



# Epidemiologisches Bulletin

18. Januar 2018 / Nr. 3

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Aktualisierte Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI)

Stand der Bewertung einer Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B (Stand: 21.11.2017)

*Der nachfolgende Text ist eine Aktualisierung der am 8. September 2014 im Epidemiologischen Bulletin 36/2014 veröffentlichten gleichnamigen Stellungnahme der STIKO, ergänzt durch Informationen zu einem weiteren Meningokokken-B (MenB)-Impfstoff Trumenba<sup>®</sup>, der seit August 2017 in Deutschland auf dem Markt verfügbar ist. Daten zur Krankheitslast sowie zur Persistenz der Impfantikörper und Sicherheit der Impfung wurden für Bexsero<sup>®</sup> ebenfalls aktualisiert. Wir berichten zudem über erste Daten zur klinischen Wirksamkeit dieses Impfstoffs aus England. Da die Krankheitslast in Deutschland weiterhin sehr niedrig ist, werden vor einer möglichen Empfehlung der STIKO für eine Meningokokken-B-Standardimpfung zunächst weitere Daten abgewartet, insbesondere zur klinischen Impfeffektivität, zur Dauer des Impfschutzes und zu einem möglichen Effekt auf das Meningokokken-Trägertum.*

Im Januar 2013 wurde erstmals ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B, Bexsero<sup>®</sup>, in Europa zugelassen,<sup>1,2</sup> der seit Dezember 2013 auch in Deutschland verfügbar ist. Ein weiterer MenB-Impfstoff, Trumenba<sup>®</sup>, wurde Ende Mai 2017 in Europa zugelassen<sup>3</sup> und ist seit August 2017 auf dem deutschen Markt verfügbar. Davor waren nur Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, W und Y erhältlich. Die STIKO hat auf der Grundlage der seit 2011 implementierten Methodik für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen eine Bewertung einer möglichen MenB-Impfung vorgenommen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz erfolgt vor dem Hintergrund der Krankheitslast eine Nutzen-Risiko-Abwägung.

Meningokokken-B-Erkrankungen sind in Deutschland selten, verlaufen jedoch oftmals schwer. Im Gegensatz zu den Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y beruhen die Impfstoffe Bexsero<sup>®</sup> und Trumenba<sup>®</sup> nicht auf Polysacchariden der jeweiligen Bakterienkapseln, sondern auf immunogenen Oberflächenproteinen, welche mittels neuen Vakzine-Technologien identifiziert und hergestellt wurden. Vor diesem Hintergrund stellt die Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesen Impfstoffen eine besondere Herausforderung dar.

### Zusammenfassendes Fazit

Die Krankheitslast durch Meningokokken der Serogruppe B (MenB) ist derzeit niedrig und weiterhin abnehmend. Vor diesem Hintergrund hält die STIKO an ihrer gegenwärtigen Position fest, dass weitere Daten notwendig sind für eine Entscheidung darüber, ob die MenB-Impfung nicht nur Risikogruppen, sondern überdies als Standardimpfung für alle Kinder empfohlen werden sollte. Basierend auf vorliegenden Daten zur Immunogenität und ersten Daten zur Impfeffektivität von Bexsero<sup>®</sup> aus England ist grundsätzlich anzunehmen, dass

Diese Woche 3/2018

Aktualisierte Stellungnahme der STIKO am RKI – Stand der Bewertung einer Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B (Stand: 21.11.2017)

Ausweitung der Gelbfieber-Impfeempfehlung für Brasilien auf die Großstadt São Paulo

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 52. Woche 2017

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 2. KW 2017

Erratum



die Impfung mit Bexsero® oder Trumenba® vor invasiven Erkrankungen durch einen Großteil der in Deutschland zirkulierenden MenB-Stämme schützen kann, wobei Trumenba® nur für Personen  $\geq 10$  Jahren zugelassen ist. Derzeit fehlen jedoch für eine umfassende Evidenzbewertung und mögliche Empfehlung als Standardimpfung weiterhin wichtige Daten. So steht z. B. die Veröffentlichung einiger Sicherheitsdaten nach breiter Anwendung von Bexsero® in England noch aus. Zudem fehlen Daten zu (i) Impfeffektivität nach abgeschlossener Grundimmunisierung, zur (ii) Charakterisierung der MenB-Stämme, die trotz Impfung eine invasive Erkrankung verursachen, zur (iii) Schutzdauer und zum (iv) Effekt auf das Trägertum. Letzteres ist wichtig für die Entscheidung, welche Altersgruppen vorrangig geimpft werden sollen, um einen möglichst hohen Anteil der Krankheitsfälle in der Bevölkerung durch die Etablierung eines potenziellen Herdenschutzes zu verhindern.

Seit August 2015 empfiehlt die STIKO eine MenB-Impfung für Personen mit einem erhöhten Risiko für invasive Meningokokken-Infektionen.<sup>4</sup> Dies sind Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere Komplement-/Properdindefekte, Eculizumab-Therapie, Hypogammaglobulinämie und anatomischer oder funktioneller Asplenie (z. B. Sichelzellanämie), Laborpersonal bei Arbeiten mit dem Risiko eines *Neisseria(N.)-meningitidis*-haltigen Aerosols, Reisende in Länder mit epidemischem/hyperendemischen Vorkommen und Haushaltkontakte von Patienten mit einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME).<sup>5</sup>

Im Folgenden werden einzelne Aspekte kurz erläutert, die zur gegenwärtigen Einschätzung der STIKO geführt haben.

### Krankheitslast durch invasive Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland

Eine invasive Meningokokken-Erkrankung äußert sich meist als Meningitis und/oder als Sepsis mit einer durchschnittlichen Letalität von 8 % (Meningokokken B) bis 11 % (Meningokokken C). Ca. 10 % der Überlebenden einer invasiven Meningokokken-Erkrankung tragen Komplikationen wie Hörverlust, neurologische Schäden oder Amputationen davon. In Deutschland erkrankten in den Jahren 2013–2016 im Mittel jährlich 315 Personen an invasiven Meningokokken-Infektionen (0,40 Erkrankungen [Erkr.]/100.000 Einwohner [Einw.]), davon 211 (67 %) an Infektionen durch Meningokokken der Serogruppe B. Seit 2005 hat die Zahl der gemeldeten Serogruppe-B-Erkrankungen stark abgenommen – von 2001 bis 2005 lag die Zahl noch zwischen 400 und 570 pro Jahr. Der abnehmende Trend ist in allen Altersgruppen jünger als 50 Jahren signifikant<sup>6</sup> (s. Abb. 1). Das höchste Erkrankungsrisiko haben Säuglinge und Kleinkinder: 34, 18 und 11 der 211 jährlichen Meningokokken-B-Fälle entfielen auf Kinder im 1., 2. bzw. 3. Lebensjahr, was einer Inzidenz von 4,6 sowie 2,4 bzw. 1,6 Fällen/100.000 altersgleiche Kinder entspricht. Ein weiterer Krankheitsgipfel liegt bei Jugendlichen im Alter von 15–19 Jahren (0,73 Erkr./100.000 Einw.). Von den MenB-Erkrankungen verlaufen 42 % mit einer isolierten Meningitis und 58 % mit einem septischen Krankheitsbild; 14 % verliefen mit der schwersten Ausprägung eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. Im Herbst 2017 zeichnet sich bislang ein weiterer Rückgang

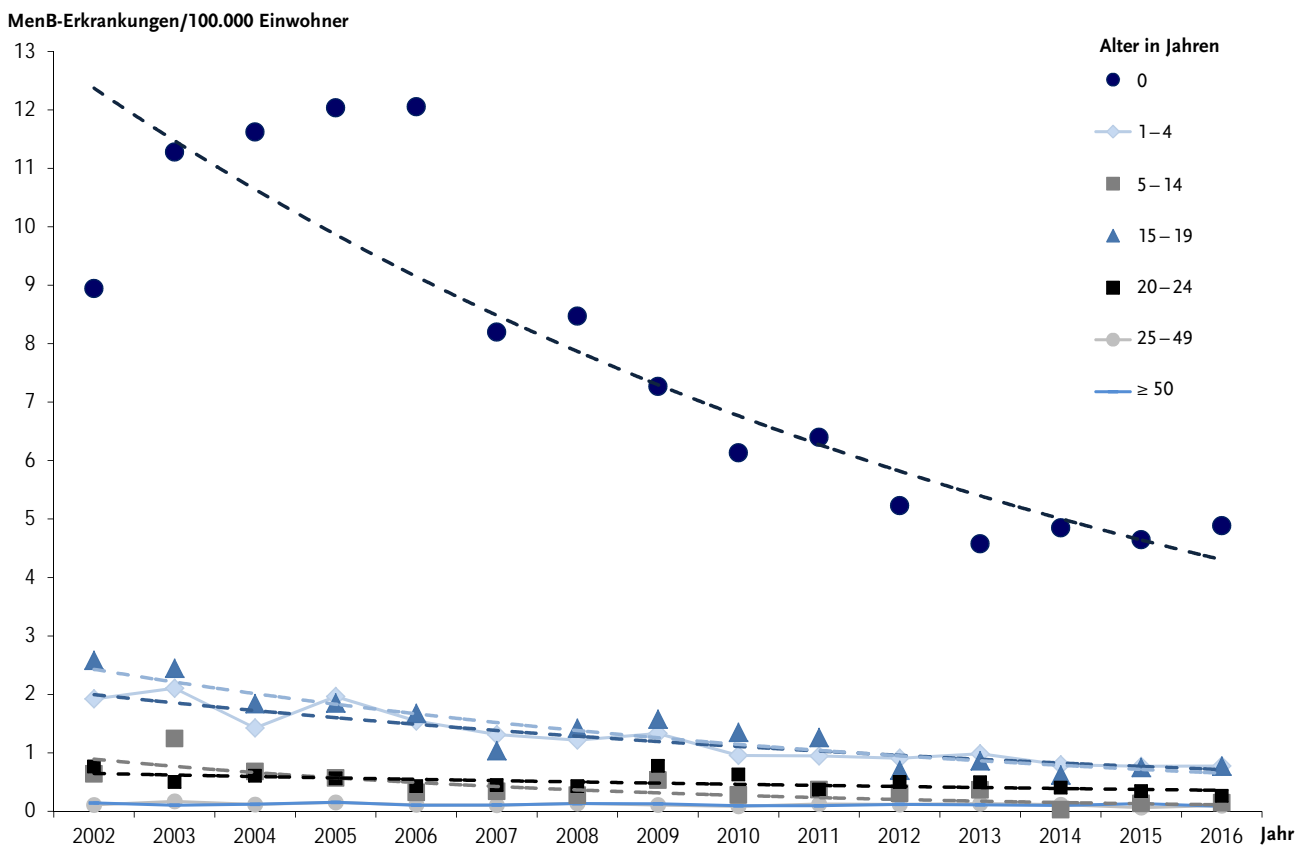


Abb. 1: Mittlere jährliche Inzidenz der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch Stämme der Serogruppe B, Deutschland 2002–2016

der MenB-Erkrankungen insgesamt wie auch bei Säuglingen um nochmals > 25 % im Vergleich zu den 3 Vorjahreszeiträumen ab. Die Gründe dafür sind nicht bekannt.

Im europäischen Vergleich liegt die Inzidenz in Deutschland im unteren Mittelfeld. So lag die Inzidenz der Serogruppe-B-Erkrankungen z. B. im Jahr 2015 bei Säuglingen in den skandinavischen Ländern Finnland, Norwegen und Schweden bei weniger als 2 Erkr./100.000 Einw., in Deutschland bei 6,0, in Belgien bei 15,2, in Irland bei 19,4 und im Vereinigten Königreich bei 21,8 Erkr./100.000 Einw.<sup>7</sup>

### Information zu den Proteinimpfstoffen gegen Meningokokken der Serogruppe B

#### Zusammensetzung

Da die Kapsel von Meningokokken der Serogruppe B strukturell mit einem embryonalen neuronalen Adhäsionsprotein (NCAM-1) verwandt ist<sup>8</sup> und daher wenig immunogen ist, kann sie nicht wie bei den Serogruppen A, C, W und Y als Impfantigen genutzt werden. Beide heute in Deutschland verfügbaren Impfstoffe basieren daher auf Oberflächenproteinen, die von einem Großteil, aber nicht von allen zirkulierenden MenB-Stämmen exprimiert bzw. zu einem ausreichenden Grad exprimiert werden.

#### Bexsero<sup>®</sup>

Durch reverse Vakzine-Entwicklung, d. h. durch computerbasierte Untersuchung des *N.-meningitidis*-Genoms auf potenzielle Oberflächenproteinantigene, nachfolgende Antigen-Expression und Immunisierung von Mäusen, wurden besonders immunogene Antigene identifiziert.<sup>9</sup> So enthält der Impfstoff Bexsero<sup>®</sup> („4CMenB“) insgesamt 4 rekombinante Antigen-Komponenten: Die erste besteht aus detoxifizierten äußeren Membranvesikeln (OMV), welche diverse Membranproteine enthalten; vorrangig für den Impfschutz ist dabei das sog. PorA-Protein. Diese OMV-Präparation entspricht dem Impfstoff MenNZB<sup>TM</sup>, der in Neuseeland zur Ausbruchskontrolle eingesetzt wurde.<sup>10</sup> Zwei weitere Antigene, das Faktor-H-Bindungsprotein (fHbp) und das *Neisseria*-Heparin-Bindungsantigen (NHBA), sind jeweils noch an ein weiteres Oberflächenprotein zwecks besserer Stabilität fusioniert. Das vierte Antigen ist das *Neisseria Adhäsion A* (NadA). Jedes dieser Proteine kommt in verschiedenen Varianten vor, bei denen nur teilweise eine Kreuzreaktivität der Antikörper besteht. Diese ist bei Säuglingen geringer ausgeprägt als bei älteren Personen. Bei allen Impfstoffbestandteilen wurden Varianten ausgesucht, die möglichst häufig von europäischen Meningokokken-B-Stämmen exprimiert werden.

#### Trumenba<sup>®</sup>

Für die Entwicklung von Trumenba<sup>®</sup> („rLP2086“) wurde ein kombinierter biochemischer und immunologischer Screening-Ansatz verfolgt, um exprimierte Oberflächenproteine auf MenB-Stämmen zu identifizieren, die starke bakterizide Antikörper-Antworten gegen ein möglichst breites Spektrum von invasiven MenB-Stämmen in Mäu-

sen erzeugten. Dabei wurde ebenfalls das fHbp identifiziert, das basierend auf Aminosäuren-Sequenzanalysen zwei immunologisch unterschiedlichen Subfamilien A und B zugeordnet werden konnte. Daher wurde aus der Familie A und der Familie B jeweils eine fHbp-Variante für den Impfstoff ausgewählt. Anders als die fHbp-Komponente in Bexsero<sup>®</sup> (Familie B) sind die fHbp-Komponenten in Trumenba<sup>®</sup> lipidiert, da die Antigene in dieser Form zu einer verbesserten Immunantwort geführt hatten.<sup>11</sup>

#### Potenzielle Abdeckung der zirkulierenden Meningokokken-Stämme durch Bexsero<sup>®</sup>

Auf der Grundlage einer Untersuchung zur Oberflächenexpression der Impfantigene mittels MATS (*Meningococcal antigen typing system*)<sup>12</sup> aus den Jahren 2007–2008 wird aktuell geschätzt, dass ca. 82% der zirkulierenden invasiven Meningokokken-B-Stämme in Deutschland mindestens eines der in diesem Impfstoff enthaltenen Antigene ausreichend exprimieren, um durch den Impfstoff abgedeckt zu sein.<sup>13</sup> Hinweise aus dieser Studie auf eine jedoch niedrigere Abdeckung bei *N.-meningitidis*-Isolaten von erkrankten Säuglingen in Deutschland wurden in einer weiteren Studie unter Einbeziehung aller Stämme aus dem Zeitraum 2007–2013 bestätigt.<sup>14</sup> Neben den Ergebnissen zur Immunogenität gemessen an den nach der Impfung induzierten, im Beisein von humanem Komplement bakteriziden Antikörpern (hSBA, s. u. bei "Wirksamkeit/Immunogenität und Antikörperpersistenz") gegen Referenzstämme, die jeweils nur genau eines der 4 Impfstoffantigene exprimieren, liegen aus einer Reihe von Studien Ergebnisse zur Kreuzreaktivität gegen bis zu 16 weitere Stämme vor, die abweichende Varianten der Impfstoffantigene exprimieren. Im Allgemeinen war die bakterizide Kreuzreaktivität gegen diese Stämme geringer, als die hSBA-Antworten auf die o. g. Referenzstämme, die mit dem Impfstoff identische Antigene exprimierten. Dies galt insbesondere für Säuglinge,<sup>15,16</sup> aber auch für ältere Personen.<sup>17-19</sup>

#### Potenzielle Abdeckung der zirkulierenden Meningokokken-Stämme durch Trumenba<sup>®</sup>

Da das fHbp von fast allen Meningokokken-Stämmen exprimiert wird und Trumenba<sup>®</sup> eine fHbp-Variante aus jeder der beiden immunologisch unterschiedlichen fHbp-Familien enthält, ist von einer breiten Abdeckung des Impfstoffs auszugehen.<sup>20</sup> So konnte gezeigt werden, dass für die erfolgreiche Induktion bakterizider Antikörper eher der Grad der fHbp-Expression auf den jeweiligen Meningokokken-B-Stämmen als der Grad der Übereinstimmung mit den Impfantigenen eine entscheidende Rolle spielt.<sup>20,21</sup> In mehreren Phase-II-Studien wurden Seren nach dreimaliger Impfung mit rLP2086 von Jugendlichen und jungen Erwachsenen gegen jeweils zwei Referenzstämme mit fHbp-Varianten der Familien A und B getestet, die von den Varianten im Impfstoff abwichen.<sup>22-26</sup> Diese Referenzstämme wurden ausgewählt, um das fHbp-Spektrum in den USA und Europa abzubilden. Zugleich ist der Expressionsgrad für fHbp bei diesen Stämmen unterschiedlich und sie exprimieren andere als die im Impfstoff enthaltene fHbp-

Varianten. Schließlich bestehen gegen diese Stämme nur niedrige Prävakzinierungstitern. In den o. g. 5 Studien (s. a. unten) hatten Seren von  $\geq 80\%$  der rund 1.500 Probanden hSBA-Titer von  $\geq 1:8$  gegen diese 4 Stämme. In weiteren Studien wurden Seren 3-malig geimpfter Jugendlicher und Erwachsener gegen bis zu 27 weitere Stämme mit anderen fHbp-Varianten, die unterschiedlich stark exprimiert wurden, getestet.<sup>27-30</sup> Darunter befanden sich die am häufigsten vorkommenden fHbp-Varianten in Europa. Je nach Stamm lag der Anteil der Probanden mit hSBA-Titer (s. u. "Wirksamkeit/Immunogenität und Antikörperpersistenz") von  $\geq 1:8$  zwischen 24–100 % ( $n = 15-357$ ); meist  $> 70\%$ .

#### Empfohlene Impfschemata

Auf Basis der Daten aus den Immunogenitätsstudien wurden von den Herstellern folgende Impfschemata festgelegt:

Für Bexsero<sup>®</sup> sind bei Kindern im Alter von 2–5 Monaten 3 Impfstoffdosen zur Grundimmunisierung und in allen anderen Altersgruppen nur 2 Impfstoffdosen notwendig. Bei Kindern, die in den ersten zwei Lebensjahren geimpft wurden, ist zusätzlich eine Boosterimpfung erforderlich. Ein Impfschema mit nur 2 Impfstoffdosen im Alter von 2–5 Monaten mit einer Auffrischung ab dem Alter von 12 Monaten wurde vom Hersteller aufgrund neuer Studienergebnisse<sup>31</sup> beantragt. Derzeit liegen noch keine Daten zur Immunogenität von Bexsero<sup>®</sup> bei Personen älter als 50 Jahre vor.

Für Trumenba<sup>®</sup> sind bei Personen im Alter über 10 Jahren 3 Dosen zu den Zeitpunkten 0, 1–2 und 6 Monaten oder 2 Dosen im Mindestabstand von 6 Monaten notwendig.

Detaillierte Informationen zu den zugelassenen Impfschemata finden sich in der Fachinformation.

#### Ko-Administration

Die Studien zur Ko-Administration von Bexsero<sup>®</sup> mit Infanrix<sup>®</sup> hexa, Prevenar<sup>®</sup>7 und dem Masern-Mumps-Rubella-Varizellen-Impfstoff (MMRV) Priorix-Tetra<sup>®</sup> ergaben, dass die Immunogenität von Bexsero<sup>®</sup> durch die anderen Impfstoffe weitgehend unbeeinträchtigt blieb.<sup>32-34</sup> Für eine Ko-Administration mit Rotavirus-Impfstoffen liegen bislang keine Daten vor. Für Trumenba<sup>®</sup> wurde in Studien gezeigt, dass keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Immunogenität erfolgt, wenn Trumenba zusammen mit quadrivalentem HPV-Impfstoff, quadrivalentem Meningokokken-Impfstoff (Menactra<sup>®</sup>), Tdap-Impfstoff (Adacel<sup>®</sup>) oder einem Tdap-IPV-Impfstoff (Repevax<sup>®</sup>) verabreicht wurde.<sup>22,24,26</sup>

#### Wirksamkeit/Immunogenität und Antikörperpersistenz

Bislang stehen zur klinischen Effektivität von Bexsero<sup>®</sup> seit Einführung der Impfung bei Säuglingen in England nur begrenzt Daten zur Verfügung.<sup>35</sup> Als von der EMA akzeptiertes Korrelat für den Schutz vor der Erkrankung im Rahmen der Zulassung gilt der Nachweis von neutralisierenden Impfantikörpern mit humanem Komplement im Serum, die diverse Meningokokken-B-Stämme bei ei-

ner Verdünnung von 1:4 neutralisieren (hSBA).<sup>2,36,37</sup> So hat Bexsero<sup>®</sup> z. B. in einer Phase-III-Zulassungsstudie einen Monat nach Verabreichung von 3 Dosen jeweils im Abstand von 2 Monaten bei 84–100 % der Säuglinge<sup>32,34</sup> schützende Antikörper gegen die jeweiligen Impfantigene induziert; nach einer 4. Dosis stieg die Rate der „geschützten“ Säuglinge auf 95–100%.<sup>34</sup> Bei einmonatigem Abstand lagen die Ergebnisse etwas niedriger, insbesondere für Antikörper gegen NHBA.<sup>32</sup> Bei Jugendlichen wurden nach 2 Dosen Bexsero<sup>®</sup> bei 70–100 % schützende Antikörper gegen alle Antigene erreicht; gegen das auf deutschen Stämmen am häufigsten exprimierte Antigen fHbp lag der Anteil zwischen 82 und 100%.<sup>38-43</sup>

Kleinere Studien<sup>16,44-48</sup> zeigten bei Säuglingen und Kleinkindern 12–36 Monate nach der Impfung mit 2–4 Impfstoffdosen von Bexsero<sup>®</sup> eine deutliche Abnahme des Anteils Geimpfter mit schützenden Antikörpertitern. Die Abnahme fiel je nach Impfantigen unterschiedlich stark aus. Auch wichen Ergebnisse aus verschiedenen Studien z. T. deutlich voneinander ab. So lag der Anteil mit schützenden hSBA Antikörpern gegen fHbp 12 Monate nach der Impfung von Säuglingen mit 4 Dosen Bexsero<sup>®</sup> zwischen 15%<sup>46</sup> und 62%.<sup>47</sup> In der größten Studie ( $n = 100$ ) hatten nur 11 % der Kinder mit einer Grundimmunisierung 3 Jahre später schützende Antikörper gegen fHbp.<sup>48</sup> Jugendliche hatten nach der Grundimmunisierung mit 2 Dosen je nach Studie nach 12 Monaten noch zu 28%<sup>42</sup>–82%<sup>49</sup> schützende hSBA gegen fHbp.

In England, wo die MenB-Inzidenz deutlich höher liegt als in Deutschland, wurde ab September 2015 die Impfung von allen Säuglingen mit Bexsero<sup>®</sup> empfohlen, und zwar mit einem Impfschema, das mit nur 3 Impfstoffdosen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten von dem derzeit in den Fachinformationen empfohlenen 4-Dosen-Impfschema abweicht. Erste Ergebnisse zur Effektivität der ersten beiden Dosen für den Zeitraum September 2015 bis Juni 2016 liegen vor.<sup>35</sup> Durch umfangreiche Informationskampagnen für Eltern und Ärzte<sup>50</sup> wurden sehr hohe Impfquoten von 95,5 und 88,6 % für 1 bzw. 2 Impfstoffdosen erreicht. Die Effektivität gegen MenB-Erkrankungen nach 2 Impfstoffdosen lag bei 82,9 % (95 % Konfidenzintervall: 24,1–95,2 %). Von 37 Kindern mit MenB-Erkrankungen, die in die Analyse eingingen, waren 21 mit einer und 10 mit 2 Dosen Bexsero<sup>®</sup> geimpft; 6 waren ungeimpft. Daten zur Impfquote, Effektivität und Schutzdauer nach 3 Impfstoffdosen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten werden in den nächsten Jahren verfügbar sein. Erste Ergebnisse der Charakterisierung von MenB-Stämmen von Säuglingen in England, die trotz der MenB Impfung invasiv erkrankten, zeigten, dass ein Drittel im MATS keine Impfantigene aufwies, zwei Drittel jedoch mindestens eines der 4 Impfantigene, wobei von letzteren die Hälfte von Säuglingen mit nur einer Impfstoffdosis stammte. Die Mehrzahl dieser MATS-positiven Stämme war lediglich durch ein einziges der 4 Impfantigene potenziell abgedeckt.<sup>51</sup> Eine Übertragbarkeit der Effektivitätsergebnisse auf andere Länder ist nur eingeschränkt

möglich, da die Stamm-Zusammensetzung hinsichtlich der Expression der Impfantigene stark variieren kann. So zeigte z. B. eine Untersuchung, dass Meningokokken-B-Stämme von erkrankten Säuglingen in England zu einem höheren Anteil (69 %) als in Deutschland fHbp-Varianten der Familie B exprimieren (55 %).<sup>52</sup>

Daten zur Effektivität von Bexsero® bei älteren Kindern und Erwachsenen liegen noch nicht vor. Nach Impfkampagnen an Universitäten und in der Region Saguenay-Lac-Saint-Jean in Québec bei 0- bis 20-jährigen Einwohnern zur Kontrolle von Ausbrüchen kam es jedoch zu keinen weiteren Erkrankungen mit den jeweiligen Ausbruchstämmen in den Zielgruppen der Impfkampagnen.<sup>53-59</sup> Allerdings erkrankten sehr vereinzelt nichtgeimpfte Personen im Umfeld der jeweiligen Zielgruppen,<sup>55,56</sup> was auf die persistierende Zirkulation des jeweiligen Ausbruchstamms schließen ließ. Zudem nahm die MenB-Inzidenz in der Zielgruppe in Saguenay-Lac-Saint-Jean in den anderthalb Folgejahren signifikant stärker ab im Vergleich zu angrenzenden Regionen in denen nicht geimpft wurde.

Für Trumenba® stehen Daten zur klinischen Effektivität noch aus. Bislang liegen aus einer der o. g. Immunogenitätsstudien<sup>23</sup> Daten zur Persistenz der hSBA-Titer vor.<sup>60</sup> Gegen 3 dieser Stämme hatten 48 Monate nach 3 Impfstoffdosen noch 51–59 % der Probanden (n = 134,47 bzw. 128) schützende Titer; gegen den 4. Stamm (n = 49) lediglich 20 %. Einen kombinierten Endpunkt, bei dem hSBA-Titer für alle 4 Stämme über einer konservativ gesetzten Nachweisgrenze liegen mussten (hSBA  $\geq$  1:8 für 3 und  $\geq$  1:16 für einen der Stämme), erreichten 94 %, 29 % bzw. 19 % der Probanden (n = 42) nach einem, 12 bzw. 48 Monaten nach der 3. Impfung.<sup>23</sup> Nach dem Einsatz von Trumenba® an zwei amerikanischen Universitäten zur Kontrolle von MenB-Ausbrüchen mit zwei<sup>61</sup> bzw. sieben<sup>62-64</sup> Fällen, bei welchem Impfquoten von 80 % bzw. 16 % für 2 Dosen und 68 % bzw. 1,7 % für die 3. Dosis erreicht wurden, traten keine weiteren Fälle auf. Dies ist ein indirekter Hinweis für eine Schutzwirkung durch Trumenba®.

#### Reaktogenität und Sicherheit

Detaillierte Daten zur Reaktogenität und Sicherheit liegen für beide Impfstoffe aus einer Reihe von Zulassungsstudien vor. Die STIKO hat im Rahmen ihrer Begründung zur Anwendung eines Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen sicherheitsrelevante Endpunkte, die sie als kritisch und wichtig eingestuft hatte, bislang für Bexsero® nach GRADE bewertet<sup>65</sup> ([www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/37\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/37_15.pdf?__blob=publicationFile)). Bei Säuglingen zeigten die verfügbaren Daten aus 2 Studien<sup>32,34</sup> vor allem ein signifikant erhöhtes Risiko für Fieber, insbesondere, wenn 4CMenB simultan mit den Routineimpfungen Infanrix hexa® und Prevenar® verabreicht wurde (> 70 %, im Vergleich zu 40 % nach Gabe der alleinigen Routineimpfungen ohne Bexsero®). Ebenfalls zeigte sich bei Säuglingen

ein ca. 4- bis 5-fach erhöhtes Risiko für ausgeprägte lokale Schmerzen nach Bexsero® (bei 13–29 % der Geimpften). In weiteren, kleineren Studien zur Antikörperpersistenz und zur Immunogenität und Sicherheit von Bexsero® bei Kleinkindern<sup>16,46,66-68</sup> wurde ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum beobachtet. Fieber trat jedoch mit zunehmendem Alter seltener auf. Prymula et al.<sup>69</sup> zeigten zudem, dass die prophylaktische Gabe von Paracetamol das Risiko für Fieber effektiv um mehr als die Hälfte senken konnte, ohne die Immunogenität von Bexsero® und der gleichzeitig verabreichten Impfstoffe Infanrix hexa® und Prevenar® zu beeinträchtigen. Bei Jugendlichen,<sup>39</sup> nicht aber bei Erwachsenen,<sup>70</sup> zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Fieber nach der Bexsero®-Impfung (3,7 %) im Vergleich zu Placebo (1,6 %). Ausgeprägte lokale Schmerzen und Kopfschmerzen traten bei Jugendlichen und Erwachsenen ebenfalls signifikant häufiger nach Bexsero® auf. Seitdem sind weitere Studien veröffentlicht worden, in denen die Sicherheit von Bexsero® gegenüber Placebo oder einer Vergleichsimpfung bei Jugendlichen mit ähnlichen Ergebnissen untersucht wurde.<sup>38,43,71</sup>

Im Rahmen von großangelegten Impfkampagnen mit Bexsero® zur Kontrolle von MenB-Ausbrüchen in Kanada und den USA wurde ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum beobachtet wie in den Zulassungsstudien beschrieben.<sup>53,54,56,57,72</sup> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*severe adverse events*, SAE) wurden nur sehr selten berichtet. So wurden bei insgesamt 15.236 Studenten in den USA, die mindestens 1 Impfung mit Bexsero® erhalten hatten, in den 30 Tagen nach den Impfungen jeweils ein Fall von Rhabdomyolyse und Anaphylaxie in Zusammenhang mit der Impfung gemeldet.<sup>56,57</sup> Bei der bereits erwähnten Impfkampagne in Saguenay-Lac-Saint-Jean, Québec, wurden insgesamt 49.056 Personen im Alter von 0–20 Jahren mit mindestens 1 Dosis Bexsero® geimpft. Davon nahmen 13.306 an einer aktiven Surveillance mit Befragungen zu Nebenwirkungen nach 7 Tagen bzw. 6 Monaten teil; für die 2. Dosis lagen diese Zahlen mit 45.363 bzw. 9.942 etwas niedriger.<sup>53</sup> Das Nebenwirkungsspektrum war weitgehend vergleichbar mit dem aus den Zulassungsstudien. Zudem wurde auch hier beobachtet, dass die prophylaktische Paracetamol-Einnahme das Auftreten von Fieber insbesondere nach der 1. Dosis Bexsero® deutlich senken konnte (um 44 %). Fehlzeiten oder Arztbesuche in der Woche nach der Impfung wurden häufig berichtet – von 6,2 % der Geimpften nach der 1. und 9,0 % nach der 2. Dosis. SAE waren jedoch äußerst selten. Es wurden 6 Fieberkrämpfe in zeitlichem Zusammenhang mit einer Bexsero®-Impfung beobachtet und ein Fall von Anaphylaxie unmittelbar nach Impfung mit Bexsero® und Twinrix®. Über die passive Routine-Surveillance der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurde zusätzlich ein Fall einer hypotensiven/hyporeaktiven Episode gemeldet.

Daten zur Sicherheit nach der breiten Einführung der Bexsero®-Impfung in England zeigen trotz einer hohen Compliance mit der Verabreichung von prophylaktischem

Paracetamol einen Anstieg der Meldung von lokalen sowie fieberhaften Reaktionen, von denen letztere auch mit einem Anstieg von Krankenhauseinweisungen und Besuchen in Notaufnahmen um rund 1–2 Fälle/1.000 Impfungen einhergingen.<sup>73–76</sup> Diese führten auch zu Blutabnahmen und Antibiotikatherapien bei einem hohen Anteil der betroffenen Säuglinge. Es wurde ebenfalls ein um das 1,5–2,7-facher Anstieg an Arztbesuchen wegen Fieber bei Säuglingen im Vergleich zur vor-Bexsero<sup>®</sup>-Ära beobachtet.<sup>77</sup> Fieberkrämpfe bei Säuglingen traten nicht häufiger auf als vor der Einführung von Bexsero<sup>®</sup>. Die Compliance mit der 2. und 3. Dosis Bexsero<sup>®</sup> sowie mit den zeitgleich verabreichten Routineimpfungen blieb sehr hoch.<sup>73</sup>

Seit Anwendung der Impfung in Deutschland wurden dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über das passive Meldesystem keine unerwünschten Ereignisse außerhalb des in den Zulassungsstudien berichteten Spektrums gemeldet, die als ursächlich mit der Impfung assoziiert eingestuft wurden.<sup>78</sup> Seit der Markteinführung wurden aus keinem Land Signale für das Auftreten von Fällen des Kawasaki-Syndroms im zeitlichen Zusammenhang mit der Bexsero<sup>®</sup>-Impfung berichtet. Im Rahmen der Zulassungsstudien waren 3 Fälle von Kawasaki-Syndrom mit möglichem Zusammenhang zur Impfung mit Bexsero<sup>®</sup> berichtet worden.

Für Trumenba<sup>®</sup> liegen Daten zur Reaktogenität vorwiegend aus verschiedenen Zulassungsstudien bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor.<sup>24,25,79–82</sup> In diesen Studien wurde am häufigsten berichtet über mittelstarke bis starke Kopfschmerzen (12–50 % der Impflinge), Fieber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (4–17 %), Arthralgien (1–25 %; in 4 Studien mit Kategorisierung: 4–6 % mittelstark bis stark) sowie über starke Schmerzen an der Einstichstelle (1–13 %). Diese Nebenwirkungen waren nach der Impfung mit Trumenba<sup>®</sup> meist signifikant häufiger als nach Placebo oder einer Vergleichsimpfung. Als SAEs mit möglichem Zusammenhang zu Trumenba<sup>®</sup> wurden lediglich jeweils 1 Fall von Photophobie, mögliche Anaphylaxie, Vertigo mit Schüttelfrost und Kopfschmerzen sowie Fieber und Erbrechen in 2 Studien<sup>25,80</sup> berichtet. Aus einer weiteren großen Studie zur Sicherheit von Trumenba<sup>®</sup> im Vergleich zur Hepatitis-A-Impfung/Placebo mit > 5.000 Teilnehmern wurden lediglich aggregierte Endpunkte berichtet und anders als in den anderen Zulassungsstudien keine elektronischen Tagebücher zur Erfassung der UAW eingesetzt.<sup>83</sup> Im Zusammenhang mit der Impfung mit Trumenba<sup>®</sup> (n = 3.796) bzw. Hepatitis A/Placebo (n = 1.908) wurde für 21 % bzw. 8 % der Impflinge mindestens eine typische lokale oder systemische Impfreaktion berichtet. SAE waren selten und ähnlich häufig in beiden Gruppen. Lediglich jeweils 2 SAE wurden im Zusammenhang mit Trumenba<sup>®</sup> (Neutropenie und Anaphylaxie) bzw. Hepatitis A/Placebo gesehen (Demyelinisierung und Spontanabort). Schließlich wurden Nebenwirkungen nach der Impfung mit Trumenba<sup>®</sup> zur Kontrolle eines Ausbruchs an einer Universität in Rhode Island retrospektiv – 2 bis 4 Monate nach der Impfung – erhoben.<sup>84</sup> Auch hier war das Spektrum und die Häufigkeit

der angegebenen Nebenwirkungen ähnlich wie in den Zulassungsstudien berichtet. Allerdings wurden Impflinge, die nicht die 2. Dosis in Anspruch genommen hatten, nicht in die Befragung eingeschlossen, und daher schwerere unerwünschte Ereignisse möglicherweise untererfasst.

Um möglichst belastbare Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach einer Impfung mit Bexsero<sup>®</sup> und Trumenba<sup>®</sup> in Deutschland zu gewährleisten, muss der Verdacht einer über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) immer über das Gesundheitsamt an das PEI gemeldet werden, unabhängig davon, ob die STIKO eine Empfehlung zur Impfung ausgesprochen hat oder nicht (s. unter [www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/meldeformulare-pharmakovigilanz/meldeformulare-pharmakovigilanz-node.html](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/meldeformulare-pharmakovigilanz/meldeformulare-pharmakovigilanz-node.html)).

### Herdenschutz

Beobachtungen nach Einführung der Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe in Ländern wie z. B. England, in denen „Catch-up Kampagnen“ bei allen Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass diese Impfung das nasopharyngeale Trägertum von Meningokokken der Serogruppe C bei Jugendlichen um zwei Drittel reduzieren konnte.<sup>85</sup> Dies hat zur Etablierung eines Herdenschutzes geführt, der zum nachhaltigen Rückgang der Meningokokken-C-Inzidenz im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden aufgrund der dort gewählten Impfstrategie bis heute beiträgt.<sup>86,87</sup> Ob Bexsero<sup>®</sup> einen ähnlichen Effekt auf das Trägertum von Meningokokkenstämmen hat, konnte in den bislang dazu durchgeführten Studien nicht eindeutig geklärt werden.<sup>64,70,88</sup> Mögliche Herdeneffekte hätten jedoch einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl der geeigneten Impfstrategie, wie im nachfolgenden Absatz beschrieben. Daher empfahl die englische Impfkommision (JCVI) eine großangelegte Trägerstudie bei Jugendlichen durchzuführen, um den Effekt der Impfung auf das Trägertum zu klären.<sup>89</sup> Eine diesbezügliche Machbarkeitsstudie hat vor kurzem in Bristol begonnen ([www.meningitis.org/current-projects/study-to-evaluate-prevention-116650](http://www.meningitis.org/current-projects/study-to-evaluate-prevention-116650)); nach erfolgreichem Abschluss der Machbarkeitsstudie soll die Hauptstudie vom Gesundheitsministerium in England gefördert werden. Zudem hat eine umfangreiche schulbasierte Trägerstudie zur Untersuchung eines möglichen Herdeneffekts durch eine Impfung von Jugendlichen mit Bexsero<sup>®</sup> in Australien begonnen.<sup>90</sup>

Für Trumenba<sup>®</sup> liegen lediglich Ergebnisse aus zwei kleineren Trägerstudien vor (zwischen 622–1.163 Studenten wurden jeweils insgesamt 4-mal untersucht), die begleitend zu Impfkampagnen mit Trumenba<sup>®</sup> zwecks Ausbruchskontrolle an zwei amerikanischen Universitäten durchgeführt wurden (an einer der Universitäten erhielt ein kleiner Teil der Studenten auch Bexsero<sup>®</sup>).<sup>64,91</sup> Im Zuge beider Impfkampagnen konnte weder ein Rückgang des Meningokokken-Trägertums insgesamt noch des

MenB-Trägertums beobachtet werden. Zudem wurde keine Assoziation zwischen Impfstatus und Trägertum beobachtet. Allerdings war die statistische Power der Studien aufgrund des niedrigen MenB-Trägertums begrenzt.

### Modellierung

An der Universität Bristol wurden in Zusammenarbeit mit dem RKI Modellierungen verschiedener Impfstrategien für Deutschland vorgenommen,<sup>92</sup> basierend auf mittleren jährlichen altersspezifischen MenB-Inzidenzen der Jahre 2009–2012, die aber im jüngeren Zeitraum 2013–2016 um ein Viertel niedriger lagen und im Jahr 2017 noch weiter rückläufig sind. Die Ergebnisse zeigen, dass der Anteil der Meningokokken-B-Erkrankungen, der in geimpften Kohorten über ihre Lebenszeit (im Modell: 100 Jahre) verhindert werden könnte, am größten wäre, wenn Säuglinge – bei denen die Krankheitslast am höchsten ist – geimpft würden. Allerdings liegt der Anteil der verhinderten Fälle an allen Fällen in den geimpften Kohorten bei  $\leq 15\%$ , mit einer nur geringen Anzahl verhinderter Fälle bzw. Todesfälle (z. B.  $n = 34$  bzw.  $n = 3$  bei Einführung der Impfung nur für Säuglinge und Kleinkinder<sup>92</sup>). Diese Anzahl läge noch geringer, würde der Inzidenzrückgang von ca. 25% berücksichtigt, der in den Surveillance-Daten 2015–2016 beobachtet werden konnte. Dies ergibt sich vor allem durch folgende Annahmen bei der Modellierung: eine Stammabdeckung von 82%, eine Impfquote von lediglich 50–75% bei Säuglingen, und eine kurze Schutzdauer der Impfung. Wird zusätzlich ein Rückgang des Trägertums durch die Impfung angenommen, erhöht sich der Anteil der langfristig verhinderten Fälle, besonders wenn (auch) Jugendliche geimpft würden. In diesen günstigsten Impfszenarien bei der Annahme einer 30%igen Reduktion des Trägertums wäre eine Abnahme der Fälle in den geimpften Kohorten um ca. 45% zu erwarten. Daher ist das Vorliegen belastbarer Daten zum Effekt des Impfstoffes auf das Trägertum für eine qualifizierte Impfempfehlung von großer Bedeutung.

### Integration der Impfung in bestehenden Impfkalender

Vor dem Hintergrund eines mit den gegenwärtig empfohlenen Standardimpfungen bereits dichten Impfkalenders im ersten Lebensjahr stellt die Umsetzung einer zusätzlichen Impfung für Säuglinge eine Herausforderung dar. Es muss zwischen dem gleichzeitigen Verabreichen von 3 Impfstoffdosen bei einem Arztbesuch oder einer höheren Anzahl von Impfterminen abgewogen werden. Bei alleiniger Gabe ist die Reaktogenität geringer und Nebenwirkungen können genauer den jeweiligen Impfstoffen zugeordnet werden. Ein solches Impfregime führt jedoch zu einer hohen Anzahl von Arztterminen und möglicherweise zu Verzögerungen oder sogar Lücken bei anderen, bisher gut etablierten Standardimpfungen. In England konnten bei erfolgreicher Verabreichung von drei Impfstoffen pro Impftermin, zusammen mit prophylaktischer Paracetamolgabe, hohe Impfquoten erreicht werden.<sup>35</sup> Eine großangelegte Befragung von Kinderärzten in Deutschland durch das RKI in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der

Kinder- und Jugendärzte (BKVJ) Ende 2013 zeigte für 3 Simultaninjektionen pro Arztbesuch bei den Teilnehmern jedoch eine geringe Akzeptanz und damit verbunden eine klare Präferenz für ein Impfschema, in dem Bexsero<sup>®</sup> mit insgesamt 3 Impfstoffdosen erst im 2. Lebenshalbjahr verabreicht wird.<sup>93</sup> Dadurch wäre allerdings eine sichere Immunität erst zum Ende des 1. Lebensjahrs erreichbar, während Kinder im 1. und im 2. Lebenshalbjahr weitgehend ungeschützt blieben (ca. die Hälfte der Fälle bei Kindern unter 6 Jahren treten bereits im 1. Lebensjahr auf). Durch die Reduzierung der Zahl der Impfstoffdosen für die Grundimmunisierung gegen Pneumokokken von 4 auf 3 und die mögliche Reduzierung der Dosiszahl für die Grundimmunisierung mit Bexsero<sup>®</sup> ebenfalls auf 3 wäre die Integration in den Impfkalender zukünftig etwas einfacher.

### Überwachung nach Implementierung der Impfung

Abschließend soll hervorgehoben werden, dass die epidemiologische Überwachung von Erkrankungen, die nach einer möglichen Einführung der Impfung auftreten, besonders sorgfältig durchgeführt werden muss. So ist im Falle einer Meningokokken-B-Erkrankung bei einer geimpften Person zu unterscheiden, ob der verantwortliche Stamm durch die Impfung hätte abgedeckt sein müssen und damit eine echte Durchbruchserkrankung („Impfversagen“) vorliegt, oder ob es sich um einen Stamm handelt, der die Impfantigene nicht exprimiert. Dies kann nur am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM, [www.meningococcus.de](http://www.meningococcus.de)) geleistet werden. Die darüber hinaus notwendige serologische Untersuchung zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Impfversagen ist ebenfalls am NRZ Meningokokken etabliert. Eine aktive Laborsurveillance nach Markteinführung ist auch wichtig zur Erfassung derzeit nicht ausschließbarer „immune-escape“ Varianten, die sich bei veränderter Populationsimmunität ausbreiten könnten, z. B. durch verminderte Expression oder der Expression genetisch veränderter Impfantigene.

Schließlich kann in Deutschland nur am NRZM untersucht werden, ob ein identifizierter Stamm potenziell durch den Impfstoff abgedeckt ist. Diese Information ist essentiell für die Entscheidung, ob dann einer der Impfstoffe, z. B. im Rahmen eines Ausbruchs oder im Zuge einer klonalen Ausbreitung eines Stamms, zur Kontrolle eingesetzt werden soll.

### Schlussfolgerung

Vor dem Hintergrund einer derzeit niedrigen und rückläufigen MenB-Inzidenz in Deutschland wird die STIKO die Entscheidung, ob eine MenB-Impfung als Standardimpfung empfohlen werden sollte, erst fällen, wenn weitere Daten zur Sicherheit, Effektivität und Schutzdauer der MenB-Impfstoffe sowie deren Einfluss auf das Trägertum vorliegen.

## Literatur

- European Medicines Agency: Summary of opinion (initial authorisation) Bexsero Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed). [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf); 2012
- European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Bexsero London: available online: [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002333/WC500137857.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf); 2013
- European Medicines Agency: Summary of opinion (initial authorisation) Trumenba: Meningococcal group B vaccine (recombinant, adsorbed). London: European Medicines Agency 2017
- Hellenbrand W, Koch J, Harder T et al.: 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* 2015; 58: 1314–1343
- STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017. *Epidemiologisches Bulletin* 2016; 34: 301–338. DOI 10.17886/EpiBull-2016-051.4
- Robert-Koch-Institut: Invasive Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland 2012–2015. *Epidemiologisches Bulletin* 2016; 43: 471–484. DOI 10.17886/EpiBull-2016-064.2
- European Centre for Disease Prevention and Control Surveillance: Atlas of Infectious Diseases (Accessed 26.10.2017 at <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>) 2017
- Finne J: Polysialic acid – a glycoprotein carbohydrate involved in neural adhesion and bacterial meningitis. *Trends Biochem Sci* 1985; 10: 129–132
- Pizza M, Scarlato V, Masignani V et al.: Identification of Vaccine Candidates Against Serogroup B Meningococcus by Whole-Genome Sequencing. *Science* 2000; 287: 1816–1820
- Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J: Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine* 2011; 29: 7100–7106
- Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P et al.: The Discovery and Development of a Novel Vaccine to Protect against *Neisseria meningitidis* Serogroup B Disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11: 5–13
- Donnelly J, Medini D, Boccardifucio G et al.: Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107: 19490–19495
- Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA et al.: Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13: 416–425
- Claus H, Vogel U, De Paola R, Stella M, Wichmann O, Hellenbrand W: Meningococcal antigen typing system (MATS) based coverage for Bexsero on invasive MenB strains isolated from infants aged less than one year in Germany 2007–2013. *International Pathogenic Neisseria Conference*. Asheville, North Carolina 2014
- Findlow J, Borrow R, Snape M-á et al.: Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1127–1137
- McQuaid F, Snape MD, John TM et al.: Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33: 760–766. DOI 10.1097/INF.0000000000000327
- Basta NE, Mahmoud AAF, Wolfson J et al.: Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med* 2016; 375: 220–228
- Giuntini S, Lujan E, Gibani MM et al.: Serum Bactericidal Antibody Responses of Adults Immunized with the MenB-4C Vaccine against Genetically Diverse Serogroup B Meningococci. *Clin Vaccine Immunol* 2017; 24: DOI: 10.1128/CI.00430-16
- Findlow J, Bai X, Findlow H et al.: Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine* 2015; 33: 3322–3330
- Jiang H-Q, Hoiseth SK, Harris SL et al.: Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 2010; 28: 6086–6093
- Donald RGK, Hawkins JC, Hao L et al.: Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017; 13: 255–265
- Muse D, Christensen S, Bhuyan P et al.: 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: 673–682
- Richmond PC, Nissen MD, Marshall HS et al.: A bivalent *Neisseria meningitidis* recombinant lipidated factor H binding protein vaccine in young adults: Results of a randomised, controlled, dose-escalation phase 1 trial. *Vaccine* 2012; 30: 6163–6174
- Senders S, Bhuyan P, Jiang Q et al.: Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35: 548–554
- Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J et al.: Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2016; 5: 152–160
- Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J et al.: 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. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2016; 5: 180–187
- Østergaard JR, Ward BJ, Beeslaar J et al.: Phase 3 trial of immunogenicity of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, in young adults: bactericidal activity against a panel of antigenically diverse strains. In: [www.ipnc2016.org/IPNC2016AbstractBook.pdf](http://www.ipnc2016.org/IPNC2016AbstractBook.pdf), ed. 20<sup>th</sup> International Pathogenic *Neisseria* Conference, 4<sup>th</sup>–9<sup>th</sup> September 2016 Manchester, United Kingdom. Manchester 2016
- Vesikari T, Senders S, Absalon J et al.: Phase 3 trial of immunogenicity of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, in adolescents: bactericidal activity against a panel of antigenically diverse strains. 20<sup>th</sup> International Pathogenic *Neisseria* Conference, 4<sup>th</sup>–9<sup>th</sup> September 2016 Manchester, United Kingdom 2016
- Harris SL, Donald RG, Hawkins JC et al.: *Neisseria meningitidis* Serogroup B Vaccine, Bivalent rLP2086, Induces Broad Serum Bactericidal Activity Against Diverse Invasive Disease Strains Including Outbreak Strains. *Pediatr Infect Dis J* 2016
- Lujan E, Winter K, Rovaris J, Liu Q, Granoff DM: Serum Bactericidal Antibody Responses of Students Immunized With a Meningococcal Serogroup B Vaccine in Response to an Outbreak on a University Campus. *Clin Infect Dis* 2017 (65); 7: 1112–1119
- Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC et al.: Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine* 2017; 35: 3548–3557
- Gossger N, Snape MD, Yu LM et al.: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 573–582
- Martin NG, Snape MD: A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Review of Vaccines* 2013; 12: 837–858
- Vesikari T, Esposito S, Prymula R et al.: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet* 2013; 381: 825–835
- Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K et al.: Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *The Lancet* 2016; 388: 2775–2782



36. Balmer P, Borrow R: Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Review of Vaccines* 2004; 3: 77–87
37. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J: Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27: B112–116
38. Lee HJ, Choe YJ, Hong Y-J et al.: Immunogenicity and safety of a multi-component meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea – A randomised trial. *Vaccine* 2016; 34: 1180–1186
39. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT 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. *The Lancet* 2012; 379: 617–624
40. Block SL, Shepard J, Garfield H et al.: Immunogenicity and Safety of a 3- and 4-dose Vaccination Series of a Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Infants: Results of a Phase 3b, Randomized, Open-label Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35: e48–e59
41. Saez-Llorens X, Aguilera Vaca DC, Abarca K et al.: Immunogenicity and safety of investigational vaccine formulations against meningococcal serogroups A, B, C, W, and Y in healthy adolescents. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015; 11: 1507–1517
42. Saez-Llorens X, Aguilera Vaca DC, Abarca K et al.: Persistence of Meningococcal Antibodies and Response to a Third Dose After a Two-dose Vaccination Series with Investigational MenABCWY Vaccine Formulations in Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34: e264–278
43. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC et al.: Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: A phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine* 2015; 33: 5217–5224
44. 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 Preschool Booster Doses: A Follow-on Study to a Randomized Clinical Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013; 32: 1116–1121. 10.097/INF.0b013e31829cfff2
45. Snape MD, Saroey P, John TM et al.: Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *Canadian Medical Association Journal* 2013; 185: E715–E724
46. 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 randomised controlled trial. *Vaccine* 2017; 35: 395–402
47. Vesikari T, Prymula R, Merrill E et al.: Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine* 2015; 33: 3850–3858
48. Sadarangani M, Sell T, Iro MA et al.: Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *Canadian Medical Association Journal* 2017; 189: E1276–E1285
49. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT et al.: Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9: 2304–2310
50. Public Health England: Introducing two new national meningococcal immunisation programmes in the UK: (i) Infant MenB Programme (ii) Teenage MenACWY programme. Training the trainer slide set 2015. (Accessed 26.10.2017 at [www.gov.uk/government/publications/menb-and-menacwy-programmes-advanced-training-slides](http://www.gov.uk/government/publications/menb-and-menacwy-programmes-advanced-training-slides)). 2017
51. Lucidarme J, Findlow J, Newbold LS et al.: Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease following introduction of 4CMenB (Bexsero) into the UK infant vaccination schedule: What can the laboratory data tell us? In: EMGM, ed. 14th Congress of the EMGM, The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society. Prague: EMGM; 2017
52. Hoiseth SK, Murphy E, Andrew L et al.: A Multi-country Evaluation of *Neisseria meningitidis* Serogroup B Factor H-Binding Proteins and Implications for Vaccine Coverage in Different Age Groups. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013; 32: 1096–1101
53. De Serres G, Gariépy M-C, Billard M-N et al.: Rapport final de surveillance de la sécurité de la vaccination des jeunes de 20 ans et moins contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Québec: Institut National de Santé Publique du Québec 2016
54. Langley JM, MacDougall DM, Halperin BA et al.: Rapid surveillance for health events following a mass meningococcal B vaccine program in a university setting: A Canadian Immunization Research Network study. *Vaccine* 2016; 34: 4046–4049
55. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B 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: 1263–1267
56. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P et al.: First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 2015; 135: 798–804
57. Watson PS, Turner DPJ: Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero®: Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine* 2016; 34: 875–880
58. Banzhoff A: Multicomponent meningococcal B vaccination (4CMenB) of adolescents and college students in the United States. *Therapeutic Advances in Vaccines* 2017; 5: 3–14
59. Biswas HH, Han GS, Wendorf K et al.: Notes from the Field: Outbreak of Serogroup B Meningococcal Disease at a University – California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 520–521
60. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J et al.: Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2017; 17: 58–67
61. Fiorito TM, Bornschein S, Mihalakos A et al.: Rapid response to a college outbreak of meningococcal serogroup B disease: Nation's first widespread use of bivalent rLP2086 vaccine. *J Am Coll Health* 2017; 65: 294–296
62. Atkinson B, Gandhi A, Balmer P: History of Meningococcal Outbreaks in the United States: Implications for Vaccination and Disease Prevention. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2016; 36: 880–892
63. Grogan J, Roos K: Serogroup B Meningococcus Outbreaks, Prevalence, and the Case for Standard Vaccination. *Current infectious disease reports* 2017; 19: 30
64. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J et al.: Meningococcal Carriage Following a Vaccination Campaign With MenB-4C and MenB-FHbp in Response to a University Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak – Oregon, 2015–2016. *The Journal of Infectious Diseases* 2017 216 (9): 1130–1140
65. STIKO: Wissenschaftliche Begründung. Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epidemiologisches Bulletin* 2015; 37: 393–410. DOI 10.17886/Epi-Bull-2015-008
66. McQuaid F, Snape MD, John TM et al.: Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *Canadian Medical Association Journal* 2015; 187: E215–E223
67. Snape MD, Finn A, Heath PT et al.: Persistence to 12, 18 and 24 months of bactericidal antibodies induced by infant immunisation with a serogroup B meningococcal vaccine. *ESPID* 2013. Milan 2013
68. Snape MD, Voysey M, Finn A et al.: Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35: e113–e123
69. Prymula RE S, Zuccotti GV, Xie F et al.: A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10: 1993–2004
70. Read R, Baxter D, Chadwick D, Faust S: Impact of a quadrivalent conjugate (MENACWY-CRM) or a serogroup B (4CMenB) meningococcal vaccine on meningococcal carriage in English university students. The 31<sup>st</sup> Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2013; Milan, Italy

71. Block SL, Szenborn L, Daly W et al.: A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccine* 2015; 33: 2500–2510
72. De Serres G, Gariépy MC, Billard MN, Rouleau I: Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay – Lac-Saint-Jean. Québec: Institut nationale santé publique du Québec 2014
73. Bryan P: Bexsero (4CMenB) vaccine – the UK safety experience. In: (EMGM) TEMaHDS, ed. 14<sup>th</sup> Congress of The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society (EMGM). Prague: The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society (EMGM) 2017
74. Kapur S, Bourke T, Maney JA, Moriarty P: Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Arch Dis Child* 2017; 102 (10): 899–902
75. Nainani V, Galal U, Buttery 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; DOI 10.1136/archdischild-2017-312941
76. Murdoch H, Wallace L, Bishop J et al.: Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child* 2017; 102: 894
77. Harcourt S, Morbey R, Bates C et al.: Infant fever trends following the launch of the meningococcal B vaccine in the UK. *Online Journal of Public Health Informatics* 2017; 9: e086
78. Paul-Ehrlich Institut: UAW-Datenbank zu den dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen und von gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Verabreichung eines Serums. Langen 2014
79. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD et al.: A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2013; 31: 1569–1575
80. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD et al.: Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2012; 12: 597–607
81. Sheldon EA, Schwartz H, Jiang Q, Giardina PC, Perez JL: A phase 1, randomized, open-label, active-controlled trial to assess the safety of a meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 888–895
82. European Medicines Agency: Assessment report: Trumenba. London 2017
83. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J et al.: A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults *Vaccine* 2016; 34: 1465–1471
84. Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N et al.: Adverse Events Following Vaccination with Bivalent rLP2086 (Trumenba(R)): An Observational, Longitudinal Study During a College Outbreak and a Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J* 2017
85. Maiden MC, Ibarz-Pavon A, Urwin R et al.: Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197: 737–743
86. Campbell H, Andrews N, Borrow R et al.: Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modelling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vacc Immunol* 2010; 17: 840–847
87. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E: Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27: B20–B29
88. Read RC, Baxter D, Chadwick DR et al.: Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet* 2014; 384: 2123–2131
89. Joint Committee for Vaccination and Immunisation: Minute of the meeting on Tuesday 11 and Wednesday 12 February 2014 – Draft. London 2014
90. Marshall HS, McMillan M, Koehler A et al.: Recent changes in meningococcal epidemiology in Australia and implementation of a population study to investigate the impact of 4CMenB vaccination on meningococcal carriage in South Australian adolescents. In: EMGM, ed. 14<sup>th</sup> Congress of the EMGM, The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society. Prague: EMGM 2017
91. Soeters HM, McNamara LA, Whaley M et al.: Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Carriage Evaluation at a College – Rhode Island 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 606–607
92. Christensen H, Irving T, Koch J et al.: Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine* 2016; 34: 3412–3419
93. Takla A, Wichmann O, Koch J et al.: Survey of pediatricians in Germany reveals important challenges for possible implementation of meningococcal B vaccination. *Vaccine* 2014; 32: 6349–6355

■ AG Meningokokken B der Ständigen Impfkommission (STIKO):

\* Dr. Wiebke Hellenbrand | \*\* Prof. Christian Bogdan |  
 \*\*\* Prof. Gerd Burchard | \*\*\* Prof. Ulrich Heininger |  
 \*\*\* Prof. Tobias Tenenbaum | \*\* Dr. Martin Terhardt |  
 \*\*\* Prof. Ulrich Vogel | \*\* Prof. Rüdiger von Kries  
 \* Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention  
 \*\* Mitglied der STIKO  
 \*\*\* Externer Experte der AG

■ Vorgeslagene Zitierweise:

AG Meningokokken B der Ständigen Impfkommission (STIKO): Aktualisierte Stellungnahme der STIKO am RKI zum Stand der Bewertung einer Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B (Stand 20.12.2017)

Epid Bull 2018;3:35–44 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-003.1

## Ausweitung der Gelbfieber-Impfempfehlung für Brasilien auf die Großstadt São Paulo

Nachdem schon im März/April 2017 die Gelbfieber-Impfempfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf den ganzen Bundesstaat Rio de Janeiro und den Bundesstaat São Paulo mit Ausnahme der Großstadt São Paulo ausgedehnt worden war, wird die Empfehlung nun auf die Stadt São Paulo ausgeweitet.<sup>1</sup> Anlass sind Gelbfieberfälle bei Affen, die eine Zirkulation des durch Mücken übertragenen Gelbfiebervirus in der Region andeuten. U.a. wurden deswegen schon Ende 2017 innerstädtische Parks in São Paulo und nahe Waldgebiete gesperrt. Zudem wurden zu Jahresbeginn mehrere menschliche Gelbfieber-Erkrankungen bei Personen im Großraum São Paulo verzeichnet, mutmaßlich nach Aufenthalt in der nahegelegenen Stadt Mariporá. Es war auch ein europäischer Reisender betroffen.<sup>2</sup>

Aus Deutschland reisten in den Monaten Januar bis März der Vorjahre über 40.000 Personen pro Monat nach Brasilien – ca. die Hälfte landeten auf dem Flughafen von São Paulo.<sup>3</sup> Brasilienreisenden wird empfohlen sich über die aktualisierten Impfempfehlungen der WHO<sup>1</sup> zu infor-

mieren und auch vor Städtereisen die Gelbfieber-Impfung in Betracht zu ziehen. Bereits gegen Gelbfiebervirus geimpfte Personen sind in der Regel lebenslang geschützt (Auffrischimpfungen sind nicht erforderlich). Gelbfieber sollte in der Differenzialdiagnose ungeimpfter febriler Patienten beachtet werden, wenn ihre Reiseanamnese Gelbfieber-Endemiegebiete Brasiliens einschließlich der Großstädte beinhaltet (typische Inkubationszeit: 3–6 Tage).

Das Robert Koch-Institut führt keine reisemedizinische Beratung durch.

### Quellen

1. WHO: Updates on yellow fever vaccination recommendations for international travelers related to the current situation in Brazil. 16 January 2018, <http://who.int/ith/updates/20180116/en/>
2. Vgl. ProMED-Mail-Meldung "YELLOW FEVER – NETHERLANDS: ex BRAZIL (SAO PAULO)", [www.promedmail.org/post/5561671](http://www.promedmail.org/post/5561671)
3. Statistisches Bundesamt, Luftverkehr – Fachserie 8 Reihe 6, verfügbar über [www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/TransportVerkehr/Luftverkehr/Luftverkehr.html](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/TransportVerkehr/Luftverkehr/Luftverkehr.html)

### Erratum

Im Artikel „Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland“ (Ausgabe 1/2018) könnte auf Seite 8 in Bezug auf HPV-Impfstoffe der Eindruck entstehen, dass einige Impfstoffe nur für das weibliche Geschlecht zugelassen sind. Alle HPV-Impfstoffe haben seit längerem jedoch eine vom Geschlecht unabhängige Zulassung. Deshalb wurde der betreffende Satz wie folgt umformuliert:

„Für die Nutzung des 2-Dosen-Impfschemas sind gegenwärtig ein Impfstoff für 9- bis 13-jährige und zwei Impfstoffe für 9- bis 14-jährige Kinder zugelassen.“

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland 52. Woche 2017 (Datenstand: 17. Januar 2018)

Land	Darmkrankheiten											
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Salmonellose			Shigellose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.
Baden-Württemberg	59	6.564	7.021	0	198	163	13	1.344	1.355	0	31	25
Bayern	92	8.592	8.746	1	294	307	20	2.392	1.924	0	87	77
Berlin	22	2.415	2.977	1	131	115	3	460	515	0	62	63
Brandenburg	13	1.734	2.153	0	41	57	4	338	424	0	11	6
Bremen	5	490	421	0	9	2	0	69	59	0	2	5
Hamburg	7	1.690	1.839	0	50	52	3	322	337	0	54	48
Hessen	39	4.429	4.819	0	56	45	7	839	873	0	36	46
Mecklenburg-Vorpommern	9	2.000	1.898	0	53	55	3	387	311	0	3	4
Niedersachsen	47	5.609	5.760	3	248	230	12	1.448	1.034	1	9	18
Nordrhein-Westfalen	102	18.967	21.279	3	332	352	26	2.721	2.697	0	45	53
Rheinland-Pfalz	28	3.827	3.996	0	122	126	7	683	729	0	20	31
Saarland	11	1.202	1.288	0	6	9	1	121	119	0	4	4
Sachsen	36	4.912	5.537	3	165	104	7	1.172	1.043	0	27	21
Sachsen-Anhalt	10	1.690	1.832	0	142	92	7	545	583	0	11	8
Schleswig-Holstein	24	2.343	2.288	1	83	77	1	407	288	0	11	7
Thüringen	8	2.076	2.178	1	56	36	11	825	678	0	13	11
<b>Deutschland</b>	<b>512</b>	<b>68.551</b>	<b>74.047</b>	<b>13</b>	<b>1.987</b>	<b>1.822</b>	<b>125</b>	<b>14.074</b>	<b>12.971</b>	<b>1</b>	<b>426</b>	<b>427</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Gastroenteritis <sup>+</sup>			Rotavirus-Gastroenteritis			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.
Baden-Württemberg	0	105	116	117	5.717	6.159	11	2.345	985	4	361	456	1	80	75
Bayern	2	312	323	262	8.239	9.094	13	4.393	2.497	5	566	538	1	160	142
Berlin	0	72	80	161	3.630	3.788	11	1.827	1.359	3	389	397	0	132	142
Brandenburg	1	85	122	92	2.861	4.541	5	2.245	1.732	2	88	105	0	74	79
Bremen	0	17	6	12	257	414	1	222	148	0	20	21	0	7	3
Hamburg	0	62	53	37	1.795	2.468	4	1.314	786	1	134	142	1	77	103
Hessen	1	169	179	63	3.246	3.816	24	2.010	1.348	3	227	256	0	107	140
Mecklenburg-Vorpommern	3	71	80	69	3.290	4.062	8	2.089	1.684	0	94	89	0	149	143
Niedersachsen	2	208	228	144	4.567	6.001	16	2.779	1.436	3	184	151	1	102	143
Nordrhein-Westfalen	4	445	546	338	15.090	17.407	31	5.635	3.188	4	556	641	2	355	411
Rheinland-Pfalz	2	126	165	69	4.487	4.370	4	1.233	711	2	126	135	0	34	43
Saarland	0	16	12	24	1.338	1.249	1	412	224	0	17	40	0	4	10
Sachsen	1	368	409	198	7.153	8.820	53	4.578	3.130	3	270	288	1	145	221
Sachsen-Anhalt	3	195	154	104	4.624	5.265	49	2.203	1.239	2	107	93	0	193	95
Schleswig-Holstein	0	66	52	67	1.714	2.400	6	1.077	717	0	65	63	0	26	73
Thüringen	2	241	246	68	3.945	4.785	34	2.906	1.549	0	61	75	0	29	39
<b>Deutschland</b>	<b>21</b>	<b>2.558</b>	<b>2.773</b>	<b>1.825</b>	<b>71.963</b>	<b>84.650</b>	<b>271</b>	<b>37.278</b>	<b>22.735</b>	<b>32</b>	<b>3.265</b>	<b>3.490</b>	<b>7</b>	<b>1.676</b>	<b>1.862</b>

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die die Referenzdefinition erfüllen, in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen und dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden (s. <http://www.rki.de> > Infektionsschutz > Infektionsschutzgesetz > Falldefinitionen sowie im *Epidemiologischen Bulletin* 6/2015), **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen.

**Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland** 52. Woche 2017 (Datenstand: 17. Januar 2018)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Meningokokken, invasive Infektion			Tuberkulose		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.
Baden-Württemberg	0	69	76	4	471	365	17	743	545	0	35	45	7	688	768
Bayern	1	157	111	16	1.032	942	17	957	921	0	50	42	15	829	1.024
Berlin	4	177	64	2	173	78	5	284	385	1	17	39	0	0	376
Brandenburg	0	28	21	1	73	61	1	56	62	0	9	8	1	134	165
Bremen	0	9	2	0	12	9	0	12	6	0	6	4	2	44	65
Hamburg	1	40	30	2	70	120	0	141	103	0	4	8	2	226	205
Hessen	0	114	58	4	386	368	2	403	378	0	18	20	11	540	585
Mecklenburg-Vorpommern	0	20	11	0	37	45	0	48	39	0	5	8	1	85	77
Niedersachsen	3	72	68	1	117	123	4	294	284	2	26	29	3	347	385
Nordrhein-Westfalen	6	366	171	8	468	336	7	1.005	798	0	57	70	6	1.190	1.318
Rheinland-Pfalz	1	48	37	2	251	58	1	195	257	0	18	26	3	242	314
Saarland	0	26	8	0	23	21	0	32	26	0	2	4	1	50	45
Sachsen	0	32	17	0	278	332	1	185	246	0	9	8	2	204	211
Sachsen-Anhalt	0	21	22	0	89	71	0	81	92	1	7	9	1	129	155
Schleswig-Holstein	2	22	23	1	110	87	2	224	221	0	7	7	0	138	141
Thüringen	0	16	18	0	18	16	0	72	57	1	8	11	0	110	115
<b>Deutschland</b>	<b>18</b>	<b>1.217</b>	<b>737</b>	<b>41</b>	<b>3.609</b>	<b>3.034</b>	<b>57</b>	<b>4.733</b>	<b>4.422</b>	<b>5</b>	<b>278</b>	<b>338</b>	<b>55</b>	<b>4.957</b>	<b>5.951</b>

Land	Impfpräventable Krankheiten														
	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016	2017		2016
	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–47.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.	52.	1.–52.	1.–52.
Baden-Württemberg	0	53	22	0	54	82	0	0	2	6	1.432	1.561	53	3.237	3.721
Bayern	5	59	33	0	121	139	0	0	1	25	3.426	3.020	51	5.073	5.506
Berlin	0	67	75	0	33	55	0	0	3	4	640	1.030	21	1.313	2.116
Brandenburg	0	7	34	0	13	8	0	0	1	3	702	637	6	530	850
Bremen	0	3	1	0	3	9	0	0	0	1	96	58	4	367	344
Hamburg	0	8	10	0	15	15	0	1	6	3	596	433	8	472	541
Hessen	0	76	10	1	76	66	0	0	1	2	930	973	8	1.113	1.369
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	1	1	8	7	0	0	0	3	583	216	4	165	187
Niedersachsen	0	15	17	0	56	46	0	1	1	5	847	782	16	1.327	1.332
Nordrhein-Westfalen	0	520	28	1	166	194	0	5	10	13	3.334	2.682	48	4.222	4.969
Rheinland-Pfalz	0	21	14	1	41	32	0	5	2	2	801	570	1	675	809
Saarland	0	2	1	0	5	7	0	0	0	5	200	57	0	106	125
Sachsen	0	69	33	0	14	21	0	1	1	2	805	523	26	1.635	1.844
Sachsen-Anhalt	0	9	7	0	14	17	0	0	0	5	761	260	2	381	395
Schleswig-Holstein	0	10	4	0	21	29	0	0	2	7	439	325	9	734	610
Thüringen	0	6	35	0	8	14	0	5	0	6	770	691	2	424	328
<b>Deutschland</b>	<b>5</b>	<b>926</b>	<b>325</b>	<b>4</b>	<b>648</b>	<b>741</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>30</b>	<b>92</b>	<b>16.367</b>	<b>13.818</b>	<b>259</b>	<b>21.778</b>	<b>25.050</b>

\* Es werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Gastroenteritis in der Statistik ausgewiesen.

**Allgemeiner Hinweis:** Wegen Verwendung veralteter Softwareversionen werden die übermittelten Fälle aus folgenden Landkreisen (LK) seit der 1. Meldewoche 2017 nicht ausgewiesen: LK Prignitz und LK Teltow-Fläming sowie übermittelte Fälle aus dem Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

52. Woche 2017 (Datenstand: 17. Januar 2018)

Krankheit	2017	2017	2016	2016
	52. Woche	1.–52. Woche	1.–52. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	12	696	727	727
Brucellose	0	38	36	36
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	31	74	74
<i>Clostridium-difficile</i> -Erkrankung, schwere Verlaufsform	33	2.757	2.334	2.334
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	68	99	99
Denguefieber	6	619	955	955
FSME	0	469	347	347
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	95	69	69
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	25	801	627	627
Hantavirus-Erkrankung	3	1.692	282	282
Hepatitis D	0	31	34	34
Hepatitis E	23	2.902	1.994	1.994
Influenza	574	93.470	65.676	65.676
Legionellose	20	1.263	993	993
Leptospirose	2	126	93	93
Listeriose	9	762	704	704
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), invasive Infektion	30	2.635	3.160	3.160
Ornithose	0	11	10	10
Paratyphus	0	41	36	36
Q-Fieber	0	107	274	274
Trichinellose	0	2	4	4
Tularämie	0	47	41	41
Typhus abdominalis	1	78	60	60

\* Übermittelte Fälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK

### Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 2. Kalenderwoche (KW) 2018

#### Zusammenfassende Bewertung der epidemiologischen Lage

Die Aktivität der ARE ist in der 2. KW 2018 bundesweit gesunken, die Werte des Praxisindex lagen insgesamt im Bereich geringfügig erhöhter ARE-Aktivität. Die Werte der ARE-Konsultationsinzidenz sind allerdings im Vergleich zur Vorwoche leicht gestiegen, mit einem deutlichen Anstieg in der Altersgruppe der Schulkinder.

#### Internationale Situation

##### Ergebnisse der europäischen Influenzasurveillance

Von den 46 Ländern, die für die 1. KW 2018 Daten an TESSy sandten, berichteten 28 Länder über eine niedrige, 15 Länder (darunter Deutschland) über eine mittlere und 3 Länder (Irland, Nordirland und Italien) über eine hohe Influenza-Aktivität. 16 Länder berichteten bereits über eine weitverbreitete Influenza-Aktivität. Insgesamt wurde in den Ländern in Nord-, Süd- und Westeuropa eine steigende Influenza-Aktivität verzeichnet. Bei den Influenzavirus-Nachweisen (seit 40. KW 2017) dominierten Influenza-B-Viren (65 % der Nachweise). Von 729 Influenza-B-Viren, bei denen die Linie bestimmt wurde, handelte es sich bei 696 (95 %) um die Yamagata-Linie ([www.flunewseurope.org/](http://www.flunewseurope.org/)).

#### Weitere aktuelle Informationen zur saisonalen Influenza

- ▶ FAQ Influenza: [www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ\\_Liste.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Influenza/FAQ_Liste.html)
- ▶ FAQ Influenzaimpfung: [www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq\\_ges.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html)
- ▶ RKI Ratgeber für Ärzte – saisonale Influenza: [www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html)
- ▶ Checklisten für das Management von respiratorischen Ausbrüchen in Kliniken und Pflegeeinrichtungen: [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/IPV/Archiv\\_Management.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/IPV/Archiv_Management.html)

Quelle: Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI für die 2. KW 2018  
<https://influenza.rki.de>

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### Redaktion

▶ Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324

E-Mail: [Seedatj@rki.de](mailto:Seedatj@rki.de)

Dr. rer. nat. Astrid Milde-Busch (Vertretung)

▶ Redaktionsassistentin: Francesca Smolinski

Tel.: 030.18754-2455

E-Mail: [SmolinskiF@rki.de](mailto:SmolinskiF@rki.de)

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

### Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Die Printversion wurde zum Jahresende 2016 eingestellt. Wir bieten einen E-Mail-Verteiler an, der wöchentlich auf unsere neuen Ausgaben hinweist. Gerne können Sie diesen kostenlosen Verteiler in Anspruch nehmen. Die Anmeldung findet über unsere Internetseite (s. u.) statt.

Die Ausgaben ab 1996 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de/epidbull](http://www.rki.de/epidbull)

**Hinweis:** Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

### Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

PVKZ A-14273