



# Epidemiologisches Bulletin

13. August 2012 / Nr. 32

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Hinweis zur Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoff

Die Zulassung des tetravalenten Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs Menveo® wurde von der *European Medicines Agency* (EMA) kürzlich auf Kinder ab dem Alter von 2 Jahren (bisher ab 11 Jahren) ausgedehnt\*. Menveo® besteht aus einer Trockensubstanz und einer Flüssigkomponente; vor Gebrauch wird die Trockensubstanz (TS) in der Flüssigkomponente (FK) aufgelöst. Die Zulassungserweiterung ab dem Alter von 2 Jahren gilt explizit nur für die Darreichungsform, in der sich TS und FK jeweils in einer Durchstechflasche befinden.

Menveo® wird in Deutschland in einer Konfektionierung vertrieben, die ebenfalls aus TS und FK besteht, allerdings befindet sich die FK nicht in einer Durchstechflasche, sondern in einer „Fertigspritze“. Obwohl nach Angaben des Herstellers Wirkstoffe und Dosierung identisch sind, ist diese Konfektionierung weiterhin erst ab dem Alter von 11 Jahren zugelassen. Gegen Ende des Jahres 2012 solle Menveo® auch in Deutschland auf die ab 2 Jahren zugelassene Konfektionierung umgestellt werden. Formal stellt die Anwendung von Menveo® bei Kindern unter 11 Jahren bis zur Umstellung der Darreichungsform einen Gebrauch außerhalb der Zulassung dar.

\* [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001095/human\\_med\\_001323.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001095/human_med_001323.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)

Diese Woche

32/2012

## Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Hinweis zur Impfung mit dem Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoff

Änderung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am RKI

## Änderung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 73. Sitzung am 17. April 2012 eine Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken beschlossen (s. *Epid. Bull.* 30/2012, Tab. 2). Anlass für die Aktualisierung ist, dass die bisherige Impfempfehlung zu einem Zeitpunkt erstellt worden war, als in Deutschland nur ein 4-valenter Konjugatimpfstoff mit einer Zulassung ab dem Alter von 11 Jahren verfügbar war. Aktuell (Stand Juli 2012) sind in Deutschland zwei 4-valente Konjugatimpfstoffe erhältlich, die ab dem Alter von 1 Jahr bzw. 2 Jahren zugelassen sind. Dadurch ist es jetzt möglich, auch jüngere Kinder mit 4-valentem Konjugatimpfstoff zu impfen; die Altersangaben in Tabelle 2 wurden entsprechend angepasst. Es sind keine weitergehenden Änderungen der Indikationen für eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W135 und Y erfolgt.

Die Tabellen, in denen die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Begründung der aktualisierten Empfehlung detailliert aufgelistet werden, sind online als Anlage zur Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* 32/2012 verfügbar (s. unter: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin). Im Begründungstext wird auf die entsprechenden Tabellen verwiesen.

## Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt bei bestehender Indikation für eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, W135 und Y die Anwendung eines 4-valenten Konjugatimpfstoffs an Stelle von Polysaccharid-Impfstoffen, sofern der Impfstoff verfügbar und für die betreffende Altersgruppe zugelassen ist.



## Begründung

### **Epidemiologie invasiver Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland**

Die höchste Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen (IME) wird bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren und bei Jugendlichen beobachtet. In Deutschland werden IME vor allem durch die Serogruppe (Sg) B (72,7% aller Fälle im Jahr 2011), für die bislang kein Impfstoff verfügbar ist, und C (20,1%) verursacht (Daten des Robert Koch-Instituts, RKI). Die STIKO empfiehlt seit 2006 die Impfung mit einem Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff für alle Kinder im 2. Lebensjahr. Falls im 2. Lebensjahr keine Impfung erfolgte, wird das Nachholen dieser Impfung auch für ältere Kinder bis zum 18. Geburtstag empfohlen. IME durch die SgA, W135 und Y sind dagegen in Deutschland sowie in Europa<sup>1</sup> selten. Der Anteil aller an das RKI übermittelten invasiven Meningokokken-Fälle durch die SgA, W135 und Y lag im Jahr 2011 bei 0%, 1,9% bzw. 5,2%. Von den im Zeitraum 2001–2011 insgesamt 445 übermittelten Todesfällen durch IME mit Angabe der Serogruppe entfielen nur 26 (6%) auf diese drei Serogruppen (Daten des RKI).

Die Inzidenz der IME geht seit 2003 in Deutschland stetig zurück, von 0,94 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2003 auf 0,47/100.000 im Jahr 2011. Die Inzidenz der SgB-Fälle ist in diesem Zeitraum von 0,63 auf 0,33/100.000 zurückgegangen und die der SgC-Erkrankungen von 0,26 auf 0,09/100.000. In der Zielgruppe der Kinder, die seit 2006 nach der STIKO-Empfehlung im Alter von 1 Jahr gegen Meningokokken C hätten geimpft werden sollen, d. h. die 1- bis 6-jährigen Kinder, sind die SgC-Fälle am stärksten zurückgegangen (um 76%) und deutlich stärker als SgB-Fälle (40%); dies spricht für einen Effekt der Impfung. Ähnlich starke Effekte sieht man in älteren Altersgruppen nicht. Dafür wären vermutlich höhere Impfquoten notwendig, vor allem bei Jugendlichen, bei denen das nasopharyngeale Trägertum am höchsten ist. Dieses spielt bei der Transmission des Erregers eine entscheidende Rolle.<sup>2,3</sup> So waren im Jahr 2009 erst 36% der 11- bis 17-Jährigen gegen Meningokokken der SgC geimpft (gegenüber 78% der 2- bis 5-Jährigen; repräsentative Erhebung von 7.078 Personen in deutschen Haushalten, durchgeführt von der Gesellschaft für Konsumforschung im Auftrag von Baxter und Novartis; persönliche Mitteilung, F. Weidle, GfK Health Care).

### **Verfügbare Meningokokken-Impfstoffe und Impfindikationen in Deutschland**

Neben der Routineimpfung von Kindern gegen Meningokokken C wird eine Meningokokken-Impfung, die auch gegen weitere Serogruppen gerichtet ist, für Personen empfohlen, die ein erhöhtes Risiko für Meningokokken-Erkrankungen oder für schwere Verläufe haben. Dazu gehören z. B. gefährdetes Laborpersonal, Reisende in Länder mit epidemischem/hyperendemischem Vorkommen und Personen mit Komplement-/Properdindefekten, Hypogammaglobulinämie

und Asplenie. Eine routinemäßige Impfung aller Kinder gegen die SgA, W135 und Y wird aufgrund der epidemiologischen Situation in Deutschland nicht empfohlen.

Wie bereits ausführlich von der STIKO dargestellt,<sup>4</sup> haben Meningokokken-Konjugatimpfstoffe immunologische Vorteile gegenüber den reinen Polysaccharid-Impfstoffen (PS-Impfstoffe). Dazu gehört vor allem die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses, das mit einer stärkeren Immunantwort nach Auffrischimpfungen einhergeht, während sich die Immunantwort nach wiederholten Impfdosen eines PS-Impfstoffes abschwächt.<sup>5</sup> Der Nachweis eines Effektes auf das Trägertum nach Impfung mit einem tetraivalenten Konjugatimpfstoff steht nach wie vor aus, wird jedoch im Analogschluss zu Erfahrungen mit den monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen angenommen.

Aufgrund dieser Vorteile hat die STIKO erstmals 2010 eine Empfehlung zur Anwendung von tetraivalenten Konjugatimpfstoffen gegen IME bei Personen ab 11 Jahren bei bestimmten Indikationen veröffentlicht. Der tetraivalente Impfstoff Menveo<sup>®</sup> wurde 2010 zunächst für Personen ab dem Alter von 11 Jahren zugelassen. Die Zulassung dieses Impfstoffes wurde im April 2012 erweitert auf das Alter 2 bis 10 Jahre. In den USA ist Menveo<sup>®</sup> bereits seit Januar 2011 für 2- bis 10-jährige Kinder zugelassen, nachdem im März 2010 eine Zulassung für 11- bis 55-Jährige erfolgt war. Eine Zulassung für < 1 Jahr ist derzeit sowohl bei der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA als auch bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA beantragt. Ferner wurde ein weiterer tetravalenter Meningokokken-Impfstoff im April 2012 zugelassen für Personen ab dem Alter von 1 Jahr. Dieser Impfstoff, Nimenrix<sup>®</sup>, besteht aus jeweils 5 µg Kapsel-Polysaccharid der SgA, C, W135 und Y, konjugiert an ein Trägerprotein, in diesem Fall an das Tetanustoxoid. Menveo<sup>®</sup> besteht dagegen aus Kapsel-Oligosaccharid (10 µg SgA, und jeweils 5 µg SgC, SgW135, SgY) konjugiert an CRM197, eine natürlich auftretende, nicht-toxische Variante des Diphtherie-Toxins. Keiner dieser Impfstoffe enthält ein Adjuvans. In den USA ist ein weiterer tetravalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff zugelassen, Menactra<sup>®</sup>, der 4 µg Kapsel-Polysaccharid der SgA, C, W135 und Y enthält, konjugiert an das Diphtherie-Toxoidprotein.

### **Methodik zur Zusammenstellung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit**

In Ergänzung zur Begründung der STIKO-Empfehlung von 2010<sup>4</sup> wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt mit dem Ziel, unter Betrachtung verfügbarer Daten zur Immunogenität und Sicherheit der tetraivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffe die folgenden Fragen zu beantworten:

- Wie sieht die Immunogenität und Sicherheit von Nimenrix<sup>®</sup> aus im Vergleich zum bisher zugelassenen Impfstoff Menveo<sup>®</sup>?

- b) Sollten auch bei Kindern <11 Jahren mit einer Indikation für eine Impfung gegen Meningokokken ACW135Y die verfügbaren tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffe den verfügbaren Polysaccharid-Impfstoffen zur Verhinderung von IME vorgezogen werden (aufgrund der voraussichtlichen Effektivität und Sicherheit)?
- c) Ist die Effektivität der tetravalenten Meningokokken-Impfstoffe gegen IME der SgC als gleichwertig mit der der monovalenten SgC-Impfstoffe anzusehen, so dass bei Kindern mit einer Indikation für eine Impfung gegen Meningokokken der SgA, C, W135 und Y auf eine Routineimpfung gegen Meningokokken C verzichtet werden kann?
- d) Was ist die voraussichtliche Dauer des Schutzes nach einer Impfung mit einem tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff bei Personen mit entsprechender Impfindikation, bzw. sind Auffrischimpfungen notwendig?
- e) Welche Immunantwort ist bei Immunsupprimierten nach einer Impfung mit einem Meningokokken-ACW135Y-Konjugatimpfstoff zu erwarten?

Über DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und Global Health (Stand 25.04.2012) ab dem Jahr 2009 mit folgenden Suchkriterien durchgeführt:

(nimenrix? or menveo? or quadrivalent or tetravalent or ?ACWY?) and (meningococc? or neisseria meningitidis) and (vaccin? or Immuni?ation) and PY>2008.

Aus den hiermit erfassten 183 Publikationen wurden alle Studien – unabhängig vom Studiendesign – in die Analyse eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. alle Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der endgültigen Formulierung von Nimenrix® unabhängig vom Alter der Studienteilnehmer
2. alle Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Menveo® bei Kindern <11 Jahren
3. Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Menveo® bei Personen >10 Jahre, sofern diese nicht bereits in der Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Meningokokken (2010)<sup>4</sup> berücksichtigt waren

Es wurden insgesamt 20 relevante Studien zu Nimenrix® (N=14; alle Altersgruppen) und zu Menveo® bei <11-jährigen Personen (N=6) identifiziert. Eine Studie zur Immunogenität von Menveo® bei Personen >10 Jahre wurde identifiziert.

Weiterhin wurden die Abstracts der Tagungen der *European Society for Pediatric Diseases* (ESPID) 2010–2012 nach Ergebnissen zu diesen Impfstoffen gescreent. Fünf Abstracts zur Immunogenität von Nimenrix®, vier davon zur Antikörperpersistenz, wurden identifiziert. Ergebnisse dieser noch nicht im *peer review* geprüften Studien wurden in den Tabellen 1–3 grau unterlegt. Zusätzlich wurden Studienergebnisse aus Abstracts z.T. mit den Daten des Online-Studienarchivs von GSK ergänzt ([\[clinicalstudyregister.com\]\(http://clinicalstudyregister.com\) > Result Summaries: Compounds > Meningococcal Serogroups A, C, W-135 and Y-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine\). Ferner wird auf die Bewertungen der \*European Medicines Agency\* verwiesen, die ebenfalls die verfügbaren Studien \(z.T. unveröffentlicht\) im Detail beurteilt hat.<sup>6,7</sup>](http://www.gsk-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

Aufgrund der niedrigen Inzidenz von Meningokokken-Erkrankungen werden üblicherweise in randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Meningokokken-Impfstoffen keine klinischen Endpunkte betrachtet. Vielmehr dienen serologisch bestimmte Immunogenitätsparameter als Korrelat für die Impfeffektivität. Zur Bewertung der Immunogenität wurde in allen identifizierten Studien vor allem der Anteil Geimpfter mit einem als protektiv geltenden Titer bakterizider Antikörper (*serum bactericidal antibodies*, SBA) zugrunde gelegt, der in der Regel 28–42 Tage nach der betreffenden Impfdosis bestimmt wurde. Dabei wurden Antikörper in den Studien zu Menveo® meist mit humanem Serum gemessen (hSBA); hier gilt ein Titer von  $\geq 1:4$  als protektiv<sup>8,9</sup>, häufig wird eine konservativere Titergrenze von  $\geq 1:8$  verwendet. Antikörper in den Studien zu Nimenrix® wurden meist in Kaninchenserum gemessen (rSBA); hier gilt zumindest für die SgC ein Titer von  $\geq 1:8$ , konservativer  $\geq 1:128$ , als protektiv, beruhend auf Vergleichen mit hSBA-Titern als auch durch Korrelation von Postimmunisierungstitern mit tatsächlicher beobachteter Impfeffektivität.<sup>2,9–11</sup> In dieser Übersicht werden die Ergebnisse unter Verwendung der konservativeren Grenzen zugrunde gelegt, sofern diese angegeben wurden; zum einen, weil meist nur geringe Unterschiede bestanden, zum anderen, weil Vergleichsuntersuchungen ergaben, dass rSBA-Messergebnisse von GSK generell deutlich höher als die der *Health Protection Agency* lagen.<sup>6</sup> In einigen Studien wurde auch die sogenannte *Seroresponse* gemessen, die weniger anfällig ist für laborbedingte Unterschiede in Messungen der SBA.<sup>9</sup> Diese wird definiert als Postvakzinierungstitern von  $\geq 1:32$  (rSBA) bzw.  $1:16$  (hSBA) bei initial seronegativen Probanden oder als ein  $\geq 4$ -facher Titeranstieg bei initial seropositiven Probanden. Schließlich wurde als Nachweis der Stärke der Immunantwort das geometrische Mittel der gemessenen Antikörpertiter (GMT) vor und nach den jeweiligen Impfungen angegeben. Da beobachtet wird, dass vor allem bei jüngeren Kindern Antikörpertiter relativ zügig abfallen,<sup>12,13</sup> könnten höhere Antikörpertiter nach der Impfung vorteilhaft sein.

Zur Bewertung der Reaktogenität wurden sowohl lokale als auch systemische Symptome in den 4–8 Tagen nach der Impfung erfasst; schwerwiegende potenzielle Nebenwirkungen (SAE) wurden in den meisten Studien zudem über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erfasst.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Anwendung der verfügbaren tetravalenten Meningokokken-Impfstoffe**

Obleich ein direkter Vergleich beider Impfstoffe noch aussteht, zeigen die Ergebnisse der identifizierten Studien für die Impfstoffe Nimenrix® und Menveo® eine gute Immunogenität kurz nach der Impfung, sowohl die Seroprotek-

tionsraten als auch die erzielten bakteriziden Antikörpertiter betreffend. Diese dürfte mit einer hohen klinischen Impfeffektivität einhergehen, auch wenn eine direkte Korrelation zwischen der Immunogenität anhand gemessener bakterizider Antikörper mit der Impfeffektivität bislang nur für die Serogruppen B und C gezeigt wurde. Konkrete Empfehlungen bezüglich Auffrischimpfungen bestanden bei Redaktionsschluss dieses Dokuments nicht; es wird daher empfohlen, bei Anwendung von Nimenrix® und Menveo® immer die aktuellste Fassung der Fachinformationen zu konsultieren.

#### Studienqualität

Neben dem lediglich indirekten Nachweis der Impfeffektivität anhand verschiedener Immunogenitätsparameter haben die identifizierten Studien einige weitere Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. So wurden einige der größeren Studien<sup>14–16</sup> zu Nimenrix® in nichtwestlichen Ländern mit einem anderen Spektrum an zirkulierenden Meningokokken-Serogruppen durchgeführt. Dies erklärt vermutlich die in diesen Studien beobachteten z. T. sehr hohen Prävakzinierungstiter, welche die Immunantworten beeinflussen könnten. Auch fehlen ältere Menschen > 55 Jahre in den Studien fast gänzlich. Des Weiteren ist die Datenlage für Patienten mit Asplenie und anderen Immundefekten begrenzt, und es liegen nur eingeschränkt Daten zur Dauer des Impfschutzes vor. Die zumindest teilweise und häufig vollständig fehlende Blindung der Interventionsarme sowie z. T. kleine Teilnehmerzahlen stellen vor allem eine Limitation für die Bewertung der Sicherheit dar. Da Nebenwirkungen jedoch fast immer ähnlich häufig wie nach anderen Impfstoffen bei den Vergleichsgruppen auftraten, kann von einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil ausgegangen werden.

#### Vergleich der Immunogenität von Nimenrix® und Menveo® mit Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoffen und dem tetravalenten Konjugatimpfstoff Menactra®

Eine Reihe von Studien zeigen, dass Menveo® und Nimenrix® gegenüber Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoffen ab dem Alter von 2 Jahren meist zu höheren protektiven bakteriziden Antikörpertitern führen und zu höheren oder mindestens gleichwertigen Seroprotektionsraten. Ebenfalls waren beide Impfstoffe in jeweils einer Studie im Vergleich zum tetravalenten Konjugatimpfstoff Menactra® hinsichtlich der verschiedenen Immunogenitätsparameter gleichwertig oder überlegen (s. Tab. 3 und 5).

#### Vergleich der Immunogenität von Nimenrix® und Menveo® mit monovalenten Meningokokken-C-Impfstoffen

Hinsichtlich der Immunogenität wurde in einigen Studien eine Überlegenheit von einer Dosis Nimenrix® gegenüber dem monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff Meningitec® gezeigt.<sup>17–19</sup> Dagegen hatten in einer Studie 2- bis 10-jährige Kinder hohe und vergleichbare Seroprotektionsraten für die SgC nach Nimenrix® und Menjugate®<sup>20</sup>; jedoch waren die rSBA-GMT nach Menjugate® signifikant höher. Für Menveo® steht ein Vergleich mit mo-

novalenten SgC-Konjugatimpfstoffen bei Kindern <10 Jahren noch aus. Bei dem Vergleich mit monovalenten SgC-Konjugatimpfstoffen sollte berücksichtigt werden, dass eine Dosis Meningitec® in verschiedenen Studien signifikant weniger immunogen war als der monovalente SgC-Impfstoff Menjugate®, der wiederum signifikant weniger immunogen war als NeisVac®.<sup>21,22</sup> Auch die Boosterantwort war in einer Studie höher nach Grundimmunisierung mit NeisVac® als mit Meningitec®, unabhängig davon, ob mit NeisVac® oder Meningitec® aufgefrischt wurde.<sup>23</sup> Zudem zeigten Khatami et al.<sup>24</sup> in einer sehr kleinen Folgestudie, dass Kinder, die im 1. Lebensjahr mit den monovalenten SgC-Konjugatimpfstoffen Menjugate® oder NeisVac® grundimmunisiert werden, im Alter von 5 Jahren zu einem höheren Anteil schützende Titer behalten als nach Grundimmunisierung mit Menveo®, wobei diese Ergebnisse in einer größeren Studie bestätigt werden sollten. Die EMA erläutert für Menveo® wegen des fehlenden Vergleichs mit monovalenten SgC-Impfstoffen auch, dass die Indikation für Menveo® beschränkt ist auf Personen, „bei denen das Risiko einer Exposition gegenüber *Neisseria meningitidis* der SgA, C, W135 und Y besteht.“ Es wird erläutert, dass hiermit eine Exposition bedingt z. B. durch Reisen oder Ausbrüche gemeint ist.<sup>7</sup> Schlussfolgernd erlauben die vorliegenden Daten also weder eine abschließende vergleichende Bewertung der Immunogenität der beiden tetravalenten Impfstoffe miteinander noch mit den monovalenten SgC-Impfstoffen. Ferner steht der konkrete Nachweis einer Verminderung des Trägertums durch tetravalente Impfstoffe noch aus. Wird ein Kind jedoch z. B. wegen einer Reise oder eines Immundefektes mit einem tetravalenten Impfstoff geimpft, kann von einem ausreichenden Schutz gegen die SgC ausgegangen werden; allerdings liegen Daten zur Dauer des Impfschutzes nur begrenzt vor (s. u.).

#### Dauer der Immunität

Bezüglich der Dauer der Immunität nach Impfung mit den tetravalenten Konjugatimpfstoffen liegen Daten aus einer Studie bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor, in der die Seroprotektion (% Geimpfter mit rSBA  $\geq 1:128$ ) 7 Monate nach Impfung mit Nimenrix® weiterhin bei fast 100 % lag, wobei die GMT jedoch um das 2- bis 4-fache abgenommen hatten.<sup>25</sup> Bei 1-jährigen bzw. 3- bis 5-jährigen Kindern hatte der Anteil mit rSBA  $\geq 1:128$  15 Monate nach einer Impfung mit Nimenrix® bei den SgA, W135 und Y nur geringfügig abgenommen (s. Tab. 1 und 2); bei der SgC jedoch beträchtlich von 95 % einen Monat nach der Impfung auf 69 % bei den 1-Jährigen und von 98 % auf 65 % bei den 3- bis 5-Jährigen.<sup>26</sup> Nach 2 bis 3 Jahren zeigte sich dagegen in zwei weiteren, noch nicht im *peer review* veröffentlichten Studien bei Kindern, die im Alter von 12–23 Monaten mit Nimenrix® geimpft worden waren, für die SgA eine starke Abnahme sowohl des Anteils der Probanden mit seroprotektiven SBA (auf 22–23 % mit hSBA  $\geq 1:8$ ) als auch der SBA-GMT, mit einer deutlich besseren Persistenz der Seroprotektion für die anderen Serogruppen<sup>27,28</sup> (s. Tab. 1). Gegen die SgC hatten im Alter von 12–23 Monaten mit Nimenrix® geimpfte Kinder nach 2–3 Jahren noch

zu >86% seroprotektive GMT (hSBA  $\geq 1:8$ ); nach Meningitec<sup>®</sup> waren es 53–76% (s. Tab. 1). Zwei ebenfalls erst als Abstract/Poster veröffentlichte Studien bei älteren Kindern<sup>29</sup> und Jugendlichen<sup>30</sup> zeigten für alle 4 Serogruppen eine gute Persistenz der Seroprotektion über 2–3 Jahre, wobei die rSBA-GMT-Werte deutlich abnahmen (s. Tab. 2 und 3), die vergleichbar oder besser war als nach Mencevax<sup>®</sup>. Weitere Studien zur Persistenz der Immunogenität nach Impfung mit Nimenrix<sup>®</sup> laufen.<sup>6</sup>

Circa 4 Jahre nach 3 Dosen Menveo<sup>®</sup> im 1.–2. Lebensjahr hatte der Anteil Kinder mit einem protektiven Titer stark abgenommen.<sup>24</sup> Wegen der häufig sehr kurzen Inkubationszeit ist das Vorhandensein zirkulierender funktionaler Antikörper für die Verhinderung invasiver Meningokokken-Erkrankungen sehr wichtig – das angelegte immunologische Gedächtnis reagiert nicht schnell genug.<sup>31</sup> Daher sind Langzeitstudien notwendig, um so rasch wie möglich Daten zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung zu erhalten. Die deutlich höheren Seroprotektionsraten nach 2 Dosen im Vergleich zu einer Dosis Menveo<sup>®</sup> im Alter von 2–5 Jahren<sup>32</sup> legen den Schluss nahe, dass eine Auffrischimpfung zu einer stärkeren und ggf. länger anhaltenden Immunität führen könnte.

#### Koadministration

Bei Kindern <10 Jahren zeigen vorliegende Studien, dass eine Koadministration von Nimenrix<sup>®</sup> mit Infanrix hexa<sup>®</sup>, Twinrix<sup>®</sup>, MMR-V, 10-valentem Pneumokokken-Impfstoff und nichtadjuvantem Influenza-Impfstoff möglich ist. Der Hersteller empfiehlt, wann immer möglich, Tetanustoxoid-haltige Impfstoffe, wie zum Beispiel DTaP-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, entweder gleichzeitig oder mindestens einen Monat vor dem Tetanustoxoid-haltigen Impfstoff zu verabreichen (s. Tab. 1). Für Menveo<sup>®</sup> liegen keine Daten zur Koadministration für die Altersgruppe 2–10 Jahre vor.

#### Sicherheit

Beide Impfstoffe zeigten in den vorliegenden Studien ein Nebenwirkungsspektrum, das insgesamt vergleichbar war mit verimpften Vergleichsimpfstoffen oder Routineimpfungen. Stärker ausgeprägte Nebenwirkungen wurden nur äußerst selten beschrieben und alle heilten folgenlos aus. Zudem traten diese in fast allen Fällen nach der Impfung mit weiteren Impfstoffen auf. In den bereits im *peer review* veröffentlichten Studien zu Nimenrix<sup>®</sup> wurden insgesamt ca. 6.400 Studienteilnehmer geimpft; diese Zahl ist zu klein, um sehr seltene Nebenwirkungen sicher zu erkennen. Für Menveo<sup>®</sup> liegt die Zahl der Studienteilnehmer höher, wenn bisherige Studien berücksichtigt werden;<sup>4</sup> hinzu kommt, dass bisher keine beunruhigenden Signale aus der Postmarketing-Surveillance berichtet wurden; allerdings liegt eine formale Auswertung nicht vor.

#### Impfung von Immunsupprimierten

Studien zur Immunogenität von monovalenten Meningokokken-C-Impfstoffen<sup>33,34</sup> bei Asplenikern oder des in den USA zugelassenen Impfstoffs Menactra<sup>®</sup> bei HIV-Patien-

ten<sup>35,36</sup> zeigten eine deutlich niedrigere Immunogenität, als dies in Studien mit gesunden Probanden beobachtet wurde. Durch eine 2. Impfdosis ca. 2 Monate nach der ersten konnte die Immunogenität deutlich verbessert werden. Studien zur Immunogenität von Menveo<sup>®</sup> und Nimenrix<sup>®</sup> bei Immunsupprimierten wurden in unserer systematischen Recherche nicht identifiziert. Aufgrund der vorliegenden Studien zu monovalenten Konjugatimpfstoffen und Menactra<sup>®</sup> sollte jedoch für Personen mit Asplenie und anderen Immundefekten nach einer tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfung eine serologische Kontrolle (möglich am NRZ Meningokokken, s. u. [www.meningococcus.de](http://www.meningococcus.de)) oder eine zusätzliche 2. Impfung im Abstand von 2 Monaten erwogen werden.

#### Fazit

**Zusammenfassend wird geschlussfolgert, dass die Meningokokken-Konjugatimpfstoffe Menveo<sup>®</sup> und Nimenrix<sup>®</sup> gegenüber Meningokokken-PS-Impfstoffen ab dem Alter von 2 Jahren bzw. 1 Jahr meist zu höheren protektiven Antikörpertitern führen und zu höheren oder mindestens gleichwertigen Seroprotektionsraten. Zusammen mit den Vorteilen der Etablierung eines immunologischen Gedächtnisses, dem Ausbleiben der sog. Hyporesponsiveness nach Folge-Impfdosen und einem zu erwartenden (aber noch nicht nachgewiesenen) Effekt auf das Trägertum wird daher empfohlen, möglichst mit tetravalenten Konjugatimpfstoffen zu impfen, wenn ein Impfschutz gegen die Serogruppen A, W135 und Y geboten ist.**

Es folgt eine detaillierte Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur Immunogenität und Sicherheit der beiden tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffe Nimenrix<sup>®</sup> und Menveo<sup>®</sup>.

#### Immunogenität tetravalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoffe

##### Studien zur Immunogenität von Nimenrix<sup>®</sup>

**Kinder im Alter von 12–23 Monaten:** Zur Anwendung einer Dosis Nimenrix<sup>®</sup> bei Kindern im 2. Lebensjahr wurden bislang drei Studien publiziert;<sup>17–19</sup> in allen wurde die Immunogenität und Sicherheit verglichen mit der Anwendung des monovalenten SgC-Impfstoffs Meningitec<sup>®</sup>. Die Studien und ihre Ergebnisse zur Immunogenität, gemessen am Anteil der Probanden mit protektiven rSBA-Antikörpern, rSBA-GMT sowie zum *Seroresponse*, sind in Tabelle 1 beschrieben. Die Studien zeigten, dass nach einer Impfung mit Nimenrix<sup>®</sup> mindestens 94% der Probanden für alle Serogruppen einen rSBA-Titer  $\geq 1:128$  erreichten und dass dieser Anteil für die SgC signifikant höher nach Gabe von Nimenrix<sup>®</sup> war als nach Meningitec<sup>®</sup>. In der einzigen Studie, in der auch hSBA-Titer bestimmt wurden,<sup>19</sup> war der Anteil mit einem als protektiv definierten Titer von  $\geq 1:8$  jedoch deutlich niedriger (s. Tab. 1); auch hier zeigte sich für die SgC jedoch eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nimenrix<sup>®</sup> im Vergleich zu Meningitec<sup>®</sup> bezüg-

lich der Höhe der GMT (s. Tab. 1). Nach einer Dosis Nimenrix® wurden in allen drei Studien hohe rSBA-GMT induziert, die für die SgC vergleichbar oder höher waren als nach Impfung mit Meningitec®. Die Simultanimpfung von Nimenrix® mit Infanrix hexa®<sup>18</sup> oder MMRV<sup>19</sup> beeinträchtigte die Immunantwort auf die Komponenten der verabreichten Impfstoffe nicht. Dagegen wurden signifikant höhere rSBA-GMT gegen die SgA, SgC und SgW135 beobachtet, wenn Nimenrix® und Infanrix hexa® zusammen verabreicht wurden im Vergleich zur alleinigen Nimenrix®-Impfung. Nach sequenzieller Impfung mit Infanrix hexa® gefolgt von Nimenrix® 4 Wochen später wurden niedrigere rSBA-GMT beobachtet.

Zur Dosisfindungsstudie von Knuf et al.<sup>17</sup> wurde eine Anschlussstudie durchgeführt, in der bei einer kleinen Anzahl von Probanden 15 Monate nach der Nimenrix®- bzw. monovalenten SgC-Impfung (Meningitec®) rSBA-Antikörper noch einmal bestimmt wurden (s. Tab. 1). Der Anteil an Kindern mit rSBA  $\geq 1:128$  hatte 15 Monate nach der Impfung im Alter von 12–14 Monaten am stärksten für die SgC abgenommen (nach Nimenrix® von 95,2 auf 69,2 % und nach Meningitec® von 87,0 auf 27,5 %) während für die SgA, SgW135 und SgY  $\geq 90$  % der Probanden, die mit Nimenrix® geimpft worden waren, noch protektive Titer hatten. Von den Probanden, die mit Meningitec® geimpft worden waren, hatten für die SgA, SgW135 und SgY jeweils 27,8 %, 27,5 % und 45,0 % auch ohne Impfung einen rSBA-Titer  $\geq 1:128$  entwickelt. Nach einer anschließend verabreichten Fünfeldosis MPSV<sub>4</sub> (tetravalenter Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff) hatten 100 % der Kinder, die 15 Monate zuvor im Alter von 12–14 Monaten mit Nimenrix® geimpft worden waren, rSBA  $\geq 1:128$  gegen alle 4 Serogruppen. Dieser Anteil betrug für Kinder, die 15 Monate zuvor mit Meningitec® geimpft worden waren, für die SgC ebenfalls 100 %; für die SgA, SgW135 und SgY lag dieser zwischen 90 % und 97 %. Kinder, die zuvor mit Nimenrix® geimpft wurden, hatten für die SgA, W135 und SgY nach der verabreichten Fünfeldosis MPSV<sub>4</sub> deutlich höhere rSBA-GMT als Kinder, die zuvor mit Meningitec® geimpft wurden; für die SgC waren sie vergleichbar (s. Tab. 1).

Eine Anschlussstudie an die Studie von Vesikari<sup>19</sup> wie auch eine weitere Persistenzstudie für diese Altersgruppe<sup>27,28</sup> wurden bislang nur als Abstract und Poster veröffentlicht. Diese Studien zeigen, dass die Seroprotektion vor allem bei der SgA über 2–3 Jahre stark abnimmt, aber für die anderen drei Serogruppen bei einem hohen Anteil der Probanden anhält. Allerdings wurden zumindest in der Anschlussstudie<sup>27</sup> bei diesen Analysen Kinder ausgeschlossen, deren Titer unter die Seroprotektionsgrenze gefallen waren – dies kam in dieser Studie jedoch deutlich häufiger bei mit Meningitec® als mit Nimenrix® geimpften Kindern vor; die Vergleiche fallen somit zu Ungunsten von Nimenrix® aus. In der Persistenzstudie<sup>28</sup> bleibt unklar, warum nur ein kleiner Teil der Probanden zum Endpunkt von 2 Jahren nach der Impfung untersucht wurde, was die Interpretation er-

schwert. Hervorzuheben ist auch, dass in der einen Persistenzstudie<sup>19</sup> bei Kindern im Alter von 12–23 Monaten die rSBA-Ergebnisse deutlich von den hSBA-Ergebnissen abwichen; und zwar war die Persistenz der Immunogenität länger andauernd, wenn die hSBA-Werte herangezogen wurden.

Zuletzt zeigte eine Vergleichsstudie<sup>6,37</sup>, dass eine Koadministration mit dem 10-valenten Penumokokken-Impfstoff Synflorix® die Immunogenität von Nimenrix® und Synflorix® nicht beeinträchtigt, mit der Ausnahme einer niedrigeren Immunantwort auf den Pneumokokken-Serotyp 18C. Es erfüllten jedoch >96 % der Probanden das Immunogenitätskriterium einer Antikörperkonzentration  $\geq 0,2$  µg/ml für alle 10 Pneumokokken-Serotypen.

**Kinder im Alter von 2–10 Jahren:** Für die Altersgruppe 2–10 Jahre liegt eine Phase-3-Studie bei Kindern aus den Philippinen, Indien, dem Libanon und Saudi-Arabien vor. Darin wurde die Immunogenität einer Dosis Nimenrix® (N=793) mit einer Dosis des MPSV<sub>4</sub> Mencevax® (N=2.69)<sup>16</sup> verglichen (s. Tab. 2). Ein hoher Anteil der geimpften Kinder in beiden Gruppen erreichte für alle Serogruppen einen rSBA-Titer von  $\geq 1:8$  ( $\geq 97,4$  %) bzw.  $\geq 1:128$  ( $\geq 94,7$  %), wobei die Anteile nach Nimenrix® jeweils für die SgC, SgW135 und SgY signifikant höher waren als nach Mencevax®. Die rSBA-GMT waren für alle vier Serogruppen nach der Impfung mit Nimenrix® signifikant höher, ebenso die gemessene *Seroresponse* (s. Tab. 2).

Des Weiteren liegen aus der Dosisfindungsstudie von Knuf et al. auch Ergebnisse zu Kindern im Alter von 3–5 Jahren vor.<sup>17</sup> Es wurden 49 Kinder mit Nimenrix® geimpft und 34 mit dem MPSV<sub>4</sub>-Impfstoff Mencevax®. Nach beiden Impfstoffen erreichte ein ähnlich hoher Anteil der Teilnehmer rSBA-Titer  $\geq 1:8$  ( $\geq 97,1$  %) und  $\geq 1:128$  ( $\geq 88,2$  %) gegen alle Serogruppen. rSBA-GMT waren für alle Serogruppen signifikant höher nach Nimenrix® als nach Mencevax®. In einer Anschlussstudie<sup>26</sup> wurde bei einem Teil der Teilnehmer gezeigt, dass 15 Monate nach der Impfung der Anteil der Studienteilnehmer mit einem rSBA  $\geq 1:128$  vor allem für die SgC in beiden Studiengruppen (von 98,2 % auf 65,2 % nach Nimenrix®; von 88,2 % auf 66,7 % nach Mencevax®) und für die SgY nach Impfung mit Mencevax® (von 97,1 % auf 66,7 %) (s. Tab. 2) stark abgenommen hatte. Die SgC-rSBA-GMT persistierten auf signifikant höherem Niveau nach der Impfung mit Nimenrix® als mit Mencevax® (s. Tab. 2).

In einer lediglich als Abstract veröffentlichten Studie wurde die Immunogenität von einer Dosis Nimenrix® mit einer Dosis des monovalenten SgC-Impfstoffes Menjugate® bei 2- bis 10-jährigen Kindern verglichen. Während die *Seroresponse*- und Seroprotektionsraten für die SgC vergleichbar waren, lagen die erreichten rSBA-GMT nach Menjugate® deutlich höher als nach Nimenrix®. Ob dies klinisch relevant ist, z. B. durch Auswirkung auf die Schutzdauer, wird weiter untersucht.

In einer vierten, ebenfalls nur als Abstract und Poster veröffentlichten Studie von Vesikari et al.<sup>29</sup> wurden Kinder im Alter von 2–10 Jahren 3 Jahre nach einer Dosis Nimenrix® oder Mencevax® beobachtet (s. Tab. 2). Mindestens 98,4 % hatten rSBA  $\geq 1:8$  gegen alle 4 Serogruppen nach Nimenrix® und mindestens 81,1 % nach Mencevax®, dieser Unterschied war für alle 4 Serogruppen statistisch signifikant. Zudem lagen die rSBA-GMT nach 3 Jahren für die SgA, W135 und Y signifikant höher nach Nimenrix® als nach Mencevax®. Da ein höherer Anteil (47,4 %) der mit Mencevax® als mit Nimenrix® (1,7 %) geimpften Probanden vor Ablauf der 36 Monate wegen nicht mehr protektiver SBA-Titer ausgeschlossen wurde, fallen die Vergleiche zu Ungunsten der mit Nimenrix® geimpften Gruppe aus.

**Jugendliche und Erwachsene:** Zur Immunogenität von Nimenrix® bei Jugendlichen und Erwachsenen liegen 5 publizierte Studien vor<sup>14,15,25,38,39</sup> (s. Tab. 3). In zwei dieser Studien<sup>14,39</sup> wurde die Immunogenität von Nimenrix® mit der des MPSV4-Impfstoffs Mencevax® verglichen. In beiden Studien wurden sehr hohe Seroprotektionsraten für beide Impfstoffe 1 Monat nach Impfung beobachtet. Die rSBA-GMT waren in beiden Studien nach Impfung mit Nimenrix® höher als nach Mencevax®; dies war jedoch nur in der deutlich größeren Studie von Bernal et al.<sup>14</sup> für alle Serogruppen statistisch signifikant. *Seroresponse*-Raten lagen etwas niedriger (s. Tab. 3), vor allem für die SgA und Y, und waren meist ebenfalls höher nach Nimenrix® als nach Mencevax® (statistisch signifikant für die SgA, W135 und Y<sup>14</sup>). Eine bislang nur als Abstract veröffentlichte Studie<sup>30</sup>, die im Anschluss an die Studie von Bernal et al.<sup>14</sup> durchgeführt wurde, zeigte eine über 24 Monate persistierende Seroprotektion bei einem hohen Anteil der Probanden nach beiden Impfstoffen; sowohl der Anteil mit rSBA-Titer  $\geq 1:128$  als auch die rSBA-GMT waren jedoch signifikant höher nach Nimenrix® im Vergleich zu Mencevax® für die SgA, W135 und Y, nicht jedoch C (s. Tab. 3). Da ein relativ hoher Anteil der ursprünglich eingeschlossenen Probanden nicht mehr in die Analyse zum Zeitpunkt 24 Monate nach Impfung einbezogen war, ist eine abschließende Beurteilung aktuell nicht möglich.

In einer weiteren Phase-3-Studie<sup>38</sup> wurde die Immunogenität von Nimenrix® mit der von Menactra® verglichen (s. Tab. 3). Menactra® ist ein in den USA ab dem Alter von 2 Jahren zugelassener tetravalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff, in dem die Kapselpolysaccharide an das Diphtherie-Toxoid konjugiert sind. Hier wurde die Immunogenität mittels hSBA gemessen. Es wurden bei einem hohen Anteil aller Geimpften seroprotektive Titer gemessen (für die SgC, W135 und Y  $\geq 91\%$ , SgA: 82%), signifikant höher nach Nimenrix® im Vergleich zu Menactra® für die SgA, Y und W135. Die hSBA-GMT-Werte sowie die *Seroresponse*-Raten waren nach der Impfung für alle Serogruppen signifikant höher nach Nimenrix® als nach Menactra®.

Dbaiho et al.<sup>15</sup> führten eine Phase-3-Studie durch zur Konsistenz verschiedener Chargen des ACW135Y-TT-Impfstoffes. Die Immunität nach Nimenrix® (N=935) wurde

zudem verglichen mit der nach einer Dosis des MPSV4-Impfstoffes Mencevax® (N=312) bei Erwachsenen im Alter von 18–55 Jahren (s. Tab. 3). Eine hohe Konsistenz der verschiedenen Chargen konnte nachgewiesen werden; zudem war Nimenrix® in den vorher festgelegten Endpunkten Mencevax® bezüglich der Immunogenität nicht unterlegen. Die *Seroresponse*-Raten als auch die GMT-Werte waren für die SgA, SgW135 und SgY nach Nimenrix® signifikant höher als nach Mencevax®. In einer Substudie wurde bei einer Untergruppe die Impfung mit einer der Chargen von Nimenrix® sowohl mit Mencevax® als auch mit der Koadministration von Nimenrix® und Fluarix® untersucht.<sup>40</sup> Bezüglich der Seroprotektions- und *Seroresponse*-Raten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen (s. Tab. 4); bei den rSBA-GMT konnte ebenfalls für alle Serogruppen außer der SgC eine Nichtunterlegenheit der Koadministration im Vergleich zur alleinigen Nimenrix®-Impfung gezeigt werden. Die Kriterien des CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der EMA für Influenza-Serokonversion und -Seroprotektion wurden erreicht.

Schließlich liegt eine Studie vor zur Koadministration von Nimenrix® mit Twinrix®, einem Hepatitis-A/B-Kombinationsimpfstoff<sup>25</sup> bei 11- bis 17-Jährigen. Eine Beeinträchtigung der Immunogenität auf die Impfstoffkomponenten durch die Koadministration wurde weder für Nimenrix® noch für Twinrix® beobachtet. Einen Monat nach der Impfung mit Nimenrix® wurden sehr hohe Seroprotektionsraten gemessen, die nach 7 Monaten fast unverändert waren (s. Tab. 3). Ebenfalls wurden hohe rSBA-GMT gemessen, die nach 7 Monaten zwar noch immer auf hohem Niveau lagen, jedoch um ca. die Hälfte abgenommen hatten (s. Tab. 3).

#### Studien zur Immunogenität von Menveo®

**Kinder unter 2 Jahren:** Bei Redaktionsschluss dieses Berichts (Datum 16.7.2012) war Menveo® zwar für Kinder < 2 Jahren nicht zugelassen; da eine diesbezügliche Zulassung jedoch beantragt ist, werden an dieser Stelle Ergebnisse aus zwei kleineren Phase-2-Studien<sup>13,32</sup> und einer Phase-3-Studie<sup>41</sup> für diese Altersgruppe vorgestellt (s. Tab. 4). In keiner dieser Studien wurde Menveo® jedoch mit einem MPSV4-Impfstoff, einem tetravalenten Konjugatimpfstoff oder einem monovalenten SgC-Impfstoff verglichen.

Perrett et al.<sup>13</sup> konnten in zwei kleineren Studienkollektiven aus Kanada und Großbritannien (UK) zeigen, dass 2 Dosen Menveo® im 1. Lebensjahr bei einem relativ hohen Anteil der Studienteilnehmer zu schützenden Antikörpern gegen die SgC, SgW135 und SgY führten ( $\geq 91\%$ , s. Tab. 4). Nach einer 3. Dosis im Alter von 12 Monaten lag der Anteil der Studienteilnehmer mit hSBA  $\geq 1:4$  für die SgC, SgW135 und SgY je nach Studienstandort bei 92–100 % und für die SgA bei 79–95 % (s. Tab. 4). Die beobachtete robuste Immunantwort auf eine 3. Impfung mit MPSV4

statt Menveo<sup>®</sup> im Alter von 12 Monaten zeigt, dass ein immunologisches Gedächtnis durch 2 Menveo<sup>®</sup>-Impfungen im 1. Lebensjahr angelegt werden kann. Als Erklärung für etwas stärkere Immunantworten in der kanadischen im Vergleich zur britischen Studiengruppe diskutieren die Autoren einen möglicherweise adjuvantierenden Effekt der nur in Kanada gleichzeitig verabreichten Impfstoffe gegen Pneumokokken oder Hepatitis B.

In einer Folge-Studie<sup>42</sup> wurde die Persistenz schützender Antikörper im Alter von 5 Jahren bei den Teilnehmern dieser Studie bestimmt (sehr kleine Fallzahlen, s. Tab. 4). Für die SgA, C, W135 und Y lag der Anteil der Teilnehmer mit hSBA  $\geq 1:8$  60 Monate nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen Menveo<sup>®</sup> im Alter von 2, 4 und 12 Monaten bei jeweils (UK/Kanada) 3%/0%, 45%/27%, 84%/81%, 42%/57%. Für die Gruppe kanadischer Kinder, die statt Menveo<sup>®</sup> als 3. Dosis MPSV4-Impfstoff erhalten hatten, lagen diese Anteile 60 Monate später bei 0%, 46%, 67% bzw. 57%. Die Konfidenzintervalle überlappten in allen Gruppen. Trotz der kleinen Fallzahlen sind die Ergebnisse ein Hinweis, dass die Immunität nach 3 Dosen Menveo<sup>®</sup> im Alter von 2–12 Monaten bis zum Alter von 5 Jahren deutlich abnimmt. Im Vergleich zu Kindern, die in UK mit 2 und 4 Monaten mit einem monovalentem SgC-Impfstoff (Menjugate<sup>®</sup>) gefolgt von Menveo<sup>®</sup> mit 12 Monaten, oder die in Kanada mit 2 und/oder 12 Monaten mit monovalentem SgC-Konjugatimpfstoff (NeisVac<sup>®</sup>) geimpft worden waren, lag der Anteil mit hSBA  $\geq 1:8$  für SgC bei 59% bzw. 53% (95% Konfidenzintervalle überlappend mit denen der tetravalenten Gruppen). Dies legt den Schluss nahe, dass die Anwendung von Menveo<sup>®</sup> im 1. Lebensjahr einen schlechteren Langzeitschutz gegen die SgC induziert als die monovalenten Impfstoffe NeisVac<sup>®</sup> und Menjugate<sup>®</sup>. Eine Bestätigung in größeren Kollektiven sollte angestrebt werden.

In einer kleinen Studie zeigten Halperin et al.<sup>32</sup>, dass eine Dosis Menveo<sup>®</sup> im Alter von 6 Monaten nur bei einem relativ kleinen Anteil der teilnehmenden Kinder zu einem protektiven hSBA-Titer ( $\geq 1:4$ ) führte (Ausnahme: Antikörper gegen die SgC; s. Tab. 4). Nach Gabe von 2 Dosen Menveo<sup>®</sup> im Alter von 6 und 12 Monaten wurden im Vergleich zu einer Dosis im Alter von 12 oder 18 Monaten signifikant höhere hSBA-GMT erreicht (s. Tab. 2). Die Immunogenität einer Einzeldosis Menveo<sup>®</sup> im Alter von 12 oder 18 Monaten war vergleichbar und jeweils deutlich besser als nach Gabe im Alter von 6 Monaten. Eine Dosis Menveo<sup>®</sup> und 1 Dosis Menjugate<sup>®</sup> im Alter von 12 Monaten waren bezüglich ihrer SgC-Immunogenität (% hSBA  $\geq 1:4$  (96% vs. 92%) bzw. hSBA-GMT (40% vs. 30%) vergleichbar. Die höchsten GMT für die SgC wurden erreicht nach einer Dosis monovalenten SgC-Impfstoffs (Menjugate<sup>®</sup>) im Alter von 12 Monaten, gefolgt von einer Dosis Menveo<sup>®</sup> mit 18 Monaten.

In der deutlich größeren Phase-3-Studie von Klein et al.<sup>41</sup> wurde ein 4-Dosen-Schema im Alter von 2, 4, 6 und 12 Monaten für Menveo<sup>®</sup> untersucht mit gleichzeitiger Verabrei-

chung weiterer Routineimpfungen. Nach 3 Impfdosen im 1. Lebensjahr hatte ein hoher Anteil der Probanden protektive Titer (96–97% hSBA  $\geq 1:8$  für die SgC, SgW135, SgY, 67% für SgA, s. Tab. 4) mit ebenfalls hohen hSBA-GMT (Ausnahme SgA, s. Tab. 4). Dieser Anteil nahm jedoch bis zum Alter von 12 Monaten wieder deutlich ab, um nach der 4. Impfdosis wieder stark anzusteigen (94–100%; hSBA  $\geq 1:8$  je nach Serogruppe) und die hSBA-GMT stiegen auf ein deutlich höheres Niveau als nach den ersten 3 Dosen im 1. Lebensjahr (für alle Serogruppen außer SgC signifikant). Die Immunantworten auf die Komponenten der gleichzeitig verabreichten Routineimpfungen (s. Tab. 4) wurden durch die Simultanimpfung mit Menveo<sup>®</sup> nicht beeinträchtigt, mit der Ausnahme einer etwas schwächeren Immunantwort auf das Pertussis-Antigen Pertaktin nach 3 Dosen pertussishaltigem Impfstoff und auf Pneumokokken des Serotyps 6B nach der 3. Dosis des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs. Nach der jeweils 4. Dosis wurde jedoch kein Unterschied im Vergleich zur Impfung ohne Menveo<sup>®</sup> beobachtet.

**Kinder im Alter von 2–10 Jahren:** Zur Anwendung von Menveo<sup>®</sup> bei 2- bis 10-jährigen Kindern liegen im *peer review* veröffentlichte Ergebnisse zur Immunogenität vor aus einer Phase-2-<sup>43</sup> sowie einer Phase-3-Studie<sup>44</sup> (s. Tab. 5). Etwa einen Monat nach der Impfung mit Menveo<sup>®</sup> in der Studie von Black et al.<sup>43</sup> (N=264) war der Anteil der Kinder mit einem protektiven Titer (hSBA  $\geq 1:4$ ) mit 95% am höchsten für die SgW135, gefolgt von der SgY (91%), SgC (83%) und SgA (82%). Nach einer Dosis Menveo<sup>®</sup> war der Anteil Kinder mit einem protektiven Titer für alle Serogruppen, ebenso die hSBA-GMT für die SgA, SgW135 und SgY signifikant höher als nach einer Dosis des MPSV4-Impfstoffs Menomune<sup>®</sup> (N=260). Verglichen mit einem Monat nach der Menveo<sup>®</sup>-Impfung war der Anteil der Kinder mit protektiven hSBA (hSBA  $\geq 1:4$ ) 11 Monate später bei SgA und SgC und die GMT bei SgA, SgC und SgY signifikant abgefallen (s. Tab. 5).

In der Studie von Halperin et al.<sup>44</sup> wurden insgesamt >1.500 Kinder mit Menveo<sup>®</sup> geimpft. Nach einer Dosis dieses Impfstoffes war der Anteil mit protektiven hSBA-Titern (hSBA  $\geq 1:8$ ) mit 90% wieder am höchsten für die SgW135, gefolgt von den Serogruppen Y (77%), A (76%) und C (73%). Im Vergleich zu einer Impfung mit dem tetravalenten Konjugatimpfstoff Menactra<sup>®</sup> war die Immunantwort nach Menveo<sup>®</sup> sowohl in Bezug auf den Anteil der Kinder mit einem protektiven hSBA-Titer für die SgW135 und SgY als auch in Bezug auf die GMT für die SgC, SgW135 und SgY signifikant stärker. Bei 2- bis 5-jährigen Kindern zeigte sich nach 2 Dosen Menveo<sup>®</sup> im Abstand von 2 Monaten verglichen mit einer Dosis Menveo<sup>®</sup> für alle Serogruppen eine signifikant bessere Immunantwort, gemessen sowohl am Anteil der Kinder mit protektivem Titer ( $\geq 90%$  für alle Serogruppen) als auch anhand der hSBA-GMT (s. Tab. 5). Die 6- bis 10-jährigen Kinder hatten höhere GMT als 2- bis 5-jährige nach 1 Dosis Menveo<sup>®</sup>, signifikant für die SgW135 und SgY.



Im von der EMA veröffentlichten EPAR<sup>7</sup> werden noch weitere unveröffentlichte Studienergebnisse bei 2- bis 10-jährigen Kindern dargestellt, die diese Ergebnisse untermauern.

**Neue Erkenntnisse zur Anwendung von Menveo® bei Jugendlichen und Erwachsenen:** In der aktuellen Literaturrecherche wurde nur eine relevante Publikation zur Immunogenität von Menveo® bei Personen >10 Jahre identifiziert<sup>45</sup>, die in der Begründung zur Anwendung von Menveo® aus dem Jahr 2010<sup>4</sup> nicht berücksichtigt worden war. In dieser Studie erhielten 41 Personen einen Monat nach der 3. Dosis eines neuen Meningokokken-B-Impfstoffes 4CMenB eine Dosis Menveo®; davon lagen für 23 Immunogenitätsdaten vor. Ein hSBA-Titer  $\geq 1:8$  wurde für die SgA, SgC, SgW135 und SgY bei 96%, 96%, 100% bzw. 83% der Geimpften erreicht, mit hSBA-GMT von 54, 42, 90 bzw. 36.

Bei Redaktionsschluss lagen keine Studien zur klinischen Effektivität von Menveo® vor. Es liegt jedoch eine erste Schätzung zur klinischen Effektivität des tetravalenten Konjugatimpfstoffes Menactra® aus den USA vor.<sup>46</sup> Seit 2005 ist in den USA vom *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) für Jugendliche die tetravalente Konjugatimpfung empfohlen (zuerst für 11- bis 12-Jährige; seit 2007 für alle Jugendlichen im Alter von 11–18 Jahren). Bis 2008 wurde bei 13- bis 17-Jährigen eine Impfquote von ca. 40% unter Verwendung des Impfstoffes Menactra® erreicht, der in Vergleichsstudien ähnlich gute oder eine etwas geringere Immunogenität als Menveo® zeigte (Übersicht: Literatur 4 und 44). Es wurde eine Impfeffektivität von 80–85% geschätzt anhand von Simulationsrechnungen, basierend auf der beobachteten Zahl von Impfdurchbrüchen. Inzwischen ist Menveo® als ein weiterer tetravalenter Meningokokken-Impfstoff auf dem amerikanischen Markt verfügbar. Seit 2011 ist von der ACIP eine 2. Impfung mit einem tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff im Alter von 16 Jahren empfohlen.<sup>47</sup>

#### **Reaktogenität und Sicherheit tetravalenter Meningokokken-Impfstoffe**

Das Spektrum der Nebenwirkungen in den veröffentlichten Studien war mit wenigen Ausnahmen vergleichbar mit dem der angewendeten Vergleichsimpfstoffe (monovalente SgC-Impfstoffe, MPSV<sub>4</sub> oder Menactra®) oder mit den in den Studien verabreichten Routineimpfstoffen. Insbesondere wurde hohes Fieber ( $\geq 40^\circ\text{C}$ ) in  $\leq 1\%$  der verschiedenen Studiengruppen berichtet. In Tabelle 6 wurden die in den Studien erfassten Nebenwirkungen im Zeitraum 4–8 Tage nach Impfung mit Menveo® und Nimenrix® nach Altersgruppen zusammengefasst. Die angegebenen Spannen zur Häufigkeit der aufgeführten Nebenwirkungen mit schwerer Ausprägung zeigen, dass diese insgesamt selten auftraten. Es gab keine Hinweise, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach der Impfung von Menveo® mit Folge-dosen zunahm.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die in den Studien angestellten Vergleiche von Nebenwirkungen

nach den tetravalenten Meningokokken-Impfstoffen und den verabreichten Vergleichsimpfstoffen nach Impfstoff und Altersgruppe gegeben. Ferner wird auf beobachtete schwere Nebenwirkungen (SAE) hingewiesen, die nach Meinung der Studienbetreuer in möglichem Zusammenhang mit den verabreichten Impfstoffen standen. Diese Darstellung beruht nur auf den im *peer review* veröffentlichten Studien. In den EPAR der EMA zu Nimenrix® und Menveo® findet sich eine weitergehende Einschätzung, die auch auf unveröffentlichten Daten beruht.<sup>6,7</sup> Diese kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass keine Sicherheitsbedenken bestehen.

#### **Studien zur Reaktogenität und Sicherheit von Nimenrix®**

**Kinder im Alter von 12–23 Monaten:** Beim Vergleich zur Verabreichung von Nimenrix®, Meningitec® oder Nimenrix® plus MMRV<sup>19</sup> zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mit der Ausnahme einer geringeren Häufigkeit von Schwellungen an der Impfstelle nach MMRV oder Meningitec® im Vergleich zu Nimenrix® oder Nimenrix® plus MMRV. In der Studie von Knuf et al.<sup>18</sup> unterschied sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach gleichzeitiger Gabe von Nimenrix® und Infanrix hexa® nicht signifikant von der nach konsekutiver Gabe von Nimenrix® 4 Wochen nach Infanrix hexa®. Dagegen wurden lokale Schmerzen, Schläfrigkeit und Fieber häufiger nach gleichzeitiger Gabe von Nimenrix® und Infanrix hexa® beobachtet als nach Nimenrix® oder nach Meningitec® allein. Gereiztheit und Appetitlosigkeit waren nach Meningitec® seltener als nach Nimenrix®.

In diesen Studien wurden keine SAE beobachtet, die von den Untersuchern in kausalem Zusammenhang mit Nimenrix® gesehen wurden.

**Kinder im Alter von 2–10 Jahren:** Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Nimenrix® im Vergleich zu Mencevax® war in der Studie von Memish et al.<sup>16</sup> vergleichbar, mit der Ausnahme signifikant häufiger auftretender lokaler Schmerzen nach Mencevax®.

In diesen Studien wurden keine SAE beobachtet, die von den Untersuchern in kausalem Zusammenhang mit Nimenrix® gesehen wurden.

**Jugendliche und Erwachsene:** In der Studie von Bernal et al.<sup>14</sup> wurde kein Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen Nimenrix® und Mencevax® beobachtet; aufgrund ihrer Seltenheit wurde das Nichtunterlegenheitskriterium für schwere systemische Symptome nach Nimenrix® vs. Mencevax® (2,0% vs. 1,4%) jedoch nicht erreicht. In Vergleichen zwischen Nimenrix® und Menactra®<sup>15,38</sup> wurden ebenfalls keine Unterschiede in der Häufigkeit lokaler oder systemischer Nebenwirkungen beobachtet. Im Vergleich zu Beobachtungen nach einer Impfung mit Twinrix® traten in der Studie von Ostergaard et al.<sup>25</sup> nach Nimenrix® signifikant häufiger lokale Rötungen und Schwellungen auf, ansonsten wurden keine signi-

fikanten Unterschiede beobachtet. Die Koadministration mit Twinrix®<sup>25</sup> oder Fluarix®<sup>40</sup> führte nicht zu häufigeren oder stärkeren Nebenwirkungen als nach Nimenrix® allein.

Außer einem Fall von Synkope und Gehirnerschütterung 8 Tage nach Nimenrix®<sup>39</sup> wurden in diesen Studien keine SAE beobachtet, die von den Untersuchern in kausalem Zusammenhang mit Nimenrix® bewertet wurden.

#### *Studien zur Reaktogenität und Sicherheit von Menveo®*

**Kinder im Alter von 12–23 Monaten:** Klein et al.<sup>41</sup> berichteten, dass nach Gabe von Menveo® Nebenwirkungen ähnlich häufig oder seltener auftraten als nach Routineimpfungen allein. In dieser Studie wurden 3 Fälle von SAE berichtet, bei denen ein Zusammenhang mit der Menveo®-Impfung als möglich bewertet wurde. So trat einmal 29 Tage nach einer 3. Dosis Menveo® (plus Routineimpfungen) ein Kawasaki-Syndrom auf, einmal ein partieller komplexer Krampfanfall 31 Tage nach der 2. Menveo®-Impfung und in einem 3. Fall 2 Episoden von Fieberkrämpfen 8 und 29 Tage nach einer 3. Dosis Menveo® (plus Routineimpfungen). Aus den anderen beiden Studien wurden keine SAE berichtet, die in Zusammenhang mit den verabreichten Impfung gesehen wurden.

**Kinder im Alter von 2–10 Jahren:** In der Studie von Black et al.<sup>43</sup> wurden lokale Nebenwirkungen signifikant häufiger nach Menveo® als nach dem MPSV4-Impfstoff beobachtet (Schmerzen: 32 % vs. 24 %, Erythem: 16 % vs. 6 % und Schwellung/Verhärtung 14 % vs. 4 %); es fand sich aber kein Unterschied hinsichtlich systemischer Reaktionen. Halperin et al.<sup>44</sup> beobachteten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen nach Menveo® im Vergleich zu Menactra® in der Gesamtgruppe und bei 2- bis 5-jährigen Kindern; bei 6- bis 10-jährigen waren jedoch das Auftreten von lokalem Erythem (28 % vs. 22 %) und Kopfschmerzen (18 % vs. 13 %) häufiger und lokale Schmerzen seltener (39 % vs. 45 %) nach Menveo® im Vergleich zu Menactra®.

**Neue Erkenntnisse zur Anwendung von Menveo® bei Jugendlichen und Erwachsenen:** In der aktuellen Literaturrecherche wurde eine relevante Publikation zur Reaktogenität und Sicherheit von Menveo® bei Personen >10 Jahre identifiziert<sup>45</sup>, die in der Begründung zur Anwendung von Menveo® aus dem Jahr 2010<sup>4</sup> noch nicht berücksichtigt worden war. In dieser wurden 41 Erwachsene mit Menveo® geimpft, die einen Monat zuvor die 3. von 3 Dosen eines sich in Entwicklung befindlichen Meningokokken-B-Impfstoffes 4CMenB erhalten hatten. Nach Menveo® traten lokale und systemische Nebenwirkungen mit einer in anderen Studien<sup>4</sup> vergleichbaren Häufigkeit auf. Nach 4CMenB traten vor allem nach der 3. Dosis deutlich häufiger Nebenwirkungen auf als nach Menveo®.

Für Menveo® wurden in Deutschland insgesamt 3 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) übermittelt (Suche in der Datenbank des PEI: <http://www.pei.de> > Informationen > Patienten und Verbraucher > UAW-Datenbank am 10.07.2012). Es handelte sich in einem Fall um Parästhesien und Kopfschmerzen und in 2 Fällen um allergische Reaktionen mit Pruritus/Ausschlag bzw. Urtikaria bei Erwachsenen im Alter von 22, 48 und 48 Jahren. Aus anderen Ländern liegen derzeit keine Daten vor, die eine weitere Einschätzung der Sicherheit dieses Impfstoffes ermöglichen.

#### **Impfungen bei Immunsupprimierten**

Es liegen keine Studien zur Anwendung von Menveo® oder Nimenrix® bei immunsupprimierten bzw. asplenischen Personen vor. Zwei kleinere Studien ohne direkte Vergleichsgruppen<sup>33,34</sup> zeigen jedoch, dass 20–33 % der asplenischen Patienten nach einer monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfung keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen. Die Ergebnisse suggerieren auch, dass diese Patienten niedrigere Antikörpertiter produzieren, insbesondere, wenn die Indikation für die Splenektomie aus medizinischer Indikation und nicht wegen einer Verletzung gestellt wurde. Balmer et al.<sup>33</sup> konnten bei 61 % der 29 Probanden mit einem rSBA-Titer <1:16 nach einer Impfdosis mit einer 2. Impfdosis einen ausreichenden Antikörpertiter induzieren. Weitere Studien bei Kindern und Jugendlichen mit HIV<sup>35,36</sup> zeigten ebenfalls niedrigere Immunantworten nach einer Impfung mit Menactra®, vor allem gegen die SgC, als in veröffentlichten Studien, in denen gesunde Kinder und Jugendliche geimpft wurden (kein direkter Vergleich). Eine 2. Dosis 24 Wochen nach der 1. Impfdosis führte bei einer kleinen Gruppe 2- bis 10-jähriger HIV-Patienten (N=49) insbesondere gegen die SgC bei einem deutlich höheren Anteil zu seroprotektiven Titern (rSBA ≥1:128 für die SgA, C, W135 und Y jeweils 4 Wochen nach 1./2. Impfung: 92/88 %, 43/80 %, 98/100 %; 76/84 %). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass 2 Dosen Menactra® im Abstand von 6 Monaten zu einer besseren Seroprotektion und höheren hSBA-GMT führten als eine Einzeldosis, jedoch nur bei Patienten mit CD4 % ≥15. Patienten mit CD4 % <15 zeigten eine gleichermaßen unzureichende Immunantwort nach der 1. und 2. Impfdosis mit hSBA ≥1:8 für die SgA, C, W135 und Y von 13 %, 24 %, 28 % bzw. 28 % nach der 2. Dosis.<sup>48</sup> Daher sollte für Personen mit Asplenie und anderen Immundefekten nach einer tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfung eine serologische Kontrolle (möglich am NRZ Meningokokken, Näheres über [www.meningococcus.de](http://www.meningococcus.de)) oder eine zusätzliche 2. Impfung im Abstand von 2 Monaten erwogen werden.

## Literatur

- European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm, 2011. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107\\_SUR\\_IBD\\_2008-09.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf)
- Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E: Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modelling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vacc Immunol* 2010; 17: 840–847
- Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ: Dynamic Models of Meningococcal Carriage, Disease, and the Impact of Serogroup C Conjugate Vaccination. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 89–100
- Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI). Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Meningokokken. *Epid Bull* 2010; 32: 325–330
- Poolman J, Borrow R: Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Exp Rev Vacc* 2011; 10: 307–322
- European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Nimenrix. London: available online: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002226/human\\_med\\_001548.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002226/human_med_001548.jsp&mid=WC0b01ac058001d124); 2012
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Menveo London: available online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001095/WC500128663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001095/WC500128663.pdf); 2012
- Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus I. *J Exp Med* 1969; 126: 1307–1326
- Borrow R, Balmer P, Miller E: Meningococcal surrogates of protection-serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005; 23: 2222–2227
- Andrews N, Borrow R, Miller E: Validation of Serological Correlate of Protection for Meningococcal C Conjugate Vaccine by Using Efficacy Estimates from Postlicensure Surveillance in England. *Clin Vacc Immunol* 2003; 10: 780–786
- Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological Basis for Use of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines in the United Kingdom: Reevaluation of Correlates of Protection. *Infect Immun* 2001; 69: 1568–1573
- Borrow R, Andrews N, Findlow H, et al.: Kinetics of Antibody Persistence following Administration of a Combination Meningococcal Serogroup C and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United Kingdom Primed with a Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine. *Clin Vacc Immunol* 2010; 17: 154–159
- Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, et al.: Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. *PIDJ* 2009; 28: 186–193
- Bernal N, Huang L-M, Dubey APM, et al.: Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Human Vaccines* 2011; 7: 239–247
- Dbaibo G, Macalalad N, Reyes MR, et al.: The immunogenicity and safety of an investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) compared with a licensed meningococcal tetravalent polysaccharide vaccine: A randomized, controlled non-inferiority study. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8(7), e-pub ahead of print
- Memish ZAM, Dbaibo GM, Montellano MM, et al.: Immunogenicity of a Single Dose of Tetravalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135, and Y Conjugate Vaccine Administered to 2- to 10-year-olds Is Noninferior to a Licensed-ACWY Polysaccharide Vaccine With an Acceptable Safety Profile. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e56–62
- Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl 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. *Vaccine* 2010; 28: 744–753
- Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfltschinger U, et al.: An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12–23-month-old children. *Vaccine* 2011; 29: 4264–4273
- Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller J: Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine* 2011; 29: 4274–4284
- Knuf M, Romain O, Krause K-H, et al.: The candidate MenACWY-TT conjugate vaccine is immunogenic and has an acceptable safety profile in children 2–10 years of age. In: European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2010; 2010; The Hague, Netherlands: ESPID; 2010
- Findlow H, Borrow R, Andrews N, et al.: Immunogenicity of a Single Dose of Meningococcal Group C Conjugate Vaccine Given at 3 Months of Age to Healthy Infants in the United Kingdom. *PIDJ* 2012; Publish Ahead of Print: 10.1097/INF.0b013e31824f34e6
- Southern J, Borrow R, Andrews N, et al.: Immunogenicity of a Reduced Schedule of Meningococcal Group C Conjugate Vaccine Given Concomitantly with the Prevenar and Pediacel Vaccines in Healthy Infants in the United Kingdom. *Clin Vacc Immunol* 2009; 16: 194–199
- Diez-Domingo J, Cantarino MVP, Torrentí JMB, et al.: A Randomized, Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Assess the Immunogenicity of a Meningococcal C Vaccine Booster Dose Administered to Children Aged 14 to 18 Months. *PIDJ* 2010; 29: 148–152
- Khatami A, Snape MD, Davis E, et al.: Persistence of the immune response at 5 years of age following infant immunisation with investigational quadrivalent MenACWY conjugate vaccine formulations. *Vaccine* 2012; 30: 2831–2838
- Østergaard L, Silfverdal S-A, Berglund J, 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® in subjects aged 11–17 years: An open, randomised, controlled trial. *Vaccine* 2012; 30: 774–783
- Knuf M, Baine Y, Bianco V, Boutriau D, Miller JM. Antibody persistence and immune memory 15 mo after priming with an investigational tetravalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine (menacwy-TT) in toddlers and young children. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2012; 8(7), e-pub ahead of print
- Vesikari T, Forsten A: Antibody persistence Up to 36 months following vaccination with MenACWY-TT in toddlers aged 1–<2 years. In: European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2012; Thessaloniki, Greece, 2012
- Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM: Persistence of immune response to a candidate meningococcal tetravalent tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACWY-TT) in toddlers, 2 years after vaccination. In: European Paediatric Infectious Disease Society (ESPID) 2012; Thessaloniki, Greece, 2012
- Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM: Antibody persistence up to 36 months following vaccination with MenACWY-TT in children aged 2–10 years. In: European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2012; Thessaloniki, Greece, 2012
- Quiambo B, Jain H, Bavdekar A, et al.: Persistence of immune response to a candidate meningococcal tetravalent tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACW-TT) in healthy Asian adolescents, 2 years after vaccination. In: European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2012; Thessaloniki, Greece, 2012
- Auckland C, Gray S, Borrow R, et al.: Clinical and Immunologic Risk Factors for Meningococcal C Conjugate Vaccine Failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006; 194: 1745–1752
- Halperin S, Diaz JR, 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 259–267
- Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al.: Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals. *Infect Immun* 2004; 72: 332–337
- Meerveld-Eggink A, de Weerd O, de Voer R, et al.: Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 611–618
- Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, et al.: Safety and Immunogenicity of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in 2- to 10-year-old Human Immunodeficiency Virus-infected Children. *PIDJ* 2012; 31: 47–52
- Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, et al.: Phase I/II, Open-Label Trial of Safety and Immunogenicity of Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adolescents. *PIDJ* 2010; 29: 391–396

37. GlaxoSmithKline: Immunogenicity & safety study of GSK Biologicals' meningococcal vaccine GSK134612 when co-administered with GSK Biologicals' pneumococcal vaccine GSK1024850A in healthy 12-23-month-old children previously primed with GSK1024850A. In: GSK Online Result Summaries. [http://gsk-clinicalstudyregister.com/result\\_detail.jsp?protocolId=111393&studyId=C291C213-D82F-4C9C-A1AA-C8D75CEAAC31&compound=Meningococcal+Serogroups+A%2c+C%2c+W-135+and+Y-Tetanus+Toxoid+Conjugate+Vaccine](http://gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=111393&studyId=C291C213-D82F-4C9C-A1AA-C8D75CEAAC31&compound=Meningococcal+Serogroups+A%2c+C%2c+W-135+and+Y-Tetanus+Toxoid+Conjugate+Vaccine); 2012
38. 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. *PIDJ* 2011; 30: e41–e48
39. Østergaard 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: 161–168
40. Reyes MR, Dimaano E, Macalalad N, et al.: The investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) and the seasonal influenza virus vaccine are immunogenic and well-tolerated when co-administered in adults. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8(7), e-pub ahead of print
41. Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, et al.: Safety and Immunogenicity of a Novel Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine Given Concomitantly With Routine Vaccinations in Infants. *PIDJ* 2012; 31: 64–71
42. Khatami A, Peters A, Robinson H, et al.: Maintenance of Immune Response throughout Childhood following Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccination in Early Childhood. *Clin Vacc Immunol* 2011; 18: 2038–2042
43. 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: 657–663
44. Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, et al.: Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine* 2010; 28: 7865–7872
45. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P: Immunogenicity and Safety of a Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine and a Quadrivalent Meningococcal CRM197 Conjugate Vaccine against Serogroups A, C, W-135, and Y in Adults Who Are at Increased Risk for Occupational Exposure to Meningococcal Isolates. *Clin Vacc Immunol* 2011; 18: 483–486
46. MacNeil JR, Cohn AC, Zell ER, et al.: Early Estimate of the Effectiveness of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine. *PIDJ* 2011; 30: 451–455
47. Advisory Committee on Immunization Practices: Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011; 60: 72–76
48. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, et al.: Immunogenicity and Safety of 1 vs 2 Doses of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Youth Infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr* 2012 epub DOI 10.1016/j.jpeds.2012.04.005
49. Klein NP, Shepard J, Bedell L, Odrlijn T, Dull P: Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered concomitantly with measles, mumps, rubella, varicella vaccine in healthy toddlers. *Vaccine* 2012; 30: 3929–3936

Die an dieser Stelle normalerweise veröffentlichte „Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten“ für die 29. Woche, Stand 8.8.2012, wird auf der Internetseite des Robert Koch-Instituts als Anlage zum *Epidemiologischen Bulletin* 32/2012 veröffentlicht ([www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin > Jahrgang: 2012 > Ausgabe: 32).

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

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

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: [Seedatj@rki.de](mailto:Seedatj@rki.de)  
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)  
► Redaktionsassistentz: Sylvia Fehrmann  
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)

### Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH  
European Magazine Distribution  
Birkenstraße 67, 10559 Berlin  
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825  
E-Mail: [EpiBull@emd-germany.de](mailto:EpiBull@emd-germany.de)

### Das Epidemiologische Bulletin

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

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

### Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

### Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273