

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Standardimpfung von Säuglingen gegen Meningokokken der Serogruppe B im Epid Bull 3/2024

Inhalt

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der Meningokokken-B-Impfstoffe 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba).....	3
2. Suchstrategie	4
2.1. MEDLINE	4
1.2. Embase	4
3. PRISMA-Flowchart.....	5
4. Studienübersicht	6
4.1. Liste eingeschlossener Studien.....	6
4.2. Liste ausgeschlossener Studien	12
5. Studiencharakteristika.....	17
6. Bewertung des Verzerrungsrisikos.....	24
6.1. Verzerrungsrisiko der Studien zur Impfstoffwirksamkeit.....	24
6.2. Verzerrungsrisiko der Studien zur Impfstoffsicherheit	25
6.2.1. 4CMenB (Bexsero) bei Kindern	25
6.2.2. 4CMenB (Bexsero) bei Jugendlichen	27
6.2.3. MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen	27
7. Metaanalysen	28
7.1. Effektivität von 4CMenB (Bexsero)	28
7.2. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero).....	31
7.2.1. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) bei Säuglingen und Kleinkindern	31
7.2.2. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen	35
7.3. Sicherheit von MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen.....	37
8. Post-Marketing Studien zur Beurteilung der Impfstoffsicherheit.....	42
9. Prophylaktische Anwendung von Paracetamol.....	45

10.	PROGRESS-Plus Framework.....	47
11.	Evidence-to-Decision-Tabellen.....	48
11.1.	Evidence-to-Decision-Tabelle zur Entscheidung über die Impfpfempfehlung von Säuglingen und Kleinkindern.....	48
11.2.	Evidence-to-Decision-Tabelle zur Entscheidung über die Impfpfempfehlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen	56
12.	Zusätzliche Referenzen.....	64

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der Meningokokken-B-Impfstoffe 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba)

Population		Infants and children	Subgroup analyses: <24 months, ≥24 months to 5 years
		Adolescents and young adults	Subgroup analyses: 10 to <19 years, ≥19 to 25 years
Intervention		4CMenB (Bexsero), according to local vaccination scheme	Subgroup analyses: <ul style="list-style-type: none"> Effectiveness outcomes: 2+1, 3+1 schedule (infants & children) Safety outcomes: AEs reported after each dose
		MenB-fHbp (Trumenba), according to local vaccination scheme	Subgroup analyses: <ul style="list-style-type: none"> Safety outcomes: AEs reported after each dose
Comparison		no MenB vaccination (placebo, no vaccination, or active comparison [e.g. routine childhood vaccination])	Subgroup analyses: <ul style="list-style-type: none"> Safety outcomes: per comparison
Outcomes	Efficacy/ Effectiveness	Protection against any IMD (lab-confirmed)	Men B any serogroup
		Protection against hospitalisation due to IMD (lab-confirmed)	Men B any serogroup
		Protection against IMD-mortalities (lab-confirmed)	Men B any serogroup
		Protection against sequelae of IMD (e.g. decrease in QoL)	Men B any serogroup
		Carriage	Men B any serogroup
		Protection against symptomatic gonococcal infections	
	Safety	Local reactions	severe tenderness (infants/children) severe pain (adolescents/young adults)
		Systemic reactions	fever>39°C
			severe vomiting
			severe headache
		Adverse events of special interest	Kawasaki-Syndrome
			seizures
			Juvenile Arthritis
			Guillain-Barré-Syndrome
Serious adverse events	ADEM (acute disseminated Enzephalomyelitis)		
	any		

2. Suchstrategie

2.1. MEDLINE

<1946 bis 28.Juli 2023> (Datum der Suche 31.07.2023) **Treffer: n=1.097**

- #1 exp Neisseria Meningitidis, Serogroup B/
- #2 ((B or group B or serogroup B) adj2 (meningitis* or anti?meningococc* or meningococc*)).ti,ab,kw.
- #3 B-IMD.ti,ab,kw.
- #4 1 or 2 or 3
- #5 exp Immunization/
- #6 exp Meningococcal Vaccines/
- #7 (vaccin* or immuni* or inocul*).ti,ab,kw.
- #8 5 or 6 or 7
- #9 4 and 8
- #10 (Bexsero? or 4CMenB or MenB-4C).ti,ab,kw.
- #11 (Trumenba? or MenB-FHbp or "Bivalent rLP2086 vaccine" or rLP2086).ti,ab,kw.
- #12 9 or 10 or 11
- #13 Newborn/ or Infant/ or Pediatrics/ or Child/ or Adolescent/ or Young Adult/
- #14 (infant or infants or infant? or infantile or infancy or newborn* or new born or new borns or newly born or neonat* or baby* or babies).ti,ab,kw.
- #15 (toddler* or child* or pediatric* or paediatric* or schoolchild* or boy* or girl* or preteen* or pube* or kid or kids).ti,ab,kw.
- #16 (teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab,kw.
- #17 #13 or #14 or #15 or #16
- #18 #12 and #17

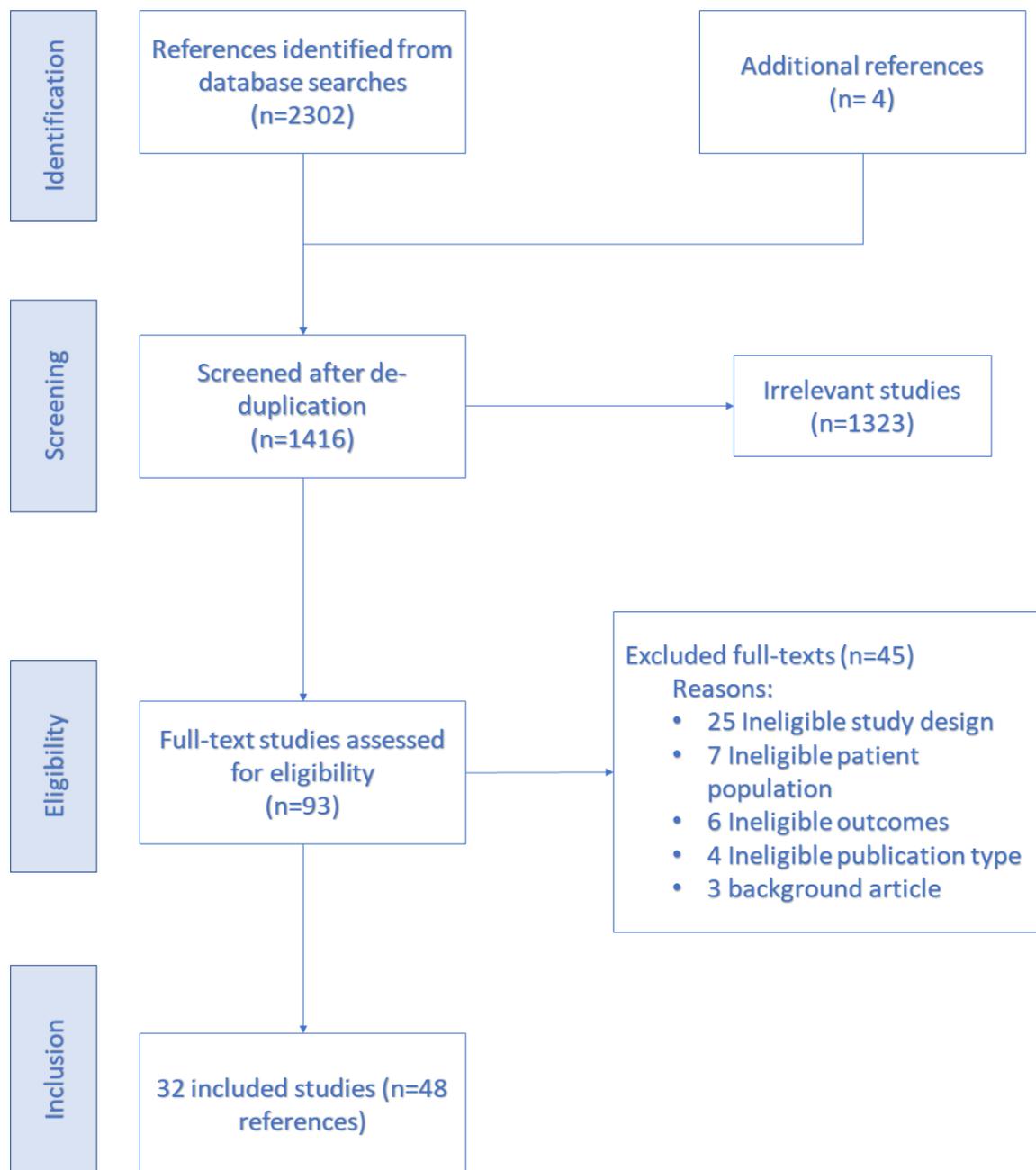
1.2 Embase

<1974 bis 28.Juli 2023> (Datum der Suche 31.07.2023) **Treffer: n=1.205**

- #1 exp Neisseria Meningitidis, Serogroup B/
- #2 ((B or group B or serogroup B) adj2 (meningitis* or anti?meningococc* or meningococc*)).ti,ab,kw.
- #3 B-IMD.ti,ab,kw.
- #4 1 or 2 or 3
- #5 exp Immunization/
- #6 exp Meningococcal Vaccines/
- #7 (vaccin* or immuni* or inocul*).ti,ab,kw.
- #8 #5 or #6 or #7
- #9 #4 and #8
- #10 (Bexsero? or 4CMenB or MenB-4C).ti,ab,kw.
- #11 (Trumenba? or MenB-FHbp or "Bivalent rLP2086 vaccine" or rLP2086).ti,ab,kw.
- #12 #9 or #10 or #11
- #13 Newborn/ or Infant/ or Pediatrics/ or Child/ or Adolescent/ or Young Adult/
- #14 (infant or infants or infant? or infantile or infancy or newborn* or new born or new borns or newly born or neonat* or baby* or babies).ti,ab,kw.

- #15 (toddler* or child* or pediatric* or paediatric* or schoolchild* or boy* or girl* or preteen* or pube* or kid or kids).ti,ab,kw.
 #16 (teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))).ti,ab,kw.
 #17 #13 or #14 or #15 or #16
 #18 #12 and #17

3. PRISMA-Flowchart



4. Studienübersicht

4.1. Liste eingeschlossener Studien

Nr.	Studien-ID	Referenzen
Effektivität gegen invasive Meningokokkenerkrankungen		
1	Lodi 2023	<p><u>Lodi L</u>, Barbati F, Amicizia D, Baldo V, Barbui AM, Bondi A, et al. Four-Component Recombinant Protein-Based Vaccine Effectiveness Against Serogroup B Meningococcal Disease in Italy. <i>JAMA Netw Open</i>. 2023 Aug 1;6(8):e2329678. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.29678.</p> <p>Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018). <i>Vaccines</i>. 2020; 8(3):469. https://doi.org/10.3390/vaccines8030469.</p>
2	Wang 2023	<p><u>Wang B</u>, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. <i>J Infect</i>. 2023 Aug;87(2):95-102. doi: 10.1016/j.jinf.2023.05.021.</p> <p>Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. <i>Lancet Infect Dis</i>. 2022 Jul;22(7):1011-1020. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00754-4.</p> <p>Marshall HS, Andraweera PH, Wang B, McMillan M, Koehler AP, Lally N, et al. Evaluating the effectiveness of the 4CMenB vaccine against invasive meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child and adolescent program: protocol, <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i>, 17:5, 1450-1454, DOI: 10.1080/21645515.2020.1827614</p>
3	Castilla 2023	<p>Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. <i>N Engl J Med</i>. 2023 Feb 2;388(5):427-438. doi: 10.1056/NEJMoa2206433.</p>
4	Mensah 2023 (in Metaanalyse nicht berücksichtigt, da nicht adjustiert)	<p>Mensah AA, Campbell H, Clark SA, Ribeiro S, Lucidarme J, Bai X, et al. Outcomes of meningococcal serogroup B disease in children after implementation of routine infant 4CMenB vaccination in England: an active, prospective, national surveillance study. <i>Lancet Child Adolesc Health</i>. 2023 Mar;7(3):190-198. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00379-0.</p>
5	Marshall 2020	<p><u>Marshall HS</u>, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. <i>N Engl J Med</i>. 2020 Jan 23;382(4):318-327. doi: 10.1056/NEJMoa1900236.</p> <p>McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. <i>Clin Infect Dis</i>. 2021 Jul 1;73(1):e233-e237. doi: 10.1093/cid/ciaa1636.</p> <p>McMillan M, Walters L, Sullivan T, Leong LEX, Turra M, Lawrence A, et al. Impact of Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage</p>

		<p>Density and Persistence in Adolescents. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):e99-e106. doi: 10.1093/cid/ciaa610.</p> <p>Marshall HS, McMillan M, Koehler A, Lawrence A, MacLennan JM, Maiden MCJ, et al. B Part of It protocol: a cluster randomised controlled trial to assess the impact of 4CMenB vaccine on pharyngeal carriage of Neisseria meningitidis in adolescents. BMJ Open. 2018 Jul 10;8(7):e020988. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020988.</p> <p>Marshall HS, Andraweera PH, Ward J, Kaldor J, Andrews R, Macartney K, et al. An Observational Study to Assess the Effectiveness of 4CMenB against Meningococcal Disease and Carriage and Gonorrhoea in Adolescents in the Northern Territory, Australia-Study Protocol. Vaccines (Basel). 2022 Feb 16;10(2):309. doi: 10.3390/vaccines10020309.</p>
6	Ladhani 2021 (in Metaanalyse nicht berücksichtigt, da nicht adjustiert)	Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. Clin Infect Dis. 2021 Oct 5;73(7):e1661-e1668. doi: 10.1093/cid/ciaa1244.
7	Argante 2021	<p>Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. BMC Infect Dis. 2021 Dec 11;21(1):1244. doi: 10.1186/s12879-021-06906-x.</p> <p>Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. N Engl J Med. 2020 Jan 23;382(4):309-317. doi: 10.1056/NEJMoa1901229.</p> <p>Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2775-2782. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31921-3.</p>
8	Rodrigues 2020	Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine with Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. JAMA. 2020 Dec 1;324(21):2187-2194. doi: 10.1001/jama.2020.20449.
9	Deceuninck 2019	Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. Vaccine. 2019 Jul 18;37(31):4243-4245. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.021.
Effektivität gegen Meningokokken-Trägertum		
10	McMillan 2022	<p>McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, Bednarz J, MacLennan JM, et al. B Part of It School Leaver Study: A Repeat Cross-Sectional Study to Assess the Impact of Increasing Coverage with Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Carriage of Neisseria meningitidis. J Infect Dis. 2022 Feb 15;225(4):637-649. doi: 10.1093/infdis/jiab444.</p> <p>Marshall HS, McMillan M, Koehler A, Lawrence A, MacLennan J, Maiden M, et al. B Part of It School Leaver protocol: an observational repeat cross-sectional study to assess the impact of a meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine programme</p>

		on carriage of <i>Neisseria meningitidis</i> . <i>BMJ Open</i> . 2019 May 6;9(5):e027233. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027233.
5	Marshall 2020	<p><u>Marshall HS</u>, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. <i>N Engl J Med</i>. 2020 Jan 23;382(4):318-327. doi: 10.1056/NEJMoa1900236.</p> <p>McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. <i>Clin Infect Dis</i>. 2021 Jul 1;73(1):e233-e237. doi: 10.1093/cid/ciaa1636.</p> <p>McMillan M, Walters L, Sullivan T, Leong LEX, Turra M, Lawrence A, et al. Impact of Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Pharyngeal <i>Neisseria meningitidis</i> Carriage Density and Persistence in Adolescents. <i>Clin Infect Dis</i>. 2021 Jul 1;73(1):e99-e106. doi: 10.1093/cid/ciaa610.</p> <p>Marshall HS, McMillan M, Koehler A, Lawrence A, MacLennan JM, Maiden MCJ, et al. B Part of It protocol: a cluster randomised controlled trial to assess the impact of 4CMenB vaccine on pharyngeal carriage of <i>Neisseria meningitidis</i> in adolescents. <i>BMJ Open</i>. 2018 Jul 10;8(7):e020988. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020988.</p> <p>Marshall HS, Andraweera PH, Ward J, Kaldor J, Andrews R, Macartney K, et al. An Observational Study to Assess the Effectiveness of 4CMenB against Meningococcal Disease and Carriage and Gonorrhoea in Adolescents in the Northern Territory, Australia-Study Protocol. <i>Vaccines (Basel)</i>. 2022 Feb 16;10(2):309. doi: 10.3390/vaccines10020309.</p>
11	Carr 2020	Carr J, Plested E, Aley P, Camara S, Davis K, MacLennan JM, et al. 'Be on the TEAM' Study (Teenagers Against Meningitis): protocol for a controlled clinical trial evaluating the impact of 4CMenB or MenB-fHbp vaccination on the pharyngeal carriage of meningococci in adolescents. <i>BMJ Open</i> . 2020 Oct 22;10(10):e037358. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037358.
12	Soeters 2017	<p><u>Soeters HM</u>, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadani K, MacNeil JR, Martin SW, et al. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College—Rhode Island, 2015-2016. <i>Clin Infect Dis</i>. 2017 Apr 15;64(8):1115-1122. doi: 10.1093/cid/cix091.</p> <p>Soeters H, Whaley M, Wang X, Alexander-Scott N, Goodwin K, Kanadani K, et al. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College—Rhode Island, 2015–2016, <i>Open Forum Infectious Diseases</i>, Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, 721, https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.584</p>
13	Read 2014	<p><u>Read RC</u>, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, 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. <i>Lancet</i>. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31. doi:10.1016/S0140-6736(14)60842-4.</p> <p>Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, 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. <i>Vaccine</i>. 2017 Jan 11;35(3):427-434. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.071.</p>

Effektivität gegen symptomatische Gonokokken-Infektionen		
14	Abara 2022	<p><u>Abara WE</u>, Bernstein KT, Lewis FMT, Schillinger JA, Feemster K, Pathela P, et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2022 Jul;22(7):1021-1029. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00812-4.</p> <p>Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Pathela P, Islam A, Eberhart M, et al. Healthy Vaccinee Bias and MenB-FHbp Vaccine Effectiveness Against Gonorrhea. <i>Sex Transm Dis.</i> 2023 Jun 1;50(6):e8-e10. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001793.</p> <p>Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Schillinger JA, Feemster K, Hariri S, et al. case-control study to evaluate the effectiveness of a serogroup b outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhea, New York city and Philadelphia, 2016–2018. IN: 2020 STD Prevention Conference September 14-24, 2020. <i>Sex Transm Dis.</i> 2020 Sep 1;47(9S Suppl 2):S1-S173. doi: 10.1097/01.olq.0000697396.10544.2e.</p>
15	Bruxvoort 2023	<p>Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, Tseng HF, Chang J, Veltman J, et al. Prevention of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023 Feb 8;76(3):e1341-e1349. doi: 10.1093/cid/ciac436.</p>
2	Wang 2023	<p><u>Wang B</u>, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. <i>J Infect.</i> 2023 Aug;87(2):95-102. doi: 10.1016/j.jinf.2023.05.021.</p> <p>Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2022 Jul;22(7):1011-1020. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00754-4.</p> <p>Marshall HS, Andraweera PH, Wang B, McMillan M, Koehler AP, Lally N, et al. Evaluating the effectiveness of the 4CMenB vaccine against invasive meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child and adolescent program: protocol, <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i>, 17:5, 1450-1454, DOI: 10.1080/21645515.2020.1827614</p>
Sicherheit 4CMenB (Bexsero)		
16	Gossger 2012	<p>Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, 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. <i>JAMA.</i> 2012 Feb 8;307(6):573-82. doi: 10.1001/jama.2012.85.</p>
17	Vesikari 2013	<p>Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, 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. <i>Lancet.</i> 2013 Mar 9;381(9869):825-35. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61961-8.</p>
13	Read 2014	<p><u>Read RC</u>, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, 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</p>

		<p>trial. Lancet. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60842-4.</p> <p>Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, 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 Jan 11;35(3):427-434. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.071.</p>
18	Block 2015	<p>Block SL, Szenborn L, Daly W, Jackowska T, D'Agostino D, Han L, et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. Vaccine. 2015 May 15;33(21):2500-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.001.</p>
19	Lee 2016	<p>Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, Park SE, Kim YK, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. Vaccine. 2016 Feb 24;34(9):1180-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.033.</p>
20	Safadi 2017	<p>Safadi MA, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED Junior, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine. 2017 Apr 11;35(16):2052-2059. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.002.</p>
21	Macias Parra 2018	<p>Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine. 2018 Nov 29;36(50):7609-7617. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.096.</p>
22	Chiu 2018	<p>Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, Bhusal C, Arora AK, Reynoso Mojares Z, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. Hum Vaccin Immunother. 2018 May 4;14(5):1075-1083. doi: 10.1080/21645515.2018.1425659.</p>
5	Marshall 2020	<p><u>Marshall HS</u>, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. N Engl J Med. 2020 Jan 23;382(4):318-327. doi: 10.1056/NEJMoa1900236.</p> <p>McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):e233-e237. doi: 10.1093/cid/ciaa1636.</p> <p>McMillan M, Walters L, Sullivan T, Leong LEX, Turra M, Lawrence A, et al. Impact of Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage Density and Persistence in Adolescents. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):e99-e106. doi: 10.1093/cid/ciaa610.</p> <p>Marshall HS, McMillan M, Koehler A, Lawrence A, MacLennan JM, Maiden MCJ, et al. B Part of It protocol: a cluster randomised controlled trial to assess the impact of 4CMenB vaccine on pharyngeal carriage of Neisseria meningitidis in adolescents. BMJ Open. 2018 Jul 10;8(7):e020988. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020988.</p> <p>Marshall HS, Andraweera PH, Ward J, Kaldor J, Andrews R, Macartney K, et al. An Observational Study to Assess the Effectiveness of 4CMenB against Meningococcal Disease and Carriage and Gonorrhoea in Adolescents in the Northern Territory,</p>

		Australia-Study Protocol. Vaccines (Basel). 2022 Feb 16;10(2):309. doi: 10.3390/vaccines10020309.
23	Hall 2020	Hall GC, Douglas I, Heath PT, Prabhakar P, Rosillon D, Khan J, et al. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program. Vaccine. 2021 Jun 2;39(24):3296-3303. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.065.
24	Murdoch 2018	Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Claire Cameron J. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. Arch Dis Child. 2017 Oct;102(10):894-898. doi: 10.1136/archdischild-2017-313079.
25	Stowe 2020	Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. Vaccine. 2020 Jul 6;38(32):4935-4939. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.089.
26	Beran 2021	Beran J, Dražan D, Enweonye I, Bhusal C, Toneatto D. Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone: a Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults. mSphere. 2021 Dec 22;6(6):e0055321. doi: 10.1128/mSphere.00553-21.
Sicherheit (MenB-fHbp)Trumenba		
27	Richmond 2012	Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, 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. Lancet Infect Dis. 2012 Aug;12(8):597-607. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70087-7.
28	Ostergaard 2016	Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, 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 Mar 14;34(12):1465-71. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.044.
29	Vesikari 2016	Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, 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. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Jun;5(2):180-7. doi: 10.1093/jpids/piv064.
30	Muse 2016	Muse D, Christensen S, Bhuyan P, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, 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 Jun;35(6):673-82. doi: 10.1097/INF.0000000000001124.
31	Senders 2016	Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, et al. Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2016 May;35(5):548-54. doi: 10.1097/INF.0000000000001072.
32	Ostergaard 2018 (report on 2 included studies)	Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. N Engl J Med. 2017 Dec 14;377(24):2349-2362. doi: 10.1056/NEJMoa1614474.

--	--	--

4.2. Liste ausgeschlossener Studien

Nr.	Studien-ID	Referenz	Ausschlussgrund
1	Nissen 2013	Nissen M, Marshall H, Richmond P, Jiang Q, Harris SL, Jones T, et al. A Randomized, Controlled, Phase 1/2 Trial of a Neisseria meningitidis Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine in Healthy Children and Adolescents. The Pediatric Infectious Disease Journal 32(4):p 364-371, April 2013. DOI: 10.1097/INF.0b013e31827b0d24	Studiendesign
2	Ostergaard 2021	Ostergaard L, Vesikari T, Senders SD, Flodmark CE, Kosina P, Jiang HQ, et al. Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-FHbp for up to 4 years after a 2- or 3-dose primary series and immunogenicity, safety, and tolerability of a booster dose through 26 months. Vaccine. 2021 Jul 22;39(32):4545-4554. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.06.005.	Studiendesign
3	Campbell 2016	Campbell G. G229(P) Fever with the new MenB vaccine – what should we do? Archives of Disease in Childhood 2016;101:A126.	Studiendesign
4	Fiorito 2016	Fiorito T, Baird G, Bornschein S, Du N, Kelleher C, Alexander NE, et al. Adverse Events Following Mandatory Vaccination With rLP2086 at College X: An Observational, Longitudinal Study, Open Forum Infectious Diseases, Volume 3, Issue suppl_1, 2016, 795, https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172 .658.	Studiendesign
5	Seabroke 2017	Seabroke S, Bryan P. Safety of meningococcal group B vaccine: Experience from the UK. 17th ISoP Annual Meeting “Pharmacovigilance in the 21st Century” Liverpool, UK 15–18 October, 2017. Drug Saf 40, 937–1045 (2017). https://doi.org/10.1007/s40264-017-0580-8	Studiendesign
6	Kapur 2017	Kapur S, Bourke T, Maney J, et al. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. Archives of Disease in Childhood 2017;102:899-902.	Studiendesign
7	Fiorito 2018	Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, Bornschein S, Kelleher C, Du N, et al. Adverse Events Following Vaccination With Bivalent rLP2086 (Trumenba®): An Observational, Longitudinal Study During a College Outbreak and a Systematic Review. Pediatr Infect Dis J. 2018 Jan;37(1):e13-e19. doi: 10.1097/INF.0000000000001742.	Studiendesign
8	Bryan 2018	Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Jun;2(6):395-403. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30103-2.	Studiendesign
9	Mentzer 2018	Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. Euro Surveill. 2018 Apr;23(17):17-00468. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00468.	Studiendesign
10	Vesikari 2019	Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-	Studiendesign

		FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. <i>Vaccine</i> . 2019 Mar 14;37(12):1710-1719. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.073.	
11	Perez-Vilar 2022	Perez-Vilar S, Dores GM, Marquez PL, Ng CS, Cano MV, Rastogi A, et al. Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (Bexsero®), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015-2018. <i>Vaccine</i> . 2022 Jan 21;40(2):247-254. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.071.	Studiendesign
12	Zafack 2019	Zafack JG, Bureau A, Skowronski DM, De Serres G. Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in European randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> . 2019 May 19;9(5):e026953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026953.	Studiendesign
13	De Serres 2019	De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Roy MC, Boucher FD, Gagné H, et al. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. <i>Vaccine</i> . 2019 Aug 14;37(35):4996-5002. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.07.017.	Studiendesign
14	Valente Pinto 2020	Valente Pinto M, O'Connor D, Galal U, Clutterbuck EA, Robinson H, Plested E, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of a Reduced Schedule of a 4-component Capsular Group B Meningococcal Vaccine: A Randomized Controlled Trial in Infants. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2020 Apr 29;7(5):ofaa143. doi: 10.1093/ofid/ofaa143.	Studiendesign
15	Duffy 2020	Duffy J, Marquez P, Dores GM, Ng C, Su J, Cano M, et al. Safety Surveillance of Bivalent Meningococcal Group B Vaccine, Vaccine Adverse Event Reporting System, 2014-2018. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2020 Oct 27;7(12):ofaa516. doi: 10.1093/ofid/ofaa516.	Studiendesign
16	Marshall 2020	Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H, et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. <i>Vaccine</i> . 2020 Aug 18;38(37):5914-5922. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.009.	Studiendesign
17	Schaffner 2021	Schaffner TO, Martinon Torres F, Banzhoff A, Azzari C, De Wals P, Marlow R, et al. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real world evidence from 4CMenB vaccination. Abstracts of the Annual Meeting 2021 of the Swiss Society of Paediatrics. (2021). <i>Swiss Medical Weekly</i> , 151(SUPPL 249), no pagination. Retrieved from http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed22&NEWS=N&AN=635487428 .	Studiendesign
18	Haese 2021	Haese EC, Thai VC, Kahler CM. Vaccine Candidates for the Control and Prevention of the Sexually Transmitted Disease Gonorrhoea. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2021 Jul 20;9(7):804. doi: 10.3390/vaccines9070804.	Studiendesign
19	Beran 2021	Beran J, Dražan D, Enweonye I, Bhusal C, Toneatto D. Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone: a Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults. <i>mSphere</i> . 2021 Dec 22;6(6):e0055321. doi: 10.1128/mSphere.00553-21. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34787449; PMCID: PMC8597725.	Studiendesign

20	Hall 2021	Hall GC, Douglas I, Heath PT, Prabhakar P, Rosillon D, Khan J, et al. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program. <i>Vaccine</i> . 2021 Jun 2;39(24):3296-3303. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.065.	Studiendesign
21	Stefanizzi 2022a	Stefanizzi P, Bianchi FP, Martinelli A, Di Lorenzo A, De Petro P, Graziano G, et al. Safety profile of MenB-FHBp vaccine among adolescents: data from surveillance of Adverse Events Following Immunization in Puglia (Italy), 2018-2020. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2022 Dec 31;18(1):2041359. doi: 10.1080/21645515.2022.2041359.	Studiendesign
22	Perez-Vilar 2022	Perez-Vilar S, Dores GM, Marquez PL, Ng CS, Cano MV, Rastogi A, et al. Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (Bexsero®), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015-2018. <i>Vaccine</i> . 2022 Jan 21;40(2):247-254. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.071.	Studiendesign
23	Drazan 2022	Drazan D, Czajka H, Maguire JD, Pregaldien JL, Maansson R, O'Neill R, et al. A phase 3 study to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of MenB-FHbp administered as a 2-dose schedule in adolescents and young adults. <i>Vaccine</i> . 2022 Jan 21;40(2):351-358. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.053.	Studiendesign
24	Beeslaar 2022	Beeslaar J, Mather S, Absalon J, Eiden JJ, York LJ, Crowther G, Maansson R, Maguire JD, Peyrani P, Perez JL. Safety data from the MenB-FHbp clinical development program in healthy individuals aged 10 years and older. <i>Vaccine</i> . 2022 Mar 15;40(12):1872-1878. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.046.	Studiendesign
25	Stefanizzi 2022b	Stefanizzi P, Bianchi FP, Spinelli G, Amoruso F, Ancona D, Stella P, et al. Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014-19. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2022 Dec 31;18(1):1-6. doi: 10.1080/21645515.2021.1963171.	Studiendesign
26	Langley 2016	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. <i>Vaccine</i> . 2016 Jul;34(34):4046-4049. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.025.	Kein passender Endpunkt
27	Lucidarme 2022	Lucidarme J, Bai X, Lekshmi A, Clark SA, Willerton L, Ribeiro S, et al. Invasive serogroup B meningococci in England following three years of 4CMenB vaccination - First real-world data. <i>J Infect</i> . 2022 Feb;84(2):136-144. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.015.	Kein passender Endpunkt
28	De Serres 2018	De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. <i>Vaccine</i> . 2018 Dec 18;36(52):8039-8046. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.095.	Kein passender Endpunkt
29	Martinon-Torres 2018	Martinón-Torres F, Carmona Martinez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. <i>J Infect</i> . 2018 Mar;76(3):258-269. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.005	Kein passender Endpunkt

30	Santolaya 2012	Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group. 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. <i>Lancet</i> . 2012 Feb 18;379(9816):617-24. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61713-3.	Kein passender Endpunkt
31	Kent 2019	Kent A, Beebeejaun K, Braccio S, Kadambari S, Clarke P, Heath PT, et al. Safety of meningococcal group B vaccination in hospitalised premature infants. <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> . 2019 Mar;104(2):F171-F175. doi: 10.1136/archdischild-2017-314152.	Kein passender Endpunkt
32	Mukherjee 2018	Mukherjee A, Mukherjee D, Rajai A, et al. MenB (Bexsero) immunisation side effects in extremely premature infants (<28 weeks). <i>Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition</i> 2018;103:F85.	Falsche Studienpopulation
33	Langley 2016	Langley J, Gantt S, Quach C, Alcantara J, Bettinger J, Halperin S, et al. Preparedness for and Response to Meningococcal Outbreaks: Safety Results. of a Randomized Controlled Trial of Two Schedules of 4CMenB Vaccine in Adolescents and Young Adults. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 3, Issue suppl_1, 2016, 1346, https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1049	Falsche Studienpopulation
34	Andrews 2020	Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: An ecological study. <i>Vaccine</i> . 2020 Jun 26;38(31):4816-4819. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.055.	Falsche Studienpopulation
35	Martinon-Torres 2014	Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Bernaola-Iturbe E, Diez-Domingo J, Jiang Q, Perez JL. A randomized, phase 1/2 trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of bivalent rLP2086 meningococcal B vaccine in healthy infants. <i>Vaccine</i> . 2014 Sep 8;32(40):5206-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.049.	Falsche Studienpopulation
36	Marshall 2023	Marshall HS, Vesikari T, Richmond PC, Wysocki J, Szenborn L, Beeslaar J, et al. Safety and immunogenicity of a primary series and booster dose of the meningococcal serogroup B-factor H binding protein vaccine (MenB-FHbp) in healthy children aged 1-9 years: two phase 2 randomised, controlled, observer-blinded studies. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2023 Jan;23(1):103-116. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00424-8.	Falsche Studienpopulation
37	Duffy 2015	Duffy J, Johnsen P, Miller M, Leighton K, McGilvray M, McNamara L, et al. Safety of a novel meningococcal group B vaccine used in response to two outbreaks in the US. <i>Abstracts. Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> , 24, 1–587. doi: 10.1002/pds.3838.	Falsche Studienpopulation
38	Ostergaard 2016	Ostergaard L, Ward BJ, Beeslaar JF, Eiden JJ, Jansen KU, Absalon J, et al. Safety of MenB-FHbp (Bivalent rLP2086), a Meningococcal Serogroup B Vaccine, in Young Adults: Results From a Phase 3 Trial, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, 726, https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.589	Falsche Studienpopulation
39	Channon-Wells 2022	Channon-Wells SW, Tough E, So N, O'Connor D, Snape MD. Differentiating vaccine reactions from invasive bacterial infections in young infants presenting to the emergency department in the 4CMenB era: a retrospective observational	Publikationstyp

		comparison. <i>BMJ Paediatr Open.</i> 2022 Oct;6(1):e001559. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001559.	
40	Rupali 2020	Rupali J, Sanjay S. Adverse reactions to meningococcal b vaccine (Bexsero) in premature infants <30 weeks (2020), Poster Abstract. <i>J Paediatr Child Health</i> , 56: 55-135. https://doi.org/10.1111/jpc.14832	Publikationstyp
41	Nolan 2018	Nolan T, O’Ryan M, Santolaya ME, De Looze F, Marshall H, Richmond P, et al. 152. Protective Antibody Levels 7.5 Years After Primary Vaccination in Adolescence With a Recombinant, 4-Component, Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB) and Response to a Booster Dose in Adolescents and Young Adults: Phase IIIb Clinical Findings, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 5, Issue suppl_1, November 2018, Page S11, https://doi.org/10.1093/ofid/ofy209.022	Publikationstyp
42	Vesikari 2011	Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kleinschmidt A, Toneatto D, et al. Use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in a clinical trial in 3630 infants. <i>Archives of Disease in Childhood</i> 2011;96:A3.	Publikationstyp
43	López-Lacort 2023	López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Orrico-Sánchez A. Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Jun 1;388(22):2109. doi: 10.1056/NEJMc2303518.	Hintergrundartikel
44	Ladhani 2021	Ladhani SN, Borrow R, Ramsay ME. Killing 2 Cocci With 1 Vaccine: Unleashing the Full Potential of an Adolescent Meningococcal B Immunization Program. <i>Clin Infect Dis.</i> 2021 Jul 1;73(1):e238-e240. doi: 10.1093/cid/ciaa1644.	Hintergrundartikel
45	Martinon-Torres 2017	Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, Moreira ED Junior, Mensi I, Calabresi M, Toneatto D. 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. <i>Vaccine.</i> 2017 Jun 16;35(28):3548-3557. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.023.	Hintergrundartikel

5. Studiencharakteristika

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
Effectiveness of 4CMenB (Bexsero) in infants, small children, adolescents and young adults								
Lodi 2023	Italy	Case-control, Cohort/Screening	1,080,620 children (<6 years, case-control of fully vaccinated vs unvaccinated: 14 cases, 24 controls)	2014-01.2020	<6 years; cases: median 5.8 months (IQR: 3.3-15.2), controls: median 5.9 months (IQR: 3.4-15.5)	42.3% female	Fully vaccinated: - children <16 months of age who received 2 doses of 4CMenB - children ≥ 16 months of age who received at least 2 doses of the vaccine in the first year of life and 1 booster dose after the first year of life - children who received two doses of the vaccine after 24 months of age	Unvaccinated (but age-eligible)
Wang 2023	Australia	Test-negative 1:20 case-Control, and before-and-after	NR, population-based	2018-2022	children (<6 years), adolescents (15-18 years),	NR	2 doses 4CMenB	unvaccinated

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
					young adults (19-22 years), adults (23-25 years)			
Castilla 2023	Spain	1:4 matched case-control	1,530 (306 cases, 1,224 controls)	10.2015-10.2019	<60 months	48.8% female	complete vaccination (2 or 3 doses of Bexsero, depending on age of first dose)	unvaccinated
Argante 2021	UK	surveillance	children	NR, case counts for the entire population of England (average annual birth cohort, approximately 650,000 infants)	09/2011-08/2018 (vaccination started in 09/2015)	NR	NR	Bexsero (6-12-18 months)
Rodrigues 2020	Portugal	Case-control (using an incidence density design)	children, adolescents	69 cases/ 142 controls	October 2014 to March 2019	median age 24 (4.5-196) months	39% female	4CMenB/ 2-4 doses depending on age
Deceuninck 2019	Canada	before and after	children and adolescents	population og SLS (5 cases during post-campaign period)	July 1st 2014 to June 30th 2018 (vaccination campaign in	all agegroups	NR	2 doses 4CMenB (B-IMB rate: 0.51/100,000

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
					the SLSJ region started in early May 2014)			[95%CI: 0.01 to 2.83])
Safety of 4CMenB (Bexsero) in infants and small children								
Gosger 2012	Belgium, Czech Republic, Germany, Italy, Spain, UK	RCT	1885 (630 in relevant arms)	08.2008-07.2010	Mean: 68.7 days (SD 9.1)	51,0-51,6% female	4CMenB and routine vaccines (2, 3, and 4 months)	routine vaccines* (2, 3, and 4 months)
Vesikari 2013	Austria, Czech Republic, Finland, Germany, Italy	RCT	3630	03.2008-01.2010	Mean 73.5 (SD 9.5)	48,3-50,7% females	Bexsero (2, 4, and 6 months) with routine vaccines	Group 1: routine vaccines alone** Group 2: routine vaccines + MenC vaccine
Safadi 2017	Brazil	RCT	251	04.2011-12.2014	Range: 83–104 days	Males: 54%	Bexsero and Menjugate (3, 5 and 12 months)	Menjugate (3, 5 and 12 months)
Macias-Parra 2018	Mexico, Argentina	RCT	750	06.2014-10.2016	Mean: 101.4 (SD 10.57) to 104 (SD 10.72) days	47-56% females	Group 1: Bexsero and Menveo (3, 5, 7, and 13 months) Group 2: Bexsero (3, 5,	Group 3: Menveo (3, 5, 7, and 13 months)

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
							7, and 13 months)	
Chiu 2018	Taiwan	RCT	225	09.2014-12.2015	Mean: 2.3 months	48% female	Bexsero and Menveo (2, 4, 6 and 12 months) and routine vaccines	Routine vaccines***
Hall 2020	UK	self-controlled case series	107,231	05.2015-12.2018	Range: 1-18 months	48.7% female	≥1 dose Bexsero	No or other vaccination
Murdoch 2018	Scotland	self-controlled case series	NR	09.2014-06.2016	<1 year old	NR	Bexsero	no vaccination
Stowe 2020	England	self-controlled case series	512	09.2006-07.2018	Range: 0-24 months	35.4% female	Bexsero	No or other vaccination
Safety of 4CMenB (Bexsero) in adolescents and young adults								
Read 2014	UK	RCT	2954	09.2010-01.2012	Mean: 19.9 years (SD 1.6)	54% female	Bexsero; 2 doses 1 month apart	MenACWY-vaccine (Menveo), 1 dose followed by Placebo one month apart/ Ixiaro (JEV) 2 doses
Block 2016	USA, Poland	RCT	484	08.2011-09.2012	Range 10-25 years; Mean 15 (SD 5)	49-53% female	Bexsero; 2 doses 2 months apart	Placebo followed by 1 dose of MenACWY-vaccine, 2 months apart

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
Lee 2016	Korea	RCT	264	11.2013-04.2014	Range: 11-17 years; Mean: 13.5 (SD 1.8)	43-44% female	Bexsero; 2 doses 1 month apart	Placebo followed by 1 dose of MenACWY-vaccine (Menveo), 1 month apart
Marshall 2020	Australia	Cluster-RCT/Phase 4	24,269 (from 260 secondary schools)	04.2017-07.2018	Vaccination group: Mean 15.6, SD 0.7; Control group: Mean 15.6, SD 1.2	50-52% female	Bexsero; 2 doses 2 months apart	No vaccination
Beran 2021	Czech Republic	RCT	500 (196 in relevant arms)	06.2018-12.2018	MenB: Mean 17.4 (SD 4.64), MenACWY: Mean 17.1 (SD 4.57)	48-56.4% female	Bexsero; 2 doses 2 months apart	MenACWY-vaccine; 2 doses 2 months apart
Safety of MenB-fHbp (Trumenba) in adolescents and young adults								
Muse 2016	US	RCT	1754	2014-2015	Range: 10-12 years	49% female	Group 1: Trumenba (0-2-6 months)/ MCV4 + Tdap (0 month) Group 2: Trumenba (0-2-6 months)	Placebo (0-2-6 months)/ MCV4 + Tdap (0 month)
Ostergaard 2018_Adolescents	Canada, Czech Republic,	RCT	3590	04.2013-06.2015	Range: 10-18 years Median: 14	48.5% female	Trumenba (0-2-6-months)	HAV 0-6 months and

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
	Finland, Germany, Italy, Poland, UK, US							Saline 2 months
Ostergaard 2018_Adults	Canada, Denmark, Finland, Poland, Spain, US	RCT	3293	05.2013-07.2015	Range: 18-25 years Median: 21	58.7% female	Trumenba (0-2-6 months)	Saline (0-2-6 months)
Richmond 2012	Australia, Poland, Spain	RCT	319	02.2009-2010	Range: 11-18 years	55% female	Trumenba (0-2-6-months)	Saline (0-2-6 months)
Vesikari 2016	Finland, Germany, Poland	RCT	752	03.2011-10.2012	Range 11-19 years; Median: 13	48.9% female	Trumenba (0-2-6-months)/ Tdap-IPV (0 Months)	Saline (0-2-6 months)/ Tdap-IPV (0 months)
Ostergaard 2016	Australia, Chile, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Lithuania, Poland, Spain, Sweden, US	RCT	5704	11.2012-09.2014	Range: 10-25 years	51.6% female	Trumenba (0-2-6-months)	HAV (0-6 months)/Saline 2 months
Senders 2016	US	RCT	2499	09.2011-07.2013	Range: 11-17 years	33.5% female	Group 1: Trumenba and HPV (0-2-6-months)	HPV + Saline (0-2-6 months)

Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Intervention	Control
							Group 2: Trumenba + Saline (0-2-6 months)	

*7-valent pneumococcal and combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated polio, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b vaccines

**diphtheria-tetanus-acellular pertussis, inactivated poliovirus, and hepatitis B plus Haemophilus influenzae type b [DTaP-IPV-HBV/Hib; Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline] and seven-valent pneumococcal vaccine (PCV7; Prevenar, Pfizer));

***diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b (Infanrix) [2,4,6 months], 13-valent pneumococcal (Prevenar) [2,4,6 months], hepatitis B (Energix-B) [6 months], measles-mumps-rubella (Priorix) [12 months] and varicella vaccines (Varilix) [12 months]

6. Bewertung des Verzerrungsrisikos

6.1. Verzerrungsrisiko der Studien zur Impfstoffwirksamkeit

Reference	Outcomes	Confounding	Participant selection	Classification of intervention	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Rodrigues 2020	MenB-IMD	Moderate ¹	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate ²	Moderate
Lodi 2023	MenB-IMD	Moderate ³	Low	Moderate ⁴	Low	Low	Low	Moderate ²	Moderate
Wang 2023	MenB-IMD	Moderate ⁵	Low	Low	Low	Low	Low	Serious ⁶	Serious
Castilla 2023	MenB-IMD, Men-IMD	Moderate ⁷	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
	severe MenB-IMD, severe Men-IMD	Moderate ⁷	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Argante 2021	MenB-IMD	Serious ⁸	Moderate ⁹	Low	Low	Low	Low	Moderate ²	Serious
Deceuninck 2019	MenB-IMD	Serious ¹⁰	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate ²	Moderate

1: Gematcht nach Geschlecht, Wohnort, Geburtstag und Tag der Krankenhausaufnahme; residuales Confounding kann nicht ausgeschlossen werden

2: Retrospektive Studie und kein Studienprotokoll vorhanden

3: Gematcht nach Alter, Geschlecht und Region; residuales Confounding kann nicht ausgeschlossen werden

4: Impfstatus aus Impfreister übernommen und gemäß Fachinformation und regionalen Empfehlungen definiert. Jedoch: Kinder im Alter <16 Monaten, die zwei Dosen 4CMenB (Bexsero) erhalten hatten, galten als vollständig geimpft, aber 5/6 der einbezogenen Regionen empfahlen ein 3+1-Schema, nur eine Region ein 2+1-Schema mit der Auffrischungsdosis im Alter von 15 Monaten

5: Gematcht nach Alter, *Aboriginal* und *Torres Strait Islander* Status, sozioökonomischem Status und Geschlecht; residuales Confounding kann nicht ausgeschlossen werden

6: Protokoll vorhanden; Case-control matching wie geplant durchgeführt, Kovariate zur Adjustierung wurden jedoch nicht à priori definiert

7: Gematcht nach Alter und Region, adjustiert nach Geschlecht und Grundkrankheiten. Die Analyse gegen jegliche Serogruppen wurde zusätzlich nach MenC-Impfstatus adjustiert

8: Poisson-Modell adjustiert nach Alter, Jahr und Anzahl der Impfstoffdosen über Personen-Zeit; nicht adjustiert für z. B. Geschlecht und ethnische Herkunft, obwohl diese beiden Faktoren in UK als relevante Kovariate eingeschätzt wurden

9: Gesamtbevölkerung von England als Referenzpopulation genutzt, keine individuellen Personendaten

10: Adjustiert nach Alter, Region, epidemisches Jahr; nicht adjustiert für z. B. Geschlecht

6.2. Verzerrungsrisiko der Studien zur Impfstoffsicherheit

6.2.1. 4CMenB (Bexsero) bei Kindern

6.2.1.1. Verzerrungsrisiko in randomisiert-kontrollierten Studien

Das Verzerrungsrisiko der identifizierten randomisiert-kontrollierten Studien wurde je Endpunkt als gering bis moderat eingestuft (s. detaillierte Darstellung je Domäne und Endpunkt in den Forest-Plots in [Abschnitt 7.2](#)). Die Gesamteinschätzung je Endpunkt und dessen Begründung ist im Folgenden aufgeführt:

- Lokale und systemische Ereignisse (d.h. schwere Druckempfindlichkeit, schweres Erbrechen, Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$): Einige Bedenken (*some concerns*) bei beiden Studien aufgrund der Methodik zur Endpunkterfassung (Symptomtagebuch).
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Kawasaki Syndrom: Das Verzerrungsrisiko in einer von vier Studien wurde aufgrund der Gruppenzuordnung (2 getrennte Randomisierungskohorten) als hoch eingeschätzt. Die Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch keinen relevanten Einfluss der Studie auf das Gesamtergebnis. Das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte wird daher als moderat-gering eingeschätzt.
- Krampfanfälle: Der Endpunkt wurde in nur einer Studie berichtet, die aufgrund des Randomisierungsprozesses mit einem hohen Verzerrungsrisiko eingeschätzt wurde.

6.2.1.2. Verzerrungsrisiko in nicht-randomisierten kontrollierten Studien zur Sicherheit (ROBINS-I)

Reference	Outcomes	Confounding	Participant selection	Classification of intervention	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Murdoch 2018	Hospitalisation with fever attributable to 4CMenB	Serious ¹	Serious ²	Moderate ³	Low	Low	Low	Serious ⁴	Serious
Stowe 2020	Kawasaki disease	Moderate ⁵	Moderate ⁶	Low	Low	Serious ⁷	Low	Serious ⁸	Serious
Hall 2020	Seizures, febrile seizures	Moderate ⁹	Low	Moderate ¹⁰	Low	Serious ¹¹	Low	Serious ⁴	Serious

1: Selbst-kontrollierte Studie, aber nicht adjustiert. Säuglinge wurden in den ersten Lebensmonaten geimpft; es wird erwartet, dass sich die prognostischen Faktoren im Laufe der Entwicklung ändern.

2: Unzureichende Informationen zur Selektion. Ausschließlich angegeben, dass es sich im routinemäßig erhobene Gesundheitsdaten handelt.

3: Unzureichende Informationen. Ausschließlich angegeben, dass es sich um den 3-Tage-Zeitraum nach der Impfung vs. Zeitraum vor der Impfung handelt

4: Nur als Abstract publiziert.

5: Selbst-kontrollierte Studie, für Alter adjustiert (umfasst die am besten etablierten Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Ethnische Herkunft; residuales Confounding kann nicht ausgeschlossen werden).

6: "Hospital Episodes Statistics (HES)"-Datensatz, der Informationen über alle Einweisungen in ein Krankenhaus des National Health Service (NHS) in England enthält; Unterschiedliche (aber wahrscheinlich angemessene) Risikoperioden wurden analysiert: 0-28 Tage nach der Impfung, die Kontrollperiode schließt 7 Tage vor der Impfung aus.

7: Nur 51,9 % der dokumentierten Episoden aus der Krankenhausdatenbank konnten mit einem Kind der Datenbank verknüpft werden.

8: Vorab spezifizierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, aber wahrscheinlich nicht alle Ergebnisse berichtet (Erwähnung einer PCV-adjustierten Schätzung).

9: Selbst-kontrollierte Studie, für Alter, Jahr, Saison adjustiert (residuales Confounding kann nicht ausgeschlossen werden).

10: im Rahmen des Nationalen Immunisierungsprogramms geimpft; der Impfstatus ist wahrscheinlich in der Gesundheitsdatenbank gespeichert, wird aber nicht ausdrücklich erwähnt.

11: es wurden keine fehlenden Daten berichtet, aber die Anzahl der bewerteten Teilnehmenden je Endpunkt ist unterschiedlich, obwohl sich der Risikobereich überschneidet und dieselbe Datenbank verwendet wurde (107.231 Kinder, die auf Krampfanfälle untersucht wurden, 89.259 Kinder, die auf Fieberkrämpfe untersucht wurden).

6.2.2. 4CMenB (Bexsero) bei Jugendlichen

Das Verzerrungsrisiko der identifizierten randomisiert-kontrollierten Studien wurde je Endpunkt als gering bis moderat eingestuft (s. detaillierte Darstellung je Domäne und Endpunkt in den Forest-Plots in [Abschnitt 7.2.2](#)). Die Gesamteinschätzung je Endpunkt und dessen Begründung ist im Folgenden aufgeführt:

- Starke lokale Schmerzen und starke Kopfschmerzen: aufgrund von fehlenden Daten und einer möglichen selektiven Analyse und/oder Berichterstattung (ausschließlich Subgruppendaten) wurde in 2 von 2 bzw. 3 Studien das Verzerrungsrisiko als hoch eingeschätzt mit overall high RoB. In den Sensitivitätsanalysen zeigt sich dadurch eine moderate Verzerrung des Punktschätzers bei Betrachtung aller Daten im Vergleich zu der verbliebenen Studie, die mit *some concerns* bewertet wurde.
- Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$: bei 2 von 3 bzw. 4 Studien wurde ebenfalls aufgrund von fehlenden Daten und einer möglichen selektiven Analyse und/oder Berichterstattung (ausschließlich Subgruppendaten) das Verzerrungsrisiko als hoch eingeschätzt. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich jedoch kein Einfluss auf den Gesamteffekt. Das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte wird daher als moderat-gering eingeschätzt.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: bei 1 von 5 Studien wurde das Verzerrungsrisiko aufgrund fehlender Daten als hoch eingeschätzt. Die anderen Studien wurden mit einem geringen Verzerrungsrisiko eingeschätzt. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich jedoch kein Einfluss auf den Gesamteffekt. Das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte wird daher als gering eingeschätzt.

6.2.3. MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen

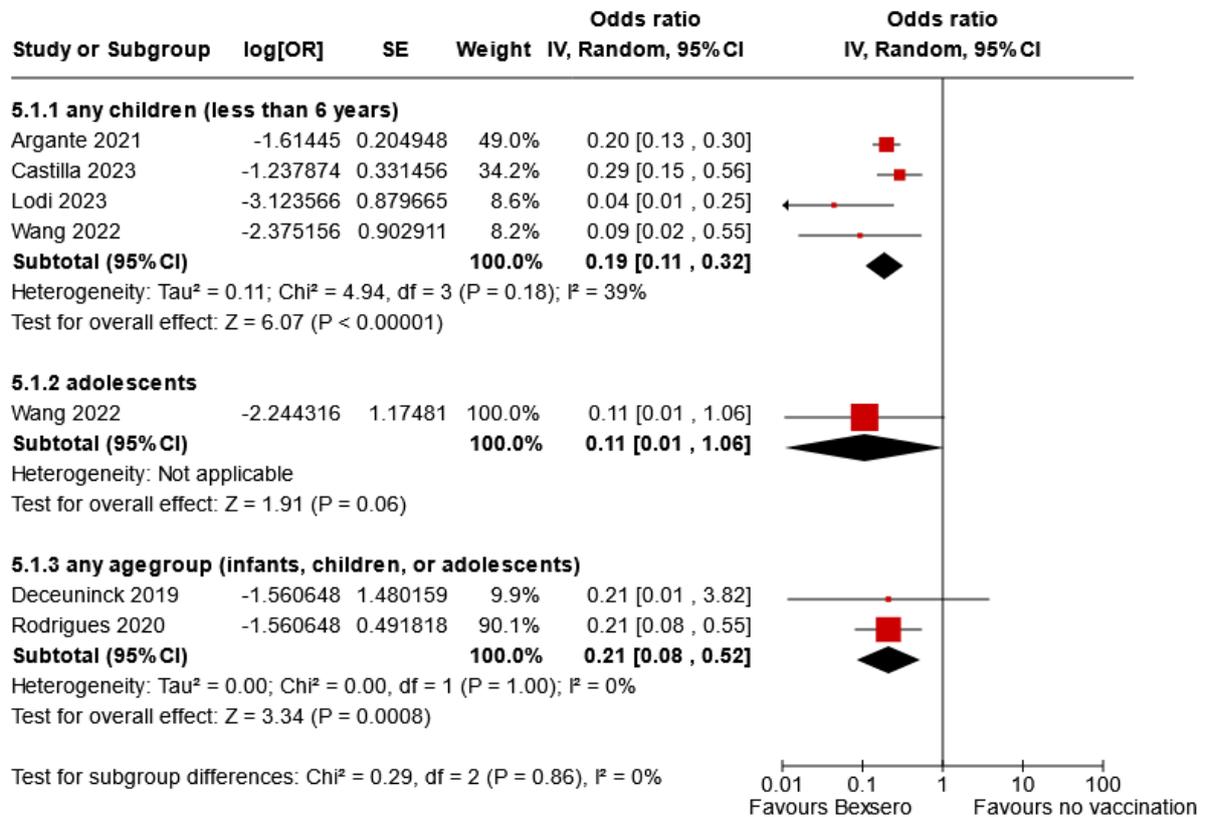
Das Verzerrungsrisiko der identifizierten randomisiert-kontrollierten Studien wurde je Endpunkt als gering bis moderat eingestuft (s. detaillierte Darstellung je Domäne und Endpunkt in den Forest-Plots in [Abschnitt 7.3](#)). Die Gesamteinschätzung je Endpunkt und dessen Begründung ist im Folgenden aufgeführt:

- Lokale und systemische Reaktionen (starke lokale Schmerzen, starke Kopfschmerzen, schweres Erbrechen, Fieber $\geq 39^{\circ}\text{C}$): Einige Bedenken (*some concerns*) bei allen identifizierten Studien aufgrund der Methodik zur Endpunkterfassung (Symptomtagebuch). Des Weiteren fehlten in einer Studie Daten, wodurch aber voraussichtlich kein großer Effekt zu erwarten ist. Das Verzerrungsrisiko des Punktschätzers wird somit als moderat eingeschätzt.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Das Verzerrungsrisiko von 4 der 6 Studien wurde als gering eingeschätzt. Bei den anderen beiden Studien wurden einige Bedenken (*some concerns*) aufgrund der Möglichkeit des selektiven Berichtens, da Studienprotokoll nicht verfügbar und/oder der Endpunkt nicht zu Studienbeginn definiert wurde, festgestellt. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich jedoch kein Einfluss auf den Gesamteffekt. Das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte wird daher als gering eingeschätzt.
- Krampfanfälle: Einige Bedenken (*some concerns*) wurden bei einer der beiden Studien aufgrund der Möglichkeit des selektiven Berichtens festgestellt. Das Verzerrungsrisiko der weiteren Studie wurde als gering eingeschätzt. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich jedoch kein Einfluss auf den Gesamteffekt. Das Verzerrungsrisiko für die Endpunkte wird daher als gering eingeschätzt.

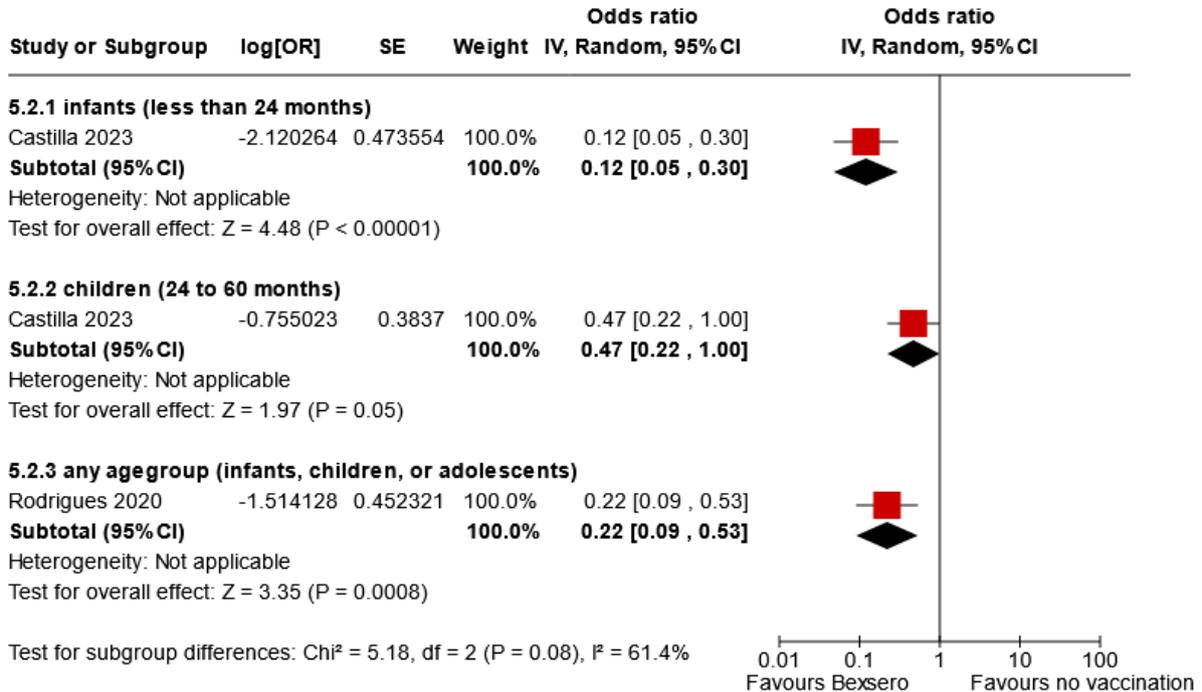
7. Metaanalysen

7.1. Effektivität von 4CMenB (Bexsero)

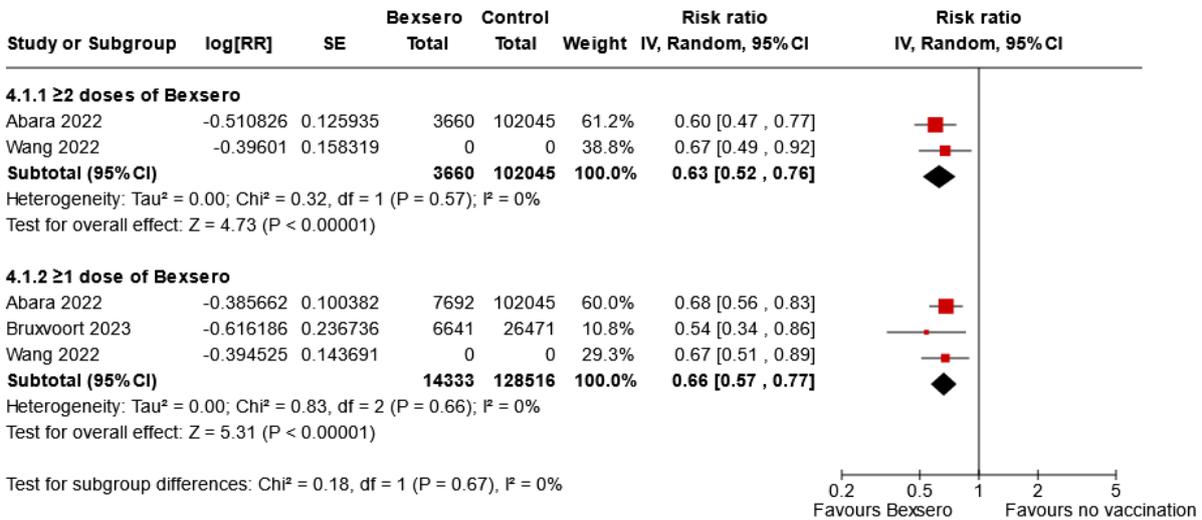
7.1.1. Verhinderung von invasiven Meningokokken-Erkrankungen (Serogruppe B)



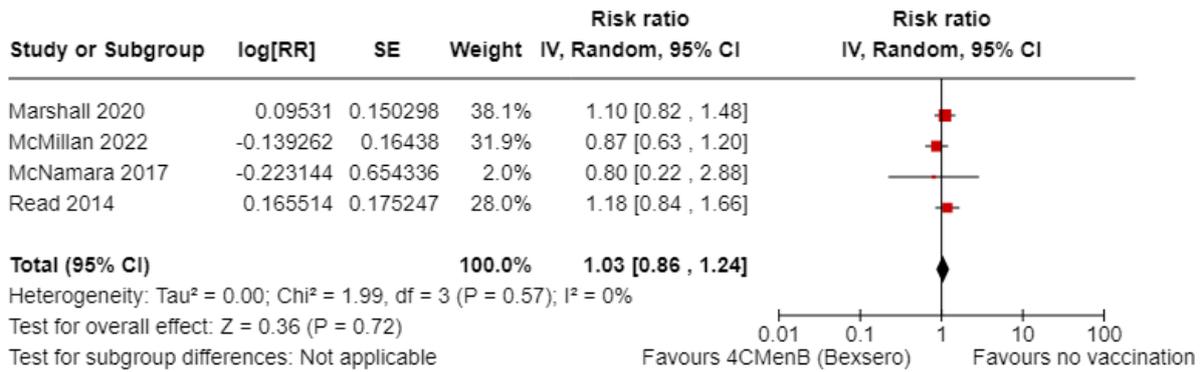
7.1.2. Verhinderung von invasiven Meningokokken-Erkrankungen (Alle Serogruppen)



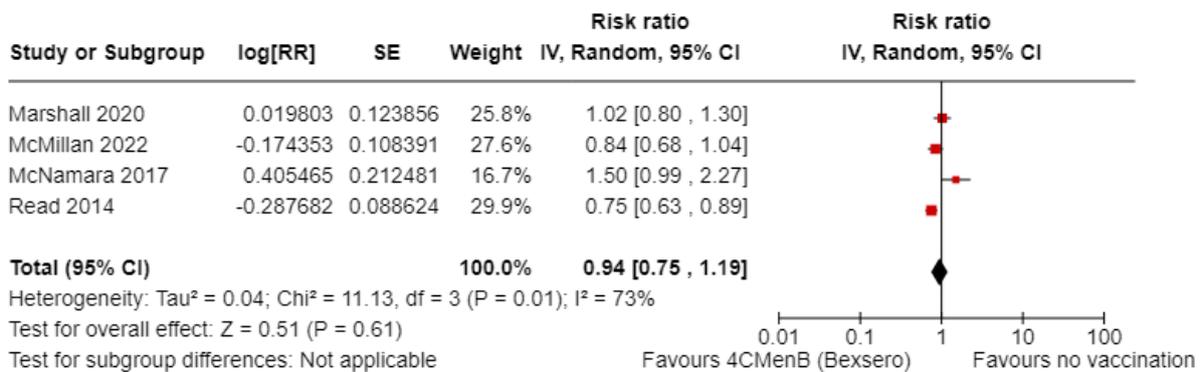
7.1.3. Verhinderung von symptomatischen Gonokokken-Erkrankungen



7.1.4. Effekt auf das Meningokokken-Trägertum (Serogruppe B)



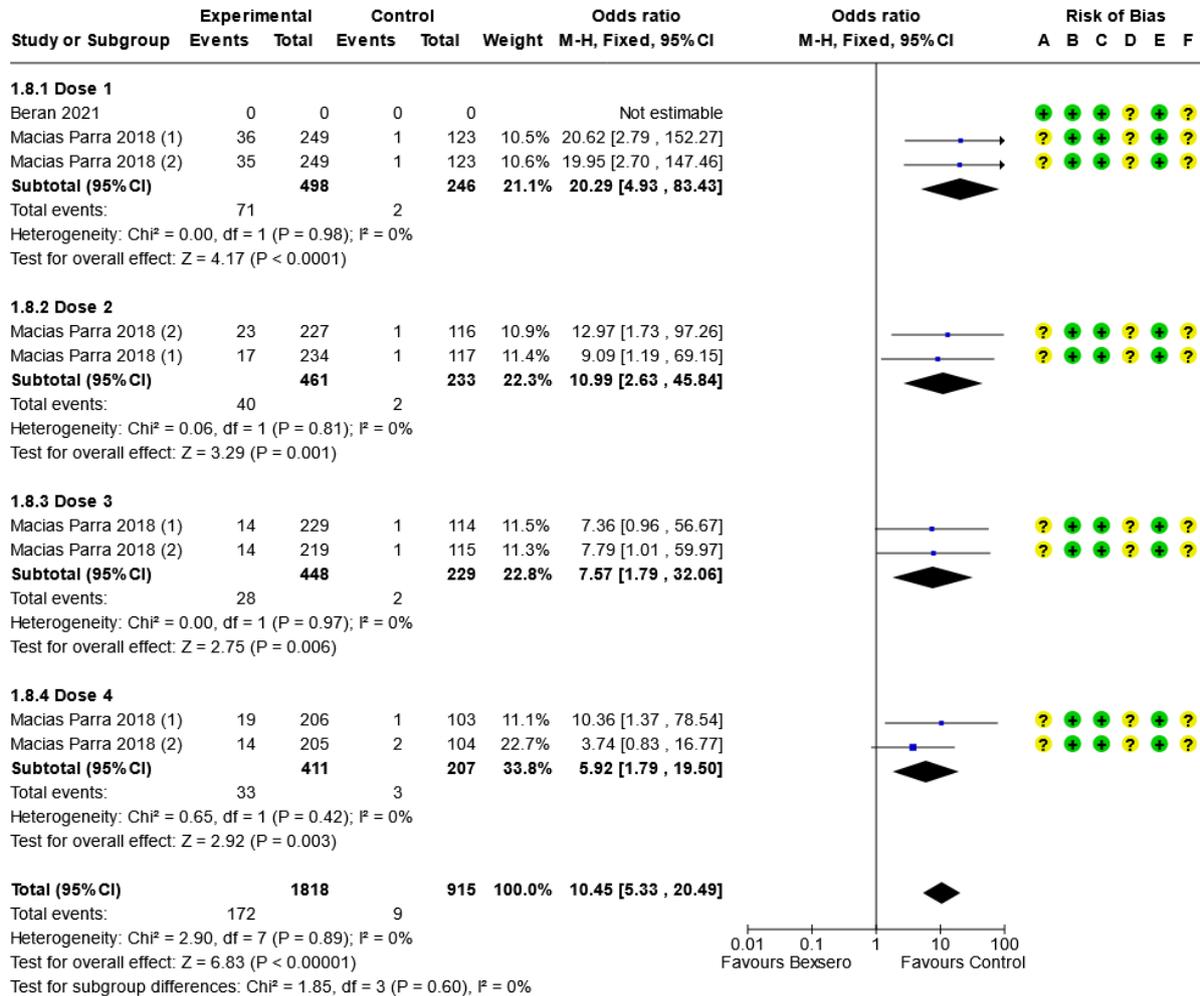
7.1.5. Effekt auf das Meningokokken-Trägertum (Alle Serogruppen)



7.2. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero)

7.2.1. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) bei Säuglingen und Kleinkindern

7.2.1.1. Schwere lokale Druckempfindlichkeit



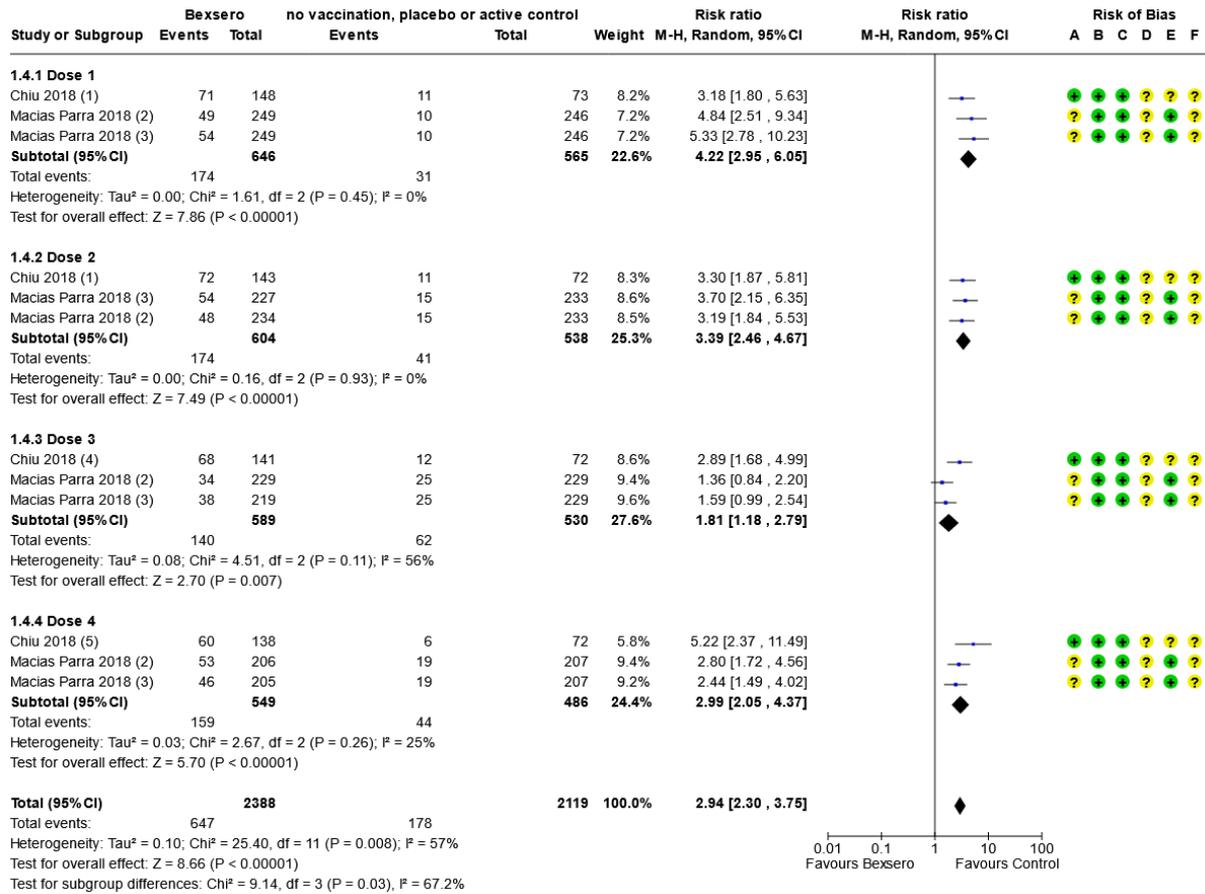
Footnotes

- (1) 4CMenB (Bexsero) + ACWY (Menveo) vs ACWY (Menveo)
 (2) Control: ACWY (Menveo)

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
 (B) Bias due to deviations from intended interventions
 (C) Bias due to missing outcome data
 (D) Bias in measurement of the outcome
 (E) Bias in selection of the reported result
 (F) Overall bias

7.2.1.2. Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$



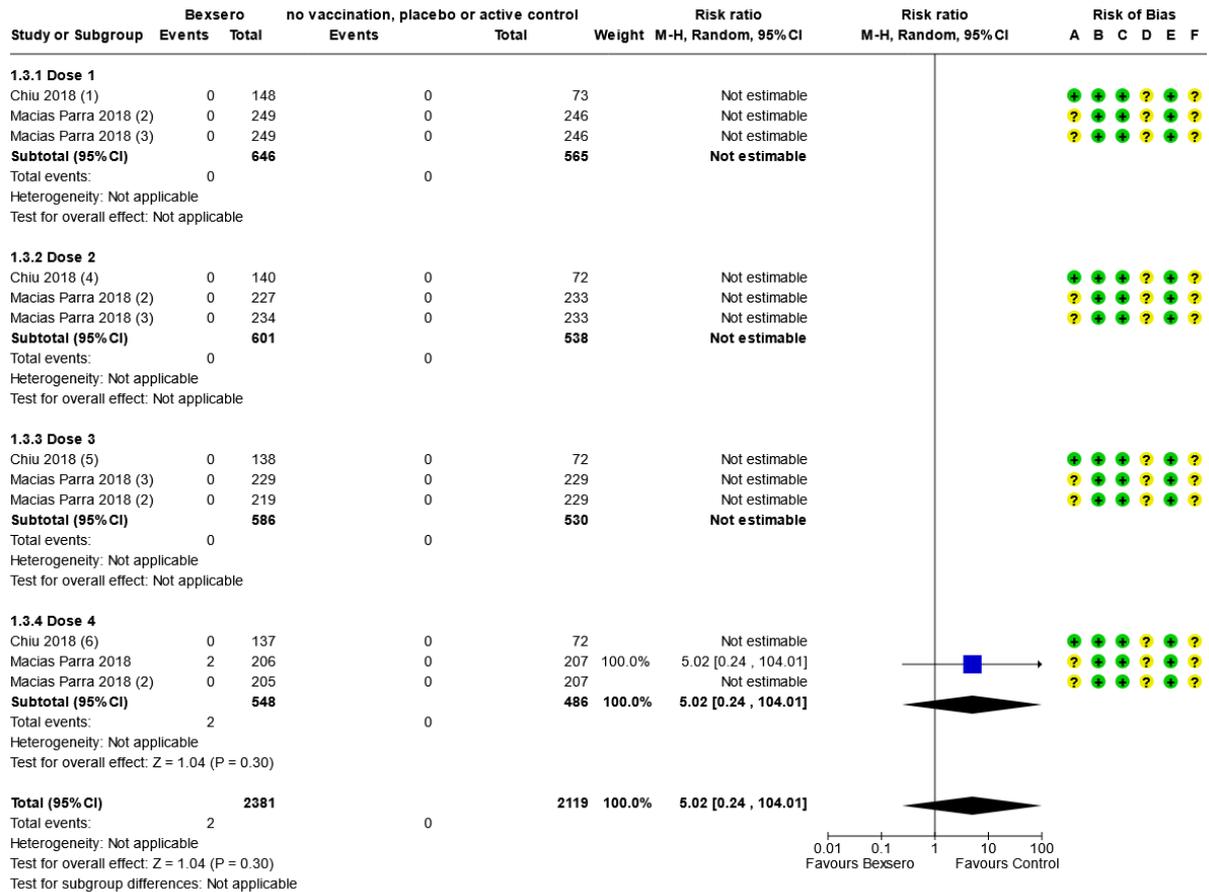
Footnotes

- (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines
- (2) 4CMenB (Bexsero)+ACWY (Menveo) vs. ACWY (Menveo)
- (3) 4CMenB (Bexsero) vs. ACWY (Menveo)
- (4) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar, Energix-B) vs routine vaccines
- (5) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Priorix, Varilix) vs routine vaccines

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.1.3. Schweres Erbrechen



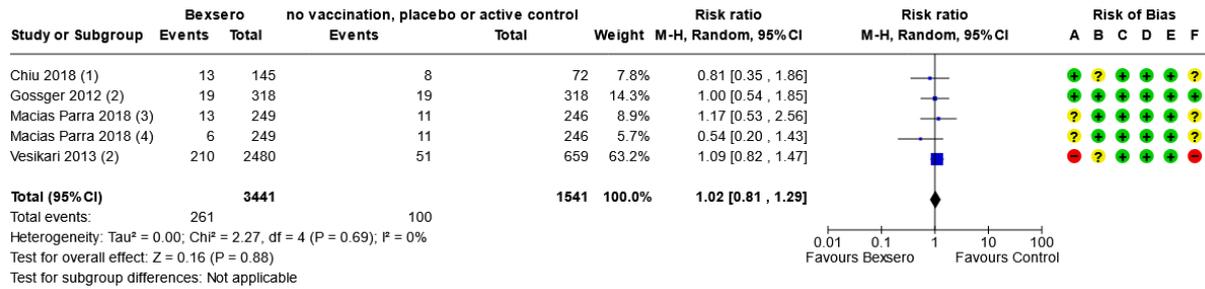
Footnotes

- (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines
- (2) Control: ACWY (Menveo)
- (3) 4CMenB (Bexsero) + ACWY (Menveo) vs ACWY (Menveo)
- (4) (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines
- (5) (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar, Energix-B) vs routine vaccines
- (6) (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Priorix, Varilix) vs routine vaccines

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.1.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



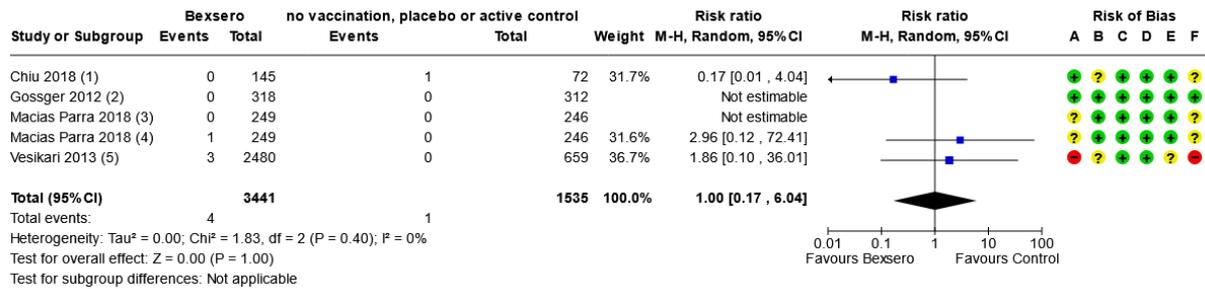
Footnotes

- (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar, Energix-B, Pririx, Varilix) vs routine vaccines
- (2) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines
- (3) Control: ACWY (Menveo)
- (4) 4CMenB (Bexsero) + ACWY (Menveo) vs ACWY (Menveo)

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.1.5. Kawasaki Syndrom



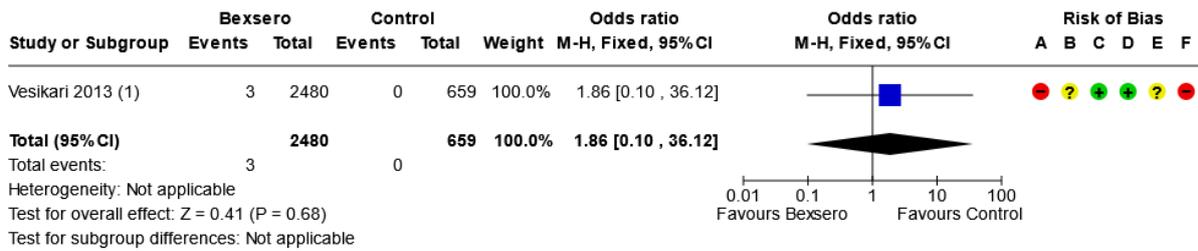
Footnotes

- (1) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar, Energix-B, Pririx, Varilix) vs routine vaccines
- (2) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines
- (3) Control: ACWY (Menveo)
- (4) 4CMenB (Bexsero) + ACWY (Menveo) vs ACWY (Menveo)
- (5) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.1.6. Krampfanfälle



Footnotes

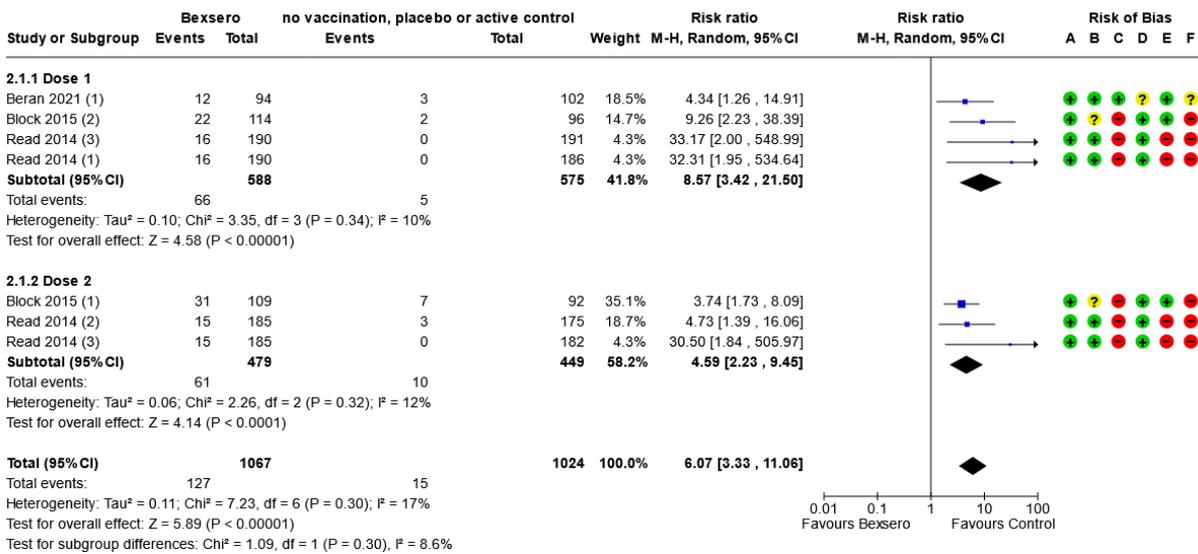
(1) (5) 4CMenB (Bexsero) + routine vaccines (Infanrix, Prevenar) vs routine vaccines

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.2. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

7.2.2.1. Schwere lokale Schmerzen



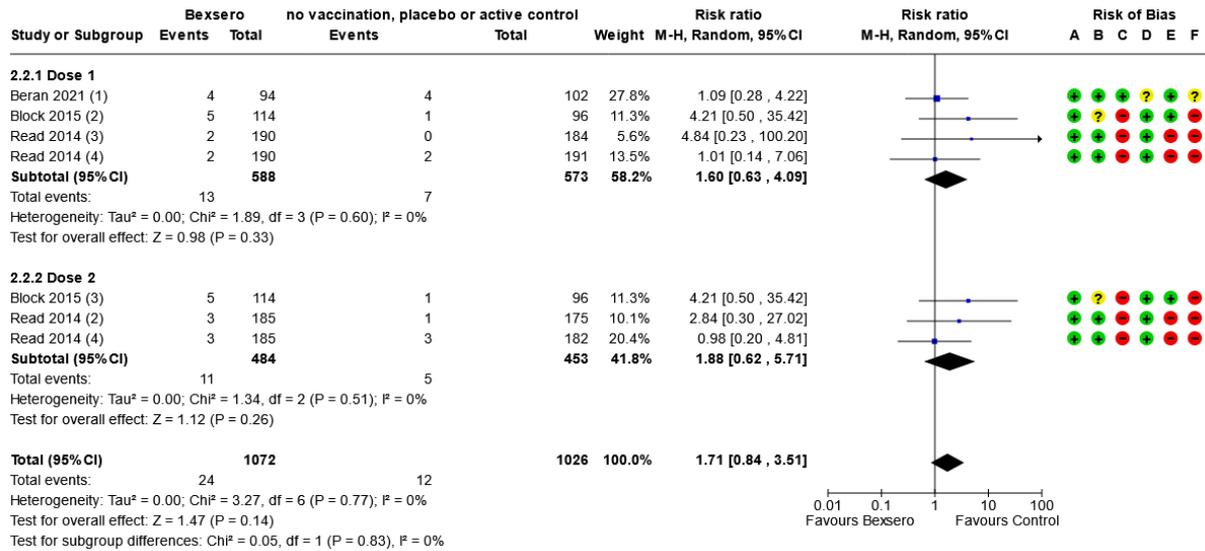
Footnotes

- (1) ACWY (Menveo) as control
- (2) Placebo as control
- (3) JEV (biaro) as control

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.2.2. Schwere Kopfschmerzen



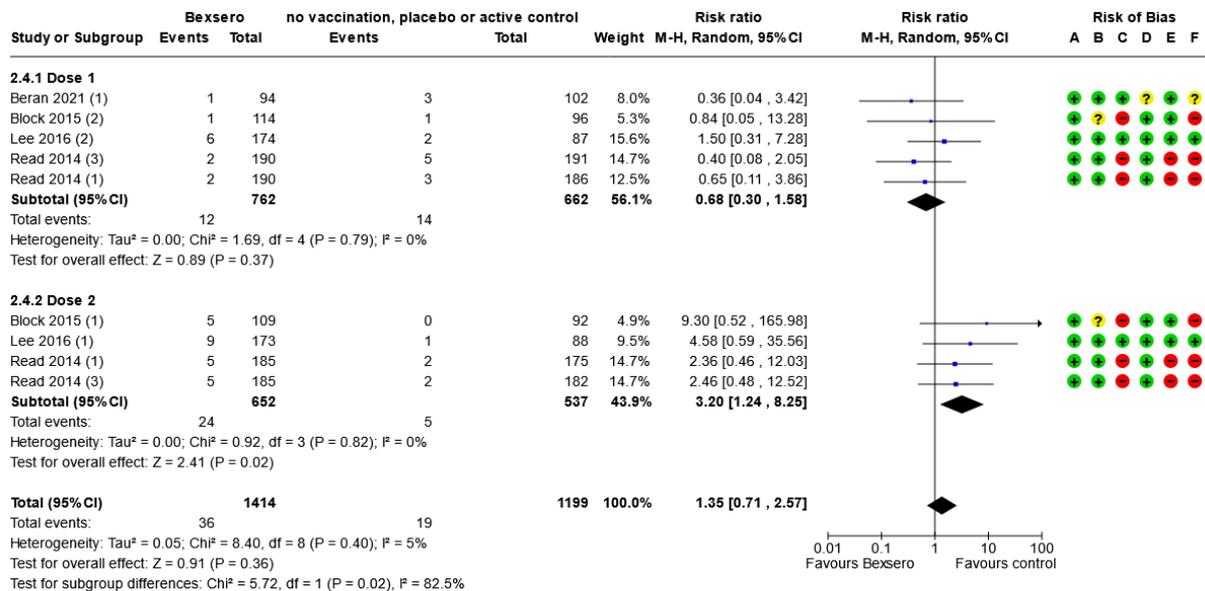
Footnotes

- (1) ACWY (Menveo) as control
- (2) Placebo as control
- (3) ACWY (Menveo) as control
- (4) JEV (bixaro) as control

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.2.3. Fieber ≥39°C



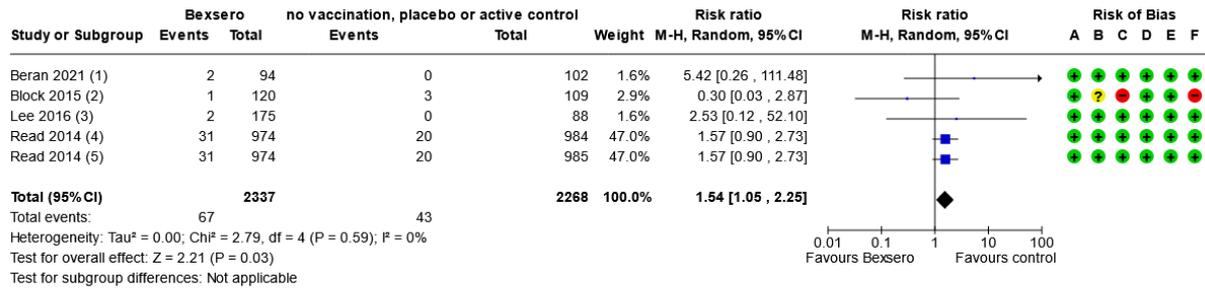
Footnotes

- (1) ACWY (Menveo) as control
- (2) Control: Placebo
- (3) JEV (bixaro) as control

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.2.2.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



Footnotes

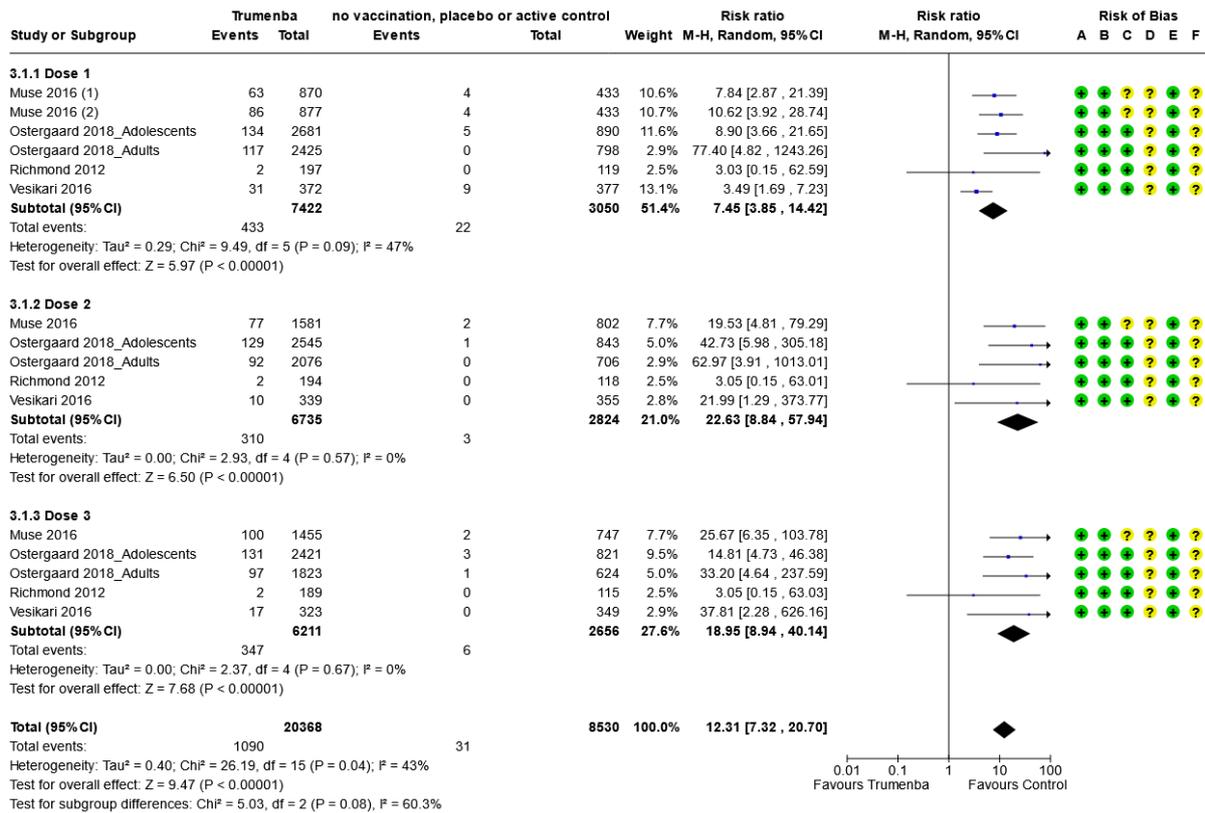
- (1) 1st dose: ACWY (Menveo) as control; no 2nd dose in the control arm
- (2) 1st dose: Placebo as control; 2nd dose ACWY (Menveo) as control
- (3) 1st dose: Placebo; 2nd dose: ACWY (Menveo)
- (4) 1st dose: ACWY (Menveo) as control; 2nd dose: Placebo as control
- (5) JEV (bixaro) as control

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.3. Sicherheit von MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

7.3.1. Schwere lokale Schmerzen



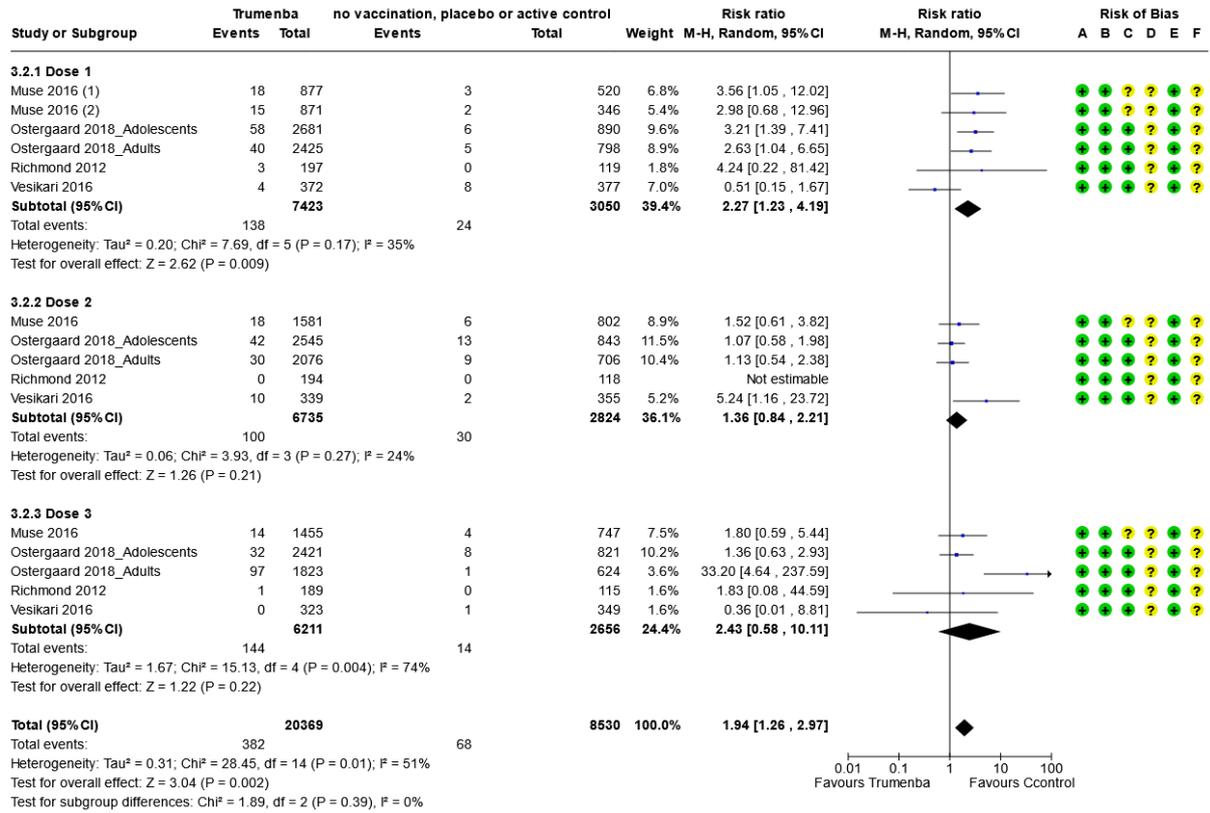
Footnotes

- (1) Trumenba + Saline + Saline vs. Saline + Tdap+Men C
- (2) Trumenba + Tdap+Men C vs. Saline + Tdap+Men C

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

7.3.2. Schwere Kopfschmerzen



Footnotes

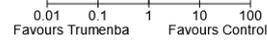
- (1) Trumenba + Tdap+Men C vs. Saline + Tdap+Men C
 (2) Trumenba + Saline + Saline vs. Saline + Tdap+Men C

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
 (B) Bias due to deviations from intended interventions
 (C) Bias due to missing outcome data
 (D) Bias in measurement of the outcome
 (E) Bias in selection of the reported result
 (F) Overall bias

7.3.3. Schweres Erbrechen

Study or Subgroup	Trumenba		no vaccination, placebo or active control		Weight	Risk ratio		Risk of Bias					
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	A	B	C	D	E	F
3.3.1 Dose 1													
Muse 2016 (1)	0	871	0	433		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Muse 2016 (2)	0	877	0	433		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Ostergaard 2018_Adolescents	0	2681	0	890		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Ostergaard 2018_Adults	0	2425	0	798		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Richmond 2012	0	197	0	119		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Subtotal (95% CI)		7051		2673		Not estimable							
Total events:	0		0										
Heterogeneity: Not applicable													
Test for overall effect: Not applicable													
3.3.2 Dose 2													
Muse 2016	0	1581	0	802		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Ostergaard 2018_Adolescents	0	2545	0	843		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Ostergaard 2018_Adults	0	2076	0	706		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Richmond 2012	0	194	0	118		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Subtotal (95% CI)		6396		2469		Not estimable							
Total events:	0		0										
Heterogeneity: Not applicable													
Test for overall effect: Not applicable													
3.3.3 Dose 3													
Muse 2016	0	1455	0	747		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Ostergaard 2018_Adolescents	0	2421	0	821		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Ostergaard 2018_Adults	0	1823	624	0		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Richmond 2012	0	189	0	115		Not estimable		+	+	?	?	+	+
Subtotal (95% CI)		5888		1683		Not estimable							
Total events:	0		624										
Heterogeneity: Not applicable													
Test for overall effect: Not applicable													
Total (95% CI)													
Total events:	0	19335	624	6825		Not estimable							
Heterogeneity: Not applicable													
Test for overall effect: Not applicable													
Test for subgroup differences: Not applicable													



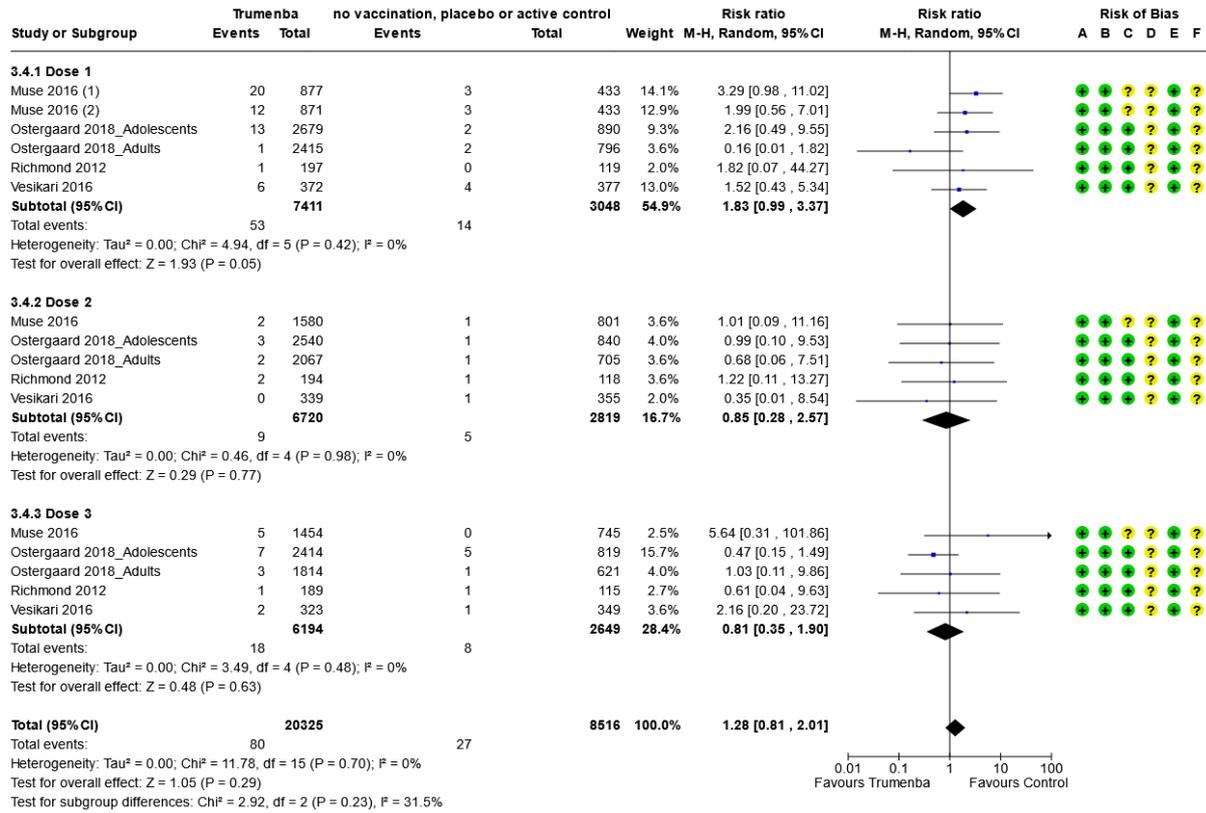
Footnotes

- (1) Trumenba + Saline + Saline vs. Saline + Tdap+Men C
 (2) Trumenba + Tdap+Men C vs. Saline + Tdap+Men C

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
 (B) Bias due to deviations from intended interventions
 (C) Bias due to missing outcome data
 (D) Bias in measurement of the outcome
 (E) Bias in selection of the reported result
 (F) Overall bias

7.3.4. Fieber $\geq 39^{\circ}\text{C}$



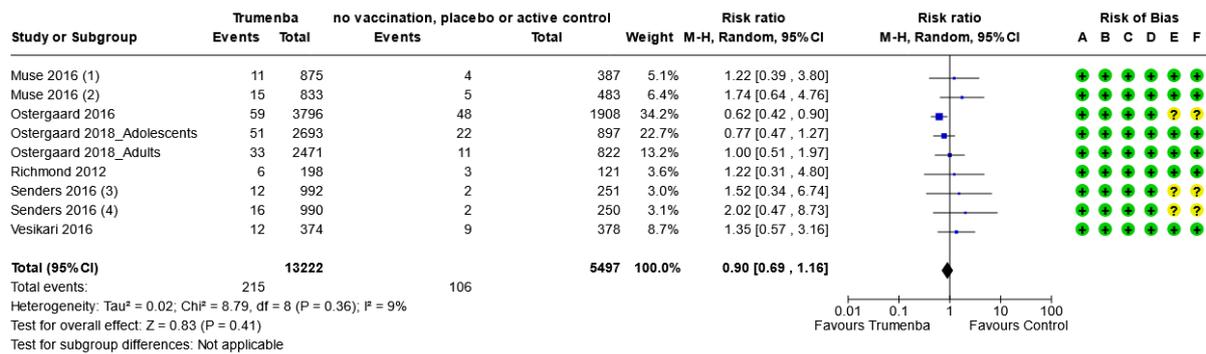
Footnotes

- (1) Trumenba + Tdap+Men C vs. Saline + Tdap+Men C
- (2) Trumenba + Saline+ Saline vs. Saline + Tdap+Men C

Risk of bias legend

- Bias arising from the randomization process
- Bias due to deviations from intended interventions
- Bias due to missing outcome data
- Bias in measurement of the outcome
- Bias in selection of the reported result
- Overall bias

7.3.5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



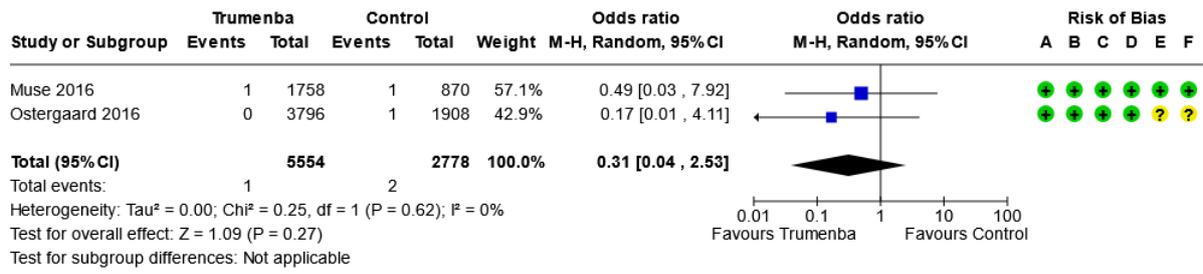
Footnotes

- (1) Trumenba + Saline + Saline vs. Saline + Tdap+Men C
- (2) Trumenba + Tdap+Men C vs. Saline + Tdap+Men C
- (3) Trumenba + Gardasil vs Saline + Gardasil
- (4) Trumenba + Saline vs Saline + Gardasil

Risk of bias legend

- Bias arising from the randomization process
- Bias due to deviations from intended interventions
- Bias due to missing outcome data
- Bias in measurement of the outcome
- Bias in selection of the reported result
- Overall bias

7.3.6. Krampfanfälle



Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

8. Post-Marketing Studien zur Beurteilung der Impfstoffsicherheit

Studie	Land	Surveillance	Zeitraum	Alter	Gender	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheitssignale
4CMenB (Bexsero) bei Säuglingen und Kindern							
Mentzer 2018 [1]	DE	Spontane Berichterstattung von Impfbezogenen Ereignissen	2013-2016	28 Tage-23 Monate: 25,6% 2-11 Jahre: 42,1% 12-17 Jahre: 8,9% 18-59 Jahre: 14,0% ≥60 Jahre: 0,3%	48,3% weiblich	<ul style="list-style-type: none"> - 664 gemeldete Verdachtsfälle (1.960 Ereignisse) <ul style="list-style-type: none"> • Davon 137 schwerwiegend • Folgeschäden: n=1 (OP-Narbe nach Abszess) • Todesfälle: n=1, Todesgrund konnte in Autopsie nicht identifiziert werden - Am häufigsten berichtete Ereignisse (≥5%): <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen an der Injektionsstelle (6,7%; 16,4/100.000) • Schwellungen an der Injektionsstelle (5,6%; 13,6/100.000 Impfstoffdosen) • Pyrexie (11,2%; 27,4/100.000) 	Keine
Hall 2021 [2]	UK	Selbst-kontrollierte Fallserie	2015-2017	1-18 Monate	NR	<ul style="list-style-type: none"> - 194,929 Dosen im Beobachtungszeitraum ausgewertet - Krampfanfälle: 816 Episoden in 695 Kindern; aIRR 1,43 (95%KI 1,02-2,02) - Febrile Krämpfe: 399 Episoden in 370 Kindern aIRR 1,72 (95%KI 1,08-2,75) - Kawasaki: 9 Episoden; aIRR nicht ermittelbar <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz-Rate/1.000 Personenjahren: <ul style="list-style-type: none"> • 1. Dosis: 27,3 (95%KI 7,4–69,8) • 2. Dosis: 23,0 (95%KI 7,5–53,6) 	/

Studie	Land	Surveillance	Zeitraum	Alter	Gender	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheitssignale
Stefanizzi 2021 [3]	IT-Puglia	Nationales Pharmakovigilanz Netzwerk	2014- 2019	Mittel: 30 Monate; 77% zwischen 2 und 11 Monaten	49,1% weiblich	214 berichtete Ereignisse (26,5/100.000 Impfstoffdosen) 58 SAEs (7,2/100.000 Impfstoffdosen) •Todesfälle: 1/58 (1,7%) •Lebensbedrohlich: 1/58 (1,7%) •Sequelae: 2/58 (3,5%) •31/58 SAEs mit kausalem Zusammenhang (3,8/100.000 Impfstoffdosen)	Keine
4CMenB (Bexsero) bei Jugendlichen							
Perez- Vilar 2022 [4]	USA	VAERS	2015- 2018	Jugendliche (Median 17 Jahre, IQR 16-18)	59% weiblich	- 1.867 gemeldete Berichte/5,6 Mio (332/1 Mio. Impfstoffdosen) •4% SAEs (14/1 Mio. Impfstoffdosen) •Todesfälle: n=2 (Waterhouse- Friderichsen-Syndrom, Meningitis) - Am häufigsten berichtete Ereignisse •Schmerzen an Injektionsstelle (22%) •Fieber (16%) •Kopfschmerzen (16%)	Keine
Marshall 2020 [5]	Australien	Cluster-RCT	2017- 2018	Jugendliche (Median 16 Jahre)	52,3% weiblich	n=30.522 Teilnehmende (58.637 Impfstoffdosen) 193 unerwünschte Ereignisse in 187 Teilnehmenden (329/100.000 Impfstoffdosen) - Am häufigsten berichtete Ereignisse •Schmerzen an Injektionsstelle (65%) •Kopfschmerzen (51%) •Übelkeit (32%) • n=9 SAEs mit möglichem Zusammenhang: Dehydratation aufgrund Erbrechens, -Fieber+	Keine

Studie	Land	Surveillance	Zeitraum	Alter	Gender	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheitssignale
						Kopfschmerz+ Erbrechen - Frozen shoulder – veränderte Bewusstseinslage – Fieber+Unwohlsein+Leberenzyme erhöht- Anaphylaxie – Sehverlust (Vaskulitis) – Diabetes Typ 1 – vasovagale Synkope <i>- Bis auf Typ 1 Diabetes wiederhergestellt</i>	
MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen							
Duffy 2020 [6]	US	VAERS	2014- 2018	Median 17 Jahre	55% weiblich	VAERS: 698/ 3 Mio. Dosen •Schüttelfrot: 17%, •Fieber: 27% •Kopfschmerzen: 26%, •Schmerzen an Einstichstelle: 17%	keine
Fiorito 2018 [7]	US	Längsschnitt- untersuchung während MenB- Ausbruchs	2015- 2016	19,7 Jahre	67,4% weiblich	Survey nach jeder Dosis 1. Dosis 1.736/3.865 2. Dosis 1.395/2.124 3. Dosis 612/1.712 Am häufigsten berichtete Ereignisse: •Schüttelfrot: 15% •Fieber: 11% •Kopfschmerzen: 16% •Schmerzen an Einstichstelle: 77%	keine
Stefanizzi 2022 [8]	Italien	Retrospektive Beobachtungsstudie zu AEFI	2018- 2020	12 Jahre	50% weiblich	42 AEFI/ 43.061 Trumenba-Dosen (97,5 per 100.000) 28,6% SAEs Am häufigsten berichtete Ereignisse: •Fieber: 13,9/100.000 •Ohnmachtsanfall: 4,6/100.000 •Ausschlag: 2,3/100.000 •Krampfanfälle: 2,3/100.000 •Erbrechen: 2,3/100.000	keine

9. Prophylaktische Anwendung von Paracetamol

Tabelle 1: Immunantwort nach Impfung mit 4CMenB (Bexsero) und Routineimpfstoffen +/- Paracetamol [9]

		Messzeitpunkt	4CMenB (Bexsero) ohne Paracetamol + Infanrix hexa + Prevenar	4CMenB (Bexsero) mit Paracetamol + Infanrix hexa + Prevenar	MenC- Impfstoff + Infanrix hexa + Prevenar
4CMenB (Bexsero) hSBA Titer	fHbp	Vor Impfung	1,25 (1,14–1,37) n = 166	1,18 (1,08–1,3) n = 166	1,16 (1,09–1,25) n = 168
		Nach 3. Dosis	101 (90–113) n = 170	102 (91–115) n = 167	1,24 (1,11–1,39) n = 132
		Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	4,94 (3,76–6,5) n = 69	4,51 (3,43–5,95) n = 70	1,15 (1,03–1,29) n = 74
		Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	120 (95–150) n = 65	136 (107–172) n = 63	12 (10–16) n = 75
	NadA	Vor Impfung	1,18 (1,07–1,3) n = 162	1,07 (0,97–1,18) n = 157	1,21 (1,09–1,34) n = 161
		Nach 3. Dosis	396 (348–450) n = 165	455 (399–519) n = 160	1,15 (1,03–1,29) n = 159
		Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	69 (53–88) n = 71	106 (82–136) n = 71	1,11 (0,95–1,29) n = 70
		Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	1950 (1573–2417) n = 73	2182 (1769–2691) n = 76	41 (29–57) n = 69
	NZOMV	Vor Impfung	1,02 (0,99–1,06) n = 170	1,02 (0,99–1,05) n = 169	1,06 (1–1,13) n = 171
		Nach 3. Dosis	10 (8,59–12) n = 171	8,48 (7,24–9,93) n = 168	1,05 (1,01–1,1) n = 168
		Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	1,6 (1,43–1,8) n = 141	1,48 (1,32–1,66) n = 143	1,03 (1–1,06) n = 148
		Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	20 (16–24) n = 138	20 (17–25) n = 140	2,2 (1,89–2,57) n = 147
	Diphtheria (ELISA IU/mL)	Nach 3. Dosis	1,93 (1,78–2,1) n = 140	1,84 (1,7–2,0) n = 135	2,43 (2,24–2,64) n = 132
		Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	0,38 (0,34–0,43) n = 119	0,37 (0,33–0,42) n = 115	0,46 (0,33–0,42) n = 131

	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	4,48 (3,96–5,07) n = 118	4,31 (3,81–4,87) n = 120	5,23 (4,6–5,95) n = 119
Tetanus (ELISA IU/mL)	Nach 3. Dosis	1,83 (1,62–2,06) n = 140	1,58 (1,39–1,78) n = 135	2,0 (1,77–2,25) n = 132
	Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	0,39 (0,33–0,45) n = 119	0,35 (0,3–0,41) n = 115	0,41 (0,36–0,48) n = 131
	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	4,31 (3,73–4,98) n = 118	3,76 (3,26–4,34) n = 120	4,8 (4,18–5,25) n = 119
PRP (µg/mL)	Nach 3. Dosis	1,6 (1,34–1,92) n = 140	1,55 (1,29–1,86) n = 135	1,72 (1,43–2,06) n = 132
	Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	0,81 (0,7–0,94) n = 119	0,76 (0,65–0,89) n = 115	0,76 (0,67–0,86) n = 131
	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	11 (8,68–13) n = 118	9,8 (7,97–12) n = 120	14 (11–16) n = 119
Anti-HBs (mIU/mL)	Nach 3. Dosis	290 (211–398) n = 65	332 (243–455) n = 66	268 (192–375) n = 60
	Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	60 (46–78) n = 102	79 (60–102) n = 101	92 (67–126) n = 107
	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	2492 (1875–3312) n = 98	2408 (1804–3214) n = 95	3408 (94–100) n = 94
Poliovirus 1/Dilution Post-3rd dose	Poliovirus 1	120 (96–150) n = 123	98 (79–123) n = 120	127 (101–159) n = 119
	Poliovirus 2	92 (72–118) n = 123	75 (58–97) n = 120	114 (90–144) n = 117
	Poliovirus 3	320 (263–391) n = 123	279 (228–341) n = 120	398 (322–492) n = 117
Pertussis Toxoid	Nach 3. Dosis	66 (60–72) n = 140	67 (61–74) n = 135	70 (63–78) n = 132
	Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	11 (9,7–13) n = 119	11 (9,9–13) n = 115	10 8,8–12) n = 131
	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	104 (92–119) n = 118	106 (94–121) n = 120	111 (97–127) n = 119
Filamentous hemagglutinin	Nach 3. Dosis	73 (66–81) n = 140	72 (65–80) n = 135	77 (69–86) n = 132

	Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	23 (20–26) n = 119	23 (21–27) n = 115	23 (21–27) n = 131
	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	197 (173–224) n = 118	209 (184–238) n = 120	224 (194–258) n = 119
Pertactin	Nach 3. Dosis	114 (97–133) n = 140	102 (87–120) n = 135	138 (122–156) n = 132
	Vor Auffrischimpfung (4. Dosis)	16 (13–19) n = 119	15 (12–17) n = 115	18 (16–21) n = 131
	Nach Auffrischimpfung (4. Dosis)	193 (163–228) n = 118	174 (147–206) n = 120	275 (233–325) n = 119

10. PROGRESS-Plus Framework

PROGRESS	Plus
<ul style="list-style-type: none"> • P: Wohnort (engl. <i>place of residence</i>) • R: ethnische Herkunft (engl. <i>race/ethnicity/culture/language</i>) • O: Beruf (engl. <i>Occupation</i>) • G: Gender, Geschlecht (engl. <i>gender/sex</i>) • R: Religion (engl. <i>religion</i>) • E: Ausbildung (engl. <i>education</i>) • S: sozioökonomischer Status (engl. <i>socioeconomic status</i>) • S: soziales Kapital (engl. <i>social capital</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Persönliche Eigenschaften, die mit Diskriminierung assoziiert werden (z. B. Alter, Behinderungen) • Beziehungsmerkmale (z. B. rauchende Eltern, Ausschluss von der Schule/Kindergarten) • Zeitabhängige Verhältnisse (z. B. Krankenhausaufenthalt, Kurzzeitpflege, andere Fälle, in denen eine Person vorübergehend benachteiligt sein kann)

<https://methods.cochrane.org/equity/projects/evidence-equity/progress-plus>

11. Evidence-to-Decision-Tabellen

11.1. Evidence-to-Decision-Tabelle zur Entscheidung über die Impfempfehlung von Säuglingen und Kleinkindern

Fragestellung			
Soll eine MenB-Impfung generell für Säuglinge und Kleinkinder empfohlen werden?			
POPULATION:	Säuglinge und Kleinkinder <24 Monaten bzw. <5 Jahren		
INTERVENTION:	MenB-Impfung mit 4CMenB (Bexsero) nach einem in der EU-zugelassenen Impfschema		
VERGLEICH:	Keine MenB-Impfung Placebo (mit oder ohne Routineimpfungen)		
ENDPUNKTE:	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbestätigte invasive Meningokokken-Erkrankung (IME) • Hospitalisierung aufgrund einer IME • Todesfälle aufgrund einer IME • Folgeschäden (Minderung der Lebensqualität) nach einer IME • Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum <p>Die definierten Endpunkte wurden für die Serogruppe B wie auch für jegliche Serogruppen untersucht</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (schwere Druckempfindlichkeit) • Systemische Reaktionen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen oder Fieber) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle, Juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Die definierten Endpunkte wurden nach jeder Impfstoffdosis sowie nach Vollendung des Impfschemas untersucht</p> </td> </tr> </table>	<p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbestätigte invasive Meningokokken-Erkrankung (IME) • Hospitalisierung aufgrund einer IME • Todesfälle aufgrund einer IME • Folgeschäden (Minderung der Lebensqualität) nach einer IME • Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum <p>Die definierten Endpunkte wurden für die Serogruppe B wie auch für jegliche Serogruppen untersucht</p>	<p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (schwere Druckempfindlichkeit) • Systemische Reaktionen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen oder Fieber) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle, Juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Die definierten Endpunkte wurden nach jeder Impfstoffdosis sowie nach Vollendung des Impfschemas untersucht</p>
<p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbestätigte invasive Meningokokken-Erkrankung (IME) • Hospitalisierung aufgrund einer IME • Todesfälle aufgrund einer IME • Folgeschäden (Minderung der Lebensqualität) nach einer IME • Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum <p>Die definierten Endpunkte wurden für die Serogruppe B wie auch für jegliche Serogruppen untersucht</p>	<p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (schwere Druckempfindlichkeit) • Systemische Reaktionen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen oder Fieber) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle, Juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Die definierten Endpunkte wurden nach jeder Impfstoffdosis sowie nach Vollendung des Impfschemas untersucht</p>		
IMPfZIEL:	Die Reduktion der Morbidität von IME und der daraus resultierenden Folgen wie z. B. Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod, bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter < 5 Jahren		

Public-Health-Relevanz von MenB-Erkrankungen

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Zahl der MenB-Fälle ging von 2006 bis 2021 kontinuierlich zurück, v. a. bei Kindern und Jugendlichen (Abb.1)
- Mittleres jährliches Erkrankungsrisiko (2015-2019) bei Säuglingen (3,47/100.000) und Kleinkindern (1,01/100.000)
- 50% der MenB-Fälle bei Kindern im Alter <2 Jahren treten bei ≤6 Monate alten Kindern auf
- Letalität der IME durch die Serogruppe B: 8%
- Überlebende leiden häufig an Langzeitfolgen (z. B. Hydrozephalus, chronischem Nierenversagen, Amputationen, Hörverlust und psychischen Störungen) und einer verminderten Lebensqualität

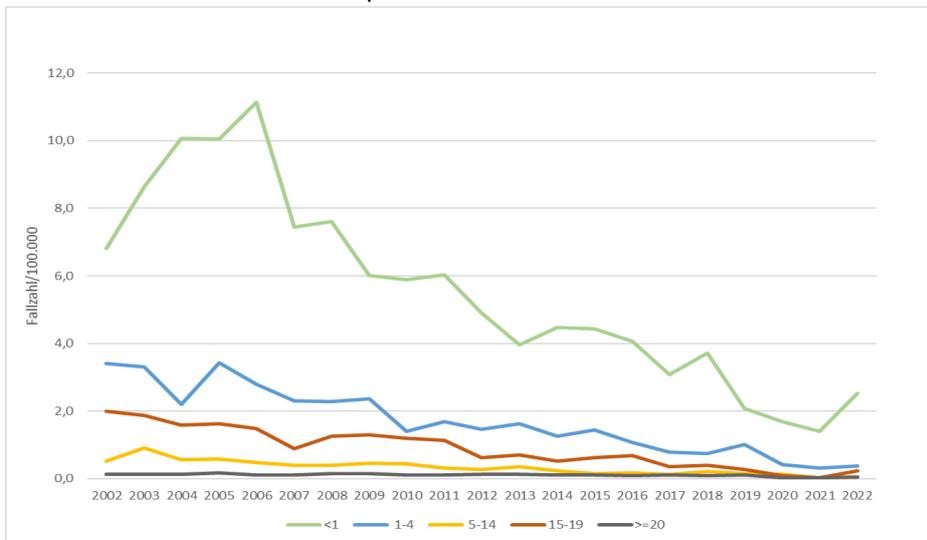


Abbildung 1: Inzidenz invasiver MenB-Erkrankungen je Altersgruppe

Tabelle 2: Inzidenz invasiver MenB-Erkrankungen je Altersgruppe und Jahr

Men-B-Erkrankungen Altersgruppe (Jahren)	2015 N/Inzidenz	2016 N/Inzidenz	2017 N/Inzidenz	2018 N/Inzidenz	2019 N/Inzidenz
<1	33/4,43	32/4,06	24/3,07	29/3,71	16/2,06
1-4	41/1,43	32/1,08	24/0,78	23/0,73	32/1,00
5-14	11/0,15	12/0,16	9/0,12	16/0,22	11/0,15
15-19	26/0,62	28/0,67	14/0,34	16/0,40	11/0,28
≥20	67/0,10	56/0,08	67/0,10	55/0,08	69/0,10
Gesamt	178/0,22	160/0,19	138/0,17	139/0,17	139/0,17

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Verhinderung von MenB-Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern hat aufgrund der schweren Symptomatik und der möglichen Folgeschäden trotz der Seltenheit eine hohe Public-Health-Relevanz.

- Direkter Schutz:
 - VE gegen IME-B bei <6-Jährigen: VE: 81% (68-89), Metaanalyse aus 4 Studien (3 Fall-Kontroll, 1 Kohortenstudie)
 - Schwere IME-B (Pädiatrische Intensivstation [P-ITS], Tod, oder Langzeitfolgen): VE: 70% (34-87), 1 Fall-Kontroll-Studie
 - VE gegen IME (alle Serogruppen) bei <5Jährigen
 - <24 Monate: VE: 88% (70-95), 1 Fall-Kontroll-Studie
 - 24-60 Monate: VE: 53% (0-78), 1 Fall-Kontroll-Studie
 - Schwere IME (P-ITS, Tod, oder Langzeitfolgen): VE 71% (43-86), 1 Fall-Kontroll-Studie
 - Modellierung:
 - NNV zur Verhinderung einer MenB Erkrankung: ca. 12.000
 - Inputparameter für das Modell: 2009-2012 → seitdem deutlicher Rückgang der Inzidenz
 - der Anteil der MenB-Erkrankungen, der über die Lebenszeit verhindert werden könnte, ist am größten, wenn Säuglinge geimpft würden
- Indirekter Schutz:
 - Kein Effekt auf das Trägertum: RR 1,03 (0,86-1,24), Metaanalyse aus 4 Studien, jugendliche ProbandInnen

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die MenB Impfung zeigt eine hohe Effektivität in der Verhinderung von MenB-Erkrankungen, aber keinen Gemeinschaftsschutz aufgrund fehlenden Effektes auf das Trägertum

- Kontrollierte Studien:
 - Starke lokale Schmerzen/Druckempfindlichkeit: RR 10,45 (95% KI 5,33-20,49), 2 Randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs)
 - Vergleich: 4CMenB+/-ACWY vs. ACWY
 - Punktschätzer ist nach 1. Dosis am höchsten (RR 20,29 [4,93-83,43] und nach 4. Dosis am niedrigsten (RR 5.92 [1,79-19,50]); Unterschiede nicht statistisch signifikant
 - Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$: RR 2,94 (95% KI 2,30-3,75), 2 RCTs
 - Keine differenzierten Daten zu dem definierten Endpunkt Fieber $>39^{\circ}\text{C}$
 - Selbst-kontrollierte Studie
 - Vergleich: 3 Tage nach Impfung vs. Lebenszeit vor Impfung
 - Risikoinzidenz nach 1. Dosis (10,78 [8,31-14,00]), 2. Dosis (2,2 [1,27-3,82]), 3. Dosis (9,8 [7,1-13,62])
 - Ausgeprägtes Erbrechen: RR 5,02 (95% KI 0,24-104,01), 2 RCTs
 - Keine Ereignisse nach der 1. bis 3. Dosis berichtet, Effekt bezieht sich auf 2 Ereignisse nach 4. Dosis
 - Kawasaki-Syndrom: RR 1,00 (95% KI 0,17-6,04), 4 RCTs
 - Selbst-kontrollierte Studie
 - Stichprobe: 512 Kinder (533 beobachtete Kawasaki-Episoden); Vergleich: angegebenes Intervall nach Impfung vs. Lebenszeit vor Impfung
 - Berichtete Risikoinzidenzen nach 1.-3. Dosis zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied
 - Schwerwiegende Krampfanfälle: RR: 1,86 (95% KI 0,10-36,12), 1 RCT
 - Selbst-kontrollierte Fallserie
 - Daten von 107.231 Säuglingen eingeschlossen; Vergleich: 0-6 Tage nach jeder Dosis vs. Lebenszeit vor Dosis
 - IRR: 1,43 (95% KI 1,02-2,02), davon febril: IRR 1,72 (95% KI 1,08-2,75)
 - Juvenile Arthritis, GBS, ADEM: keine Daten
 - SAEs: RR 1,02 (95% KI 0,81-1,29), 4 RCTs
 - Impfstoffbezogene Ereignisse: Hörverlust, retinale Dystrophie, febrile Krämpfe
- Post-Marketing Surveillance:
 - Daten aus Deutschland, Großbritannien, Italien
 - Keine Häufungen von bedenklichen Nebenwirkungen

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die MenB Impfung zeigt eine hohe Reaktogenität. Besorgniserregende Sicherheitssignale sind jedoch nicht aufgetreten.

Vertrauen in die Evidenz kritischer Endpunkte

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Endpunkt	Altersgruppe	Relativer Effekt	Absoluter Effekt mit Bexsero	Inzidenz in D/ Absoluter Effekt ohne Bexsero	Number needed to vaccinate (NNV)/ Number needed to harm (NNH)	GRADE
IME Serogruppe B	<24 Monate	Keine Daten	0,49/ 100.000 (0,28 bis 0,83)	2,58/100.000	47.847 (43.478-57.143)	⊕⊕⊕○ Moderat
	<6 Jahre	VE: 81% (68-89)	0,25/100.000 (0,15 bis 0,43)	1,34/100.000	91.743 (84.033-109.890)	⊕⊕⊕○ Moderat
Schwere IME (P-ITS, Folgeschäden oder Tod) Serogruppe B	<24 Monate	Keine Daten				
	<5 Jahre	VE: 70% (34-87)	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar (nah bei IME-Inzidenz)	Nicht ermittelbar	⊕⊕○○ Gering
Starke Druckempfindlichkeit an der Einstichstelle		RR 10,45 (95% KI 5,33-20,49)	10.283 pro 100.000 (5243-20.162)	984 pro 100.000	11 (5-23)	⊕⊕⊕⊕ Hoch
Fieber >39°C		RR 2,94 (95% KI 2,30-3,75)	24.696 pro 100.000 (19.320-31.500)	8.400 pro 100.000	6 (4-9)	⊕⊕○○ Gering
Ausgeprägtes Erbrechen		RR 5,02 (95% KI 0,24-104,01)	84 pro 100.000 (20-1.768)	17 pro 100.000	1493 (57-33.333)	⊕⊕○○ Gering
Kawasaki Syndrom		RR 1,00 (95% KI 0,17-6,04)	65 pro 100.000 (11-393)	65 pro 100.000	NE (305-NE)	⊕⊕○○ Gering
Krampfanfälle		RR 1,86 (95% KI 0,10-36,12)	121 pro 100.000 (7-2349)	65 pro 100.000	1786 (44-NE)	⊕○○○ Sehr gering
SAE		RR 1,02 (95% KI 0,81-1,29)	6.619 pro 100.000 (5.775-8.371)	6.489 pro 100.000	769 (53-NE)	⊕⊕⊕○ Moderat

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der MenB-Impfung werden als verlässlich eingeschätzt. Änderungen in der Datenlage sind zwar möglich, werden die derzeitige Gesamteinschätzung aber voraussichtlich nicht stark beeinflussen.

Wertung der MenB-Impfung von Sorgeberechtigten und Ärzt:innen

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Eltern bzw. Sorgeberechtigte von Säuglingen und Kleinkindern sind wenig über die Schwere und mögliche Folgen von Meningokokken-Erkrankungen informiert
 - 38% der befragten Eltern sind darüber besorgt, dass ihr Kind/ihre Kinder an einer Meningokokken-Infektion erkranken könnten
 - Knapp 60% der Befragten aus Deutschland waren sich darüber bewusst, dass verschiedene Serogruppen eine invasive Meningokokken-Erkrankung auslösen und dass es dafür wiederum verschiedene Impfungen gibt
- Dennoch zeigen mehrere nationale und internationale Befragungen eine hohe Akzeptanz von Meningokokken-Impfungen
 - Repräsentativbefragung der BZgA: 83% der Befragten erachten eine Meningokokken-Impfung als notwendig oder eher notwendig
 - Länderübergreifende Befragung: 94,3% der Befragten bewerteten eine Men-Impfung als wichtig oder sehr wichtig. Im Vergleich dazu waren es in Deutschland 86,6%
- Fast alle Eltern (98%) lassen sich für eine Impfentscheidung ihrer Kinder von ihrer Kinderärztin/ ihrem Kinderarzt aufklären

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Bei umfassender Aufklärung über die Schwere und mögliche Folgen der Erkrankung ist von einer hohen Akzeptanz der MenB-Impfung durch die Eltern bzw. Sorgeberechtigten auszugehen.

Nutzen/Risiko Abwägung zur Erreichung der Impfziele

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Direkte Effekte:**
 - Die erzielbaren erwünschten Effekte sind in Anbetracht der Krankheitsschwere groß
 - Die Reaktogenität der Impfung ist hoch, besorgniserregende Sicherheitssignale sind nicht bekannt. Die Impfung gilt daher als sicher.
- **Indirekte Effekte:**
 - keine Effekte auf Trägertum erwartbar
 - Negative Auswirkungen auf das Gesundheitsverhalten sind durch eine MenB-Impfempfehlung bei Säuglingen und Kleinkindern nicht zu erwarten

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung für Säuglinge und Kleinkinder kann die Morbidität und Folgen von MenB-Erkrankungen, wie z. B. Hospitalisierung, schwere Komplikationen oder Behinderung, reduzieren. Negative Effekte einer Impfempfehlung, wie z. B. Altersverschiebung und schwerwiegende Impfreaktionen, sind nicht zu erwarten.

Ressourcen-Effizienz einer allgemeinen MenB-Impfempfehlung

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Epidemiologie:**
 - Durch die gezielte Impfung von Säuglingen und Kleinkindern kann die MenB-Krankheitslast in Deutschland am effizientesten reduziert werden
- **Benötigte Ressourcen:**
 - Die mittels Modellierung (Daten von 2009-2012) ermittelte NNV um einen Fall bei Säuglingen und Kleinkindern über die Lebenszeit (im Modell: 100 Jahre) zu verhindern, liegt bei >12.000 Impfungen
 - Da die Krankheitslast in dieser Altersgruppe am höchsten ist, sind regelmäßige Auffrischimpfungen voraussichtlich nicht notwendig
 - Die Kosten einer Impfstoffdosis Bexsero betragen derzeit 86,50 € je Dosis exkl. MwSt und Praxisgebühr
- **Cost-effectiveness:**
 - Die Kosten-Nutzen-Berechnung der Modellierung ergab, dass sich die Kosten je gewonnenem qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY) aus gesellschaftlicher Sicht auf etwa 189.000 € belaufen (bei abnehmender Inzidenz, Kosten eher steigend)

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Kosten einer Standardimpfempfehlung gegen Meningokokken der Serogruppe B sind hoch. Am effizientesten ist eine Einführung der Impfung im Säuglingsalter.

Ethische Aspekte

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Verteilung von Nutzen und Risiken der Impfung in der Bevölkerung:**
 - Säuglinge und Kleinkinder sind am häufigsten von MenB-Erkrankungen betroffen
 - Da die Impfung keinen Effekt auf das Trägertum zeigt, ist durch die Impfung kein indirekter Effekt für andere Altersgruppen zu erwarten
 - Eine Serogruppen-Verschiebung kann nicht ausgeschlossen werden; die Notwendigkeit einer ACWY-Impfung in der Altersgruppe wird evaluiert
- **Zugänglichkeit:**
 - Eine MenB-Impfung wird bereits von vielen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland teilweise oder vollständig übernommen
 - Dadurch entsteht für Familien, deren Krankenkassen die Leistung nicht übernehmen, ein Ungleichgewicht
 - Im Hinblick auf die Kosten der Impfung (86,50 € je Dosis exkl. MwSt, zzgl. Impfgebühr der Praxen) kann durch eine Aufnahme der Impfung in die SI-RL ein gerechterer Zugang ermöglicht werden

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung mit Kostenerstattung würde die Chancengleichheit in Bezug auf die Zugänglichkeit zur MenB-Impfung erhöhen.

Akzeptanz einer allgemeinen MenB-Impfempfehlung von relevanten Stakeholdern

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Sorgeberechtigte:**
 - ≥83% der Eltern mit kleinen Kindern schätzen eine Meningokokken-Impfung als wichtig ein
- **Ärztenschaft:**
 - Es wird von einer hohen Akzeptanz in der Ärzteschaft ausgegangen.
 - Die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin hat sich bereits 2013 (zur Zulassung von Bexsero) und wiederholt 2019 (zur Zulassung von Trumenba) unter Berücksichtigung der Zielsetzung eines individuellen Impfschutzes für eine MenB-Impfung ausgesprochen
- **Kostenträger:**
 - Ein Großteil der gesetzlichen Krankenkassen erstattet die Impfung bereits jetzt

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung von Säuglingen wird voraussichtlich von Sorgeberechtigten, der Ärzteschaft und den Kostenträgern gut akzeptiert.

Umsetzbarkeit einer allgemeinen MenB-Impfempfehlung

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung ist in den Impfkalender integrierbar
 - Immunantwort auf die routinemäßig verabreichten Impfstoffe scheint durch die gleichzeitige Verabreichung von 4CMenB weitgehend unbeeinträchtigt zu bleiben und ist zugelassen
 - Eine prophylaktische Anwendung von Paracetamol zur Verminderung von Fieber beeinträchtigt die Immunantwort von 4CMenB oder Routineimpfstoffen ebenfalls nicht klinisch relevant
 - Durch die Impfempfehlung bzw. Inanspruchnahme der Empfehlung werden daher keine zusätzlichen Impftermine notwendig
 - Aufklärung zur Koadministration von 3 Impfstoffen am gleichen Impftermin für die Ärzteschaft ist wichtig
- Monitoring: über KV-Impfsurveillance
- Verfügbarkeit:
 - Derzeitige Indikationsgruppen: ca. 68.000 Impfungen pro Monat
 - Jährliche Geburtenrate: ca. 700.000
 - Information des Herstellers: Für den Fall einer MenB-Impfempfehlung Ende dieses Jahres/ Anfang 2024 wird für das kommende Jahr ausreichend Impfstoff für Deutschland allokiert

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung für Säuglinge mit einem Nachholimpfprogramm für Kinder <5 Jahren ist voraussichtlich gut umsetzbar.

11.2. Evidence-to-Decision-Tabelle zur Entscheidung über die Impfpfehlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Fragestellung			
Soll eine MenB-Impfung generell für Jugendliche und junge Erwachsene empfohlen werden?			
POPULATION:	Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 15 bis 19 Jahren		
INTERVENTION:	MenB-Impfung mit 4CMenB (Bexsero) oder MenB-fHbp (Trumenba) nach einem in der EU-zugelassenen Impfschema		
VERGLEICH:	Keine MenB-Impfung Placebo (mit oder ohne Routineimpfungen)		
ENDPUNKTE:	<table border="1"> <tr> <td> <p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbestätigte invasive Meningokokken Erkrankungen (IME) • Hospitalisierung aufgrund einer IME • Todesfälle aufgrund einer IME • Folgeschäden (Minderung der Lebensqualität) nach einer IME • Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum <p>Die definierten Endpunkte wurden für die Serogruppe B wie auch für jegliche Serogruppen untersucht</p> </td> <td> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (schwere Schmerzen) • Systemische Reaktionen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen oder Fieber) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle, Juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Die definierten Endpunkte wurden nach jeder Impfstoffdosis sowie nach Vollendung des Impfschemas untersucht</p> </td> </tr> </table>	<p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbestätigte invasive Meningokokken Erkrankungen (IME) • Hospitalisierung aufgrund einer IME • Todesfälle aufgrund einer IME • Folgeschäden (Minderung der Lebensqualität) nach einer IME • Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum <p>Die definierten Endpunkte wurden für die Serogruppe B wie auch für jegliche Serogruppen untersucht</p>	<p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (schwere Schmerzen) • Systemische Reaktionen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen oder Fieber) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle, Juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Die definierten Endpunkte wurden nach jeder Impfstoffdosis sowie nach Vollendung des Impfschemas untersucht</p>
<p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborbestätigte invasive Meningokokken Erkrankungen (IME) • Hospitalisierung aufgrund einer IME • Todesfälle aufgrund einer IME • Folgeschäden (Minderung der Lebensqualität) nach einer IME • Besiedlung im Nasen-Rachen-Raum <p>Die definierten Endpunkte wurden für die Serogruppe B wie auch für jegliche Serogruppen untersucht</p>	<p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (schwere Schmerzen) • Systemische Reaktionen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen oder Fieber) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle, Juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Akute disseminierte Enzephalomyelitis [ADEM]) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Die definierten Endpunkte wurden nach jeder Impfstoffdosis sowie nach Vollendung des Impfschemas untersucht</p>		
IMPfZIEL:	Die Reduktion der Morbidität invasiver IME ggf. resultierender Folgen, wie z. B. Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 19 Jahren		

Public-Health-Relevanz von MenB-Erkrankungen

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Zahl der MenB-Fälle geht seit Jahren kontinuierlich zurück
- Mittleres jährliches Erkrankungsrisiko (2015-2019) bei Jugendlichen (0,46/100.000)
- Letalität der IME durch die Serogruppe B: 8%
- Überlebende leiden häufig an Langzeitfolgen (z. B. chronischem Nierenversagen, Amputationen, Hörverlust und psychischen Störungen) und einer verminderten Lebensqualität

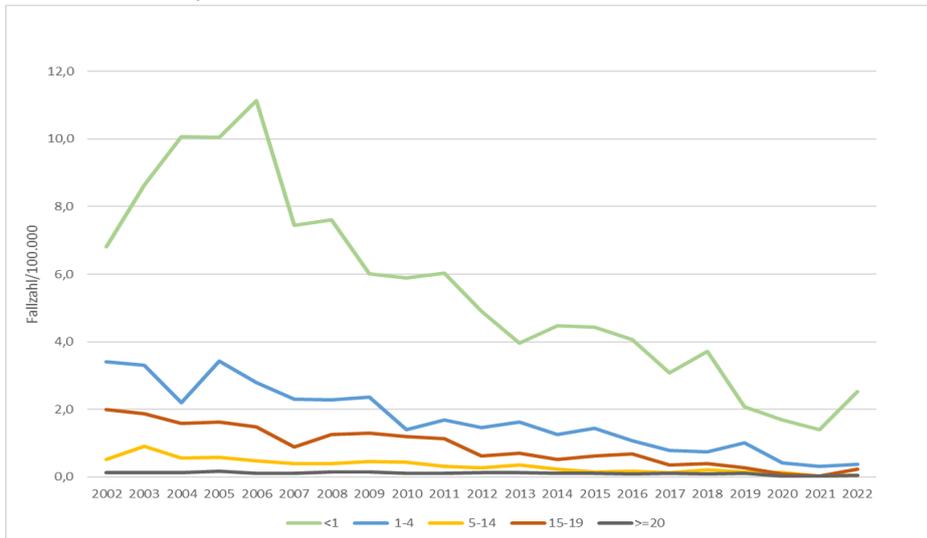


Abbildung 2: Inzidenz invasiver MenB-Erkrankungen je Altersgruppe

Tabelle 3: Inzidenz invasiver MenB-Erkrankungen je Altersgruppe und Jahr

Men-B-Erkrankungen Altersgruppe (Jahren)	2015 N/Inzidenz	2016 N/Inzidenz	2017 N/Inzidenz	2018 N/Inzidenz	2019 N/Inzidenz
<1	33/4,43	32/4,06	24/3,07	29/3,71	16/2,06
1-4	41/1,43	32/1,08	24/0,78	23/0,73	32/1,00
5-14	11/0,15	12/0,16	9/0,12	16/0,22	11/0,15
15-19	26/0,62	28/0,67	14/0,34	16/0,40	11/0,28
≥20	67/0,10	56/0,08	67/0,10	55/0,08	69/0,10
Gesamt	178/0,22	160/0,19	138/0,17	139/0,17	139/0,17

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: MenB-Erkrankungen bei Jugendlichen sind sehr selten. Die Verhinderung hat jedoch aufgrund der schweren Symptomatik und der möglichen Folgeschäden eine hohe individuelle Relevanz.

- Direkter Schutz:
 - VE gegen IME-B
 - Jugendliche: VE: 89% (0-99), 1 Fall-Kontroll-Studie
 - Schwere IME-B (P-ITS, Tod, oder Langzeitfolgen): keine Daten
 - <18-Jährige (einschl. Säuglinge und Kleinkinder): VE: 69% (48-92), Metaanalyse aus 2 Studien (1 Fall-Kontroll-, 1 Kohortenstudie)
 - VE gegen IME (alle Serogruppen)
 - Jugendliche: keine Daten
 - <18-Jährige (einschl. Säuglinge und Kleinkinder): VE 78% (47-91), 1 Fall-Kontroll-Studie
 - Modellierung:
 - NNV zur Verhinderung einer MenB-Erkrankung:
 - in den vorhandenen Modellen nicht berechnet
 - hängt auch sehr von der Schutzdauer der Impfung ab
 - Bei Säuglingen ca. 12.000 (Inputparameter für das Modell: 2009-2012 → seitdem deutlicher Rückgang der Inzidenz)
 - IME Inzidenz bei Jugendlichen ca. 7-fach geringer
 - Modellierung eines langfristigen Impfprogramms zeigt bei routinemäßiger Impfung von Jugendlichen nach 50 Jahren einen jährlichen Rückgang von 37,9 % der MenB-Fälle im Vergleich zu keiner Impfung (CAVE: Annahme von 30%-iger VE auf Trägertum)
- Indirekter Schutz:
 - Kein Effekt auf das Trägertum: RR 1,03 (0,86-1,24), Metaanalyse aus 4 Studien, jugendliche ProbandInnen
 - VE gegen Gonokokken:
 - ≥2 Impfstoffdosen: 37% (24-48), 2 Fall-Kontroll-Studien
 - ≥1 Impfstoffdosis: 34% (23-43), 3 Studien (2 Fall-Kontroll-, 1 Kohortenstudie)

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die MenB-Impfung zeigt voraussichtlich auch bei Jugendlichen eine hohe Effektivität in der Verhinderung von MenB-Erkrankungen, aber keinen Gemeinschaftsschutz aufgrund fehlender Effekte auf das Trägertum.

Kontrollierte Studien:

- Schwere lokale Schmerzen:
 - Bexsero:
 - RR 6,07 (95% KI 3,33-11,06), 3 RCTs; die Kontrollgruppe erhielt einen anderen Impfstoff (gilt auch für die folgenden Endpunkte)
 - Punktschätzer ist nach 1. Dosis deutlich größer (8,57 [3,42-21,50]) als nach der 2. Dosis (4,59 [2,23-9,45])
 - Trumenba:
 - RR 12,31 (95% KI 7,32-20,7), 4 RCTs; die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo, einen anderen Impfstoff oder beides (gilt auch für die folgenden Endpunkte)
 - Punktschätzer nach 1. Dosis deutlich geringer (7,45 [3,85-14,42]) als nach 2. (22,63 [8,84-57,94]) und 3. Dosis (18,95 [8,94-40,14])
- Fieber >39°C:
 - Bexsero (Fieber ≥38°C):
 - RR 1,35 (95% KI 0,71-2,57), 4 RCTs
 - Keine differenzierten Daten zu dem definierten Endpunkt Fieber >39°C
 - Risiko für Fieber nach 2. Dosis (3,20 [1,24-8,25]) erhöht, nicht nach der 1. Dosis (0,68 [0,30-1,58])
 - Trumenba (Fieber ≥39°C):
 - RR 1,28 (95% KI 0,81-2,01), 4 RCTs
- Schweres Erbrechen: keine Ereignisse berichtet
- Schwere Kopfschmerzen:
 - Bexsero:
 - RR 1,71 (95% KI 0,84-3,51), 3 RCTs
 - Kein Unterschied nach 1. und 2. Dosis
 - Trumenba:
 - RR 1,94 (95% KI 1,26-2,97), 4 RCTs
 - Nach 1. Dosis am höchsten. Nach 2. und 3. Dosis kein Unterschied zur Vergleichsgruppe
- Schwerwiegende Krampfanfälle:
 - Bexsero: keine Daten
 - Trumenba:
 - RR 0,31 (95% KI 0,04-2,53), 2 RCTs
- Kawasaki-Syndrom, Juvenile Arthritis, GBS, ADEM: keine Daten
- SAEs:
 - Bexsero:
 - RR 1,54 (95% KI 1,05-2,25), 4 RCTs
 - Impfstoffbezogene Ereignisse: Atemnot, Tremor, Thyreoditis
 - Trumenba:
 - RR 0,90 (95% KI 0,69-1,16), 6 RCTs
 - Impfstoffbezogene Ereignisse: Neutropenie, anaphylaktische Reaktion

Post-Marketing Surveillance:

- Bexsero:
 - Daten aus USA, Australien (>1 Mio. Impfstoffdosen)
 - Keine Häufungen von SAEs oder AESIs
- Trumenba:
 - Daten aus USA, Italien (>3 Mio. Impfstoffdosen)
 - Keine Häufungen von SAEs oder unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die MenB Impfung zeigt eine hohe Reaktogenität. Besorgniserregende Sicherheitssignale sind jedoch nicht aufgetreten.

Vertrauen in die Evidenz kritischer Endpunkte

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Endpunkt	Impfstoff	Relativer Effekt	Absoluter Effekt mit Impfung	Inzidenz in D/ Absoluter Effekt ohne Impfung	Number needed to vaccinate (NNV)/ number needed to harm (NNH)	GRADE
IME-B	Bexsero	VE 89% (0-99)	0,05/100.000 (0,005 bis 0,49)	0,46/100.000	243.902 (219.780-NE)	⊕⊕○○ Gering
Schwere IME-B (PICO, Folgeschäden oder Tod)	Bexsero, Trumenba	Keine Daten				
Schwere lokale Schmerzen	Bexsero	RR 6,07 (95% KI 3,33-11,06)	8.893 pro 100.000 (4.878-16.203)	1.465 pro 100.000	13 (7-29)	⊕⊕⊕○ Moderat
	Trumenba	RR 12,31 (95% KI 7,32-20,7)	4.473 pro 100.000 (2.660-7.522)	363 pro 100.000	24 (14-43)	⊕⊕⊕○ Moderat
Fieber >39°C	Bexsero	RR 1,35 (95% KI 0,71-2,57)	2.140 pro 100.000 (1.125-4.073)	1.585 pro 100.000	180 (40-NE)	⊕○○○ Sehr gering
	Trumenba	RR 1,28 (95% KI 0,81-2,01)	406 pro 100.000 (257-637)	317 pro 100.000	1124 (313-NE)	⊕⊕○○ Gering
Schwere Kopfschmerzen	Bexsero	RR 1,71 (95% KI 0,84-3,51)	2.001 pro 100.000 (983-4.107)	1.170 pro 100.000	120 (34-NE)	⊕⊕○○ Gering
	Trumenba	RR 1,94 (95% KI 1,26-2,97)	1.527 pro 100.000 (991-2.337)	786 pro 100.000	135 (65-488)	⊕⊕⊕○ Moderat
Krampfanfälle	Bexsero	Keine Daten				
	Trumenba	RR 0,31 (95% KI 0,04-2,53)	22 pro 100.000 (3-182)	71 pro 100.000	NE (901-NE)	⊕⊕○○ Gering
SAE	Bexsero	RR 1,54 (95% KI 1,05-2,25)	2.920 pro 100.000 (1.991-4.266)	1.896 pro 100.000	98 (42-1053)	⊕⊕⊕⊕ Hoch
	Trumenba	RR 0,90 (95% KI 0,69-1,16)	1.735 pro 100.000 (1.331-2.237)	1.928 pro 100.000	NE (324-NE)	⊕⊕⊕○ Moderat

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der MenB-Impfung werden als bedingt verlässlich eingeschätzt. Änderungen in der Datenlage sind möglich, werden die derzeitige Gesamteinschätzung aber voraussichtlich nicht stark beeinflussen.

Wertung der MenB-Impfung von Sorgeberechtigten und Ärzt:innen

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Eltern bzw. Sorgeberechtigte und Jugendliche sind in Deutschland wenig über die Schwere und mögliche Folgen von IME informiert
 - Befragungsdaten aus Deutschland von Eltern von Jugendlichen liegen nicht vor; 38% der befragten Eltern von Kleinkindern sind jedoch besorgt, dass ihr Kind/ihre Kinder an einer Meningokokken-Infektion erkranken könnten
 - US-amerikanische Befragungsdaten zeigen:
 - Die Impfentscheidung von Jugendlichen wird primär von ihren Eltern getroffen
 - 41% der Eltern von Jugendlichen hatten schon mal von MenB-Impfungen gehört
 - Die generelle MenB-Impfbereitschaft von Eltern von Jugendlichen war mit 89,6% [95% KI: 64,2-73,0] hoch
 - Die Impfung wird von einem Großteil der Eltern (>87%) als sicher und wirksam eingeschätzt
 - Als hinderliche Faktoren wurden am häufigsten Bedenken über Nebenwirkungen (19%) und fehlende Notwendigkeit aufgrund der Seltenheit einer MenB-Erkrankung (7%) genannt
 - Jugendliche, die eine HPV-Impfung erhalten hatten, wurden auch eher gegen MenB geimpft (aOR 1,74 [95% KI 1,29-2,35])
 - Knapp 60% der Befragten aus Deutschland waren sich darüber bewusst, dass verschiedene Serogruppen eine invasive Meningokokken-Erkrankung auslösen und dass es dafür wiederum verschiedene Impfungen gibt
- Fast alle Eltern (98%) lassen sich für eine Impfentscheidung ihrer Kinder (altersunabhängig) von ihrer Kinderärztin/ ihrem Kinderarzt aufklären

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Bei umfassender Aufklärung über die Schwere und mögliche Folgen der Erkrankung ist von einer eher positiven Bewertung der MenB-Impfung durch Eltern bzw. Sorgeberechtigte und Jugendliche auszugehen.

Nutzen/Risiko Abwägung zur Erreichung der Impfziele

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Direkte Effekte:
 - Die erzielbaren erwünschten Effekte sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung moderat groß
 - Die Reaktogenität ist hoch, besorgniserregende Sicherheitssignale sind nicht bekannt. Die Impfung wird daher als sicher eingeschätzt.
- Indirekte Effekte:
 - keine Effekte auf Trägertum erwartbar
 - moderater Effekt in der Verhinderung symptomatischer Gonokokken-Infektionen
 - Negative Auswirkungen auf das Gesundheitsverhalten sind durch eine MenB-Impfempfehlung bei Jugendlichen nicht zu erwarten

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine MenB-Impfung bei Jugendlichen kann die individuelle Krankheitslast von MenB-Erkrankungen und der ggfs. daraus resultierenden Folgen, wie z. B. Hospitalisierung, schwere Komplikationen und dauerhafte Behinderung, reduzieren. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung können durch eine allgemeine MenB-Impfempfehlung voraussichtlich nur wenige Fälle verhindert werden. Negative Effekte einer allgemeinen Impfempfehlung, wie z. B. Altersverschiebung der Erkrankung und schwerwiegende Impfreaktionen, sind nicht zu erwarten, können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Ressourcen-Effizienz einer allgemeinen MenB-Impfempfehlung

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Epidemiologie:
 - Durch die Impfung von Jugendlichen kann die MenB-Krankheitslast in Deutschland etwas reduziert werden. Effizienter ist die Impfung von Säuglingen und Kleinkindern.
- Benötigte Ressourcen:
 - Eine mittels Modellierung ermittelte NNV liegt nicht vor
 - Anhand der Daten zur Impfstoffwirksamkeit und Inzidenz in den Jahren 2015-2019 lässt sich eine NNV von 243.902 (95% KI 219.780-NE) schätzen
 - Da nach dem Jugendalter kein weiterer Inzidenzspitzen zu beobachten ist, sind regelmäßige Auffrischimpfungen voraussichtlich nicht notwendig
 - Die Kosten einer Impfstoffdosis Bexsero betragen derzeit 86,50 € je Dosis exkl. MwSt, die Kosten einer Impfstoffdosis Trumenba 82,53 € je Dosis exkl. MwSt
- Cost-effectiveness:
 - Eine Modellierung zur Kosten-Nutzen-Berechnung einer MenB-Jugendimpfung liegt ausschließlich mit einer Annahme einer Schutzwirkung gegen das Trägertum vor.
 - Bei Säuglingen beliefen sich die ermittelten Kosten je gewonnenem qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY) aus gesellschaftlicher Sicht auf etwa 189.000 € (bei abnehmender Inzidenz steigen die Kosten). Die Inzidenz bei Jugendlichen ist in etwa 7-fach geringer).

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Kosten einer Standardimpfempfehlung gegen Meningokokken der Serogruppe B sind hoch. Am effizientesten ist eine Einführung der Impfung im Säuglingsalter.

Ethische Aspekte

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Verteilung von Nutzen und Risiken der Impfung in der Bevölkerung:**
 - Jugendliche sind nach den Säuglingen und Kleinkindern am häufigsten von MenB-Erkrankungen betroffen
 - Da die Impfung keinen Effekt auf das Trägertum zeigt, ist durch die Impfung kein indirekter Effekt für andere Altersgruppen zu erwarten
 - Eine Serogruppen-Verschiebung kann nicht ausgeschlossen werden; die Notwendigkeit einer ACWY-Impfung in der Altersgruppe wird evaluiert
- **Zugänglichkeit:**
 - Eine MenB-Impfung wird bereits von vielen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland teilweise oder vollständig übernommen
 - Dadurch entsteht für Familien, deren Krankenkassen die Leistung nicht übernehmen, ein Ungleichgewicht
 - In Anbetracht der Kosten der Impfung (86,50 bzw. 82,53 € je Dosis exkl. MwSt, zzgl. Impfgebühr der Praxen) kann durch eine Aufnahme der Impfung in die SI-RL ein gerechterer Zugang ermöglicht werden

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung mit Kostenübernahme würde eine Chancengleichheit in Bezug auf die Zugänglichkeit zur MenB-Impfung erhöhen.

Akzeptanz einer allgemeinen MenB-Impfempfehlung von relevanten Stakeholdern

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Sorgeberechtigte:**
 - Ein Großteil der Eltern von Jugendlichen steht der MenB-Impfung positiv gegenüber
 - Als hinderliche Faktoren sehen sie die Seltenheit von MenB-Erkrankungen und das mögliche Risiko von Nebenwirkungen
- **Ärztenschaft:**
 - Es wird von einer hohen Akzeptanz in der Ärzteschaft ausgegangen.
 - Die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin hat sich bereits 2013 (zur Zulassung von Bexsero) und wiederholt 2019 (zur Zulassung von Trumenba) unter Berücksichtigung der Zielsetzung eines individuellen Impfschutzes für eine MenB-Impfung ausgesprochen
- **Kostenträger:**
 - Einige der gesetzlichen Krankenkassen erstattet die Impfung bereits auch für Jugendliche

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung von Jugendlichen wird voraussichtlich von Sorgeberechtigten, der Ärzteschaft und den Kostenträgern bedingt gut akzeptiert.

Umsetzbarkeit einer allgemeinen MenB-Impfempfehlung

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung ist prinzipiell in den Impfkalender integrierbar
- Eine prophylaktische Anwendung von Paracetamol zur Verminderung von hohem Fieber ist bei Jugendlichen nicht notwendig
- Durch eine Impfempfehlung bzw. Inanspruchnahme der Empfehlung werden weitere Impftermine nötig, die Zielgruppe ist nicht einfach zu erreichen
- Monitoring: über KV-Impfsurveillance
- Verfügbarkeit:
 - Information des Herstellers: Für den Fall einer MenB-Impfempfehlung Ende dieses Jahres/ Anfang 2024 wird für das kommende Jahr ausreichend Impfstoff für Deutschland allokiert sein (inkl. eines möglichen catch-ups bis 18 Jahre).

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine MenB-Impfempfehlung für Jugendliche ist wie alle Impfungen in dieser Altersgruppe in der Umsetzung eine Herausforderung.

12. Zusätzliche Referenzen

1. Mentzer D, Oberle DF, and Keller-Stanislawski B, *Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: Report from postmarketing surveillance, Germany, 2013 to 2016*. Eurosurveillance, 2018. **23**(17): p. 17-00468.
2. G.C, H., et al., *Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program*. Vaccine, 2021. **39**(24): p. 3296-3303.
3. Stefanizzi P, et al., *Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014-19*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2022. **18**(1): p. 1-6.
4. Perez-Vilar S, et al., *Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (Bexsero), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015-2018*. Vaccine, 2022. **40**(2): p. 247-254.
5. Marshall HS, et al., *Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia*. Vaccine, 2020. **38**(37): p. 5914-5922.
6. J, D., et al., *Safety Surveillance of Bivalent Meningococcal Group B Vaccine, Vaccine Adverse Event Reporting System, 2014-2018*. Open Forum Infectious Diseases, 2020. **7**(12): p. ofaa516.
7. Fiorito TM, et al., *Adverse Events Following Vaccination with Bivalent rLP2086 (Trumenba): An Observational, Longitudinal Study during a College Outbreak and a Systematic Review*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2018. **37**(1): p. e13-e19.
8. P, S., et al., *Safety profile of MenB-FHBp vaccine among adolescents: data from surveillance of Adverse Events Following Immunization in Puglia (Italy), 2018-2020*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2022. **18**(1): p. 2041359.
9. Prymula, R., et al., *A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I)*. Hum Vaccin Immunother, 2014. **10**(7): p. 1993-2004.