

Anpassungen der Impfeempfehlungen zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Die Relevanz der verschiedenen Meningokokken-Serogruppen als Auslöser invasiver Erkrankungen verändert sich über die Zeit. In den letzten Jahren nehmen insbesondere Infektionen durch die Serogruppe W zu, die besonders schwere Krankheitsverläufe verursachen kann. Um der aktuellen epidemiologischen Situation zu entsprechen, wird die Impfeempfehlung zugunsten eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffes adaptiert, der mehrere Serogruppen abdeckt und so mehr Krankheitsfälle verhindern kann. Dieses Vorgehen entspricht der Situation in anderen Ländern.

1. EINLEITUNG

Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) sind schwerwiegende Krankheitszustände, die in kürzester Zeit lebensbedrohlich werden können und bei denen eine frühzeitige Diagnose und Therapie essenziell sind. Meningokokken besiedeln den oberen Respirationstrakt und können durch Tröpfchen übertragen werden. Ungefähr 15 % der Bevölkerung sind asymptomatische Träger dieser Bakterien. Für eine Infektion ist ein enger Kontakt mit einer erkrankten Person oder einem asymptomatischen Träger notwendig. Obwohl immundefiziente Personen zu den Risikogruppen gehören, sind es häufig auch gesunde Personen, die an einer invasiven Infektion erkranken und innerhalb von Stunden eine derartige Verschlechterung des Zustandes erleiden, dass eine Versorgung auf einer Intensivstation nötig wird. Todesfälle und schwerwiegende Folgeschäden sind nicht selten. Warum es bei manchen primär gesunden Personen zu schweren Verläufen mit Septikämie oder Meningitis kommt und bei anderen nicht, ist grösstenteils unklar und nicht vorhersehbar. Teilweise ergibt sich auch ein atypischer Krankheitsverlauf mit z. B. gastrointestinaler Symptomatik, was eine frühe Diagnose erschwert. Bezüglich der Häufigkeit der IME zeigt sich eine klare Saisonalität mit

Höhepunkt in den Wintermonaten, insbesondere Februar und März.

IME müssen von Laboratorien und der Ärzteschaft im Rahmen der Meldepflicht innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Enge Kontaktpersonen¹, die im

¹ Familienmitglieder und Personen, die während der 10 Tage vor der Diagnose und bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn (= Zeitraum der Ansteckung) im gleichen Haushalt gelebt haben, im gleichen Zimmer geschlafen haben oder Nasen- oder Rachensekreten des Erkrankten direkt ausgesetzt waren (intime Küsse, Reanimation oder Intubation).

Zeitraum der Infektiosität Kontakt mit der erkrankten Person hatten, müssen danach identifiziert werden. Diesen sollte baldmöglichst eine Antibiotikaprophylaxe² und falls indiziert zusätzlich eine Impfung angeboten werden, um Sekundärfälle zu verhindern.

Es gibt zwölf beschriebene Meningokokken-Serogruppen, sechs davon können invasive Infektionen beim Men-

² Die Chemoprophylaxe ist nur indiziert, wenn sie innerhalb von zehn Tagen nach dem Kontakt begonnen werden kann.

Abbildung 1:

Impfeempfehlungen BAG und EKIF gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME): bisherige und neue Empfehlungen

Bisherige Empfehlungen gegen IME (Jeweils Angabe des Alters bei Impfbeginn)

Ergänzende Impfeempfehlung (gesunde Individuen ohne Risiko)

12–15 Monate: 1 Dosis MCV-C; catch-up bis zum 5. Geburtstag
11–15 Jahre: 1 Dosis MCV-C; catch-up bis zum 20. Geburtstag

Risikogruppenempfehlung (Risiko einer invasiven Infektion¹ bzw. Expositionsrisiko²)

2–11 Monate: 3 Dosen MCV-C; Booster MCV-ACWY alle 5 Jahre bei fortbestehendem Risiko
≥12 Monate: 2 Dosen MCV-ACWY (Immundefizienz)
1 Dosis MCV-ACWY (Exposition, z. B. Reise, Arbeit in Labor);
Booster alle 5 Jahre bei fortbestehendem Risiko
Rekruten: 1 Dosis MCV-C

Aktualisierte Empfehlungen gegen IME (Jeweils Angabe des Alters bei Impfbeginn)

Ergänzende Impfeempfehlung (gesunde Individuen ohne Risiko)

24 Monate: 1 Dosis MCV-ACWY; catch-up bis zum 5. Geburtstag
11–15 Jahre: 1 Dosis MCV-ACWY; catch-up bis zum 20. Geburtstag

Risikogruppenempfehlung (Risiko einer invasiven Infektion¹ bzw. Expositionsrisiko²)

2–11 Monate: 4 Dosen MCV-ACWY (2–3–4–12 Monate);
Booster alle 5 Jahre bei fortbestehendem Risiko
≥12 Monate: 2 Dosen MCV-ACWY (Immundefizienz, Intervall 4–8 Wochen)
1 Dosis MCV-ACWY (Exposition, z. B. Reise, Arbeit in Labor)
Booster alle 5 Jahre bei fortbestehendem Risiko
Rekruten: 1 Dosis MCV-ACWY

MCV-C: konjugierter Meningokokken-Impfstoff Serogruppe C; MCV-ACWY: konjugierter Meningokokken-Impfstoff Serogruppen A, C, W, Y.

¹ Definition «Risiko einer invasiven Infektion»: spezifische Störungen des Immunsystems [2].

² Definition «Expositionsrisiko»: Reisen in Endemie- und Epidemiegebiete, risikoreiche Laborarbeit, nach Kontakt mit an IME erkrankter Person (Postexpositionsprophylaxe), enge räumliche Verhältnisse (Rekruten) [2]. Neuerungen im zweiten Teil fett gedruckt.

schen hervorrufen. Das Vorkommen und die Relevanz der einzelnen Meningokokken-Serogruppen als Auslöser einer IME zeigen periodische Schwankungen und regionale Unterschiede.

Gegen fünf der potenziell invasiven Serogruppen existieren Impfstoffe, namentlich gegen Meningokokken der Serogruppen A, B, C, W und Y. In der Schweiz sind derzeit zwei monovalente Konjugatimpfstoffe gegen die Serogruppe C (Meningokokken-Konjugatimpfstoff MCV-C; Menjugate®, NeisVac-C®) zugelassen sowie ein quadrivalenter Konjugatimpfstoff gegen die Serogruppen ACWY (MCV-ACWY; Menveo®) [1]. Reine Polysaccharidimpfstoffe gegen Meningokokken werden in der Schweiz nicht empfohlen. Menveo® ist ab dem Alter von zwei Jahren als Einzeldosis zugelassen. Eine Boosterdosis ist gemäss Zulassung möglich. Zwei weitere quadrivalente MCV-ACWY Impfstoffe (Nimenrix®, Menactra®) sowie zwei monovalente Impfstoffe gegen die Serogruppe B (Bexsero®, Trumenba®) sind aktuell in der Schweiz nicht zugelassen, jedoch alle von der FDA und der EMA zugelassen.

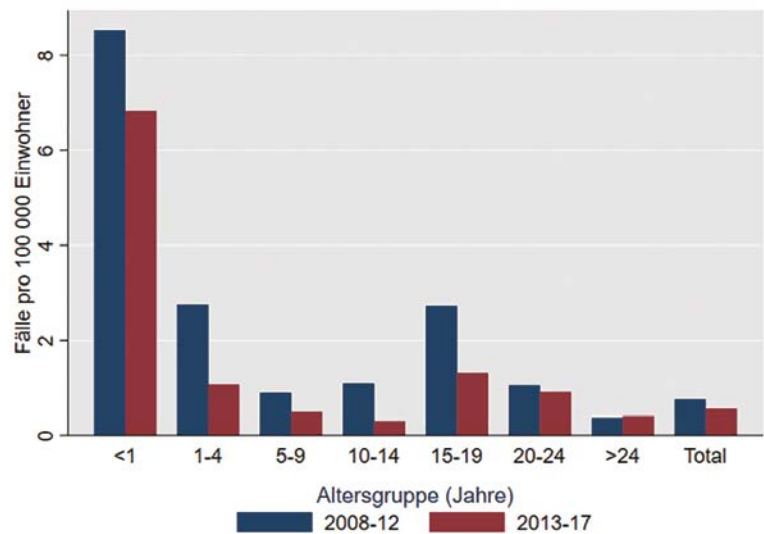
Aufgrund der bisherigen Epidemiologie empfehlen das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) eine Impfung mit MCV-C (Empfehlung seit 2006) als ergänzende Impfung beziehungsweise mit MCV-ACWY (Empfehlung seit 2011) im Rahmen einer Risikogruppen-Impfempfehlung (siehe Abbildung 1) [2]. Die Kosten der Impfung werden auf Basis der aktuellen Schweizer Impfempfehlungen von der Grundversicherung übernommen, wenn der Impfstoff für die betreffende Altersgruppe zugelassen ist. Keine Vergütung erfolgt bei beruflicher (wird vom Arbeitgeber übernommen) und reisemedizinischer Indikation [3]. Epidemiologische Veränderungen machen nun eine Anpassung der Empfehlungen nötig.

2. KRANKHEITSLAST

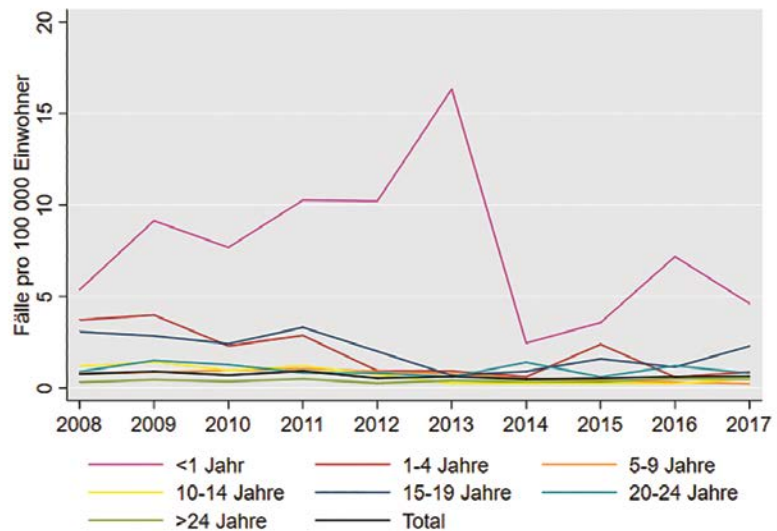
2.1 Altersspezifische Krankheitslast und Risikogruppen (Abb. 2)

Die durch das obligatorische Meldesystem erhobenen Daten geben einen Einblick in die Häufigkeit von IME, die be-

Abbildung 2:
Altersspezifische IME-Inzidenzen, 2008–2017⁴
a) Zeitraum 2008–2012 versus 2013–2017



b) Jährliche Inzidenzen

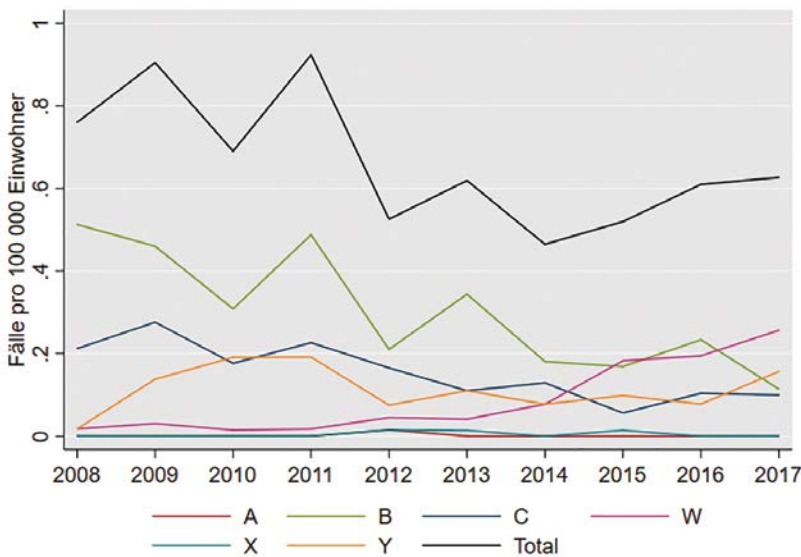


troffenen Altersgruppen sowie die involvierten Serogruppen [4]. In der Schweiz kam es in den letzten zehn Jahren zu durchschnittlich 53 Fällen von invasiven Meningokokken-Erkrankungen pro Jahr, was einer Inzidenzrate von 0,7 pro 100 000 Einwohnern entspricht. Insgesamt ging die IME-Inzidenz über die letzten zehn Jahre zurück. 98 % dieser Fälle wurden hospitalisiert, bei den verbleibenden Fällen verstarben 25 % bereits am Tag des Krankheitsbeginns. Die Letalität der IME betrug durchschnittlich

7 %³, wobei sie je nach Verlauf und begleitenden Komplikationen wie z. B. fulminanter Sepsis und Gerinnungsstörung bis zu 50 % betragen kann. Bleibende Schäden (z. B. Gehörlosigkeit, Amputationen) infolge der Erkrankung sind häufig.

³ Angaben zum Tod sind möglicherweise unvollständig. Falls dieser nach Meldung der IME ans BAG eintritt, wird es über den Tod nicht in Kenntnis gesetzt.

Abbildung 3:
Serogruppenspezifische Inzidenzen, 2008–2017



Kinder unter fünf Jahren, insbesondere unter einem Jahr sowie Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren sind überproportional häufig betroffen (Abb. 2). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben Personen mit einer definierten Immundefizienz, Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko aufgrund enger räumlicher Verhältnisse (Rekruten), Personen mit potenzieller beruflicher Exposition gegenüber Meningokokken (Mikrobiologie-Labortätigkeit), Personen nach engem Kontakt mit einer erkrankten Person sowie Reisende in Endemiegebiete (Reisedauer >1 Monat) oder in Epidemiegebiete (auch bei kurzem Aufenthalt z. B. in den «Meningitis-Gürtel» in Subsahara-Afrika und Hajj-Pilger).

2.2 Serogruppenspezifische Krankheitslast (Abb. 3)

Bei rund 80–90 % der gemeldeten Fälle war die Serogruppe der verursachenden Meningokokken bekannt [4]. Es zeigt sich, dass in den letzten zehn Jahren die Serogruppe B für durchschnittlich 45 % der Fälle verantwortlich war, mit abnehmender Tendenz (2008: 67 %; 2017: 18 %)⁴. Die Serogruppe C war für

knapp ein Viertel der Infektionen zuständig, ebenfalls mit abnehmender Tendenz (2008: 28 %; 2017: 16 %). Demgegenüber nimmt in den letzten Jahren der Anteil der IME zu, die durch die sehr virulente Serogruppe W verursacht werden, mit oft fulminanten Verläufen insbesondere bei gesunden Jugendlichen: Meningokokken dieser Serogruppe verursachten 2008 und 2011 hochgerechnet erst je 1 IME (2 % aller IME), 2014 bereits 6 IME (17 %) und 2017 dann 22 IME (41 %). Dieser Trend wird auch in anderen Ländern beobachtet, in denen die Empfehlungen auch entsprechend angepasst wurden (z. B. Niederlande und Australien). Der Anteil der durch Meningokokken der Serogruppe Y verursachten IME hatte einen schwankenden Verlauf; sie ist mittlerweile in etwa gleich relevant wie die Serogruppe C. Die Serogruppen A und X sind aktuell epidemiologisch in der Schweiz nicht relevant. Insgesamt waren in den letzten zehn Jahren im Mittel über 50 % der Fälle durch die Serogruppen C, W, Y verursacht gegenüber 45 % durch die Serogruppe B, die meist etwas weniger aggressiv verläuft. Die theoretische Abdeckung durch den quadrivalenten Impfstoff war in den letzten drei Jahren entsprechend: 2015

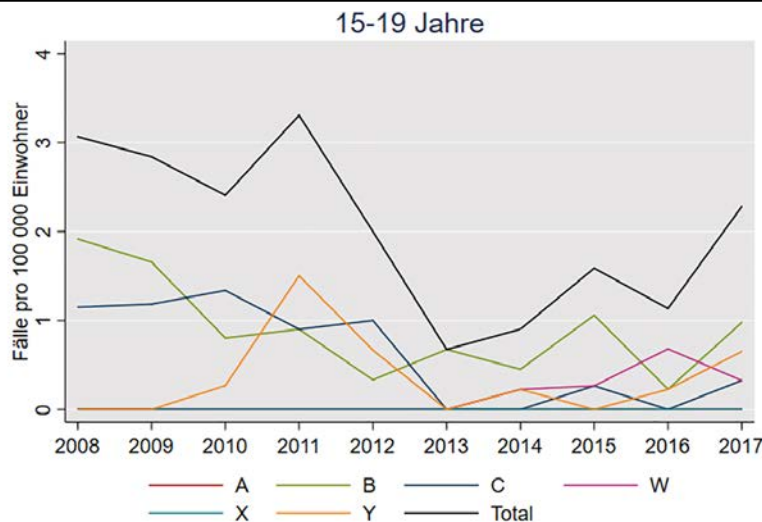
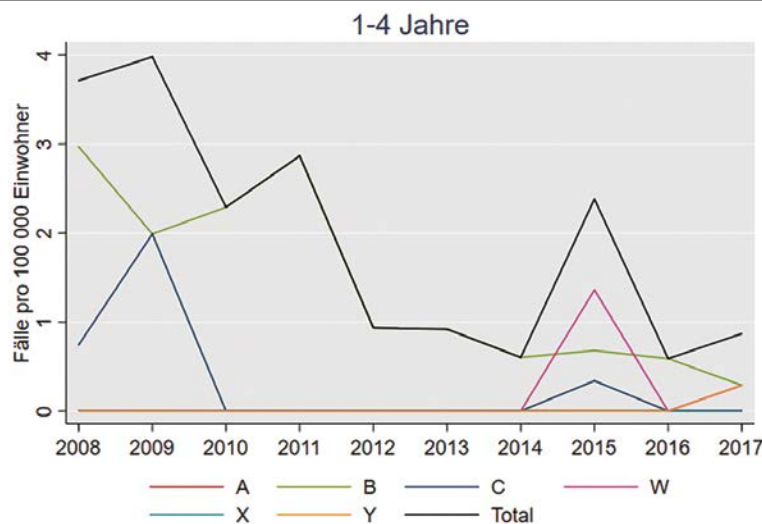
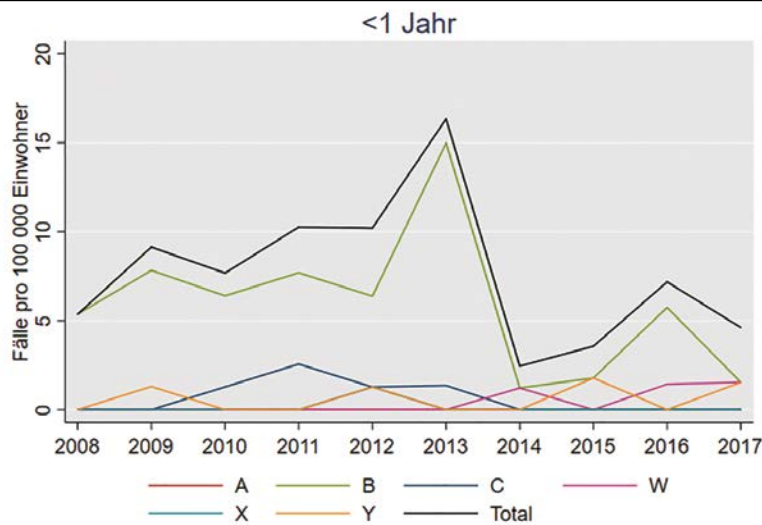
wären 65 % (hochgerechnet 28 impfverhütbare IME), 2016 62 % (31 IME) und im Jahre 2017 82 % (43 IME) durch den quadrivalenten Impfstoff theoretisch verhinderbar gewesen. Im Gegenzug hat die Abdeckung der IME durch den C-Impfstoff abgenommen.

2.3 Inzidenz innerhalb der Altersgruppen nach Serogruppen (Abb. 4)

Die durchschnittliche jährliche IME-Inzidenz war in der letzten Zehnjahresperiode am höchsten bei den Säuglingen (7,7 Fälle pro 100 000 Einwohner), gefolgt von den Adoleszenten zwischen 15 und 19 Jahren (2 pro 100 000 Einwohner) und den Kleinkindern zwischen 1 und 4 Jahren (1,9 Fälle pro 100 000 Einwohner). Von den Säuglingen erkrankte mehr als die Hälfte (56 %) im Alter unter sechs Monaten und damit in einem Alter, in dem eine vollständige Impfung noch nicht möglich ist. Auch die Letalität war bei den Säuglingen deutlich höher als in den anderen Altersgruppen (15 % versus 0–6 %), mit Ausnahme der Adoleszenten (13 %). Die IME-Inzidenz insgesamt und die Inzidenz der durch Meningokokken C verursachten IME nahmen in den Altersgruppen, in denen eine Impfung empfohlen ist, deutlich ab. So ist die mittlere Inzidenz bei den Kleinkindern von 2,8 Fällen pro 100 000 Einwohner in der Fünfjahresperiode 2008–2012 auf 1,1 Fälle pro 100 000 Einwohner in der nachfolgenden Periode 2013–2017 gesunken (–61 %). Auch bei den Kindern zwischen 10 und 14 Jahren und den Adoleszenten nahmen die Inzidenzen ab (–73 % bzw. –52 %). Die mittleren Inzidenzen der Meningokokken-C-bedingten IME sanken in diesen Altersgruppen um 66–89 %. Die Abnahme kann auf epidemiologische Schwankungen und/oder die 2006 eingeführte Impfung gegen Meningokokken C zurückgeführt werden. So stieg die Durchimpfung zeitgleich an (2008–2010 gegenüber 2014–2016): bei den 2- und 16-Jährigen absolut um rund 20 % (56 % auf 73 % bzw. 11 % auf 32 %), bei den 8-Jährigen um über 40 % (17 % auf 61 %). Obwohl auch die Inzidenzen der durch Meningokokken B verursachten IME abnahmen, verursachte diese Serogruppe in den meisten Altersgruppen

⁴ Die epidemiologischen Zahlen 2017 sind bisher noch nicht publiziert

Abbildung 4:
Serogruppenspezifische Inzidenzen nach Altersgruppen, 2008–2017



weiterhin am häufigsten IME. Die jährlichen Inzidenzen und Anteile der Meningokokken-Gruppe-W-bedingten IME nahmen in allen Altersgruppen zu: In der letzten Fünfjahresperiode war sie bei Kleinkindern für 29 % der IME verantwortlich, bei 10- bis 14-jährigen Kindern für 17 % und bei Adoleszenten für 26 % (siehe Abbildung 4). In der vorhergehenden Fünfjahresperiode hatte diese Serogruppe epidemiologisch noch keine Relevanz. Zu genaueren Angaben zur Epidemiologie bzw. Verteilung der Erkrankungsfälle siehe [4].

3. IMPFSTOFFEIGENSCHAFTEN MCV-ACWY⁵

3.1 Immunogenität mit Fokus auf die Meningokokken-C-Komponente in quadrivalenten (ACWY) versus monovalenten (C) Konjugatimpfstoffen

Für Säuglinge (= Alter unter zwölf Monaten) zeigten Studien, dass für eine anhaltende und ausreichend hohe Immunantwort drei bzw. vier Impfdosen des quadrivalenten Impfstoffs im ersten Lebensjahr nötig sind, wie beim monovalenten Impfstoff auch [5–8]. Ab dem Alter von sechs Monaten scheint die Immunantwort auch mit weniger Dosen robuster zu werden. Der quadrivalente Konjugatimpfstoff ist in diesem Alter gut mit den anderen Routineimpfungen des Impfschemas kombinierbar [7, 8]. Die Antikörperantwort auf die Grundimmunisierung (erste verabreichte Impfserie) sowie die Boosterdosis ist für alle Serogruppen vergleichbar gut. Die im routinemässig verwendeten hSBA Assay (Serum-bakterizides Assay mit humanem Komplement) niedrigere Immunantwort für die Serogruppe A scheint Assay-spezifisch zu sein (im rSBA Assay [Serum-bakterizides Assay mit Kaninchen-Komplement] sind die Titer anhaltend hoch) [9]. Die Immunantwort für die Meningokokken-C-Komponente im ACWY-Konjugatimpfstoff ist mit der des monovalenten MCV-C-Impfstoffes vergleichbar [6].

⁵ Die in diesem Kapitel zitierten Studien wurden meist mit Menveo® oder Nimenrix® durchgeführt, siehe dazu jeweils die Referenzen. Aus pragmatischen Gründen wird im Text allgemein über quadrivalente Impfstoffe (MCV-ACWY) gesprochen.

Auch für *Kleinkinder* (ab zwölf Monaten) induzieren die verschiedenen quadrivalenten Konjugatimpfstoffe gemäss randomisierten Studien eine gute und vergleichbare Antikörperantwort als Grund- und Boosterimpfung [10, 11]. Insbesondere konnten Studien dies auch für Meningokokken-Gruppe C bei Verwendung von MCV-ACWY als Boosterimpfung nach einer Grundimpfung mit MCV-C zeigen [6, 12]. Die Antikörperantwort für die Serogruppe C nach einer Dosis MCV-ACWY und MCV-C sind vergleichbar; gemäss Studien blieb sie in den Folgejahren signifikant höher als beim monovalenten Impfstoff [12–14]. Für einen quadrivalenten Impfstoff konnte eine gute Immunogenität nach Grundimmunisierung von ca. einjährigen Kindern über fünf Jahre persistierend gezeigt werden. Eine Boosterimpfung nach diesem Zeitraum ergab eine robuste Antikörperantwort, die höher ausfiel als bei zuvor nicht geimpften Kindern [15]. Dies spricht für einen länger anhaltenden Impfschutz im Sinne eines immunologischen Gedächtnisses nach Boostergabe im Vergleich zu erstmaliger Impfung.

Bei *Adoleszenten* konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass eine Impfung mit einem quadrivalenten Konjugatimpfstoff zehn Jahre nach einer Grundimpfung mit einem monovalenten MCV-C-Impfstoff eine hohe Antikörperantwort für alle Serogruppen erzeugte (Follow-up über neun Monate) [16]. Eine weitere randomisierte Untersuchung, die einen Booster mit monovalentem MCV-C-Impfstoff gegenüber einem Booster mit MCV-ACWY nach Grundimpfung mit MCV-C im Kleinkindalter verglich, konnte nach einem Jahr ebenfalls ähnlich hohe Antikörpertiter gegen Meningokokken Gruppe C nach beiden Boosterimpfungen feststellen. Es zeigte sich in der Studie, dass der Zeitpunkt der Boosterimpfung entscheidend für die Immunogenität ist: Die Gruppe der 10-Jährigen zeigte im Vergleich mit den 12- und 15-Jährigen den stärksten Abfall der Antikörper über ein Jahr Follow-up [17].

Bei *jungen Erwachsenen* konnte eine randomisierte Studie nach einer Dosis

MCV-ACWY eine anhaltende Antikörperantwort über mindestens ein Jahr nachweisen [18].

Zusammenfassend konnten für alle untersuchten Altersgruppen gute Immunantworten nach einer Grundimpfung mit serogruppen- und altersspezifischem Rückgang der Antikörpertiter über das erste Jahr festgestellt werden mit danach stabilen Antikörpern über fünf Jahre. Eine Boosterimpfung nach drei bis fünf Jahren führte zu einer robusten und anhaltenden Immunantwort [9]. Quadrivalente Konjugatimpfstoffe erzeugten nach einer Grundimpfung vergleichbare Antikörperantworten wie monovalente MCV-C-Impfstoffe und sind auch zur Auffrischung der Immunität nach primärer Impfung mit MCV-C einsetzbar.

3.2 Sicherheit und Verträglichkeit

Die Daten aus Studien und dem US-amerikanischen Surveillancesystem für Impfnebenwirkungen (VAERS) weisen auf eine allgemein gute Verträglichkeit von MCV-ACWY in allen empfohlenen Altersgruppen hin, mit meist milden lokalen Reaktionen an der Einstichstelle [19]. Das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem der anderen quadrivalenten Konjugatimpfstoffe [10, 11] sowie mit monovalentem Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff [12].

4. EMPFEHLUNG DES BAG UND DER EKIF

Das BAG und die EKIF empfehlen neu die Impfung mit einem quadrivalenten Meningokokken-Impfstoff (MCV-ACWY) für alle Zielgruppen, auch bei den Gruppen, bei denen bisher eine alleinige Impfung gegen Meningokokken C empfohlen war. Konkret ergeben sich Änderungen für: a) Säuglinge von 2 bis 11 Monaten, die zu einer Risikogruppe gehören; b) gesunde Kleinkinder; c) gesunde Adoleszente und d) Rekruten. Die Zielgruppen sowie Empfehlungskategorien bleiben bis auf kleine Änderungen gleich (Abbildung 1):

- **Ergänzende Impfempfehlung:** Personen ohne spezifisch erhöhtes

Risiko im Alter von 24 Monaten⁶ und 11 bis 15 Jahren wird je eine Dosis MCV-ACWY empfohlen (mit einer Nachholempfehlung bis zum 5. bzw. 20. Geburtstag).

- **Empfehlung für Risikogruppen (erhöhtes Risiko einer invasiven Infektion bzw. Expositionsrisiko):** Säuglingen zwischen 2 und 11 Monaten, (Klein-)Kindern ab 12 Monaten (off-label bis zum Alter von 24 Monaten) und Erwachsenen inkl. Rekruten wird ebenfalls die Impfung mit MCV-ACWY empfohlen mit einem für die jeweilige Gruppe adaptierten Impfschema (siehe Abbildung 1) [7, 8, 20]. Bei weiterbestehendem Risiko werden zudem Boosterimpfungen alle fünf Jahre empfohlen.

Bei den empfohlenen Zeitpunkten der Meningokokken-Impfung handelt es sich um eine zweigleisige Strategie: Einerseits sollen die Personen zu den Zeitpunkten der höchsten Inzidenz geschützt werden (Altersgruppen <1 Jahre; 1 bis 4 Jahre und 14 bis 19 Jahre). Andererseits weiss man, dass der Schutz durch eine Boosterdosis lang anhaltend ist. Diese beiden Ziele sollen mit dem empfohlenen Impfschema verfolgt werden, wobei für die Kinder unter 24 Monaten ein indirekter Schutz erwartet wird wie mit der bisherigen Impfempfehlung für Kinder unter 12 Monaten. Personen, die im Kleinkindalter geimpft wurden, sollen in der Adoleszenz erneut geimpft werden. Personen, die bisher noch nicht geimpft wurden, werden im Adoleszentenalter zum ersten Mal geimpft.

Eine Impfung gegen Meningokokken B wird zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen, da aktuell in der Schweiz kein spezifischer Impfstoff zugelassen ist und die Datengrundlage für eine Empfehlung nicht ausreichend ist.

⁶ Die Empfehlung wird von bisher 12 Monaten auf 24 Monate geändert. Dies, um die in diesem Alter bestehende Off-label-Situation zu vermeiden und weil es sehr wenige Fälle bei Gesunden im Alter von 12 bis 23 Monaten gibt. Für die Kinder unter 24 Monaten wird ein indirekter Schutz erwartet wie mit der bisherigen Impfempfehlung für Kinder unter 12 Monaten

Abbildung 5:

Zulassung MCV-ACWY Impfstoffe			
	FDA ^{1,2}	EMA ^{3,4}	Australia ^{5,6,7}
Menveo®	2–6 Monate: 4 D (2-4-6-12) 7–23 Monate: 2 D (3 Monate minimaler Abstand; 2. Dosis nach 1. Geburtstag 2–55 Jahre: 1 D	> 2 Jahre: 1 D > 12 Monate: 1 D (2 D spezifische Situationen)	2–6 Monate: 4 D (2-4-6-12/16) 7–23 Monate: 2 D (2 Monate minimaler Abstand; 2. Dosis nach 1. Geburtstag ≥2 Jahre: 1 D
Nimenrix®	–	6–12 Wochen: 3 D (0-2-12) > 12 Monate: 1 D (2 D spezifische Situationen)	> 12 Monate (–55 Jahre): 1 D
Menactra®	9–23 Monate: 2 D (3 Monate minimaler Abstand) 2–55 Jahre: 1 D Booster 15–55 Jah- re wenn indiziert		2–55 Jahre: 1 D

¹ <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm>

² <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm176044.htm>

³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001095/human_med_001323.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002226/human_med_001548.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁵ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=menveo&collection=tga-artg>

⁶ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=nimenrix&collection=tga-artg>

⁷ <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=menactra&collection=tga-artg>

5. INTERNATIONALE SITUATION ZUR IMPFSTOFFZULASSUNG UND IMPFEMPFEHLUNG

Impfstoffzulassung anderer Zulassungsbehörden

In den USA, Europa und Australien ist neben Menveo® jeweils mindestens noch ein weiterer quadrivalenter Konjugatimpfstoff zugelassen, wobei je ein Impfstoff eine Zulassung ab dem Alter von sechs Wochen bzw. zwei Monaten hat (Abbildung 5).

Impfempfehlung Länderbeispiele

Die länderspezifischen Impfempfehlungen hängen von der jeweiligen Krankheitslast sowie der Serogruppeninzidenz ab. Im Folgenden wird auf die Empfehlungen der USA (Inzidenz IME 0,12/100 000) [21, 22], des UK (Inzidenz IME 2/100 000) [23], Deutschland (Inzidenz IME 0,4/100 000) [24, 25], den Niederlanden (Inzidenz IME 0,5–1/100 000) [26], Österreich (Inzidenz 0,43/100 000) [27] und Australien

(Inzidenz 1,5/100 000) eingegangen.

Adoleszente:

Die USA und UK empfehlen aufgrund der epidemiologischen Situation eine Impfung mit dem Vierfach-Impfstoff. Auch in Österreich wird diese Impfung im 11.–13. Lebensjahr im Rahmen des nationalen Impfprogramms kostenfrei angeboten [28]. Ab Oktober 2018 wird aufgrund der epidemiologischen Veränderungen, insbesondere der Zunahme der IME-Fälle durch Serogruppe W, auch in den Niederlanden 13- bis 14-jährigen Jugendlichen der quadrivalente Impfstoff empfohlen [29].

Kleinkinder:

Bisher empfehlen Australien und seit Mai 2018 auch die Niederlande eine Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff für Kleinkinder: Australien empfiehlt die Impfung mit 12 Monaten [30], die Niederlande mit 14 Monaten [29].

Risikoindikationen (Reisen in Risikogebiete, Immunschwäche, Laborpersonal mit arbeitsbedingter Exposition, enge räumliche Verhältnisse, Kontakt mit erkrankten Personen):

Alle genannten Länder (und viele weitere) empfehlen eine Impfung mit einem Vierfach-Impfstoff, wobei je nach Alter und Impfstoff die Anzahl empfohlener Dosen variiert.

Im UK sind für gewisse Reisen für das Alter von <12 Monaten zwei Dosen MCV-ACWY, von >12 Monaten eine Dosis MCV-ACWY empfohlen [23].

In den USA sind zulassungskonform für Säuglinge vor dem Alter von sieben Monaten vier Impfdosen zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 12 Monate empfohlen, gefolgt von Auffrischimpfungen nach drei Jahren und dann alle fünf Jahre [31]. Für Säuglinge/Kleinkinder zwischen 7 und 23 Monaten werden zwei Dosen empfohlen (zweite Dosis ab zwölf Monaten und mindestens drei Monate nach der ersten Dosis).

In Deutschland empfiehlt die STIKO bei Risikoindikationen die Impfung mit einem quadrivalenten Konjugatimpfstoff gemäss Zulassung durch die EMA. Die Verwendung in Ausbruchssituationen und zusätzlich zur antibiotischen Prophylaxe nach Kontakt mit erkrankten Personen wird ebenfalls erwähnt [24].

6. HERAUSFORDERUNGEN BEI DER UMSETZUNG

Impfung bei Kindern unter 2 Jahren

Der einzige aktuell in der Schweiz verfügbare quadrivalente Meningokokken-Impfstoff Menveo® ist ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen. Einige Studien unterstützen allerdings die Immunogenität von Menveo® bereits ab dem Alter von zwei Monaten [5–8]. Auf dieser Grundlage haben die FDA und die australische Zulassungsbehörde Menveo® für Säuglinge zugelassen (siehe Tabelle 5), und es ist Teil der Empfehlungen in UK für Kinder unter einem Jahr.

Bisher wurde MCV-ACWY in der Schweiz nur für Risikopersonen in der Altersgruppe von 12 bis 23 Monate off-label empfohlen. Die neue Empfeh-

lung vermeidet eine Off-label-Empfehlung für die gesunde Bevölkerung, indem das Empfehlungsalter auf zwei Jahre hochgesetzt wird. Dies ist vertretbar, da es im Alter von 12 bis 23 Monaten nur sehr wenige Fälle gibt. Bei den Risikogruppen wird die Off-label-Empfehlung der Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffe hingegen aufgrund der epidemiologischen Situation und der Vulnerabilität der Gruppe auf die Altersgruppe von 2 bis 23 Monaten erweitert. Dies gibt einerseits einer grösseren Gruppe potenziell gefährdeter Personen Zugang zu einem erweiterten Impfschutz. Allerdings wird durch diese neue Off-label-Empfehlung für Risikopersonen im Alter von 2 bis 23 Monaten keine Vergütung der Kosten gewährt. Nominal handelt es sich hierbei aber um eine eher kleine Gruppe betroffener Personen.

Verfügbarkeit

Bisher ist, wie erwähnt, nur ein quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff in der Schweiz zugelassen. Für die aktualisierten Empfehlungen ist jedoch ein solcher Impfstoff zentral. Um einen Versorgungssengpass zu vermeiden, ist es deshalb ein wichtiges Anliegen, dass weitere quadrivalente Meningokokken-Konjugatimpfstoffe in der Schweiz zugelassen werden.

7. SCHLUSSFOLGERUNG

Aufgrund der veränderten epidemiologischen Situation in der Schweiz empfehlen die EKIF und das BAG, zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen einen quadrivalenten Konjugatimpfstoff für alle Empfehlungsgruppen zu verwenden. Dies bei gleich guter Wirksamkeit gegen die Serogruppe C und gleich gutem Sicherheitsprofil wie die bisher primär empfohlenen monovalenten Meningokokken-C-Impfstoffe. Zusätzlich können drei weitere Serogruppen abgedeckt werden, einschliesslich der hypervirulenten Serogruppe W.

Der Antrag für die Kostenübernahme befindet sich aktuell in der Beurteilung, der Entscheid wird auf Ende 2018 erwartet.

References

- <http://swissmedinfo.ch/>. Accessed April 2018.
- Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2018. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2018.
- <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>. Accessed April 2018.
- Bundesamt für Gesundheit. Invasive Meningokokkenerkrankungen 2007–2016. Bull BAG. 2018;5:12–9.
- Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, et al. Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:186–93.
- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a Tetravalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299:173–84.
- Tregnaghi M, Lopez P, Stamboulia D, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;26:22–30.
- Nolan TM, Nissen MD, Naz A, et al. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10:280–9.
- Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, et al. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12:1300–10.
- Bona G, Castiglia P, Zoppi G, et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. *Vaccine*. 2016;34:3363–70.
- Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau A, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine*. 2010;28:7865–72.
- Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:259–67.
- Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, et al. 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;29:4274–84.
- Vesikari T, Forsten A, Bianco V, et al. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e298–e307.
- Klein NP, Baine Y, Kolhe D, et al. 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;35:662–72.
- Ishola DA, Andrews N, Waight P, et al. 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;34:865–74.
- Van Ravenhorst M, van der Klis FRM, van Rooijen DM, et al. 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;35:4745–52.
- Read RC, Dull P, Bai X, et al. 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;35:427–34.
- Myers TR, McNeil MM, Ng CS, et al. Adverse Events Following Quadrivalent Meningococcal CRM-Conjugate Vaccine (Menveo®) Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2010–2015. *Vaccine*. 2017;35:1758–63.
- Johnston W, Essink B, Kirstein J, et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2–10 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e19–e27.
- <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>. Accessed April 2018.
- <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html>. Accessed April 2018.
- <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22>. Accessed April 2018.
- Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. *Epidemiologisches Bulletin*. 2017;34.

25. Robert Koch-Institut. Invasive Meningokokken-Erkrankungen 2012–2015. Epidemiologisches Bulletin. 2016;43:471–84.
26. National Institute for Public Health and the Environment. Ministry of Health, Welfare and Sport. Meningococcal disease in the Netherlands. Background information for the Health Council. RIVM Report 2017–0031.
27. AGES, Nationale Referenzzentrale für Meningokokken. Jahresbericht 2015. <https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/referenzzentralen/rz-meningokokken/>.
28. https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/. Accessed April 2018.
29. Knol MJ, Ruijs WLM, Antonise-Kamp L, de Melker HE, van der Ende A. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. Euro Surveill. 2018;23.
30. National Immunization Schedule Australia 2018. <https://beta.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>.
31. McNeil JR, Rubin L, McNamara L, et al. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. MMWR. 2014;63:527–30.