



Impfprophylaxe invasiver Erkrankungen mit Meningokokken der Serogruppe B

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*. Es sind zwölf Serogruppen unterscheidbar, wobei in der Bundesrepublik Deutschland etwa zwei Drittel der Fälle an invasiven Infektionen durch die Serogruppe B (MenB) und ca. ein Viertel aller Fälle durch die Serogruppe C verursacht werden. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Screeninguntersuchungen zeigen, dass bei ca. 10 % gesunder Personen eine Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum mit Meningokokken nachweisbar ist. Bei Jugendlichen werden Kolonisationsraten bis 25 % gefunden. Nur in Ausnahmefällen führt eine Besiedlung zu einer invasiven Erkrankung. Durch die Besiedlung werden bakterizide Antikörper induziert, die sowohl vor erneuter Besiedlung mit dem gleichen molekulargenetischen Feintyp als auch vor invasiver Erkrankung schützen können. Invasive Erkrankungen werden durch unspezifische Schädigungen der Schleimhäute begünstigt. Besonders gefährdet sind Personen mit Immundefekten, insbesondere bei Komplementdefekten, oder Asplenie. Klinisch äußert sich die invasive Meningokokken-Infektion in Form einer Meningokokken-Meningitis oder einer Sepsis mit und ohne Meningitis. Das Spektrum schließt sowohl asymptomatische Bakteriämien als auch foudroyante septische Verläufe ein, die innerhalb weniger Stunden zum Tod führen können (Purpura fulminans, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom).

Epidemiologie in Deutschland

In den Jahren 2009 bis 2011 wurden 497, 386 und 369 Fälle invasiver Meningokokkenerkrankungen an das Robert Koch-Institut gemeldet, davon die meisten (ca. 70 %) durch Serogruppe B [3]. In 87 % der Fälle wurde ein direkter Erregernachweis geführt, in den übrigen lag lediglich ein Antigennachweis oder ein Mikroskopiebefund vor. Im Winterhalbjahr treten etwa zwei Drittel der Erkrankungsfälle auf [3]. 30 % der gemeldeten Fälle betreffen Kinder unter fünf Jahren. Mit einer mittleren jährlichen Inzidenz von 8,1 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner tritt die invasive Meningokokken-Infektion am häufigsten bei Kindern unter einem Jahr auf. Danach nimmt die Inzidenz deutlich ab und beträgt 0,6 pro 100.000 bei fünf- bis 14-jährigen Kindern. Im Alter von 15 bis 19 Jahren wird ein zweiter Erkrankungsgipfel mit einer Inzidenz von 2,0 pro 100.000 beobachtet. Danach sinkt sie weiter ab und beträgt bei älteren Erwachsenen noch 0,2 pro 100.000 [3].

Die invasive Erkrankung verlief in 57 % der 2009 bis 2011 gemeldeten Fälle ausschließlich als Meningitis, in 33 % ausschließlich als Sepsis und in 10 % wurde eine Sepsis mit Meningitis beobachtet. Etwa ein Viertel der Sepsisfälle zeigte das fulminante Krankheitsbild des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms.

In den Jahren 2009 bis 2011 verstarben 7,8 % der Patienten an den Folgen einer invasiven Meningokokken-Erkrankung. Lag lediglich eine Meningitis vor, so war die Letalität 1,1 %. Bei Verläufen mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom wurde die höchste Letalität mit 32,6 % beobachtet. Die Inzidenz der invasiven MenB-Erkrankungen fiel von 0,69/100.000 Einwohner im Jahr 2001 auf 0,32 in 2011 kontinuierlich ab. Der Rückgang der Serogruppe B-Inzidenz war am deutlichsten bei Säuglingen und jüngeren Kindern. Analysiert man die Altersverteilung der Erkrankung im ersten Lebensjahr, so zeigt sich, dass die Krankheitslast bereits im Alter von zwei Monaten stark ansteigt und mit vier bis fünf Monaten einen Höhepunkt erreicht. Ab zehn Monaten nimmt die Krankheitshäufigkeit ab und ist im zweiten Lebensjahr dann schon relativ gleichmäßig verteilt [3].

Impfstoffe

Anfang 2013 wurde der Impfstoff Bexsero® (4CMenB) der Firma Novartis für die aktive Immunisierung von Personen im Alter ab zwei Monaten und älter gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Gruppe B zugelassen und ist seit Dezember 2013 verfügbar. Der Impfstoff enthält drei rekombinant hergestellte Proteine von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B, nämlich das NHBA-Fusionsprotein (Neisseria-Heparin-bindendes Antigen), NadA-Protein (Neisseria Adhäsion A) und das fHbp-Fusionsprotein (Faktor-H-bindendes-Protein) sowie Vesikel der äußeren Membran (outer membrane vesicle, OMV) vom Stamm NZ98/254. Alle Antigene sind an Aluminiumhydroxid adsorbiert. Ein weiterer MenB-Impfstoff eines anderen Herstellers befindet sich zurzeit in der Entwicklung.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die empfohlene Dosierung von Bexsero® (4CMenB) in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Tabelle 1: Übersicht über die Dosierung von 4CMenB

Altersgruppe	Grundimmunisierung	Mindestabstand	Auffrischimpfung
Säuglinge 2 bis 5 Monate	Drei Dosen zu je 0,5 ml, die erste Dosis verabreicht im Alter von 2 Monaten ^a	Nicht weniger als 1 Monat	Ja, 1 Dosis im Alter von 12 bis 23 Monaten ^b
Nicht geimpfte Säuglinge 6 bis 11 Monate	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Ja, eine Dosis im zweiten Lebensjahr mit Mindestabstand von 2 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung ^b
Nicht geimpfte Kinder 12 bis 23 Monate	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Ja, eine Dosis mit Abstand von 12 bis 23 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung ^b
Kinder 2 bis 10 Jahre	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt
Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene ^c	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 1 Monat	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt

^a Die erste Dosis sollte im Alter von 2 Monaten verabreicht werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bexsero® (4CMenB) bei Säuglingen im Alter von weniger als 8 Wochen wurde nicht bestimmt.

^b Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt für weitere Auffrischimpfungen sind noch nicht festgelegt.

^c Für Erwachsene über 50 Jahre liegen keine Daten vor.

Wechselwirkungen mit anderen Routineimpfungen im Kindesalter

In randomisierten Studien, die 2.627 [7] bzw. 1.885 Kinder [2] einschlossen, konnte gezeigt werden, dass 4CMenB gleichzeitig mit folgenden Impfstoffantigenen, entweder monovalent oder als Kombinations-Impfstoff, verabreicht werden kann: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Poliomyelitis (inaktiviert), Hepatitis B, heptavalentes Pneumokokkenkonjugat, Masern, Mumps, Röteln und Windpocken. Die Immunantwort auf inaktivierte Polioviren Typ II und Pneumokokkenkonjugat vom Serotyp 6b zeigte sich in den durchgeführten Studien nicht konsistent, für das Pertussisantigen Pertactin wurden niedrigere Antikörpertiter beobachtet. Das Ausmaß der Veränderungen weist jedoch nicht auf eine signifikante Beeinträchtigung des Impferfolges gegen die jeweiligen Antigene hin.

Nebenwirkungen

Die folgende tabellarische Übersicht der bei der Anwendung von 4CMenB beobachteten möglichen Nebenwirkungen zeigt, dass eine ganze Reihe von Symptomen sehr häufig, das heißt in über 10 % der Anwendungen auftreten. Im Vordergrund steht dabei die Beobachtung von Fieber über 38 °C. So berichten *Gossgger et al.* [2] von einer Häufigkeit für das Auftreten von Fieber in 26 – 41 % der Fälle von alleiniger Anwendung von 4CMenB, verglichen mit 23 – 36 %, wenn Routineimpfungen im Säuglingsalter alleine appliziert wurden. Wurde 4CMenB zusammen mit anderen Routineimpfstoffen gegeben, stieg die Fieberrate auf 51 – 61 %, mehr Säuglinge hatten Fieber ≥ 39 °C und einige sogar ≥ 40 °C. *Vesikari et al.* [7] beobachteten sogar in 77 % ihrer Probanden eine Temperatur über 38,5 °C bei gleichzeitiger Anwendung von Bexsero® (4CMenB) mit einer Routineimpfung. Bei gleichzeitiger Impfung gegen MMRV im zweiten Lebensjahr trat keine verstärkte Impfreaktion auf.

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen¹ von Bexsero® (4CMenB)

Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre)	
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Sehr häufig: Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen Gelegentlich: Krampfanfälle (auch Fieberkrämpfe)	<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung)
<u>Gefäßerkrankungen</u> Gelegentlich: Blässe (selten nach Auffrischimpfung) Selten: Kawasaki-Syndrom	<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Sehr häufig: Essstörungen
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u> Sehr häufig: Hautausschlag (gelegentlich nach Auffrischimpfung) Gelegentlich: Ekzeme, Urtikaria	<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Sehr häufig: Fieber (≥ 38 °C), Druckschmerz an der Injektionsstelle (auch erheblicher Druckschmerz an der Injektionsstelle definiert als Schreien/Weinen, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird), Erytheme an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Reizbarkeit. Gelegentlich: Fieber (≥ 40 °C)
Jugendliche (ab 11 Jahre) und Erwachsene	
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Sehr häufig: Kopfschmerz	<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Sehr häufig: Übelkeit
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> Sehr häufig: Myalgie, Arthralgie	<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Sehr häufig: Schmerz an der Injektionsstelle (auch erheblicher Schmerz an der Injektionsstelle, definiert als Unvermögen, alltägliche Verrichtungen auszuüben), Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Unwohlsein.

¹Angaben aus der Produktinformation von Bexsero® (4CMenB)

Die Häufigkeit wird in folgende Kategorien unterteilt:

Sehr häufig: ($> 1/10$), Selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Häufig: ($> 1/100$, $< 1/10$), Sehr selten: ($< 1/10.000$), Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Bei der Beurteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen ist zu beachten, dass alle Symptome auch in der Placebogruppe beobachtet wurden. Ihre Häufigkeit war jedoch bis zu 50 % niedriger als in der Impfstoffgruppe.

Immunogenität und Schutzwirkung

Wegen der geringen Häufigkeit (siehe oben) invasiver MenB-Infektionen kann die Effektivität der Vakzine nicht direkt untersucht werden. Nur im Fall einer Impfung der gesamten Bevölkerung wären valide Daten zu erhalten. Es ist deshalb notwendig, *in vitro* Testsysteme als Surrogatparameter einzusetzen. Dabei bereitet die hohe genetische Varianz der Meningokokkenstämme ein zusätzliches Problem. Als das zurzeit beste Testsystem hat sich das Meningococcal Antigen Typing System (MATS) bewährt. Es handelt sich um einen neuen, auch für einen hohen Probendurchsatz geeigneten, Bakterizidietest. Die in definierten geographischen Regionen gesammelten Meningokokkenstämme, die eine invasive Infektion verursacht haben, wurden im MATS untersucht. So konnten *Vogel et al.* [8] zeigen, dass 78 % von 1052 in Europa gesammelten MenB-Stämmen durch Postvakzinationsseren abgetötet würden (95 % Referenzbereich: 63 – 90 %). *Frosi et al.* [1] untersuchten MenB-Stämme aus England und Wales, die in den Jahren 2007 bis 2008 gesammelt worden waren, im MATS. Der Test zeigte eine Stammabdeckung durch den Impfstoff von 70 %. Im Bakterizidietest mit humanem Komplement (hSBA) wurde eine Abtötungsrate von 88 % ermittelt. Die Autoren folgern daraus, dass Resultate im MATS eine eher konservative Abschätzung der Stammabdeckung durch 4CMenB vermitteln.

In den klinischen randomisierten Studien wurde zur Beurteilung der Immunogenität der Vakzine der hSBA-Test eingesetzt. Die wesentliche Limitation bei der Beurteilung bezüglich möglicher klinischer Wirksamkeit der Vakzine besteht darin, dass bei dem *in vitro* Test lediglich die Bakterizidie gegen MenB-Stämme getestet wurde, deren Antigene in der Vakzine enthalten sind. So konnten *Gossgger et al.* [2] zeigen, dass nach drei Impfungen mit 4CMenB im Alter von 2, 4 und 6 Monaten mehr als 99 % der geimpften Kinder hSBA-Titer von 1 : 5 oder mehr gegen die Stämme 44/76-SL und 5/99 entwickelten. Gegen den Stamm NZ98/254 wurde eine Erfolgsrate von 79 % berichtet (bei Impfung parallel zu den Routineimpfungen des Säuglingsalters).

In Chile wurde eine umfangreiche Studie an Jugendlichen im Alter von 11 – 17 Jahren durchgeführt [4]. 1.631 Jugendliche im mittleren Alter von 13,8 Jahren erhielten mindestens eine Dosis 4CMenB. Nach zwei oder drei Dosen hatten 99 – 100 % der Impflinge einen hSBA-Titer von 4 oder mehr. Sechs Monate nach der Impfung waren bei 91 – 100 % der Teilnehmer, die zwei oder drei Dosen erhalten hatten, noch Impftiter von 4 oder größer nachweisbar. Die Studie zeigte, dass bei Jugendlichen zwei Dosen im Abstand von eins bis sechs Monaten ausreichend sind, um effektive Antikörpertiter zu generieren.

Inzwischen liegen auch erste Daten über die Antikörperpersistenz nach Impfung vor. *Snape et al.* [5] konnten an einer allerdings sehr kleinen Gruppe von nur 60 Kindern zeigen, dass es bereits zwei Jahre nach der Immunisierung zu einem signifikanten Titerabfall gekommen war. Jedoch wurde nach einer Booster-Impfung erneut ein signifikanter Titeranstieg beobachtet. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte die spezifischen Titer 40 bis 44 Monate nach vier Immunisierungen mit 4CMenB im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten [6]. Vor der in diesem Alter geplanten erneuten Boosterung hatten 41 bis 75 % der 17 Teilnehmer hSBA-Titer von 4 oder größer gegen vier Referenzstämme.

Zusammenfassung

Die heute nach Zulassung von Bexsero® (4CMenB) vorliegenden Daten lassen noch eine Reihe von Fragen unbeantwortet. Ein wesentliches Problem liegt darin, dass die Protektion vor MenB-Erkrankungen nicht durch die Bestimmung von *in vitro* Parametern zuverlässig vorhergesagt werden kann.

- Aufgrund der hohen genetischen Variabilität der MenB-Stämme ist heute von einer Erfassung und damit einer möglichen Protektion vor invasiver Infektion in etwa 80 % der Fälle in Deutschland auszugehen.
- Die Immunogenität der Impfung wurde sowohl für junge Säuglinge, Kleinkinder, als auch für Jugendliche (und Erwachsene bis zum Alter von 50 Jahren) gezeigt. Unklar ist zum heutigen Zeitpunkt jedoch, ob und wann Boosterimmunisierungen notwendig sind.

- Die gleichzeitige Verabreichung von 4CMenB mit den meisten allgemein empfohlenen Impfungen (Ausnahme: orale Rotavirus-Impfstoffe) ist möglich und führt zu ausreichenden Titeranstiegen. Es kommt jedoch zu einer deutlich höheren und häufigeren Fieberreaktion in bis zu 80 % der Impflinge im Alter von bis zu 10 Jahren sowie dem vermehrten Auftreten anderer möglicher Nebenwirkungen.
- Es fehlen aussagekräftige Daten über den Einfluss der Impfung auf die Trägerrate von MenB bei gesunden Personen und damit zur möglichen Herdenprotektion.

Stellungnahme der Kommission

Die dargelegten Daten lassen erwarten, dass mit 4CMenB erstmals ein wirksamer Impfstoff zur Prophylaxe invasiver MenB-Erkrankungen zur Verfügung steht.

Die Kommission hält daher folgendes Vorgehen für sinnvoll:

- Kindern und Jugendlichen mit bekanntem hohem Risiko für eine invasive Meningokokken-Infektion (z. B. bei Immundefekt, Komplementdefekt oder Asplenie, auch funktionell) ist in Ergänzung der bestehenden STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen Serogruppen A, C, W und Y die Impfung mit 4CMenB zu empfehlen.
- So lange keine generelle Empfehlung zur MenB-Impfung durch die STIKO und eine Aufnahme in die Schutzimpfungsrichtlinie des G-BA vorliegen und damit eine Kostenübernahme durch die GKV nicht gesichert ist, kann das strategische Ziel einer Herdenprotektion nicht erreicht werden. Deshalb sollte bis dahin unter Berücksichtigung der Zielsetzung eines **individuellen** Impfschutzes gegen Meningokokken B-Erkrankungen die Impfung **zum frühestmöglichen Zeitpunkt**, also bereits ab einem Alter von 2 Monaten, durchgeführt werden. Gleichzeitig sollte allen älteren Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Sinne einer Nachholimpfung der MenB-Impfschutz individuell angeboten werden. Zur Erreichung eines Impfschutzes kann die Immunisierung in Abhängigkeit vom Lebensalter zeitgleich oder getrennt mit anderen Impfungen erfolgen (siehe Fachinformation Bexsero®). Dabei ist zu beachten, ob im jeweiligen Bundesland eine öffentliche Impfempfehlung gegen „Meningokokken“ allgemein oder serogruppenspezifisch vorliegt. In Abhängigkeit davon muss im Aufklärungsgespräch erwähnt werden, ob im Falle eines Impfschadens nach Meningokokken-Gruppe-B Impfung ein Versorgungsanspruch gemäß §60 IfSG besteht oder nicht.

Erklärung zum Interessenkonflikt: keine Interessenskonflikte.

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.:

Mitglieder: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn, federführend), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Kommissionssprecher), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. Renate Klein (Saarbrücken), Dr. med. M. Kinet (Kiel), Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg)

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
 Prof. Dr. med. Manfred Gahr, Generalsekretär
 Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de

Literatur

1. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M et al. (2013) Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 31: 4968 – 4974
2. Gossger N, Snape MD, Yu LM et al. (2012) 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* 307: 573 – 582
3. Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr. 39 (2012) Invasive Meningokokken-Erkrankungen, 2009 - 2011
4. Santolaya ME, O-Ryan ML, Valenzuela MT et al. (2012) 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* 379: 617 – 624
5. Snape MD Saroey P, John TM et al. (2013) Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ* 185: E715 – E724.
6. Snape MD, Philip J, John TM et al. (2013) Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses. *Pediatr Infect Dis J* 32: 1116 – 1121
7. Vesikari T, Esposito S, Prymula R et al. (2013) 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* 381: 825 – 835
8. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA et al. (2013) Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet* 13: 416 – 425.