

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung

Evaluation einer quadrivalenten Meningokokken-Impfung für Kleinkinder sowie ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

Inhalt

1. Methodik des systematischen Reviews.....	3
1.1. Fragestellung	3
1.2. Systematische Literatursuche	4
1.3. Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotentials	5
1.4. Datensynthese.....	5
1.5. Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz.....	5
2. Ergebnisse des systematischen Reviews.....	6
2.1. Systematische Literatursuche	6
2.2. Studiencharakteristika	6
2.3. Bewertung des Verzerrungsrisikos.....	25
2.3.1. Verzerrungsrisiko der Studien zur Impfstoffwirksamkeit.....	25
2.3.2. Verzerrungsrisiko für die Impfstoffsicherheit	25
2.3.3. Verzerrungsrisiko für die Immunogenität des Impfstoffes	28
2.4. Effektivität, Immunogenität und Sicherheit einer quadrivalenten Meningokokken-Impfung 31	
2.4.1. Säuglinge und Kleinkinder	31
2.4.2. Jugendliche und junge Erwachsene	35
3. Datensynthese: weitere Ergebnisse zur Immunogenität	40
3.1. Säuglinge und Kleinkinder (MenACWY vs. MenC).....	40
3.2. Säuglinge und Kleinkinder (MenACWY vs. aktive Kontrolle/keine Impfung).....	43
3.3. Säuglinge und Kleinkinder (Vergleich verschiedener MenACWY-Impfstoffe)	44
3.4. Jugendliche und junge Erwachsene (MenACWY vs. aktive Kontrolle/keine Impfung)	46
3.5. Jugendliche und junge Erwachsene (MenACWY vs. MenC).....	47
3.6. Jugendliche und junge Erwachsene (Vergleich verschiedener MenACWY-Impfstoffe).....	48
4. Studienübersicht	49
4.1. Liste eingeschlossener Studien.....	49
4.2. Liste ausgeschlossener Studien	56

5.	Modellierung	64
6.	PROGRESS-Plus Framework.....	66
7.	Referenzen	67

1. Methodik des systematischen Reviews

1.1.Fragestellung

Gemäß den methodischen Vorgaben der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit der in der Europäischen Union (EU) zugelassenen quadrivalenten Meningokokken-Impfstoffe ein systematisches Review durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde prospektiv erstellt und bei PROSPERO registriert (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024540167>).

Die Fragestellung wurde nach dem *Population-Intervention-Control-Outcome*-Schema (PICO) durch die zuständige Arbeitsgruppe der STIKO definiert (s. [Tabelle 1](#)).

Tabelle 1: PICO Fragestellung

P	Säuglinge und Kleinkinder unter 5 Jahren
	Ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 10 bis <25 Jahren, die mit einem monovalenten (MenC) oder quadrivalentem (MenACWY) Impfstoff grundimmunisiert wurden oder ungeimpft sind
I	Durch die EMA in der EU zugelassene konjugierte quadrivalente Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, W, Y (MenACWY-Impfstoffe): • Menveo • MenQuadfi • Nimenrix Vollständige Dosierungsschemata zur Grundimmunisierung bzw. Auffrischungsimpfung gemäß Fachinformation
C	Säuglinge und Kleinkinder: • Primärer Vergleich: MenACWY vs. MenC (bisherige Empfehlung) • Sekundärer Vergleich: MenACWY vs. keine Impfung, Placebo oder aktive Kontrolle
	Jugendliche und junge Erwachsene: • Primärer Vergleich: MenACWY vs. keine Impfung, Placebo oder aktive Kontrolle (bisherige Empfehlung) • Sekundärer Vergleich: MenACWY vs. MenC
O	Wirksamkeit gegen MenACWY: • laborbestätigte IME-Fälle • IME-bedingte Hospitalisierungen • IME-bedingte Todesfälle • Folgeerscheinungen (durch validierte Messinstrumente erhoben) • Nasopharyngeale Meningokokken-Besiedlung Sicherheit: • Reaktogenität: ○ starke lokale Reaktionen: starke Schmerzempfindlichkeit ○ starke systemische Reaktionen: starke Kopfschmerzen, hohes Fieber (>39°C), schweres Erbrechen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) ○ Kawasaki-Krankheit ○ Juvenile Arthritis

	○ Guillain-Barré-Syndrom ○ Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ● Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) Immunogenität: ● rabbit complement Serum Bactericidal Assay (SBA) (rSBA)-Titer: $\geq 1:8$, $\geq 1:128$ ● human SBA (hSBA)-Titer: $\geq 1:4$, $\geq 1:8$
--	---

1.2. Systematische Literatursuche

Zur Identifikation von Studien wurde eine systematische Literatursuche in MEDLINE und Embase via Ovid durchgeführt (Suchdatum 07. April 2025). Durch eine Informationswissenschaftlerin wurde die Suchstrategie entworfen (s. [Tabelle 3](#)). Es wurden randomisierte und nicht-randomisierte Studien mit einer Kontrollgruppe eingeschlossen, welche die Kriterien der PICO-Fragestellung erfüllten. Im Anschluss wurde durch jeweils zwei unabhängige Wissenschaftlerinnen (VP, MF, KK) ein Titel-Abstract Screening durchgeführt, gefolgt von einer Sichtung der Volltexte.

Tabelle 2: Suchstrategie

Source: MEDLINE(R) <1946 to April 07, 2025> and Embase <1974 to April 07, 2025> via Ovid	
Hits: 2034	
1	exp Neisseria meningitidis, Serogroup A/ or exp Neisseria meningitidis, Serogroup C/ or exp Neisseria meningitidis, Serogroup Y/ or exp Neisseria meningitidis, Serogroup W-135/
2	((ACYW* or group? A?C?Y?W* or serogroup? A?C?Y?W* or "group? A, C, Y, and W135" or "serogroup? A, C, Y, and W135") adj2 (meningitis* or anti?meningococc* or meningococc*)).ti,ab,kw.
3	IMD.ti,ab,kw.
4	1 or 2 or 3
5	exp Immunization/
6	exp Meningococcal Vaccines/
7	(vaccin* or immuni* or inocul*).ti,ab,kw.
8	5 or 6 or 7
9	4 and 8
10	(MenQuadfi? or Menveo? or Nimenrix?).ti,ab,kw.
11	(MenACWY* or Men-C-ACYW* or MCV4 or MCV-4).ti,ab,kw.
12	9 or 10 or 11
13	Newborn/ or Infant/ or Pediatrics/ or Child/ or Adolescent/ or Young Adult/
14	(infant or infants or infant? or infantile or infancy or newborn* or new born or new borns or newly born or neonat* or baby* or babies).ti,ab,kw.
15	(toddler* or child* or pediatric* or paediatric* or schoolchild* or boy* or girl* or preteen* or pube* or kid or kids).ti,ab,kw.
16	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))) .ti,ab,kw.
17	13 or 14 or 15 or 16
18	12 and 17

1.3.Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Studiencharakteristika und Endpunktdaten wurden im Vier-Augen-Prinzip von jeweils zwei Wissenschaftlerinnen extrahiert (VP, MF, JW, KK). Anschließend erfolgte für jeden Endpunkt eine Bewertung des Verzerrungspotentials mittels Risk of Bias (RoB 2)-Tool von Cochrane [1] für randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bzw. mittels „Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Intervention Version 2“ (ROBINS-I V2)- Tool für nicht-randomisierte Studien [2, 3].

Zur Auswertung der Endpunkte wurden je Gruppe die Anzahl der Teilnehmenden mit jeweiligem Endpunkt für Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität der Impfstoffe sowie berichtete Effektschätzer extrahiert.

1.4.Datensynthese

Eine Metaanalyse wurde durchgeführt, unter der Voraussetzung, dass die Studien als methodisch und klinisch homogen eingeschätzt wurden. Die Auswertung der Endpunktdaten aus RCTs und Nicht-RCTs erfolgte getrennt voneinander. Mittels Mantel-Haenszel-Methode unter einem Random-Effects-Modell wurden Daten aus RCTs gepoolt und die berechneten Effekte als Risikoraten (RR) und 95% Konfidenzintervall (KI) ausgegeben. Für die Metaanalysen wurde die Cochrane-Software Review Manager genutzt (siehe <https://revman.cochrane.org>). Anschließend wurden die Effektivitätseffekte in Vakzine-Effektivitäts- (VE) Werte umgerechnet ($VE \text{ in } \% = [1 - RR] \times 100$).

Für Säuglinge und Kleinkinder sowie für Jugendliche und junge Erwachsene wurden die Endpunkte getrennt berichtet. Hier wurden die Altersklassen wie folgt aufgeteilt: Säuglinge und Kinder unter 5 Jahre sowie ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene zwischen 10 und 25 Jahren.

1.5.Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz

Mittels der Methodik „Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation“ (GRADE) wurde abschließend die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zur Entscheidungsfindung bestimmt [4]. Mit der Einstufung des Vertrauens in die Evidenz in hoch, moderat, gering oder sehr gering gibt die GRADE Methode an, wie wahrscheinlich es ist, dass der geschätzte Effekt nach Durchführung der Intervention in der Zielpopulation beobachtet werden kann. Neben der Berücksichtigung des Studiendesigns werden hier die Domänen Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Effekte, Genauigkeit, Indirektheit sowie Publikationsbias zur Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit berücksichtigt. Sollten hier ernste Bedenken bestehen, können die Bewertungen der einzelnen Domänen das Gesamtvertrauen in die Evidenz jeweils um eine bis zwei Stufen herabsetzen. Gemäß den GRADE-Leitlinien wurde die Bewertung für Endpunkte ebenso für nicht-randomisierte Studien durchgeführt. Hier wurde, wie oben beschrieben, das Verzerrungsrisiko mittels ROBINS-I bewertet. Die GRADE-Bewertung wird entsprechend der GRADE-Leitlinie für nicht-RCTs ebenfalls mit einem hohen Vertrauensniveau eingeleitet und bei schwerwiegenden Studienlimitationen um bis zu drei Stufen herabgestuft [5]. In einer Summary of Findings (SoF)-Tabelle wurden die Ergebnisse übersichtlich zusammengefasst. Für die Berechnung von absoluten Effektunterschieden wurde für Wirksamkeitsendpunkte die Hintergrundinzidenz in Deutschland und für Sicherheitsendpunkte die berichteten Ereignisse der Kontrollgruppen herangezogen.

2. Ergebnisse des systematischen Reviews

2.1. Systematische Literatursuche

Durch die Suchstrategie wurden 2034 Referenzen identifiziert, nach De-duplikation wurden 1423 Referenzen im Title-/Abstract-Screening bewertet. Hiervon wurden 1292 im ersten Schritt ausgeschlossen. 131 Referenzen wurden im Volltext gesichtet, wovon 78 die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Gründe hierfür waren abweichende Vergleiche (n=46), Studienpopulation (n=12), oder Ergebnisse (n=6) sowie ungeeignete Publikationsarten (n=2). Abschließend wurden 53 Referenzen zu insgesamt 34 Studien für die Datenextraktion eingeschlossen (siehe *Abbildung 1*). Des Weiteren ist eine Übersicht über die ein- und ausgeschlossenen Studien in *Kapitel 4* des Anhangs zu finden.

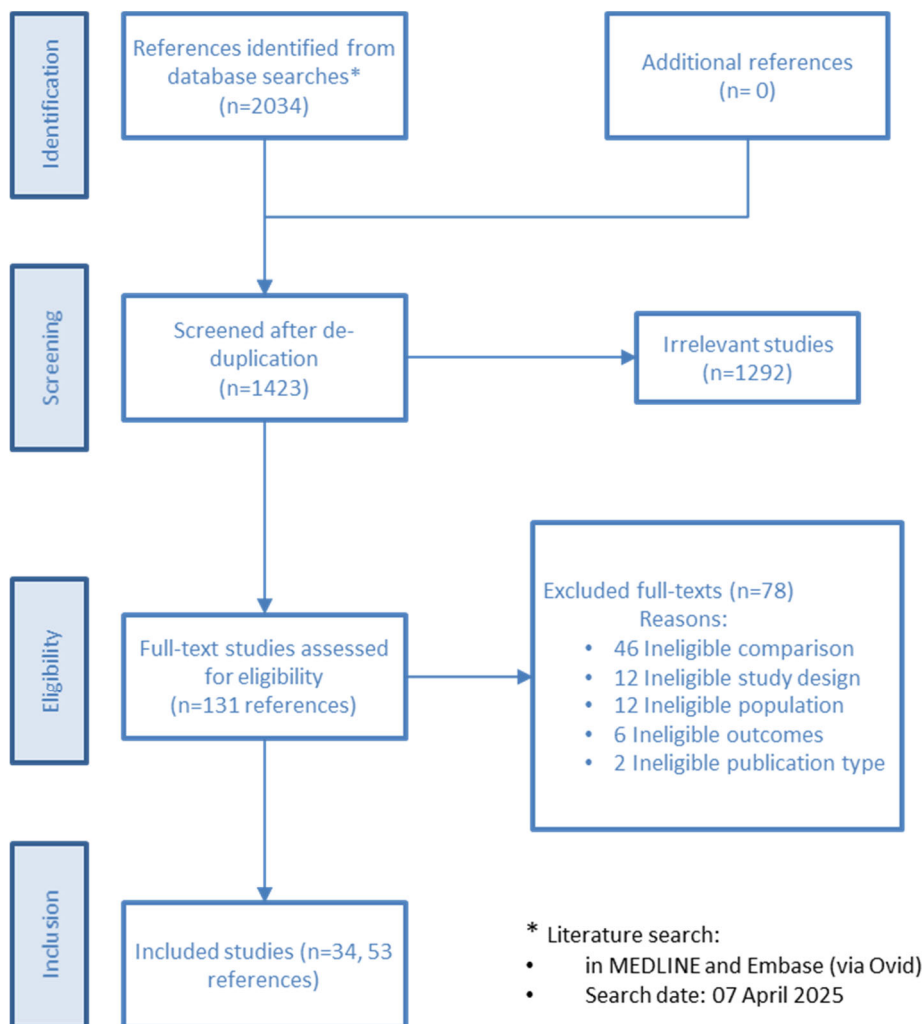


Abbildung 1: PRISMA Flow-Diagramm

2.2. Studiencharakteristika

Von den insgesamt 34 eingeschlossenen Studien, berichteten 15 der Studien mindestens einen relevanten Endpunkt für die Population der Säuglinge und Kleinkinder und 19 der Studien für die Population der älteren Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (s. Liste eingeschlossener Studien, Anhang). Für Säuglinge /Kleinkinder verglichen 8 Studien [6-13] die Meningokokken-ACWY-Impfung mit einer Meningokokken-C-Impfung, 5 Studien den Vergleich zu keiner Impfung, einem

Placebo oder einer Routineimpfung [12, 14-17]; und 4 Studien verglichen quadrivalente Meningokokken-Impfstoffe gegeneinander [8, 18-20].

Für ältere Kinder / Jugendliche / junge Erwachsene wurde in einer Studie die Meningokokken-ACWY-Impfung gegen eine Meningokokken-C-Impfung verglichen [21], in 14 Studien wurde der Vergleich des quadrivalenten Impfstoffes zu keiner, einer Placebo- oder Routineimpfung hergestellt [22-35]; und in 3 Studien wurden quadrivalente Meningokokken-Impfstoffe gegeneinander verglichen [26, 36, 37].

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind detailliert in [Tabelle 3](#) dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
Infants and small children												
1	Baccarin i 2020 [18]	United States, Puerto Rico	RCT	1000 (A) 499 B) 501)	02.2017- 10.2017	Mean age, years (SD) A) 4.0 (1.2) B) 3.9 (1.2)	A) 49.1% female B) 47.1%	None/excluded	NR	A) MenACWY-TT (MenQuadfi) B) MenACWY-CRM (Menveo)	B) MenACWY-CRM (Menveo)	1) immunogenicity (hSBA <1:8)
2	Block 2015a[23]	USA	RCT	223 (A) 103 B) 120)	03.2008- 04.2009	Mean age, years (SD) A) 3,5 (1.1) (Halperin) -> 8.1 (1.2) Block B) 8.5 (1.1) (Block)	A) 48% female B) 53%	Non/excluded	NR	A) Menveo	B) Naive	1) immunogenicity (hSBA ≥8)
3	Bona 2016[19]	Italy	RCT	202 (A: 100, B: 102)	11.2013- 10.2014	Mean age, month (SD) A: 12.8 (1.0) B: 12.7 (0.9)	A: 48% female B: 45.1%	None/excluded	NR	A) Menveo	B) Nimenrix	1) reactogenicity 2) safety (local & systemic AE's, SAE's)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
												3) Immunogenicity (hSBA/rSBA ≥ 8 , rSBA ≥ 128)
4	Cornish 2022[15]	USA	RCT	551 (A) 104 B) 102 C) 100 D) 74 E) 70 F) 52 G) 49)	12/2009-02/2012	Mean, month (SD) A) 2,19 (0,257) B) 2,20 (0,262) C) 2,24 (2,095) D) 6,23 (0,148) E) 12,4 (0,138) F) 2,18 (0,218) G) 2,20 (0,277)	A) 51,9% female B) 54,9% C) 43,0% D) 51,4% E) 40,0% F) 46,2% G) 36,7%	None/excluded	NR	E) 1x MenACYW-TT (M 12 (MenQuadfi) + pediatric vaccinations (DTap-IPV/HiB, CV (7- or 13-valent, Rotavirus, Hepatitis B, MMR, Varicella))	F) pediatric vaccinations only (DTap-IPV/HiB, CV (7- or 13-valent, Rotavirus, Hepatitis B, MMR, Varicella))	1) Immunogenicity (rSBA 1:128) 2) safety (SAE)
5	Giuliani 2021[6]	Germany, Australia	RCT	662 (A) 219 B) 228 C) 215)	Primary 03.2008-10.2010 Extension	Mean age, days (SD) A) 208.4 (23.7) B) 209.8 (22.2)	A) 47,9% female B) 46,5% C) 43,7%	None/excluded	had household contact with and/or intimate exposure to an	B) MenACWY-CRM197 (1 dose) + Concomitant Vaccines (PCV7, DTPa-	C) MenC (1 dose) + Concomitant Vaccines (PCV7, DTPa-Hib)	1) immunogenicity (hSBA $\geq 1:8$ & $\geq 1:4$, rSBA $\geq 1:8$ & $\geq 1:128$)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
					05.2011-09.2011 Post-hoc 2020	C) 209.3 (21.9)			individual with laboratory confirmed <i>N. meningitidis</i> (serogroups A, C, W135, or Y), <i>B. pertussis</i> , Hib, <i>C. diphtheriae</i> , Polio, or pneumococcal infection at any time since birth extension & post-hoc: NR	IPV-HepB-Hib)		2) safety (SAE)
6	Kim 2024[30]	South Korea	prospective cohort study	866	03.13 (+ 5 weeks post-vaccination) and 03.14	mean age, SD, years 20.7 ± 1.5	100% male	No underlying condition: n=775 (SD 89.6); Allergic rhinitis: n=51 (SD 5.9);	military training center	1 dose Menveo	pre-vaccination	carriage

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
					(+ 5 weeks postvaccination)			Asthma: n=7 (SD 0.8); Hypertension: n=29 (SD 3.3); Others (included arrhythmia and thyroid disease): n=4 (SD 0.5)				
7	Knuf 2018[7]	France, Germany	RCT	414 A) 311 (163 in relevant age group) B) 103 (53 in relevant age group)	05.2008-01.2009	Mean age, years A) 3.5 (1.12) B) 3.6 (0.95)	A) 49.1% female B) 50.9%	None, excluded	NR	A) ACWY-TT (Nimenrix)	B) MenC-CRM197	1) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$, hSBA titer $\geq 1:4$ and $\geq 1:8$) 2) safety (severe pain at injection site, severe fever)
8	Knuf 2022[8]	Denmark, Germany, Finland	RCT	690 (A) 227 B) 228 C) 235)	09.2019-10.2020	Mean age, month, A) 16.5 (3.27)	A) 50.7% female B) 46.1%	None, excluded	NR	A) MenACYW-TT (MenQuadfi) oder	B) MenACWY-TT (Nimenrix) oder	1) immunogenicity (rSBA titer $\geq 1:8$, hSBA titer $\geq 1:8$)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
						B) 16.7 (3.46) C) 16.7 (3.46)	C) 45.1%			B) MenACWY-TT (Nimenrix)	C) MenC-TT	2) safety (SAE, febrile convulsion)
9	Krist 2024 [16]	Australia	Screening method	NR; population-based study	2018-2019	Range: 12 month-4 years	NR	NR	NR	A) MenACWY-TT (Nimenrix)	b) no vaccination	IMD-ACWY
10	Merino Arribas 2017[9]	Estonia, Germany	RCT	2095 (A) 528 B) 524 C) 516 D) 527)	07.2010-10.2013	Mean age, weeks (SD) A: 8.7 (1.5) B: 8.6 (1.5) C: 8.7 (1.5) D: 8.6 (1.5)	A: 48.3% female B: 52.1% C: 51.2% D: 47.6%	NR	NR	A) MenACWY-TT (Nimenrix), 3+1 und B) MenACWY-TT (Nimenrix), 2+1	C) MenC-CRM (Menjugate), 2+1 Und D) MenC-TT (NeisVac-C), 2+1	1) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$, hSBA titer $\geq 1:4$ and $\geq 1:8$) 2) safety (pain at injection site, fever, AESIs (kawasaki disease, arthritis, febrile convulsion, encephalitis), SAE)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
11	Ohm 2022[17]	Netherlands	Screening method	NR, population-based study	2015-2020	Range: 15-36 months	NR	NR	NR	A) MenACWY-TT (Nimenrix)	B) no vaccination	IMD-W
12	Van der Vliet 2021[38]	Germany, Finland, Hungary and Spain	RCT	972 (A) 306 B) 306 C) 203 D) 103)	02.2017-10.2017	Months (SD) A) 16,1 (3,32) B) 16,2 (3,19) C) 14,0 (3,01) D) 13,8 (2,72)	A) 45,8% female B) 47,4% C) 47,8% D) 51,5%	None/excluded	NR	A) naive + MenACYW-TT (MenQuadfi) und C) MenC primed + MenACYW-TT (MenQuadfi)	B) naive + MCV4-TT (Nimenrix) und D) MenC primed + MCV4-TT (Nimenrix)	1) immunogenicity (rSBA 1:8, 1:128 & hSBA 1:8) 2) safety (SAE, vomiting, fever, tenderness)
13	Vesikari 2012[39]	Finland	RCT	304 (A) 229 B) 75)	02.2007-05.2010	Mean age, month (SD) A) 19.1 (2.96) B) 19.3 (3.07)	A) 50.7% female B) 52% female	NR	NR	A) ACWY-TT (Nimenrix)	B) MenC-CRM197	1) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$, hSBA titer $\geq 1:4$ and $\geq 1:8$) 2) safety (severe pain at injection site, severe fever, SAE,)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
14	Vesikari 2014 [12]	Finland	RCT	1000 (A) 374 B) 375 C) 125 D) 126)	06.2007- 03.2008	Mean age, month (SD) A) 14.6 (1.49) B) 14.7 (1.50) C) 14.4 (1.47) D) 14.6 (1.41)	A) 46.5% female B) 48.0% C) 48.0% D) 54.0%	NR	NR	A) ACWY-TT (Nimenrix) oder B) ACWY-TT (Nimenrix) co-administered with MMRV	C) MenC-CRM197 oder D) MMRV	1) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$, hSBA titer $\geq 1:4$ and $\geq 1:8$) 2) safety (severe fever, SAE, convulsion) 2) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$) 3) safety (severe fever, SAE, convulsion)
15	Vesikari 2018[11]	Finland	RCT	312 (A) 104 B) 105 C) 103)	04.2013- 07.2014	Mean age days (SD) A) 375.8 (8.8)	A) 47.1% female	Non/excluded	NR	A) MenACWY-TT (Nimenrix) +	B) DTaP-IPV-HB-PRP-T + MenC-TT & Prevenar 13	1) safety (SAE)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
						B) 376.8 (9.4) C) 376.8 (9.2)	B) 51.4% C) 44.7%			DTaP-IPV-HB-PRP-T + Prevenar 13 C) MenACWY-TT (Nimenrix) + DTaP-IPV-HB-PRP-T & Prevenar 13		
16	Vesikari 2020[20]	Finland	RCT	188 (A) 94 B) 94)	03.2015-08.2015	Mean age, years (SD) A) 1.44 (0.302) B) 1.47 (0.314)	A) 39.4% female B) 56.4%	None/excluded	NR	A) MenACYW-TT (MenQuadfi)	B) MCV4-TT (Nimenrix)	1) immunogenicity (hSBA ≥ 8 , rSBA ≥ 8) 2) safety (SAE, tenderness, fever, vomiting)
Adolescents and young adults												
	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
17	Beran 2021 [22]	Czech Republic	RCT	500 (A: 102; B: 100, C: 94, D: 104 ,E: 100)	06.2018-12.2018	Mean age, years (SD)	A: 48% female, B: 47%,	None/excluded	NR	A) Menveo D) MenACWY-CRM+4CMen B/S	B) MenABCWY C) Bexsero	1) immunogenicity (hSBA titer ≥ 4)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
						A: 17.1 (4.57) B: 17.1 (4.34) C: 17.4 (4,64) D: 16.9 (4.28) E: 17.1 (4.49)	C: 56.4%, D: 46.2%, E: 49%,			(Menveo+Be xsero) E) MenACWY-CRM+4CMen B/D (Menveo+Be xsero)		2) safety (severe pain at injection site, severe headache, fever ≥ 38°C, SAE)
18	Block 2015b[14]	USA, Poland	RCT	484 (A) 120, B) 121, C) 122, D) 121)	08.2011-09.2012	Mean age, years (SD) A) 14.7 (4.7) B) 15.1 (4.9) C) 15.3 (4.9) D) 15.0 (5.1)	A) 51% female B) 56% C) 49% D) 53%	None/excluded	NR	D) ACWY-CRM (Menveo)	A) ABCWY+OMV (MenACWY-CRM+4CMen B[Menveo+B exsero]) B) ABCWY+1/4 OMV (MenACWY-CRM+ modified 4CMenB) C) 4CMenB (Bexsero)	1) immunogenicity (hSBA titer ≥ 4, hSBA titer ≥ 8) 2) safety (severe pain at injection site, severe headache, fever ≥ 38°C, SAE, convulsion)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
19	Campbell 2022[24]	UK	Screening method	NR; population-based study with 54 cases in vaccine-eligible cohort	2015-2019	Range: 13-18	NR	NR (1 case with known underlying immunodeficiency)	NR	A) MenACWY-CRM (Menveo) or MenACWY-TT (Nimenrix)	B) no vaccination	IMD-W; IMD-Y; IMD-CWY
20	Carr 2022 [25]	UK	cross-sectional/before and after study	24,063 (13,438 post-implementation of ACWY-vaccination; 10,625 pre-implementation)	2014-2018	Range: 15-19 years; A) Mean: 16.38 years; B) 16.45 years	A) 61% female B) 59%	NR	Household smokers: A) 20.0%, B) 27.1%	A) MenACWY-CRM (Menveo) or MenACWY-TT (Nimenrix) (both MenC booster in the age of 13-14)	B) no vaccination MenC booster in the age of 13-14	carriage-W; carriage-Y; carriage-CWY
21	Chang 2020 [26]	Puerto Rico, USA	RCT	1686 (A) 499 B) 500 C) 391 D) 296)	07.2014-10.2015	Mean, years (SD) A) 11.4 (1.39) B) 11.4 (1.39) C) 11.3 (1.06) D) 11.4 (1.41)	A) 51.3% female B) 45.8% C) 48.9% D) 48.0%	None/excluded	NR	A) MenQuadfi	B) Menveo D) Tdap +HPV	1) immunogenicity (rSBA titer $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$, hSBA titer $\geq 1:8$) 2) safety (SAE, convulsion)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
22	Diez-Domingo 2024 [37]	Spain, Italy, Hungary, Singapore	RCT	463 (A) 173 B) 173 C) 117)	03.2021-12.2021	Mean age, years (SD) A) 12,4 (2,32) B) 12,8 (2,38) C) 12,5 (2,47)	A) 28,3% female B) 32,9% C) 38.5%	None/excluded	NR	A) MenQuadfi + sequential Vaccines (9vHPV, TdapIPV)	B) Nimenrix + sequential Vaccines (9vHPV, TdapIPV)	1) immunogenicity (hSBA 1:4, 1:8 & rSBA 1:8) 2) safety (SAE)
23	Gasparini 2010[27]	Italy	RCT	1072 (A) 361 B) 354 C) 357)	04.2006-12.2007	Meanage, years (SD) A) 14.4 (3.4) B) 14.3 (3.2) C) 14.1 (3.2)	A) 52.4% female B) 46.3% C) 46.4%	None/excluded	NR	A) MenACWY-CRM (Menveo) + Tdap Oder C) MenACWY-CRM (Menveo) + Placebo	B) Tdap+Placebo	1) safety (severe pain at injection site, severe headache, severe fever, SAE)
24	Gill 2010 [28]	USA	matched cohort	597 (A) 278 B) 191 C) 128)	02.2009-11.2012	Mean age, years (SD) A) 15.8 (2.3) B) 15.7 (2.3) C) 14.6 (2.5)	A) 47% female B) 43% C) 44%	None/excluded	NR	A) ACWY-CRM (Menveo)	C) no vaccination	1) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$, hSBA titers $\geq 1:8$)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
25	Ishola 2015 [36]	UK	RCT	93 (A) 47 B) 46)	06.2012- 10.2013	Range: 16-19	A) 57% female B) 65%	None/excluded	NR	A) MenACWY-CRM (Menveo)	B) MenACWY-TT (Nimenrix)	1) immunogenicity (rSBA titer 1:8) 2) safety (SAE)
26	Lee 2016 [40]	Korea	RCT	264 (A: 176 B: 88)	11.2013- 04.2014	Mean age, years A: 13.5 (1.8) B: 13.4 (1.8)	A: 44% female B: 41%	None/excluded	NR	B) ACWY-CRM (Menveo)	A) 4CMenB (Bexsero)	1) safety (severe headache, serious adverse events)
27	Ostergaard 2012 [31]	Denmark, Sweden	RCT	611 (A) 367 B) 122 C) 122)	04.2007- 04.2008	Mean age, years (SD) A) 14.3 (1.89) B) 14.3 (1.84) C) 14.3 (1.94)	A) 53.1% female B) 50% C) 55.7%	None/excluded	NR	A) MenACWY-TT (Nimenrix) + HepA/B (Twinrix) oder B) MenACWY-TT (Nimenrix)	C) HepA/B (Twinrix)	1) safety (pain, headache, fever, SAE)
28	Petersen 2023 [41]	Czech Republic, Finland,	RCT	1600 (A) 543 B) 1057)	04.2017- 10.2022	Mean age, years (SD)	A) 55% female B) 59% female	None/excluded	NR	B) MenB-FHbp (Trumenba) + MenACWY-	A) MenABCWY (Penbraya)	1) immunogenicity (hSBA titer ≥1:8)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
		Poland, USA				A) 16.9 (4.8) B) 17.2 (4.9)				CRM (Menveo)		2) safety (severe fever, severe headache, severe vomiting, SAE)
29	Read 2017 [42]	UK	RCT	2954 (A) 988, B) 979, C) 987	09.2010-01.2012	Mean age, years (SD) A) 19.9 years (1.6) B) 19.9 years (1.6) C) 19.8 years (1.6)	A) 54% female B) 53% C) 55%	NR	Overall: 16% smokers (no other living conditions reported); A) 16% B) 16% C) 15%	A) MenACWY-CRM (Menveo)	B) 4CMenB (Bexsero) oder C) Ixiaro	1) safety (severe local pain, fever 38-40°C/>40°, severe headache, serious adverse events); 2) efficacy (MenACWY carriage prevalence 1-month post 2nd vaccination, new acquisition of MenCWY or Men Y)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
												carriage between >1-11-month post 2nd vaccination) 3) immunogenicity (hSBA titers $\geq$ 1:8 against C and Y at 1 and 11 months following the second vaccination /placebo injection)
30	Rivera 2018 [33]	Dominican Republic, Estonia, Thailand	RCT	1300 (A) 259 B) 259 C) 261 D) 260 E) 261)	11.2013-04.2014	A) Mean age, years (SD) B) 16.6 (4.4) C) 16.6 (4.6)	100% female	None/excluded	NR	A) MenACWY-TT (Nimenrix) + AS04-HPV16/18 (subsequently)	C) AS04-HPV16/18 oder E) AS04-HPV16/18 + Tdap	1) safety (SAEs)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
						D) 16.6 (4.6) E) 16.6 (4.5)				oder B) MenACWY-TT (Nimenrix) + AS04-HPV16/18 (parallel) oder D) MenACWY-TT (Nimenrix) + AS04-HPV16/18 +Tdap		
31	Saez-Llorens 2015 [34]	Panama, Colombia, Chile	RCT	577 (A) 80 B) 82 C) 83 D) 82 E) 85 F) 83)	12.2010-07.2011	Mean age, years (SD) A) 13.6 (2.1) B) 13.8 (2.1)	A) 59% female B) 54% C) 53% D) 46% E) 52% F) 54%	None/excluded	NR	F) MenACWY-CRM (Menveo)	E) 1x rMenB	1) immunogenicity (hSBA ≥8) 2) safety (severe headache & fever)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
						C) 13.8 (2.3) D) 13.9 (1.9) E) 14.4 (2.2) F) 14.2 (2.2)						
32	Tseng 2017 [35]	USA	self-controlled case series	A-B) 48 899 (same individuals in both groups)	09.2011-30.2013	Age at vaccination: Mean 15.0 years (SD 3.4)	51.9% female	NR	NR	A) MenACWY-CRM (Menveo)	B) no vaccination	1) safety (GBS, ADEM, rheumatoid arthritis, seizures)
33	Van Ravenhorst 2017 [21]	Netherlands	RCT	464 (A) 225 B) 239)	03.-05.2014	Participants were enrolled in 3 age strata (10y,12y, 15y) A.10) Mean 10.1 years (SD 0.3)	A.10) 58% female A.12) 46% A.15) 47% B.10) 58%	None/excluded	NR	A) ACWY-TT (Nimenrix)	B) MenC-TT	1) immunogenicity (rSBA titers $\geq 1:8$ and $\geq 1:128$)

Nr.	Study-ID	Country	Design	Number of participants	Period	Age	Gender	Comorbidities	Living conditions	Intervention	Control	Outcomes
						A.12) 12.0 (0.3)	B.12) 45%					
						A.15) 15.1 (0.3)	B.15) 56%					
						B.10) 9.9 (0.3)						
						B.12) 12.0 (0.3)						
						B.15) 15.2 (0.3)						
34	Welsch 2018 [43]	USA	RCT	305 (A) 154 B) 151)	05.201 4- 06.201 5	Mean age, years (SD), primary study A) 11.9 (2.4) B) 12.1 (2.4)	A) 45% female B) 38%	exclusion criteria: serious, acute, or chronic illnesses.	NR	B) Placebo + MenACWY (Menveo)	A) MenABCWY	1) safety (SAE, severe pain, severe headache, severe fever)

2.3. Bewertung des Verzerrungsrisikos

2.3.1. Verzerrungsrisiko der Studien zur Impfstoffwirksamkeit

Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos wurde das ROBINS-I-2-Tool verwendet. Da die Bewertung des Verzerrungsrisikos bei einer kritischen Domäne nach diesem Verfahren abgeschlossen werden kann, wurde in allen Studien, in denen die erste Domäne bereits als kritisch eingestuft wurde, keine weitere Bewertung vorgenommen.

2.3.2. Verzerrungsrisiko für die Impfstoffsicherheit

Tabelle 4: Säuglinge und Kleinkinder

Reference	Outcomes	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Giuliani 2021 [6]	SAE	Low	Some concerns ^{1,9}	Some concerns ¹	Low	Some concerns ¹	Some concerns ^{1,9}
Knuf 2018 [7]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Some concerns ²	Low	Low
Knur 2018[7]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Knuf 2022[8]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Merino Arribas 2017[9]	SAE, AESI	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Merino Arribas 2017[9]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Low	Some concerns ³	Some concerns ³
Van der Vliet 2021[38]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Van der Vliet 2021[38]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Some concerns ⁵	Some concerns ⁴	Some concerns ⁴
Vesikari 2012[39]	Reaktogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Vesikari 2012[39]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Vesikari 2014[12]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Vesikari 2014[12]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Vesikari 2018[11]	SAE	Some concerns ⁶	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁶

Vesikari 2020[20]	SAE	Some concerns ⁷	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁷
Vesikari 2020 [20]	Reactogenicity	Some concerns ⁷	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁷
Cornish 2022[15]	SAE	Low	Some concerns ¹	Low	Low	Low	Some concerns ¹
Bona 2016 [19]	SAE	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁸	Some concerns ⁸
Bona 2016 [19]	Reactogenicity	Low	Some concerns ⁴	Low	Low	Low	Some concerns ⁴

1 Information/Data missing

1 Short Follow-up Period

2 Reactogenicity outcomes usually reported per dose and not per schedule; possible that multiple analyses were performed

3 Unclear definition

4 Subjective measurement

5 The randomisation was stratified by groups from the primary series (i.e., Group 1: DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine co-administered with MenC vaccine; Group 2: DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine without MenC-TT vaccine). Participants enrolled in the booster phase were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to one of three vaccination groups irrespective of their primary series enrolment group

6 no masking, gender imbalances in baseline, but all participants randomized were analyzed and SAE's are clearly defined

7 No study protocol available

8 Open label

Tabelle 5: ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

Reference	Outcomes	Randomization proces	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Beran 2021 [22]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Beran 2021 [22]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Some concerns ¹	Low	Some concerns ¹
Block 2015b [14]	SAE	Low	Low	Some concerns ²	Low	Low	Some concerns ²
Block 2015b [14]	Reactogenicity	Low	Some concerns ³	Some concerns ²	Low	Low	Some concerns ^{2,3}
Chang 2020 [26]	SAE	Low	High ⁴	Low	Low	Low	Some concerns ⁴
Gasparni 2020 [27]	SAE	Some concerns ⁵	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁵

Gasparni 2020 [27]	Reactogenicity	Some concerns ⁵	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁵
Lee 2016 [40]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ostergaard 2012 [31]	SAE	Low	Some concern ⁶	Low	Low	Low	Some concerns ⁶
Ostergaard 2012 [31]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Read 2017 [42]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Some concerns ²
Read 2017 [42]	Reactogenicity	Low	Some concern ⁷	Some concerns ²	Low	Low	Some concerns ^{7,2}
Rivera 2018 [33]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Saez Llorens. 2015 [34]	Hedache,	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁸	Some concerns ⁸
Peterson 2023 [41]	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Peterson 2023 [41]	Reactogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Welsch 2018 [43]	SAE	Some concerns ²	Low	Low	Low	Low	Some concerns ²
Welsch 2018 [43]	Reactogenicity	Some concerns ²	Low	Low	Some concerns ²	Low	Some concerns ²
Diez-Domingo 2024 [37]	SAE	Some concern ²	Low	Low	Low	Low	Some concerns ²
Ishola 2015 [36]	SAE	Some concerns ²	Low	Low	Low	Some concerns ²	Some concerns ²

- 1 Open-Label-RCT
- 2 Missing Data/Information
- 3 No justification for insufficient reporting
- 4 Deviations from randomization process
- 5 No information on randomization process
- 6 More participants per group evaluated than interventions received
- 7 Reactogenicity set; only 20%-subset of participants investigated for immunogenicity
- 8 Subjective assessment

2.3.3. Verzerrungsrisiko für die Immunogenität des Impfstoffes

Tabelle 6: Säuglinge und Kleinkinder

Reference	Outcomes	Randomization proces	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Giuliani 2021 [6]	Immunogenicity	Low	Some concerns ^{1,2}	Low	Low	Low	Some concerns ^{1,2}
Knuf 2018 [7]	Immunogenicity	Low	Some concerns ^{2,3}	High ⁴	Low	Some concerns ⁵	High ^{2, 4, 5}
Merino Arribas 2017 [9]	Immunogenicity	Low	Low	Some concerns ¹	Low	Low	Some concerns ¹
Vesikari 2012 [39]	Immunogenicity	Low	Some concerns ³	High ⁶	Low	High ^{7,8}	High ^{3, 6, 7}
Van der Vliet 2021 [38]	Immunogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Vesikari 2014 [12]	Immunogenicity	Low	Some concerns ³	High ⁹	Low	Some concerns ⁸	High ^{8, 9}
Cornish 2022 [15]	Immunogenicity	Some concerns	Some concerns ¹	Low	Low	Low	Some concerns ¹
Knuf 2022 [8]	Immunogenicity	Low	Some concerns ¹⁰	Some concerns ¹¹	Low	Low	Some concerns ^{10, 11}
Vesikari 2020 [20]	Immunogenicity	Some concerns ¹²	Low	Low	Low	Low	Some concerns ¹²
Baccarini 2020 [18]	Immunogenicity	Low	Low	Some concerns ¹	Low	Low	Some concerns ¹
Bona 2016 [19]	Immunogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Some concerns ¹²
Block 2015a [23]	Immunogenicity	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns

1 Missing Data/Information

2 Open Label

3 Few Patients excluded from the ITT cohort

4 Some participants missing between PP-Population and actually evaluated participants; evaluated participants differ per reported serogroup

5 No study protocol available

6 41 toddlers not eligible for the study because of re-vaccination with monovalent MenC conjugate

- 7 No definition of timepoints
- 8 No definition of applied thresholds
- 9 evaluated participants differ per reported serogroup and assay; up to 80% of participants missing between PP-Population and actually evaluated participants (esp. MenC group)
- 10 1-2 participants excluded from analysis due to protocol deviations
- 11 Up to 10% participants per group excluded, likely due to invalid post-vaccination serology result
- 12 Uneven gender distribution

Tabelle 7: ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

Reference	Outcomes	Randomization proces	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Ishola 2015 [36]	Immunogenicity	Some concerns ¹	Low	Low	High ²	High ^{1,3}	High ^{1, 2, 3}
Diez-Domingo 2024 [37]	Immunogenicity	Some concerns ⁴	Low	Low	Low	Low	Some concerns ⁴
Chang 2020 [26]	Immunogenicity	Low	Some concerns ⁵	High ⁶	Low	Low	High ^{5,6}
Beran 2021 [22]	Immunogenicity	Low	Low	Some concerns ⁷	Low	Low	Some concerns ⁷
Block 2015b [14]	Immunogenicity	Low	Some concerns ⁸	High ⁹	Low	High ¹⁰	High ^{8, 9, 10}
Peterson 2023 [41]	Immunogenicity	Low	Some concerns ⁶	Some concerns ¹	Some concerns ¹	Low	Some concerns ^{1,6}
Read 2017 [32]	Immunogenicity	Low	Some concerns ¹¹	High ¹²	Low	Some concern ³	High ^{3,11, 12}
Saez-Llorenz 2015 [34]	Immunogenicity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Van Ravenhorst 2017 [21]	Immunogenicity	Some concerns ⁴	Some concerns ¹³	Low	Low	Low	Some concerns ^{13,4}

- 1 Missing Data/Information
- 2 Groups divided into 2 groups for last measurement (6 or 9 months); method or reason of grouping not reported
- 3 No study protocol
- 4 No information on randomization process

- 5 Unblinded, some deviations, per protocol analysis set
- 6 Approx. 10% of vaccinated participants not evaluated or reported
- 7 Number of analysed participants not reported, only percentage of responders; other immunogenicity outcomes suggest that few participants were missing in each essay
- 8 The primary immunogenicity analyses were performed on the Per Protocol population for immunogenicity (PPi).The PPi included all enrolled participants who had received both study vaccinations, had no major protocol deviations, and had provided evaluable pre-vaccination (Day 1) and post-vaccination (Day 91) serum samples with serological results available for at least one of serogroups ACWY
- 9 45-20% of immunogenicity population not evaluated; no justifications provided
- 10 hSBA >4 titer not reported for Bexsero group, but hSBA>8 titer are reported; no explanations provided and not identifiable from trial record
- 11 Immunogenicity set; only 20%-subset of participants investigated for immunogenicity
- 12 Outcome assessment only planned for the first 200 participants per group, but partially reported for only 25% of those planned
- 13 Open Label

2.4. Effektivität, Immunogenität und Sicherheit einer quadrivalenten Meningokokken-Impfung

2.4.1. Säuglinge und Kleinkinder

2.4.1.1. Effektivität

2.4.1.1.1. Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME)

Zur Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit wurden durch die systematische Literaturrecherche insgesamt 2 Studien, aus Australien und den Niederlanden, identifiziert [16, 17]. Beide Studien untersuchten die Wirkung einer national eingeführten MenACWY-Impfung im Kleinkindalter (bei ≥ 12 Monate bis < 5 Jahre alten Kindern [16], bzw. bei ≥ 14 Monate bis < 4 Jahre alten Kindern [17]) mittels der Screening-Methode. Die Wirksamkeit der Impfung wurde über einen maximalen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren ermittelt, indem der Anteil geimpfter IMD-Fälle mit dem Anteil geimpfter Kinder in der Bevölkerung verglichen wurde.

Krist et al. [16] berichteten die Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung von IME gegen die Serogruppen A, C, W und Y separat für die Kalenderjahre 2018 (VE: 93,6%, 95% KI: 50,1-99,2) und 2019 (VE: 92,5%, 95% KI: 28,2-99,2); das Impfprogramm wurde im Dezember 2016 gestartet. Details zu aufgetretenen Fällen in der Zielgruppe des Impfprogramms sind nicht berichtet.

Im Vergleich berichteten Ohm et al. [17] die Impfeffektivität gegen IME der Serogruppe W (Hinweis: das Impfprogramm wurde anlässlich eines vorausgegangenen Ausbruchs von IMD der Serogruppe W gestartet). Im Erhebungszeitraum von 2018-2020 waren insgesamt 2 Fälle in der Zielpopulation aufgetreten, beide bei nicht-geimpften Kindern (VE: 92%, 95% KI -20-99,5).

Die beschriebenen Effekte beider Studien werden als stark verzerrungsanfällig eingeschätzt. Dies begründet sich vor allem durch die methodischen Limitationen des gewählten Studiendesigns. Die Screening-Methode ermöglicht eine schnelle und kostengünstige Schätzung eines Näherungswertes der Impfwirksamkeit, erlaubt jedoch keine Berücksichtigung von Baselineunterschieden (z.B. in der Inanspruchnahme der Impfung) oder eine Kontrolle für Störfaktoren (wie Alter, Expositionsrisiko, Vorerkrankungen etc.). Zudem wurde in beiden Studien bzw. Bevölkerungen parallel zum Kinderimpfprogramm ebenfalls ein Impfprogramm für Jugendliche initiiert. Durch potentielle Bevölkerungseffekte der Konjugatimpfstoffe kann die Effektivität der Impfung bei Kindern anhand der Screening-Methode nicht isoliert betrachtet werden.

2.4.1.1.2. Besiedlung

Es wurden keine Studien identifiziert, die den Effekt einer quadrivalenten Meningokokken-Impfung gegen die Meningokokken-Besiedlung bei Säuglingen und Kleinkindern untersuchten.

2.4.1.2. Immunogenität

Die in der PICO festgelegten Immunogenitätsparameter (rSBA-Titer $\geq 1:8$, $\geq 1:128$; hSBA-Titer $\geq 1:4$, $\geq 1:8$) wurden in insgesamt 12 randomisiert kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*, RCT), zu mindestens einem der definierten Beobachtungszeitpunkte (1 Monat, 1 Jahr, 5 Jahre und 10 Jahre nach abgeschlossener Grundimmunisierung) berichtet. Davon verglichen 7 RCTs [6-9, 12, 39, 44] die Immunogenität einer quadrivalenten MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer MenC-Impfung und 2 der RCTs [15, 23] eine MenACWY-Impfung mit keiner Impfung oder einer anderen routinemäßig eingesetzten Impfung im Kindesalter. Außerdem verglichen 4 RCTs [8, 10, 18, 20] unterschiedliche MenACWY-Impfstoffe gegeneinander.

Zur Bewertung der Nicht-Unterlegenheit einer MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer MenC-Impfung, der bislang in Deutschland empfohlenen Impfung, sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse der Metaanalyse zusammenfassend für die in der Literatur primär definierten Korrelate für Schutz (rSBA $\geq 1:8$ und hSBA $\geq 1:4$) dargestellt. Die Ergebnisse für die Immunogenitätsparameter rSBA $\geq 1:128$ und hSBA $\geq 1:8$ sowie die vollständigen Immunogenitätsdaten für die Vergleiche von MenACWY und Routine-Impfungen und die Gegenüberstellung der einzelnen MenACWY-Impfstoffe in [Kapitel 3](#) berichtet.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach abgeschlossener Grundimmunisierung sowohl die MenACWY-Impfung als auch die MenC-Impfung hohe serologische Ansprechraten von $>95\%$ gegen die Meningokokken der **Serogruppe C** induzieren können. Hierbei unterscheidet sich die Immunantwort gemessen anhand der rSBA- $\geq 1:8$ - und hSBA- $\geq 1:4$ -Titer nur geringfügig (s. [Tabelle 8](#)). Im Zeitverlauf erscheint die Immunantwort nach MenACWY-Impfung weitestgehend stabil, wohingegen ein geringerer Anteil MenC-geimpfter Proband:innen 1 Jahr und 5 Jahre nach abgeschlossener Grundimmunisierung hSBA- $\geq 1:4$ -Titer als die MenACWY-Vergleichsgruppe aufzeigt. 10 Jahre nach abgeschlossener Grundimmunisierung zeigen die Daten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in der gesamten Nachbeobachtungszeit nur ein geringer Anteil der ursprünglich eingeschlossenen Proband:innen berücksichtigt wurde, der über die Zeit weiter abnimmt. Dies führt zu breiten Konfidenzintervallen und Impräzision.

Für die **Serogruppen A, W, und Y** zeigen sich für die MenACWY-Geimpften ebenfalls hohe serologische Ansprechraten nach initialer Impfung von $\sim 90\text{--}100\%$. Wie zu erwarten, fällt die Ansprechrate in der MenC-geimpften Gruppe deutlich geringer aus. Fokussierend auf die hSBA- $\geq 1:4$ -Titer zeigt sich ab der 5-Jahres-Nachbeobachtung ein Rückgang bei der Seroimmunität. Der Unterschied zur MenC-geimpften bzw. der Serogruppen AWY-naiven verringert sich und zeigt spätestens zur 10-Jahresbeobachtung keinen relevanten Unterschiede mehr (Serogruppe A: RR 1,09, 95% KI 0,44-2,70; Serogruppe W: RR 2,07, 95% KI 0,73-5,91; Serogruppe Y: RR 1,03, 95% KI 0,52-2,07). Auch hier ist die eingeschränkte Aussagekraft u. a. durch die geringe Teilnehmendenzahl zu berücksichtigen.

Tabelle 8: Ansprechrate nach MenACWY- vs. MenC-Impfung bei Säuglingen / Kleinkindern nach initialer Impfung und im Zeitverlauf

Sero- gruppe	Beobachtungs- dauer	Endpunkt	Ansprechrate MenACWY	Ansprechrate MenC	RR (95% KI)	# Studien
A	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1671/1676)	10% (114/1102)	4,09 (1,39-12,03)	5
		hSBA $\geq 1:4$	94% (775/822)	22% (109/497)	9,84 (2,20-43,92)	3
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	99% (249/252)	32% (27/85)	3,10 (2,27-4,23)	2
		hSBA $\geq 1:4$	23% (47/201)	5% (3/63)	4,91 (1,58-15,24)	1
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	77% (284/371)	26% (24/91)	2,69 (1,90-3,83)	3
		hSBA $\geq 1:4$	37% (106/289)	30% (18/61)	1,41 (0,96-2,06)	3
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	66% (42/64)	18% (3/17)	3,72 (1,31-10,54)	1
		hSBA $\geq 1:4$	31% (19/61)	29% (4/14)	1,09 (0,44-2,70)	1
C	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1813/1830)	96% (1320/1336)	1,01 (0,99-1,02)	6
		hSBA $\geq 1:4$	98% (988/1009)	96% (651/679)	1,11 (0,90-1,36)	4
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	97% (239/246)	72% (74/103)	1,34 (1,08-1,65)	2
		hSBA $\geq 1:4$	96% (192/200)	53% (34/64)	1,81 (1,43-2,28)	1
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	89% (445/501)	89% (148/167)	1,00 (0,83-1,19)	3
		hSBA $\geq 1:4$	78% (238/307)	60% (39/65)	1,29 (0,75-2,23)	3
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	83% (53/64)	88% (15/17)	0,94 (0,76-1,15)	1
		hSBA $\geq 1:4$	92% (57/62)	94% (15/16)	0,98 (0,85-1,14)	1

W	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1670/1675)	16% (182/1119)	2,92 (0,84-10,20)	5
		hSBA $\geq 1:4$	92% (714/778)	2% (11/491)	40,47 (22,87-71,64)	3
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	99% (255/256)	52% (55/105)	1,92 (1,39-2,64)	2
		hSBA $\geq 1:4$	98% (172/175)	5% (3/62)	20,31 (6,73-61,27)	1
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	54% (200/372)	23% (21/91)	2,38 (1,64-3,64)	3
		hSBA $\geq 1:4$	79% (203/256)	20% (11/56)	4,25 (1,01-17,90)	3
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	31% (20/64)	0% (0/17)	11,35 (0,72-178,75)	1
		hSBA $\geq 1:4$	44% (24/54)	21% (3/14)	2,07 (0,73-5,91)	1
Y	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1674/1680)	20% (222/1125)	2,39 (0,85-6,71)	5
		hSBA $\geq 1:4$	87% (692/793)	4% (23/512)	20,51 (13,82-30,45)	3
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	99% (253/256)	68% (72/106)	1,42 (1,18-1,72)	2
		hSBA $\geq 1:4$	93% (200/214)	12% (8/68)	7,94 (4,14-15,25)	1
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	61% (226/372)	23% (21/91)	2,70 (1,84-3,95)	3
		hSBA $\geq 1:4$	65% (142/218)	33% (19/57)	2,17 (0,75-6,31)	3
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	44% (28/64)	35% (6/17)	1,24 (0,61-2,50)	1
		hSBA $\geq 1:4$	41% (24/58)	40% (6/15)	1,03 (0,52-2,07)	1

RR: Risk Ratio, KI: Konfidenzintervall

2.4.1.3. Sicherheit

Daten zur Sicherheit der MenACWY-Impfung im Säuglings- und Kleinkindalter wurden in insgesamt 11 RCTs berichtet. Davon verglichen 7 RCTs [6-9, 12, 39, 44] die Sicherheit einer quadrivalenten MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer MenC-Impfung und 3 der Studien [11, 12, 15] eine MenACWY-Impfung mit keiner Impfung oder einer anderen routinemäßig eingesetzten Impfung im Kindesalter. Außerdem verglichen 3 RCTs [8, 10, 20] unterschiedliche MenACWY-Impfstoffe gegeneinander. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Metaanalyse für den Vergleich der MenACWY- und MenC-Impfung beschrieben. Die Ergebnisse für die Vergleiche der MenACWY- und Routine-Impfungen sowie die Gegenüberstellung der einzelnen MenACWY-Impfstoffe sind in [Kapitel 3](#) berichtet.

2.4.1.3.1. Reaktogenität

Insgesamt berichteten 5 RCTs Daten zu den in der PICO definierten Reaktogenitätspunkten. Davon wurde in einer Studie ein 2+1 oder 3+1 Impfschema bei Säuglingen ab einem Alter von 2 Monaten angewandt. Die weiteren 4 RCTs untersuchten ein 1-Dosis-Schema bei Kleinkindern ab dem Alter von einem Jahr. Schwere lokale oder systemische Reaktionen traten in beiden Gruppen selten auf. Das am häufigsten berichtete Ereignis waren schwere Schmerzen an der Einstichstelle bei bis zu 5% der Proband:innen, gefolgt von schwerem Fieber bei bis zu 2% der Proband:innen. Relevante Unterschiede zwischen den MenACWY- und MenC-geimpften Kindern wurden für keinen der untersuchten Endpunkte festgestellt (s. [Abbildung 2](#)). Schweres Erbrechen oder Empfindlichkeit wurde in keiner der Studien berichtet. Anhand der Evidenz ist die Verträglichkeit von MenACWY- und MenC-Impfstoffen im Säuglings- und Kleinkindalter als vergleichbar einzuschätzen.

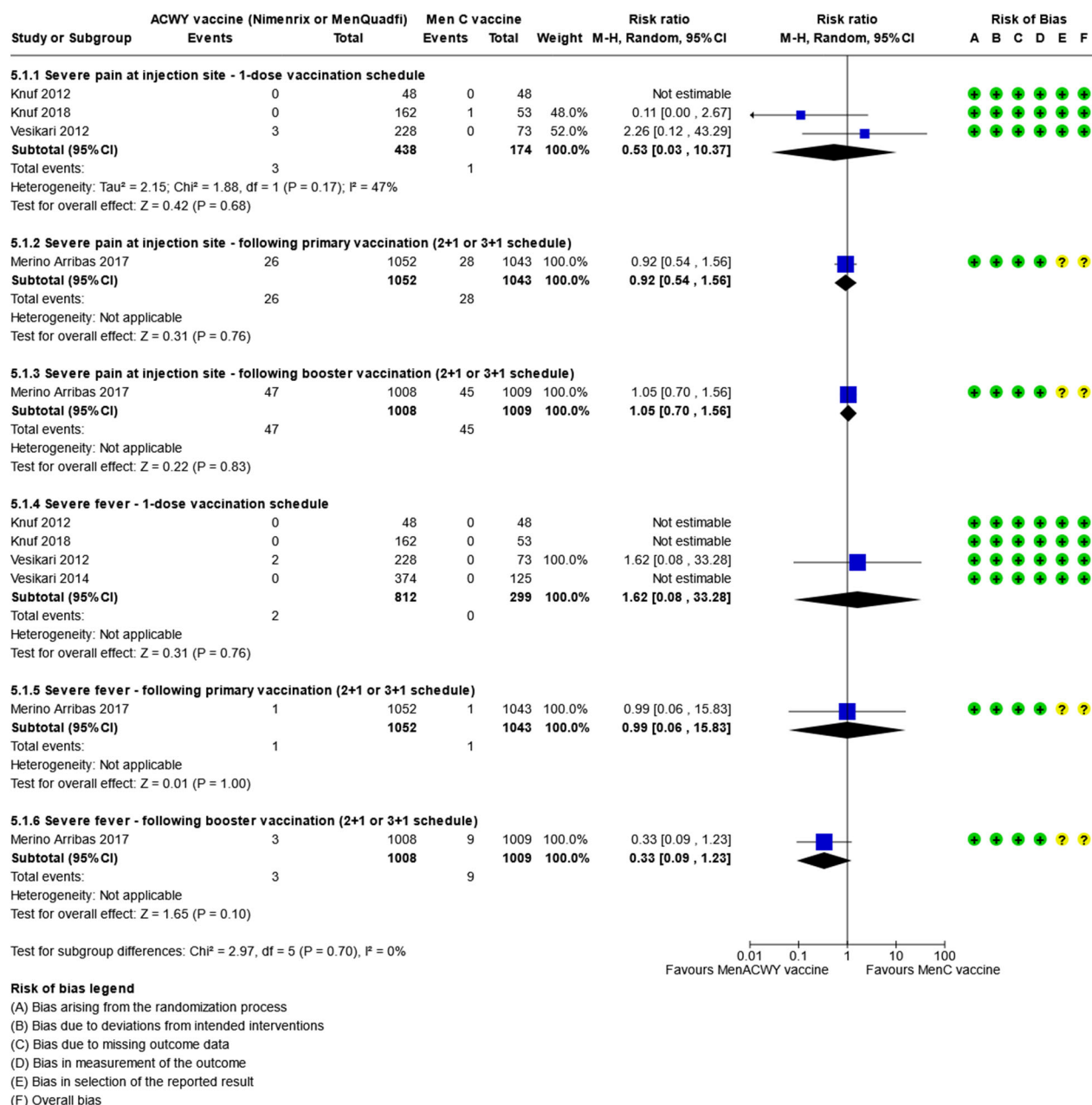


Abbildung 2: Schwere lokale und systemische Ereignisse

2.4.1.3.2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) und zu den in der PICO definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) wurden in 5 RCTs berichtet. SAEs wurden für 6% (MenACWY) bzw. 7% (MenC) der Proband:innen berichtet (RR 0,79, 95% KI 0,37-1,66), s. [Abbildung 3](#). Von den insgesamt 240 Proband:innen mit mind. einem SAE wurde ein Ereignis (Epilepsie) unter den MenACWY-Geimpften als potentiell durch die Impfung verursacht eingestuft [9]. Krampfanfälle wurden für insgesamt 9 Proband:innen berichtet (RR 2,97, 95% KI 0,12-72,93). Darüber hinaus wurden in den Studien jeweils ein Fall eines Kawasaki-Syndroms, einer Arthritis sowie einer Enzephalitis berichtet, wovon 1 Ereignis unter MenACWY-Geimpften und 2 Ereignisse unter MenC-Geimpften auftrat. Ein GBS oder eine ADEM traten in keiner der Studien auf. Insgesamt deutet

die Evidenz auf kein erhöhtes Sicherheitsrisiko nach MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer MenC-Impfung im Säuglings- und Kindesalter hin.

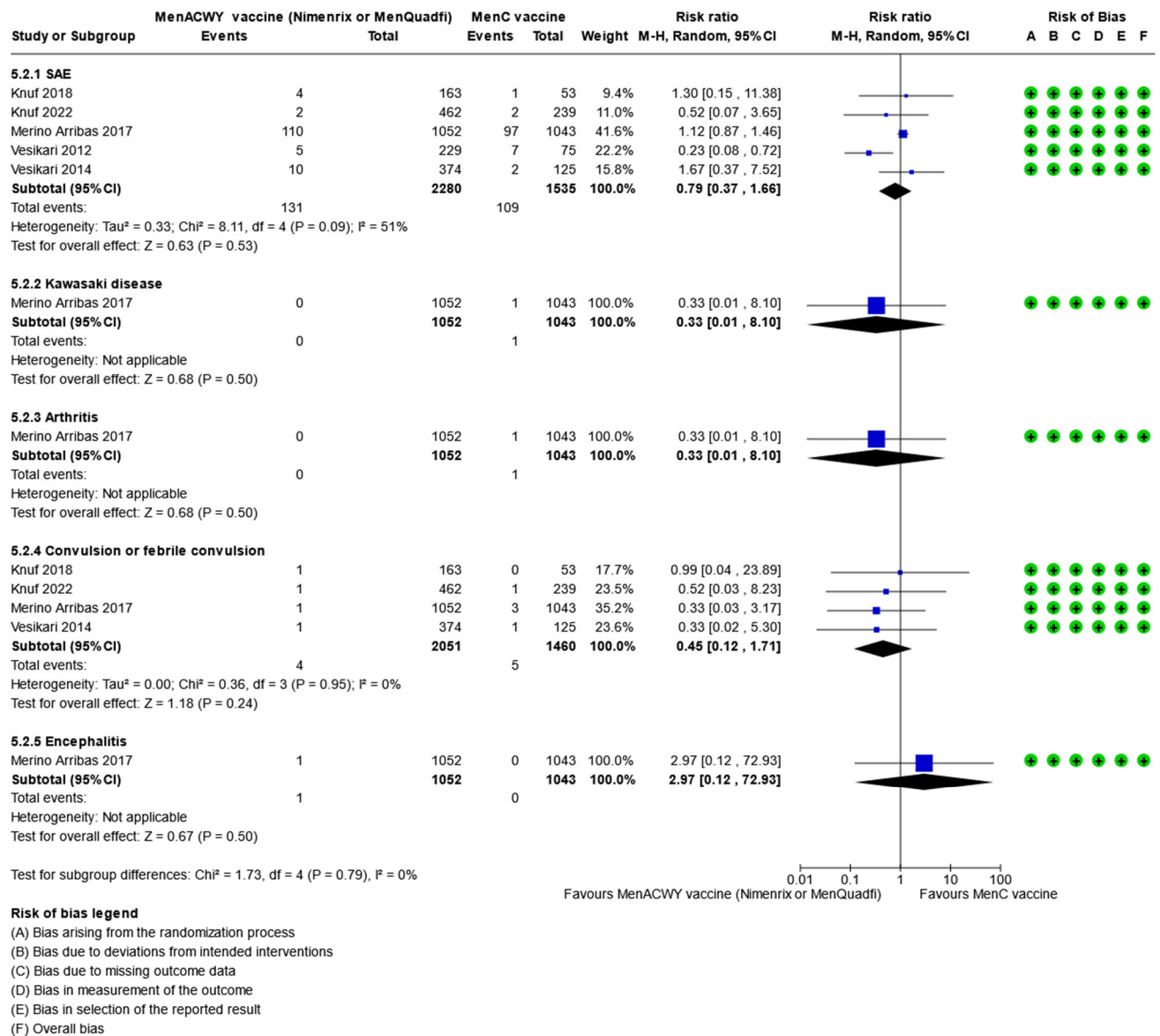


Abbildung 3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

2.4.2. Jugendliche und junge Erwachsene

2.4.2.1. Effektivität

2.4.2.1.1. Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME)

Zur Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit wurde durch die systematische Literaturrecherche eine Beobachtungsstudie aus Großbritannien identifiziert [24]. Anlässlich eines Ausbruchs von Meningokokken der Serogruppe W wurde Jugendlichen über drei akademische Jahre ab 2015/16 auf Grundlage ihrer Geburtskohorte im Alter von 13-14 Jahren im Rahmen eines schulischen Routineimpfprogramms eine MenACWY-Impfung angeboten. Zuvor wurde hier routinemäßig eine MenC-Impfung angeboten. Zudem wurden Jugendliche im Alter von 16-18 Jahren und Studierende unter 25 Jahren im Kampagnenzeitraum (2015/16 bis 2017/18) in Allgemeinarztpraxen zur Impfung

eingeladen, um diejenigen zu erfassen, die nicht mehr zur Schule gingen. Zur Impfung wurde überwiegend der Impfstoff Nimenrix angewandt; im ersten Jahr auch Menveo.

Die Wirksamkeit wurde mittels der Screening-Methode über einen maximalen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren ermittelt. Dazu wurde der Anteil geimpfter IME-Fälle mit dem Anteil der geimpften Jugendlichen und jungen Erwachsenen in der Bevölkerung verglichen. Insgesamt sind im Studienzeitraum 54 IME-Fälle der Serogruppen C, W und Y in der Kohorte aufgetreten (50 bei Ungeimpften, 4 bei Geimpften [je 2 Fälle der Serogruppen W und Y]). Die Impfeffektivität wurde sowohl für die Serogruppen W und Y separat ermittelt, als auch gemittelt über die Serogruppen CWY (s. [Tabelle 9](#)).

Tabelle 9: Ermittelte Effektivität einer MenACWY-Impfung im Jugendalter[24]

Serogruppe	VE (95% KI)	Informationen zu geimpften Fällen
W	94% (76-99)	Fall 1: erste Symptome traten bereits 2 Tage nach Impfung auf Fall 2: Immundefizienz bekannt
Y	82% (16-98)	Immunstatus geimpfter Fälle unbekannt
CWY	94% (80-99)	s.o.

Die beschriebenen Effekte werden als stark verzerrungsanfällig eingeschätzt. Dies begründet sich auch hier vor allem durch die zuvor beschriebenen methodischen Limitationen der Screening-Methode.

2.4.2.1.2. Besiedlung

Es wurden drei Studien identifiziert, die den Effekt einer quadrivalenten Meningokokken-Impfung gegen die Meningokokken-Besiedlung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen untersuchten, darunter eine RCT [32] und eine Beobachtungsstudie, aus Großbritannien [25], sowie eine Prä-Post-Studie aus Südkorea [30].

Die RCT [32] wurde zwischen September 2010 und Januar 2012 durchgeführt und verglich die Impfstoffe Menveo (1-Dosis-Schema, n=988) und Ixiaro (Impfstoff gegen Japanische Enzephalitis, 2-Dosen-Schema, n=987) bei 18- bis 24-jährigen Studierenden (Durchschnittsalter 19,9 Jahre). Die Prävalenz und neue Akquisition einer Besiedlung der Serogruppen CWY wurde in 2-monatigen Abständen nach Vollendung des Impfschemas über einen Zeitraum von einem Jahr überprüft. Die Prävalenz einer CWY-Besiedlung war über die gesamte Beobachtungszeit in der MenACWY-geimpften Gruppe 26% niedriger als in der Vergleichsgruppe (RR 0,74, 95% KI 0,62-0,88); dieser Effekt war in einer Untergruppe von Raucherinnen und Rauchern nicht statistisch signifikant (RR 0,80, 95% KI 0,53-1,21). Hinsichtlich der neuen Akquisition einer Meningokokken-Besiedlung der Serogruppen CWY wurde kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt (RR 0,86, 95% KI 0,62-1,21).

Die Beobachtungsstudie [25] basiert auf zwei Querschnittsuntersuchungen (*UKMenCar4*, Erhebung: 09.2014-03.2015 und *Be on the TEAM*, Erhebung: 03.-11.2018), wobei letztere im Anschluss an das oben berichtete Impfprogramm in Großbritannien anlässlich des W-Ausbruchs durchgeführt wurde. In beiden Erhebungen wurde von Personen im Alter von 15-19 Jahren Nasen-Rachen-Abstriche entnommen und auf eine Meningokokken-Besiedlung hin untersucht. Insgesamt wurden 24.063 Personen eingeschlossen (*Be on the TEAM*: 13.438; *UKMenCar4*: 10.625). Beide Querschnittsgruppen waren in den wesentlichen demografischen Variablen (Alter, Gender, ethnische Herkunft) vergleichbar, unterschieden sich jedoch in den Risikofaktoren, die mit einer Meningokokken-

Besiedlung assoziiert werden, um bis zu 7%, darunter: Halsschmerzen zum Zeitpunkt des Abstrichs, Antibiotikagebrauch innerhalb des letzten Monats, Zigaretten-Gebrauch, Vapes-/E-Zigaretten-Gebrauch, Raucherinnen und Raucher im Haushalt, Besuch von Clubs/Bars/Partys in der letzten Woche, intimes Küssen in der letzten Woche, reguläre/r Partnerin oder Partner. Die Unterschiede für alle Faktoren waren statistisch signifikant und wurden, bis auf den Gebrauch von Vapes/E-Zigaretten, häufiger in der *UKMenCar4*-Erhebung berichtet. Die Analyse wurde für die demografischen und Risikofaktoren adjustiert.

Eine Besiedlung mit Meningokokken der Serogruppen CWY konnte nach Einführung der quadrivalenten Impfung seltener nachgewiesen werden als zum Zeitpunkt der *UKMenCar4*-Erhebung (0,71% vs. 2,03%; OR 0,35 [0,27-0,44]). Nach Serogruppen stratifiziert war dieser Trend für die Serogruppen W und Y zu beobachten, wohingegen eine Besiedlung mit Meningokokken der Serogruppe C vor der Einführung der quadrivalenten Impfung niedriger war als nach deren Einführung (s. *Tabelle 10*). Trotz der umfangreichen Adjustierung für demografische Variablen und identifizierte Risikofaktoren wird das Verzerrungsrisiko der beschriebenen Effekte als hoch eingeschätzt. Dies begründet sich zum einen durch eine fehlende Adjustierung für die Impfrate und die Jahreszeit (erste Erhebung zw. Sept.-März, zweite Erhebung zw. März-Nov.). Außerdem ist eine Verzerrung des Bevölkerungseffekts durch die parallele Implementierung der Impfung bei jungen Erwachsenen (moderater Uptake bei 19-22-Jährigen (30-50%), s. [24]) möglich.

Tabelle 10: Vergleich der Prävalenz einer Meningokokken-Besiedlung nach Serogruppen in UKMenCar4 und Be on the TEAM

Serogruppe	Prävalenz <i>UKMenCar4</i>	Prävalenz <i>Be on the TEAM</i>	OR (95% KI)
C	0,07%	0,13%	OR 1,96(0,81-4,73)
W	0,34%	0,09%	OR 0,27 (0,14-0,51)
Y	1,60%	0,50%	OR 0,31 (0,23-0,41)
CWY	2,03%	0,71%	OR 0,35 (0,27-0,44)

In die Prä-Post-Studie aus Südkorea [30] wurden 866 Militärrekruten (mittleres Alter 20,7 ± 1,5 Jahre) in den Jahren 2013 und 2014 eingeschlossen. Zu Beginn des Militärdienstes wurde ein Nasen-Rachen-Abstrich durchgeführt und anschließend eine MenACWY-Impfung mit Menveo durchgeführt. Der zweite Abstrich erfolgte fünf Wochen nach der Impfung. Für die beiden Untersuchungsjahre berichtet die Studie eine VE gegen eine ACWY-Besiedlung von 72,6% (95% KI 36,3-88,2; OR 0,27, 95% KI 0,12-0,64). In absoluten Zahlen sinkt die Prävalenz einer ACWY-Besiedlung von 2,6% (25/866) vor der Impfung auf 0,8% (7/866) fünf Wochen nach der Impfung. Neben der Reduktion der ACWY-Besiedlung war bei den Teilnehmenden ein zeitgleicher Rückgang der MenB-Besiedlung (3,3% auf 1,7%; OR 0,51, 95% KI 0,27-0,96) und ein leichter Anstieg von nicht-impfpräventablen Serogruppen (7,7% zu 8,7%; OR 1,13, 95% KI 0,80-1,60) zu beobachten.

Die beschriebenen Effekte werden als stark verzerrungsanfällig eingeschätzt. Dies begründet sich auch hier vor allem durch methodische Limitationen; insbesondere einer fehlenden Adjustierung für die mit dem Militärdienst einhergehenden veränderten Sozial- und Wohnverhältnisse, welche die Risikofaktoren für eine Meningokokken-Trägerschaft wesentlich verändern können.

Zusammenfassend sind die berichteten Effekte der identifizierten Studien sehr heterogen. Die Effektivität einer MenACWY-Impfung gegen eine ACWY-Besiedlung kann anhand der aktuellen Datenlage nicht sicher bestimmt werden.

2.4.2.2. Immunogenität

Die in der PICO festgelegten Immunogenitätsparameter (rSBA-Titer $\geq 1:8$, $\geq 1:128$; hSBA-Titer $\geq 1:4$, $\geq 1:8$) wurden in insgesamt 9 RCTs zu mindestens einem der definierten Beobachtungszeitpunkte (1 Monat, 1 Jahr, 5 Jahre und 10 Jahre nach abgeschlossener Grundimmunisierung) berichtet. Davon verglichen 5 der Studien [14, 22, 32, 34, 45] die Immunogenität einer quadrivalenten MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle (Bexsero und/oder Ixiaro) oder keiner Impfung [45], eine Studie verglich die MenACWY-Impfung mit einer MenC-Impfung [21]. Außerdem verglichen 3 Studien [26, 36, 37] unterschiedliche MenACWY-Impfstoffe gegeneinander.

Insgesamt wurden die definierten Immunogenitätsparameter für die jeweiligen Vergleiche und zu den definierten Zeitpunkten jedoch nur sporadisch berichtet. Eine umfassende Darstellung ist [Kapitel 3](#) zu entnehmen.

Zur Bewertung der Immunogenität einer MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle/keiner Meningokokken-Impfung (primärer Vergleich, da bislang keine routinemäßige Meningokokken-Impfung im Jugend-/ jungen Erwachsenenalter empfohlen ist), liegen folgende Daten vor: Die Immunogenitätsparameter hSBA $\geq 1:4$ und hSBA $\geq 1:8$ einen Monat nach Grundimmunisierung für alle Serogruppen; der Immunogenitätsparameter hSBA $\geq 1:8$ ein Jahr nach der Grundimmunisierung für die Serogruppen C und Y (s. [Kapitel 3.4](#)). Durch die geringe Teilnehmendenanzahl sind die Ergebnisse heterogen, inpräzise und Konfidenzintervalle z. T. sehr weit. Über die untersuchten Parameter hinweg, deuten die Daten auf keine konsistenten oder relevanten Unterschiede in der Immunantwort zwischen ACWY-geimpften Personen und Personen, die eine aktive Kontrolle erhalten hatten, hin. In den Kontrollgruppen wurde vorwiegend der Meningokokken-B-Impfstoff Bexsero eingesetzt. Dieser rekombinante Impfstoff enthält Proteine, welche auch durch die Serogruppen A, C, W, und Y exprimiert werden können und dadurch eine Kreuzprotektion erreicht werden kann [46].

2.4.2.3. Sicherheit

Daten zur Sicherheit der MenACWY-Impfung bei älteren Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurden in insgesamt 11 RCTs berichtet. Davon verglichen 8 der Studien [14, 22, 26, 27, 31-34, 40] die Sicherheit einer quadrivalenten MenACWY-Impfung im Vergleich zu einer aktiven Kontrolle (Bexsero und/oder Ixiaro). Außerdem verglichen 3 Studien [26, 36, 37] unterschiedliche MenACWY-Impfstoffe gegeneinander. Keine der Studien verglich die Sicherheit einer MenACWY- mit einer MenC-Impfung.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Metaanalyse für den Vergleich der MenACWY-Impfung und einer aktiven Kontrolle beschrieben. Die Ergebnisse für die Gegenüberstellung der einzelnen MenACWY-Impfstoffe sind auf Anfrage in der STIKO-Geschäftsstelle erhältlich.

2.4.2.3.1. Reaktogenität

Insgesamt berichteten 6 Studien Daten zu denen in der PICO definierten Reaktogenitätsendpunkten. Schwere lokale oder systemische Reaktionen traten in beiden Gruppen selten auf. Das am häufigsten berichtete Ereignis waren schwere Schmerzen an der Einstichstelle bei ca. 5% der MenACWY-Geimpften, gefolgt von schweren Kopfschmerzen und Fieber bei ca. 4%. Relevante Unterschiede zwischen den Proband:innen der MenACWY- und der Vergleichsgruppe wurden für keinen der untersuchten Endpunkte festgestellt (s. [Abbildung 4](#)). Informationen zu schwerem Erbrechen wurden in keiner der Studien berichtet. Anhand der Evidenz ist die Verträglichkeit einer MenACWY-Impfung mit

anderen bei älteren Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen angewandten Impfungen als vergleichbar einzuschätzen.

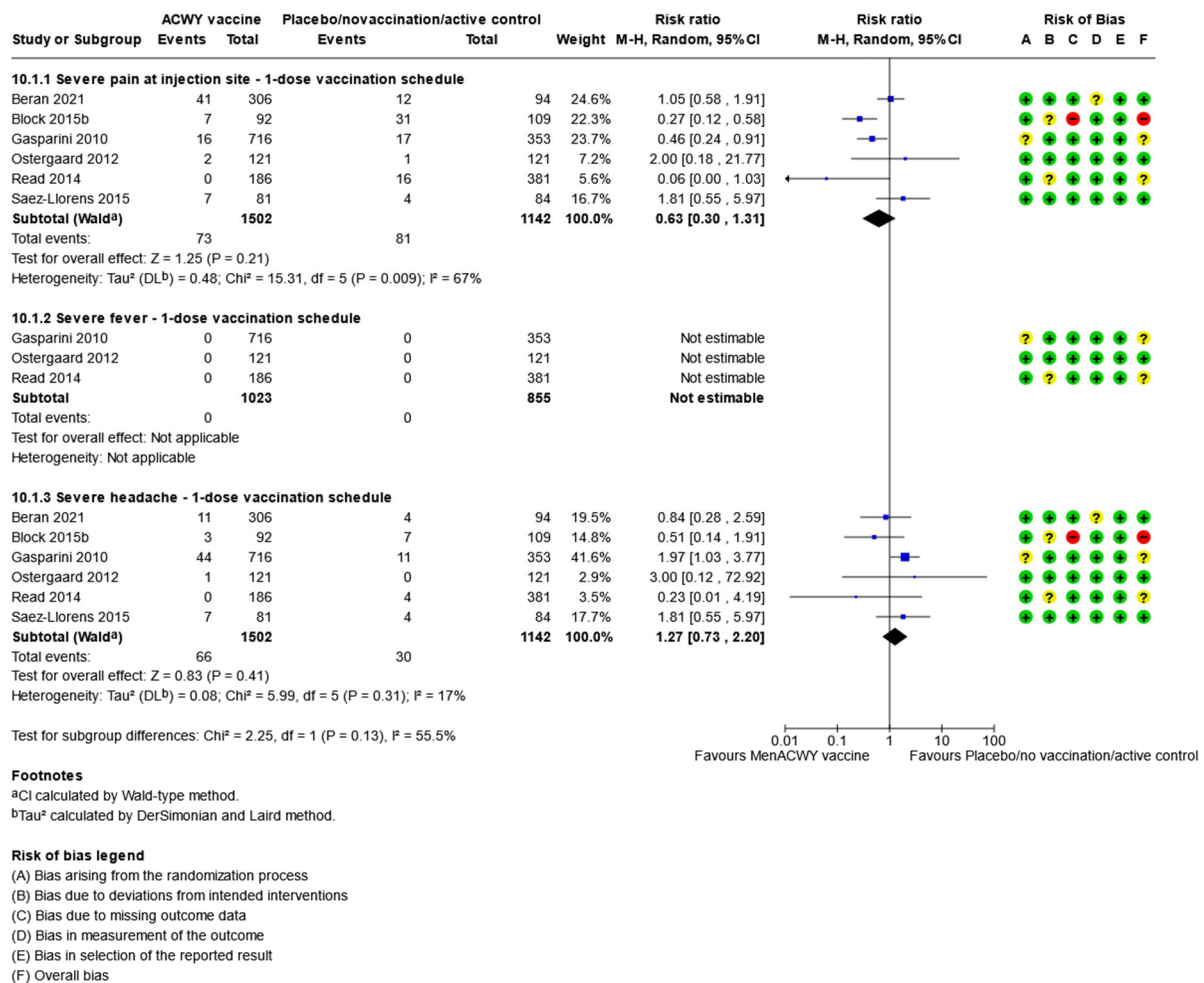


Abbildung 4: Schwere lokale und systemische Ereignisse

2.4.2.3.2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Daten zu SAEs und zu in der PICO definierten AESIs wurden in 8 Studien berichtet. SAEs wurden für 1% (MenACWY) bzw. 2% (aktive Kontrolle) der Proband:innen berichtet (RR 0,86, 95% KI 0,60-1,23), s. Abbildung 5. Von den insgesamt 128 Proband:innen mit mind. einem SAE wurden 4 Ereignisse als potentiell durch die Impfung verursacht eingestuft; alle traten in der Kontrollgruppe auf, die eine Impfung mit Bexsero erhielten (Atemnot, akute Thyreoiditis, Handtremor, Synkope) [22, 32]. Krampfanfälle wurden für insgesamt 6 Proband:innen berichtet (RR 0,68, 95% KI 0,14-3,26). Darüber hinaus wurden keine weiteren in der PICO definierten AESI berichtet. Insgesamt deutet die Evidenz auf kein erhöhtes Sicherheitsrisiko nach MenACWY-Impfung im Vergleich zu anderen bei älteren Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen angewandten Impfungen hin.

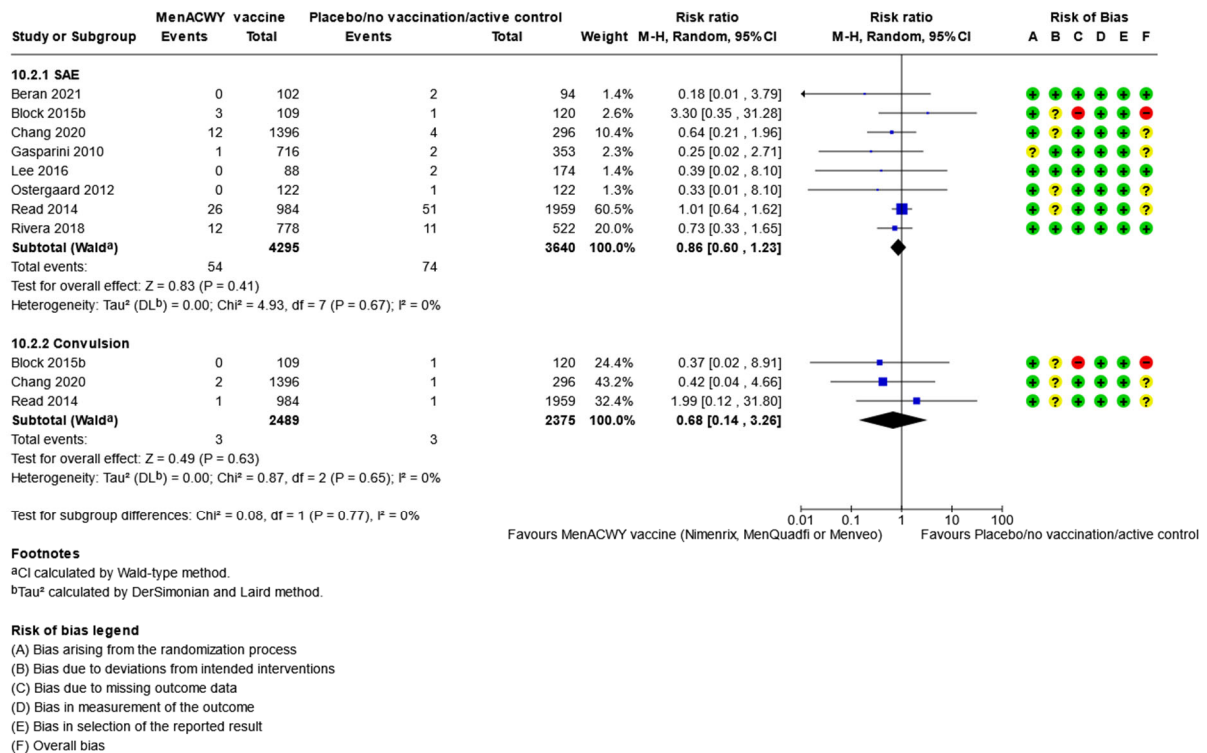


Abbildung 5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

3. Datensynthese: weitere Ergebnisse zur Immunogenität

3.1.Säuglinge und Kleinkinder (MenACWY vs. MenC)

Sero- gruppe	Beobachtungs- dauer	Endpunkt	Ansprechrate MenACWY	Ansprechrate MenC	RR (95% KI)	# Studien
A	1 Monat	rSBA ≥1:8	99% (1671/1676)	10% (114/1102)	4,09 (1,39-12,03)	5 Giuliani 2021
		hSBA ≥1:4	94% (775/822)	22% (109/497)	9,84 (2,20-43,92)	3 bona 2016
		rSBA ≥1:128	99% (1663/1676)	7% (78/1102)	5,62 (1,63-19,32)	5 Giuliani 2021
		hSBA ≥1:8	93% (766/822)	22% (108/497)	11,31 (2,00-64,09)	3 Bona 2016
	1 Jahr	rSBA ≥1:8	99% (249/252)	32% (27/85)	3,10 (2,27-4,23)	2 Block 2015a
		hSBA ≥1:4	23% (47/201)	5% (3/63)	4,91 (1,58-15,24)	1 Baccarini 2020
		rSBA ≥1:128	97% (245/252)	28% (24/85)	3,39 (2,41-4,77)	2 Block 2015a
		hSBA ≥1:8	20% (41/201)	3% (2/63)	6,43 (1,60-25,82)	1 Baccarini 2020
	5 Jahre	rSBA ≥1:8	77% (284/371)	26% (24/91)	2,69 (1,90-3,83)	3 Bona 2016
		hSBA ≥1:4	37% (106/289)	30% (18/61)	1,41 (0,96-2,06)	3 Bona 2016

		rSBA $\geq 1:128$	54% (202/371)	16% (15/91)	3,47 (1,49-8,11)	3 Bona2016
		hSBA $\geq 1:8$	36% (104/289)	30% (18/61)	1,39 (0,95-2,03)	3 Bona2016
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	66% (42/64)	18% (3/17)	3,72 (1,31-10,54)	1 Baccarini2020
		hSBA $\geq 1:4$	31% (19/61)	29% (4/14)	1,09 (0,44-2,70)	1 Baccarini2020
		rSBA $\geq 1:128$	27% (17/64)	6% (1/17)	4,52 (0,65-31,57)	1 Baccarini2020
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
C	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1813/1830)	96% (1320/1336)	1,01 (0,99-1,02)	6 Kim2024
		hSBA $\geq 1:4$	98% (988/1009)	96% (651/679)	1,11 (0,90-1,36)	4 Cornish2022
		rSBA $\geq 1:128$	96% (1755/1830)	93% (1243/1332)	1,05 (0,97-1,13)	6 Kim2024
		hSBA $\geq 1:8$	96% (972/1009)	51% (344/679)	1,09 (0,88-1,36)	4 Cornish2022
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	97% (239/246)	72% (74/103)	1,34 (1,08-1,65)	2 Block2015a
		hSBA $\geq 1:4$	96% (192/200)	53% (34/64)	1,81 (1,43-2,28)	1 Baccarini2020
		rSBA $\geq 1:128$	69% (170/246)	59% (61/103)	1,44 (0,46-4,54)	2 Block2015a
		hSBA $\geq 1:8$	96% (192/200)	53% (34/64)	1,81 (1,43-2,28)	1 Baccarini2020
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	89% (445/501)	89% (148/167)	1,00 (0,83-1,19)	3 Bona2016
		hSBA $\geq 1:4$	78% (238/307)	60% (39/65)	1,29 (0,75-2,23)	3 Bona2016
		rSBA $\geq 1:128$	35% (52/147)	41% (19/46)	0,83 (0,54-1,26)	2 Block2015a
		hSBA $\geq 1:8$	77% (235/307)	60% (39/65)	1,27 (0,75-2,12)	3 Bona2016
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	83% (53/64)	88% (15/17)	0,94 (0,76-1,15)	1 Baccarini2020
		hSBA $\geq 1:4$	92% (57/62)	94% (15/16)	0,98 (0,85-1,14)	1 Baccarini2020
		rSBA $\geq 1:128$	64% (41/64)	59% (10/17)	1,09 (0,70-1,69)	1 Baccarini2020
		hSBA $\geq 1:8$	92% (57/62)	94% (15/16)	0,98 (0,85-1,14)	1 Baccarini2020
W	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1670/1675)	16% (182/1119)	2,92 (0,84-10,20)	5 Giuliani2021
		hSBA $\geq 1:4$	92% (714/778)	2% (11/491)	40,47 (22,87-71,64)	3 Bona2016

		rSBA $\geq 1:128$	99% (1661/1675)	11% (127/1119)	4,51 (1,91-10,68)	5 Giuliani 2021
		hSBA $\geq 1:8$	91% (709/778)	2% (11/491)	40,35 (22,80-71,42)	3 Bona 2016
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	99% (255/256)	52% (55/105)	1,92 (1,39-2,64)	2 Block 2015a
		hSBA $\geq 1:4$	98% (172/175)	5% (3/62)	20,31 (6,73-61,27)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	97% (248/256)	33% (35/105)	2,80 (2,14-3,67)	2 Block 2015a
		hSBA $\geq 1:8$	98% (172/175)	5% (3/62)	20,31 (6,73-61,27)	1 Baccarini 2020
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	54% (200/372)	23% (21/91)	2,38 (1,64-3,64)	3 Bona 2016
		hSBA $\geq 1:4$	79% (203/256)	20% (11/56)	4,25 (1,01-17,90)	3 Bona 2016
		rSBA $\geq 1:128$	43% (161/372)	15% (14/91)	2,97 (1,81-4,86)	3 Bona 2016
		hSBA $\geq 1:8$	79% (202/256)	20% (11/56)	4,23 (1,01-17,74)	3 Bona 2016
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	31% (20/64)	0% (0/17)	11,35 (0,72-178,75)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:4$	44% (24/54)	21% (3/14)	2,07 (0,73-5,91)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	28% (18/64)	0% (0/17)	10,25 (0,65-161,90)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:8$	44% (24/54)	21% (3/14)	2,07 (0,73-5,91)	1 Baccarini 2020
Y	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	99% (1674/1680)	20% (222/1125)	2,39 (0,85-6,71)	5 Giuliani 2021
		hSBA $\geq 1:4$	87% (692/793)	4% (23/512)	20,51 (13,82-30,45)	3 Bona 2016
		rSBA $\geq 1:128$	99% (1671/1680)	14% (161/1125)	3,43 (1,42-8,29)	5 Giuliani 2021
		hSBA $\geq 1:8$	87% (691/793)	3% (14/512)	25,44 (11,29-57,31)	3 Bona 2016
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	99% (253/256)	68% (72/106)	1,42 (1,18-1,72)	2 Block 2015a
		hSBA $\geq 1:4$	93% (200/214)	12% (8/68)	7,94 (4,14-15,25)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	94% (241/256)	47% (50/106)	1,97 (1,61-2,42)	2 Block 2015a
		hSBA $\geq 1:8$	93% (200/214)	12% (8/68)	7,94 (4,14-15,25)	1 Baccarini 2020
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	61% (226/372)	23% (21/91)	2,70 (1,84-3,95)	3 Bona 2016
		hSBA $\geq 1:4$	65% (142/218)	33% (19/57)	2,17 (0,75-6,31)	3 Bona 2016

		rSBA $\geq 1:128$	58% (85/147)	17% (8/46)	3,14 (1,37-7,18)	2 Block 2015a
		hSBA $\geq 1:8$	65% (142/218)	33% (19/57)	2,17 (0,75-6,31)	3 Block 2015a
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	44% (28/64)	35% (6/17)	1,24 (0,61-2,50)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:4$	41% (24/58)	40% (6/15)	1,03 (0,52-2,07)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	36% (23/64)	29% (5/17)	1,22 (0,55-2,74)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:8$	41% (24/58)	40% (6/15)	1,03 (0,52-2,07)	1 Baccarini

3.2.Säuglinge und Kleinkinder (MenACWY vs. aktive Kontrolle/keine Impfung)

Sero- gruppe	Beobachtungs- dauer	Endpunkt	Ansprechrate MenACWY	Ansprechrate aktive Kontrolle/keine Impfung	RR (95% KI)	# Studien
A	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	47% (27/58)	4% (1/24)	11,17 (1,61-77,62)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	14% (13/96)	0% (0/118)	33,12 (1,99-550,13)	1
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
C	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	83% (48/58)	17% (4/24)	4,97 (2,01-12,24)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-

		hSBA $\geq 1:8$	32% (31/96)	21% (25/118)	1,52 (0,97-2,40)	1 Baccarini 2020
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
W	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	86% (50/58)	0% (0/24)	42,80 (2,75-666,74)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	74% (71/96)	52% (61/118)	1,43 (1,16-1,77)	1 Baccarini n 2020
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
Y	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	71% (41/58)	38% (9/24)	1,89 (1,10-3,24)	1 Baccarini 2020
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	48% (46/96)	23% (27/118)	2,09 (1,42-3,10)	1 Baccarini 2020
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-

3.3.Säuglinge und Kleinkinder (Vergleich verschiedener MenACWY-Impfstoffe)

Beobachtungsdauer 1 Monat, keine späteren Zeitpunkte berichtet

Sero- gruppe	Endpunkt	Ansprechrate Gruppe 1	Ansprechrate Gruppe 2	RR (95% KI)	# Studien
MenQuadfi (Gruppe 1) vs. Nimenrix (Gruppe 2)					

A	rSBA $\geq 1:8$	98% (271/276)	100% (236/236)	0,11 (0,01-1,99)	12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	95% (176/185)	100% (150/150)	0,06 (0,00-1,07)	12 Van der Vliet 2021
	hSBA $\geq 1:8$	92% (355/384)	90% (343/381)	1,35 (0,81-2,24)	12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
C	rSBA $\geq 1:8$	100% (488/489)	97% (432/445)	7,74 (1,73-34,58)	9 Knuf 2022, 12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	97% (179/185)	94% (140/149)	1,92 (0,67-5,52)	12 Van der Vliet 2021
	hSBA $\geq 1:8$	99% (595/598)	85% (505/592)	29,56 (10,09-86,58)	9 Knuf 2022, 12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
W	rSBA $\geq 1:8$	98% (271/276)	100% (235/236)	0,32 (0,05-1,95)	12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	98% (181/185)	99% (149/150)	0,30 (0,03-2,75)	12 Van der Vliet 2021
	hSBA $\geq 1:8$	87% (335/384)	86% (330/382)	1,06 (0,70-1,63)	12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
Y	rSBA $\geq 1:8$	99% (274/276)	100% (235/236)	0,61 (0,06-6,84)	12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	99% (183/185)	99% (149/150)	0,61 (0,06-6,84)	12 Van der Vliet 2021
	hSBA $\geq 1:8$	95% (363/384)	93% (357/382)	1,19 (0,66-2,16)	12 Van der Vliet 2021, 16 Vesikari 2020
MenQuadfi (Gruppe 1) vs. Menveo (Gruppe 2)					
A	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	52% (118/227)	45% (99/221)	1,33 (0,92-1,93)	1 Baccarini 2020
C	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	94% (216/229)	43% (96/222)	21,81 (11,74-40,52)	1 Baccarini 2020
W	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	74% (169/229)	61% (136/222)	1,78 (1,19-2,66)	1 Baccarini 2020
Y	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	88% (202/229)	77% (171/222)	2,23 (1,34-3,71)	1 Baccarini 2020
Menveo (Gruppe 1) vs. Nimenrix (Gruppe 2)					
A	rSBA $\geq 1:8$	100% (98/98)	100% (97/97)	Nicht berechenbar	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	100% (98/98)	100% (97/97)	Nicht berechenbar	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:8$	90% (88/98)	88% (85/97)	1,24 (0,51-3,03)	3 Bona 2016
C	rSBA $\geq 1:8$	92% (90/98)	97% (94/97)	0,36 (0,09-1,40)	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	78% (76/98)	65% (63/97)	1,86 (0,99-3,51)	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:8$	96% (94/98)	86% (83/97)	3,96 (1,26-12,52)	3 Bona 2016
W	rSBA $\geq 1:8$	90% (88/98)	91% (88/97)	0,90 (0,35-2,32)	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	90% (88/98)	90% (87/97)	1,01 (0,40-2,55)	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:8$	62% (61/98)	72% (70/97)	0,64 (0,35-1,16)	3 Bona 2016

Y	rSBA $\geq 1:8$	90% (88/98)	89% (86/97)	1,13 (0,45-2,79)	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	89% (87/98)	86% (83/97)	1,33 (0,57-3,11)	3 Bona 2016
	hSBA $\geq 1:8$	41% (40/98)	56% (54/97)	0,55 (0,31-0,97)	3 Bona 2016

3.4. Jugendliche und junge Erwachsene (MenACWY vs. aktive Kontrolle/keine Impfung)

Sero- gruppe	Beobachtungs- dauer	Endpunkt	Ansprechrate MenACWY	Ansprechrate aktive Kontrolle/keine Impfung	RR (95% KI)	# Studien
A	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	68% (69/102)	88% (83/94)	0,77 (0,66-0,89)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	81% (128/158)	62% (110/177)	1,51 (0,35-6,45)	2 Block 2015a
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
C	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	52% (53/102)	57% (54/94)	0,90 (0,70-1,17)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	92% (314/341)	75% (206/273)	1,24 (0,89-1,73)	3 Bona 2016
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	97% (153/158)	91% (81/89)	1,06 (0,99-1,14)	1 Baccarini 2020
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-

W	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	41% (42/102)	74% (70/94)	0,55 (0,43-0,72)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	95% (141/148)	89% (158/177)	1,07 (0,73-1,55)	1 Baccarini 2020
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
Y	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	76% (78/102)	12% (11/94)	6,53 (3,71-11,50)	1 Baccarini 2020
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	94% (305/325)	64% (355/552)	2,26 (0,75-6,79)	3 Bona 2016
	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	91% (144/158)	79% (270/342)	1,15 (1,07-1,24)	1 Baccarini 2020
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-

3.5. Jugendliche und junge Erwachsene (MenACWY vs. MenC)

Sero- gruppe	Beobachtungs- dauer	Endpunkt	Ansprechrate MenACWY	Ansprechrate MenC	RR (95% KI)	# Studien
A	-	-	-	-	-	-
C	1 Monat	rSBA $\geq 1:8$	100% (155/155)	100% (159/159)	Nicht berechenbar	32 Van Ravenho rst 2017
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	100% (155/155)	100% (159/159)	Nicht berechenbar	32 Van Ravenho rst 2017
		hSBA $\geq 1:8$				

	1 Jahr	rSBA $\geq 1:8$	100% (153/153)	100% (155/155)	Nicht berechenbar	32 Van Ravenho rst 2017
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	100% (153/153)	100% (155/155)	Nicht berechenbar	32 Van Ravenho rst 2017
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	5 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
	10 Jahre	rSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
		rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
		hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
W	-	-	-	-	-	-
Y	-	-	-	-	-	-

3.6. Jugendliche und junge Erwachsene (Vergleich verschiedener MenACWY-Impfstoffe)

Beobachtungsdauer 1 Monat, keine späteren Zeitpunkte berichtet

Sero- gruppe	Endpunkt	Ansprechrate Gruppe 1	Ansprechrate Gruppe 2	RR (95% KI)	# Studien
MenQuadfi (Gruppe 1) vs. Nimenrix (Gruppe 2)					
A	rSBA $\geq 1:8$	100% (47/47)	100% (45/45)	Nicht berechenbar	34 Diez Domingo 2024
	hSBA $\geq 1:4$	99% (157/159)	95% (152/160)	4,13 (0,86-19,77)	34 Diez Domingo 2024
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	97% (155/159)	93% (148/160)	3,14 (0,99-9,96)	34 Diez Domingo 2024
C	rSBA $\geq 1:8$	100% (48/48)	100% (45/45)	Nicht berechenbar	34 Diez Domingo 2024
	hSBA $\geq 1:4$	100% (159/159)	96% (155/161)	13,33 (0,74-238,71)	34 Diez Domingo 2024
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	100% (159/159)	95% (153/161)	17,66 (1,01-308,68)	34 Diez Domingo 2024
W	rSBA $\geq 1:8$	100% (47/47)	100% (45/45)	Nicht berechenbar	34 Diez Domingo 2024
	hSBA $\geq 1:4$	100% (159/159)	99% (159/161)	5,00 (0,24-104,98)	34 Diez Domingo 2024
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	100% (159/159)	99% (159/161)	5,00 (0,24-104,98)	34 Diez Domingo 2024
Y	rSBA $\geq 1:8$	100% (47/47)	100% (45/45)		34 Diez Domingo 2024
	hSBA $\geq 1:4$	99% (157/158)	98% (157/160)	3,00 (0,31-29,15)	34 Diez Domingo 2024
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	99% (157/158)	98% (157/160)	3,00 (0,31-29,15)	34 Diez Domingo 2024
MenQuadfi (Gruppe 1) vs. Menveo (Gruppe 2)					
A	rSBA $\geq 1:8$	100% (459/460)	99% (458/461)	3,01 (0,31-29,01)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	100% (459/460)	99% (458/461)	3,01 (0,31-29,01)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:8$	94% (433/463)	83% (384/464)	3,01 (1,93-4,68)	21 Chang 2020
C	rSBA $\geq 1:8$	99% (456/460)	93% (430/461)	8,22 (2,88-23,48)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	99% (455/460)	90% (415/461)	10,09 (3,97-25,63)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:8$	99% (455/462)	76% (352/463)	20,50 (9,43-44,55)	21 Chang 2020
W	rSBA $\geq 1:8$	100% (458/460)	99% (457/461)	2,00 (0,37-11,00)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	100% (458/460)	99% (457/461)	2,00 (0,37-11,00)	21 Chang 2020

	hSBA $\geq 1:8$	99% (457/462)	91% (421/464)	9,34 (3,66-23,79)	21 Chang 2020
Y	rSBA $\geq 1:8$	99% (457/460)	98% (454/461)	2,35 (0,60-9,14)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	99% (457/460)	98% (454/461)	2,35 (0,60-9,14)	21 Chang 2020
	hSBA $\geq 1:8$	97% (450/463)	83% (386/464)	6,99 (3,83-12,78)	21 Chang 2020
Menveo (Gruppe 1) vs. Nimenrix (Gruppe 2)					
A	rSBA $\geq 1:8$	100% (46/46)	100% (46/46)	Nicht berechenbar	24 Ishola 2015
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
C	rSBA $\geq 1:8$	100% (46/46)	100% (46/46)	Nicht berechenbar	24 Ishola 2015
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
W	rSBA $\geq 1:8$	100% (46/46)	100% (46/46)	Nicht berechenbar	24 Ishola 2015
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-
Y	rSBA $\geq 1:8$	98% (45/46)	100% (46/46)	0,33 (0,01-8,22)	24 Ishola 2015
	hSBA $\geq 1:4$	-	-	-	-
	rSBA $\geq 1:128$	-	-	-	-
	hSBA $\geq 1:8$	-	-	-	-

4. Studienübersicht

4.1. Liste eingeschlossener Studien

Nr.	Studien-ID	Referenzen	Untersucher Vergleich
Säuglinge und Kleinkinder			
1	Baccarini 2020	Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E, Dhingra MS, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2–9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. The Pediatric Infectious Disease Journal 39(10):p 955-960, October 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002832. Simon M, Zomcik A, Brandon D, Christensen S, Baccarini C, Jordanov E, et al. Safety and Immunogenicity Of A Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Administered In Healthy Meningococcal Vaccine-Naïve Children (2-9 Years). Pediatrics March 2021; 147 (3_MeetingAbstract): 309–310. 10.1542/peds.147.3MA3.309 Simon MW, Brandon D, Christensen S, Baccarini C, Jordanov E, Dhingra MS. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Administered in Healthy Meningococcal Vaccine-Naïve Children (2–9 Years), Open Forum Infectious Diseases, Volume 6, Issue Supplement_2, October 2019, Pages S958–S959, https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.2401	MenACWY vs. MenACWY (MenQuadfi vs. Menveo)

2	Block 2015a	Block SL, Christensen S, Verma B, Xie F, Keshavan P, Dull PM, et al. Antibody persistence 5 years after vaccination at 2 to 10 years of age with Quadrivalent MenACWY-CRM conjugate vaccine, and responses to a booster vaccination. <i>Vaccine</i> . 2015 Apr 27;33(18):2175-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.049. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25744224.	MenACWY vs. no vaccination
3	Bona 2016	Bona G, Castiglia P, Zoppi G, de Martino M, Tasciotti A, D'Agostino D, et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. <i>Vaccine</i> . 2016 Jun 17;34(29):3363-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.009. Epub 2016 May 12. PMID: 27181507.	MenACWY vs. MenACWY (Menveo vs. Nimenrix)
4	Cornish 2022	Cornish MJ, Hedrick JA, Gabrielsen AA, Johnson AD, Miriam Pina L, Rehm C, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACYW-TT) co-administered with routine pediatric vaccines in infants and toddlers: A Phase II study. <i>Vaccine</i> . 2022 Mar 1;40(10):1421-1438. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.050. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35144847.	MenACWY vs. active control
5	Giuliani 2021	Giuliani MM, Biolchi A, Keshavan P, Moriondo M, Tomei S, Santini L, et al. Bactericidal antibodies against hypervirulent <i>Neisseria meningitidis</i> C field strains following MenC-CRM or MenACWY-CRM priming and MenACWY-CRM booster in children. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2021 May 4;17(5):1442-1449. doi: 10.1080/21645515.2020.1833578. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33325757; PMCID: PMC8078732.	MenACWY vs. MenC
6	Kim 2024	Kim YR, Hyun H, Kim EJ, Choi YH, Yoo JS, Lee Y, et al. Effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine against meningococcal carriage and genotype character changes: A secondary analysis of prospective cohort study in Korean military trainees. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 146, 107150. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107150 . Epub 2024 Jun 22. PMID: 38914368.	MenACWY vs. no vaccination
7	Krist 2024	Krist E, Parveen F, Effler P, Giele C, Richmond P. Impact of Meningococcal ACWY Vaccination Program during 2017-18 Epidemic, Western Australia, Australia. <i>Emerg Infect Dis</i> . 2024 Feb;30(2):270-278. doi: 10.3201/eid3002.230144. PMID: 38270172; PMCID: PMC10826768.	MenACWY vs. no vaccination
8	Knuf 2018	Knuf M, Helm K, Kolhe D, Van Der Wielen M, Baine Y. Antibody persistence and booster response 68 months after vaccination at 2-10 years of age with one dose of MenACWY-TT conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> . 2018 May 31;36(23):3286-3295. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.064. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29724511. Knuf M, Romain O, Kindler K, Walther U, Tran PM, Pankow-Culot H, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in 2-10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. <i>Eur J Pediatr</i> . 2013 May;172(5):601-12. doi: 10.1007/s00431-012-1924-0. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23307281; PMCID: PMC3631514.	MenACWY vs. MenC

9	Knuf 2022	Knuf M, Råmet M, Breinholt Stærke N, Bertrand-Gerentes I, Thollot Y, B'Chir S, et al. 2022. Comparing the Meningococcal Serogroup C Immune Response Elicited by a Tetanus Toxoid Conjugate Quadrivalent Meningococcal Vaccine (MenACYW-TT) versus a Quadrivalent or Monovalent C Tetanus Toxoid Conjugate Meningococcal Vaccine in Healthy Meningococcal Vaccine-Naïve Toddlers: A Randomised, Controlled Trial. <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> 18 (5). doi:10.1080/21645515.2022.2052657.	MenACWY vs. MenC MenACWY vs. MenACWY (MenQuadfi vs. Nimenrix)
10	Merino Arribas 2017	<u>Merino Arribas JM</u> , Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MD, Marès Bermúdez J, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2017 Apr;36(4):e98-e107. doi: 10.1097/INF.0000000000001484. PMID: 28002359. Merino Arribas JM, Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MDC, Marès Bermúdez J, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and PHiD-CV When Coadministered With MenACWY-TT in Infants: Results of an Open, Randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2018 Jul;37(7):704-714. doi: 10.1097/INF.0000000000002061. PMID: 29620722.	MenACWY vs. MenC
11	Ohm 2022	Ohm M, Hahné SJM, van der Ende A, Sanders EAM, Berbers GAM, et al. Vaccine Impact and Effectiveness of Meningococcal Serogroup ACWY Conjugate Vaccine Implementation in the Netherlands: A Nationwide Surveillance Study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022 Jul 6;74(12):2173-2180. doi: 10.1093/cid/ciab791. PMID: 34525199; PMCID: PMC9258937.	MenACWY vs. no vaccination
12	Van der Vliet 2021	van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, Martínón-Torres F, Muzsay G, Forsten A, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. <i>Epidemiology and Infection.</i> 2021;149:e50. doi:10.1017/S0950268821000261	MenACWY vs. MenC
13	Vesikari 2012	<u>Vesikari T</u> , Forstén A, Boutriau D, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2012 Dec 1;8(12):1892-903. doi: 10.4161/hv.22166. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23032159; PMCID: PMC3656082. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Antibody persistence up to 5 years after vaccination of toddlers and children between 12 months and 10 years of age with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2016;12(1):132-9. doi: 10.1080/21645515.2015.1058457. PMID: 26575983; PMCID: PMC4962747.	MenACWY vs. MenC

		Vesikari T, Peyrani P, Webber C, Van Der Wielen M, Cheuvart B, De Schrevel N, et al. Ten-Year Antibody Persistence and Booster Response to MenACWY-TT Vaccine After Primary Vaccination at 1-10 Years of Age. Hum Vaccin Immunother. 2020 Jun 2;16(6):1280-1291. doi: 10.1080/21645515.2020.1746110. PMID: 32598244; PMCID: PMC7482884.	
14	Vesikari 2014	Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Antibody persistence to meningococcal serogroups A, C, W and Y in toddlers two years after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine as measured by bactericidal antibody assays using rabbit or human complement. Trials in Vaccinology 2014; 3: 121-126. https://doi.org/10.1016/j.trivac.2014.06.003. Vesikari T, Forsten A, Laudat F, Li P, Van Der Wielen M, Hezareh M, Perez JL, Webber C. Long-term antibody persistence after a booster dose of quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy 5-year-old children. Vaccine. 2020 May 8;38(22):3902-3908. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.030. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32284274. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. Pediatr Infect Dis J. 2015 Dec;34(12):e298-307. doi: 10.1097/INF.0000000000000897. PMID: 26780033.	MenACWY vs. MenC MenACWY vs. active control
15	Vesikari 2018	Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Thomas S, Eymin C, Boissard F, et al. Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers. Vaccine. 2018 Dec 18;36(52):8019-8027. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.100. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471953.	MenACWY vs. MenC
16	Vesikari 2020	Vesikari T, Borrow R, Forsten A, Findlow H, Dhingra MS, Jordanov E. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a Phase II randomized study. Hum Vaccin Immunother. 2020 Jun 2;16(6):1306-1312. doi: 10.1080/21645515.2020.1733869. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32233959; PMCID: PMC7538019. Piazza FM, Virta M, Paassilta M, Ukkonen B, Ahonen A, Esteves-Jaramillo A, et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multi-center study. Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1-10. doi: 10.1080/21645515.2021.1902701. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34085900; PMCID: PMC8920225.	MenACWY vs. MenACWY (MenQuadfi vs. Nimenrix)
Jugendliche und junge Erwachsene			

17	Beran 2021	Beran J, Dražan D, Enweonye I, Bhusal C, Toneatto D. 2021. Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone: a Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults. <i>mSphere</i> 6:e00553-21. https://doi.org/10.1128/mSphere.00553-21	MenACWY vs. active control MenACWY vs. MenABCWY
18	Block 2015b	<u>Block SL</u> , Szenborn L, Daly W, Jackowska T, D'Agostino D, Han L, et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. <i>Vaccine</i> . 2015 May 15;33(21):2500-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.001. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25795256. Szenborn L, Block SL, Jackowska T, Daly W, Welsch JA, D'Agostino D, et al. A Booster Response to an Investigational Meningococcal MenABCWY Vaccine in Adolescents Previously Vaccinated With MenACWY, 4CMenB or MenABCWY: A Phase 2, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, 723a, https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.586	MenACWY vs. active control MenACWY vs. MenABCWY
19	Campbell 2022	<u>Campbell H</u> , Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> . 2022 Feb;6(2):96-105. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00335-7. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34883094. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015–2016. <i>Emerg Infect Dis</i> . 2017;23(7):1184-1187. https://doi.org/10.3201/eid2307.170236 Villena R, Kriz P, Tin Tin Htar M, Burman C, Findlow J, Balmer P, et al. (2023). Real-world impact and effectiveness of MenACWY-TT. <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> , 19(2). https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2251825	MenACWY vs. no vaccination
20	Carr 2022	Carr JP, MacLennan JM, Plested E, Bratcher HB, Harrison OB, Aley PK, UKMenCar4 and 'Be on the TEAM' Study Collaborators. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2022 Dec;28(12):1649.e1-1649.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.004. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35840033.	MenACWY vs. no vaccination
21	Chang 2020	<u>Chang LJ</u> , Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. <i>Vaccine</i> . 2020 Apr 23;38(19):3560-3569. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.017. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32209248.	MenACWY vs. active control MenACWY vs. MenACWY (MenQuadfi vs. Menveo)

		Hedrick J, Christensen S, Chang LJ, Pan J, Jordanov E, Dhingra M. Study of the Immunogenicity and Safety of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) When Co-administered with Other Vaccines in Healthy Adolescents, Open Forum Infectious Diseases, Volume 5, Issue suppl_1, November 2018, Page S570, https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.1623 Peterson, Deseda C, Julien D, Zambrano B, Áñez G, Jiayuan S, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Administered as a Booster Dose in Adults and Adolescents Vaccinated Against Meningococcal Disease 3 - 6 Years Earlier, Open Forum Infectious Diseases, Volume 8, Issue Supplement_1, November 2021, Page S125, https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.206. Dhingra MSS, Peterson J, Deseda C, Julien K, Zambrano B, Áñez G, et al. Immune Persistence, Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Administered as a Booster Dose in Adolescents and Adults Vaccinated Against Meningococcal Disease 3 - 6 Years Earlier. Pediatrics February 2022; 149 (1 Meeting Abstracts February 2022): 260.	
22	Gasparini 2010	Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, Anemona A, Dull PM, et al. 2010. Randomized Trial on the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of MenACWY-CRM, an Investigational Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine, Administered Concomitantly with a Combined Tetanus, Reduced Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine in Adolescents and Young Adults. Clin Vaccine Immunol 17: https://doi.org/10.1128/CVI.00436-09	MenACWY vs. active control
23	Gill 2010	Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarrro G, Dull P. (2010). Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. Human Vaccines, 6(11), 881–887. https://doi.org/10.4161/hv.6.11.12849	MenACWY vs. no vaccination
24	Ishola 2015	Ishola DA, Andrews N, Waight P, Yung CF, Southern J, Bai X, et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. Pediatr Infect Dis J. 2015 Aug;34(8):865-74. doi: 10.1097/INF.0000000000000750. PMID: 26075813.	MenACWY vs. MenACWY (Menveo vs. Nimenrix)
25	Lee 2016	Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, Park SE, Kim YK, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. Vaccine. 2016 Feb 24;34(9):1180-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.033. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26826544.	MenACWY vs. active control
26	Ostergaard 2012	Ostergaard L, Silfverdal SA, Berglund J, Flodmark CE, West C, Bianco V, et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and	MenACWY vs. active control

		well-tolerated when co-administered with Twinrix [®] in subjects aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial. Vaccine. 2012 Jan 17;30(4):774-83. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.051. Epub 2011 Nov 19. PMID: 22107850.	
27	Peterson 2023	<u>Peterson J</u>, Drazan D, Czajka H, Maguire J, Pregaldien JL, Seppa I, Maansson R, O'Neill R, Balmer P, Jodar L, Jansen KU, Anderson AS, Perez JL, Beeslaar J. Immunogenicity and safety of a pentavalent meningococcal ABCWY vaccine in adolescents and young adults: an observer-blind, active-controlled, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2023 Dec;23(12):1370-1382. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00191-3. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37579773. Peterson J, Drazan D, Czajka H, Maguire J, Pregaldien JL, Seppa I, et al. Pentavalent Meningococcal (MenABCWY) Vaccine is Safe and Well Tolerated With Immunogenicity Noninferior to Coadministered MenB-FHbp and MenACWY-CRM in a Phase 2 Study of Healthy Adolescents and Young Adults, Open Forum Infectious Diseases, Volume 7, Issue Supplement_1, October 2020, Pages S25–S26, https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.051	MenACWY vs. MenABCWY
28	Read 2017	<u>Read RC</u>, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. Lancet. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31.doi:10.1016/S0140-6736(14)60842-4. Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. Vaccine. 2017 Jan 11;35(3):427-434. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.071.	MenACWY vs. active control
29	Rivera 2018	Rivera L, Chanthavanich P, Pöder A, Suryakiran PV, Jastorff A, Van der Wielen M. MenACWY-TT is immunogenic when co-administered with Tdap and AS04-HPV16/18 in girls and young women: Results from a phase III randomized trial. Vaccine. 2018 Jun 22;36(27):3967-3975. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.051. Epub 2018 May 19. PMID: 29789243.	MenACWY vs. active control
30	Saez-Llorens 2015	<u>Saez-Llorens X</u>, Aguilera Vaca DC, Abarca K, Maho E, Graña MG, Heijnen E, et al. Immunogenicity and safety of investigational vaccine formulations against meningococcal serogroups A, B, C, W, and Y in healthy adolescents. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(6):1507-17. doi: 10.1080/21645515.2015.1029686. PMID: 25969894; PMCID: PMC4514249. Sáez-Llorens X, Beltran-Rodriguez J, Novoa Pizarro JM, Mensi I, Keshavan P, Toneatto D. Four-year antibody persistence and response to a booster dose of a pentavalent MenABCWY vaccine administered to healthy adolescents and young adults. Hum Vaccin Immunother. 2018 May 4;14(5):1161-1174. doi: 10.1080/21645515.2018.1457595. Epub 2018 May 9. PMID: 29601256; PMCID: PMC5989907.	MenACWY vs. active control

31	Tseng 2017	Tseng HF, Sy LS, Ackerson BK, Hechter RC, Tartof SY, Haag M, et al. Safety of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in 11- to 21-Year-Olds. Pediatrics. 2017 Jan;139(1):e20162084. doi: 10.1542/peds.2016-2084. PMID: 28025240.	MenACWY vs. no vaccination
32	Van Ravenhorst 2017	van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. Vaccine. 2017 Aug 24;35(36):4745-4752. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.053. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668575.	MenACWY vs. MenC
33	Welsch 2018	<u>Welsch JA</u> , Senders S, Essink B, Klein T, Smolenov I, Pedotti P, et al. Breadth of coverage against a panel of 110 invasive disease isolates, immunogenicity and safety for 2 and 3 doses of an investigational MenABCWY vaccine in US adolescents - Results from a randomized, controlled, observer-blind phase II study. Vaccine. 2018 Aug 23;36(35):5309-5317. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.016. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30061029. Welsch JA, Senders S, Middleton R, Pedotti P, Han L, Dull P, et al. Investigational Meningococcal ABCWY Vaccine is Effective against a Broad Panel of Serogroup B Invasive Disease Strains in US Adolescents: a Phase 2, Controlled, Randomized Study, Open Forum Infectious Diseases, Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, 723b, https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.587	MenACWY vs. MenABCWY
34	Diez Domingo 2024	Díez-Domingo J, Simkó R, Icardi G, Chong CP, Zocchetti C, Syrkina O, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Versus Nimenrix in Healthy Adolescents: A Randomized Phase IIIb Multicenter Study. Infect Dis Ther. 2024 Aug;13(8):1835-1859. doi: 10.1007/s40121-024-01009-x. Epub 2024 Jul 2. PMID: 38955966; PMCID: PMC11266330.	MenACWY vs. MenACWY (MenQuadfi vs. Nimenrix)

4.2. Liste ausgeschlossener Studien

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Abdelnour A, Silas PE, Lamas MR, Aragón CF, Chiu NC, Chiu CH, et al. Safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W and Y conjugate vaccine (MenACWY-CRM) administered with routine infant vaccinations: results of an open-label, randomized, phase 3b controlled study in healthy infants. Vaccine. 2014 Feb 12;32(8):965-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.034. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24397906.	Falsche Intervention od. Vergleich
2	Al-Mazrou Y, Khalil M, Findlow H, Chadha H, Castells VB, Johnson DR, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal quadrivalent conjugate vaccine in Saudi Arabian adolescents previously vaccinated with one dose of bivalent and quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccines: A phase III, controlled, randomized, and modified blind-observer study. Clinical and Vaccine Immunology. 2012;19(7):999-1004.	Falsche Intervention od. Vergleich
3	Anez G, Hedrick J, Simon MW, Christensen S, Jeanfreau R, Yau E, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a	Falsche Intervention od. Vergleich

	Phase III randomized study. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2020;16(6):1292-8.	
4	Anonymous. Erratum: Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2-10 Years of Age (Pediatric Infectious Disease Journal (2016) 35 (e19-e27) DOI: 10.1097/INF.0000000000000931). Pediatric Infectious Disease Journal. 2020;39(7):E162.	Falsche Intervention od. Vergleich
5	Arribas JMM, Martinez AC, Horn M, Porcuna XMP, del Carmen Otero Reigada M, Bermudez JM, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and PHiD-CV When Coadministered With MenACWY-TT in Infants Results of an Open, Randomized Trial. Pediatric Infectious Disease Journal. 2018;37(7):704-14.	Falsche(r) Endpunkt(e)
6	Baxter R, Baine Y, Ensor K, Bianco V, Friedland LR, Miller JM. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. Pediatric Infectious Disease Journal. 2011;30(3):e41-e8.	Falsche Intervention od. Vergleich
7	Baxter R, Baine Y, Kolhe D, Baccarini CI, Miller JM, Van Der Wielen M. Five-year antibody persistence and booster response to a single dose of meningococcal A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and young adults : An open, randomized trial. Pediatric Infectious Disease Journal. 2015;34(11):1236-43.	Falsche Intervention od. Vergleich
8	Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrlić T, Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. Journal of Pediatrics. 2014;164(6):1409-15.e4.	Falsche Intervention od. Vergleich
9	Baxter R, Reisinger K, Block SL, Percell S, Odrlić T, Dull PM, et al. Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal. 2014;33(11):1169-76.	Falsche Intervention od. Vergleich
10	Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. Vaccine. 2010;28(3):657-63.	Falsche Intervention od. Vergleich
11	Blain AE, Reese HE, Marjuki H, Topaz N, Mbaeyi S, McNamara LA. Serogroup A, C, W, and Y meningococcal disease in persons previously vaccinated with a serogroup ACWY meningococcal vaccine - United States, 2014-2018. Vaccine. 2021;39(52):7541-4.	Falsche Population
12	Block SL, Shepard J, Garfield H, Xie F, Han L, Dull PM, et al. Immunogenicity and Safety of a 3- and 4-dose Vaccination Series of a Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Infants: Results of a Phase 3b, Randomized, Open-label Trial. Pediatr Infect Dis J. 2016 Feb;35(2):e48-59. doi: 10.1097/INF.0000000000000965. PMID: 26479973.	Falsche Intervention od. Vergleich
13	Borja-Tabora C, Montalban C, Memish ZA, Van der Wielen M, Bianco V, Boutriau D, et al. Immune response, antibody persistence, and safety of a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: Results of an open, randomised, controlled study. BMC Infectious Diseases. 2013;13(1):116.	Falsche Intervention od. Vergleich
14	Borja-Tabora CFC, Montalban C, Memish ZA, Boutriau D, Kolhe D, Miller JM, et al. Long-term immunogenicity and safety after a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: 5-year follow-up of an open, randomized trial. BMC Infectious Diseases. 2015;15(1):409.	Falsche Population
15	Borja-Tabora CFC, Peyrani P, Webber C, Van Der Wielen M, Cheuvart B, De Schrevel N, et al. A phase 2b/3b MenACWY-TT study of long-term antibody	Falsche Population

	persistence after primary vaccination and immunogenicity and safety of a booster dose in individuals aged 11 through 55 years. BMC Infectious Diseases. 2020;20(1):426.	
16	Cutland CL, Nolan T, Halperin SA, Kurugol Z, Ahmed K, Perrett KP, et al. Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: A phase III, open-label, randomised study. Vaccine. 2018;36(14):1908-16.	Falsche Intervention od. Vergleich
17	Cutland CL, Peyrani P, Webber C, Newton R, Cutler M, Perez JL. A phase 3, randomized, controlled, open-label study to evaluate the persistence up to 5 years of 1 or 2 doses of meningococcal conjugate vaccine MenACWY-TT given with or without 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 12-14-month-old children. Vaccine. 2023;41(5):1153-60.	Falsche Intervention od. Vergleich
18	Dbaibo G, Tinoco Favila JC, Traskine M, Jastorff A, Van der Wielen M. Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: A phase III, randomized study. Vaccine. 2018;36(28):4102-11.	Falsches Studiendesign
19	Dbaibo G, Van der Wielen M, Reda M, Medlej F, Tabet C, Boutriau D, et al. The tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic with a clinically acceptable safety profile in subjects previously vaccinated with a tetravalent polysaccharide vaccine. International Journal of Infectious Diseases. 2012;16(8):e608-e15.	Falsche Intervention od. Vergleich
20	Dhingra MS, Peterson J, Hedrick J, Pan J, Neveu D, Jordanov E. Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study. Vaccine. 2020;38(33):5194-201.	Falsche Intervention od. Vergleich
21	Diez-Domingo J, Vandermeulen C, Akhund T, Costantini M, Singh PV, Basile V, et al. Clinical Experience with a New Fully Liquid Presentation of the MenACWYCRM Vaccine. Results from Two Multicenter, Randomized, Controlled, Observer-Blind, Phase 2b Studies. Open Forum Infectious Diseases. 2021;8:S419-S20.	Publikationsform (vorläufige Daten)
22	Gill C, Anemoma A, Ciavarro G, Kleinschmidt A, Dull P. Antibody persistence 22 months after vaccination of adolescents with the Novartis investigational meningococcal ACWY-CRM197 conjugate vaccine or Menactra. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14:e447.	Publikationsform (vorläufige Daten)
23	Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarro GL, Dull PM. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo) or Menactra among healthy adolescents. Human Vaccines. 2010;6(11):881-7.	Falsche Intervention od. Vergleich
24	Granoff DM, Harris SL. Protective activity of group C anticapsular antibodies elicited in two-year-olds by an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine. The Pediatric infectious disease journal. 2004;23(6):490-7.	Falsche(r) Endpunkt(e)
25	Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Persistence of group C anticapsular antibodies two to three years after immunization with an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine. The Pediatric infectious disease journal. 2005;24(2):132-6.	Falsche Intervention od. Vergleich
26	Halperin SA, Baine Y, Domachowske JB, Aggarwal N, Simon M, Langley JM, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal ACWY-Tetanus toxoid conjugate vaccine and a marketed quadrivalent meningococcal ACWY-Diphtheria toxoid conjugate vaccine in	Falsche Intervention od. Vergleich

	healthy individuals 10-25 years of age. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2014;3(1):33-42.	
27	Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2010;29(3):259-67.	Falsche Intervention od. Vergleich
28	Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. Vaccine. 2010;28(50):7865-72.	Falsche Intervention od. Vergleich
29	Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E, et al. Clinical immunogenicity and reactogenicity of menveo (MenACWY-CRM) versus menactra (MCV4) in healthy 2-to-10-year-old children. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2010;21(4):184.	Falsche Intervention od. Vergleich
30	Hedrick J, Simon MW, Christensen S, Anez G, Pan J, Jordanov E, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (menacyw-TT) in adolescents and adults. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6:S959.	Falsche Intervention od. Vergleich
31	Im JH, Woo H, Ha BM, Lee J-S, Chung M-H, Jung J. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. Vaccine. 2020;38(4):730-2.	Falsche Population
32	Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. Clinical Infectious Diseases. 2009;49(1):e1-e10.	Falsche Intervention od. Vergleich
33	Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal. 2009;28(2):86-91.	Falsche Intervention od. Vergleich
34	Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odrjin T, Dull PM. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal. 2013;32(4):e170-e7.	Falsche Intervention od. Vergleich
35	Kemmeren JM, van Balveren L, Kant A, de Melker H. Tolerability of MenACWY-TT vaccination in adolescents in the Netherlands; a cross-sectional study. BMC public health. 2021;21(1):1752.	Falsche(r) Endpunkt(e)
36	Khatami A, Snape MD, Davis E, Layton H, John T, Yu LM, et al. Persistence of the immune response at 5 years of age following infant immunisation with investigational quadrivalent menacwy conjugate vaccine formulations. Archives of Disease in Childhood. 2012;97:A22.	Falsche(r) Endpunkt(e)
37	Kim HW, Lee S, Lee JH, Woo SY, Kim KH. Comparison of Immune Responses to Two Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines (CRM197 and Diphtheria Toxoid) in Healthy Adults. Journal of Korean medical science. 2019;34(23):e169.	Falsche Population
38	Klein NP, Baine Y, Kolhe D, Baccarini CI, Miller JM, Van der Wielen M. Five-year Antibody Persistence and Booster Response After 1 or 2 Doses of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Children. Pediatr Infect Dis J. 2016 Jun;35(6):662-72. doi: 10.1097/INF.0000000000001123. PMID: 26928521.	Falsche Intervention od. Vergleich
39	Klein NP, Block SL, Essink B, Barbi S, Smolenov I, Keshavan P. Antibody persistence and booster response following MenACWY-CRM vaccination in children as assessed by two different assay methods. Vaccine. 2019 Jul	Falsche Intervention od. Vergleich

	26;37(32):4460-4467. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.076. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31279564.	
40	Klein NP, Habanec T, Kosina P, Shah NR, Kolhe D, Miller JM, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in splenectomized or hyposplenic children and adolescents: Results of a phase III, open, non-randomized study. <i>Vaccine</i> . 2018;36(17):2356-63.	Falsche Population
41	Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, Odrliin T, Gill CJ, Bedell L, Dull P. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Jan;31(1):64-71. doi: 10.1097/INF.0b013e31823dce5c. Erratum in: <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Oct;31(10):1105. PMID: 22094635.	Falsche Intervention od. Vergleich
42	Klein NP, Shepard J, Bedell L, Odrliin T, Dull P. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered concomitantly with measles, mumps, rubella, varicella vaccine in healthy toddlers. <i>Vaccine</i> . 2012;30(26):3929-36.	Falsches Studiendesign
43	Knuf M, Baine Y, Bianco V, Boutriau D, Miller JM. Antibody persistence and immune memory 15 months after priming with an investigational tetravalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in toddlers and young children. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2012 Jul;8(7):866-72. doi: 10.4161/hv.20229. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22485049; PMCID: PMC3495722.	Falsche Intervention od. Vergleich
44	Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, Muttonen P, Maurer H, Vink P, et al. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. <i>Vaccine</i> . 2010 Jan 8;28(3):744-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.064. Epub 2009 Nov 1. PMID: 19887137.	Falsche Intervention od. Vergleich
45	Koelman DLH, Van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, Van De Beek D, Van Der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in the Netherlands. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2021;73(5):E1099-E107.	Falsches Studiendesign
46	Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2021;73(7):E1661-E8.	Falsches Studiendesign
47	Lee HJ, Chung MH, Kim WJ, Hong YJ, Choi KM, Lee J, et al. Immunogenicity and safety of a novel quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Korean adolescents and adults. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> . 2014;28:204-10.	Falsche Population
48	Leonardi M, Latiolais T, Sarpong K, Simon M, Twiggs J, Lei P, et al. Quadrivalent meningococcal (MenACWY-TT) conjugate vaccine or a fourth dose of H. influenzae-N. meningitidis C/Y conjugate vaccine (HibMenCY-TT) is immunogenic in toddlers who previously received three doses of HibMenCY-TT in infancy. <i>Vaccine</i> . 2015 Feb 11;33(7):933-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.027. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25152325.	Falsche Population
49	Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Abzug MJ, et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. <i>Journal of Pediatrics</i> . 2012;161(4):676-81.e2.	Falsches Studiendesign
50	Lupisan S, Limkittikul K, Sosa N, Chanthavanich P, Bianco V, Baine Y, et al. Meningococcal polysaccharide A O-acetylation levels do not impact the immunogenicity of the quadrivalent meningococcal tetanus toxoid conjugate	Falsche Intervention od. Vergleich

	vaccine: results from a randomized, controlled phase III study of healthy adults aged 18 to 25 years. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2013;20(10):1499-507.	
51	Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine. 2018 Nov 29;36(50):7609-7617. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.096. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414782.	Falsche Intervention od. Vergleich
52	Matsuoka O, Ujiie M, Kikuchi H, Chansinghakul D, Inoue T, Varghese K, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Administered in Meningococcal Vaccine-Naive Participants Across a Broad Age Range (2-55 Years) in Japan. Open Forum Infectious Diseases. 2021;8:S125.	Falsche Population
53	Matsuoka O, Ujiie M, Kikuchi H, Otake S, Chansinghakul D, Inoue T, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Tetanus Toxoid-Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) in Meningococcal Vaccine-Naive Participants across a Broad Age Range (2-55 Years) in Japan: a Phase III Randomized Study. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2023;76(3):174-82.	Falsche Population
54	Mbaeyi S, Pondo T, Blain A, Yankey D, Potts C, Cohn A, et al. Incidence of meningococcal disease before and after implementation of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in the United States. JAMA Pediatrics. 2020;174(9):843-51.	Falsches Studiendesign
55	McVernon J, Nolan T, Richmond P, Reynolds G, Nissen M, Lambert SB, et al. A randomized trial to assess safety and immunogenicity of alternative formulations of a quadrivalent meningococcal (A, C, Y, and W-135) tetanus protein conjugate vaccine in toddlers. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(1):e15-23.	Falsche Intervention od. Vergleich
56	Miao Y, Mzolo T, Pellegrini M. Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine When Co-Administered with Tetanus-Reduced Diphtheria-Acellular Pertussis and Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines in Healthy Adolescents: Results from a Randomized, Observer-Blind, Controlled Trial. Infectious Diseases and Therapy. 2019;8(3):335-41.	Falsche(r) Endpunkt(e)
57	Nolan TM, Nissen MD, Naz A, Shepard J, Bedell L, Hohenboken M, Odrliin T, et al. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(2):280-9. doi: 10.4161/hv.27051. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24220326; PMCID: PMC4185919.	Falsche Intervention od. Vergleich
58	Ohm M, Boef AGC, Stoof SP, van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, Berbers GAM, et al. Sex-Related Differences in the Immune Response to Meningococcal Vaccinations During Adolescence. Frontiers in public health. 2022;10:871670.	Falsche(r) Endpunkt(e)
59	Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. Corrigendum to "Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C,W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years" [Vaccine 27 (2009) 161-168] (DOI:10.1016/j.vaccine.2008.08.075). Vaccine. 2009;27(52):7467.	Falsche Intervention od. Vergleich
60	Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. Vaccine. 2009;27(1):161-8.	Falsche Intervention od. Vergleich
61	Ostergaard L, Van der Wielen M, Bianco V, Miller JM. Persistence of antibodies for 42 months following vaccination of adolescents with a meningococcal	Falsche Intervention od. Vergleich

	serogroups A, C, W-135, And Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT). International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(3):e173-e6.	
62	Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu LMM, Langley JM, et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. Pediatric Infectious Disease Journal. 2009;28(3):186-93.	Falsches Studiendeisgn
63	Quiambao B, Peyrani P, Webber C, Van Der Wielen M, Bianco V, Perez JL, et al. Efficacy and safety of a booster dose of the menacwy-TT vaccine administered 10 years after primary vaccination with menacwy-TT or menacwy-PS. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6:S960-S1.	Falsche Intervention od. Vergleich
64	Quiambao BP, Bavdekar A, Dubey AP, Jain H, Kolhe D, Bianco V, et al. Antibody persistence up to 5 y after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2017;13(3):636-44.	Falsche Intervention od. Vergleich
65	Quiambao BP, Jain H, Bavdekar A, Dubey AP, Kolhe D, Bianco V, et al. Persistence of the immune response two years after vaccination with quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in Asian adolescents. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2016;12(8):2162-8.	Falsche Intervention od. Vergleich
66	Serra L, Mather S, Burman C, Webber C. Postmarketing Safety Experience with MenACWY-TT. Open Forum Infectious Diseases. 2021;8:S131.	Falsches Studiendesign
67	Serra L, Webber C, Burman C, Buetti P, Gorruso M, Mather S. Clinical trial and postmarketing safety experience with MenACWY-TT, a meningococcal group A, C, W, and Y tetanus conjugate vaccine. Vaccine. 2022;40(49):7014-21.	Falsches Studiendesign
68	Szenborn L, Block SL, Jackowska T, Konior R, D'Agostino D, Smolenov I, et al. Immune Responses to Booster Vaccination with Meningococcal ABCWY Vaccine after Primary Vaccination with Either Investigational or Licensed Vaccines: A Phase 2 Randomized Study. Pediatric Infectious Disease Journal. 2018;37(5):475-82.	Falsche Intervention od. Vergleich
69	Tipton M, Daly W, Senders S, Block SL, Keshavan P, Mzolo T, et al. Immunogenicity and safety of a menacwy-CRM booster dose 4-6 years after primary quadrivalent meningococcal conjugate vaccination in healthy us adolescents and adults. Open Forum Infectious Diseases. 2018;5:S735.	Falsche Population
70	Tipton M, Daly W, Senders S, Block SL, Lattanzi M, Mzolo T, et al. MenACWY-CRM conjugate vaccine booster dose given 4-6years after priming: Results from a phase IIIB, multicenter, open label study in adolescents and adults. Vaccine. 2019;37(42):6171-9.	Falsche Population
71	Vesikari T, Forsten A, Boutriau D, Bianco V, Van Der Wielen M, Miller JM. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 y. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2012;8(12):1882-91.	Falsche Intervention od. Vergleich
72	Vesikari T, Forsten A, Boutriau D, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 years. Human vaccines & immunotherapeutics. 2012;8(12):1882-91.	Falsche Intervention od. Vergleich
73	Villena R, Valenzuela MT, Bastias M, Santolaya ME. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. Vaccine. 2019;37(46):6915-21.	Falsches Studiendesign

74	Villena R, Valenzuela MT, Bastias M, Santolaya ME. Invasive meningococcal disease in Chile seven years after ACWY conjugate vaccine introduction. Vaccine. 2022;40(4):666-72.	Falsches Studiendesign
75	Vir Singh P, Tiberi P, Di Domenico GF, Romolini V, Mzolo T, Costantini M, et al. Fully Liquid MenACWY-CRM Vaccine: Results from an Integrated Safety Analysis. Drug Safety. 2023;46(1):99-108.	Falsche Intervention od. Vergleich
76	Wormsbecker AE, Wong K, Jamieson FB, Crowcroft NS, Deeks SL. Epidemiology of serogroup C and Y invasive meningococcal disease (IMD) in Ontario, 2000-2013: Vaccine program impact assessment. Vaccine. 2015;33(42):5678-83.	Falsches Studiendesign
77	Xie ZQ, Zhao DY, Huang HT, Gou JB, Zhang W, Yang YL, et al. A phase III clinical trial study on the safety and immunogenicity of ACYW135 group meningococcal conjugate vaccine inoculated in 3 month old infants. Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]. 2020;54(9):947-52.	Falsche Intervention od. Vergleich
78	Zambrano B, Peterson J, Deseda C, Julien K, Spiegel CA, Seyler C, et al. Quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate booster vaccination in adolescents and adults: phase III randomized study. Pediatric Research. 2023;94(3):1035-43.	Falsche Intervention od. Vergleich

5. Modellierung

Tabelle 11: Modellergebnisse zur Effektivität und Effizienz der unterschiedlichen Impfstrategien (jährliche Durchschnittswerte über 10 Jahre, Erkrankungen durch Meningokokken aller Serogruppen)

A) Im Vergleich zu Fortführung der Primärimpfung mit MenC im zweiten Lebensjahr (Szenario 1: MenC – Kleinkindimpfung)							
	Verhinderte Anzahl an:			NNV			
	IME	Sequelae	Todesfall	Zus. Impf.	IME	Sequelae	Todesfall
Szenario 3: MenACWY Kleinkind	2,4 (1,7-2,9)	0,9 (0,7-1,1)	0,1 (0,1-0,1)	0	_*	_*	_*
Szenario 4: MenACWY Kleinkind&Jugend	6,8 (5,7-7,6)	2,7 (2,3-3,0)	0,5 (0,5-0,6)	334.000	49.000 (44.000-59.000)	120.000 (110.000-150.000)	610.000 (550.000-720.000)
Szenario 5: MenACWY Jugend	1,7 (0,9-2,6)	0,7 (0,4-1,1)	0,2 (0,1-0,3)	-284.000	_*	_*	_*
B) Im Vergleich zu keiner MenC / MenACWY-Impfung im zweiten Lebensjahr (Szenario 2: keine MenC/MenACWY Impfung)							
	Verhinderte Anzahl an:			NNV			
	IME	Sequelae	Todesfall	Zus. Impf.	IME	Sequelae	Todesfall
Szenario 1: MenC Kleinkind	2,9 (2,2-3,7)	1,2 (0,9-1,5)	0,2 (0,2-0,3)	618.000	210.000 (170.000-280.000)	530.000 (410.000-700.000)	2.500.000 (2.000.000-3.400.000)
Szenario 3: MenACWY Kleinkind	5,3 (4,4-6,3)	2,1 (1,7-2,5)	0,4 (0,3-0,4)	618.000	120.000 (98.000-140.000)	300.000 (250.000-360.000)	1.700.000 (1.400.000-2.100.000)
Szenario 4: MenACWY Kleinkind&Jugend	9,7 (8,5-11,3)	3,9 (3,4-4,5)	0,8 (0,7-0,9)	951.000	98.000 (84.000-110.000)	240.000 (210.000-280.000)	1.200.000 (1.000.000-1.400.000)
Szenario 5: MenACWY Jugend	4,6 (3,9-5,4)	1,9 (1,6-2,2)	0,5 (0,4-0,5)	334.000	72.000 (61.000-86.000)	170.000 (150.000-210.000)	730.000 (620.000-860.000)

IME: invasiver Meningokokken-Erkrankungen, NNV: number needed to vaccinate. Zus. Impfungen: Differenz der jährlichen Anzahl an Impfungen des Szenarios und des Vergleichsszenarios. Dargestellt sind mittlere jährliche Veränderungen in erwarteten Fallzahlen durch Meningokokken aller Serogruppen aus einer 10-Jahressimulation der verschiedenen Szenarien, diese Ergebnisse beinhalten mögliche Serogruppenverschiebungen.

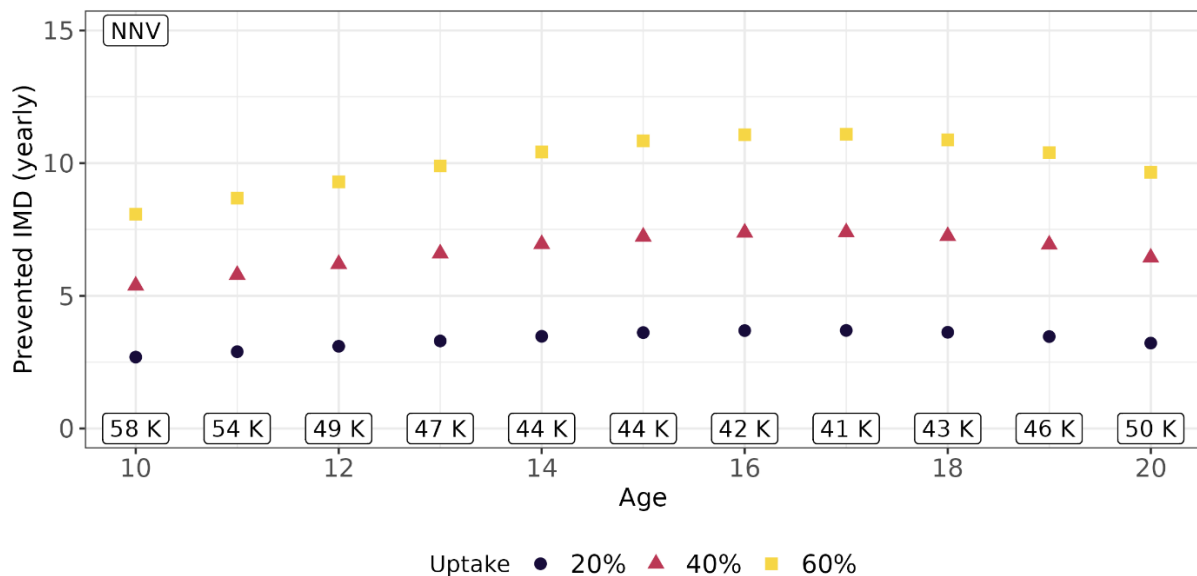
*Aufgrund der gleichen/einer geringeren Anzahl an Impfungen wurde für den Vergleich der Szenarien 3 und 5 mit Szenario 1 keine NNV ausgegeben.

Tabelle 12: Modellergebnisse zur Effektivität und Effizienz der unterschiedlichen Impfstrategien (jährliche Durchschnittswerte über 10 Jahre, erwartete Veränderungen pro Serogruppe und für Simulationszeitraum von 10- bzw. 30-Jahren).

Strategie	Verhinderte Fälle (im Mittel, pro Jahr)					NNV	
	Serogruppe			Gesamt: I+II+III	Gesamt I+II	Gesamt: I+II+III	Gesamt I+II
	I: MenC	II: MenAWY	III: MenOther/B				
10 Jahre Simulation							
Szenario 1: MenC Kleinkind	2,9 (2,2; 3,7)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2,9 (2,2; 3,7)	2,9 (2,2; 3,7)	210.000 (170.000; 280.000)	210.000 (170.000; 280.000)
Szenario 3: MenACWY Kleinkind	2,8 (2,1; 3,6)	2,5 (1,8; 3)	0 (0; 0)	5,3 (4,4; 6,3)	5,3 (4,4; 6,3)	120.000 (98.000; 140.000)	120.000 (98.000; 140.000)
Szenario 4: MenACWY Kleinkind&Jugend	4,3 (3,3; 5,6)	7,4 (6,4; 8,6)	-2 (-2,5; -1,6)	9,7 (8,5; 11,3)	11,7 (10,5; 13,4)	98.000 (84.000; 110.000)	81.000 (71.000; 91.000)
Szenario 5: MenACWY Jugend	1,9 (1,4; 2,5)	4,7 (3,9; 5,6)	-1,9 (-2,3; -1,5)	4,6 (3,9; 5,4)	6,5 (5,7; 7,5)	72.000 (61.000; 86.000)	51.000 (45.000; 59.000)
30 Jahre Simulation							
Szenario 1: MenC Kleinkind	2,7 (1,8; 3,9)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2,6 (1,8; 3,8)	2,7 (1,8; 3,9)	220.000 (150.000; 330.000)	220.000 (150.000; 330.000)
Szenario 3: MenACWY Kleinkind	2,1 (1,4; 2,9)	4,3 (3,4; 5)	-0,3 (-0,4; -0,2)	6,1 (5,1; 7,2)	6,4 (5,4; 7,5)	96.000 (81.000; 110.000)	91.000 (77.000; 110.000)
Szenario 4: MenACWY Kleinkind&Jugend	3,4 (2,3; 4,9)	18,9 (16,2; 21,4)	-18,4 (-23,7; -13,6)	3,8 (-0,9; 7,6)	22,2 (19,2; 25)	240.000 (120.000; ND)	41.000 (36.000; 47.000)
Szenario 5: MenACWY Jugend	2,4 (1,6; 3,8)	14,6 (12,4; 16,9)	-17 (-21,8; -12,5)	0,1 (-4; 3,2)	17,1 (14,8; 19,9)	3,7 Mio. (100.000; ND)	19.000 (16.000; 22.000)

Verhinderte Anzahl erwarteter IME Erkrankungen nach Serogruppe (Spalten I: MenC, II: MenAWY, III: MenOther/B). Der Gesamteffekt (Spalte: Gesamt: I+II+III) berücksichtigt mögliche Serogruppenverschiebung (Zunahme erwarteter IME-Fälle in Serogruppe Other/B). Die Größenordnung dieser Serogruppenverschiebung ist unsicher aufgrund fehlender Daten zur serogruppenspezifischen Trägerschaftsprävalenz in Deutschland. Die Ergebnisse in den Spalten „Gesamt: I+II“ (d.h. die Summe aus verhinderten Fällen in den 2 Serogruppen der Spalten I: MenC und II: MenAWY) entsprechen Ergebnissen unter der Annahme keiner Serogruppenverschiebung (ohne Zunahme erwarteter IME-Fälle in Serogruppe Other/B).

Abbildung 7: Verhinderte Anzahl von IME-Fällen und NNV bei primärer MenACWY-Impfung von Jugendlichen mit variierendem Alter und bei unterschiedlichem Uptake in Deutschland auf Basis eines statischen Modells.



K: Kilo (d. h. in Tausend). Die Impfung im Alter von 17 Jahren war mit einem NNV von 41.000 Impfungen zur Verhinderung eines IME-Falls am effizientesten. Eine Impfung in jüngerem Alter verringert die Effizienz. Die Anzahl der Impfungen zur Verhinderung eines IME-Falls war beispielsweise im Alter von 12 Jahren um 17 % höher als bei einer Impfung im Alter von 16 Jahren (wie in der dynamischen Modellierung). Die Gesamtverringierung der Krankheitslast könnte jedoch höher ausfallen, wenn bei einer Impfung in jüngerem Alter eine höhere Impfquote erreicht würde.

6. Ad-Hoc Befragung des BVKJ

7. PROGRESS-Plus Framework

PROGRESS	Plus
- P: Wohnort (engl. <i>place of residence</i>) - R: ethnische Herkunft (engl. <i>race/ethnicity/culture/language</i>) - O: Beruf (engl. <i>Occupation</i>) - G: Gender, Geschlecht (engl. <i>gender/sex</i>) - R: Religion (engl. <i>religion</i>) - E: Ausbildung (engl. <i>education</i>) - S: sozioökonomischer Status (engl. <i>socioeconomic status</i>) - S: soziales Kapital (engl. <i>social capital</i>)	- Persönliche Eigenschaften, die mit Diskriminierung assoziiert werden (z. B. Alter, Behinderungen) - Beziehungsmerkmale (z. B. rauchende Eltern, Ausschluss von der Schule/Kindergarten) - Zeitabhängige Verhältnisse (z. B. Krankenhausaufenthalt, Kurzzeitpflege, andere Fälle, in denen eine Person vorübergehend benachteiligt sein kann)

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

8. Referenzen

1. Sterne, J.A.C., et al., *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ, 2019. **366**: p. l4898.
2. 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.
3. Sterne, J.u.H., J. *The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions, Version 2 (ROBINS-I V2) assessment tool*. 2024 [cited 2024 11.12.]; Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-i-v2>.
4. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 383–94.
5. 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.
6. Giuliani, M.M., et al., *Bactericidal antibodies against hypervirulent Neisseria meningitidis C field strains following MenC-CRM or MenACWY-CRM priming and MenACWY-CRM booster in children*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2021. **17**(5): p. 1442–1449.
7. Knuf, M., et al., *Antibody persistence and booster response 68months after vaccination at 2-10years of age with one dose of MenACWY-TT conjugate vaccine*. Vaccine, 2018. **36**(23): p. 3286–3295.
8. Knuf, M., et al., *Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: A randomised, controlled trial*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2022. **18**(5): p. 2052657.
9. Merino Arribas, J.M., et al., *Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2017. **36**(4): p. e98–e107.
10. Van Der Vliet, D., et al., *Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Tetanus Toxoid-Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Versus a Licensed Quadrivalent Meningococcal Tetanus Toxoid-Conjugate Vaccine in Meningococcal Vaccine-Naïve and Meningococcal C Conjugate Vaccine-Primed Toddlers: A Phase III Randomized Study*. Epidemiology and Infection, 2021.
11. Vesikari, T., et al., *Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers*. Vaccine, 2018. **36**(52): p. 8019–8027.
12. Vesikari, T., et al., *Antibody persistence to meningococcal serogroups a, C, W and Y in toddlers two years after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine as measured by bactericidal antibody assays using rabbit or human complement*. Trials in Vaccinology, 2014. **3**: p. 121–126.
13. Vesikari, T., et al., *A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 y*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2012. **8**(12): p. 1882–1891.
14. Block, S.L., 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.
15. Cornish, M.J., et al., *Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACYW-TT) co-administered with*

- routine pediatric vaccines in infants and toddlers: A Phase II study.* Vaccine, 2022. **40**(10): p. 1421–1438.
16. Ewe, K., et al., *Impact of Meningococcal ACWY Vaccination Program during 2017-18 Epidemic, Western Australia, Australia.* Emerging Infectious Diseases, 2024. **30**(2): p. 270–278.
 17. Ohm, M., et al., *Vaccine Impact and Effectiveness of Meningococcal Serogroup ACWY Conjugate Vaccine Implementation in the Netherlands: A Nationwide Surveillance Study.* Clinical Infectious Diseases, 2022. **74**(12): p. 2173–2180.
 18. Baccarini, C.I., et al., *Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naive Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2020. **39**(10): p. 955–960.
 19. Bona, G., et al., *Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers.* Vaccine, 2016. **34**(29): p. 3363–3370.
 20. Vesikari, T., et al., *Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a Phase II randomized study.* Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2020. **16**(6): p. 1306–1312.
 21. van Ravenhorst, M.B., et al., *Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial.* Vaccine, 2017. **35**(36): p. 4745–4752.
 22. 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.
 23. Block, S.L., et al., *Antibody persistence 5 years after vaccination at 2 to 10 years of age with Quadrivalent MenACWY-CRM conjugate vaccine, and responses to a booster vaccination.* Vaccine, 2015. **33**(18): p. 2175–2182.
 24. Campbell, H., et al., *Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study.* The Lancet. Child & adolescent health, 2022. **6**(2): p. 96–105.
 25. Carr, J.P., et al., *Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme.* Clinical Microbiology and Infection, 2022. **28**(12): p. 1649.e1–1649.e8.
 26. Chang, L.J., et al., *A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States.* Vaccine, 2020. **38**(19): p. 3560–3569.
 27. Gasparini, R., et al., *Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults.* Clinical and Vaccine Immunology, 2010. **17**(4): p. 537–544.
 28. Gill, C.J., et al., *Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo R) or Menactra R among healthy adolescents.* Human vaccines, 2010. **6**(11): p. 881–7.
 29. Kim, H.W., et al., *Comparison of Immune Responses to Two Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines (CRM197 and Diphtheria Toxoid) in Healthy Adults.* Journal of Korean medical science, 2019. **34**(23): p. e169.
 30. Kim, Y.R., et al., *Effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine against meningococcal carriage and genotype character changes: A secondary analysis of prospective cohort study in Korean military trainees.* International Journal of Infectious Diseases, 2024. **146**: p. 107150.

31. Ostergaard, L., et al., *A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix(R) in subjects aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial*. Vaccine, 2012. **30**(4): p. 774–83.
32. 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.
33. Rivera, L., et al., *MenACWY-TT is immunogenic when co-administered with Tdap and AS04-HPV16/18 in girls and young women: Results from a phase III randomized trial*. Vaccine, 2018. **36**(27): p. 3967–3975.
34. Saez-Llorens, X., et al., *Immunogenicity and safety of investigational vaccine formulations against meningococcal serogroups A, B, C, W, and Y in healthy adolescents*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2015. **11**(6): p. 1507–1517.
35. Tseng, H.F., et al., *Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 11- to 21-year-olds*. Pediatrics, 2017. **139**(1): p. e20162084.
36. Ishola, D.A., et al., *Randomized trial to compare the immunogenicity and safety of a CRM or TT conjugated quadrivalent meningococcal vaccine in teenagers who received a CRM or TT conjugated Serogroup C vaccine at preschool age*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. **34**(8): p. 865–874.
37. Diez-Domingo, J., et al., *Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Versus Nimenrix in Healthy Adolescents: A Randomized Phase IIb Multicenter Study*. Infectious Diseases and Therapy, 2024. **13**(8): p. 1835
38. van der Vliet, D., et al., *Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study*. Epidemiology and infection, 2021. **149**: p. e50.
39. Vesikari, T., et al., *Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2012. **8**(12): p. 1892–1903.
40. Lee, H.J., et al., *Immunogenicity and safety of a novel quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Korean adolescents and adults*. International Journal of Infectious Diseases, 2014. **28**: p. 204–210.
41. Peterson, J., et al., *Immunogenicity and safety of a pentavalent meningococcal ABCWY vaccine in adolescents and young adults: an observer-blind, active-controlled, randomised trial*. The Lancet Infectious Diseases, 2023. **23**(12): p. 1370–1382.
42. Read, R.C., et al., *A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine*. Vaccine, 2017. **35**(3): p. 427–434.
43. Welsch, J.A., et al., *Breadth of coverage against a panel of 110 invasive disease isolates, immunogenicity and safety for 2 and 3 doses of an investigational MenABCWY vaccine in US adolescents - Results from a randomized, controlled, observer-blind phase II study*. Vaccine, 2018. **36**(35): p. 5309–5317.
44. Knuf, M., et al., *Antibody persistence and immune memory 15 months after priming with an investigational tetravalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in toddlers and young children*. Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2012. **8**(7): p. 866–872.
45. Gill, C., et al., *Antibody persistence 22 months after vaccination of adolescents with the Novartis investigational meningococcal ACWY-CRM197 conjugate vaccine or Menactra*. International Journal of Infectious Diseases, 2010. **14**: p. e447.

46. Castilla, J., et al., *Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children*. N Engl J Med, 2023. **388**(5): p. 427–438.