

# Ergänzung der Meningokokken-Impfempfehlung: Meningokokken-B-Impfung für Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko

Diese Publikation wird in Deutsch, Französisch und Italienisch auf der BAG-Webseite unter [Meningokokken-Erkrankungen](#) publiziert.

## ZUSAMMENFASSUNG

Seit August 2020 ist in der Schweiz ein neuer Impfstoff zum Schutz vor Meningokokken der Serogruppe B für Personen im Alter von 11–24 Jahren zugelassen (4CMenB, Bexsero®). Die jährlich gemeldeten Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen (IME) in der Schweiz haben über die letzten drei Dekaden kontinuierlich abgenommen [1–3]. Auch der Anteil an invasiven Infektionen durch Meningokokken der Serogruppe B ist in der Schweiz seit 2007 geringer geworden, macht aber weiterhin – auch innerhalb der Risikopopulation – ein Viertel bis zu einem Drittel aller Fälle aus [1–3]. Personen mit erhöhtem Risiko für IME sind aufgrund der hohen Letalität und potenziell schwerwiegenden Langzeitfolgen einer IME bestmöglich zu schützen. Nach Überprüfung der aktuellen Evidenz bezüglich Immunogenität, Effektivität wie auch Sicherheit von 4CMenB (Bexsero®) empfehlen das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) für definierte Personengruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko zusätzlich zur bereits bestehenden Impfempfehlung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y auch die Impfung gegen die Meningokokken der Serogruppe B gemäss Tabelle 1.

### 1. Einleitung

Bisher ist für Personen mit erhöhtem Risiko für IME die Impfung mit einem Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y empfohlen (MCV-ACWY). Ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B ist seit 2013 in Europa und seit August 2020 auch in der Schweiz (für Personen von 11–24 Jahren) zugelassen. In einem ersten Schritt soll der Schutz von Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (siehe Kapitel 3) optimal umgesetzt werden. Deshalb ist eine Ergänzung der bestehenden Impfempfehlung zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen aus dem Jahr 2018 nötig [3].

### 2. Krankheitslast in der Schweiz

Die durch das obligatorische Meldesystem erhobenen Daten geben Einblick bezüglich Häufigkeit, betroffener Altersgruppen sowie involvierter Serogruppen bei invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) in der Schweiz. In den letzten zehn Jahren (2011–2020) kam es zu durchschnittlich 48 IME-Fällen pro Jahr, was einer Inzidenzrate von 0,6 pro 100 000 Einwohner und einer deutlichen Abnahme im Vergleich zur Vorperiode (2001–2010) entspricht (Inzidenzreduktion 45 %). Besonders im Jahr 2020

zeigte sich eine deutliche Reduktion der gemeldeten IME-Fälle, am ehesten im Zusammenhang mit den Massnahmen und Verhaltensänderungen der Covid-19-Pandemie. Die altersspezifischen IME-Inzidenzen der Schweiz zeigen, dass Kinder unter 5 Jahren (altersspezifische IME-Inzidenz 1,0 pro 100 000 Einwohner) und insbesondere unter 1 Jahr (altersspezifische IME-Inzidenz 5,1 pro 100 000 Einwohner) sowie Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren (altersspezifische IME-Inzidenz 1,8 pro 100 000 Einwohner) überproportional häufig an einer IME erkranken (siehe Abb. 1). Bei den über 24-Jährigen lag die Inzidenz bei 0,4 Fällen pro 100 000 Einwohner (Abb. 1).

Die Letalität der IME betrug in der Schweiz über die letzten 10 Jahre durchschnittlich 7,3 %<sup>1</sup>. Häufigste Manifestationen waren Sepsis (56 %), Meningitis (49 %) und Gerinnungsstörungen (27 %). Langzeitkomplikationen wie Gehörverlust, neurologische Beeinträchtigung oder Amputationen von Extremitäten sind in der internationalen Literatur bei 10–20 % aller Überlebenden beschrieben [4–7].

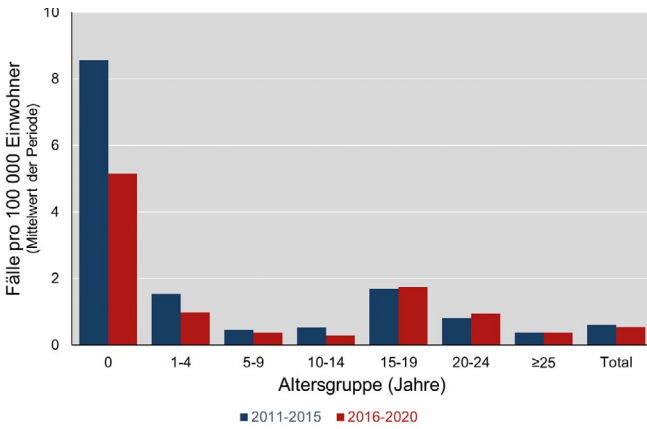
Zwischen 2011 und 2020 war für 84 % aller in der Schweiz gemeldeten IME-Fälle die Serogruppe bekannt. Davon machte die Serogruppe B durchschnittlich 40 % aller Fälle aus, dies über die Jahre mit leicht abnehmender Tendenz (2011: 53 %; 2020: 33 %) (siehe Abb. 2a). In den Altersgruppen der 0–10-Jährigen und der 11–24-Jährigen wird die Serogruppe B am häufigsten nachgewiesen (siehe Abb. 3). Die Serogruppe C war insgesamt für knapp ein Fünftel aller IME-Fälle verantwortlich, ebenfalls mit abnehmender Tendenz (2011: 25 %; 2020: 8 %), wohingegen der Anteil der Serogruppe W bis 2018 zunahm (2011: 2 %, 2018: 42 %), in den letzten zwei Jahren jedoch eher wieder eine abnehmende Tendenz zeigte (2019: 18 %, 2020: 33 %). Der Anteil der durch Meningokokken der Serogruppe Y verursachten IME hatte einen schwankenden Verlauf; er ist mittlerweile in etwa gleich häufig wie die Serogruppe C. Die Serogruppen A und X sind aktuell epidemiologisch in der Schweiz nicht relevant.

Somit waren über die letzten 10 Jahre im Mittel fast 60 % der Fälle durch die Serogruppen C, W, Y und 40 % durch die Serogruppe B verursacht. Die Zulassung der Meningokokken-B-Impfung bietet somit die Möglichkeit, einen Impfschutz

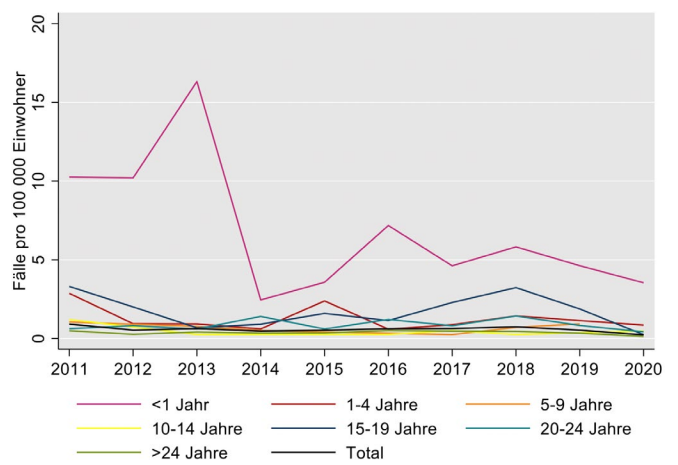
1 Angaben zum Tod sind möglicherweise unvollständig. Falls dieser nach Meldung der IME ans BAG eintrifft, wird das BAG über den Tod nicht in Kenntnis gesetzt.

Abbildung 1  
**Altersspezifische IME-Inzidenzen, 2011–2020 in der Schweiz**

a) Zeitraum 2011–2015 versus 2016–2020



b) Jährliche Inzidenz



gegenüber dem grossen Anteil an bisher nicht berücksichtigten Serogruppen-B-IME zu erlangen.

**3. Risikogruppen für invasive Meningokokken-Erkrankungen**

Spezifische Antikörper und ein intaktes Komplementsystem sind entscheidende Faktoren für eine effektive immunologische Abwehr gegenüber Meningokokken [8–9]. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für IMD konnte bei Patientinnen und Patienten mit Komplementdefekten, Asplenie, Antikörpermangel und Medikamenten, die das Komplementsystem hemmen (z. B. Eculizumab), aber auch durch Exposition (Haushaltskon-

takte von IME-Patientinnen und Patienten; Personengruppen, die in engen räumlichen Verhältnissen leben, z. B. Rekrutenschule) sowie bei exponiertem Laborpersonal dokumentiert werden [8–12]. Im Gegensatz zu anderen Serogruppen besteht für die Serogruppe B bei Reisenden in die üblich definierten Meningokokkenendemiegebiete kein erhöhtes Risiko. Informationen zu prädisponierenden Grunderkrankungen werden in der Schweiz seit 2015 bei IME erhoben. Wo entsprechende Angaben gemacht wurden, fanden sich in 15 % (31 IME-Fälle) prädisponierende Risikofaktoren. Der Anteil ist altersabhängig und beträgt bei den 15–19-Jährigen 5 %, bei den 20–24-Jährigen 8 % und bei den >24-Jährigen 32 %.

Abbildung 2a  
**Serogruppenspezifische Inzidenzen, 2011–2020 (bezogen auf die Gesamtzahl der jährlich gemeldeten IME-Fälle inklusiv Berücksichtigung der Fälle mit unbekannter Serogruppe)**

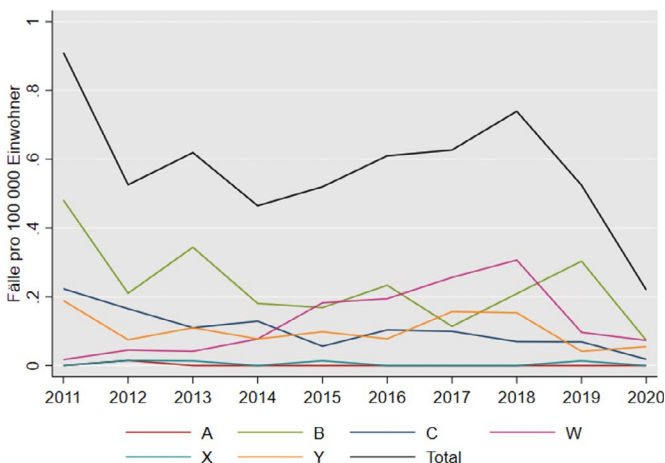
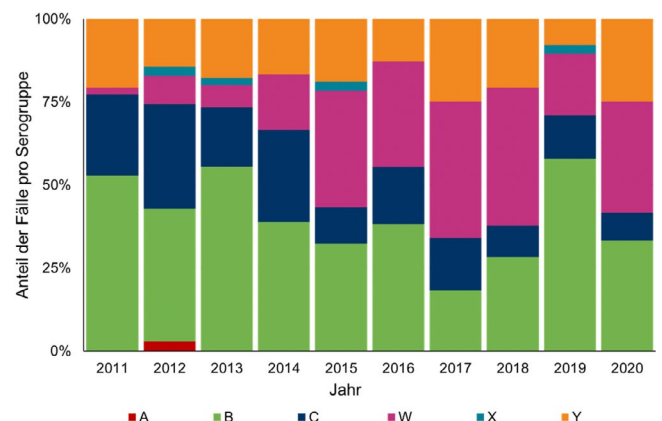


Abbildung 2b  
**Prozentuale Anteile der Serogruppen an der Gesamtzahl IME-Fälle, 2011–2020**



Dabei handelt es sich hauptsächlich um erworbene Immundefizite (v. a. Status nach Chemotherapie) oder maligne Erkrankungen (v. a. Myelome/Leukämien).

Von den 31 IME-Erkrankten mit prädisponierenden Grunderkrankungen waren 7 Fälle durch Meningokokken der Gruppe B, 11 Fälle durch Meningokokken der Gruppe W, 5 Fälle durch Meningokokken der Gruppe Y, 2 Fälle durch Meningokokken der Gruppe C und 1 Fall durch Meningokokken der Gruppe X bedingt, in 5 Fällen war die Serogruppe unbekannt. Somit weicht die Verteilung der Serogruppen nicht markant von der Verteilung der Gesamtzahl aller IME-Fälle ab. Die Serogruppe B macht auch in der Patientengruppe mit prädisponierenden Grunderkrankungen rund ein Viertel aller Fälle aus. Die Impfquote von lediglich 2 Geimpften aller 31 IME-Erkrankten mit prädisponierende Risikofaktoren lag tief, wobei der Impfstatus bei 10 Erkrankten unbekannt ist.

Die errechnete Anzahl der benötigten verabreichten Impfungen zur Verhinderung eines IME-Falles (number needed to vaccinate = NNV) liegt in Ländern wie Deutschland mit vergleichbarer epidemiologischer Lage bezüglich IME bei Patientinnen und

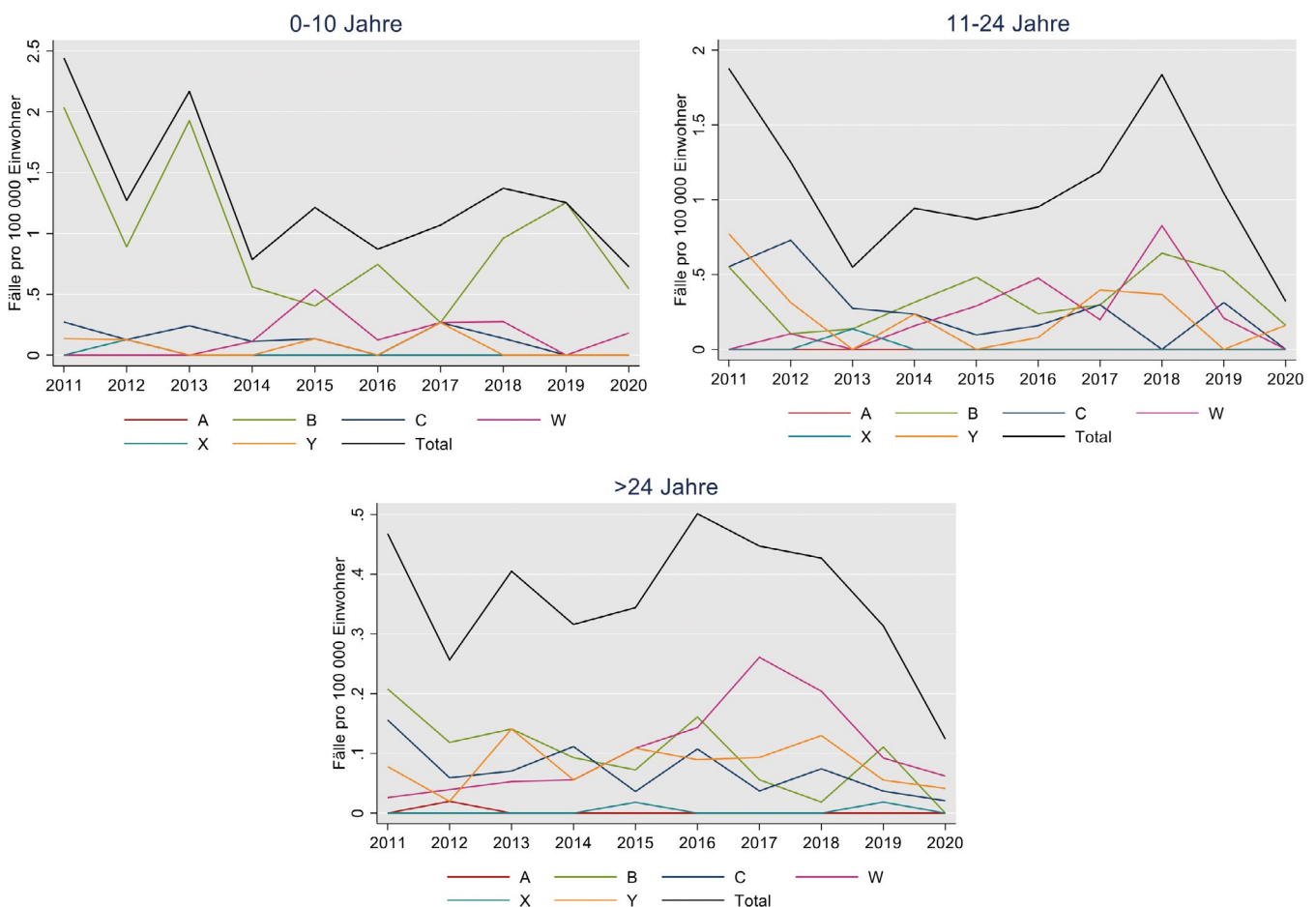
Patienten mit Komplementdefekten bei 49–98 und für Patientinnen und Patienten mit Asplenie sehr viel höher, bei 19000 [13]. Zu beachten ist aber, dass die mittels Meningokokken Antigen Typing System (MATS, Surrogat für Schutz) angenommene Impfbedeckung von 4CMenB (Bexsero®) der zirkulierenden Serogruppen-B-Stämme in Deutschland verglichen mit der Schweiz deutlich höher ist (DE 82 % vs. CH 50 %) [13–14].

#### 4. Impfstoff

In der Schweiz ist seit August 2020 bisher ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B (4CMenB, Bexsero®) für Personen im Alter von 11–24 Jahren zugelassen. Es handelt sich um einen rekombinant hergestellten Impfstoff bestehend aus 4 Oberflächen-Proteinantigenkomponenten (1) OMV: *outer membrane vesicles*; 2) fH-bp: *factor H binding protein*; 3) NHBA: *neisserial heparin binding antigen*; 4) NadA: *neisserial adhesin antigen*). Während der kapselbasierte Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MCV-ACWY) gegen alle Stämme der Serogruppen A, C, W und Y wirksam ist, werden die in der 4CMenB-Impfung enthaltenen Antigene nicht von allen Serogruppe-B-Stämmen exprimiert. Die Immunogenität von

Abbildung 3

**Serogruppenspezifische Inzidenzen nach Altersgruppe, 2011–2020 (bezogen auf die Gesamtzahl der jährlich und pro Altersgruppe gemeldeten IME-Fälle inklusive Berücksichtigung der Fälle mit unbekannter Serogruppe)**



Meningokokken-Impfstoffen wird anhand des Bakterizidie-Tests mit humanem Komplement (hSBA) gemessen, wobei ein Titeranstieg >4 als Surrogat für Schutz angenommen wird. Aufgrund der begrenzt verfügbaren Serumvolumina (insbesondere von Kindern) kann der hSBA nicht routinemässig zur Evaluation eines Schutzes gegenüber zirkulierenden Serogruppen-B-Meningokokkenstämmen angewandt werden. Stellvertretend wurde das Meningokokken Antigen Typing System (MATS) entwickelt, ein impfantigenspezifischer ELISA, der die Impfabdeckung mittels 4CMenB (Bexsero®) eines untersuchten Serogruppen-B-Stammes vorhersagen soll. Entsprechende MATS-Analysen in der Schweiz ergaben, dass 50% der zwischen 2010–2015 zirkulierenden Serogruppen-B-Stämme mit 4CMenB (Bexsero®) abgedeckt wären [14]. Zwischenzeitlich wird aber angenommen, dass das MATS eine konservative Methode zur Evaluation der Impfabdeckung darstellt, weil bis zu 60% der MATS-negativen Stämme trotzdem im hSBA neutralisiert werden können [45].

Die Immunogenität, gemessen an einem 4-fachen Anstieg des hSBA-Titers gegenüber den verschiedenen Impfantigenen 4 Wochen nach Vollendung der primären Impfsreihe, war sowohl bei Säuglingen (3 Dosen im Abstand von 2 Monaten) wie auch bei Adoleszenten (2 Dosen im Abstand von 1 Monat) zufriedenstellend und wurde bei 79–100 % bzw. >99 % der geimpften Personen erreicht [15–17]. Eine vergleichbare Immunogenität konnte auch bei Personen mit prädisponierenden Faktoren für eine IME (insbesondere Asplenie und Komplementdefekt) im Alter zwischen 2 und 17 Jahren gezeigt werden [18]. Nach Erstimpfung mit 3 Dosen 4CMenB im Alter von 2, 4 und 6 Monaten nahmen die schützenden Antikörpertiter bis zum Erreichen des 12. Lebensmonats kontinuierlich ab, sodass zu diesem Zeitpunkt noch 85 % der Kinder für fH-bp, >99 % für NadA und 35 % für OMV >4-fach erhöhte hSBA-Titer zeigten [19]. Dieser Anteil konnte aber mit einer weiteren Dosis zu Beginn des zweiten Lebensjahrs für alle Antigene auf über 95% erhöht werden [19]. In der Folge kam es bis zum 4. Lebensjahr zu einer erneuten Abnahme der hSBA-Titer, sodass im Alter zwischen 3 und 4 Jahren noch 84–100 %, 20–51 %, 9–45 % und 36–79 % der Kinder schützende hSBA-Titer für NadA, fH-bp, OMV bzw. NHBA aufwiesen [20–22]. Bei Jugendlichen zeigte sich nach primärer Impfsreihe mit 2 Dosen ebenfalls eine Abnahme der impfinduzierten neutralisierenden Antikörper, dies aber in geringerem Ausmass, sodass nach 4 bis 7,5 Jahren 84 %, 30–44 %, 9–29 % und 75–81 % der Adoleszenten einen hSBA-Titer >4 für NadA, fH-bp, OMV bzw. NHBA aufwiesen [23–24]. Sowohl bei Kleinkindern wie auch bei Jugendlichen kann der Schutz mit einem weiteren Booster 4CMenB (Bexsero®) wiederum markant verbessert werden [20–24].

**Wirksamkeit**

Zur klinischen Effektivität der Impfung liegen mittlerweile Daten aus Grossbritannien, Kanada, Italien, Portugal und Australien vor. Im UK konnte bereits 10 Monate nach Implementierung des nationalen Säuglingsimpfprogramms mit 3 Dosen 4CMenB (Bexsero®) im Alter von 2, 4 und 12 Monaten bei einer Impfbeteiligung von 82,9 % eine Reduktion der Sero-

gruppen-B-IME-Fälle um 50 % (74 erwartete und 37 beobachtete Fälle) gezeigt werden [25]. Folgedaten über 3 Jahre nach Implementierung der Säuglingsimpfkampagne im UK ergaben sogar eine 75 %ige Reduktion der Serogruppen-B-IME-Inzidenz im Zielgruppenalter (253 erwartete und 63 beobachtete Fälle), wobei eine Impfeffektivität von 60 % mit einer Impfsreihe von 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten ermittelt wurde [26]. Nach Implementierung einer Impfkampagne für 2–20-Jährige mit 4CMenB (Bexsero®) in Zusammenhang mit einem Serogruppen-B-Ausbruch in Kanada (Quebec) fand sich, verglichen mit Zahlen vor der Kampagne, ein deutlich reduziertes relatives Risiko für Serogruppen-B-IME von 0,22 (95 % CI, 0,05–0,92, p=0,04) [27–28]. Die Impfeffektivität lag in der Zielgruppe in den ersten 2, 4 und 5 Jahren nach Implementierung der Kampagne bei 100 %, 79 %, bzw. 59 %, sodass eine durchschnittliche Schutzdauer von ca. 4 Jahren angenommen wird [27–28]. In Italien (Toskana) konnte nach Einführung der Routinesäuglingsimpfung mit 4 Dosen 4CMenB (Bexsero®) im Alter von 2, 4, 6, und 12 Monaten und einer Impfbeteiligung von 83,9 % eine deutliche Abnahme der Inzidenzrate von 1,96 pro 100 000 Einwohner auf 0,62 pro 100 000 Einwohner verzeichnet werden, was einer IME-Fallreduktion von 68 % entspricht [29]. Die Impfeffektivität lag bei 93,6 % [29]. Zudem zeigten Daten einer Fallkontrollstudie aus Portugal zwischen 2014 und 2019 eine Impfeffektivität von 79 % (95 % CI, 45 %–92 %) bei vollständig geimpften Säuglingen [30]. Auch für Adoleszente liegen inzwischen erfreuliche Daten aus Australien vor, wobei die Serogruppen-B-IME-Inzidenz in der Zielgruppe der 15–17-Jährigen mit einer zweifachen Impfung mit 4CMenB (Bexsero®) und einer Impfbeteiligung von 62 % um 71 % (95 % CI, 15 %–90 %) reduziert werden konnte [31]. Trotz guten individuellen Schutzes gegenüber IME der Serogruppe B hat 4CMenB (Bexsero®) jedoch gemäss kürzlich publizierten Daten aus Australien keinen Einfluss auf das Trägertum von Serogruppe-B-Meningokokken und bietet somit auch kein Potenzial für Herdenimmunität [31–32].

**Nebenwirkungen**

Lokale wie auch systemische Nebenwirkungen sind mild bis moderat, in der Regel kurz dauernd und betreffen vor allem Säuglinge. Insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von 4CMenB (Bexsero®) mit Routineimpfungen (DTPa-IPV-Hib-HBV und PCV13) fand sich bei Säuglingen ein häufiges Auftreten von Fieber (74 %), ausgeprägten Lokalreaktionen (30%) und Erbrechen (26 %) [15–16]. Unter Einnahme einer prophylaktischen Antipyrese konnte das Fieber bei Säuglingen deutlich auf 19 % (bei Verabreichung mit anderen Impfungen) und auf 13 % bei isoliert verabreichter 4CMenB-Impfung (Bexsero®) reduziert werden [33], ohne die Wirksamkeit von 4CMenB (Bexsero®), PCV13 und DTPa-IPV-Hib-HBV zu beeinträchtigen [34]. Auch Jugendliche und Erwachsene litten in 3,7 % bzw. in 1,9 % an Fieber, dies aber verglichen mit Säuglingen in deutlich geringerem Masse [17, 29]. Eine ähnliche Tendenz konnte bezüglich Lokalreaktionen beobachtet werden [17, 35].

Sicherheitsdaten von Ländern, in denen nach der Zulassung eine breite Anwendung von 4CMenB (Bexsero®) erfolgte, zeigten über alle Altersklassen keine zusätzlichen bedenklichen

Sicherheitssignale [33, 36–39]. Surveillance- und Daten der nationalen Impfprogramme des UK [40–41], Daten zur Anwendung von 4CMenB (Bexsero®) bei 30 500 Jugendlichen sowie passive Surveillance- und Daten nach Markteinführung in Australien [31, 39] und Post-Marketing-Überwachungen aus Italien und Deutschland [37, 42] lieferten keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken, insbesondere auch keine Hinweise eines erhöhten Risikos für Fieberkrämpfe, Kawasaki-Syndrom oder immunmedierte oder neurologische Nebenwirkungen [40–42]. Auch Hinweise für das gehäufte Auftreten des nephrotischen Syndroms bei Kleinkindern im Zusammenhang mit der 4CMenB-Impfung, welches während einer breiten Anwendung von 4CMenB (Bexsero®) im Rahmen eines Ausbruchs in Kanada beobachtet wurde, konnte in einer grösseren Kohorte des UK nicht bestätigt werden [43–44].

### 5. Impfeempfehlung

Definierten Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für invasive Meningokokkenerkrankungen (siehe Tabelle 1) wird zusätzlich zur Impfung mit MCV-ACWY eine Impfung gegen invasive Meningokokken der Gruppe B (4CMenB, Bexsero®) gemäss Tabelle 2 empfohlen. Die Empfehlung basiert auf der hohen Letalität und den häufig schwerwiegenden Langzeitfolgen einer invasiven Meningokokken-Erkrankung bei diesen Personen, der mittlerweile auch in dieser Patientengruppe dokumentierten Immunogenität von 4CMenB (Bexsero®) und der daraus auch für diese Personen abgeleiteten klinischen Wirksamkeit. Aufgrund der relevanten Abnahme der schützenden Antikörpertiter nach Grundimmunisierung [20–24] ist bei fortbestehendem Risiko eine Boosterdosis alle 5 Jahre empfohlen.

Tabelle 1

#### Definition erhöhtes Erkrankungsrisiko für invasive Meningokokken mit Indikation zur Impfung mit 4CMenB (Bexsero®)

- Defizit der Terminalfaktoren des Komplementsystems (angeboren oder medikamentös, z. B. Eculizumab)
- Defekt bei der Komplementaktivierung des alternativen Wegs
- Homozygote Protein-S- und -C-Defizite
- Funktionelle und anatomische Asplenie
- Mangelnde Immunantwort auf Polysaccharide
- Mangel an Mannose-bindendem Lektin
- Personal von Laboratorien, die direkt mit Meningokokken arbeiten
- Personengruppen, die in engen räumlichen Verhältnissen leben, z. B. Rekrutenschule

#### Kostenübernahme

Die Kostenübernahme für die gemäss Swissmedic zugelassene Altersgruppe 11–24 Jahre durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) ist zurzeit in Abklärung. Anwendungen ausserhalb der Zulassung sind «off label», sie werden bei präventiven Leistungen nicht von der OKP übernommen.

#### Kontakt

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
Telefon 058 463 87 06

Tabelle 2

#### Empfohlenes Impfschema für definierte Risikopersonen (*off label* ausserhalb von 11–24 Jahren)

Alter	Anzahl Dosen	Schema (Monate)	Booster
2–11 Monate	3 Dosen	0/2 und 3. Dosis im 2. Lebensjahr UND minimal 6 Monate nach 2. Dosis	alle 5 Jahre nach letzter Dosis der Grundimmunisierung
12–23 Monate <sup>1)</sup>	3 Dosen	0/2 und 3. Dosis 12 Monate nach 2. Dosis	
≥ 24 Monate	2 Dosen	0/2	

1) CAVE: Das Impfschema für Kleinkinder zwischen 12 und 23 Monaten weicht vom Impfschema der postexpositionellen Impfung ab.

**Bibliografie**

1. Annual Report of the Swiss National Reference Center for Meningococci, 2017–2020.
2. Bundesamt für Gesundheit. Invasive Meningokokkenkrankungen 2007–2016. BAG Bull 2018; 5: 12–20.
3. Bundesamt für Gesundheit. Anpassungen der Impfempfehlungen zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen. BAG Bull 2018; 46: 14–21.
4. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. For the Members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(1): e20–e25.
5. Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, Schneerson R, Robbins JB, Miller MA. Comparative long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. *Clin Infect Dis* 2013; 32(1): e117–e124.
6. Howitz M, Lambertsen L, Simonsen JB, Christensen JJ, Mølbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007. *Epidemiol Infect* 2013; 32(1): 1631–1640.
7. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarski E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 774–783.
8. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2012; 11(9): 740–780.
9. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014; 5(1): 98–126.
10. Boutet R, Stuart JM, Kaczmarski EB, Gray SJ, Jones DM, Andrews N. Risk of laboratory acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 2001; 49(4): 282–284.
11. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, Miller JM, Downes F, Somsel P, Weyant R, Stephens DS, Perkins BA, Rosenstein NE (2005). Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 2014; 5(1): 4811–4814.
12. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(6): 1858–1866.
13. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heining U, Tenenbaum T, Terhardt M, Vogel U, Wichmann O, von Kries R. Background paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58: 1314–1343.
14. Leo S, Lazarevic V, Girard M, Getaz-Jimenez Velasco GC, Gaïa N, Renzi G, Cherkaoui A, Hong E, Taha MK, Schrenzel J. Strain coverage of Bexsero vaccine assessed by whole-genome sequencing over a cohort of invasive meningococci of serogroups B and W isolated in Switzerland. *Vaccine* 2014; 5(1): 5324–5331.
15. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014; 5(1): 573–582.
16. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura 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): 825–835.
17. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Grana G, Wang H, Clemens R et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; 381(9869): 617–624.
18. Martínón-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins Marti M, Hughes S, Faust SN, Gonzalez-Granado LI, Yu L, D’Agostino D, Calabresi M, Toneatto D, Snape MD. Meningococcal B Vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. *Pediatrics* 2018; 141(3): e20174250.
19. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e113–e123.
20. Iro MA, Snape MD, Voysey M et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age – a phase 3 extension to a randomized controlled trial. *Vaccine* 2013; 381(9869): 395–402.
21. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomized trial. *Journal of Infection* 2013; 381(9869): 258–269.
22. Snape MD, Philip J, John TM et al. Bactericidal Antibody Persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of pre-school booster doses. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10): 1116–1121.
23. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Grana G, Wang H, Dull PM. 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; 381(9869): 2304–2310.
24. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, Rheault P, Heaton K, Perrett KP, Garfield H, Gupta A, Ferguson M, D’Agostino D, Toneatto D, O’Ryan M. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019; 37(9): 1209–1218.
25. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. 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: 2775–2782.
26. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020; 382: 309–317.
27. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G et al. 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: 1263–1317.
28. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019; 37: 4243–4245.
29. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, Indolfi G, Giovannini M, Napoletano G, Russo F, Baldovin T, Cocchio S, Ricci S, Baldo V. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observations Study (2014–2018). *Vaccines* 2020, 469(8).

30. Rodrigues FMP, Marlow R, Simoes MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of use of a meningococcus group B vaccine with group B invasive meningococcal disease among children in Portugal. *JAMA* 2020; 324: 2187–2194.
31. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021, 73(1): e233–e237.
32. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020; 382: 318–327.
33. De Serres G, Gariépy MC, Billard M-N, Rouleau I. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: an interim safety surveillance report, 2014. Available from [https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902\\_SerogroupB\\_Meningococcal\\_Vaccine.pdf](https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf).
34. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10: 1993–2004.
35. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kleinschmidt A, Toneatto D, Kimura A, Dull P. Use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in a clinical trial in 3630 infants. *Arch Dis Child* 2011; 96 (Suppl 1): A3.
36. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018; 36: 8039–8046.
37. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Rapporto Vaccini 2017, 2018 (internet). Available from [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp\\_Vaccini\\_2017\\_0.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_0.pdf).
38. Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Parent du Chatelet I et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro Surveill* 2018; 23: 1700590.
39. Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine* 2020; 38: 5914–5922.
40. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 395–403.
41. Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate and meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020; 38: 4935–4939.
42. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill* 2018; 23: 17–00468.
43. Institut National de Santé Publique de Québec. Enquête épidémiologique sur l'association entre le vaccin Bexsero et le syndrome néphrotique, 2018. Available from [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2354\\_enquete\\_association\\_vaccin\\_bexsero\\_syndrome\\_nephrotique.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2354_enquete_association_vaccin_bexsero_syndrome_nephrotique.pdf).
44. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: an ecological study. *Vaccine* 2020; 38: 4816–4819.
45. Stella M, Giuliani M, Biolchi A et al. Does vaccination with 4CMenB convey protection against meningococcal serogroup B strains not predicted to be covered by MATS? A study of the UK clonal complex cc269. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020; 16(4): 945–948.