

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

# Empfehlung zur Standardimpfung von Säuglingen gegen Meningokokken der Serogruppe B

Zum Zeitpunkt der letzten Stellungnahme der STIKO zur Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B (MenB) fehlten verschiedene Daten für eine evidenzbasierte Entscheidung, ob die MenB-Impfung als Standardimpfung für alle Säuglinge und Kleinkinder empfohlen werden soll. So fehlten Daten zur Sicherheit der MenB-Impfstoffe nach breiter Anwendung, zur Impfeffektivität nach abgeschlossener Grundimmunisierung, zur Identität der MenB-Stämme, die trotz Impfung eine invasive Erkrankung verursachen (Stammabdeckung), zur Schutzdauer der Impfung sowie zum Effekt der Impfung auf das Trägertum. Zwischenzeitlich sind zu diesen offenen Punkten weitere wissenschaftliche Ergebnisse veröffentlicht worden.

Invasive MenB-Erkrankungen treten in Deutschland am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern < 5 Jahre auf. Im Mittel erkrankten in den letzten 5 Jahren vor der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie (2015–2019) jährlich etwa 3,5 pro 100.000 Säuglinge und 1,0 pro 100.000 Kleinkinder (Alter 1–4 Jahre). Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 14–19 Jahren gibt es einen weiteren, jedoch deutlich niedrigeren Erkrankungsgipfel mit etwa 0,5 Fällen pro 100.000. Bei Kindern im Alter von 5–14 Jahren sowie bei ≥ 20-Jährigen sind die Inzidenzen nach wie vor deutlich geringer (0,16 bzw. 0,09 pro 100.000) als bei Säuglingen und Kleinkindern bis 4 Jahre. Während der COVID-19-Pandemie war ein Rückgang der Fallzahlen in allen Altersgruppen zu beobachten. Nach Einstellung der kontaktbeschränkenden Maßnahmen im Herbst 2022 stiegen die Fallzahlen wieder an.

Die invasive MenB-Erkrankung ist sehr selten, verläuft aber in vielen Fällen äußerst schwer und hat eine Letalität von ca. 8 %. Überlebende leiden häufig an Langzeitfolgen (z. B. Hydrozephalus, Hörverlust, Epilepsie, psychische Störungen, chronisches Nie-

renversagen, Amputationen) und insgesamt an einer verminderten Lebensqualität.

Eine MenB-Impfung zeigte in populationsbasierten Kohorten- und Fall-Kontrollstudien eine hohe Wirksamkeit in der Verhinderung von invasiven MenB-Erkrankungen. Ein Effekt auf das Trägertum konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Nach Einschätzung der Ständigen Impfkommission (STIKO) bietet eine MenB-Impfung daher einen guten individuellen Schutz, wohingegen Populationseffekte nicht erzielt werden können. Modellierungsstudien ergaben, dass der größte Effekt auf die Reduzierung von invasiven MenB-Erkrankungen in Deutschland durch eine Impfung im Säuglingsalter erreicht werden kann. In der Europäischen Union (EU) ist der Impfstoff 4CMenB (Bexsero) ab einem Alter von 2 Monaten zugelassen. Der Impfstoff hat eine hohe Reaktogenität; insbesondere Fieber tritt nach der Impfung häufig auf. Besorgniserregende Sicherheitssignale sind in nationalen und internationalen Post-Marketing-Analysen nicht beobachtet worden.

Die STIKO erweitert nunmehr ihre bestehende Empfehlung zur **MenB-Indikationsimpfung** für Menschen mit spezifischen Grundkrankheiten, beruflich gefährdete Personen sowie Reisende in Hochendemiegebiete um eine Empfehlung zur **MenB-Standardimpfung** für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von < 5 Jahren. Ziel dieser neuen Impfempfehlung ist die Reduktion der Morbidität invasiver MenB-Erkrankungen und der resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod bei Säuglingen und Kleinkindern. Aufgrund des potenziell schweren klinischen Verlaufs, möglichen Folgeschäden und der hohen Letalität hat die Reduktion invasiver MenB-Erkrankungen trotz deren Seltenheit eine hohe Bedeutung für die Bevölkerung. Daher ist bei den Eltern bzw. Sorgeberechtigten der zu impfenden Säuglinge und Kleinkinder sowie Ärztinnen

und Ärzten von einer hohen Akzeptanz der neuen Impfpfählung auszugehen.

## Standardimpfung für Säuglinge und Kleinkinder

Die STIKO empfiehlt eine Standardimpfung für Säuglinge und Kleinkinder gegen Meningokokken der Serogruppe B. Der für diese Altersgruppe verfügbare MenB-Impfstoff 4CMenB (Bexsero) soll in einem 2+1-Schema verabreicht werden. 4CMenB (Bexsero) ist ab dem Alter von 2 Monaten zugelassen.

MenB-Erkrankungen treten bereits in den ersten Lebensmonaten gehäuft auf. Daher soll mit der 2+1-Impfserie zum frühestmöglichen Zeitpunkt im 1. Lebensjahr begonnen werden und die Impfungen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten erfolgen. Nachholimpfungen sollen spätestens bis zum 5. Geburtstag verabreicht werden. Im Alter von 12–23 Monaten besteht die Impfserie gemäß Fachinformation aus 2 Impfstoffdosen in einem Mindestabstand von 2 Monaten und einer 3. Impfstoffdosis 12–23 Monate nach der 2. Impfstoffdosis. Ab dem Alter von 2 Jahren ( $\geq 24$  Monate) besteht die Impfserie gemäß Fachinformation aus 2 Impfstoffdosen, die in einem Mindestabstand von 1 Monat verabreicht werden sollen. Eine Änderung des Impfschemas für Frühgeborene wird von der STIKO nicht empfohlen.

Zur Vermeidung von Fieber oder Schmerzen nach der MenB-Impfung wird, insbesondere bei Koadministration, eine **prophylaktische Paracetamol-Gabe** empfohlen, die zeitgleich mit der Impfung oder kurz danach begonnen wird (s. Tab. 1). Die **Paraceta-**

**mol-Dosierung muss an das Gewicht und das Alter des Kindes** angepasst werden. Unabhängig von den Symptomen wird die Prophylaxe über 24 Stunden weitergeführt. Treten trotz Paracetamol-Prophylaxe hohes Fieber oder starke Schmerzen auf, können innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung weitere **therapeutische Paracetamol-Gaben** in der alters- und gewichtsabhängigen Maximaldosierung verabreicht werden. **Eine über 48 Stunden hinausgehende Paracetamol-Anwendung soll nur nach ärztlicher Anordnung erfolgen.** Bei länger anhaltendem Fieber oder einer Verschlechterung des klinischen Zustandes des Kindes sollte eine Ärztin/ein Arzt aufgesucht werden (Cave: Koinzidenz mit anderen Fieberursachen). Bei Nachholimpfungen ab dem Alter von 2 Jahren ist eine prophylaktische Paracetamol-Gabe nicht mehr erforderlich.

Die STIKO empfiehlt auch bei **Frühgeborenen**, die zum Zeitpunkt der Impfung ein Körpergewicht (KG) von  $< 3$  kg haben, eine prophylaktische Paracetamol-Gabe als Saft. Jene Frühgeborene sollen **off-label** gemäß Kinderformularium 10–15 mg/kg KG Paracetamol je Gabe erhalten (maximale Tagesdosis von 45 mg/kg KG).

Die MenB-Impfungen können bei den routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter (z. B. frühe U4 und späte U6) vorgenommen werden. Um einen möglichst frühen Immunschutz zu erreichen und die Anzahl der Impftermine zu verringern, empfiehlt die STIKO die Koadministration von bis zu 3 Injektionsimpfstoffen (1. und 2. Impfstoffdosis 4CMenB (Bexsero) in Kombination mit 6-fach-Impfstoff [DTaP-IPV-Hib-HepB], Pneumokokken-Konju-

ergänzt am  
16. April 2024

ergänzt am  
16. April 2024

geändert am  
16. April 2024

Gewicht des Säuglings bei Impfung	1. Gabe	2. Gabe	3. Gabe	Maximale Tagesdosis
	<b>Paracetamol-Zäpfchen (75 mg)</b>			
$\geq 3$ bis $< 4$ kg	75 mg (1 Zäpfchen) bei Impfung	75 mg (1 Zäpfchen) 8–12 h nach 1. Gabe	–	150 mg
$\geq 4$ kg	75 mg (1 Zäpfchen) bei Impfung	75 mg (1 Zäpfchen) 6–8 h nach 1. Gabe	75 mg (1 Zäpfchen) 6–8 h nach 2. Gabe	225 mg
<b>Paracetamol-Saft (40 mg/ml)</b>				
$\geq 3$ bis $< 4$ kg	1,0 ml (40 mg) bei Impfung	1,0 ml (40 mg) 8–12 h nach 1. Gabe	1,0 ml (40 mg) 8–12 h nach 2. Gabe	160 mg
$\geq 4$ kg	1,5 ml (60 mg) bei Impfung	1,5 ml (60 mg) 6–8 h nach 1. Gabe	1,5 ml (60 mg) 6–8 h nach 2. Gabe	240 mg

Tab. 1 | Paracetamol-Prophylaxe für Säuglinge bei Administration des MenB-Impfstoffs 4CMenB (Bexsero)

gat-Impfung [PCV13 oder PCV15] und Rotavirus-Schluckimpfung; 3. Impfstoffdosis 4CMenB (Bexsero) in Kombination mit MenC-Konjugat-Impfstoff [MCV]). Dabei sollen die Injektionen wie üblich beidseits in den Musculus vastus lateralis (anterolateraler Oberschenkelmuskel) gegeben werden. Der Abstand zwischen 2 Injektionen auf der gleichen Seite soll mindestens 2 cm betragen. Eine Injektion in den Musculus deltoideus ist bei Säuglingen nicht empfohlen und eine Injektion in die Musculi glutei wird generell nicht empfohlen. Für die Nachholimpfungen kann jeder Praxiskontakt genutzt werden, gut geeignet sind die routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen U7, U7a und U8.

### **Kinder im Alter $\geq 5$ Jahre, Jugendliche und Erwachsene**

Für die Altersgruppe mit dem zweithöchsten Erkrankungsgipfel (14–19-Jährige) wurde die vorlie-

gende Evidenz, einschließlich der Epidemiologie, Modellierungsergebnisse und Aspekte zur Akzeptanz und Umsetzbarkeit ebenfalls ausführlich evaluiert. Nach umfassender Beratung spricht die STIKO zum jetzigen Zeitpunkt für Jugendliche und junge Erwachsene keine allgemeine MenB-Impfempfehlung aus.

Auch für die weiteren Altersgruppen (5–14-Jährige und  $\geq 20$ -Jährige) empfiehlt die STIKO keine allgemeine MenB-Impfung, da in diesen Altersgruppen die Inzidenz invasiver MenB-Fälle noch geringer ist.

Die STIKO wird ihre Impfempfehlung unter Berücksichtigung der Epidemiologie und von Daten aus Post-Marketing-Studien regelmäßig evaluieren und bei Bedarf anpassen.

**Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene; 2024**

Impfung	Alter in Wochen							Alter in Monaten							Alter in Jahren								
	6	2	3	4	5-10	11 <sup>a</sup>	12	13-14	15	16-23	U5	U6	U7	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60		
		U4												U7a/U8	U9	U10	U11/J1	J2					
Rotaviren		G1 <sup>a</sup>	G2	(G3)																			
Tetanus <sup>b</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>									A1		A2				A <sup>f</sup>		
Diphtherie <sup>b</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>									A1		A2				A <sup>f</sup>		
Pertussis <sup>b</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>									A1		A2				A3 <sup>f</sup>		
Hib <sup>b</sup> – <i>H. influenzae</i> Typ b		G1		G2		G3 <sup>d</sup>																	
Poliomyelitis <sup>b</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>											A1						
Hepatitis B <sup>b</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>																	
Pneumokokken <sup>b</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>																S	
Meningokokken B <sup>c</sup>		G1		G2		G3 <sup>d</sup>																	
Meningokokken C							G1																
Masern						G1		G2														S <sup>g</sup>	
Mumps, Röteln						G1		G2															
Varizellen						G1		G2															
HPV – Humane Papillomviren																G1 <sup>e</sup>	G2 <sup>e</sup>				G1 <sup>i</sup>	G2 <sup>i</sup>	
Herpes zoster																							
Influenza																						S (jährlich) <sup>k</sup>	
COVID-19																						G1 <sup>h</sup> , G2 <sup>h</sup> , G3 <sup>h</sup>	S (jährlich) <sup>k</sup>

**Empfohlener Impfzeitpunkt**

- a Nachholimpfzeitraum für Grund- bzw. Erstimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. für Komplettierung einer unvollständigen Impfserie
- b
- c
- d
- e
- f
- g
- h
- i
- j
- k
- \*

Erste Impfstoffdosis bereits ab dem Alter von 6 Wochen, je nach verwendetem Impfstoff 2 bzw. 3 Impfstoffdosen im Abstand von mind. 4 Wochen  
 Frühgeborene: zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Impfstoffdosen; Säuglinge (inkl. Frühgeborene) werden mit PCV13 oder PCV15 geimpft  
 Gemäß Fachinformation besteht die Impfserie im Alter von 2–23 Monaten aus 3 Impfstoffdosen, ab dem Alter von 24 Monaten aus 2 Impfstoffdosen  
 Mindestabstand zur vorangegangenen Impfstoffdosis: 6 Monate  
 Zwei Impfstoffdosen im Abstand von mind. 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter  $\geq 15$  Jahre oder bei einem Impfabstand von  $< 5$  Monaten zwischen 1. und 2. Impfstoffdosis ist eine 3. Impfstoffdosis erforderlich  
 Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Nächste fällige Td-Impfung einmalig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung  
 Eine Impfstoffdosis eines MMR-Impfstoffs für alle nach 1970 geborenen Personen  $\geq 18$  Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit  
 Mindestimpfabstand zwischen G1 und G2  $\geq 4-12$  Wochen, und zwischen G2 und G3  $\geq 6$  Monate  
 Impfung mit PCV20  
 Zwei Impfstoffdosen des adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoffs im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten  
 jährliche Impfung im Herbst  
 Impfungen können auf mehrere Impftermine verteilt werden. MMR und V können am selben Termin oder in 4-wöchigem Abstand gegeben werden

Erläuterungen  
 G Grundimmunisierung (in bis zu 3 Teilimpfungen G1–G3)  
 A Auffrischimpfung  
 S Standardimpfung

# Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung zur Standardimpfung von Säuglingen gegen Meningokokken der Serogruppe B

## Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	7	13. Implementierung einer MenB-Standardimpfung.....	24
2. Erreger, Krankheitsbild und Folgen der Meningokokken-Erkrankung.....	8	13.1. Dosierung und Impfschemata.....	24
3. Epidemiologie der invasiven Meningokokken-Erkrankung der Serogruppe B in Deutschland.....	9	13.2. Koadministration mit anderen Impfstoffen.....	25
4. Impfziel und öffentliches Interesse.....	11	13.3. Prophylaktische Anwendung von Paracetamol.....	25
5. Impfstoffe.....	11	14. Evaluation der Impfeempfehlung.....	26
6. Stammbabdeckung.....	12	14.1. Monitoring der Epidemiologie.....	26
7. Methodik des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbP (Trumenba) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen.....	13	14.2. Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	26
7.1. Systematische Literatursuche.....	13	14.3. Impfquotenmonitoring.....	26
7.2. Datenextraktion und -Bewertung.....	13	15. Fazit und Impfeempfehlung.....	26
7.3. Datensynthese.....	14	Literatur.....	29
7.4. Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz.....	14		
8. Wirksamkeit von 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbP (Trumenba) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen.....	15		
8.1. Wirksamkeit der MenB-Impfstoffe gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen und daraus resultierende Hospitalisierungen, schwere Komplikationen, Behinderungen und Tod..	15		
8.1.1. Serogruppe B.....	15		
8.1.2. Weitere Serogruppen.....	16		
8.2. Schutzdauer der MenB-Impfstoffe.....	17		
8.3. Wirksamkeit der MenB-Impfstoffe gegen das Meningokokken-Trägertum.....	17		
9. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbP (Trumenba) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen.....	18		
10. Modellierung verschiedener Impfstrategien.....	21		
11. Akzeptanz der MenB-Impfung in der Bevölkerung und der Ärzteschaft.....	23		
12. Ethische Erwägungen.....	24		

## 1. Hintergrund

Zum Schutz vor invasiven Infektionen mit MenB sind in Europa aktuell 2 Impfstoffe zugelassen. Es handelt sich dabei um 4CMenB (Bexsero; GSK), der 2013 zugelassen wurde und ab dem Alter von  $\geq 2$  Monaten verwendet werden kann, sowie um MenB-fHbP (Trumenba; Pfizer), der 2017 zugelassen wurde und ab dem Alter von  $\geq 10$  Jahren verwendet werden kann. Seit 2015 empfiehlt die STIKO die MenB-Impfung für gefährdete Personen mit einem erhöhten Risiko für invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME; z. B. Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz), für Laborpersonal beim gezielten Arbeiten mit *Neisseria (N.) meningitidis*, für Reisende in Länder mit epidemischem Vorkommen von Meningokokken und für Haushaltskontakte von Patienten und Patientinnen mit einer IME durch die Serogruppe B.<sup>1</sup> Die STIKO hat seit 2014 fortlaufend die Evidenz für eine generelle MenB-Impfeempfehlung für Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche aufgearbeitet. Zum Jahres-

beginn 2018 hat sie letztmalig eine aktualisierte Stellungnahme zur Bewertung der MenB-Impfung publiziert.<sup>2</sup> Darin stellte sie fest, dass vor dem Hintergrund der niedrigen und weiterhin zurückgehenden MenB-Krankheitslast noch wichtige Daten für die Entscheidung fehlen, ob die MenB-Impfung als Standardimpfung für alle Kinder und Jugendliche empfohlen werden soll. Neben den Sicherheitsdaten der Impfstoffe nach breiter Anwendung fehlten für eine abschließende Entscheidung noch Daten zur (i) Impfeffektivität nach abgeschlossener Grundimmunisierung, zur (ii) Identität und Charakterisierung der MenB-Stämme, die trotz Impfung eine invasive Erkrankung verursachen, zur (iii) Schutzdauer der Impfung und zum (iv) Effekt der Impfung auf das Trägertum. Inzwischen liegen weitere Daten vor, so dass die STIKO auf der Grundlage der seit 2011 implementierten Methodik für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen die Neubewertung einer möglichen Standard-Impfeempfehlung zum Schutz vor MenB vornehmen konnte.

In mehreren Ländern Europas (Vereinigtes Königreich [UK], Irland, Portugal, Tschechien, Litauen, Malta, Italien, Andorra, Österreich, Frankreich, Spanien) wird inzwischen eine generelle MenB-Impfung für Säuglinge empfohlen.<sup>3</sup>

## 2. Erreger, Krankheitsbild und Folgen der Meningokokken-Erkrankung

Meningokokken (Speziesname *N. meningitidis*) sind gramnegative Diplokokken. Menschen sind der einzig bekannte Wirt. Basierend auf den Kapselpolysacchariden unterscheidet man 12 Serogruppen.<sup>4</sup> Unter den Serogruppen, die in Deutschland für invasive Erkrankungen verantwortlich sind, dominiert die Serogruppe B. Auf Basis der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) erreichte die Serogruppe B im Zeitraum von 2015–2019 einen Anteil von 62 % an allen invasiven Erkrankungen durch bekapselte Meningokokken. Im Unterschied dazu machen die Serogruppen C (16 %), Y (13 %) und W (9 %) einen deutlich geringeren Anteil aus. Meningokokken werden durch Tröpfchen z. B. beim Husten oder Niesen auf andere Personen übertragen. Screenings ergaben bei ca. 10 % der gesunden Bevölkerung eine Meningokokken-Besiedlung der

Schleimhäute im Nasen-Rachenraum.<sup>5</sup> Das Trägertum ist altersspezifisch unterschiedlich. Nach Ergebnissen eines systematischen Reviews ist es im Säuglingsalter am geringsten (4,5 %), erreicht im jugendlichen Alter ein Maximum (bei 19-Jährigen: 23,7 %) und reduziert sich im Erwachsenenalter wieder (bei 50-Jährigen: 7,8 %).<sup>6</sup> Meningokokken werden durch die Träger und Trägerinnen weiterverbreitet. Die Besiedlung mit Meningokokken führt nur in Ausnahmefällen zu einer invasiven Erkrankung. Dies geschieht, wenn der Erreger bei Fehlen einer typspezifischen Immunität die Schleimhautbarriere durchdringt. Dies kann durch unspezifische Schädigungen der Schleimhäute (z. B. durch virale Infektionen, trockene Luft oder Rauchen) begünstigt werden.<sup>7</sup>

Das klinische Bild einer Meningokokken-Erkrankung reicht von transienten Bakteriämien bis zu foudroyanten septischen Verläufen mit tödlichem Ausgang.<sup>8</sup> Die Erkrankung äußert sich klinisch meist in Form einer Meningokokken-Meningitis oder einer Meningokokken-Bakteriämie bzw. -Sepsis, ggf. mit sekundärer Meningitis. Weniger häufig zeigt sich das klinische Bild einer eitrigen Arthritis oder Perikarditis.

Eine retrospektive Kohortenstudie, die Versichertendaten einer Stichprobe von 10 % der deutschen Bevölkerung nutzte, lieferte Ergebnisse zur Art und Häufigkeit von Langzeitfolgen nach IME in Deutschland.<sup>9</sup> Berücksichtigt wurden 164 IME-Fälle aller Serogruppen aus dem Zeitraum 2009–2015. Das Geschlechterverhältnis war ausgewogen (51 % weiblich) und das mittlere Alter betrug 24,2 Jahre. Es entfielen 9,8 % auf die <1-Jährigen, 20,1 % auf die 1–4-Jährigen, 17,1 % auf die 5–17-Jährigen, 18,3 % auf die 18–24-Jährigen und 34,8 % auf die ≥ 25-Jährigen. Knapp ein Viertel der Fälle (23,5 %) litt im weiteren Verlauf an Langzeitfolgen. Am häufigsten waren darunter chronisches Nierenversagen (7,5 %), Epilepsie und Krampfleiden (6,8 %), Hörverlust (5,7 %), Ataxie, Paresen und Lähmungen der Gliedmaßen (5,5 %) sowie Hautnekrosen (3,5 %). Unterfassungen bestehen hinsichtlich der Häufigkeit von kognitiven Beeinträchtigungen und psychischen Problemen, die aufgrund von elektronischen Datenbanken schwer zu beurteilen sind. Ergebnisse eines systematischen Reviews ergaben, dass bis zu

>50 % der Überlebenden einer IME psychische Störungen aufweisen (u. a. Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörung, vermindertes Selbstwertgefühl).<sup>10</sup> Auch nach Langzeitbeobachtungen von im Mittel 4 und 16 Jahren waren bei Überlebenden einer IME psychische Störungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weiterhin häufiger. Des Weiteren wurde berichtet, dass die psychische Symptomlast besonders nach intensivmedizinischer Behandlung sowie bei Vorliegen von persistierenden physischen oder neurologischen Folgen erhöht ist.

### 3. Epidemiologie der invasiven Meningokokken-Erkrankung der Serogruppe B in Deutschland

Die IME ist in Deutschland eine meldepflichtige Erkrankung. Zur Darstellung der Epidemiologie in Deutschland werden die IME-Melddaten berücksichtigt, die gemäß IfSG am Robert Koch-Institut (RKI) erfasst werden.

Im Zeitraum der COVID-19-Pandemie von 2020–2022 wurde die Epidemiologie der Meningokokken-

Infektionen maßgeblich von den getroffenen Infektionsschutzmaßnahmen (z. B. Tragen von Mund-Nasen-Schutz, Abstandhalten, Meiden von Gemeinschaftsereignissen) beeinflusst, so dass der in dieser Zeit beobachtete Rückgang der Meningokokken-Infektionszahlen überproportional ausgeprägt war. Daher werden hier für die Darstellung der Epidemiologie die präpandemischen Jahre 2015–2019 berücksichtigt. In diesem Zeitraum wurden jährlich im Mittel 293 (0,35/100.000) IME übermittelt. Davon wurden 151 (51 %) durch MenB (0,18 Erkrankungen/100.000 Einwohner [Einw.] pro Jahr), 39 (13 %) durch die Serogruppe C (0,05/100.000), 21 (7 %) durch die Serogruppe W (0,03/100.000), 32 (11 %) durch die Serogruppe Y (0,04/100.000) und 48 (16 %) durch sonstige seltene Serogruppen oder nicht differenzierte Meningokokken (0,06/100.000) verursacht. Insgesamt sind Meningokokken-Erkrankungen in den letzten 20 Jahren deutlich und relativ stetig zurückgegangen (s. Abb. 1), wobei dies vor allem durch die abnehmende Zahl an Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppen B und C bedingt war. Der Rückgang invasiver Infektionen durch Meningokokken der Serogruppe C (MenC) korreliert mit der Implementierung der MenC-Imp-

Fallzahl/100.000

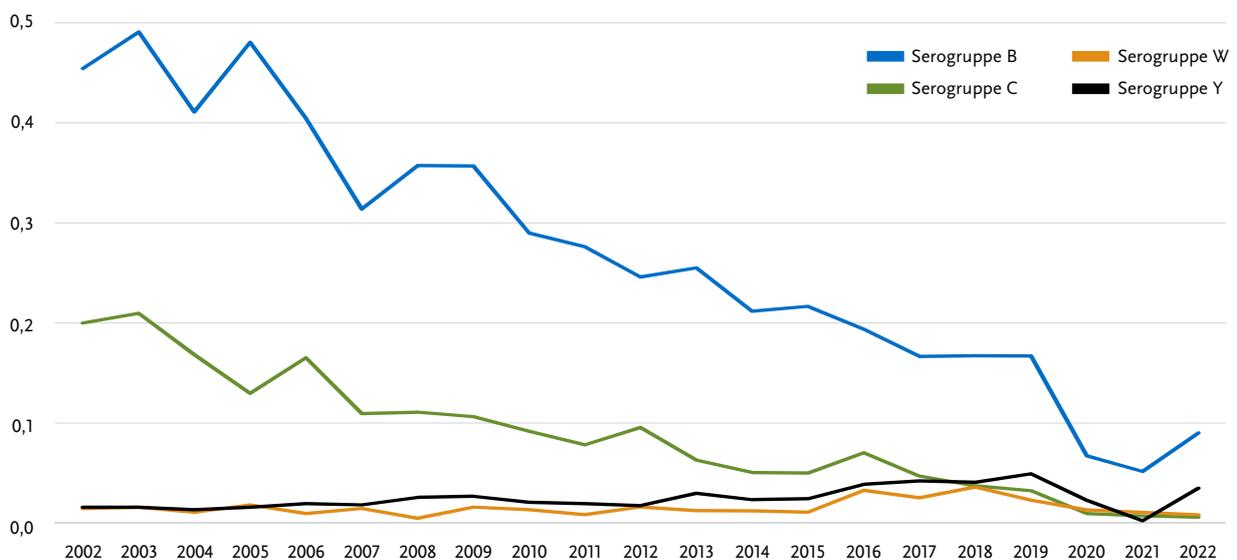


Abb. 1 | Inzidenz der invasiven Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppen B, C, W und Y im Zeitverlauf in Deutschland (2002–2022)

fung in den Impfkalender. Hingegen ist der Grund für den ausgeprägten Rückgang der MenB-Fälle, der auch im europäischen Vergleich zu beobachten war, unklar. Verschiedene Hypothesen werden derzeit weiter untersucht, u. a. der Einfluss möglicher Verhaltensänderungen, genetische Diversität oder konkurrierende Erreger.<sup>11</sup> Die Inzidenz der MenB-Erkrankungen hat sich seit 2002 von knapp 0,5/100.000 um mehr als die Hälfte auf <0,2/100.000 im Jahr 2016 reduziert. Seit 2015 kann man einen langsamen Anstieg der Erkrankungen durch die Serogruppen W und Y beobachten. Mit dem Wegfall der COVID-19-Beschränkungen stiegen die Meningokokken-Fallzahlen wieder an (s. Abb.1). Die weitere Entwicklung der Inzidenz und Serogruppenverteilung invasiver Meningokokkenfälle kann nicht vorhergesagt werden.

Das höchste MenB-Erkrankungsrisiko haben Säuglinge, gefolgt von Kleinkindern im Alter von 1–4 Jahren sowie von Jugendlichen im Alter von 15–19 Jahren (s. Abb.2). Von den im Zeitraum von 2015–2019 im Mittel jährlich gemeldeten MenB-Fällen (n=151) entfielen 18 % auf Säuglinge (n=27; 3,47/100.000), 20 % auf Kleinkinder (n=30; 1,01/

100.000) und 13 % auf Jugendliche (n=19; 0,46/100.000). In diesen Altersgruppen ist im Zeitverlauf ein rückläufiger Trend zu beobachten, der bei den Säuglingen am ausgeprägtesten ist (s. Abb.2 und Tab.2).

In Abbildung 3 ist das Auftreten der MenB-Erkrankungen nach Lebensmonaten für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von <2 Jahren im Zeitraum 2015–2019 abgebildet. Die Zahl der MenB-Fälle nimmt bereits ab dem Alter von 1 Monat deutlich zu und steigt bis zum Alter von 6 Monaten an. Beim direkten Vergleich der ersten beiden Lebensjahre sind 66 % der MenB-Erkrankungen im 1. Lebensjahr aufgetreten und 34 % im 2. Lebensjahr. In der Abbildung ist sichtbar, dass die Fallzahl im 2. Lebensjahr kontinuierlich zurückgeht.

In den Jahren 2015–2019 sind 10 % (n=144) der Patientinnen und Patienten an den Folgen einer IME verstorben. Die Letalität der IME hängt von der ursächlich verantwortlichen Serogruppe ab. Sie ist bei den Serogruppen C (13,8 %) und W (14,2 %) deutlich höher als bei den Serogruppen B (7,8 %) und Y (8,0 %). Von den im Zeitraum von 2015–2019

Fallzahl/100.000

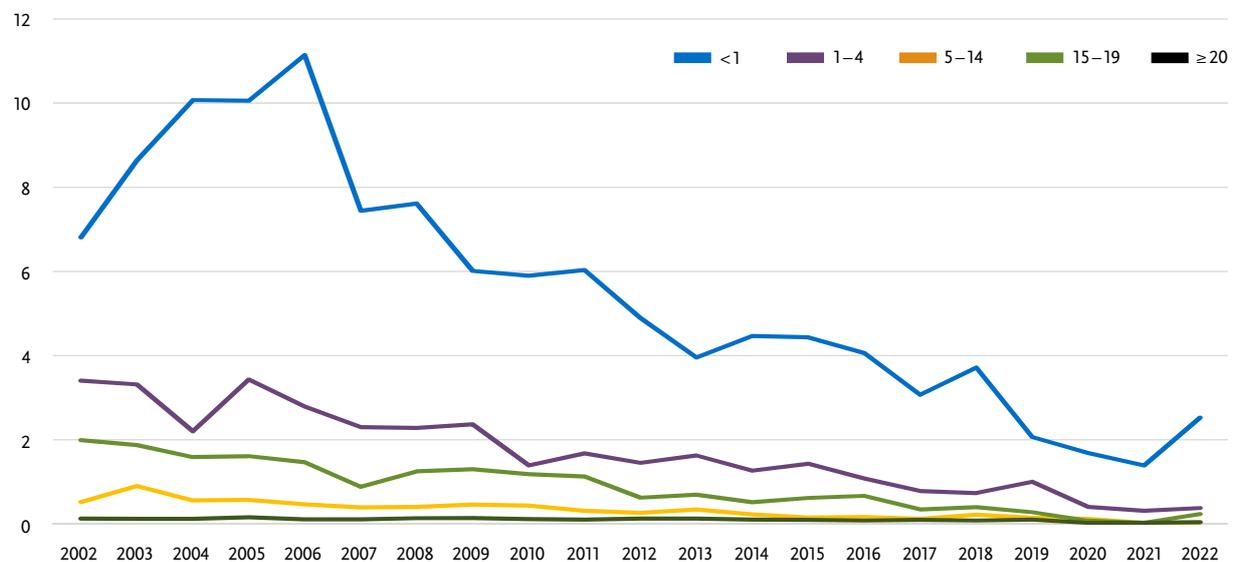


Abb. 2 | Mittlere jährliche Inzidenz der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch Stämme der Serogruppe B nach Altersgruppen, Deutschland 2002–2022

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

Tab. 2 | Invasive Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe B nach Altersgruppen in Deutschland (IfSG-Daten:2015–2019)

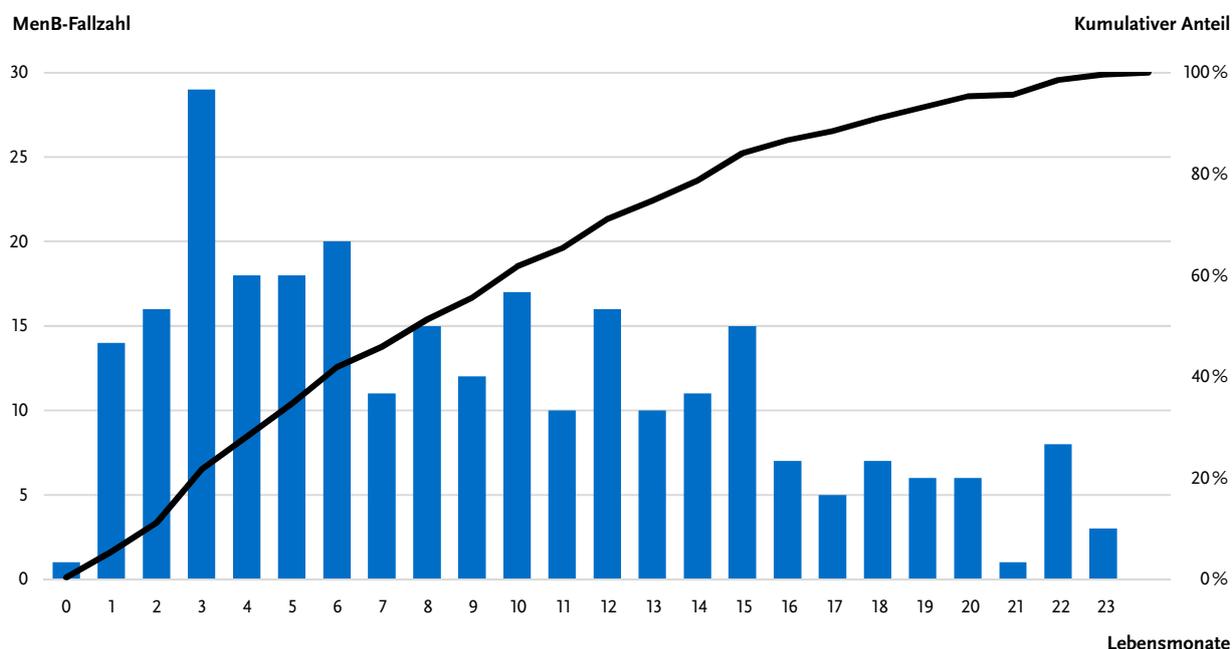


Abb. 3 | Lebensalter in Monaten der Säuglinge und Kleinkinder im Alter < 2 Jahre bei Erkrankung mit Meningokokken der Serogruppe B in Deutschland; 2015–2019

berichteten Todesfällen der Serogruppe B ( $n=59$ ) entfielen 17 (12%) auf Säuglinge (kumulierte Inzidenz: 1,29/100.000), 19 (13%) auf Kleinkinder (0,46/100.000) und 12 (8%) auf Jugendliche (0,15/100.000). Die Letalität der Serogruppe B ist bei 5–6-Jährigen signifikant höher als bei 1–2-Jährigen.<sup>12</sup>

#### 4. Impfziel und öffentliches Interesse

Ziel der Impfpflicht ist die Reduktion der IME-Häufigkeit der Serogruppe B (MenB-Morbidität) und der ggf. resultierenden Folgen (z. B. Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung

und Tod) bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von < 5 Jahren.

#### 5. Impfstoffe

Zwischen dem Kapselpolysaccharid der MenB und der Polysialinsäure des humanen neuronalen Zelladhäsionsmoleküls fötaler Nervenzellen (NCAM, *neuronal cellular adhesion molecule*) bestehen strukturelle Ähnlichkeiten, woraus eine immunologische Toleranz gegen das MenB-Kapselpolysaccharid resultiert. Daher ist das Kapselpolysaccharid von MenB im Unterschied zu den Kapselpolysacchariden der Serogruppen A, C, W und Y nicht immuno-

gen und kann nicht als Antigen in der Impfstoffentwicklung verwendet werden.<sup>13</sup> Die MenB-Impfstoffe 4CMenB und MenB-fHbp beruhen beide auf oberflächlichen Membranproteinen, die in verschiedenen Varianten in den MenB-Stämmen vorkommen (s. Kap. 6).

**4CMenB (Bexsero):** Mittels reverser Vakzinologie wurden nach der vollständigen Entschlüsselung des Genoms von *N. meningitidis* der Serogruppe B potenzielle Oberflächenproteinantigene computergestützt demaskiert. Nach Expression der Antigene in *Escherichia coli* und anschließender Immunisierung von Mäusen wurden besonders immunogen wirksame Antigene identifiziert.<sup>14</sup> 4CMenB enthält die folgenden 4 Antigenkomponenten: (i) Faktor-H-Bindungsprotein (fHbp), (ii) *Neisseria*-Heparin-Bindungsantigen (NHBA), (iii) *Neisseria*-Adhäsins A (NadA) und (iv) das Porin-A-Protein (PorA) aus äußeren Membranvesikeln (*outer membrane vesicles*; OMV). Alle Impfstoffkomponenten sind an das Adjuvans Aluminiumhydroxid adsorbiert. 4CMenB ist für die Impfung ab dem Alter von 2 Monaten zugelassen (s. Tab. 3).

**MenB-fHbp (Trumenba):** Für die Entwicklung dieses Impfstoffs wurde in einem kombinierten bio-

chemischen und immunologischen Screeningansatz Oberflächenproteine von MenB-Stämmen identifiziert, die starke bakterizide Antikörperantworten gegen ein breites Spektrum invasiver MenB-Stämme in Mäusen auslösten.<sup>15</sup> Es wurde ebenfalls fHbp identifiziert, das auf Basis der Aminosäuresequenzen beider Subfamilien A und B zugeordnet werden kann. Im Unterschied zur fHbp-Komponente der Subfamilie B im 4CMenB-Impfstoff sind die fHbp-Komponenten in MenB-fHbp zur Verbesserung der Immunantwort lipidiert. MenB-fHbp ist erst zur Impfung ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen (s. Tab. 3).

## 6. Stammabdeckung

Bei den MenB-Impfstoffen muss berücksichtigt werden, dass im Unterschied zu den kapselpolysaccharidbasierten Meningokokken-Konjugat-Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y nicht alle zirkulierenden MenB-Stämme mindestens eines der im Impfstoff enthaltenen Antigene als Oberflächenprotein exprimieren und daher die Stammabdeckung eingeschränkt ist. Basierend auf Untersuchungen zur Oberflächenexpression der Impfantigene, die mithilfe des *Meningococcal antigen typing system* (MATS) durchgeführt wurden,<sup>16</sup>

4CMenB (Bexsero)				
Altersgruppe	Grundimmunisierung (GI)	Mindestabstand	Auffrischimpfung (AI)	Zeitpunkt der AI, Mindestabstand zur GI
2–5 Monate*	3 Impfstoffdosen	1 Monat	1 Impfstoffdosis	im Alter von 12–15 Monaten im Mindestabstand von 6 Monaten
	2 Impfstoffdosen	2 Monate	1 Impfstoffdosis	
6–11 Monate	2 Impfstoffdosen	2 Monate	1 Impfstoffdosis	im 2. Lebensjahr im Mindestabstand von 2 Monaten
12–23 Monate	2 Impfstoffdosen	2 Monate	1 Impfstoffdosis	Mindestabstand 12–23 Monate
Kleinkinder, Jugendliche und Erwachsene $\geq 24$ Monate	2 Impfstoffdosen	1 Monat		für Personen mit fortbestehendem IME-Risiko sollte eine Auffrischungsimpfung individuell in Betracht gezogen werden
MenB-fHbp (Trumenba)				
Altersgruppe	Grundimmunisierung	Mindestabstand	Auffrischimpfung	
Kinder < 10 Jahre	Keine Zulassung			
Jugendliche und Erwachsene $\geq 10$ Jahre	2 Impfstoffdosen	6 Monate		für Personen mit fortbestehendem IME-Risiko sollte eine Auffrischungsimpfung individuell in Betracht gezogen werden
	3 Impfstoffdosen	zwischen 1. + 2. Impfstoffdosis: 1 Monat; zwischen 2. + 3. Impfstoffdosis: 4 Monate		

**Tab. 3 |** Impfschemata nach Altersgruppen für 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba)  
IME = invasive Meningokokken-Erkrankungen

\* Zulassung des 2+1-Impfschemas für Säuglinge durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erfolgte im Mai 2020.

kann geschätzt werden, wie groß der Anteil der MenB-Stämme ist, die vom 4CMenB-Impfstoff erfasst werden. Nach Untersuchungen von 222 MenB-Stämmen, die in Deutschland in den Jahren 2007–2008 isoliert wurden, wurde geschätzt, dass ca. 82 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 69–92 %) der zirkulierenden invasiven MenB-Stämme in Deutschland mindestens eines der in 4CMenB (Bexsero) enthaltenen Antigene ausreichend exprimieren, um durch den Impfstoff abgedeckt zu sein.<sup>17</sup> Um die Stammabdeckung bei Säuglingen in Deutschland besser einschätzen zu können, wurden in einer weiterführenden Studie 148 MenB-Stämme von Säuglingen, die im Zeitraum vom 1.7.2007 bis zum 20.6.2013 erkrankt waren, mittels MATS untersucht.<sup>18</sup> Hier war die Stammabdeckung niedriger und betrug 68 % (95 % KI: 57–79 %). Die Stammabdeckung in Deutschland ist mit der anderer Länder vergleichbar (Italien: 87 % [95 % KI: 70–93 %], Portugal: 68 % [95 % KI: 56–81 %], Spanien: 69 % [95 % KI: 48–85 %], UK: 73 % [95 % KI: 56–83 %], Australien: 75 % [95 % KI: 61–81 %], Kanada: 66 % [95 % KI: 46–78 %]).<sup>19</sup> Für den Zeitraum nach 2013 sind bisher keine Untersuchungen zur Stammabdeckung von 4CMenB in Deutschland durchgeführt worden.

Das fHbp, das die Grundlage für MenB-fHbp (Trumenba) bildet, wird von fast allen Meningokokkenstämmen exprimiert. Da der Impfstoff MenB-fHbp je eine fHbp-Variante aus den beiden immunologisch unterschiedlichen fHbp-Familien enthält, wird von einer breiten Abdeckung ausgegangen.<sup>20</sup> Es zeigte sich, dass für die erfolgreiche Induktion bakterizider Antikörper mehr der Grad der fHbp-Expression auf den jeweiligen MenB-Stämmen als deren exakte Übereinstimmung mit den Impfantigenen die entscheidende Rolle hinsichtlich der Abdeckung spielt.<sup>20,21</sup> In Zulassungsstudien wurden Seren von 3-mal Geimpften gegen jeweils 2 MenB-Referenzstämmen mit fHbp-Varianten der Familien A und B getestet, die sich jedoch von den Varianten im Impfstoff unterschieden.<sup>22–26</sup> Die Studien zeigten, dass etwa 80 % der rund 1.500 Geimpften hSBA-Titer (Serumbakterizidie-Assay mit humanem Komplement)  $\geq 1:8$  gegen die 4 Referenzstämmen aufwiesen. In weiteren Studien wurden Seren von 3-mal geimpften Jugendlichen und Erwachsenen gegen bis zu 27 weitere MenB-Stämme mit an-

deren fHbp-Varianten getestet.<sup>27,28</sup> Darunter befanden sich die am häufigsten in Europa vorkommenden fHbp-Varianten. Der Anteil der Probandinnen und Probanden mit hSBA-Titern  $\geq 1:8$  betrug hier zwischen 24 und 100 %; meist jedoch  $>70$  %.

## 7. Methodik des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

### 7.1 Systematische Literatursuche

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der MenB-Impfstoffe 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba) wurde ein systematisches Review gemäß den methodischen Vorgaben der *Standard Operating Procedure* (SOP) der STIKO durchgeführt. Im ersten Schritt wurde die PICO (*Population-Intervention-Control-Outcome*)-Fragestellung durch die zuständige Arbeitsgruppe der STIKO definiert (s. Anhang, Abschnitt 1). Zur Studienidentifikation wurde in MEDLINE und Embase eine Literatursuche durchgeführt (Suchdatum: 31.7.2023). Die Suchstrategien wurden von einer Informationswissenschaftlerin erstellt und sind im Anhang (Abschnitt 2) aufgeführt. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Kontrollgruppe (randomisiert und nicht-randomisiert), die die beschriebene PICO-Fragestellung erfüllten. Die Literatursuche erfolgte in 2 Schritten (Titel-Abstract-Screening gefolgt von Volltextsuchung) durch 2 unabhängige Wissenschaftlerinnen (s. PRISMA-Flussdiagramm im Anhang, Abschnitt 3). Eine Übersicht der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien ist ebenfalls im Anhang (Abschnitt 4) verfügbar.

### 7.2 Datenextraktion und -Bewertung

Studiencharakteristika und Endpunktdaten der eingeschlossenen Studien wurden durch die beiden Wissenschaftlerinnen im 4-Augen-Prinzip extrahiert und je Endpunkt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Dazu wurde für randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) das *revised Risk of Bias* (RoB 2) Tool von Cochrane<sup>29</sup> und für nicht-RCT das *Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Intervention* (ROBINS-I) Tool<sup>30</sup> herangezogen.

Für die Endpunktauswertung wurde aus den RCTs die Anzahl der Teilnehmenden je Gruppe und die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen der jeweilige Endpunkt aufgetreten ist, extrahiert. Aus Beobachtungsstudien wurden nur adjustierte Effekte berücksichtigt, um das durch Confounding bedingte Verzerrungsrisiko gering zu halten. Dementsprechend wurden Vakzineeffektivitäten (VE), die durch die Screeningmethode gewonnen wurden, nicht berücksichtigt. Ebenfalls wurden sog. *vaccine impact*-(VI)-Schätzungen nicht berücksichtigt. Der VI beschreibt einen Vergleich der Inzidenz des Zeitraums vor und nach Einführung eines Impfprogramms. Unter der Vermutung, dass ähnlich wie in Deutschland auch in anderen Ländern ein Rückgang der MenB-Inzidenz ohne Impfprogramm beobachtet wurde, wurden die beiden Perioden als nicht vergleichbar eingeschätzt.

### 7.3 Datensynthese

Sofern die Studien als methodisch und klinisch homogen eingeschätzt wurden, wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Endpunktdaten aus RCTs und nicht-RCTs wurden hierbei getrennt voneinander ausgewertet. Daten aus RCTs wurden unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode mit einem *Random-Effects*-Modell gepoolt. Daten aus Nicht-RCTs wurden mittels der *Generic Inverse Variance*-Methodik, ebenfalls unter Verwendung eines *Random-Effects*-Modells, synthetisiert. Die berechneten Effekte wurden als Risikoraten (RR) und 95 % KI ausgegeben. Die Effektivitätspunkte wurden anschließend in VEs umgerechnet ( $VE \text{ in } \% = [1 - RR] \times 100$ ).

Alle Endpunkte wurden – sofern möglich – für Säuglinge und Kleinkinder sowie Jugendliche getrennt ausgewertet. Hierzu wurde in die folgenden Altersgruppen unterteilt: <24 Monate, 24–60 Monate, <60 Monate, 14–18 Jahre, <18 Jahre, 18–25 Jahre, 14–25 Jahre. Zur Beurteilung der Impfstoffsicherheit wurde zudem der Effekt je Impfstoffdosis sowie der Effekt über alle Impfstoffdosen hinweg ermittelt.

Der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf die ermittelten Gesamtschätzer wurde mittels Sensitivitätsanalysen geprüft. Dazu wurden Endpunktdaten, die

mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingeschätzt wurden, aus der Analyse entfernt.

Für die Metaanalysen wurde die Cochrane-Software Review Manager genutzt (siehe <https://revman.cochrane.org>). Die Forest-Plots für alle durchgeführten Analysen sind im [Anhang](#) (Abschnitt 7) dargestellt.

### 7.4 Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz

Abschließend wurde die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz mittels GRADE- (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*-) Methodik für kritische Endpunkte zur Entscheidungsfindung bestimmt.<sup>31</sup> Die GRADE-Bewertung drückt aus, wie wahrscheinlich der geschätzte Effekt auch nach Umsetzung der Intervention in der Zielpopulation beobachtet werden kann (hohes, moderates, niedriges oder sehr niedriges Vertrauen in die Evidenz). Zusätzlich zur Berücksichtigung des zugrundeliegenden Studiendesigns, berücksichtigt GRADE 5 Domänen (Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Effekte, Genauigkeit, Indirektheit und Publikationsbias), um die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zu bewerten. Jede der betrachteten Domänen kann die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um 1 oder 2 Stufen herabsetzen, wenn ernste oder sehr ernste Bedenken festgestellt werden. In Übereinstimmung mit den GRADE-Leitlinien wird auch für Endpunkte aus nicht-randomisierten Studien, deren Risk of Bias-Bewertung mit ROBINS-I durchgeführt wurde, die GRADE-Bewertung bei einem hohen Vertrauen gestartet.<sup>32</sup> Bei kritischen Studienlimitationen kann das Vertrauen in die Evidenz um 3 Stufen herabgesetzt werden.

Die Ergebnisse wurden in einer sog. *Summary of Findings*-Tabelle (s. [Tab. 4](#) und [Tab. 6](#)) zusammengefasst. Ergänzend zu den relativen Effekten wurden basierend auf der beobachteten Inzidenz in Deutschland (Effektivitätspunkte) bzw. der berichteten Anzahl unerwünschter Ereignisse in der Kontrollgruppe (Sicherheitsendpunkte) die Effektunterschiede in absoluten Zahlen berechnet und eine *number-needed-to-vaccinate* (NNV) bzw. eine *number-needed-to-harm* (NNH) ermittelt.

Endpunkt	Altersgruppe	Relativer Effekt	Geschätzte Inzidenz unter Bexsero	Inzidenz in D/ Absoluter Effekt ohne Bexsero	Anzahl Studien, Teilnehmende	Number needed to vaccinate (NNV)	GRADE	Anmerkungen
IME Serogruppe B	<24 Monate	Keine Daten	0,49/100.000 (0,28–0,83)	2,58/100.000	/	47.847 (43.478–57.143)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>1</sup>	Berechneter absoluter Effekt basiert auf VE der <6-Jährigen
	<6 Jahre	VE: 81 % (68–89)	0,25/100.000 (0,15–0,43)	1,34/100.000	4 Studien, <sup>33,35–37</sup> > 1,7 Mio Teilnehmende	91.743 (84.033–109.890)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>2</sup>	> 1,7 Mio. Teilnehmende in 3 Studien, Teilnehmendenanzahl in 1 Studie unbekannt (populationsbasierte Studie aus Australien)
	Jugendliche	VE 89 % (0–99)	0,05/100.000 (0,005–0,49)	0,46/100.000	1 Studie, <sup>35</sup> Teilnehmendenanzahl nicht berichtet	243.902 (219.780–NE)	⊕⊕○○ Gering <sup>3</sup>	Teilnehmendenanzahl unbekannt (populationsbasierte Studie aus Australien) 2 weitere Studien zu < 18-Jährigen: VE: 69 % (48–92)
Schwere IME (pädiatrische Intensivstation [P-ITS], Folgeschäden oder Tod) Serogruppe B	<24 Monate	Keine Daten						
	<6 Jahre	VE: 70 % (34–87)	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar (nah bei IME-Inzidenz)	1 Studie, <sup>36</sup> 1.530 Teilnehmende	Nicht ermittelbar	⊕⊕○○ Gering <sup>4</sup>	Keine differenzierten Daten zu den definierten Endpunkten (a) Hospitalisierung, (b) Todesfälle, (c) Folgeschäden
	Jugendliche	Keine Daten						

**Tab. 4** | Ergebniszusammenfassung kritischer Endpunkte zur Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit  
IME = invasive Meningokokken-Erkrankungen; VE = Vakzineeffektivität

- 1 Herabgestuft um 1 Level aufgrund von geringfügigen Studienlimitationen und Indirektheit
- 2 Herabgestuft um 1 Level aufgrund von geringfügigen Studienlimitationen
- 3 Herabgestuft um 2 Level aufgrund von Studienlimitationen und Impräzision (1 Studie, sehr breites Konfidenzintervall)
- 4 Herabgestuft um 1 Level aufgrund von geringfügigen Studienlimitationen und hoher Indirektheit (abweichende Endpunktdefinition)

## 8. Wirksamkeit von 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbP (Trumenba) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Zur Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit wurden durch die systematische Literaturrecherche insgesamt 11 Studien identifiziert. Davon untersuchten 6 Studien den Effekt von 4CMenB (Bexsero) zur Verhinderung invasiver Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe B oder jeglicher Serogruppen. Bei allen Studien handelte es sich um populationsbasierte Auswertungen, die die Impfstoffwirksamkeit im Fall-Kontroll-<sup>33–36</sup> oder im Kohorten-Design<sup>37,38</sup> ermittelten. Zur Wirksamkeit von MenB-fHbP (Trumenba) gegen Men(B)-Erkrankungen wurde keine Studie identifiziert. Die Studiencharakteristika sind im [Anhang](#), Abschnitt 5 dargestellt. In

[Tabelle 4](#) ist die Zusammenfassung der kritischen Endpunkte zur Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit dargestellt. Die weiteren 5 Studien berichten Daten zum Effekt auf das Trägertum (s. [Abschnitt 8.3](#)).

### 8.1 Wirksamkeit der MenB-Impfstoffe gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen und daraus resultierende Hospitalisierungen, schwere Komplikationen, Behinderungen und Tod

#### 8.1.1 Serogruppe B

Zur Impfstoffwirksamkeit gegen MenB-Erkrankungen wurden wie zuvor beschrieben 6 populationsbasierte Studien identifiziert, die den Effekt einer Impfung mit 4CMenB (Bexsero) untersuchten.

Säuglinge und Kinder erhielten ein 2+1- oder 3+1-Impfschema, je nach Alter zum Zeitpunkt der 1. Impfung und regionalen Empfehlungen. Subgruppendaten nach Anzahl verabreichter Impfstoffdosen wurden nicht berichtet. Jugendliche erhielten 2 Impfstoffdosen.

Die Studien wurden mittels Metaanalyse je Altersgruppe zusammengefasst (s. Abb. 4 und Tab. 4). Für Kinder im Alter von <6 Jahren wurde eine VE von 81 % (95 % KI: 68–89 %; moderates Vertrauen in die Evidenz) ermittelt,<sup>33,35–37</sup> für Jugendliche von 89 % (95 % KI: –6–99 %; geringes Vertrauen in die Evidenz).<sup>35</sup> Zwei der Studien berichteten keine altersstratifizierten Analysen. Für <18-Jährige ergab sich aus diesen beiden Studien eine VE von 79 % (95 % KI: 48–92 %).<sup>34,38</sup> Für Säuglinge und Kleinkinder <24 Monate wurden in keiner der Studien Subgruppendaten berichtet.

Als weitere Endpunkte wurden Hospitalisierungen, Todesfälle und Folgeschäden aufgrund invasiver

MenB-Erkrankungen definiert. Dazu wurden keine Studien identifiziert. Eine Studie<sup>36</sup> berichtete einen kombinierten Endpunkt von MenB-assoziierten Aufnahmen auf die Intensivstation, Todesfällen oder Langzeitfolgen. Die VE betrug bei <5-Jährigen 70 % (95 % KI: 34–87; geringes Vertrauen in die Evidenz). Auswertungen für weitere Altersgruppen wurden nicht vorgenommen.

### 8.1.2 Weitere Serogruppen

Die VE gegen Men-Erkrankungen aller Serogruppen wurde in 2 Studien berichtet.<sup>34,36</sup> Da je Altersgruppe nur über einen Effektschätzer berichtet wurde, war eine Metaanalyse nicht möglich (s. Abbildung im Anhang, Abschnitt 7.1.2). Für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von <24 Monaten wurde eine VE von 88 % (95 % KI: 70–92 %) berichtet, für Kinder im Alter von 24–60 Monaten von 53 % (95 % KI: 0–78 %).<sup>36</sup> Eine der beiden Studien berichtete keine altersstratifizierten Analysen. Für <18-Jährige wurde eine VE von 78 % (95 % KI: 47–91 %) berichtet.<sup>34</sup>

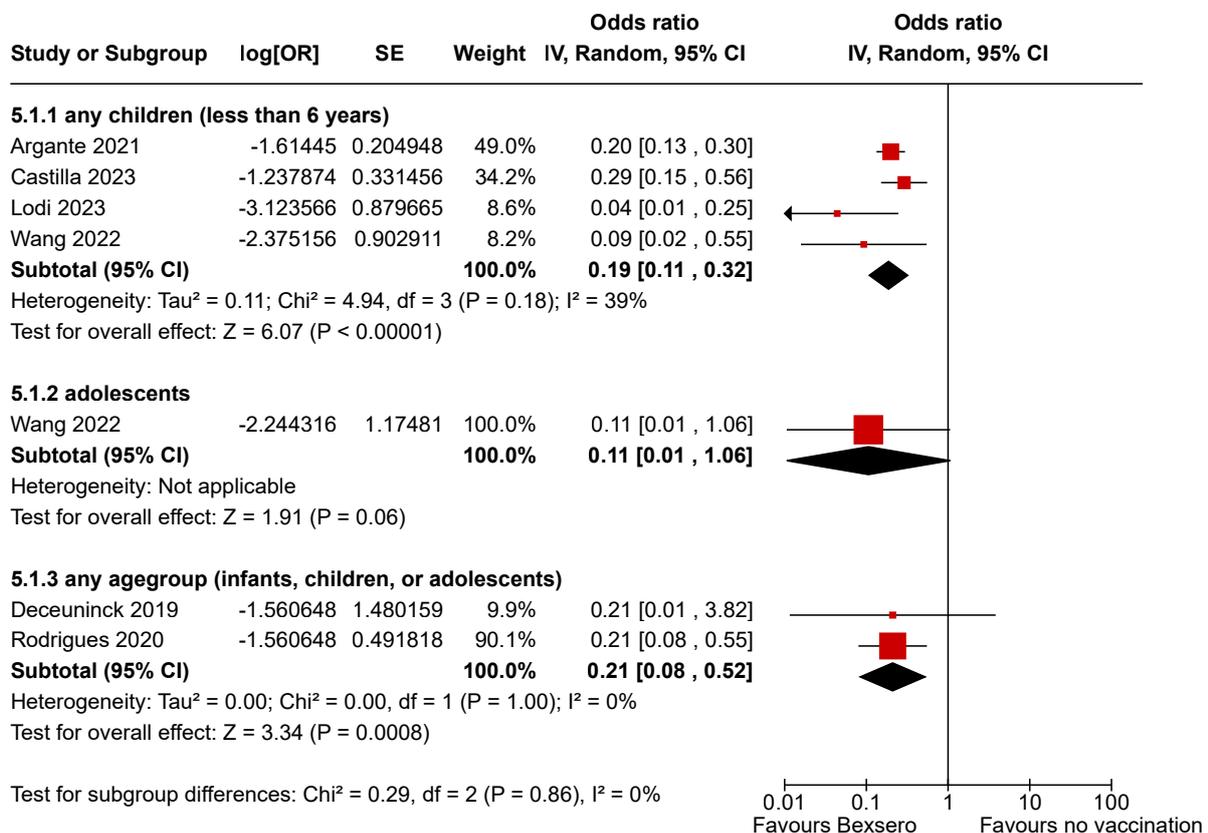


Abb. 4 | Impfstoffwirksamkeit von 4CMenB (Bexsero) gegen MenB-Erkrankungen

Der kombinierte Endpunkt von Meningokokken-assoziierten Aufnahmen auf die Intensivstation, Todesfällen oder Langzeitfolgen wurde auch für jegliche Serogruppen in einer Studie berichtet.<sup>36</sup> Die VE lag bei < 5-Jährigen bei 71 % (95 % KI: 43–86 %). Auswertungen für weitere Altersgruppen wurden nicht vorgenommen.

### 8.2 Schutzdauer der MenB-Impfstoffe

Zur Schutzdauer der MenB-Impfstoffe gegen IME und daraus resultierende Hospitalisierungen, schwere Komplikationen, Behinderungen oder Todesfälle sind bislang keine Daten bekannt.

### 8.3 Wirksamkeit der MenB-Impfstoffe gegen das Meningokokken-Trägertum

Die asymptomatische Besiedlung des Nasen-Rachenraums durch *N. meningitidis* ist die Voraussetzung für die Entwicklung einer IME. Ein möglicher Einfluss der MenB-Impfstoffe auf die Besiedlung/das Trägertum und die Transmission würde Herdeneffekte auf Populationsebene bedingen und

unter Berücksichtigung der Epidemiologie einen großen Einfluss auf die Wahl der geeigneten Impfstrategie und die zu impfenden Altersgruppen haben. Ob die MenB-Impfstoffe 4CMenB (Bexsero; EU-Zulassung: 2013) oder MenB-fHbp (Trumenba; EU-Zulassung: 2017) einen Effekt auf das Trägertum von MenB-Stämmen haben, war bei Zulassung der Impfstoffe und auch zum Zeitpunkt der letztmaligen Stellungnahme der STIKO im Jahr 2018 noch nicht geklärt. McMillan et al. publizierten 2020 einen systematischen Review zur Wirksamkeit der MenB-Impfstoffe 4CMenB und MenB-fHbp auf das Trägertum von Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y (MenACWY) und der Serogruppe B.<sup>39</sup> Die Suche mit offenem Startdatum wurde bis Februar 2020 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Studien (RCTs, NRCTs, Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien), die zum Vergleich eine nicht gegen Meningokokken geimpfte Kontrollgruppe berücksichtigten. Drei Studien untersuchten die Wirksamkeit von 4CMenB<sup>40–42</sup> und 2 Studien die von MenB-fHbp.<sup>41,43</sup> Darunter waren 2 Querschnitts-

Referenz	Land	Studien-design	Studien-population (n)	Studien-zeitraum	Alters-gruppe	Interventions-gruppe	Kontroll-gruppe	Effekt gegen Trägertum (alle Serotypen) (RR [95 % KI])	Effekt gegen Trägertum von Men B-Serogruppe (RR [95 % KI])
<b>4CMenB-Impfstoff (Bexsero)</b>									
Marshall 2020 <sup>42</sup>	Australien	Cluster RCT	Schüler (24.269)	2017–2018	15–18 Jahre	4CMenB (2 Impfstoff-dosen; 0–2 Monate)	Ungeimpfte	1,02 (0,80–1,30)	1,10 (0,81–1,46)
Read 2014 <sup>40</sup>	UK	RCT (1:1) und Follow-up	Studierende (1.958)	2010–2011	18–24 Jahre	4CMenB (2 Impfstoff-dosen; 0–2 Monate)	JEV*	0,75 (0,65–0,92)	1,18 (0,81–1,61)
McNamara 2017 <sup>41</sup>	USA	Querschnittsstudie	Studierende (4CMenB: 1.753)	2015–2016	18–29 Jahre	4CMenB (3 Impfstoff-dosen)	Ungeimpfte	1,50 (1,00–2,30)	0,80 (0,20–2,60)
McMillan 2022 <sup>44</sup>	Australien	Querschnittsstudie	Schulabgänger und Studierende (8.132)	2018–2020	17–25 Jahre	4CMenB (2 Impfstoff-dosen; 0–2 Monate)	Ungeimpfte	0,84 (0,68–1,04)	0,87 (0,63–1,20)
<b>MenB-fHbp-Impfstoff (Trumenba)</b>									
Soeters 2017 <sup>43</sup>	USA	Querschnittsstudie	Studierende (1.713)	2015–2016	< 25 Jahre	MenB-fHbp (3 Impfstoff-dosen; 0–2–6 Monate)	Ungeimpfte	1,40 (1,00–2,10)	1,30 (0,60–2,80)
McNamara 2017 <sup>41</sup>	USA	Querschnittsstudie	Studierende (MenB-fHbp: 2.217)	2015–2016	18–29 Jahre	MenB-fHbp (3 Impfstoff-dosen)	Ungeimpfte	1,20 (0,90–1,60)	0,70 (0,30–1,60)

**Tab. 5** | Charakteristika der Studien, die den Effekt der Impfstoffe 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba) auf das Trägertum untersuchen

\* Impfstoff gegen Japanische Enzephalitis

studien<sup>41,43</sup> und 2 RCTs<sup>40,42</sup> (s. Tab. 5). Das Verzerrungsrisiko der Studien wurde als moderat bewertet. In der Metaanalyse der eingeschlossenen Studien (3 Studien<sup>40–42</sup>) zeigt 4CMenB keinen Effekt auf das Trägertum von *N. meningitidis* jeglicher Serogruppe (RR 1,00 [95 % KI: 0,70–1,43]) und ebenfalls keinen Effekt gegenüber der Serogruppe B (RR 1,12 [95 % KI: 0,90–1,40]). Auch die Impfung mit MenB-fHbp hatte (2 Studien<sup>41,43</sup>) weder einen Einfluss auf das Trägertum von *N. meningitidis* jeglicher Serogruppe (RR 1,27 [95 % KI: 1,01–1,60]) noch einen Einfluss auf das Trägertum der Serogruppe B (RR 0,98 [95 % KI: 0,53–1,79]).

Zusätzliche Evidenz liefert eine im Rahmen des systematischen Reviews (s. Kap. 7) identifizierte Querschnittsstudie aus Australien, die die Wirkung von 4CMenB auf das Meningokokken-Trägertum bei 17–25-Jährigen im Zeitraum von 2018–2020 untersuchte.<sup>44</sup> In der adjustierten Analyse zeigte 4CMenB weder einen Effekt auf das Trägertum von krankheitsassoziierten *N. meningitidis*-Stämmen jeglicher Serogruppe (RR 0,84 [95 % KI: 0,68–1,04]) noch einen Effekt gegenüber dem Trägertum der Serogruppe B (RR 0,87 [95 % KI: 0,63–1,20]). Die Metaanalyse von McMillan et al.<sup>39</sup> wurde um die neu hinzugekommene Studie ergänzt. Es zeigte sich weiterhin kein Effekt auf das Trägertum von jeglichen *N. meningitidis*-Serogruppen (RR 0,94 [95 % KI: 0,75–1,19]) oder gegenüber der Serogruppe B (RR 1,03 [95 % KI: 0,86–1,24]; s. Anhang, Abschnitt 7.1.4 ff).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass unabhängig von der jeweiligen Serogruppe weder die Impfung mit 4CMenB (Bexsero) noch die Impfung mit MenB-fHbp (Trumenba) einen reduzierenden Effekt auf das Meningokokken-Trägertum hat. Die MenB-Impfung vermittelt demnach ausschließlich einen individuellen direkten Schutz vor MenB und anderer Serogruppen. Herdeneffekte sind nicht zu erwarten und die Impfpfählung sollte sich deshalb auf die Gruppen mit dem größten Risiko fokussieren.

## 9. Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) und MenB-fHbp (Trumenba) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Zur Beurteilung der Impfstoffsicherheit wurden durch die systematische Literaturrecherche insgesamt 19 Studien identifiziert. Davon untersuchten 8 Studien (5 RCT, 3 selbstkontrollierte Studien) die Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) bei Kindern.<sup>45–52</sup> In allen RCTs erhielten die Kinder der Interventions- und Kontrollgruppe mindestens einen weiteren routinemäßig empfohlenen Impfstoff. Details sind in den Studiencharakteristika im Anhang, Abschnitt 5 dargestellt. In den selbstkontrollierten Studien wurde 4CMenB (Bexsero) entweder alleine oder in Kombination mit weiteren Impfstoffen verabreicht. Die Daten wurden nicht separat berichtet.

In 5 Studien (4 RCTs, 1 Cluster-RCT) wurde die Sicherheit von 4CMenB (Bexsero) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen<sup>40,53–56</sup> und in 6 Studien (alles RCTs) von MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen<sup>22–24,27,28,57</sup> untersucht.

In allen RCTs zu 4CMenB (Bexsero) erhielt die Kontrollgruppe eine Impfung mit einem MenACWY-Impfstoff (entweder als 1. oder 2. Impfstoffdosis), am anderen Impftermin wurde ein Placebo bzw. in einer Studie Ixiaro (Impfstoff gegen Japanische Enzephalitis) verabreicht. Die Kontrollgruppe des Cluster-RCTs erhielt keine Intervention.<sup>56</sup> In 3 der 6 RCTs zu MenB-fHbp (Trumenba)<sup>22,24,25</sup> erhielten beide Gruppen noch mindestens einen weiteren Impfstoff (s. Details in den Studiencharakteristika im Anhang), die Kontrollgruppe erhielt statt MenB-fHbp (Trumenba) ein Placebo. In den weiteren 3 RCTs erhielten die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe entweder ausschließlich ein Placebo,<sup>23</sup> eine 2-fache Hepatitis-A-Virus-(HAV-)Impfung gefolgt von Placebo<sup>57</sup> oder je nach Altersgruppe ausschließlich ein Placebo (junge Erwachsene) oder eine 2-fache HAV-Impfung gefolgt von Placebo.<sup>58</sup>

Die Studien wurden für jede Altersgruppe getrennt nach Impfstoff in Metaanalysen zusammengefasst. Sofern möglich, wurden die Effekte je Impfstoffdosis sowie über die gesamte Impfserie hinweg er-

Endpunkt	Impfstoff	Relativer Effekt	Geschätzter absoluter Effekt mit MenB-Impfung	Inzidenz in D/Absoluter Effekt ohne MenB-Impfung	Anzahl Studien, Teilnehmende	Number needed to harm (NNH)	GRADE	Anmerkungen
<b>Säuglinge und Kleinkinder</b>								
<b>Starke Druckempfindlichkeit an der Einstichstelle</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 10,45 (95 % KI 5,33–20,49)	10.283 pro 100.000 (5.243–20.162)	984 pro 100.000	2 Studien, <sup>48,53</sup> 2.733 Teilnehmende	11 (5–23)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	Vergleich: 4CMenB+/ACWY vs. ACWY Punktschätzer ist nach 1. Impfstoffdosis am höchsten (RR 20,29 [4,93–83,43]) und nach 4. Impfstoffdosis am niedrigsten (RR 5,92 [1,79–19,50]); Unterschiede nicht stat. signifikant
<b>Fieber &gt; 39 °C</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 2,94 (95 % KI 2,30–3,75)	24.696 pro 100.000 (19.320–31.500)	8.400 pro 100.000	2 Studien, <sup>48,49</sup> 4.507 Teilnehmende	6 (4–9)	⊕⊕○○ Gering <sup>1</sup>	► Keine differenzierten Daten zu dem definierten Endpunkt Fieber > 39 °C ► Selbstkontrollierte Studie <sup>51</sup> Vergleich: 3 Tage nach Impfung vs. Lebenszeit vor Impfung Risikoinzidenz nach 1. Impfstoffdosis (10,78 [8,31–14,00]), 2. Impfstoffdosis (2,2 [1,27–3,82]), 3. Impfstoffdosis (9,8 [7,1–13,62])
<b>Schweres Erbrechen</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 5,02 (95 % KI 0,24–104,01)	84 pro 100.000 (20–1.768)	17 pro 100.000	2 Studien, <sup>48,49</sup> 4.500 Teilnehmende	1.493 (57–33.333)	⊕⊕○○ Gering <sup>2</sup>	Keine Ereignisse nach 1.–3. Impfstoffdosis berichtet, Effekt bezieht sich auf 2 Ereignisse nach 4. Impfstoffdosis
<b>Starke Kopfschmerzen</b>	4CMenB (Bexsero)	Keine Daten						
<b>Kawasaki-Syndrom</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 1,00 (95 % KI 0,17–6,04)	65 pro 100.000 (11–393)	65 pro 100.000	4 Studien, <sup>45,46,48,49</sup> 4.967 Teilnehmende	NE (305–NE)	⊕⊕○○ Gering <sup>3</sup>	► Nicht nach Impfstoffdosen differenziert ► Selbstkontrollierte Studie <sup>52</sup> Stichprobe: 512 Kinder (533 beobachtete Kawasaki-Episoden) Vergleich: angegebenes Intervall nach Impfung vs. Lebenszeit vor Impfung Berichtete Risikoinzidenzen nach 1.–3. Impfstoffdosis zeigen keinen stat. sign. Unterschied
<b>Krampfanfälle</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 1,86 (95 % KI 0,10–36,12)	121 pro 100.000 (7–2.349)	65 pro 100.000	1 Studie, <sup>46</sup> 3.139 Teilnehmende	1.786 (44–NE)	⊕○○○ Sehr gering <sup>4</sup>	Selbstkontrollierte Studie <sup>52</sup> ► Daten von 107.231 Säuglingen eingeschlossen; Vergleich: 0–6 Tage nach jeder Impfstoffdosis vs. Zeitraum vor Impfstoffdosis ► IRR: 1,43 (95 % KI 1,02–2,02), davon febril: IRR 1,72 (95 % KI 1,08–2,75)
<b>Juvenile Arthritis, GBS, ADEM</b>	4CMenB (Bexsero)	Keine Daten						
<b>SAE</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 1,02 (95 % KI 0,81–1,29)	6.619 pro 100.000 (5.775–8.371)	6.489 pro 100.000	4 Studien, <sup>45,46,48,49</sup> 4.982 Teilnehmende	769 (53–NE)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>5</sup>	Impfstoffbezogene Ereignisse: Hörverlust, retinale Dystrophie, febrile Krämpfe
<b>Jugendliche und junge Erwachsene</b>								
<b>Schwere lokale Schmerzen</b>	4CMenB (Bexsero)	RR 6,07 (95 % KI 3,33–11,06)	8.893 pro 100.000 (4.878–16.203)	1.465 pro 100.000	3 Studien, <sup>40,53,55</sup> 1.163 Teilnehmende	13 (7–29)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>6</sup>	Punktschätzer ist nach 1. Impfstoffdosis deutlich größer (8,57 [3,42–21,50]) als nach der 2. Impfstoffdosis (4,59 [2,23–9,45])
	MenB-fHbp (Trumenba)	RR 12,31 (95 % KI 7,32–20,7)	4.473 pro 100.000 (2.660–7.522)	363 pro 100.000	4 Studien, <sup>22,23,26,58</sup> 10.472 Teilnehmende	24 (14–43)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>7</sup>	Risiko für Schmerzen an Injektionsstelle ► 2. Impfstoffdosis 22,63 (8,84–57,94) > ► 3. Impfstoffdosis 18,95 (8,94–40,14) > ► 1. Impfstoffdosis 7,45 (3,85–14,42)

(Fortsetzung auf nächster Seite)

(Fortsetzung von Seite 19)

Endpunkt	Impfstoff	Relativer Effekt	Geschätzter absoluter Effekt mit MenB-Impfung	Inzidenz in D/Absoluter Effekt ohne MenB-Impfung	Anzahl Studien, Teilnehmende	Number needed to harm (NNH)	GRADE	Anmerkungen
Fieber >39 °C	4CMenB (Bexsero)	RR 1,35 (95 % KI 0,71–2,57)	2.140 pro 100.000 (1.125–4.073)	1.585 pro 100.000	4 Studien, <sup>40,53–55</sup> 1.424 Teilnehmende	180 (40–NE)	⊕○○○ Sehr gering <sup>8</sup>	► Keine differenzierten Daten zu dem definierten Endpunkt Fieber > 39 °C ► Risiko für Fieber nach 2. Impfstoffdosis (3,20 [1,24–8,25] erhöht, nicht nach der 1. Impfstoffdosis (0,68 [0,30–1,58]))
	MenB-fHbp (Trumenba)	RR 1,28 (95 % KI 0,81–2,01)	406 pro 100.000 (257–637)	317 pro 100.000	4 Studien, <sup>22,23,26,58</sup> 10.459 Teilnehmende	1.124 (313–NE)	⊕⊕○○ Gering <sup>9</sup>	► 1. Impfstoffdosis 2,27 (1,23–4,19) ► 2. Impfstoffdosis 1,36 (0,84–2,21) ► 3. Impfstoffdosis 2,43 (0,58–10,11)
Schweres Erbrechen	4CMenB (Bexsero), MenB-fHbp (Trumenba)	Keine Daten						
Schwere Kopfschmerzen	4CMenB (Bexsero)	RR 1,71 (95 % KI 0,84–3,51)	2.001 pro 100.000 (983–4.107)	1.170 pro 100.000	3 Studien, <sup>40,53,55</sup> 1.161 Teilnehmende	120 (34–NE)	⊕⊕○○ Gering <sup>10</sup>	Punktschätzer nach 1. Impfstoffdosis (1,60 [0,63–4,09]) und 2. Impfstoffdosis (1,88 [0,62–5,71]) nahezu identisch
	MenB-fHbp (Trumenba)	RR 1,94 (95 % KI 1,26–2,97)	1.527 pro 100.000 (991–2.337)	786 pro 100.000	4 Studien, <sup>22,23,26,58</sup> 10.472 Teilnehmende	135 (65–488)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>11</sup>	1. Impfstoffdosis 1,83 (0,99–3,37) 2. Impfstoffdosis 0,85 (0,28–2,57) 3. Impfstoffdosis 0,81 (0,35–1,09)
Krampfanfälle	4CMenB (Bexsero)	Keine Daten						
	MenB-fHbp (Trumenba)	RR 0,31 (95 % KI 0,04–2,53)	22 pro 100.000 (3–182)	71 pro 100.000	2 Studien, <sup>22,57</sup> 8.332 Teilnehmende	NE (901–NE)	⊕○○○ Sehr gering <sup>12</sup>	Insg. 3 Ereignisse aufgetreten, davon 2 in der Interventionsgruppe
Kawasaki-Syndrom, Juvenile Arthritis, GBS, ADEM	4CMenB (Bexsero), MenB-fHbp (Trumenba)	Keine Daten						
SAE	4CMenB (Bexsero)	RR 1,54 (95 % KI 1,05–2,25)	2.920 pro 100.000 (1.991–4.266)	1.896 pro 100.000	4 Studien, <sup>40,53–55</sup> 4.605 Teilnehmende	98 (42–1.053)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	Impfstoffbezogene Ereignisse: Atemnot, Tremor, Thyreoiditis
	MenB-fHbp (Trumenba)	RR 0,90 (95 % KI 0,69–1,16)	1.735 pro 100.000 (1.331–2.237)	1.928 pro 100.000	6 Studien, <sup>22–24,26,57,58</sup> 19.219 Teilnehmende	NE (324–NE)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>13</sup>	Impfstoffbezogene Ereignisse: Neutropenie, anaphylaktische Reaktion

Tab. 6 | Ergebniszusammenfassung kritischer Endpunkte zur Beurteilung der Impfstoffsicherheit

ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis; GBS = Guillain-Barré-Syndrom; NE = nicht ermittelbar;

SAE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Herabgestuft um 2 Level aufgrund von hoher Indirektheit (Daten beziehen sich auf  $\geq 38^\circ\text{C}$  statt den definierten  $> 39^\circ\text{C}$ )
- Herabgestuft um 2 Level aufgrund von hoher Impräzision (nur 2 Ereignisse aufgetreten)
- Herabgestuft um 2 Level aufgrund von Studienlimitationen und hoher Impräzision (nur 5 Ereignisse aufgetreten)
- Herabgestuft um 3 Level aufgrund von Indirektheit (Krampfanfälle nur unter SAEs berichtet, nicht jegliche Krampfanfälle) und hoher Impräzision (nur 3 Ereignisse aufgetreten)
- Herabgestuft um 1 Level aufgrund von Studienlimitationen
- Herabgestuft um 1 Level aufgrund von Studienlimitationen
- Herabgestuft um 1 Level aufgrund von Studienlimitationen
- Herabgestuft um 3 Level aufgrund von Studienlimitationen und hoher Indirektheit (Daten beziehen sich auf  $\geq 38^\circ\text{C}$  statt den definierten  $> 39^\circ\text{C}$ )
- Herabgestuft um 2 Level aufgrund von Studienlimitationen und Impräzision
- Herabgestuft um 2 Level aufgrund von Studienlimitationen und Impräzision
- Herabgestuft um 1 Level aufgrund von Studienlimitationen
- Herabgestuft um 3 Level aufgrund von Indirektheit (Krampfanfälle nur unter SAEs berichtet, nicht jegliche Krampfanfälle) und hoher Impräzision (nur 3 Ereignisse aufgetreten)
- Herabgestuft um 1 Level aufgrund von Impräzision (breites Konfidenzintervall)

mittelt. Die Forest-Plots der Analysen sind im [Anhang](#), Abschnitt 7.2 und 7.3 dargestellt.

[Tabelle 6](#) fasst die Ergebnisse zur Beurteilung der Impfstoffsicherheit zusammen. Beide Impfstoffe zeigen in beiden untersuchten Altersgruppen eine hohe Reaktogenität. Lokale und systemische Reaktionen nach Impfung mit 4CMenB (Bexsero) fielen sowohl bei Säuglingen und (Klein-)Kindern als auch bei Jugendlichen nach der 1. Impfstoffdosis am stärksten aus (Ausnahme: Fieber bei Jugendlichen wurde nach der 2. Impfstoffdosis häufiger berichtet als nach der 1. Impfstoffdosis). Nach der Impfung mit MenB-fHbp (Trumenba) wurden starke lokale Schmerzen häufiger nach der 2. und 3. Impfstoffdosis als nach der 1. Impfstoffdosis berichtet, während Fieber nach der 1. Impfstoffdosis häufiger als nach der 2. oder 3. Impfstoffdosis auftrat. Für das Auftreten von starken Kopfschmerzen wurde kein relevanter Unterschied festgestellt. Schweres Erbrechen wurde nicht berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) traten insgesamt selten auf. Für 4CMenB (Bexsero) bei Säuglingen und (Klein-)Kindern und für MenB-fHbp (Trumenba) bei Jugendlichen wurde kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe identifiziert. Jedoch wurde nach 4CMenB (Bexsero)-Impfung von Jugendlichen ein ca. 1,5-fach höheres Risiko für SAEs als in der Vergleichsgruppe (ACWY-Impfung) festgestellt. Impfstoffbezogene SAEs sind in [Tabelle 6](#) aufgeführt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI; d. h. Kawasaki-Syndrom, Krampfanfälle) traten nach beiden Impfstoffen und in beiden Altersgruppen nur vereinzelt auf. Ein erhöhtes Risiko wurde für keinen der beiden Impfstoffe beobachtet.

Zur weiteren Beurteilung der Impfstoffsicherheit und Identifikation seltener Nebenwirkungen wurden Post-Marketing-Studien aus Australien, Deutschland, Großbritannien, Italien und den USA herangezogen.<sup>50,56,59–62</sup> Hierbei handelt es sich vorwiegend um Auswertungen aus Surveillancesystemen mit spontaner Berichterstattung. Insgesamt berichten diese Studien über die Sicherheit von >1 Mio. Impfstoffdosen 4CMenB (Bexsero) bei Säuglingen und Kindern, >5,6 Mio. Impfstoffdosen 4CMenB (Bexsero) bzw. >3 Mio. Impfstoffdosen MenB-fHbp (Tru-

menba) bei Jugendlichen. Die hohe Reaktogenität der Impfstoffe wurde auch hier bestätigt; SAEs und AESIs traten selten (<0,1%) bzw. sehr selten (<0,01%) auf. Sicherheitssignale wurden nicht berichtet. Eine detaillierte Übersicht zu den Post-Marketing-Studien ist im [Anhang](#), Abschnitt 8 verfügbar.

## 10. Modellierung verschiedener Impfstrategien

Zur Identifikation der optimalen Impfstrategie für eine mögliche Einführung der MenB-Standardimpfung in Deutschland liegen die Ergebnisse aus 2 Modellierungen vor.<sup>63,64</sup> Details zu den beiden Modellen sind in [Tabelle 7](#) aufgelistet.

Die Universität Bristol hat 2013 in Zusammenarbeit mit dem RKI die Modellierung verschiedener Impfstrategien zur Kosten-Nutzen-Abschätzung einer MenB-Impfung mit 4CMenB für Deutschland vorgenommen.<sup>63</sup> Es wurde im Modell eine Effektivität von 95% für 4CMenB angenommen, eine Stammabdeckung von 82% sowie eine Impfquote von 50–70% bei Säuglingen. Die Modellierung wurde auf Basis der mittleren jährlichen altersspezifischen MenB-Inzidenz der Jahre 2009–2012 (0,34/100.000) durchgeführt.

Die Modellierungsergebnisse zeigen eindeutig, dass unter den getroffenen Annahmen der Anteil der MenB-Erkrankungen, der in der geimpften Kohorte über die Lebenszeit (im Modell: 100 Jahre) verhindert werden könnte, am größten ist, wenn Säuglinge – bei denen die Krankheitslast am höchsten ist – geimpft würden. Allerdings liegt der Anteil der verhinderten Fälle an allen Fällen in der geimpften Kohorte bei  $\leq 15\%$ . Durch Einführung der Impfung für Säuglinge könnten in der Lebenszeit 34 MenB-Fälle und 3 Todesfälle verhindert werden. Ohne die Berücksichtigung von Herdeneffekten müssen laut Modell 12.668 Kinder geimpft werden, um einen Fall zu verhindern (NNV). Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass die Zahl der langfristig zu verhindernden Fälle höher wäre, wenn durch die Impfung das MenB-Trägertum reduziert werden würde. Dieser Effekt kann nach den jetzt vorliegenden Studienergebnissen jedoch ausgeschlossen werden (s. [Abschnitt 8.3](#)). Die getroffenen Annahmen zur Stammabdeckung und VE gegen abgedeckte Stämme lie-

Autor (Jahr)	Christensen et al. (2016) <sup>63</sup>	Scholz et al. (2022) <sup>64</sup>
Land	Deutschland	Deutschland
Finanzierung	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)	GlaxoSmithKline (GSK)
Impfstrategien	Generelle Impfung von Säuglingen (Impfschema: 3+1; 2–3–4–12 Monate mit verschiedenen Impfindervallen) und Jugendlichen (einzeln und separat sowie mit bzw. ohne Catch-up)	Generelle Impfung von Säuglingen (Impfschema: 2+1; 2–4–12-Monate)
Impfstoffpreis	€ 96,96 jährliche Kosten: €191,9 Mio.*	€ 97,06 jährliche Kosten: €133,4 Mio.*
Diskontierung	3 % für Kosten und Nutzen	1 % für Nutzen (Health outcomes) und 3 % für Kosten
Vergleich	Keine generelle Impfung	Keine generelle Impfung
Studiendesign	Kosten-Nutzen-Analyse: Verhinderte Fälle/Todesfälle, gewonnen QALYs/ICER	Kosten-Nutzen-Analyse: Verhinderte Fälle/Todesfälle, gewonnen QALYs/ICER
Modellstruktur	Nur MenB im Modell berücksichtigt (i) Markov-Kohortenmodell (ii) Dynamisches Transmissionsmodell	MenB und alle IME berücksichtigt Dynamisches Transmissionsmodell berücksichtigt Herdeneffekte
Zeithorizont	100 Jahre	100 Jahre
Perspektive	gesellschaftliche Perspektive und Kostenträger (GKV)-Perspektive	gesellschaftliche Perspektive
Sensitivitätsanalyse	Andere MenB-Inzidenzen, Impfquote, Stammabdeckung, Impfstoffpreis, Diskontierung, gesellschaftliche Perspektive (mit/ohne QALY-Verlust der Betreuungspersonen)	Andere MenB-Inzidenzen, Impfquote, Impfstoffpreis, VE gegen MenB-Trägertum: 26 %, VE gegen MenACWY-Trägertum: 30 %; andere Diskontierungsraten (0–5 %),
Annahmen im Basisfall	Bevölkerungszahlen von 2011; MenB-Inzidenzen 2009–2012: 0,34/100.000 (im weiteren Verlauf zurückgehend), n=224/19 MenB-Fälle/Todesfälle in der Lebenszeit, Todesfallrate: 8,2 %, VE gegen IME durch MenB: 95 %; VE gegen Trägertum: 30 %; Stammabdeckung 82 %, Säuglings-Impfquote: Säuglinge 65 % (50–75 %)/Jugendliche 50 % (35–60 %), Schutzdauer der GI: 18 Monate, AI: 36 Monate	MenB-Inzidenzen 2007–2015 <u>VE gegen IME durch MenB: 79 %</u> (Kreuzprotektion MenACWY 24 %); Säuglingsimpfquote: 71 %–92 %; Schutzdauer: 33–38 Monate; <u>kein Einfluss auf Trägertum</u>
Ergebnisse der Analysen	Bei Impfung von <1-Jährigen: in der Lebenszeit <b>verhinderte MenB-Fälle</b> (n=34) Reduktion um 15 %/ <b>verhinderte MenB-Todesfälle</b> : n=3; <b>gewonnene Lebensjahre</b> : n=239, <b>gewonnene QALY</b> : n=235 <b>ICER: €2 Mio./QALY</b> ohne Herdeneffekte Verhinderte Kosten der Gesundheitsversorgung: € 873.500	Bei Impfung von <1-Jährigen: in der Lebenszeit <b>verhinderte Men-B-Fälle</b> (n=32) (IME: 33)/ <b>verhinderte Men-B-Todesfälle</b> : n=3 (IME:3); <b>gewonnene Lebensjahre</b> : n=100, <b>gewonnene QALY</b> : n=258; <b>ICER: € 190.000/QALY</b>
NNV zur Verhinderung eines Falls	Ohne Berücksichtigung von Herdeneffekten müssen 12.668 Kinder geimpft werden, um einen Fall zu verhindern	MenB: n=12.080; IME: 11.536
Bilanz des Modells	Die meisten MenB-Fälle können verhindert werden, wenn präferenziell Säuglinge geimpft werden. Je früher die Impfung im Säuglingsalter beginnt, desto höher ist die verhinderte Fallzahl. Bei der niedrigen Inzidenz kann jedoch nur eine geringe Zahl von MenB-Fällen verhindert werden. Bei rückläufigen Inzidenzen nimmt die Zahl der zu verhindernden Fälle mit der Zeit ab. Catch-up von 1–17-Jährigen verringert den Anteil der MenB-Fälle von 15 % auf 6 %. Alle untersuchten Impfstrategien haben ICER >500.000/QALY; die Impfung ist nicht kosteneffektiv.	Größter Effekt bei <1-Jährigen (Reduktion MenB/IME: 40%/35 %) und bei <1–4-Jährigen 5 Jahre nach Einführung (Reduktion MenB/IME: 42%/37 %); Wird ein Impfeffekt auf das Trägertum berücksichtigt (Herdeneffekte), werden die Kosten geringer.

Tab. 7 | Charakteristika und Ergebnisse der Modellierungsstudien von 4CMenB (Bexsero) in Deutschland

\* Kosten einer Paracetamol-Prophylaxe wurden unter den jährlichen Kosten nicht berücksichtigt.

gen vergleichsweise nahe bei der berichteten VE aus internationalen Beobachtungsstudien (82 % Stammabdeckung × 95 % Wirksamkeit gegen abgedeckte Stämme × 78 % Wirksamkeit gegen alle Stämme im Vergleich zur beobachteten VE von 81 % [95 % KI: 68–89 %] bei <6-Jährigen [s. Kap. 8]). Für die Einschätzung der Ergebnisse der Modellierung muss des Weiteren berücksichtigt werden, dass sich die

Epidemiologie der MenB-Erkrankungen seitdem verändert hat. Der schon 2013 zu beobachtende kontinuierliche Rückgang der MenB-Erkrankungen hat sich weiter fortgesetzt und im präpandemischen Zeitraum der Jahre 2015–2019 war die mittlere jährliche Inzidenz mit 0,17/100.000 nur noch etwa halb so hoch. Die im Modell ermittelte NNV wäre daher inzwischen deutlich höher.

Im Unterschied zu dem Bristol-Modell von Christensen et al. (s. Tab. 7), das ein 3+1-Schema für die 4CMenB-Impfung im Säuglingsalter implementiert hat, wurde in dem 2. für Deutschland implementierten Modell von Scholz et al. ein 2+1-Schema modelliert.<sup>64</sup> Dieses reduzierte Impfschema für die Impfung von Säuglingen wurde im Mai 2020 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen. Das dynamische Modell untersucht den Effekt der 4CMenB-Impfung hinsichtlich der Verhinderung von IME durch die Serogruppe B und durch jegliche Serogruppen (alle IME). Es wurde im Modell eine Effektivität von 79 % für 4CMenB angenommen und eine Impfquote von 71–92 % bei Säuglingen. Im Unterschied zu dem ersten Modell wurde kein Effekt auf das Trägertum berücksichtigt. Nach dem Modell von Scholz et al. hat die Einführung der MenB-Impfung im Säuglingsalter den größten Public-Health-Impact. Über einen Zeitraum von 5 Jahren reduziert sich die Zahl der MenB-Fälle bei 0–4-Jährigen um 40 %.

**Fazit:** Obwohl die beiden Modelle zum Teil unterschiedliche Input-Parameter (Impfschema, Impfstoffwirksamkeit, Einfluss auf das Trägertum) verwendet haben, sind die Ergebnisse hinsichtlich der empfohlenen Impfstrategie und des Impacts vergleichbar. Die MenB-Impfung von Säuglingen stellt in Deutschland die bevorzugte Impfstrategie dar. Je früher mit der Impfung im Säuglingsalter begonnen wird, umso mehr Fälle können verhindert werden; bei der Impfung von Säuglingen sind dies 32–34 MenB-Fälle in der Lebenszeit. Die Zahl der Kinder, die geimpft werden müssen, um einen Fall zu verhindern ist mit 12.000 hoch. Nachdem die MenB-Inzidenz in den letzten Jahren noch weiter zurückgegangen ist und aktuell niedriger ist als die in den Modellen berücksichtigte Infektionshäufigkeit, ist auch die Zahl verhinderbarer Fälle geringer und somit die NNV höher geworden.

In einem systematischen Review wurde die Evidenz zur gesundheitsökonomischen Evaluation der MenB-Impfung zusammengefasst.<sup>65</sup> Der Review berücksichtigte 10 Studien aus Europa (UK, Italien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Belgien, Israel) und 3 Studien aus Amerika (Kanada, USA, Chile). Bis auf eine Studie untersuchten alle die Einführung einer generellen MenB-Impfung für be-

stimmte Altersgruppen. Alle bis auf eine Studie berücksichtigten die Einführung der MenB-Impfung bei Säuglingen. Das Impfszenario der MenB-Impfung wurde in allen Studien mit dem Szenario ohne Impfung verglichen. Aufgrund der geringen Inzidenz und den hohen Impfstoffkosten konnte keine der untersuchten Impfstrategien als kosteneffektiv identifiziert werden. Die generelle Impfung von Säuglingen war die kostengünstigste Maßnahme. Ohne die Berücksichtigung von Herdeneffekten, die nach den aktuellen Forschungsergebnissen ausgeschlossen werden können, zeigte die Säuglingsimpfung das günstigste Kosten-Nutzen-Verhältnis.

## 11. Akzeptanz der MenB-Impfung in der Bevölkerung und der Ärzteschaft

Eine von dem Unternehmen GSK (Hersteller des Impfstoffs Bexsero) durchgeführte länderübergreifende Befragung aus dem Jahr 2023 zeigte, dass Eltern über Meningokokken-Erkrankungen weniger informiert sind als über andere Krankheiten im Kindesalter (z. B. Masern oder Keuchhusten). Obwohl 88 % der Befragten eine Meningokokken-Erkrankung für eine schwere Kinderkrankheit hielten, waren nur 38 % darüber besorgt, dass ihr Kind/ihre Kinder daran erkranken könnte(n). Die Ergebnisse wurden bislang nur im Rahmen einer Pressemitteilung veröffentlicht.

Im Rahmen einer Repräsentativbefragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) wurden im Jahr 2020 Erwachsene und Eltern zu ihren Einstellungen, Wissen und Verhalten gegenüber Impfungen befragt. Die Einstellung der Eltern bestimmt maßgeblich das Impfverhalten bzw. die Inanspruchnahme von Impfungen für ihre Kinder. Der Großteil der Befragten (77 %) zeigte eine (eher) positive Haltung zu Impfungen im Kindesalter. Eltern wurden gezielt nach ihrer Einschätzung zur Notwendigkeit der von der STIKO empfohlenen Impfungen befragt. Eine MenB-Impfung war zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht generell empfohlen. Anhand der Befragungsergebnisse zur MenC-Impfung kann jedoch abgeleitet werden, dass Eltern über Meningokokken-Erkrankungen informiert sind und der Impfung generell positiv gegenüberstehen (83 % der Befragten erachten eine Meningokokken-Impfung als notwendig oder eher notwen-

dig). Fast alle Befragten (98 %) informieren sich durch ihre Ärztinnen und Ärzte über Impfungen.

Befragungen aus Deutschland von Eltern von Jugendlichen liegen nicht vor. US-amerikanische Daten zeigen, dass die Impfscheidung von Jugendlichen primär von ihren Eltern getroffen wird. 41 % der Eltern von Jugendlichen hatten bereits von MenB-Impfungen gehört.<sup>66</sup> Die generelle MenB-Impfbereitschaft der Eltern von Jugendlichen war mit 89,6 % (95 % KI: 86,5–92,3 %) hoch.<sup>67</sup> 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. Auch die befragten Eltern von Jugendlichen verlassen sich primär auf die Impfeempfehlung ihrer Ärztinnen und Ärzte.<sup>66</sup> Jugendliche, die eine HPV-Impfung erhalten hatten, wurden auch eher gegen MenB geimpft (aOR 1,74 [95 % KI: 1,29–2,35 %]).<sup>68</sup>

Der Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Einstellung von Eltern zur Meningokokken-Impfung wurde in einer länderübergreifenden Befragung erhoben.<sup>69</sup> Eingeschlossen wurden insgesamt 4.962 Eltern von Kindern im Alter von ≤4 Jahren aus Großbritannien, Frankreich, Deutschland (n=476, bzw. 9,5 %), Italien, Brasilien, Argentinien, Australien und den USA. Die Ergebnisse zeigten, dass weiterhin ein Großteil der Eltern (83 %) Impfungen im Kindesalter auch während der Pandemie für wichtig hielten. Auf einer Skala von 1–4 (1: überhaupt nicht wichtig, 4: sehr wichtig) bewerteten die Befragten eine Meningokokken-Impfung im Mittel mit 3,8 Punkten (Standardabweichung [SD]: 0,6). 94,3 % bewerteten die Impfung als wichtig oder sehr wichtig; im Vergleich dazu waren es in Deutschland 86,6 %. Knapp 60 % der Befragten aus Deutschland waren sich darüber bewusst, dass verschiedene Serogruppen eine IME auslösen und dass es dafür wiederum verschiedene Impfungen gibt.

Bei impfenden Ärztinnen und Ärzten wird von einer hohen Akzeptanz ausgegangen. Auch wenn systematische Erhebungen zur Akzeptanz fehlen, hat sich die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin bereits 2013 (zur Zulassung von

4CMenB; Bexsero) und wiederholt 2019 (zur Zulassung von MenB-fHbp; Trumenba) unter Berücksichtigung der Zielsetzung eines individuellen Impfschutzes für eine MenB-Impfung ausgesprochen.<sup>70</sup>

## 12. Ethische Erwägungen

Zur systematischen Berücksichtigung von ethischen Faktoren wurden die im PROGRESS-Plus Framework (s. Abschnitt 10 im Anhang) festgelegten Kriterien der Cochrane Equity Methods Gruppe herangezogen und evaluiert, ob bzw. wie sich eine (oder keine) allgemeine Impfeempfehlung auf die Verteilung von Nutzen und Risiken der Impfung in der Bevölkerung sowie die Zugänglichkeit zur MenB-Impfung auswirkt.

Säuglinge und Kleinkinder sind gefolgt von Jugendlichen am häufigsten von MenB-Erkrankungen betroffen (s. Kap. 3). Da die Impfung keinen Effekt auf das Trägertum zeigt, ist durch die Impfung kein indirekter Effekt (Gemeinschaftsschutz) für andere Altersgruppen zu erwarten. Eine Verschiebung der Serogruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Die STIKO wird nach Abschluss der Evaluation der MenB-Impfung die Notwendigkeit einer Impfung gegen weitere impfpräventable Serogruppen (A, W, Y) untersuchen.

Eine MenB-Impfung wird bereits von vielen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland teilweise oder vollständig für Säuglinge und Kleinkinder, seltener für Jugendliche übernommen. Für Familien, deren Krankenkassen die Leistung nicht übernimmt, entsteht dadurch ein Ungleichgewicht. Im Hinblick auf die Kosten der Impfung (86,50 € [4CMenB; Bexsero] bzw. 82,53 € [MenB-fHbp; Trumenba] je Impfstoffdosis exkl. Mehrwertsteuer, zzgl. Impfgebühr der Praxen) kann durch eine Aufnahme der Impfung in die Schutzimpfungsrichtlinie ein gerechterer Zugang ermöglicht werden.

Eine allgemeine MenB-Impfeempfehlung mit Kostenübernahme würde die Chancengleichheit in Bezug auf die Zugänglichkeit zur MenB-Impfung erhöhen. Negative Auswirkungen auf die Bevölkerung sind nicht zu erwarten.

## 13. Implementierung einer MenB-Standardimpfung

### 13.1 Dosierung und Impfschemata

Gemäß der Fachinformation erfolgt die MenB-Impfung im Säuglingsalter nach einem 2+1-Impfschema im Alter von 2, 4 und 12 Monaten. Im Alter von 12–23 Monaten wird ebenfalls nach dem 2+1-Impfschema geimpft, wobei zwischen den ersten beiden Impfstoffdosen ebenfalls ein Mindestabstand von 2 Monaten und zwischen der 2. und 3. Impfstoffdosis ein Abstand von 12–23 Monaten eingehalten werden soll. Ab dem Alter von 2 Jahren ( $\geq 24$  Monate) besteht die Impfserie gemäß Fachinformation aus 2 Impfstoffdosen, die in einem Mindestabstand von 1 Monat verabreicht werden sollen.

### 13.2 Koadministration mit anderen Impfstoffen

In klinischen Zulassungsstudien wurde die Koadministration von **4CMenB** (Bexsero) mit anderen Impfstoffen (6-fach-Impfstoff [DTaP-IPV-Hib-HepB]; MMRV, PCV) untersucht.<sup>45–47,71</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort auf die routinemäßig verabreichten Impfstoffe durch die gleichzeitige Verabreichung von **4CMenB** weitgehend unbeeinträchtigt bleibt und der Impferfolg gegen das jeweilige Antigen nicht beeinträchtigt wird. Auch die Untersuchung zur Koadministration von **4CMenB** und MenACWY zeigte, dass gegen die Antigene in beiden Impfstoffen eine ausreichende Immunantwort generiert wird.<sup>48</sup>

In den klinischen Zulassungsstudien wurde gezeigt, dass nach der gleichzeitigen Applikation von **MenB-fHbp** (Trumenba) und verschiedenen anderen Impfstoffantigenen als Einzelimpfstoff oder als Kombinationsimpfstoff (Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid [reduzierter Antigengehalt], Pertussis [azellulär] und inaktiviertem Poliovirus [Tdap sowie Tdap-IPV];<sup>25</sup> quadrivalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren [HPV4];<sup>24</sup> Meningokokken A, C, W, Y-Konjugat-Impfstoff [MenACWY]<sup>22</sup>) eine ausreichende Immunantwort generiert wird und die Impfstoffe gut vertragen werden. Bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Impfstoffen sollen die MenB-Impfstoffe an einer separaten Injektionsstelle verabreicht werden.

### 13.3 Prophylaktische Anwendung von Paracetamol

Zur Prävention und Verminderung von hohem Fieber und Schmerzen nach MenB-Impfung wurde die prophylaktische Anwendung von Paracetamol in verschiedenen Studien untersucht.

Im Rahmen einer RCT wurde ein 4-Dosis-Schema **4CMenB** (Bexsero) zusammen mit für Säuglinge empfohlenen Routineimpfstoffe (DTaP-HBV-IPV/Hib [Infanrix hexa] und PCV7 [Prevenar]), mit oder ohne prophylaktische Paracetamol-Gabe untersucht.<sup>72</sup> Eine 3. Gruppe erhielt statt dem MenB-einen MenC-Impfstoff. Paracetamol wurde in einer Dosierung von 10–15 mg/kg oral 3-mal im Abstand von 4–6 Stunden verabreicht. Die 1. Gabe erfolgte mit oder direkt nach der Impfung. Die Ergebnisse zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Immunreaktionen der MenB- oder Routineimpfstoffe durch die Paracetamol-Prophylaxe (s. Abschnitt 9 im Anhang). Durch die Paracetamol-Prophylaxe konnte das Auftreten von Fieber  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung verringert werden. In der **4CMenB**-Gruppe *ohne* Paracetamol-Prophylaxe hatten 70,3 % der Säuglinge mindestens einmal in den ersten 3 Tagen nach einer Primärdosis eine Rektaltemperatur  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ , verglichen mit 39,1 % der Säuglinge in der **4CMenB**-Gruppe *mit* Paracetamol-Prophylaxe. In der MenC-Gruppe hatten 27,1 % der Säuglinge eine Rektaltemperatur  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ .

Die Wirksamkeit einer Paracetamol-Prophylaxe zur Fiebersenkung bei MenB-Impfung wurde auch in Beobachtungsstudien gezeigt. Unter anderem zeigte eine britische Studie, dass durch eine Paracetamol-Prophylaxe bei MenB-Impfung das Risiko für Fieber  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  bei Frühgeborenen um 53 % gesenkt werden konnte (RR 0,47 [95 % KI: 0,22–0,98]).<sup>73</sup> Paracetamol wurde zum Zeitpunkt der Impfung, gefolgt von 2 weiteren Gaben im Abstand von 4–6 Stunden, gemäß den Leitlinien von Public Health England verabreicht. Eine kanadische Studie ergab, dass Fieber nach MenB-Impfung am häufigsten bei Kindern  $< 2$  Jahre und nach der 1. und 2. Impfstoffdosis auftrat.<sup>74</sup> Eine Paracetamol-Prophylaxe ( $\geq 2$  altersgerechte Dosen im Abstand von 4–6 Stunden) löste im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Paracetamol eine Fiebersenkung aus (2–6 Monate alte

Kinder: Odds Ratio (OR) 0,35 [95 % KI: 0,2–0,6], 12–14 Monate alte Kinder: OR 0,28 [95 % KI: 0,1–0,7], 18–23 Monate alte Kinder: OR 0,4 [95 % KI: 18–23]). Die Analysen wurden für Alter, Geschlecht sowie Anzahl und Zeitpunkt der Paracetamol-Gaben adjustiert. Bei einer geringeren Paracetamol-Dosis (< 2 altersgerechte Gaben) wurde kein fiebersenkender Effekt beobachtet.

Durch eine Paracetamol-Prophylaxe kann ein überflüssiges Sepsisscreening und eine eventuelle Antibiotikatherapie verhindert werden.

## 14. Evaluation der Impfpfählung

Für die kontinuierliche Evaluation der MenB-Impfpfählung ist es unerlässlich, dass verschiedene Surveillance- und Monitoringsysteme implementiert sind, über die Daten zur Meningokokken-Epidemiologie, zur Stammabdeckung, zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Impfnebenwirkungen und zu MenB-Impfquoten fortlaufend erfasst werden.

### 14.1 Monitoring der Epidemiologie

Seit 2001 sind laborbestätigte Meningokokken-Erkrankungen sowie der Nachweis von *N. meningitidis* in primär sterilen Körperflüssigkeiten gemäß IfSG meldepflichtig. Auf der Basis einer standardisierten Falldefinition werden Daten zu Meningokokken-Erkrankungen systematisch erfasst und über ein elektronisches Meldesystem vom Gesundheitsamt über die zuständige Landesstelle an das RKI gesendet. Die Epidemiologie der Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland kann mittels IfSG-Melddaten und den Ergebnissen aus der serologischen Bestimmung der Serogruppen (A, B, C, W, Y), die am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi) der Universität Würzburg durchgeführt wird, dargestellt werden. Bei MenB-Erkrankungen, die nach einer 4CMenB-Impfung auftreten, sollte geklärt werden, ob es sich tatsächlich um eine Durchbruchserkrankung handelt oder ob der verantwortliche MenB-Stamm kein Impfantigen exprimiert hat und dadurch nicht durch die Impfung abgedeckt war. Diese Untersuchung kann im NRZMHi der Universität Würzburg durchgeführt werden.

### 14.2 Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In Deutschland sind am PEI Surveillancessysteme zur Spontanerfassung von Verdachtsfällen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) etabliert. Mögliche Nebenwirkungen von Impfstoffen müssen zum einen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) durch den Zulassungsinhaber bzw. das pharmazeutische Unternehmen gemeldet werden. Zum anderen sind Ärzte und Ärztinnen gemäß IfSG sowie nach ihrer Berufsordnung zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen verpflichtet. Im PEI werden im Rahmen einer passiven Surveillance Daten zur Impfstoffsicherheit zusammengeführt und bewertet.

### 14.3 Impfquotenmonitoring

Impfquoten der Standardimpfungen, die im Säuglings- und Kindesalter empfohlen sind, werden in Deutschland routinemäßig bei den Schuleingangsuntersuchungen im Alter zwischen 5–6 Jahren erhoben.<sup>75</sup> Für die MenB-Impfung, die bis zum Alter von 12 Monaten erfolgen sollte bzw. bis zum Alter von 4 Jahren nachgeholt werden sollte, wird es eine Latenzperiode von mehreren Jahren geben, bis über die Auswertung der Schuleingangsdaten eine Bewertung der Umsetzung der Impfpfählung möglich ist. Als mögliche Alternative bietet sich die KV-Impfsurveillance an, bei der Abrechnungsdaten zu Impfungen von den Kassenärztlichen Vereinigungen dazu genutzt werden können, bundesweite Impfquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (~85 % der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen.<sup>75</sup> Diese Daten sind in etwa mit einem 1-jährigen Verzug verfügbar und können genutzt werden, um die Umsetzung der Impfpfählung zu beurteilen.

## 15. Fazit und Impfpfählung

Zum Zeitpunkt der letzten Stellungnahme der STIKO zur Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B (MenB) fehlten verschiedene Daten für eine evidenzbasierte Entscheidung, ob die MenB-Impfung als Standardimpfung für alle Säuglinge und Kleinkinder empfohlen werden soll. So fehlten Daten zur Sicherheit der MenB-Impfstoffe nach breiter Anwendung, zur Impfeffektivität nach abgeschlossener Grundimmunisierung, zur Identi-

tät der MenB-Stämme, die trotz Impfung eine invasive Erkrankung verursachen (Stammabdeckung), zur Schutzdauer der Impfung sowie zum Effekt der Impfung auf das Trägertum. Zwischenzeitlich sind zu diesen offenen Punkten weitere wissenschaftliche Ergebnisse veröffentlicht worden.

Invasive MenB-Erkrankungen treten in Deutschland am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern <5 Jahre auf. Im Mittel erkrankten in den letzten 5 Jahren vor der COVID-19-Pandemie (2015–2019) jährlich etwa 3,5 pro 100.000 Säuglinge und 1,0 pro 100.000 Kleinkinder (Alter 1–4 Jahre). Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 14–19 Jahren gibt es einen weiteren, jedoch deutlich niedrigeren Erkrankungsgipfel mit etwa 0,5 Fällen pro 100.000. Bei Kindern im Alter von 5–14 Jahren sowie bei  $\geq 20$ -Jährigen sind die Inzidenzen nach wie vor deutlich geringer (0,16 bzw. 0,09 pro 100.000) als bei Säuglingen und Kleinkindern bis 4 Jahren. Während der COVID-19-Pandemie war ein Rückgang der Fallzahlen in allen Altersgruppen zu beobachten. Nach Einstellung der kontaktbeschränkenden Maßnahmen im Herbst 2022 stiegen die Fallzahlen wieder an.

Die invasive MenB-Erkrankung ist äußerst selten, verläuft aber in vielen Fällen sehr schwer und hat eine Letalität von ca. 8 %. Überlebende leiden häufig an Langzeitfolgen (z. B. Hydrozephalus, Hörverlust, Epilepsie, psychische Störungen, chronisches Nierenversagen, Amputationen) und insgesamt an einer verminderten Lebensqualität.

Eine MenB-Impfung zeigte in populationsbasierten Kohorten- und Fall-Kontrollstudien eine hohe Wirksamkeit in der Verhinderung von invasiven MenB-Erkrankungen. Ein Effekt auf das Trägertum konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Nach Einschätzung der STIKO bietet eine MenB-Impfung daher einen guten individuellen Schutz, wohingegen Populationseffekte nicht erzielt werden können. Modellierungsstudien ergaben, dass der größte Effekt auf die Reduzierung von invasiven MenB-Erkrankungen in Deutschland durch eine Impfung im Säuglingsalter erreicht werden kann. In der EU ist der Impfstoff 4CMenB (Bexsero) ab einem Alter von 2 Monaten zugelassen. Der Impfstoff hat eine hohe Reaktivität; insbesondere Fieber tritt nach

der Impfung häufig auf. Besorgniserregende Sicherheitssignale sind in nationalen und internationalen Post-Marketing-Analysen nicht beobachtet worden.

Die STIKO erweitert nunmehr ihre bestehende Empfehlung zur **MenB-Indikationsimpfung** für Menschen mit spezifischen Grundkrankheiten, beruflich gefährdete Personen sowie Reisende in Hochendemiegebiete um eine Empfehlung zur **MenB-Standardimpfung** für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von <5 Jahren. Ziel dieser neuen Impfeempfehlung ist die Reduktion der Morbidität invasiver MenB-Erkrankungen und der resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod bei Säuglingen und Kleinkindern. Aufgrund des potenziell schweren klinischen Verlaufs, möglichen Folgeschäden und der hohen Letalität hat die Reduktion invasiver MenB-Erkrankungen trotz deren Seltenheit eine hohe Bedeutung für die Bevölkerung. Daher ist bei den Eltern bzw. Sorgeberechtigten der zu impfenden Säuglinge und Kleinkinder sowie Ärztinnen und Ärzten von einer hohen Akzeptanz der neuen Impfeempfehlung auszugehen.

### Standardimpfung für Säuglinge und Kleinkinder

Die STIKO empfiehlt eine Standardimpfung für Säuglinge und Kleinkinder gegen Meningokokken der Serogruppe B. Der für diese Altersgruppe verfügbare MenB-Impfstoff 4CMenB (Bexsero) soll in einem 2+1-Schema verabreicht werden. Bexsero ist ab dem Alter von 2 Monaten zugelassen.

MenB-Erkrankungen treten bereits in den ersten Lebensmonaten gehäuft auf. Daher soll mit der 2+1-Impfserie zum frühestmöglichen Zeitpunkt im 1. Lebensjahr begonnen werden und die Impfungen im Alter von 2, 4 und 12 Monaten erfolgen. Nachholimpfungen sollen spätestens bis zum 5. Geburtstag verabreicht werden. Im Alter von 12–23 Monaten besteht die Impfserie gemäß Fachinformation aus 2 Impfstoffdosen in einem Mindestabstand von 2 Monaten und einer 3. Impfstoffdosis 12–23 Monate nach der 2. Impfstoffdosis. Ab dem Alter von 2 Jahren ( $\geq 24$  Monate) besteht die Impfserie gemäß Fachinformation aus 2 Impfstoffdosen, die in einem Mindestabstand von 1 Monat verabreicht werden sol-

len. Eine Änderung des Impfschemas für Frühgeborene wird von der STIKO nicht empfohlen.

Zur Vermeidung von Fieber oder Schmerzen nach der MenB-Impfung wird, insbesondere bei Koadministration, eine **prophylaktische Paracetamol-Gabe** empfohlen, die zeitgleich mit der Impfung oder kurz danach begonnen wird (s. Tab. 8). Die **Paracetamol-Dosierung muss an das Gewicht und das Alter des Kindes** angepasst werden. Unabhängig von den Symptomen wird die Prophylaxe über 24 Stunden weitergeführt. Treten trotz Paracetamol-Prophylaxe hohes Fieber oder starke Schmerzen auf, können innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung weitere **therapeutische Paracetamol-Gaben** in der alters- und gewichtsabhängigen Maximaldosierung verabreicht werden. **Eine über 48 Stunden hinausgehende Paracetamol-Anwendung soll nur nach ärztlicher Anordnung erfolgen.** Bei länger anhaltendem Fieber oder einer Verschlechterung des klinischen Zustandes des Kindes sollte eine Ärztin/ein Arzt aufgesucht werden (*Cave*: Koinzidenz mit anderen Fieberursachen). Bei Nachholimpfungen ab dem Alter von 2 Jahren ist eine prophylaktische Paracetamol-Gabe nicht mehr erforderlich.

ergänzt am  
16. April 2024

Die STIKO empfiehlt auch bei **Frühgeborenen**, die zum Zeitpunkt der Impfung ein Körpergewicht (KG) von < 3 kg haben, eine prophylaktische Paracetamol-Gabe als Saft. Jene Frühgeborene sollen **off-label** gemäß Kinderformularium 10–15 mg/kg KG Paracetamol je Gabe erhalten (maximale Tagesdosis von 45 mg/kg KG).

ergänzt am  
16. April 2024

Die MenB-Impfungen können bei den routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter (z. B. frühe U4 und späte U6) vorgenommen werden. Um einen möglichst frühen Immunschutz zu erreichen *und* die Anzahl der Impftermine zu verringern, empfiehlt die STIKO die Koadministration von bis zu 3 Injektionsimpfstoffen (1. und 2. Impfstoffdosis 4CMenB (Bexsero) in Kombination mit 6-fach-Impfstoff [DTaP-IPV-Hib-HepB], Pneumokokken-Konjugat-Impfung [PCV13 oder PCV15] und Rotavirus-Schluckimpfung; 3. Impfstoffdosis 4CMenB (Bexsero) in Kombination mit MCV). Dabei sollen die Injektionen wie üblich beidseits in den Musculus vastus lateralis (antero-lateraler Oberschenkelmuskel) gegeben werden. Der Abstand zwischen 2 Injektionen auf der gleichen Seite soll mindestens 2 cm betragen. Eine Injektion in den Musculus deltoideus ist bei Säuglingen nicht empfohlen und eine Injektion in die Musculi glutaei wird generell nicht empfohlen. Für die Nachholimpfungen kann jeder Praxiskontakt genutzt werden, gut geeignet sind die routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen U7, U7a und U8.

### Kinder im Alter $\geq 5$ Jahre, Jugendliche und Erwachsene

Für die Altersgruppe mit dem zweithöchsten Erkrankungsgipfel (14–19-Jährige) wurde die vorliegende Evidenz, einschließlich der Epidemiologie, Modellierungsergebnisse und Aspekte zur Akzeptanz und Umsetzbarkeit ebenfalls ausführlich evaluiert. Nach umfassender Beratung spricht die STIKO zum jetzigen Zeitpunkt für Jugendliche und junge Erwachsene keine allgemeine MenB-Impfempfehlung aus.

geändert am  
16. April 2024

Gewicht des Säuglings bei Impfung	1. Gabe	2. Gabe	3. Gabe	Maximale Tagesdosis
	<b>Paracetamol-Zäpfchen (75 mg)</b>			
$\geq 3$ bis < 4 kg	75 mg (1 Zäpfchen) bei Impfung	75 mg (1 Zäpfchen) 8–12 h nach 1. Gabe	–	150 mg
$\geq 4$ kg	75 mg (1 Zäpfchen) bei Impfung	75 mg (1 Zäpfchen) 6–8 h nach 1. Gabe	75 mg (1 Zäpfchen) 6–8 h nach 2. Gabe	225 mg
<b>Paracetamol-Saft (40 mg/ml)</b>				
$\geq 3$ bis < 4 kg	1,0 ml (40 mg) bei Impfung	1,0 ml (40 mg) 8–12 h nach 1. Gabe	1,0 ml (40 mg) 8–12 h nach 2. Gabe	160 mg
$\geq 4$ kg	1,5 ml (60 mg) bei Impfung	1,5 ml (60 mg) 6–8 h nach 1. Gabe	1,5 ml (60 mg) 6–8 h nach 2. Gabe	240 mg

Tab. 8 | Paracetamol-Prophylaxe für Säuglinge bei Administration des MenB-Impfstoffs Bexsero

Auch für die weiteren Altersgruppen (5 bis <14-Jährige und  $\geq 20$ -Jährige) empfiehlt die STIKO keine allgemeine MenB-Impfung, da in diesen Altersgruppen die Inzidenz invasiver MenB-Fälle noch geringer ist.

Die STIKO wird ihre Impfeempfehlung unter Berücksichtigung der Epidemiologie und von Daten aus Post-Marketing-Studien regelmäßig evaluieren und bei Bedarf anpassen.

## Literatur

- 1 Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Wissenschaftliche Begründung zur Aktualisierung der Meningokokken-Impfeempfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epidemiologisches Bulletin* 37/2015, DOI 10.17886/EpiBull-2015-008,, 2015.
- 2 Hellenbrand, W., et al., Aktualisierte Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI). 2018.
- 3 Sulis, G., et al., A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*, 2022.
- 4 Harrison, O.B., et al., Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*, 2013. 19(4): p. 566-73.
- 5 Andersen, J., et al., Dynamics of the meningococcal carrier state and characteristics of the carrier strains: a longitudinal study within three cohorts of military recruits. *Epidemiology & Infection*, 1998. 121(1): p. 85-94.
- 6 Christensen, H., et al., Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010. 10(12): p. 853-861.
- 7 Cooper, L.V., et al., Risk factors for acquisition of meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Trop Med Int Health*, 2019. 24(4): p. 392-400.
- 8 Batista, R.S., et al., Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 2017. 10(11): p. 1019-1029.
- 9 Huang, L., et al., Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: Evidence from a large German claims database. *PLoS One*, 2020. 15(1): p. e0228020.
- 10 Olbrich, K.J., et al., Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*, 2018. 7(4): p. 421-438.
- 11 Nuttens, C., et al., Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017. *Euro Surveill*, 2022. 27(3).
- 12 Nürnberger, W., et al., Hautblutungen und Prognose bei systemischen Infektionen durch *Neisseria meningitidis* in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1996. 144(12): p. 1330-1336.
- 13 Finne, J., Polysialic acid – a glycoprotein carbohydrate involved in neural adhesion and bacterial meningitis. *Trends in Biochemical Sciences*, 1985. 10(3): p. 129-132.
- 14 Pizza, M., et al., Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2000. 287(5459): p. 1816-20.
- 15 Zlotnick, G.W., et al., The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* Serogroup B Disease. *Hum Vaccin Immunother*, 2015. 11(1): p. 5-13.
- 16 Donnelly, J., et al., Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(45): p. 19490-5.
- 17 Vogel, U., et al., Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(5): p. 416-25.
- 18 Claus, H., et al. Meningococcal antigen typing system (MATS) based coverage for Bexsero on invasive MenB strains isolated from infants aged less than one year in Germany 2007–2013.
- 19 Muzzi, A., et al., Genetic meningococcal antigen typing system (gMATS): a genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine*, 2019. 37(7): p. 991-1000.
- 20 Jiang, H.-Q., et al., Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*, 2010. 28(37): p. 6086-6093.

- 21 Donald, R.G.K., et al., Meningococcal serogroup B vaccines: estimating breadth of coverage. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017. 13(2): p. 255-265.
- 22 Muse, D., et al., A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Observer-blinded Study to Assess the Immunogenicity, Tolerability and Safety of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered With Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccine and Serogroup A, C, Y and W-135 Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy US Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2016. 35(6): p. 673-82.
- 23 Richmond, P.C., et al., Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 2012. 12(8): p. 597-607.
- 24 Senders, S., 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. 35(5): p. 548-54.
- 25 Vesikari, T., 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. 5(2): p. 180-7.
- 26 Vesikari, T., et al., Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2016. 5(2): p. 152-160.
- 27 Østergaard, J.R., et al. Phase 3 trial of immunogenicity of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, in young adults: bactericidal activity against a panel of antigenically diverse strains. 2018.
- 28 Vesikari T, et al. Phase 3 trial of immunogenicity of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, in adolescents: bactericidal activity against a panel of antigenically diverse strains. 2012.
- 29 Sterne, J.A.C., et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019. 366: p. 14898.
- 30 Sterne, J.A., et al., ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 2016. 355: p. i4919.
- 31 Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. 64(4): p. 383-394.
- 32 Schünemann, H.J., et al., GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2019. 111: p. 105-114.
- 33 Lodi, L., et al., Four-Component Recombinant Protein-Based Vaccine Effectiveness Against Serogroup B Meningococcal Disease in Italy. *JAMA Network Open*, 2023. 6(8): p. e2329678-e2329678.
- 34 Rodrigues, F.M.P., et al., Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*, 2020. 324(21): p. 2187-2194.
- 35 Wang B, et al., 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. *Journal of Infection*, 2023. 87(2): p. 95-102.
- 36 Castilla J, et al., Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *New England Journal of Medicine*, 2023. 388(5): p. 427-438.
- 37 Argante, L., et al., A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infectious Diseases*, 2021. 21(1): p. 1-10.
- 38 Deceuninck, G., et al., 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. 37(31): p. 4243-4245.
- 39 McMillan, M., et al., Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. 73(3): p. e609-e619.
- 40 Read, R.C., et al., Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet*, 2014. 384(9960): p. 2123-2131.
- 41 McNamara, L.A., et al., Meningococcal Carriage Following a Vaccination Campaign With MenB-4C and MenB-FHbp in Response to a University Sero-

- group B Meningococcal Disease Outbreak-Oregon, 2015-2016. *J Infect Dis*, 2017. 216(9): p. 1130-1140.
- 42 Marshall, H.S., et al., Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(4): p. 318-327.
- 43 Soeters, H.M., 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. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(8): p. 1115-1122.
- 44 McMillan, M., 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*. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022. 225(4): p. 637-649.
- 45 Gossger, N., et al., Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *Jama*, 2012. 307(6): p. 573-82.
- 46 Vesikari, T., 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. *Lancet*, 2013. 381(9869): p. 825-35.
- 47 Safadi P, 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. 35(16): p. 2052-2059.
- 48 Macias Parra, 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. 36(50): p. 7609-7617.
- 49 Chiu NC, 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. 14(5): p. 1075-1083.
- 50 Hall GC, et al., Post-licensure observational safety study after meningococcal B Vaccine (4CMenB) vaccination in routine UK care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2020. 29: p. 620.
- 51 Murdoch H, et al., Risk of hospitalisation with fever following menb vaccination: Self-controlled case series analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 2018. 103: p. A198.
- 52 Stowe J, et al., The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine*, 2020. 38(32): p. 4935-4939.
- 53 Beran J, et al., 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. 6(6): p. e00553.
- 54 Lee, H.J., et al., Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea – a randomised trial. *Vaccine*, 2016. 34(9): p. 1180-1186.
- 55 Block SL, et al., A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccine*, 2015. 33(21): p. 2500-2510.
- 56 Marshall HS, et al., Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine*, 2020. 38(37): p. 5914-5922.
- 57 Ostergaard, L., et al., A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*, 2016. 34(12): p. 1465-1471.
- 58 Ostergaard, L., et al., A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(24): p. 2349-2362.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 Christensen, H., et al., Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*, 2016. 34(29): p. 3412-3419.
- 64 Scholz, S., et al., Public Health Impact and Cost-Effectiveness Analysis of Routine Infant 4CMenB Vaccination in Germany to Prevent Serogroup B Invasive Meningococcal Disease. *Infectious Diseases and Therapy*, 2022. 11(1): p. 367-387.
- 65 Nwogu, I.B., M. Jones, and T. Langley, Economic evaluation of meningococcal serogroup B (MenB) vaccines: A systematic review. *Vaccine*, 2021. 39(16): p. 2201-2213.
- 66 Richardson, E., et al., Perceptions and Knowledge About the MenB Vaccine Among Parents of High School Students. *J Community Health*, 2021. 46(4): p. 808-816.
- 67 Basta, N.E., et al., Parental awareness of Meningococcal B vaccines and willingness to vaccinate their teens. *Vaccine*, 2019. 37(4): p. 670-676.
- 68 Hansen, C.E. and L.M. Niccolai, Factors Associated With Receipt of Meningococcal B Vaccine Among United States Adolescents, National Immunization Survey-Teen, 2017–2018. *Journal of Adolescent Health*, 2021. 69(5): p. 769-773.
- 69 Tan, L.L.J., et al., Pandemic's influence on parents' attitudes and behaviors toward meningococcal vaccination. *Hum Vaccin Immunother*, 2023. 19(1): p. 2179840.
- 70 Huppertz, H.I., et al., Impfprophylaxe invasiver Erkrankungen mit Meningokokken der Serogruppe B. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2019. 167(8): p. 711-720.
- 71 Joseline Guetsop, Z., et al., 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. *BMJ Open*, 2019. 9(5): p. e026953.
- 72 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.
- 73 Dubus, M., S. Ladhani, and V. Vasu, Prophylactic Paracetamol After Meningococcal B Vaccination Reduces Postvaccination Fever and Septic Screens in Hospitalized Preterm Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020. 39(1).
- 74 De Serres, G., et al., Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine*, 2018. 36(52): p. 8039-8046.
- 75 Rieck T, F.M., Siedler A., Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2022;48:3-25 | DOI 10.25646/10838

---

### Autorinnen und Autoren

- <sup>a)</sup> Dr. Vanessa Piechotta | <sup>a)</sup> Dr. Judith Koch |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>c)</sup> PD Dr. Heike Claus |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Gerd Burchard | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ulrich Heining |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Eva Hummers | <sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig |  
<sup>b)</sup> Dr. Martina Littmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Joerg Meerpohl |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>b)</sup> Dr. Marianne Röbl-Mathieu |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Marianne van der Sande |  
<sup>d)</sup> Prof. Dr. Tobias Tenenbaum | <sup>b)</sup> Dr. Martin Terhardt |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Sabine Wicker |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt |  
<sup>b)</sup> Dipl.-Med. Gudrun Widders | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Fred Zepp |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries |
- <sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention  
<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO  
<sup>c)</sup> Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
<sup>d)</sup> Charité-Universitätsmedizin Berlin, Sana Klinikum Lichtenberg

**Korrespondenz:** [STIKO-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Piechotta V, Koch J, Bogdan C, Burchard G, Claus H, Heining U, Hummers E, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Tenenbaum T, Terhardt M, Überla K, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F, von Kries R: Empfehlung zur Standardimpfung von Säuglingen gegen Meningokokken der Serogruppe B und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung *Epid Bull* 2024;3:3-32 | DOI 10.25646/11900.2

---

### Interessenkonflikt

Prof. Dr. Tobias Tenenbaum erhielt ein persönliches Honorar für seine Mitarbeit im wissenschaftlichen Beirat von GSK; er hat an der abschließenden Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.