathorn C. *4CMenB and post-immunisation fever: an emerging hot topic*. Arch Dis Child 2018; 103(10): 1002-1003.
- <sup>117</sup> Nainani V, Galal U, BATTERY J, Snape MD. *An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study*. Arch Dis Child 2017; 102: 958-962.





- <sup>118</sup> Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Claire Cameron J. *Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis*. Arch Dis Child 2017; 102(10): 894-8.
- <sup>119</sup> Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, Bornschein S, Kelleher C, Du N, e.a. *Adverse Events Following Vaccination With Bivalent rLP2086 (Trumenba®): An Observational, Longitudinal Study During a College Outbreak and a Systematic Review*. Pediatr Infect Dis J 2018; 37(1): e13-e9.
- <sup>120</sup> Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelen GP, Postma MJ. *Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence*. Hum Vaccin Immunother 2013; 9(5): 1129-38.
- <sup>121</sup> Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, e.a. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). *A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study – Appendix*. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2014; KCE Reports 231S D/2014/10.273/78.
- <sup>122</sup> Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. *Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact*. Vaccine 2013; 31(23): 2638-46.
- <sup>123</sup> Christensen H, Trotter CL. *Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England*. Vaccine 2017; 35(2): 208-11.
- <sup>124</sup> Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. *Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study*. BMJ 2014; 349: g5725.
- <sup>125</sup> Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, e.a. *Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany*. Vaccine 2016; 34(29): 3412-9.
- <sup>126</sup> Lecocq H, Parent du Chatelet I, Taha MK, Levy-Bruhl D, Dervaux B. *Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France*. Vaccine 2016; 34(19): 2240-50.
- <sup>127</sup> Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, e.a. *Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis*. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(8): 2148-61.
- <sup>128</sup> Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. *Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme*. PLoS One 2015; 10(4): e0123383.
- <sup>129</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. *Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA*. Stockholm, 2017; 978-92-9498-163-9.
- <sup>130</sup> German Standing Committee on Vaccination. *STIKO publishes interim statement on the new meningococcal serogroup B vaccine, Bexsero*.



[https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/STIKO\\_statement\\_Men\\_SgB.html](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/STIKO_statement_Men_SgB.html). Geraadpleegd: Oktober 2018.

<sup>131</sup> 54ste OMT. *Advies 54e OMT aan BAO: MenW*. RIVM; 2018.

<sup>132</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation. *JCVI interim position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK*. JCVI, 2013.

<sup>133</sup> College voor Zorgverzekeringen. *Van preventie verzekerd*. Diemen, 2007.



# bijlage



## A beoordelingskader

De verwachte of vereiste overheidsbemoeienis neemt toe naarmate vaccinatie een duidelijker volksgezondheids- of maatschappelijk belang dient. De overheidsbemoeienis bij vaccinatie is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste heeft de overheid de taak om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen. Ten tweede streeft ze naar een rechtvaardige verdeling van zorg. In tabel A.1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.<sup>6</sup> De tabelindeling in kolommen van links naar rechts met individueel, collectief en publiek belang heeft een duidelijke basis in het niveau van overheidsbemoeienis, maar kent geen harde grenzen. Essentieel is dan ook de constatering dat het spectrum een continuüm vormt.

In de tabel wordt in de kolommen onbedoeld grote nadruk gelegd op de financiering van vaccinatie. Overheidssteun ligt bij vaccinatie binnen het individuele domein niet direct voor de hand, terwijl het RVP compleet wordt gefinancierd door de overheid. Daartussen zijn er in principe meer financieringsmogelijkheden (waaronder de rijksbegroting, (aanvullende) zorgverzekering of een eigen bijdrage) te overwegen. De term collectieve financiering in de middelste kolom moet niet worden uitgelegd als 'de zorgverzekering'. Daarvan kan sprake zijn als vaccinatie door het Zorginstituut kan worden uitgelegd als 'geïndiceerde preventie'.<sup>133</sup>

### Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

De bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven is des te nadrukkelijker een taak van de overheid naarmate, door het besmettelijke karakter van een infectie, het maatschappelijk leven meer kan belemmeren of zelfs ontwrichten en naarmate individuen zelf minder in staat zijn om zich te beschermen. Dit geldt in het bijzonder bij infectieziekten en vooral wanneer het gevaar van besmetting dreigt. Een infectieziekte kan de gezondheid van individuen ondermijnen die op hun beurt onbedoeld de gezondheid van anderen kunnen schaden. Als een gevaarlijk micro-organisme zich snel verspreidt in een gemeenschap, kunnen ziektelast en angst voor besmetting het maatschappelijk leven verlammen. De commissie spreekt van een publiek belang als dit aan de orde is. De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (tabel A.2).<sup>6</sup>



Tabel A.1 Het spectrum van vaccinatiezorg en gerelateerde taken van de overheid

	Individuele gezondheidszorg		Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke programma's
Motivering van overheidsbetrokkenheid	Beschikbaar maken van vaccins voor de bescherming van individuen	Bevorderen van gelijke bereikbaarheid van essentiële zorg	Bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten
Overheidstaken in betreffende deel van de vaccinatiezorg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toelating vaccins tot de markt</li> <li>• Publieksvoorlichting</li> <li>• Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg</li> <li>• Bewaking potentiële schadelijkheid (bijwerkingenregistratie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besluit over uitvoering en financiering: opname in collectief pakket, al dan niet programmatisch, financiering via Zorgverzekeringswet of rijksbegroting, eigen bijdrage</li> <li>• Publieksvoorlichting</li> <li>• Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg</li> <li>• Monitoring of het beoogde effect (gelijke toegang, in geselecteerde gevallen ook effectiviteit) bereikt wordt; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besluit over uitvoering en financiering: inhoud van het programmatische aanbod, praktische organisatie, financiering via rijksbegroting</li> <li>• Publieksvoorlichting</li> <li>• Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg</li> <li>• Monitoring of de beoogde effecten (hoge vaccinatiegraad/ groepsimmunitet, effectiviteit) bereikt worden; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau</li> </ul>
Beoordelingskader	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling kwaliteit, werkzaamheid en potentiële schadelijkheid door geneesmiddelenautoriteiten</li> <li>• Richtlijnen voor medisch handelen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria voor collectieve financiering</li> <li>• Overwegingen voor een programmatische uitvoering: urgentie, effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit</li> <li>• Richtlijnen voor medisch handelen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma</li> <li>• Standpunten van WHO en andere internationale organisaties voor publieke gezondheid</li> <li>• Internationale context</li> <li>• Richtlijnen voor medisch handelen</li> </ul>
Voorbeelden	<p>Reizigersvaccinatie</p> <p>Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinatie van personen met een omschreven aandoening waardoor zij een hogere kans lopen op infectie of complicatie, tegen hepatitis A, hepatitis B, pneumokokkenziekte en rabiës</li> <li>• Programmatische vaccinatie voor kwetsbare groepen, bijv.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ouderen en medische risicogroepen tegen seizoensgriep</li> <li>- Bepaalde patiëntengroepen tegen Q-koorts</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rijksvaccinatieprogramma</li> <li>• BCG-vaccinatie van kinderen van ouder(s) uit risicolanden</li> <li>• Vaccinatie tegen hepatitis B van personen uit risicogroepen (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers)</li> <li>• Vaccinatie bij volksgezondheids crisis, zoals griepandemie</li> <li>• Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van derden)</li> </ul>



**Tabel A.2.** Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma*Ernst en omvang van de ziektelast*

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
  - de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
  - de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

*Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie*

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
  - het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
  - de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

*Aanvaardbaarheid van de vaccinatie*

4. De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.
5. De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

*Doelmatigheid van de vaccinatie*

6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

*Prioritering van de vaccinatie*

7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

De criteria van tabel A.2 bieden in principe een hiërarchisch kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Het is echter vrijwel nooit zo zwart-wit en de oordelen zijn altijd gekwalificeerd. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een gewogen uitspraak gedaan kan worden over de sterke en zwakke punten van vaccinatie. Het wordt nog complexer als er meerdere vaccinatieopties te overwegen zijn met elk hun sterke en zwakke punten.

**Wanneer is met vaccinatie een collectief belang gemoeid?**

Bij de bepaling van een collectief belang moet de vaccinatie kunnen worden aangemerkt als *essentiële* zorg. Daarbij is belangrijk dat die groepen beschermd worden voor wie bescherming het meest urgent is. Dan kan het de verantwoordelijkheid van de overheid zijn om gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van vaccinatie te bevorderen (met vaak ook een vorm van collectieve financiering).

Bij beoordeling van de vraag of met een vaccinatie een collectief belang gemoeid is, hanteert de Gezondheidsraad de criteria van tabel A.3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel A.2). In het Gezondheidsraadadvies 'Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie' uit 2013 wordt dit minder uitgebreide beoordelingskader en het onderscheid tussen een publiek en collectief programma besproken.



**Tabel A.3. Criteria om een vaccinatie als essentiële zorg aan te kunnen merken<sup>a</sup>***Ernst en omvang van de ziektelast*

1. De (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast.

*Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie*

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst.

*Doelmatigheid van de vaccinatie*

4. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

<sup>a</sup> De nummering van de criteria is overeenkomstig met de nummering van de criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma (tabel A.2).



## De Commissie

### Samenstelling Commissie Vaccinaties:

- prof. dr. ir. G.A. Zielhuis, hoogleraar epidemiologie, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- prof. dr. S.E. Geerlings, hoogleraar interne geneeskunde, Amsterdam UMC-UvA, Amsterdam
- prof. dr. E. Hak, hoogleraar klinische farmaco-epidemiologie, RU Groningen
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar infectieziektebestrijding, Maastricht UMC
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
- dr. F.J. Meijman, arts, Amsterdam UMC
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- dr. H.C. Rümke, arts-epidemioloog, Bilthoven
- E. Vlaanderen, jeugdarts, GGD Zaanstreek&Waterland, Zaandam
- dr. H.E. de Melker, epidemioloog, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*

### Waarnemers:

- D. van Bentem, MSC, VWS, Den Haag
- C. van den Born-Oudenaarden, MSc, VWS, Den Haag
- E. van Daalen, VWS, Den Haag
- mr. M.W. Eenshuistra, VWS, Den Haag
- dr. M. van der Graaff, Zorginstituut Nederland, Diemen

- dr. T.G.J. van Rossum, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- prof. dr. ir. T. Smid, Amsterdam UMC
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- drs. J. Zwaap, Zorginstituut Nederland, Diemen

### Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, Gezondheidsraad, Den Haag

### Incidenteel geraadpleegde deskundigen:

Tijdens het adviesproces zijn deskundigen geraadpleegd uit het netwerk van de Gezondheidsraad en de centrale en decentrale overheid:

- dr. M. Knol, RIVM, Bilthoven
- dr. A. van der Ende, UHD medische microbiologie, AMCA|AMC
- dr. A. J. van Hoek, RIVM, Bilthoven





De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen meningokokken.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/28.

Infographics: Joris Fiselier

Auteursrecht voorbehouden

