

Aktualisierung der Impfempfehlungen gegen Meningokokken: Einführung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs

August 2011

Der quadrivalente Konjugatimpfstoff MCV-ACWY (Menveo®) wurde kürzlich in der Schweiz von Swissmedic für die aktive Immunisierung gegen invasive Erkrankungen mit *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W135 und Y ab dem Alter von elf Jahren zugelassen. Um zu entscheiden, wie dieser neue Impfstoff in die Impfempfehlungen gegen Meningokokken aufgenommen werden soll, haben die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Daten zur Immunogenität und Verträglichkeit dieses Impfstoffs geprüft bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Epidemiologie auf nationaler und internationaler Ebene. Gestützt auf diese Abklärungen empfehlen die EKIF und das BAG, den neuen Impfstoff MCV-ACWY wie folgt zu verwenden: ab dem Alter von zwölf Monaten zum Schutz von Gruppen mit erhöhtem Risiko einer invasiven Meningokokkeninfektion, von Reisenden in Regionen mit Epidemierisiko und von Laborpersonal mit Meningokokkenexposition sowie zur Postexpositionsprophylaxe nach Kontakt mit einem Fall einer invasiven Meningokokkeninfektion der Serogruppe A, Y oder W135.

1. EINLEITUNG

Neben Pneumokokken sind Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) in der Schweiz die hauptsächlichsten Erreger von Meningitiden bei Kindern und Jugendlichen. Invasive Meningokokkenkrankungen (IME) und Todesfälle sind eher selten, zeichnen sich jedoch durch einen akuten, raschen und zuweilen fulminanten Verlauf aus. Das einzige natürliche Reservoir von Meningokokken ist der menschliche Nasen-Rachen-Raum. In der Regel sind 10 bis 20% der Bevölkerung asymptomatische Träger. Für die Prävention der IME, für den Schutz von Personen mit erhöhtem Risiko einer invasiven Infektion oder erhöhtem Expositionsrisiko sowie für das Management von IME-Ausbrüchen wurden in der Schweiz bisher Konjugatimpfstoffe gegen die Serogruppe C, quadrivalente Polysaccharidimpfstoffe (Serogruppen A, C, Y, W135) und die

Chemoprophylaxe eingesetzt [1–5]. Durch die Verfügbarkeit des quadrivalenten Konjugatimpfstoffs MCV-ACWY ändern sich die Impfempfehlungen.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 International

Meningokokken sind gramnegative Bakterien, deren Kapsel aus Polysacchariden besteht. Anhand der besonderen Eigenschaften der Polysaccharide werden 13 verschiedene Serogruppen definiert, von denen sechs (A, B, C, W135, Y und X) für praktisch alle IME verantwortlich sind, die weltweit auftreten. Die Verteilung und die Inzidenz der Serogruppen, die IME auslösen, sind von Land zu Land sehr unterschiedlich. In Afrika kann die Inzidenz bis zu 27,5 Fälle pro 100000 Einwohner betragen [6]. In den Industrieländern liegt die Inzidenz zwischen 0,2

und 4,7 Fällen pro 100000 Einwohner [7]. Die Serogruppe A verursacht hauptsächlich Epidemien in Afrika (Meningitisgürtel, afrikanische Länder südlich der Sahara) und ist auch für Epidemien in Asien verantwortlich. Die Serogruppe B, gegen die gegenwärtig ein noch nicht verfügbarer Impfstoff entwickelt wird, verursacht die meisten Fälle, die in Europa, Amerika und Australien gemeldet werden, gefolgt von der Serogruppe C. Allerdings hat sich die Serogruppe Y in der letzten Zeit in Amerika (den Vereinigten Staaten und Kanada) endemisch festgesetzt; in Europa treten weiterhin nur sporadisch Fälle auf, wobei in den letzten Jahren eine leicht steigende Tendenz zu verzeichnen war [8]. Die Serogruppe W135 hat kürzlich Epidemien in Saudi-Arabien (Pilgerfahrten nach Mekka) und in Afrika verursacht. Die Serogruppe X kommt in Afrika seit den 90er-Jahren vor.

2.2 Schweiz

Seit der letzten Spitze in den Jahren 1999–2000 (Abbildung 1) sind die Inzidenz und die absolute Zahl der IME-Fälle in der Schweiz ziemlich stabil, mit Schwankungen zwischen 0,7 und 1,2 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr (Tabelle 1). Werden die Zeiträume 2001–2005 und 2006–2010 betrachtet, ist die durchschnittliche Inzidenz in den letzten fünf Jahren in allen Altersgruppen tendenziell rückläufig (Tabelle 2), was wahrscheinlich auf periodische Schwankungen zurückzuführen ist (Abbildung 1). Am stärksten von IME betroffen sind die folgenden Altersgruppen: Säuglinge, Kinder unter 5 Jahren und Jugendliche von 15 bis 19 Jahren (Tabelle 2). In diesen Gruppen ist die Inzidenz 7- bis 23-mal höher als in der Altersgruppe, die am wenigsten betroffen ist (> 24 Jahre).

In den letzten zehn Jahren (2001–2010) verteilen sich die verschiedenen Serogruppen wie folgt: Mit durchschnittlich 52% beziehungsweise 36% der Fälle herrschten die Serogruppen B und C vor. Im gleichen Zeitraum verursachten die Serogruppen Y und W135, die für sporadische Fälle verantwortlich waren, im Durchschnitt 8% beziehungsweise

Abbildung 1
Gemeldete Fälle von invasiven Meningokokkenerkrankungen (IME) in der Schweiz 1988–2010 (Serogruppen hochgerechnet aufgrund bekannter Verteilung).

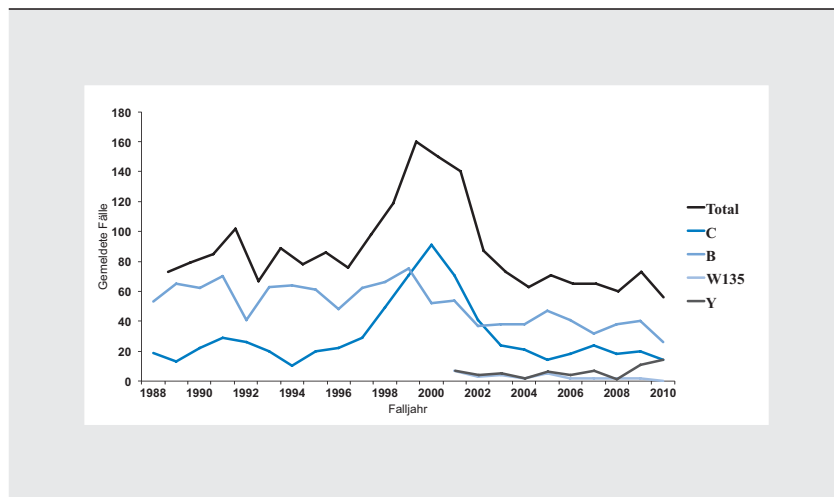


Tabelle 1
Invasive Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz 2001–2010: Inzidenz pro 100000 Einwohner (n = 756).

Jahr	Inzidenz	Fälle
2001	1,9	140
2002	1,2	87
2003	1,0	73
2004	0,9	63
2005	1,0	71
2006	0,9	65
2007	0,9	65
2008	0,8	60
2009	1,0	74
2010	0,7	58

Tabelle 2
Invasive Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz 2001–2010: altersspezifische Inzidenz pro 100000 Einwohner (n = 756).

Zeitraum	2001–2005		2006–2010	
	Inzidenz	Inzidenz	Inzidenz	Inzidenz
0 Jahre	11,4	9,1		
1–4 Jahre	4,6	3,6		
5–9 Jahre	1,1	0,5		
10–14 Jahre	1,5	1,2		
15–19 Jahre	4,3	2,8		
20–24 Jahre	1,6	1,5		
>24 Jahre	0,5	0,4		

hungsweise 4% der Fälle (Tabelle 3). Hingegen erhöhte sich im Zeitraum 2006–2010 der Anteil der in der Schweiz aufgetretenen Fälle, die auf die Serogruppe Y zurückzuführen waren, auf 12%. Diese Fälle traten vor allem bei jungen Erwachsenen auf (Tabelle 4). Momentan lässt sich noch nicht bestimmen, ob es sich dabei um eine zunehmende Tendenz oder um eine periodische Schwankung handelt.

3. IMPFSTOFFE

3.1 Polysaccharidimpfstoffe

Die quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffe gegen Meningokokken bestehen aus Kapselantigenen A, C, Y und W135 (Mencevax® ACWY, hier abgekürzt MPV-ACWY, der einzige in der Schweiz zugelassene

quadrivalente Polysaccharidimpfstoff). Die Wirksamkeit der Polysaccharidimpfstoffe hängt vom Alter ab: Bei Kindern unter 5 Jahren ist die Wirksamkeit geringer und bei Kindern unter 2 Jahren liegt sie praktisch bei null. Der Impfschutz hält 3 bis 5 Jahre an. Bei Kleinkindern ist innerhalb von 3 Jahren eine deutliche Abnahme des Antikörpertiters festzustellen, während sich bei Erwachsenen noch 10 Jahre nach der Impfung Antikörper nachweisen lassen [9, 10].

Im Weiteren weisen Polysaccharidimpfstoffe folgende Eigenschaften auf: (i) Sie lösen nur eine antikörpervermittelte Immunantwort aus, ohne die T-Zellen zu aktivieren, und erzeugen somit kein immunologisches Gedächtnis; (ii) sie können zu einer immunologischen Hyporeaktivität führen, was zur Folge hat,

dass eine erneute Impfung mit dem gleichen Impfstoff weniger wirksam ist als die vorhergehende (B-Zell-Depletion und tiefere Antikörpertiter). Dieses Phänomen wurde vor allem bei der Immunantwort auf die Serogruppe C und wiederholter Anwendung von nicht konjugierten Impfstoffen im Abstand von weniger als 3 Jahren beobachtet [11–13]; (iii) sie schützen vor IME, die durch Meningokokken der Serogruppen A, C, Y und W135 verursacht werden, verhindern aber nicht die Besiedelung des Nasen-Rachen-Raums mit diesen Serogruppen und damit deren potenzielle Übertragung auf andere Personen.

3.2 Konjugatimpfstoffe

Entsprechend dem Konjugatimpfstoff gegen *Haemophilus influenzae* Typ b können die Kapselantigene der Meningokokken an ein Protein gebunden werden. Dank diesem Trägerprotein erzeugen sie, auch bei Säuglingen, eine T-Zell-abhängige Immunantwort, welche den Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses ermöglicht. Dieses Gedächtnis kann bei einer späteren Exposition gegenüber den (konjugierten oder nicht konjugierten) bakteriellen Polysacchariden reaktiviert werden, ohne dass es zu einer immunologischen Hyporeaktivität kommt. Die immunologische Hyporeaktivität lässt sich demnach verhindern, wenn bei der Erstimpfung ein Konjugatimpfstoff verwendet wird, oder beheben, indem bei der Folgeimpfung ein konjugierter Impfstoff eingesetzt wird. Dabei ist ein Abstand von mindestens 4 bis 8 Wochen zwischen den Impfungen einzuhalten. Die Konjugatimpfstoffe verringern zudem auch den asymptomatischen Befall der oberen Atemwege und bieten so eine Schutzwirkung für das Umfeld [14, 15].

Seit 2001 sind in der Schweiz drei monovalente Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken C (MCV-C) zugelassen und unter den folgenden Handelsnamen erhältlich: Meningitec®, Menjugate® und NeisVac-C®. Sie sind gut verträglich, immunogen und wirksam, auch bei Kindern unter 2 Jahren. Sie können zeitgleich mit den anderen Impfungen verabreicht werden, die im schweizerischen Impfplan empfoh-

Tabelle 3
Invasive Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz 2001–2010: gemeldete Fälle nach Serogruppe und Erkrankungsjahr (nur Fälle mit bekannter Serogruppe berücksichtigt).

Falljahr	Serogruppe											
	X		B		C		W 135		Y		X,B,C,W,Y	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
2001	0	0%	52	39%	68	51%	7	5%	7	5%	134	100%
2002	1	1%	36	43%	40	48%	3	4%	4	5%	84	100%
2003	1	1%	35	52%	22	33%	4	6%	5	7%	67	100%
2004	0	0%	37	61%	20	33%	2	3%	2	3%	61	100%
2005	0	0%	41	66%	12	19%	4	6%	5	8%	62	100%
2006	0	0%	34	63%	15	28%	2	4%	3	6%	54	100%
2007	0	0%	27	49%	20	36%	2	4%	6	11%	55	100%
2008	0	0%	32	64%	15	30%	2	4%	1	2%	50	100%
2009	0	0%	35	56%	17	27%	2	3%	9	14%	63	100%
2010	0	0%	22	45%	13	27%	1	2%	13	27%	49	100%
total	2	0%	351	52%	242	36%	29	4%	55	8%	679	100%

Tabelle 4
Invasive Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz 2006–2010: gemeldete Fälle nach Serogruppe und Altersgruppen (nur Fälle mit bekannter Serogruppe berücksichtigt).

Altersklassen	Serogruppe											
	X		B		C		W 135		Y		X,B,C,W,Y	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
0 Jahre	0	0%	23	74%	5	16%	1	3%	2	6%	31	100%
1–4 Jahre	0	0%	30	75%	10	25%	0	0%	0	0%	40	100%
5–9 Jahre	0	0%	2	25%	6	75%	0	0%	0	0%	8	100%
10–14 Jahre	0	0%	12	57%	8	38%	0	0%	1	5%	21	100%
15–19 Jahre	0	0%	30	56%	20	37%	1	2%	3	6%	54	100%
20–24 Jahre	0	0%	16	55%	6	21%	0	0%	7	24%	29	100%
>24 Jahre	0	0%	37	42%	25	28%	7	8%	19	22%	88	100%
Total	0	0%	150	55%	80	30%	9	3%	32	12%	271	100%

len werden, müssen aber an einer anderen Stelle injiziert werden. Bei Kindern von 1 bis 4 Jahren beträgt ihre Wirksamkeit 83 bis 98%, bei 11- bis 18-Jährigen 93 bis 96% [16, 17]. Meningitec® und Menjugate® enthalten Oligosaccharide der Serogruppe C, die an das Protein CRM197, eine nicht toxische Mutante des Diphtherietoxins, konjugiert sind. NeisVac-C® (Baxter AG) enthält ein Polysaccharid der Serogruppe C, das an Tetanustoxoid gebunden ist. Als Adjuvantien werden Aluminiumphosphat (Meningitec®) oder Aluminiumhydroxid (Menjugate®, NeisVac-C®) eingesetzt. Die Impfstoffe enthalten 10 µg Oligosaccharid der Serogruppe C pro Dosis, ohne Zugabe von Thiomersal.

3.2.1 Neuer quadrivalenter Konjugatimpfstoff MCV-ACWY (Menveo®)

Seit August 2011 ist in der Schweiz ein neuer Konjugatimpfstoff, MCV-ACWY, im Handel erhältlich. Er enthält Oligosaccharide der Serogruppen A, C, Y und W135: Die vier Oligosaccharide sind individuell an das Protein CRM197 (nicht toxische Mutante des Diphtherietoxins) ge-

bunden. Dieser neue Impfstoff enthält weder Adjuvantien noch Thiomersal. Jede Dosis besteht aus 10 µg Oligosaccharid der Serogruppe A und je 5 µg Oligosaccharid der Serogruppen C, Y und W135 [18].

Die Immunogenität und Verträglichkeit von MCV-ACWY wurden in allen Altersgruppen bis 55 Jahre untersucht und mit jenen verglichen, die mit zwei tetravalenten Impfstoffen erzielt wurden, einem nicht konjugierten (Menomune®) und einem konjugierten (Menactra®) (beide sind in der Schweiz nicht zugelassen). Menactra® ist ein quadrivalenter Impfstoff, der Antigene der Serogruppen A, C, Y und W135 enthält; die Antigene sind an Diphtherietoxoid konjugiert, das durch Formaldehyd entgiftet wird. Die Immunantwort der (konjugierten und nicht konjugierten) Meningokokkenimpfstoffe wird anhand der bakteriziden Aktivität im Serum bei Vorliegen von humanem Komplement beurteilt, die durch die Antikörpertiter (GMT) und den Anteil der geimpften Personen mit einem hSBA-Titer $\geq 1:8$ ausgedrückt werden [19]. Diese Korrelate für den

Impfschutz wurden einen Monat nach Verabreichung einer Dosis MCV-ACWY bei rund 3500 Jugendlichen (11–18 Jahre) und 2600 Erwachsenen (19–55 Jahre) gemessen. Die Immunantwort war zufriedenstellend und mit jener vergleichbar, die mit Menactra® und Menomune® für die vier Serogruppen erzielt wurde: Der Anteil der Personen mit einem hSBA-Titer $\geq 1:8$ betrug 73 bis 98% bei den Jugendlichen und 66 bis 99% bei den Erwachsenen [20–23]. Auch die Immunogenitätsdaten bei den 2- bis 10-jährigen Kindern (rund 2900 Impfungen) nach einer Dosis Menveo® weisen auf eine zufriedenstellende Immunantwort für die vier Serogruppen hin, mit einem Anteil zwischen 64% und 92% (im Vergleich mit Menactra® zeigt nur die Serogruppe A eine leichte Unterlegenheit) [24].

In den Immunogenitätsstudien bei Säuglingen (rund 1500 Geimpfte) wurden die folgenden Impfschemas verwendet: Verabreichung von MCV-ACWY mit 2, 3 und 4 Monaten, 2, 4 und 6 Monaten oder 2 und 4 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe, der mit 2 und 4 Mona-

ten MCV-C verabreicht wurde; alle Probanden erhielten im Alter von 12 Monaten eine Dosis MCV-ACWY. Nach dieser letzten Impfung mit MCV-ACWY wurden für die Serogruppen C, W135 und Y bei mindestens 95% der Säuglinge und für die Serogruppe A bei mindestens 84% schützende Antikörpertiter erreicht. Beim Vergleich von Säuglingen, die 2 oder 3 Dosen MCV-ACWY oder MCV-C erhalten hatten, wurde ein höherer Antikörpertiter für die Serogruppe C nach der Verabreichung von MCV-C im Vergleich zu MCV-ACWY bzw. nach 3 anstelle von 2 Dosen MCV-ACWY festgestellt. In beiden Situationen wurde der Unterschied als nicht signifikant eingestuft [25, 26]. Es liegen keine Studien vor, in denen die Immunantwort gegen die Serogruppe C bei Jugendlichen und Erwachsenen mit MCV-C im Vergleich zu MCV-ACWY untersucht wurde.

Die zeitgleiche Verabreichung von MCV-ACWY und anderen Impfstoffen wurde bei Säuglingen sowie bei 11- bis 18-Jährigen getestet; für 2- bis 10-Jährige Kinder liegen noch keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung vor. Bei den Säuglingen führten die gleichzeitig verabreichten Antigene (Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis und Haemophilus influenzae) mit und ohne MCV-ACWY zu einer vergleichbaren Immunogenität. Die spezifische Antwort auf die Pertussis-Antigene war nach der gleichzeitigen Verabreichung mit MCV-ACWY leicht herabgesetzt [26–28]. Da für Pertussis kein serologisches Schutzkorrelat besteht, ist die klinische Bedeutung dieser Verminderung der Antikörpertiter unklar. Bei den Jugendlichen wurde auch die gleichzeitige Verabreichung von MCV-ACWY und des HPV-Impfstoffs untersucht, ohne dass eine Verringerung der Immunantwort festgestellt wurde [28].

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange der Impfstoff MCV-ACWY Schutz bietet. Bei den Jugendlichen sind die ein Jahr nach der Impfung gemessenen bakteriziden Antikörpertiter für die Serogruppen C, Y und W höher als jene, die nach Verabreichung des nicht konjugierten Impfstoffs gemessen wurden, und für die Serogruppe A ähnlich [21].

In keiner der Studien mit MCV-ACWY und den Kontrollimpfstoffen

traten schwere Nebenwirkungen auf. Bei allen drei Impfstoffen (Menveo®, Menactra®, Menomune®) wurden häufig lokale und systemische Entzündungsreaktionen beobachtet, die jedoch meist leicht und nur selten schwer waren. Das Verträglichkeitsprofil von MCV-ACWY ist somit mit jenem der Kontrollimpfstoffe vergleichbar. Am häufigsten wurden bei MCV-ACWY (bei mehr als einem von zehn Patienten) die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: Kopfschmerzen, Übelkeit, Unwohlsein und Schmerzen, Rötung, Verhärtung und Juckreiz an der Einstichstelle.

Wie alle Impfstoffe darf MCV-ACWY nicht bei Personen angewandt werden, bei denen möglicherweise eine Überempfindlichkeit (Allergie) auf den Wirkstoff oder einen der anderen Bestandteile besteht, einschliesslich des Diphtherietoxoids. Der Impfstoff darf nicht an Personen verabreicht werden, bei denen zuvor eine lebensbedrohliche Reaktion auf einen Impfstoff mit ähnlichen Inhaltsstoffen aufgetreten ist. Besteht hohes Fieber und/oder eine akute Erkrankung, sollte die Impfung verschoben werden.

4. IMPFEMPFEHLUNG

4.1 Ergänzende Impfung von Kleinkindern und Jugendlichen gegen invasive Infektionen mit Meningokokken der Gruppe C

Aufgrund der Epidemiologie in der Schweiz bleibt die Empfehlung für die ergänzende Impfung mit den monovalenten Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken der Serogruppe C (MCV-C), die seit 2005 empfohlen und seit 2006 von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen wird, unverändert bestehen. Sie richtet sich an Kleinkinder und Jugendliche, deren Eltern einen optimalen Impfschutz gegen Meningokokken der Serogruppe C als wichtig erachten, und ergänzt die empfohlenen Basisimpfungen nach dem folgenden Impfschema:

- 12–15 Monate: MCV-C 1x
- 11–15 Jahre: MCV-C 1x

Die zeitgleiche Verabreichung der anderen Impfstoffe, die im Impfplan für die entsprechende Altersgruppe

vorgesehen sind, ist möglich, muss aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Die erste Impfung mit MCV-C kann bis zum vollendeten 5. Lebensjahr, die zweite bis zum vollendeten 20. Lebensjahr nachgeholt werden.

4.2 Gruppen mit erhöhtem Risiko einer invasiven Meningokokkeninfektion

Bei Personen mit Immunstörungen (Defizit der Terminalfaktoren des Komplementsystems oder Defekt bei der alternativen Komplementaktivierung, Mangel an mannosebindendem Lektin, funktionelle oder anatomische Asplenie, ausbleibende Immunantwort auf Polysaccharide) ist das IME-Risiko erhöht. Diese Gruppe sollte daher einen maximalen und dauerhaften Schutz erhalten, der sich auf alle Meningokokken-Serogruppen erstreckt, gegen die eine Impfung verfügbar ist. Zugleich sollte eine mögliche immunologische Hyporeaktivität verhindert werden.

MCV-ACWY (Menveo®) ist zurzeit in der Schweiz erst ab dem Alter von 11 Jahren zugelassen. Allerdings führt der Nutzen durch den Aufbau eines Immungedächtnisses durch die Impfung mit einem Konjugatimpfstoff für Personen mit erhöhtem Risiko sowie die Daten zur Impfsicherheit, die zu den MCV-C-Impfstoffen vorliegen, zu der Empfehlung, Menveo® ab dem Alter von 12 Monaten zu verwenden, obwohl das Produkt von Swissmedic erst ab dem Alter von 11 Jahren zugelassen ist (siehe Kapitel 5). Daher wird empfohlen, den quadrivalenten Konjugatimpfstoff MCV-ACWY für die Primovakzination von Personen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Infektion so früh als möglich wie folgt anzuwenden: ab dem Alter von 12 Monaten zwei Dosen MCV-ACWY (Menveo®) im Abstand von 4–8 Wochen.

Die Verabreichung von zwei Dosen Konjugatimpfstoff bei Personen mit erhöhtem Risiko einer invasiven Infektion wird empfohlen, um die Seroprotektion und den Antikörpertiter zu erhöhen, da bei diesen Menschen die Immunantwort im Vergleich zu Gesunden schwächer ausfällt (Asplenie) oder diese für einen ausreichenden Schutz einen höheren Antikörpertiter benötigen

(Defizit des Komplementsystems) [29–31].

Für die anschliessenden Auffrischimpfungen im Abstand von 5 Jahren wird der (nicht konjugierte) quadrivalente Polysaccharidimpfstoff MPV-ACWY (Mencevax®) empfohlen. Ist das immunologische Gedächtnis einmal durch einen Konjugatimpfstoff aufgebaut, weist zurzeit nichts darauf hin, dass die Konjugatimpfstoffe bezüglich der Wirksamkeit oder der Schutzdauer der Auffrischimpfungen einen Vorteil gegenüber den Polysaccharidimpfstoffen bieten würden.

Für Säuglinge von 2 bis 11 Monaten liegen zurzeit noch nicht genügend Daten vor. Deshalb ist bei ihnen die Erstimpfung unverändert mit 3 Dosen MCV-C frühestens ab dem Alter von 2 Monaten vorzunehmen. Hingegen sind die ersten Auffrischimpfungen ab 12 Monaten mit dem quadrivalenten Konjugatimpfstoff MCV-ACWY durchzuführen, d. h. 2 Dosen im Abstand von 4 bis 8 Wochen. Wie bei den anderen Altersgruppen wird für die anschliessenden Auffrischimpfungen im Abstand von 5 Jahren der quadrivalente Polysaccharidimpfstoff MPV-ACWY empfohlen.

Die übrigen Impfstoffe, die im Impfplan empfohlen werden, können auch bei der Altersgruppe der 2- bis 11-Jährigen jeweils gleichzeitig verabreicht werden, müssen aber an einer anderen Stelle injiziert werden. Zwar liegen für Kinder in diesem Alter keine spezifischen Daten vor, jedoch kann aufgrund der Daten, die für ähnliche Impfstoffe verfügbar sind, die zeitgleiche Verabreichung anderer Impfstoffe auch für diese Altersgruppe in Betracht gezogen werden.

4.3 Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko

Beim Personal von Analyse- und Forschungslabors mit *N.-meningitidis*-Kontakt während der Arbeit besteht ein erhöhtes Expositionsrisiko. Diese Personen sollten einen dauerhaften Schutz erhalten, der sich auf alle Meningokokken-Serogruppen erstreckt, gegen die eine Impfung verfügbar ist. Zugleich sollte eine mögliche immunologische Hyporeaktivität verhindert werden. Im Gegensatz zu der Gruppe mit erhöhtem Risiko einer

IME (siehe 4.2) kann beim Laborpersonal von einer guten Immunantwort ausgegangen werden.

Die Empfehlung für Laborpersonal mit erhöhtem Expositionsrisiko besteht daher aus der Primovakzination mit einer einzigen Dosis MCV-ACWY (Menveo®) und anschliessende Auffrischimpfungen mit MPV-ACWY alle 5 Jahre, falls das Risiko weiterhin besteht. Denn ist das immunologische Gedächtnis einmal durch einen Konjugatimpfstoff aufgebaut, weist zurzeit nichts darauf hin, dass die Konjugatimpfstoffe bezüglich der Wirksamkeit oder der Schutzdauer der Auffrischimpfungen einen Vorteil gegenüber den Polysaccharidimpfstoffen bieten würden.

Laborpersonal, das mit MPV-ACWY vor mehr als 5 Jahren geimpft worden ist, sollte ebenfalls 1 Dosis von MCV-ACWY (Menveo®) als nächste Auffrischimpfung erhalten. Weitere Auffrischimpfungen sind wieder mit MPV-ACWY (Mencevax®) alle 5 Jahre durchzuführen.

Für Rekruten hingegen gilt vorläufig weiterhin die spezifische Impfempfehlung gegen Meningokokken C mit einer Einzeldosis des monovalenten Konjugatimpfstoffs (MCV-C) ohne Auffrischimpfungen. Entsprechend der epidemiologischen Entwicklung muss diese Empfehlung allenfalls angepasst werden.

4.4 Postexpositionelle Impfung

Für die Postexpositionsprophylaxe bei Personen, die Kontakt zu einem bestätigten oder wahrscheinlichen IME-Fall hatten, bestehen spezifische Empfehlungen [2]. Kontaktpersonen eines wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Falls einer Menin-

gokokkeninfektion sollen entsprechend den bisherigen Empfehlungen und dem Alter der exponierten Person mit einem Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken C oder einem quadrivalenten Konjugatimpfstoff geimpft werden:

- 2–11 Monate: MCV-C,
- ≥ 12 Monate: MCV-C nach einer Exposition mit Meningokokken der Serogruppe C, MCV-ACWY nach einer Exposition mit der Serogruppe W135, A oder Y.

Falls die Resultate der Serotypenbestimmung nicht rechtzeitig verfügbar sind und die Situation es erfordert, wird empfohlen, den betroffenen Personen die Impfung umgehend anzubieten. Der Impfstoff wird in diesem Fall anhand der spezifischen epidemiologischen und klinischen Umstände des Indexfalls gewählt (zum Beispiel Herkunft und Altersgruppe des Indexfalls).

Die postexpositionelle Impfung mit einem Polysaccharidimpfstoff ist nie zu empfehlen, da der Schleimhautschutz (und damit die Verhinderung einer weiteren Übertragung) deutlich geringer ist.

4.5 Impfeempfehlungen für Reisende

Für Personen, die sich in ein Endemiegebiet begeben, vor allem in den Meningitisgürtel in den afrikanischen Ländern südlich der Sahara, und die dort engen und längeren Kontakt mit der lokalen Bevölkerung haben, wird für die Primovakzination (ab dem Alter von 12 Monaten) eine Dosis des quadrivalenten Konjugatimpfstoffs MCV-ACWY empfohlen. Solange das Expositi-

Tabelle 5
Impfschema für Personen mit erhöhtem Risiko einer invasiven Meningokokkeninfektion

Alter (Monate)	Primovakzination MCV-C oder MCV-ACWY		Auffrischimpfung MCV-ACWY		Auffrischimpfung MPV-ACWY	
	Dosen	Abstand (Wochen)	Dosen	Alter (Monate)	Dosen	Abstand (Jahre)
2–11	3x MCV-C	4	2	12 ¹⁾	1	5 ²⁾
≥ 12	2x MCV-ACWY	4–8	–	–	1	5 ²⁾

¹⁾ Erste Dosis MCV-ACWY ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzte Dosis MCV-C. Zweite Dosis MCV-ACWY 4–8 Wochen nach der ersten Dosis MCV-ACWY.

²⁾ Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit dem nicht konjugierten Polysaccharidimpfstoff, falls das Risiko weiterhin besteht.

onsrisiko weiterbesteht, sollte anschliessend alle 5 Jahre eine Auffrischimpfung mit dem quadrivalenten Polysaccharidimpfstoff MPV-ACWY vorgenommen werden.

Personen, die bereits mit MPV-ACWY geimpft wurden, soll vor weiteren Auffrischimpfungen mit MPV-ACWY zunächst eine Dosis MCV-ACWY verabreicht werden. Die Impfung sollte spätestens 10 Tage vor der Abreise erfolgen.

- 2–11 Monate: MCV-C (nach dem Schema in Tabelle 5)
- ≥ 12 Monate: 1 Dosis MCV-ACWY, danach bei weiterbestehendem Expositionsrisiko alle 5 Jahre eine Dosis MPV-ACWY^{1,2}

¹ Die saudiarabischen Behörden verlangen für Mekka-Pilger (Hadschis) alle 3 Jahre eine Auffrischimpfung.

² Als Primovakzination kann ab 2 Jahren aus Kostengründen MPV-ACWY in Erwägung gezogen werden. Die erste Auffrischimpfung sollte jedoch mit dem quadrivalenten Konjugatimpfstoff (MCV-ACWY) erfolgen, falls das Expositionsrisiko weiterhin besteht.

5. Zulassung und «off-label»-Anwendung von MCV-ACWY (Menveo®)

Der Impfstoff MCV-ACWY wurde 2010 von der FDA (Food and Drug Administration) und der EMA (European Medicines Agency) zur aktiven Immunisierung von Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen. Im Januar 2011 hat die FDA ihre Zulassung des Impfstoffs bis zum Alter von 2 Jahren ausgedehnt [32, 33]. Das Dossier für die Zulassung des Impfstoffs für Säuglinge und Kinder im Alter von 2 bis 23 Monaten wird der FDA, der EMA und Swissmedic nächstens eingereicht. Für Kinder mit erhöhtem IME-Risiko empfehlen das britische Department of Health den Impfstoff MCV-ACWY «off-label» bereits ab dem Alter von 3 Monaten [34] und Frankreichs Haut conseil de la santé publique zusammen mit Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) ab dem Alter von 2 Jahren anzuwenden [35, 36].

Es liegen bereits zahlreiche Daten (aus klinischen Studien und Studien nach der Markteinführung) zur Verwendung von Konjugatimpfstoffen in der Altersgruppe von 2 Monaten

bis 11 Jahren vor. Insbesondere werden seit rund zehn Jahren Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppe C ab dem Alter von 6 Wochen verabreicht. Die Zusammensetzung und der Wirkmechanismus des quadrivalenten Konjugatimpfstoffs (MCV-ACWY) sind ähnlich wie bei den monovalenten Konjugatimpfstoffen (MCV-C). Im Übrigen bietet die Konjugation der vier Polysaccharide an ein Protein den Vorteil, dass bei Kleinkindern, die einer Gruppe mit erhöhtem Risiko einer invasiven Meningokokkeninfektion angehören, ab der Primovakzination nicht nur ein guter Schutz erzeugt, sondern auch ein immunologisches Gedächtnis aufgebaut wird.

Nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Analyse empfehlen EKIF und BAG die Impfung mit dem quadrivalenten Konjugatimpfstoff MCV-ACWY für Personen mit erhöhtem Risiko einer invasiven Meningokokkeninfektion oder mit erhöhtem Expositionsrisiko (Beruf, Reise in ein Epidemiegebiet) ab dem Alter von 12 Monaten. Die Empfehlung für diese «off-label»-Anwendung beruht auf dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

6. KOSTENÜBERNAHME

In Bezug auf die Personen, die einer Gruppe mit erhöhtem Risiko einer invasiven Infektion angehören, wurde ein Dossier eingereicht, mit dem die Übernahme der Kosten durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung beantragt wird. Dieses Dossier wird zurzeit geprüft.

Reiseimpfungen fallen nicht unter die obligatorische Krankenversicherung. Die Kosten für die Impfung von Personen, bei denen im beruflichen Umfeld ein Expositionsrisiko besteht, werden vom Arbeitgeber übernommen. ■

Bundesamt für Gesundheit
Eidgenössische Kommission
für Impffragen

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Impfprogramme und
Bekämpfungsmassnahmen
Telefon 031 323 87 06

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit. Meningokokkeninfektionen: Impfschema für Personen mit Risikofaktoren. Bull BAG 2002; Nr. 50: 884-885.
2. Bundesamt für Gesundheit. Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen. Bull BAG 2001; Nr. 46: 893-901.
3. Bundesamt für Gesundheit. Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C. Bull BAG 2005; Nr. 45: 815-816.
4. Bundesamt für Gesundheit. Ergänzende Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken der Gruppe C: Kostenübernahme durch obligatorische Grundversicherung. Bull BAG 2006; Nr. 40: 792-794.
5. Bundesamt für Gesundheit. Richtlinien und Empfehlungen: Schweizerischer Impfplan 2011. BAG 2011.
6. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 27 (Suppl.2), B51-B63 (2009)
7. EU-IBIS. Invasive Neisseria meningitidis in Europe 2006 (2007). <http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibus/reports.htm>
8. Hedberg ST, Törös B, Fredlund H, Olcén P, Mölling P. Genetic characterization of the Emerging invasive Neisseria meningitidis Serogruppe Y in Sweden, 2000 to 2010. Eurosurveillance 2011; 16 (23): 8-14. www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19885
9. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. NEJM 2001; 344: 1378-1388
10. De Wals P, De Serres G, Niyosenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. JAMA 2001; 285: 177-181
11. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, et al. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. J Infect Dis 1998; 178: 870-874
12. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunological hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. J Infect Dis 2000 (181): 761-764
13. Bröcker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: Hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of conjugate vaccine or polysaccharide vaccine. Travel Med Infect Dis 2010 (8): 47-50
14. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. Expert Rev. Vaccines 2009 8 (7): 851-861
15. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, et al. Impact of meningococcal

- serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 2008; 197 (7): 737-743
16. MacLennan JM, Shackelely F, Heath PT, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal C vaccine. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283 (21): 2795-2801
 17. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001 (357): 195-196.
 18. Bréker M, Dull PM, Rappuoli R, et al. Chemistry of a new investigational quadrivalent conjugate vaccine that is immunogenic at all ages. *Vaccine* 2009; 27: 5574-80.
 19. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 (Suppl. 2): B112-B116.
 20. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (1): e1-e10
 21. Jackson LA, Jacobson RMM, et al. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatric Infect Dis J* 2009; 28 (2): 86-91
 22. Reisinger KS, Baxter R, Block SL, et al. Quadrivalent meningococcal vaccination in adults: Phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clin Diagn Lab Immunol* 2009; 16 (12): 1810-1815.
 23. Stamboulian D, Lopardo G, Lopey P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (10), e868-e875
 24. Black S, Klein NP, Shah J, et al. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010; 28: 657-663.
 25. 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (3): 259-267
 26. Snape DM, Perrett KP, Ford KJ, John MT, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants, a randomized controlled study. *JAMA* 2008; 299 (2): 173-184.
 27. Gasparini R, Conversano M, Bona G, et al. Randomised trial on 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 Diagn Lab Immunol* 2010; 17(4): 537-544.
 28. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine* 2010; 28(18): 3171-3179
 29. Platonov AE, Vershinina IV, Kuijper EJ, Borrow R, Käyhty H. Long term effects of vaccination of patients deficient in a complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 4437-47.
 30. Fijen CA, Kuijper RJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 362-9.
 31. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72: 332-7.
 32. CDC. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011; 60: 72-6.
 33. FDA. Menveo authorisation January 2011. www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm
 34. UK Department of Health. The Green Book. Chapter 22: Meningococcal, updated 8 April 2011. www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_125942.pdf
 35. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®. Séance du 25 juin 2010. www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf
 36. Afssaps. Vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque. www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Vaccination-des-enfants-de-2-a-11-ans-presentant-des-facteurs-de-risque-d-infections-invasives-a-meningocoque.