



Epidemiologisches Bulletin

14. September 2015 / Nr. 37

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Wissenschaftliche Begründung

Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen

DOI 10.17886/EPIBULL-2015-008

In der Sitzung vom 26. Juni 2015 hat die STIKO eine Empfehlung zur Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen beschlossen. Die Empfehlung wurde im *Epid. Bull.* 34/2015 im August 2015 veröffentlicht. In diesem Dokument wird die der Entscheidung zugrundeliegende Evidenz sowie die Bewertung ihrer Qualität im Detail dargestellt. Eingangs findet sich zur schnellen Orientierung eine kurze Synopse. Die vorliegende wissenschaftliche Begründung zur Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung wird auch in der November-Ausgabe 11/2015 des *Bundesgesundheitsblattes* in englischer Sprache erscheinen.

Zusammenfassende Einschätzung

Seit Dezember 2013 steht zusätzlich zu den seit längerem vertriebenen kapselpolysaccharidbasierten Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y (MenACWY) auch ein auf Oberflächenproteinen basierender Impfstoff gegen die Serogruppe B zur Verfügung (Bexsero[®]; in Zulassungsstudien 4CMenB genannt).

Nach Bewertung der verfügbaren Evidenz empfiehlt die STIKO bestimmten Personengruppen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Meningokokken-Erkrankung eine MenB-Impfung nach individueller Risikoabschätzung. Gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere bei Komplement-/Properdindefizienz, Eculizumab-Therapie (monoklonaler Antikörper gegen die terminale Komplementkomponente C5), Hypogammaglobulinämie sowie anatomischer oder funktioneller Asplenie sollen zusätzlich zu einer Impfung mit einem MenACWY-Konjugatimpfstoff mit einem MenB-Impfstoff geimpft werden (s. aktuelle STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2015). Ebenso sollen Personen mit Haushaltskontakt oder engem, haushaltsähnlichem Kontakt zu einem Patienten mit einer invasiven Meningokokken-Infektion (IME) eine postexpositionelle Impfung erhalten, und zwar nicht nur dann, wenn die Infektion des Indexpatienten durch die Serogruppen A, C, W oder Y, sondern auch wenn sie durch die Serogruppe B verursacht wurde. Schließlich soll gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko der Bildung eines *N. meningitidis*-Aerosols) zusätzlich zur Impfung mit einem MenACWY-Konjugatimpfstoff eine MenB-Impfung erhalten.

Derzeit liegt die Inzidenz von IME in Deutschland auf dem tiefsten Niveau seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001, mit einer Gesamtinzidenz von 0,44 Erkrankungen (Erkr.)/100.000 Einwohner (Einw.) im Zeitraum 2010–2013. Dies entspricht jährlich 250 MenB-, 78 MenC- und 35 Fällen anderer Serogruppen. Der Anteil von IME, die durch erhöhtes Risiko aufgrund von Grundkrankheiten bzw.

Ausgabe

37/2015

Ständige Impfkommission
(STIKO) am RKI

Wissenschaftliche Begründung für
die Aktualisierung der
Meningokokken-Impfempfehlung



durch engen Kontakt zu Erkrankten erklärt werden, ist weitgehend unbekannt. Epidemiologisch verknüpfte Häufungen von IME, ausgelöst durch denselben Meningokokken-Stamm, sind selten (< 2 % aller Fälle). Meist sind nur wenige Personen betroffen, die häufig in einem Haushalt zusammenleben.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Bexsero[®] gegen klinische Endpunkte vor. Zur Bewertung von Daten zur Immunogenität wurde ein orientierender Review der verfügbaren Zulassungsstudien durchgeführt. Basierend auf den nach der Impfung gemessenen bakteriziden Antikörpern (hSBA) gegen die vier im Impfstoff enthaltenen Antigene sprechen die Ergebnisse für eine sehr gute Wirksamkeit gegen Infektionen mit für die induzierten Antikörper suszeptiblen Stämmen unmittelbar nach der Impfung bei Säuglingen (4 Impfstoffdosen) und Kleinkindern (2 bis 3 Impfstoffdosen), mit einer deutlichen Abnahme der hSBA nach einem Jahr. Ebenfalls wurde eine sehr gute Immunogenität nach 2 Impfstoffdosen bei Jugendlichen beobachtet mit einer stabileren Persistenz von schützenden hSBA 18–24 Monate nach Impfung, wobei die GMT-Werte (geometrisches Mittel der Titer) in diesem Zeitraum um eine Titerstufe abnahmen (s. Anhang 1 unter www.rki.de > Infektionsschutz > *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 37 > Anhang). Es stehen keine Daten zur Immunogenität bei Personen mit chronischen Krankheiten oder Immundefekten/-suppression zur Verfügung. Auf der Basis von Daten zu Immunantworten auf andere Impfstoffe dürfte die Effektivität und Schutzdauer bei Personen mit Immundefekten/-suppression geringer ausfallen als bei Gesunden. Die 4CMenB-Impfung (Bexsero[®]) wird nicht alle Infektionen mit MenB-Stämmen verhindern können, da nur 82 % der in 2007–2008 in Deutschland zirkulierenden Meningokokken-Stämme mindestens eines der Impfantigene exprimiert.

Reaktogenität und Sicherheit des 4CMenB-Impfstoffs wurden nach der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO detailliert bewertet (s. Anhang 2 unter www.rki.de > Infektionsschutz > *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 37 > Anhang). Zusammenfassend hatten die für die Bewertung identifizierten randomisierten Studien entscheidende methodische Schwächen, die zu einer Herabstufung des Evidenzniveaus nach den Vorgaben von GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) auf „niedrig“ oder „sehr niedrig“ geführt haben. Sehr seltene, potenziell gefährliche Nebenwirkungen konnten bei der eingeschlossenen Fallzahl nicht bewertet werden. Bei Säuglingen zeigten die verfügbaren Daten vor allem ein signifikant erhöhtes Risiko für fieberhafte Reaktionen, insbesondere, wenn 4CMenB simultan mit den Routineimpfungen Infanrix hexa[®] und Prevenar 7[®] verabreicht wurde (> 70 %, im Vergleich zu 40 % nach Gabe der Routineimpfungen ohne 4CMenB alleine). Ebenfalls zeigte sich bei Säuglingen ein ca. 4- bis 5-fach erhöhtes Risiko für schwere lokale Schmerzen nach 4CMenB (bei 13–29 % der Geimpften). Bei Jugendlichen, nicht aber bei Erwachsenen, zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Fieber nach der

4CMenB-Impfung (3,7 %) im Vergleich zu Placebo (1,6 %). Schwere lokale Schmerzen und Kopfschmerzen traten bei Jugendlichen und Erwachsenen ebenfalls signifikant häufiger nach der 4CMenB-Impfung auf. Bislang verfügbare Daten aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen des Impfstoffs zeigen ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie die Daten der Zulassungsstudien.

Die Ergebnisse orientierender Literaturrecherchen zeigten ein stark erhöhtes Risiko für IME bei Personen mit Komplementdefekten (insbesondere terminale Defekte und Properdindefizienz), jedoch ein nur leicht erhöhtes absolutes Erkrankungsrisiko für Personen mit Asplenie und ein nur geringfügig erhöhtes Risiko bei anderen Immundefekten (s. Tab. 1a und b). Beruhend auf diesen Schätzungen sowie der geschätzten Impfeffektivität konnte abgeleitet werden, dass eine vergleichsweise geringe Zahl von Personen mit Komplementdefekten (49–98) im Vergleich zu Asplenikern (ca. 19.000) gegen MenB geimpft werden müsste, um eine IME im Jahr nach der Impfung zu verhindern. Für Personen mit anderen Immundefekten lag diese Zahl noch höher als bei Asplenikern (s. Tab. 1a und b). In Anbetracht der Schwere der Krankheit und der immunologischen Plausibilität eines erhöhten Risikos bei den bisher genannten Indikationsgruppen für eine ACWY-Impfung hält die STIKO die Empfehlung einer Impfung dieser Gruppen auch gegen MenB trotz des teilweise nur geringen Erkrankungsrisikos nach individueller Risikoabschätzung für geboten.

Haushaltskontakte von Personen mit einer IME haben trotz einer postexpositionellen Chemoprophylaxe im Jahr nach dem Kontakt ein um ca. 100-fach erhöhtes Risiko, selbst eine IME zu erleiden,¹ weshalb bislang für diese Personengruppe eine Impfung mit einem MenACWY-Konjugatimpfstoff empfohlen war, wenn die Erkrankung des Indexfalls durch diese Serogruppen verursacht war.² Trotz der unten aufgeführten Gründe für eine voraussichtlich geringere Impfeffektivität des 4CMenB-Impfstoffs hält die STIKO eine Impfung von Haushaltskontakten eines an MenB erkrankten Indexfalls für geboten, auch weil bei diesen meist blutsverwandten Personen möglicherweise eine genetische Prädisposition für IME vorliegen könnte. Entscheidend für einen frühzeitigen Schutz ist eine schnelle Serogruppenbestimmung und zeitnahe Impfung, da ca. 70 % der späten Sekundärfälle bereits in den ersten 3 Monaten nach der Krankheit des Indexfalls auftreten.

Laborpersonal, das ein Risiko hat, *Neisseria-meningitidis*-haltigen Aerosolen ausgesetzt zu sein, sollte ebenfalls zusätzlich zur MenACWY-Impfung eine MenB-Impfung erhalten, da es im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für IME hat.^{3,4} Auch wenn derartige Fälle durch entsprechende Sicherheitsvorkehrung (Sicherheitswerkbank Klasse II; Atemschutz bei Aerosolbildung) vermeidbar sind, können menschliche Fehler oder Laborunfälle nie gänzlich vermieden werden.

Nicht speziell behandelt wurde der mögliche Einsatz eines Meningokokken-B-Impfstoffs bei gehäuftem Auftreten oder Ausbrüchen von Meningokokken-B-Erkrankungen, da in diesen Fällen so vorgegangen werden soll wie für alle Meningokokken-Erkrankungen bereits in den Vorjahren erläutert (s. Seite 334 der aktuellen STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2015).

Für die MenB-Surveillance und für die Evaluation der hier vorliegenden Impfpflichtung ist es entscheidend, dass isolierte Meningokokken-Stämme von Erkrankten für die weitere Charakterisierung an das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi) geschickt werden. Insbesondere kann nur am NRZMHi festgestellt werden, ob eine vorliegende IME durch einen MenB-Stamm verursacht wurde, der durch den 4CMenB-Impfstoff hätte abgedeckt werden können oder nicht. Damit lassen sich Impfdurchbrüche detektieren und die Wirksamkeit von 4CMenB beschreiben. Im Rahmen der Meldungen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) wird nicht erhoben, ob bei der erkrankten Person ein erhöhtes Risiko aufgrund einer von der STIKO genannten Grundkrankheiten/Immundefekte vorliegt oder ob sich die Person im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit in einem Labor infiziert hat. Daher lässt sich die MenB-Impfpflichtung für Indikationsgruppen auf der Basis der Routine-Melddaten nicht systematisch evaluieren.

Schließlich unterliegt der Impfstoff Bexsero[®] laut Fachinformation⁵ einer zusätzlichen Überwachung. Diese beinhaltet Auflagen, welche die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in ihrem Beurteilungsbericht⁶ aufführt und dabei u. a. Studien zur Sicherheit, klinischen Effektivität sowie Immunogenität bei Personen mit Komplementdefekten fordert. Angehörige von Gesundheitsberufen in Deutschland sind in der Fachinformation aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung durch Bexsero[®] an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden. Nach § 6 Abs. 1, Nr. 3 IfSG sollen Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung an das PEI gemeldet werden.

Einleitung und Fragestellung

Für Personen mit bestimmten Formen einer Immundefizienz bzw. -suppression, insbesondere mit genetisch bedingten Komplementdefekten oder Komplement-neutralisierender Antikörpertherapie (z. B. mit Eculizumab), aber auch mit Asplenie oder Hypoglobulinämie wurde ein erhöhtes Risiko berichtet, an einer invasiven Infektion durch *Neisseria meningitidis* (Nm) zu erkranken.⁷⁻¹⁰ Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für Haushaltskontaktpersonen im Zeitraum von einem Jahr nach Auftreten der Krankheit beim Indexfall beobachtet, auch nachdem sie eine Chemoprophylaxe erhalten hatten.¹ Schließlich besteht für Laborpersonal, das ein Risiko für Kontakt mit *N.-meningitidis*-haltigen Aerosolen hat, ebenfalls ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Erkrankungsrisiko.^{3,4}

Bislang hat die STIKO für gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere Komplement-/Properdindefekte, Hypogammaglobulinämie, anatomischer oder funktioneller Asplenie eine Impfung mit 4-valentem ACWY-Konjugatimpfstoff empfohlen, sofern für die Altersgruppe zugelassen. Ebenso war diese Impfung empfohlen für Personen mit Haushaltskontakt oder engem, haushaltsähnlichem Kontakt zu einem Patienten mit IME durch diese Serogruppen sowie für gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko der Bildung eines *N.-meningitidis*-Aerosols). Seit Dezember 2013 ist in Deutschland zusätzlich ein Impfstoff gegen die Serogruppe B verfügbar, der 4CMenB-Impfstoff (Bexsero[®]). Die STIKO hat geprüft, ob diese Impfpflichtungen auch für diesen Impfstoff gelten sollen.

Impfziel

Ziel dieser Empfehlung ist es, die Krankheitslast durch invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) der Serogruppe B (MenB) bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (wegen Immundefizienz/-suppression, Haushaltskontakt oder beruflicher Exposition) durch den seit Ende 2013 verfügbaren Impfstoff 4CMenB (Bexsero[®]) zu senken.

Methodik

Nach der Standardvorgehensweise der STIKO (SOP) werden für Fragestellungen zur Wirksamkeit und Sicherheit eines zu bewertenden Impfstoffes systematische Reviews nach der Methodik der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* durchgeführt; weitere Fragestellungen können mittels narrativen Reviews betrachtet werden.¹¹ Die Bewertung der Sicherheit des 4CMenB-Impfstoffs wurde nach STIKO-SOP mittels systematischem Review durchgeführt (s. Anhang 2). Für die Wirksamkeit des 4CMenB-Impfstoffs wurde abweichend hiervon aufgrund der mangelhaften Datenlage – insbesondere für Personen mit Immundefekten – beschlossen, einen orientierenden Review anzufertigen. Eine systematische Bewertung der Wirksamkeit/Effektivität des 4CMenB-Impfstoffs nach GRADE erfolgt zur endgültigen Bewertung einer möglichen Routineimpfung für Säuglinge, sobald die Daten zu klinischen Endpunkten verfügbar werden.

Um mögliche Effekte einer MenB-Impfung spezieller Risikogruppen grob zu quantifizieren und vergleichbar zu machen, wurden unter verschiedenen Annahmen des Erkrankungsrisikos (IME-Inzidenz in der Risikogruppe), der Impfeffektivität (VE) sowie der Stammabdeckung die Zahl der Betroffenen errechnet, die geimpft werden müssten, um einen IME-Fall zu verhindern (*Number needed to vaccinate* – NNV). Dies erfolgte nach folgender Formel:¹²

$$NNV = \frac{\left(\frac{100.000}{\text{Krankheitsinzidenz pro 100.000}} \right)}{(VE) \times (\text{Stammabdeckung})}$$

Erreger

Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*. Sie werden in 12 Serogruppen unterteilt,¹³ von denen in Deutschland vorrangig die Serogruppen B (gut zwei Drittel aller Fälle) und C (ca. ein Viertel aller Fälle) für invasive Erkrankungen verantwortlich sind. Die Serogruppen Y und W verursachen dagegen lediglich ca. 5 % bzw. 2 % der Fälle. Meningokokken werden als Tröpfcheninfektion z. B. beim Husten oder Niesen auf andere Personen übertragen. Screening-Untersuchungen zeigen bei ca. 10 % gesunder Personen eine Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum mit Meningokokken.¹⁴ In bestimmten Gruppen, z. B. bei Jugendlichen, Soldaten in Kasernen, oder Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) wurden deutlich höhere Trägerraten von 20–40 % beobachtet.¹⁴⁻²⁰ Eine Besiedlung mit Meningokokken führt nur in Ausnahmefällen zu einer invasiven Erkrankung. Dies geschieht, wenn der Erreger bei Fehlen einer typspezifischen Immunität durch die Schleimhautbarriere dringt und wird durch unspezifische Schädigungen der Schleimhäute (z. B. durch virale Infektionen, trockene Luft oder Rauchen)²¹⁻²⁴ begünstigt.

Krankheitsbild

Die invasive Erkrankung äußert sich klinisch meist in Form einer Meningokokken-Meningitis oder einer Meningokokken-Sepsis (mit oder ohne Meningitis). Dabei reicht das Manifestationsspektrum von vorübergehenden asymptomatischen Bakteriämien bis hin zu foudroyanten septischen Verläufen, die innerhalb weniger Stunden zum Tod führen können (Purpura fulminans, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom)²⁵. In Deutschland liegt die Letalität für MenB-

Erkrankungen bei 8 % und für MenC-Erkrankungen bei 11 %. Sie ist bei septischen Verläufen mit ca. 18 % deutlich höher als bei alleiniger Meningitis (ca. 2 %). Ca. 10–20 % der Überlebenden einer invasiven Meningokokken-B-Erkrankung tragen Komplikationen wie Hörverlust, neurologische Schäden oder Amputationen davon.²⁶⁻²⁹

Epidemiologie der invasiven Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland

In Deutschland erkrankten in den Jahren 2010 bis 2013 im Mittel jährlich 364 Personen an IME (0,44 Erkr./100.000 Einw.), davon 250 (69 %) durch Meningokokken der Serogruppe B (0,30 Erkr./100.000 Einw. pro Jahr), 78 (22 %) durch die Serogruppe C (0,09 Erkr./100.000 Einw. pro Jahr) und 35 (10 %) durch die Serogruppen A, W oder Y (0,03 Erkr./100.000 Einw. pro Jahr). Seit 2005 hat die Zahl der gemeldeten IME stark abgenommen; dies liegt vor allem an einem Rückgang der MenB- und MenC-Erkrankungen. Von 2001–2005 lag die Zahl der nach der Meldepflicht des IfSG an das Robert Koch-Institut (RKI) jährlich übermittelten MenB-Erkrankungen noch zwischen 400 und 570 und die der MenC-Erkrankungen zwischen 130 und 223. Seit 2006 empfiehlt die STIKO die Impfung gegen MenC allen Kindern im 2. Lebensjahr. Die MenC-Inzidenz hat in Altersgruppen mit hohen Impfquoten (1- bis 19-Jährige) stärker abgenommen als die MenB-Inzidenz (unveröffentlichte Daten, RKI). Das höchste Erkrankungsrisiko haben Säuglinge und Kleinkinder, ein weiterer, kleinerer Krankheitsgipfel existiert bei Jugendlichen im Alter von 15 bis 19 Jahren (s. Abb. 1). Der Anteil der MenB- und MenC-Erkrankungen ist am höchsten bei den Säuglingen

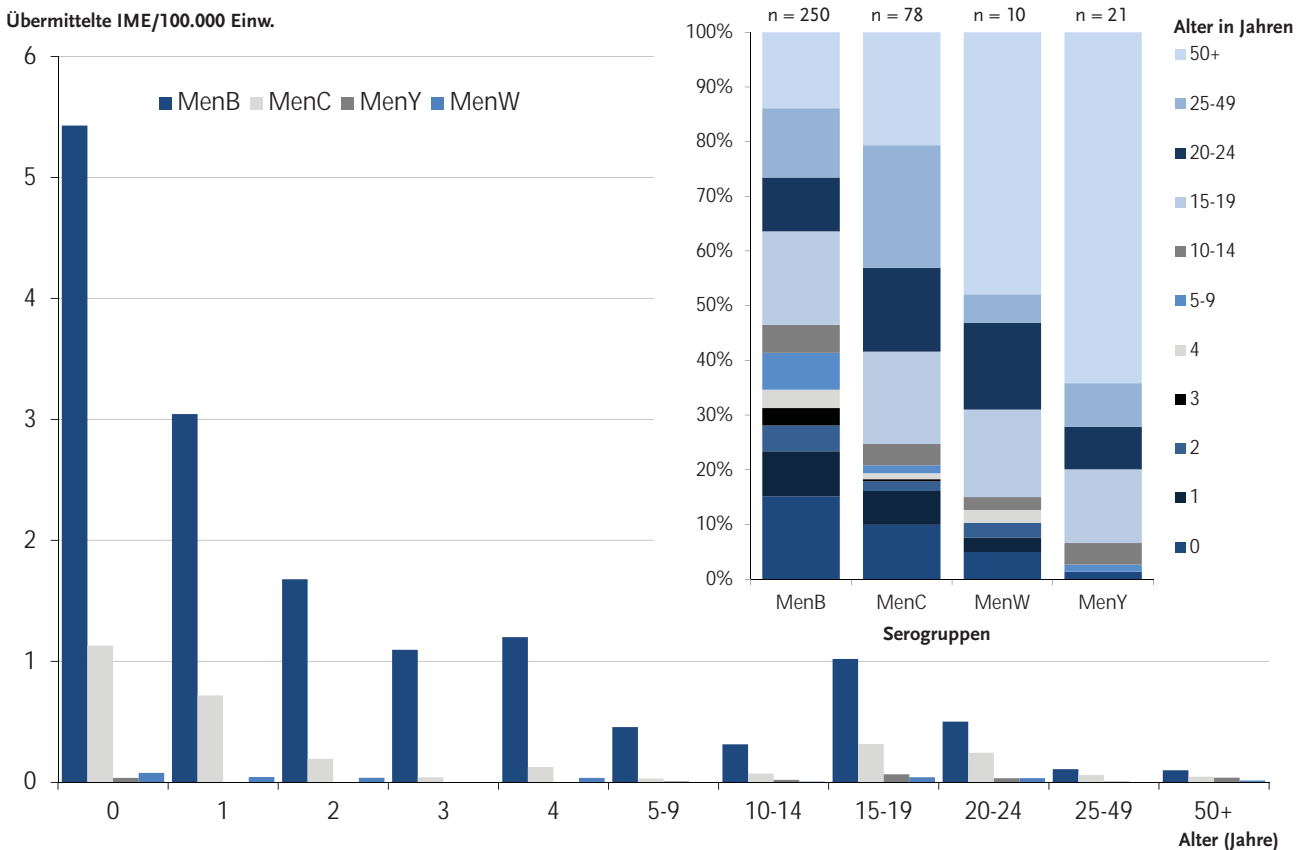


Abb. 1: Inzidenz der übermittelten invasiven Meningokokken-Erkrankungen nach Alter und Serogruppe, Deutschland, 2010–2013. Nebenbild: Altersverteilung nach Serogruppen

und Kleinkindern, während der Anteil der MenW- und MenY-Erkrankungen bei Erwachsenen deutlich höher ist als bei Kindern und Jugendlichen (Einsatz, s. Abb. 1). Weniger als 2 % aller IME stehen in einem epidemiologischen Zusammenhang.

Im europäischen Vergleich lag die Inzidenz in Deutschland in den letzten Jahren im unteren Drittel. So lag die Inzidenz der Serogruppe-B-Erkrankungen z. B. im Jahr 2011 bei Säuglingen in Deutschland bei 5,9, in Großbritannien bei 25,3 und in Irland bei 38,6 Erkr./100.000 Einwohner.³⁰

Ausführungen zur Epidemiologie von IME in den berücksichtigten Risikogruppen folgen in Abschnitt „Epidemiologie der invasiven Meningokokken-Erkrankungen bei Indikationsgruppen“.

Zum Impfstoff

Nach dem positiven Votum der EMA vom 15. November 2012 wurde am 22. Januar 2013 erstmals ein Impfstoff (4CMenB) gegen Meningokokken der Serogruppe B als Bexsero® (Novartis Vaccines) in Europa zugelassen.^{6,31} Dieser Impfstoff ist seit dem 2. Dezember 2013 in Deutschland verfügbar.

Da die MenB-Kapsel strukturell mit einem glykosylierten embryonalen neuronalen zellulären Adhäsionsprotein (NCAM-1) verwandt³² und daher wenig immunogen ist, konnte sie nicht, wie bei den Serogruppen A, C, W und Y realisiert, als Impfantigen genutzt werden. Durch reverse Vakzine-Technologie, d. h. durch computerbasierte Untersuchung des *N. meningitidis*-Genoms auf potenzielle Oberflächenproteinantigene, nachfolgende Antigenexpression und Immunisierung von Mäusen wurden besonders immunogene Antigene identifiziert.³³ So enthält der 4CMenB-Impfstoff insgesamt 4 Antigen-Komponenten: Die erste besteht aus detoxifizierten äußeren Membranvesikeln (OMV), welche diverse Membranproteine enthalten; vorrangig für den Impfschutz ist dabei das Porin A (PorA). Diese OMV-Präparation entspricht dem Impfstoff MeNZB™, der in Neuseeland zur Ausbruchskontrolle eingesetzt wurde.³⁴ Zwei weitere Antigene, das Faktor H-Bindungsprotein (fHbp) und das Neisseria-Heparin-Bindungsantigen (NHBA), sind zwecks besserer Stabilität jeweils noch an ein weiteres Oberflächenprotein fusioniert. Das vierte Antigen ist das Neisseria-Adhäsion (NadA). Jedes dieser Proteine kommt in verschiedenen Varianten vor, zwischen denen nur teilweise eine gewisse Kreuzimmunität besteht. Diese ist bei Säuglingen geringer ausgeprägt als bei älteren Personen. Bei allen Impfstoffbestandteilen wurden Varianten ausgewählt, die möglichst häufig in europäischen Meningokokken-B-Stämmen vorkommen.

Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Monaten sind 3 Impfstoffdosen zur Grundimmunisierung und in allen anderen Altersgruppen 2 Impfstoffdosen vom Hersteller empfohlen. Bei Kindern, die in den ersten zwei Lebensjahren geimpft wurden, ist zusätzlich eine Boosterimpfung erforderlich (detaillierte Informationen zu den zugelassenen Impfsche-

mata finden sich in der Fachinformation). Die Studienergebnisse zur Ko-Administration mit Infanrix hexa®, Prevenar 7®, MMRV bei Säuglingen und Kleinkindern sowie mit Menveo® bei Erwachsenen ergaben eine weitgehend unbeeinträchtigte Immunogenität.³⁵⁻³⁸ Der Impfstoff kann gleichzeitig mit den folgenden Impfstoff-Antigenen (monovalent oder kombiniert) verabreicht werden: Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, *Haemophilus influenzae* Typ b, Poliomyelitis (inaktivierter Impfstoff), Hepatitis B, heptavalentes Pneumokokken-Konjugat, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken. Für eine Ko-Administration mit Rotavirus-Impfstoffen liegen bislang keine Daten vor. 4CMenB wird tief intramuskulär injiziert. Kontraindiziert ist 4CMenB lediglich bei Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegen die Impfstoff-Bestandteile.

Vakzine-Effektivität

Die klinische Wirksamkeit sowie die Effektivität von 4CMenB kann aufgrund der Seltenheit von Meningokokken-B-Erkrankungen erst nach einer breiten Einführung des Impfstoffs in Postmarketing-Studien untersucht werden. Bisher sind keine Studien veröffentlicht worden, die die Wirksamkeit von 4CMenB unter Berücksichtigung klinischer Endpunkte untersuchen.

Immunogenität und Stammbdeckung

Als Korrelat für den Schutz vor der Erkrankung gilt derzeit der Nachweis von durch die Impfung induzierte Antikörper, welche Meningokokken-B-Stämme in Serum im Beisein von humanem Komplement neutralisieren (hSBA).^{39,40} Dieser Nachweis von hSBA bei einem Grenzwert des Titers $\geq 1:4$ ist auch von der EMA als immunologisches Korrelat für den Immunschutz akzeptiert.⁶

Anders als bei den kapselbasierten Meningokokken-Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y, muss beim Impfstoff Bexsero® berücksichtigt werden, dass nicht alle zirkulierenden MenB-Stämme mindestens eines der im Impfstoff enthaltenen Antigene als Oberflächenprotein exprimieren. Der potenzielle Schutz von 4CMenB hängt daher vom Anteil zirkulierende MenB-Stämme ab, die Impfantigene – oder kreuzprotektive Varianten davon – exprimieren. Ferner hängt der Schutz davon ab, wie zuverlässig die Antikörper, die durch die Impfung induziert werden, tatsächlich im hSBA-Assay zur Tötung entsprechender Stämme führen. Mit Ausnahme des spezifischen PorA-Allels belegt der Nachweis des Gens für ein Oberflächenprotein nicht ausreichend, dass dieses von einem Meningokokken-Stamm auch exprimiert wird. Deshalb wurde zur Bestimmung des Anteils zirkulierender Stämme, die durch Bexsero® abgedeckt sein sollten, das sogenannte *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) entwickelt. Hierzu wurde der Nachweis der Oberflächenproteine mittels ELISA mit der Tötung der jeweiligen Stämme im hSBA-Assay unter Verwendung gepoolter Seren von 4-mal geimpften Säuglingen korreliert.⁴¹ Stämme, deren ELISA-Wert für ein jeweiliges Antigen über dem sog. protektiven bakteriziden Grenzwert (PBT) lag, wurden mit hoher

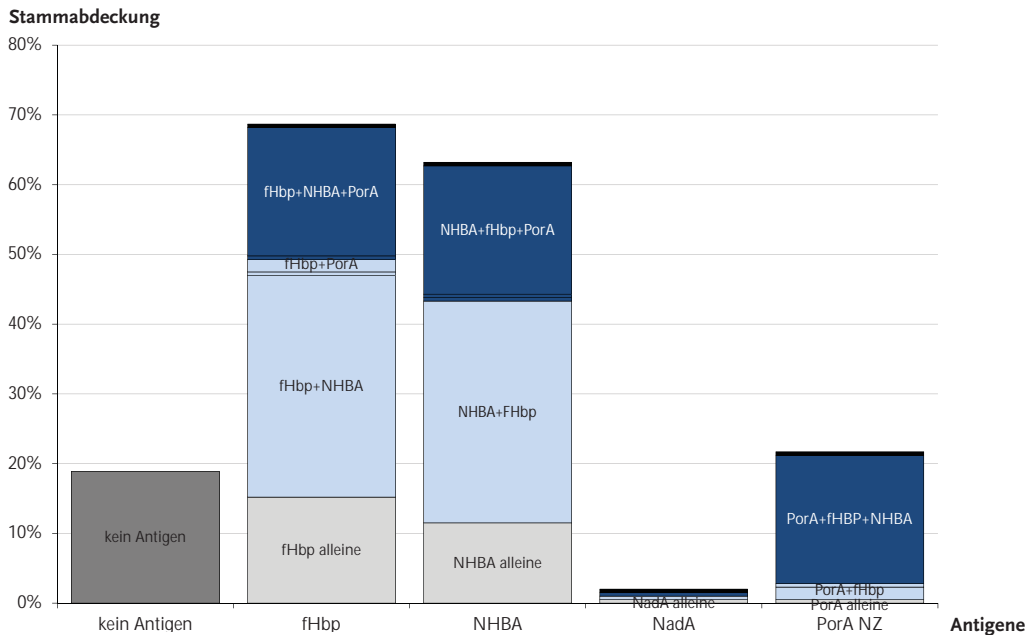


Abb. 2: Ergebnisse von MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*)-Untersuchungen an 222 Meningokokken-Stämmen von IME-Patienten in Deutschland im Zeitraum Juli 2007–Juni 2008. MATS-Ergebnisse erlauben eine Schätzung des Anteils der zirkulierenden Stämme, die durch die 4CMenB-Impfung abgedeckt sein sollten (s. Text). Die Abkürzungen beziehen sich auf die Impfstoffkomponenten Faktor-H-Bindungsprotein (fHbp), Neisseriales Heparin-Bindungsantigen (NHBA), Neisseria-Adhäsine (NadA) sowie Porin A (PorA), identisch mit dem Neuseeländischen Impfstoff MeNZB™ (PorA NZ).

Wahrscheinlichkeit durch die hSBA in den gepoolten Seren getötet. Für Deutschland wurden 222 Stämme aller IME-Patienten, von denen Isolate aus dem Zeitraum Juli 2007–Juni 2008 am NRZMH untersucht wurden, im MATS untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine erwartete Gesamtstammabdeckung von 82%.⁴² Die Stammabdeckung war jedoch bei Säuglingen und Erwachsenen ≥ 25 Jahre niedriger als bei 1- bis 24-jährigen Kindern und Jugendlichen; dies bestätigte sich in einer erweiterten Untersuchung aller 185 im Zeitraum 1. Juli 2007–30. Juni 2013 am NRZMH eingegangenen Stämme von Säuglingen mit einer Stammabdeckung von 68%.⁴³

Relevant ist darüber hinaus die Häufigkeit der Expression der einzelnen Impfantigene durch die in Deutschland zirkulierenden Stämme. Abbildung 2 zeigt, dass die Impfantigene fHbp und NHBA am häufigsten exprimiert werden. In den Jahren 2007–2008 exprimierten insgesamt 18,9% der Stämme keines der Impfantigene, 27,5% exprimierten lediglich ein Impfantigen (fHbp: 15,2%; NHBA: 11,5%; PorA: 0,5%) und 53,9% exprimierten mindestens 2 Antigene.⁴² Die Expression von mehr als einem Antigen kann theoretisch eine robustere Komplementaktivierung und ggf. ein geringeres Risiko von Mutationen zur Vermeidung der bakteriziden Aktivität von Antikörpern bedeuten.

Die Ergebnisse der MATS-Untersuchungen müssen in Bezug gesetzt werden zu den Immunogenitäts-Ergebnissen der klinischen Zulassungsstudien, in denen getestet wurde, ob das Serum der eingeschlossenen Probanden vor und nach einer Impfung mit 4CMenB im hSBA-Assay Stämme töten konnte, die selektiv nur eines der Impfantigene exprimierten. Derzeit liegen noch keine entsprechenden Daten zur Immunogenität der Impfung bei Personen ≥ 50 Jahre

oder bei Personen mit Immundefekten oder einer Immunsuppression vor, weshalb von einer systematischen Bewertung der Immunogenität im Rahmen der Fragestellung zur Sinnhaftigkeit einer Indikationsimpfung für bestimmte Risikogruppen abgesehen wurde. An dieser Stelle werden jedoch exemplarisch hSBA-Antworten für einzelne Antigene nach getesteten Impfschemata und Altersgruppen aufgezeigt, die in den randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien beobachtet wurden.

In diesen Studien war das Studienpersonal, das für die Bewertung der Immunogenität zuständig war, gegenüber den verabreichten Impfungen geblindet. Bei Säuglingen hat 4CMenB einen Monat nach Verabreichung von 3 Impfstoffdosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten^{35,37} bei 79–100% der Impflinge schützende Antikörper gegen die jeweiligen Impfantigene induziert (s. Anhang 1, Tab. 1). Bei Impfung im Alter von 2, 3 und 4 Monaten lagen die Ergebnisse etwas niedriger, insbesondere für Antikörper gegen NHBA.³⁵ Vor Verabreichung einer 4. Dosis im Alter von 12 Monaten war der Anteil der Kinder mit schützenden Titer deutlich abgefallen, insbesondere bei Kindern, die 3 Impfstoffdosen im Abstand von einem Monat im Alter von 2, 3 und 4 Monaten erhalten hatten (s. Anhang 1, Tab. 1); nach einer 4. Dosis erreichten die hSBA-Titer bei 88–100% der Impflinge $\geq 1:5$. Bei Jugendlichen wurden zu 100% schützende Antikörper gegen alle Antigene (NHBA-Antikörper wurden nicht untersucht) nach 2 Impfstoffdosen erreicht (s. Anhang 1, Tab. 2).⁴⁴ Daten zur Immunogenität für Zeitpunkte früher als 4 Wochen nach einer Impfung stehen bislang nicht zur Verfügung. Zur Immunogenität nach einer einmaligen Impfstoffdosis liegen keine Daten für Säuglinge vor, aber für eine kleine Zahl von einjährigen Kindern und für Jugendliche (s. Anhang 1, Tab. 1 und 2). Insbesondere bei

den Kleinkindern ist die Immunantwort nach einer Dosis deutlich geringer als nach 2 Impfstoffdosen oder als nach 4 Impfstoffdosen im Säuglingsalter. Kleinere Studien⁴⁵⁻⁴⁷, die z. T. nur im *European Public Assessment Report* (EPAR) der EMA veröffentlicht waren,⁶ zeigten bei Säuglingen und Kleinkindern 12 bis 28 Monate nach der Impfung mit 2 bis 4 Impfstoffdosen eine deutliche Abnahme des Anteils Geimpfter mit schützenden Antikörpertitern; dieser Abfall fiel je nach Impfantigen unterschiedlich stark aus (s. Anhang 1, Tab. 1). Dagegen lag die Antikörperpersistenz bei Jugendlichen 18 bis 24 Monate nach 2 Impfstoffdosen für das auf deutschen Stämmen am häufigsten exprimierte Antigen fHbp bei 82 % (s. Anhang 1, Tab. 2).⁴⁸ Daten zu NHBA wurden allerdings in dieser Studie nicht veröffentlicht. In allen Studien stiegen die schützenden Titer in den Vergleichsgruppen nicht oder nur geringfügig im Vergleich zu den mit 4CMenB-geimpften Gruppen an.

Effekt auf das Trägertum

Beobachtungen nach Einführung der Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe in Ländern wie z. B. England, in denen Catch-up-Kampagnen bei allen Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass diese Impfung das pharyngeale Trägertum von Meningokokken der Serogruppe C um drei Viertel reduzieren konnte.⁴⁹ Dies hat zur Etablierung eines Herdenschutzes geführt, der bis heute zum nachhaltigen Rückgang der Meningokokken-C-Inzidenz im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden beiträgt.^{50,51} Ob 4CMenB einen ähnlichen Effekt auf das Trägertum von Meningokokken-Stämmen hat, ließ sich in der einzigen vorliegenden Studie zu dieser Fragestellung⁵² nicht abschließend klären. Dieser Effekt spielt jedoch für den Individualschutz der relativ kleinen Personengruppen mit den hier untersuchten Risikofaktoren für IME keine zentrale Rolle.

Reaktogenität und Sicherheit

Die Reaktogenität und Sicherheit des 4CMenB-Impfstoffs wurde nach der STIKO-SOP bewertet. Das Vorgehen und die Ergebnisse sind im Anhang 2 detailliert beschrieben. Es wurden keine Daten zur Sicherheit bei Personen mit Immundefekten/-suppression identifiziert. Zusammenfassend konnten zur Bewertung der von der zuständigen STIKO-AG als kritisch oder wichtig definierten Endpunkte fünf randomisierte Studien identifiziert werden. Diese hatten entscheidende methodische Schwächen, so dass das Evidenzniveau der Studienergebnisse auf „niedrig“ bzw. „sehr niedrig“ herabgestuft werden musste. Sehr seltene, potenziell gefährliche Nebenwirkungen konnten bei der eingeschlossenen Fallzahl nicht bewertet werden. Dazu gehörten die als „kritisch“ bewerteten Endpunkte Krampfanfälle, Kawasaki-Syndrom (KS) und Hospitalisierung bei Säuglingen und Kleinkindern sowie juvenile Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Krampfanfälle und akute disseminierte Enzephalomyelitis bei Jugendlichen und Erwachsenen. In den Zulassungsstudien traten bei Säuglingen 3 Fälle von bestätigtem KS mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang nach der

4CMenB-Impfung auf. Bei Jugendlichen traten 2 Fälle von juveniler Arthritis mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit der 4CMenB-Impfung auf. Bei Säuglingen zeigten die verfügbaren Daten ein fast doppelt so hohes Risiko für fieberhafte Reaktionen, wenn 4CMenB simultan mit den Routineimpfungen Infanrix hexa[®] und Prevenar[®] verabreicht wurde (> 70 % im Vergleich zu 40 % nach den Routineimpfungen ohne gleichzeitige Gabe von 4CMenB). Ebenfalls zeigte sich bei Säuglingen ein ca. 4- bis 5-fach erhöhtes Risiko für schwere lokale Schmerzen nach 4CMenB (bei 13–29 % der Geimpften). Bei Jugendlichen, nicht aber bei Erwachsenen, zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Fieber nach der 4CMenB-Impfung (3,7 %) im Vergleich zu Placebo (1,6 %). Schwere lokale Schmerzen und Kopfschmerzen traten bei Jugendlichen und Erwachsenen signifikant häufiger nach der 4CMenB-Impfung auf (s. Anhang 2). Insbesondere in den Studien bei Säuglingen lässt sich das Auftreten von Fieber und Schmerzen durch die sehr häufige, z. T. prophylaktische, Antipyretika-Gabe nicht eindeutig bewerten.

Eine aktive Surveillance-Studie im Rahmen einer Impfkampagne (> 46.000 Geimpfte im Alter von 2 Monaten bis 20 Jahre) in einer Region von Québec im Jahr 2014 zeigte ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum in der Woche nach der Impfung wie in den Zulassungsstudien (s. auch Anhang 2). Allerdings wurde von > 70 % der Geimpften (93 % bei < 2-Jährigen) prophylaktisch Antipyretika eingenommen. Es traten keine Fälle von KS auf; jedoch war die statistische Aussagekraft zu gering, um das Auftreten möglicherweise sehr seltener unerwünschter Nebenwirkungen in einzelnen Altersgruppen zu erkennen.

Epidemiologie der invasiven Meningokokken-Erkrankungen bei Indikationsgruppen

Für die erfolgreiche Abwehr invasiver Meningokokken-Infektionen sind vor allem spezifische Antikörper sowie ein intaktes Komplementsystem entscheidend.^{7,8,10} Entsprechend wurde für Personen mit Immundefekten, darunter insbesondere solche mit Komplementdefekten,^{7,8} aber auch andere, z. B. Aspleniker,⁷ HIV-Infizierte,^{9,53,54} oder Personen mit nicht-substituierter Hypogammaglobulinämie,¹⁰ ein erhöhtes Risiko für IME berichtet. Zudem hat Laborpersonal, das ein Risiko für Kontakt mit *N.-meningitidis*-haltigen Aerosolen hat,^{3,4} ein erhöhtes Risiko für IME und bei Haushaltsmitgliedern von Personen, die an einer IME erkrankten, ist die Inzidenz von IME im Jahr nach der Erkrankung trotz einer postexpositionellen Chemotherapie erhöht.¹

Ausgehend von vorhandenen Reviews werden nachfolgend verfügbare Eckdaten zum Risiko für das Auftreten einer IME bei den genannten Risikogruppen beschrieben und die Häufigkeit relevanter Immundefekte in der Allgemeinbevölkerung bzw. bei Meningokokken-Patienten soweit möglich quantifiziert. Es wurde, wenn möglich, indirekte Evidenz zur erwarteten Impfwirksamkeit zusammengetragen, z. B. zu Immunantworten auf andere Impfstoffe. Da-

rauf beruhend wurde wie oben beschrieben die Zahl der Personen geschätzt, die jeweils geimpft werden müsste, um einen Fall zu verhindern (NNV).

Asplenie

Risiko für IME bei Asplenie

Das Risiko von invasiven Infektionen wie Sepsis und Meningitis ist nach Splenektomie erhöht, insbesondere durch gramnegative Erreger, durch *Staphylococcus aureus* sowie durch Pneumokokken.^{7,55-59} Derartige Infektionen lösen bei Personen ohne Milz das Syndrom einer sogenannten *Overwhelming Postsplenectomy Infection* (OPSI) aus, das mit einer Letalität von bis zu 69 % einhergeht.⁶⁰ Das Risiko für IME betrug auf der Basis verschiedener prospektiver Studien zwischen < 1 bis 8 Fälle/100 Personenjahre; je nach Definition und Studiensetting. Es ist im ersten Monat nach Milzverlust am höchsten, gefolgt von den ersten 1–3 Jahren; das Risiko bleibt aber im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch danach erhöht.^{61,62} Bisharat et al.⁶³ berichten ein mittleres Intervall von 23 Monaten nach Splenektomie bis zur ersten schweren Infektion (Spanne: 0,5–180 Monate). Bei Patienten mit funktioneller Asplenie aufgrund Thalassämie und Sphärozytose traten schwere Infektionen früher als bei anderen Ursachen auf, bei Patienten mit posttraumatischer Splenektomie am spätesten.

Nur wenige Studien haben die Erregerverteilung bei Infektionen von Asplenikern untersucht; demnach sind Meningokokken jedoch eine seltene Ursache, zwischen 0–3,7 % der Infektionen.⁵⁷⁻⁶¹ In den 4 verfügbaren Kohortenstudien mit Angabe der Erregerverteilung⁵⁶⁻⁵⁹ wurden bei insgesamt 1.117 schweren Infektionen lediglich 4 durch Meningokokken verursacht (0,36 %). Legt man ein mittleres Gesamtrisiko von ca. 3 schweren Infektionen pro 100 Personenjahre (s.o.) zugrunde, kommt man auf ein geschätztes Risiko für IME von $3 \times 0,0036 \times 1.000 \approx 11$ IME/100.000 Aspleniker/Jahr. Unter der Annahme, dass die Serogruppenverteilung ähnlich der der Allgemeinbevölkerung ist, entspräche dies einer jährlichen MenB-Inzidenz von $11 \times 0,69 = 7,6$, d.h. ca. 8 IME/100.000 Aspleniker/Jahr und einer ACWY-Inzidenz von $11 \times 0,31 = 3,4$, d.h. ca. 4 IME/100.000 Aspleniker/Jahr. Im Kontext dieses insgesamt niedrigen Risikos, ist ein Bericht relevant, dass bei splenektomierten Mäusen im Vergleich zu gesunden Mäusen keine Unterschiede in der Eliminierung einer intraperitonealen Nm-Infektion beobachtet werden konnten.⁶⁴ Zahlen zum Anteil der IME in Deutschland, die bei Personen mit Asplenie vorkommen, liegen nicht vor. Zusammenfassend scheint das Risiko für eine Meningokokken-Infektion bei Asplenie nur geringfügig im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht zu sein; möglicherweise ist die Letalität jedoch deutlich erhöht.

Häufigkeit von Asplenie

Nach Daten der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes wurden in den Jahren 2010–2013 jeweils 8.193, 8.093, 8.113 und 7.948 Splenektomien vorgenommen.⁶⁵ Laut Deutschem Asplenie-Netzwerk leben geschätzt

80.000 Menschen ohne Milz in Deutschland. Die kongenitale Asplenie im Rahmen des Ivermark Syndroms ist extrem selten – im Deutschen Netzwerk für Primäre Immundefekte (PID) wurde bis März 2012 ein Fall registriert.⁶⁶

Ferner kann es bei bestimmten Grunderkrankungen, insbesondere bei der Sichelzellanämie (1.000–1.500 Patienten in Deutschland⁶⁷) sowie den Thalassämien (500–600 Patienten⁶⁷), malignen hämatologischen Erkrankungen wie dem Hodgkin-Lymphom sowie durch eine Chemotherapie zu einer funktionellen Asplenie kommen. Schätzungen zu Zahlen der letztgenannten Patientengruppen in Deutschland fehlen.

Potenzielle Wirksamkeit der MenB-Impfung bei Asplenie

Die Immunantwort oder die klinische Effektivität der 4CMenB-Impfung wurde bei Asplenikern bislang nicht untersucht. Ergebnisse aus Studien zur Impfung von Asplenikern mit monovalenten MenC-Konjugatimpfstoffen⁶⁸⁻⁷⁰ zeigen, dass diese Personengruppe zu einem hohen Anteil (~80 %) protektive Titer entwickelt, wobei dieser Anteil jedoch geringer ist als bei gesunden Vergleichspersonen. Durch eine zweite Impfstoffdosis konnte dieser Anteil auf >90 % gesteigert werden. Die erreichten Titer lagen jedoch z. T. deutlich unter denen, die nach einer MenC-Impfung gesunder Vergleichspersonen beobachtet wurden. Die Impfantwort war bei Personen mit Splenektomie aus medizinischen Gründen schlechter als bei solchen mit Splenektomie infolge eines Traumas.⁶² In einer Übersicht⁷¹ wurden 3 kleinere Studien ohne Vergleichsgruppen beschrieben, die zeigen, dass eine Impfung mit 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen bei Asplenikern ebenfalls bei mindestens der Hälfte zu ≥ 4 -fachen Titeranstiegen gegen 4 bis 5 der 7 Impfantigene führte. Eine Registerbasierte Studie unter Asplenikern in Kanada⁷² zeigte eine um 54 % niedrigere Mortalität bei gegen Influenza Geimpften als unter Nichtgeimpften.

Inwieweit die Hinweise, dass eine Immunantwort bei Asplenikern gegenüber verschiedenen Impfstoffen möglich, aber ggf. vermindert ist, auf die 4CMenB-Impfung übertragbar sind, kann derzeit nicht beurteilt werden.

Aufgrund des lediglich geringfügig erhöhten IME-Risikos von Asplenikern liegt die geschätzte NNV recht hoch: Unter der Annahme, dass die Inzidenz von IME durch **MenB** bei Asplenikern bei 8 Erkr./100.000 Aspleniker liegt, eine Impfeffektivität von 80 % erreicht werden könnte und die Stammabdeckung bei 82 % (niedriger als die angenommenen 95–100 %) liegt, müssten

$$\text{NNV} = \frac{\left(\frac{100.000}{8 \text{ MenB IME pro 100.000 Asplenikern}} \right)}{0,80 \text{ (VE)} \times 0,82 \text{ (Stammabdeckung)}} \approx 19.000 \text{ Aspleniker}$$

geimpft werden, um einen MenB-Fall im Jahr nach der Impfung zu verhindern. Legt man eine längere Schutzdauer als 1 Jahr zugrunde, vermindert sich die NNV proportional, z. B. bei 3 Jahren läge sie bei ~6.350. Die durchschnittliche Schutzdauer ist jedoch unbekannt; sie dürfte aber kürzer sein als bei gesunden Personen. Unter der Annahme, dass die Inzidenz von IME durch MenACWY bei 4 Erkr./100.000 Asplenikern liegt und ebenfalls eine Impfeffektivität von 80% (niedriger als die beobachteten ~90% bei gesunden Jugendlichen)⁷³ erreicht werden könnte, müssten

$$\text{NNV} = \frac{\left(\frac{100.000}{4 \text{ MenACWY IME pro } 100.000 \text{ Asplenikern}} \right)}{0,80 \text{ (VE)}} \approx 31.250 \text{ Aspleniker}$$

geimpft werden, um im Jahr nach der Impfung einen Fall zu verhindern. Bei einer durchschnittlichen Schutzdauer von 3 Jahren läge die NNV bei 10.400.

Komplementdefekte

Risiko für IME bei Komplementdefekten

Das Risiko von IME ist bei einer Reihe von Komplementdefekten erhöht. Vorrangig sind hier Defekte der terminalen Komponenten C5–C9, die zur Formierung des Membran-Angriffs-Komplexes notwendig sind. Das Risiko für Personen mit C5–C8-Defekten wird als 7.000- bis 10.000-fach höher, bei Personen mit C9-Defekten um 1.400-fach höher im Vergleich zu Personen mit intaktem Komplementsystem beziffert.⁷⁴ Ungefähr die Hälfte der Betroffenen erkrankt mehrfach an IME; eine vorangegangene Infektion scheint nicht vor einer weiteren zu schützen.⁸ Schätzungen des Lebenszeitrisikos für eine IME liegen zwischen 39% und 56%.⁷⁴⁻⁷⁶ Die Letalität liegt mit unter 3% jedoch deutlich niedriger als bei Personen ohne Komplementdefekte,^{74,77} möglicherweise deswegen, weil ohne den Membran-Angriffs-Komplex weniger Zellmembranbestandteile und Toxine von den Bakterien freigesetzt werden.⁷⁴ Die Erst-erkrankung bei Personen mit terminalen Komplementdefekten findet zudem meist erst im Jugendalter statt, deutlich später als bei Personen mit intaktem Komplement.^{7,8,78} Während einige Fallserien suggerieren, dass Personen mit späten Komplementdefekten eher an den selteneren Serogruppen W und Y erkranken,⁷⁹⁻⁸¹ hatten Patienten mit und ohne Komplementdefekte in einer niederländischen Studie eine ähnliche Serogruppenverteilung.⁸²

Personen mit C3-Mangel oder den nur sehr selten berichteten Mangelzuständen der Bestandteile des alternativen Komplementweges (Faktor D, Properdin, Faktor H) haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit bekapselten Bakterien, darunter auch für IME,^{7,8,74} wobei letztere nur sehr selten berichtet wurden. Bei Patienten mit Properdinddefekten scheinen IME darüber hinaus fulminanter zu verlaufen als bei Personen mit terminalen Defekten, mit einer Letalität von bis zu 65%;

allerdings ist das Risiko wiederholter Infektionen sehr niedrig.^{8,74,77}

Der Effekt niedriger Konzentrationen des Mannose-bindenden Lektins (MBL) oder MBL-Polymorphismen auf das IME-Risiko scheint eher gering zu sein. So wurde in einigen Studien zwar eine höhere Prävalenz von MBL-Defekten bei IME-Patienten als bei Kontrollen beobachtet; in diesen lag die Prävalenz eines defekten MBL-Gens bei den Kontrollen jedoch unter dem Erwartungswert der Allgemeinbevölkerung.⁸ In der größten bislang veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie war dies nicht der Fall, und es fand sich keine Assoziation zwischen MBL-Polymorphismen und IME.⁸³

Personen mit Defekten des klassischen Komplementweges sind vor allem mit Autoimmunkrankheiten assoziiert. Es wird jedoch auch ein erhöhtes Risiko für Infektionen (um ca. 20%), insbesondere mit bekapselten bakteriellen Erregern (vorrangig *Streptococcus pneumoniae*, aber selten auch *N. meningitidis*) beschrieben.^{8,74,78,84,85}

Häufigkeit von Komplementdefekten in Deutschland

Die Häufigkeit angeborener Komplementdefekte variiert in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und wird in verfügbaren Reviews^{8,86} am häufigsten mit ca. 0,03% geschätzt, beruhend auf einer Untersuchung von > 41.000 wehrpflichtigen Männern des Jahrgangs 1944.⁸⁷ Im europäischen Register für primäre Immundefekte (PID) waren von 2004–2011 insgesamt 13.708 Patienten erfasst.⁸⁸ Von diesen hatten 631 einen Komplementdefekt, die Mehrzahl (482; 76%) C1-Inhibitor-Defekte (Hereditäres Angioödem), die nicht mit einer erhöhten Meningokokken-Gefahr einhergehen. Von den restlichen 149 Fällen (24%) hatten 57 Defekte des klassischen Komplementweges (Komponenten 1, 2 und 4) (9%), 4 C3-Defekte (1%) und 88 (14%) Defekte des alternativen Weges (inklusive der terminalen Komponenten C5–8, Faktor H und Faktor I (die zu verminderten C3-Pegeln führen), Properdin und MBL). Von den erfassten lebenden Patienten mit PID hatten somit 1,2% (149/12.340) für IME relevante Komplementdefekte. Auch im Deutschen PID-Register wurden von 2004 bis März 2012 nur wenige Komplementdefekte registriert: Von insg. 1.232 erfassten Patienten mit PID hatten 13 Komplementdefekte, davon 8 (62%) mit Defekten, die potenziell das Risiko für IME erhöhen könnten.⁶⁶ Von allen Patienten mit PID hatten somit 0,65% (8/1.232) für IME relevante Komplementdefekte. Gathmann et al.⁶⁶ berechneten auf der Grundlage der im deutschen PID-Register erfassten Patienten Minimum-Prävalenzschätzungen für alle PID in Deutschland von 1,51 Patienten/100.000 Einw., was einer Prävalenz von 1,51 x 0,0065 = 0,01/100.000 oder einen Betroffenen pro 10 Millionen Einw. ergäbe. Hier ist jedoch von einer erheblichen Untererfassung auszugehen, denn nur ca. die Hälfte der insg. 43 identifizierten medizinischen Zentren zur Betreuung von Patienten mit Immundefekten/-suppression hatten bis 2011 Patienten gemeldet; nicht alle Patienten mit Komplementdefekten werden in derartigen Einrichtungen betreut. Selbst bei einer

Untererfassung um den Faktor 10 käme man jedoch auf lediglich einen Fall pro 1 Million Einwohner, oder ca. 80 Fälle insgesamt. Nimmt man die von Hässig et al.⁸⁷ bestimmte Gesamtprävalenz von 0,03 % für alle Komplementdefekte für eine Schätzung der Zahl betroffener Personen in Deutschland, käme man auf geschätzte 5.904 bis 15.252 betroffene Personen in Deutschland (bei der Annahme, dass 24–62 % aller Komplementdefekte mit einem erhöhtem IME-Risiko einhergehen, s. o.). Eine Schätzung aus Russland⁷⁵ bezifferte die Prävalenz von Menschen mit terminalen Komplementdefekten auf 12/100.000; dies ergäbe rund 9.800 Betroffene in Deutschland.

Hinzu kämen Personen mit **erworbenen Defekten des Komplementsystems**, die durch unzureichende Synthese der Komplementbestandteile (z. B. bei Leberversagen), durch erhöhten Verbrauch (Autoimmunkrankheiten, Immunkomplexbildung, z. B. bei Systemischem Lupus erythematodes), durch erhöhten Verlust (z. B. Nephropathien mit Einweißverlust) oder durch medikamentöse Blockierung (z. B. durch Eculizumab, welches durch Bindung an C5 zur Blockierung der terminalen Komplementaktivierung führt und zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) eingesetzt wird) bedingt sind. Genaue Zahlen zu den meisten erworbenen Komplementdefekten liegen nicht vor. Die Prävalenz des PNH in Deutschland liegt bei 13/1.000.000 Einwohner, so dass theoretisch maximal 1.000 Personen Eculizumab erhalten.⁸⁹

In einer Übersicht wurde gezeigt, dass der Anteil IME-Patienten mit Komplementdefekten in verschiedenen Studien/Fallserien zwischen 0 und 50 % lag, und dass dieser Anteil negativ mit der bevölkerungsbezogenen IME-Inzidenz korrelierte.⁷⁸

Potenzielle Wirksamkeit der 4CMenB-Impfung bei Komplementdefekten

Bislang wurden keine Studien durchgeführt, in denen Personen mit Komplementdefekten mit dem 4CMenB-Impfstoff geimpft wurden. In fünf kleineren, nicht kontrollierten Studien bei Personen mit terminalen Komplementdefekten, war gezeigt worden, dass es nach einer Impfung mit bivalenten (AC) oder tetravalenten (ACWY) Polysaccharid(PS)-Meningokokken-Impfstoffen zu Anstiegen von kapsel-spezifischen Antikörpern kommt,⁹⁰⁻⁹⁴ welche mit den Anstiegen bei gesunden Probanden vergleichbar⁹²⁻⁹⁴ oder niedriger⁹¹ waren. Die Persistenz der Antikörper war in einer Studie schlechter als bei gesunden Probanden.⁹² Impfdurchbrüche wurden zwischen 2,5 und 5 Jahren nach der Impfung in zwei Studien beobachtet.^{92,93} In einigen Studien konnte ferner gezeigt werden, dass es im Serum von Personen mit Komplementdefekten nach einer PS-Impfung zu einem signifikanten Anstieg der Kapazität für Opsonophagozytose von Meningokokken der im Impfstoff enthaltenen Serogruppen kam.^{90,93,95}

Insgesamt weisen die verfügbaren Studien auf einen möglichen Nutzen einer Impfung gegen Meningokokken der

Serogruppen ACWY für Personen mit Komplementdefekten hin, auch wenn randomisierte kontrollierte Studien fehlen. Inwieweit dies auch auf eine Impfung mit dem auf Oberflächenproteinen basierenden 4CMenB-Impfstoff zutreffen könnte, muss jedoch offen bleiben. Andreoni et al.⁹² zeigten, dass die Opsonophagozytose von MenC-Stämmen bei terminalem Komplementdefekt zwar durch Antikörper gegen das Kapsel-Antigen, nicht jedoch gegen subkapsuläre Antigene unterstützt wurden. Dagegen zeigten Plested et al.,^{96,97} dass das Serum von einigen wenigen Probanden, die mit einer OMV-Vakzine mit oder ohne NHBA-Komponente geimpft wurden und aus dem C6 eliminiert wurde, bei Vorhandensein von polymorphkernigen Leukozyten die Opsonophagozytose von Meningokokken-Stämmen mit gleichem PorA wie in der OMV-Komponente unterstützte. Schließlich postulierten Ross et al.⁹⁸ eine wichtigere Rolle für die Opsonophagozytose zur Abwehr von MenB- im Vergleich zu MenY-Infektionen.

Nähme man für Personen mit Komplementdefekten eine 4CMenB-Impfeffektivität von 80 % bei einer Stammabdeckung von 82 % an, und – zutreffend vor allem für terminale Komplementdefekte – eine 5.000- bis 10.000-fach erhöhte MenB-Inzidenz an (d. h. 0,31 Erkr./100.000 Einw. x 5.000 bis 10.000 = 1.550 bis 3.100 Erkr./100.000 Personen mit Komplementdefekten), so müssten

$$NNV = \frac{\left(\frac{100.000}{1.550 \text{ (bzw. 3.100) MenB IME pro 100.000} \right)}{\text{Personen mit Komplementdefekten}} \approx 49-98 \text{ Personen mit Komplementdefekten}$$

0,80 (VE) x 0,82 (Stammabdeckung)

geimpft werden, um einen MenB-Fall im Jahr nach der Impfung zu verhindern.

Das Risiko einer IME durch MenACWY läge dementsprechend bei 0,14 ACWY-Erkr./Jahr x 5.000/10.000 = 700/1.400. Bei einer Impfeffektivität von 80 % müssten daher

$$NNV = \frac{\left(\frac{100.000}{700 \text{ (bzw. 1.400) MenACWY IME pro 100.000 Personen mit Komplementdefekten} \right)}{0,80 \text{ (VE)}} \approx 89-179 \text{ Personen mit Komplementdefekten}$$

geimpft werden, um einen MenACWY-Fall im Jahr nach der Impfung zu verhindern.

HIV-Infektion

Risiko für IME bei HIV-Infektion

Es gibt nur wenige Studien, in denen die Inzidenz von IME bei HIV-Infizierten in westlichen Ländern mit etablierter antiretroviraler Therapie untersucht wurde. So wurde ein erhöhtes Risiko für HIV-Infizierte, an IME zu erkranken in einer prospektiven, aktiven, Bevölkerungs- und Laborbasierten Surveillance über 5 Jahre (1988–1993) in Atlanta

beobachtet (RR=23,8; 95 % KI: 7,4–74,7).⁵³ Eine antiretrovirale Therapie war in diesem Zeitraum noch nicht verbreitet. In New York City konnte im Zeitraum 2000–2011 durch Verknüpfung von Meningokokken-Surveillance-Daten mit HIV- sowie Todesursachenregisterdaten ein 10-fach erhöhtes Risiko für IME bei HIV-Infizierten ermittelt werden.⁵⁴ HIV-Infizierte mit IME hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Anzahl CD4⁺-T-Zellen zu haben als altersgleiche HIV-infizierte Kontrollen. Angaben zum Anteil der Erkrankten bzw. Kontrollen unter antiretroviraler Therapie lagen jedoch nicht vor. In dieser Studie hatten HIV-Infizierte mit IME eine niedrigere Letalität (10 %) als nicht HIV-Infizierte mit IME (23 %). Die Autoren führen dies auf einen schnelleren Zugang zu einem Infektiologen durch regelmäßige Betreuung im Rahmen der HIV-Erkrankung zurück. In Gegensatz dazu wurde in einer laborbasierten Surveillance-Studie aus Südafrika sowohl ein erhöhtes Risiko (RR: 11,3, 95 % KI: 8,9–14,3) für IME als auch eine erhöhte Letalität bei HIV-Infizierten (20 % versus 11 %, OR=2,1; 95 % KI: 1,1–3,9) beobachtet.⁹ Insgesamt deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass HIV-Infizierte in Abhängigkeit von ihrem Immunstatus ein lediglich gering erhöhtes Risiko für IME haben.

Häufigkeit von HIV-Infektionen in Deutschland

In Deutschland lebten Ende 2013 geschätzte 80.000 (95 % KI: 69.000–91.000) Personen mit HIV; darunter ~65.000 Männer und darin eingeschlossen ~53.000 Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), ca. 15.000 Frauen und ~200 Kinder. Von diesen Infizierten waren ~54.000 unter antiretroviraler Therapie (68 %). Bei ca. 3.500 Personen wurde 2013 erstmals eine HIV-Infektion diagnostiziert, darunter 1.100 mit fortgeschrittenem Immundefekt.

Potenzielle Wirksamkeit einer 4CMenB-Impfung bei HIV-Infektion

Eine Reihe von Studien zeigt bei HIV-Infizierten niedrigere Immunantworten auf MenC- oder MenACWY-Konjugatimpfstoffe.^{99–103} Eine Übersicht fasst darüber hinaus zusammen, dass Impfungen bei HIV-Patienten schlechtere Immunantworten auslösen als bei gesunden Probanden.¹⁰⁴ Daher ist anzunehmen, dass die Schutzwirkung einer 4CMenB-Impfung für diese Risikogruppe schwächer ausfallen würde und von kürzerer Dauer wäre als für gesunde Personen.

Nimmt man eine 5- bis 10-fach erhöhte IME-Inzidenz bei HIV-Infizierten bei einer Impfeffektivität von 80 % und einer Stammabdeckung von 82 % an, müssten

$$NNV = \frac{\left(\frac{100.000}{1,5 \text{ (bzw. 3,0) MenB IME pro } 100.000 \text{ HIV-Infizierte}} \right)}{0,80 \text{ (VE)} \times 0,82 \text{ (Stammabdeckung)}} \approx 51.000 - 102.000 \text{ Personen}$$

mit HIV-Infektion geimpft werden, um einen Fall zu verhindern.

Die entsprechende Berechnung für IME durch ACWY bei HIV-Infizierten wäre bei einer Impfeffektivität von 80 %

$$NNV = \frac{\left(\frac{100.000}{0,7 \text{ (bzw. 1,4) MenACWY IME pro } 100.000 \text{ HIV-Infizierte}} \right)}{0,80 \text{ (VE)}} \approx 89.000 - 179.000 \text{ Personen mit HIV-Infektion}$$

Vor diesem Hintergrund sollten bei einer Entscheidung, diesen Personenkreis zu impfen, die Bewertung des Immunstatus sowie ggf. weiterer vorhandener Risikofaktoren berücksichtigt werden.

Weitere Immundefekte

Risiko für IME bei Antikörpermangelzuständen

Da spezifische bakterizide Antikörper für den Schutz gegen IME eine zentrale Rolle spielen,¹⁰ ist es schlüssig, dass in der Literatur gelegentliche Hinweise für ein erhöhtes Risiko für IME vor allem für Personen mit Immundefekten, die mit Antikörpermangel einhergehen, vorliegen. Es handelt sich um vereinzelte Fallberichte, die eine Quantifizierung des Risikos nicht zulassen (s. Übersicht in ¹⁰⁵). Am stärksten gefährdet sind diese Patienten durch respiratorische Infektionen. Obwohl 2 Fälle von IME bei Patienten mit primären Antikörpermangeldefekten, die mit Immunglobulinen substituiert waren, beschrieben wurden,¹⁰⁵ ist es wahrscheinlich, dass das Risiko für IME bei Patienten unter Immunglobulin-Substitution allenfalls geringfügig gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist.¹⁰⁵

Häufigkeit von Antikörpermangelzuständen in Deutschland

Sowohl im europäischen als auch im deutschen Register für PID machen Antikörperdefekte mit 52 %⁸⁸ bzw. 62 %⁶⁶ die größte Gruppe aus, darunter tritt als häufigster Defekt das variable Immundefektsyndrom (CVID; 21 % bzw. 37 % aller Patienten) auf. Die Prävalenz aller PID in Deutschland beträgt nach einer Minimumschätzung 1,51 PID-Patienten/100.000 Einw. Antikörperdefekte haben einen Anteil von 62 %, die Prävalenz liegt bei ~1 Patient/100.000 Einw. oder ≈800 Patienten. In Analogie zur Schätzung der Prävalenz von Komplementdefekten (s. o.) dürfte dies jedoch eine Unterschätzung um den Faktor 10 bis 1.000 darstellen.

Potenzielle Wirksamkeit einer 4CMenB-Impfung bei Antikörpermangelzuständen in Deutschland

Die Wirksamkeit von Impfungen in dieser sehr heterogenen Patientengruppe ist aufgrund der verminderten Kapazität, Antikörper zu produzieren, grundsätzlich gering.¹⁰⁶ Es scheint jedoch Untergruppen zu geben, die zumindest vorübergehend ausreichende Antikörperantworten auf die Antigene von Polysaccharid- oder Proteinbasierten Impfstoffen bilden.^{106–109} Auf die Schätzung einer NNV wird aufgrund der sehr unklaren Datenlage zur Höhe eines IME-Risikos verzichtet. Es ist aber davon auszugehen, dass die NNV aufgrund eines nur gering-

Risikogruppe (geschätzte Anzahl Betroffener in Deutschland)	Risiko für IME durch MenB (Erkr./100.000 Betroffene/Jahr)	Anzahl Fälle/Jahr	Im Jahr nach der Impfung		Innerhalb von 3 Jahren nach Impfung	
			NNV* im Jahr nach Impfung	Verhinderte Fälle bei Impfquote = 100 %	NNV innerhalb 3 Jahren nach Impfung**	Verhinderte Fälle bei Impfquote = 100 %
Asplenie (90.000)	8	7,2	19.000	4,7	6.350	14,2
Komplementdefekte (80–10.000 [†])	1.550–3.100	155–310	49–98	102–204	16–32	306–612 [‡]
HIV-Infektionen (80.000)	1,5–3,0	1,2–2,4	51.000–102.000	1,2–2,3	13.900–27.800	2,9–5,9
Immundefekte mit Hypo- oder Agam- maglobulinämie (800–800.000)	Unbekannt, nur geringfügig erhöht	nicht geschätzt	ähnlich wie bei HIV-Infizierten	nicht geschätzt		nicht geschätzt

Tab. 1a: Zusammenfassung der Schätzungen zum Risiko für eine invasive MenB-Erkrankung bei ausgewählten Risikogruppen und der geschätzten Zahl Betroffener, die gegen MenB geimpft werden müssten, um einen Fall zu verhindern (*number needed to vaccinate*, NNV). Zu Details der Berechnungen mit zugrundeliegenden Annahmen, s. Text.

Risikogruppe (geschätzte Anzahl Betroffener in Deutschland)	Risiko für IME durch Men C, W, Y (Erkr./100.000 Betroffene/Jahr)	Anzahl Fälle/Jahr	Im Jahr nach der Impfung		Innerhalb von 3 Jahren nach Impfung	
			NNV* im Jahr nach Impfung	Verhinderte Fälle bei Impfquote = 100 %	NNV innerhalb 3 Jahren nach Impfung*	Verhinderte Fälle bei Impfquote = 100 %
Asplenie (90.000)	4	3,6	31.250	2,9	10.400	8,7
Komplementdefekte (80–10.000)	650–1.300	65–130	96–192	52–104	32–63	159–312
HIV-Infektionen (80.000)	0,7–1,4	0,6–1,1	89.300–178.600	0,4–0,9	29.800–59.500	1,3–2,7
Immundefekte mit Hypo- oder Agam- maglobulinämie (800–80.000)	Unbekannt, nur geringfügig erhöht	nicht geschätzt	ähnlich wie bei HIV-Infizierten	nicht geschätzt		nicht geschätzt

Tab. 1b: Zusammenfassung der Schätzungen zum Risiko für eine invasive Meningokokken-Erkrankung durch die Serogruppen C, W oder Y bei ausgewählten Risikogruppen und der geschätzten Zahl Betroffener, die gegen MenACWY geimpft werden müssten, um einen Fall zu verhindern (*number needed to vaccinate*, NNV). Zu Details der Berechnungen mit zugrundeliegenden Annahmen, s. Text.

*Annahme: Durchschnittliche Schutzdauer der Impfung beträgt 1 Jahr bzw. **3 Jahre; [†]Schätzung wurde für 10.000 Betroffene durchgeführt; [‡]Diese Berechnungen verdeutlichen die Unsicherheit bei der Schätzung der Anzahl der Betroffenen in Deutschland: Bei der Gruppe der Komplementdefekte erscheint die Maximum-Schätzung von 10.000 überhöht; denn basierend auf dem zugrunde gelegten 5.000- bis 10.000-fach erhöhtem IME Risiko bei diesen Personen müsste in Deutschland die Mehrzahl der Personen mit IME einen Komplementdefekt haben. Die Schätzung der NNV bleibt hiervon jedoch unberührt.

fügig erhöhten IME-Risikos ähnlich hoch wie für HIV-Infizierte liegt.

Empfehlung einer MenB-Impfung für Personen mit bestimmten Immundefekten/Immunsuppression

Wie in Tabelle 1 zusammengefasst, ist das Risiko für IME nur bei Personen mit Komplementdefekten deutlich erhöht. Dementsprechend müssen mit Ausnahme der Gruppe mit Komplementdefekten eine hohe Anzahl von Personen geimpft werden, um einen Fall an MenB-IME zu verhindern. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Zahl der potenziell zu verhindernden Fälle in allen Gruppen – außer bei Personen mit Komplementdefekten – sehr klein ist. In Anbetracht der Schwere der Krankheit und der immunologischen Plausibilität eines erhöhten Risikos bei den bisher genannten Indikationsgruppen für eine ACWY-Impfung hält die STIKO jedoch die Empfehlung einer Impfung dieser Gruppen auch gegen MenB trotz des teilweise nur geringen Erkrankungsrisikos nach individueller Risikoabschätzung für geboten.

Haushaltskontakte von Patienten mit IME

Risiko für IME bei Haushaltskontakten von IME-Patienten

Nach einem engen Kontakt zu IME-Fällen können IME-Sekundärfälle bzw. Häufungen von IME-Fällen auftreten. Allerdings ist der Anteil der IME mit einem epidemiologischen Zusammenhang in Deutschland mit < 2% sehr niedrig. Das höchste Risiko für eine Sekundärerkrankung haben Haushaltskontakte. Erhalten die Haushaltskontakte keine Chemoprophylaxe, liegt das Risiko innerhalb von 30 Tagen an einer IME zu erkranken bis zu 1.000-fach höher im Vergleich zur Inzidenz der Allgemeinbevölkerung.¹¹⁰⁻¹¹² Nach Ergebnissen eines systematischen Reviews reduziert die Chemoprophylaxe das Erkrankungsrisiko von Haushaltskontakten um 84% (95% KI, 41–97%).¹¹³ Demnach müssen 284 Personen (95% KI: 156–1.515) behandelt werden (*Number needed to treat*; NNT), um einen Fall zu verhindern. Mittels eines systematischen Reviews konnte gezeigt werden, dass Haushaltsmitglieder

auch nach Erhalt einer Chemotherapie im Zeitraum von 14–365 Tagen nach der Erkrankung des Indexfalls mit 1,1 IME/1.000 Haushaltsmitglieder ein höheres Risiko für IME haben als die Allgemeinbevölkerung.¹ Der Großteil (71 %) der beobachteten Sekundärfälle erkrankte jedoch innerhalb von 14–90 Tagen nach Kontakt mit dem Indexfall. Es wurde geschätzt, dass durch eine Impfung mit einem MenACWY-Konjugatimpfstoff ein IME-Fall verhindert werden kann, wenn ergänzend zur Chemotherapie 1.033 (95 % KI; 638–1.678) Haushaltskontakte geimpft werden.¹ Diesen Schätzungen zugrunde lagen die Annahmen, dass die Impfung innerhalb von 7 Tagen nach dem Kontakt erfolgt, der Impfschutz innerhalb von 7 Tagen nach Impfung vermittelt wird und die Impfeffektivität bei 85–95 % liegt. Die STIKO empfiehlt aktuell zusätzlich zur Chemoprophylaxe die postexpositionelle Impfung von ungeimpften Haushaltskontakten oder ungeimpften engen Kontaktpersonen mit haushaltsähnlichem Charakter, wenn die Erkrankung des Indexpatienten durch die Serogruppen A, C, W oder Y verursacht wurde. Die Impfung sollte sobald wie möglich nach dem Kontakt erfolgen.²

In England und Wales haben Ladhani et al. untersucht, ob Haushaltskontakte von IME-Fällen, die mit einer Chemoprophylaxe zur Verhinderung von Sekundärfällen behandelt werden, einen zusätzlichen Nutzen von einer MenB-Impfung mit 4CMenB haben.¹¹⁴ Die NNV für eine 4CMenB-Impfung wurde auf der Basis des systematischen Reviews von Hoek et al.¹ zum Risiko des Auftretens von Sekundärfällen wie oben beschrieben berechnet. Aufgrund der im Vergleich zur ACWY-Impfung errechneten höheren NNV wurde dort die postexpositionelle Impfung von Haushaltskontakten eines Indexfalls nicht empfohlen.¹¹⁵

Potenzielle Wirksamkeit einer 4CMenB-Impfung zur Verhinderung von sekundären Fällen bei Haushaltskontakten von IME-Fällen

Bisher ist es nicht immer möglich, in der Routinediagnostik zeitnah mittels MATS zu untersuchen, ob ein auslösender Meningokokken-B-Stamm vom Impfstoff abgedeckt wird. Da die Entscheidung zu einer Impfprophylaxe schnell getroffen werden muss, müsste bis auf Weiteres mit der Impfserie begonnen werden, sobald die Serogruppenbestimmung B ergeben hat, wissend dass ca. 20 % der Stämme nicht durch 4CMenB abgedeckt sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass aktuell nur lückenhafte Daten zur Immunogenität nach einer einmaligen 4CMenB-Impfung vorliegen: Ergebnisse zur Immunogenität nach einer Einzeldosis 4CMenB liegen nur für Kinder im Alter von einem Jahr oder älter vor. Diese zeigen eine deutlich schlechtere hSBA-Antwort nach einer Dosis bei einjährigen Kindern^{116, 117} als bei 4-malig geimpften Säuglingen oder ein- bzw. zweimalig geimpften Jugendlichen (s. o. und Anhang 1, Tab. 1.) als bei Jugendlichen. Zudem ist über die Dynamik des Antikörperanstiegs in den 2 Wochen nach Impfung bislang nichts bekannt.

Wegen dieser Unsicherheiten wurde zur Einordnung der Größenordnung des potenziellen Effekts einer postexpositionellen Impfung von Haushaltskontakten mit 4CMenB die NNV für verschieden hohe VE-Annahmen berechnet. Bei einem sehr günstigen Szenario, das vor allem auf ältere Kinder und Erwachsene zutreffen könnte und in dem angenommen wird, dass die MenB-Impfung innerhalb von 4 Tagen nach der Diagnosestellung beim Index-Fall verabreicht wird (unter der Annahme, dass bis dahin die verursachende Serogruppe beim Indexfall festgestellt worden ist), der Impfstoff ab dem 14. Tag nach Verabreichung gegen 82 % der Stämme mit einer VE von 90 % schützt und ein Erkrankungsrisiko von 108 IME/100.000 Haushaltskontakten angenommen wird, müssten ca.

$$NNV = \frac{\left(\frac{100.000}{108 \text{ IME pro } 100.000 \text{ Haushaltskontakte}} \right)}{0,90 \text{ (VE)} \times 0,82 \text{ (Stammabdeckung)}} \approx 1.254 \text{ Haushaltskontakte}$$

geimpft werden, um einen MenB-Fall zu verhindern. Nimmt man eine niedrigere VE von nur 50 % an, die bei Säuglingen zutreffen könnte, steigt die geschätzte NNV auf 2.258. Unter Berücksichtigung einer niedrigeren Stammabdeckung bei Säuglingen von 68 % (s.o.) steigt die Schätzung weiter auf 2.723. Bei späterer Impfung würde die NNV ebenfalls ansteigen. Obgleich eine genauere Schätzung bei der gegenwärtigen Datenlage nicht möglich ist, ist es wahrscheinlich, dass die Wirksamkeit einer postexpositionellen Impfung mit 4CMenB geringer ausfallen wird als die der Konjugatimpfstoffe gegen MenACWY.

In Anbetracht der Schwere einer IME hält die STIKO eine Impfung von Haushaltskontaktpersonen trotz der anzunehmenden schlechteren Wirksamkeit des MenB-Impfstoffs im Vergleich zu den Konjugatimpfstoffen nach individueller Risikoabschätzung für geboten. Neben der Möglichkeit, dass der Haushalt sich in einem sozialen Umfeld befindet, in dem pathogene Meningokokken stärker zirkulieren, könnte auch eine genetische Prädisposition für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vorliegen, das mit einer Impfung vermindert werden könnte.

Laborpersonal

IME bei Laborpersonal wurden insgesamt selten beschrieben und traten fast immer im Zusammenhang mit einer Nichteinhaltung der üblichen Sicherheitsvorkehrungen (Sicherheitswerkbank Klasse II; Atemschutz bei Aerosolbildung) auf.^{3,4,118-121} Zwei Studien^{3,4} haben das IME-Risiko bei Laborpersonal im Vergleich zum Risiko in der Allgemeinbevölkerung geschätzt. In den USA wurden im Rahmen einer weltweiten Erhebung zwischen 1996–2000 6 Fälle identifiziert. Dies entsprach einer jährlichen Inzidenz von 13 Erkr./100.000 Labormitarbeitern, im Vergleich zu 0,3 bei 30- bis 59-jährigen Personen in den USA im gleichen Zeitraum (relatives Risiko (RR) = 43). In England und Wales wurde basierend auf 5 IME-Fällen bei Labor-

personal im Zeitraum 1985–1999 eine Inzidenz von 271 Erkr./100.000 Personenjahre (95% KI: 88–634) geschätzt im Vergleich zur Hintergrundinzidenz von 1,47, was einem RR von 184 (95% KI 60–431) entsprach.

Somit kann für die Impfung von mikrobiologisch tätigem Laborpersonal, das mit *N. meningitidis* arbeitet, unter der Annahme einer 95%igen Impfeffektivität nach 2 Impfstoffdosen berechnet werden, dass

$$\text{NNV} = \frac{\left(\frac{100.000}{271 \text{ (bzw. 13)} \times 0,69 \text{ MenB IME pro } 100.000 \text{ Laborarbeiter}} \right)}{0,95 \text{ (VE)} \times 0,82 \text{ (Stammabdeckung)}} / 3 \text{ Jahre (Schutzdauer)}$$

NNV ≈ 229 bzw. 4.770 Laborarbeiter

geimpft werden müssten, um einen Fall zu verhindern, je nach Annahme der Inzidenz (s. o.). Die entsprechende Berechnung für MenACWY wäre:

$$\text{NNV} = \frac{\left(\frac{100.000}{271 \text{ (bzw. 13)} \times 0,31 \text{ MenACWY IME pro } 100.000 \text{ Laborarbeiter}} \right)}{0,95 \text{ (VE)}} / 3 \text{ Jahre (Schutzdauer)}$$

NNV ≈ 441 bzw. 9.190 Laborarbeiter

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der nicht gänzlichen Vermeidbarkeit von Laborunfällen hält die STIKO eine MenB-Impfung für Laborpersonal, das ein Risiko für Kontakt mit *N.-meningitis*-Aerosolen hat, für geboten. Eine arbeitsplatzspezifische Risikobewertung ist selbstverständlich notwendig.

Impfstrategie

Um Risikogruppen vor einer durch die Serogruppe B verursachten IME zu schützen, kann eine Impfung mit 4CMenB sinnvoll sein. Das höchste Erkrankungsrisiko haben Personen mit terminalen Komplementdefekten. Personen mit Asplenie, HIV-Infizierte (insbesondere unter anti-retroviraler Therapie) oder mit anderen Immundefekten haben ein nur moderat bis geringfügig erhöhtes Risiko für IME im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Haushaltskontakte von Patienten mit IME durch die Serogruppe B können ebenfalls von einer MenB-Impfung profitieren, allerdings in geringerem Ausmaß als Haushaltskontakte von Indexfällen mit IME, welche durch die Serogruppen ACWY verursacht sind. Entscheidend hierfür ist eine schnelle Serogruppenbestimmung, um so früh wie möglich nach dem Kontakt die Impfung verabreichen zu können, da mehr als zwei Drittel der Sekundärfälle, die trotz einer stattgehabten Chemoprophylaxe auftreten, in den ersten drei Monaten nach dem Kontakt auftreten (s. o.).

Ebenso ist die Impfung mit einem MenB-Impfstoff von beruflich exponierten Personen geboten.

Betroffene Gruppen und ihre behandelnden Ärzte sollten gezielt über diese Impfung informiert werden, z. B. über Patienten-Netzwerke und Fachgesellschaften. Allerdings muss auch darüber aufgeklärt werden, dass bislang keine Daten zur klinischen Wirksamkeit vorliegen und dass das genaue Risiko für IME bei bestimmten Immundefekten oder immunsuppressiven Zuständen häufig nicht bekannt ist. Schließlich liegen noch keine Daten zur Dauer des möglichen Impfschutzes vor, so dass nicht bekannt ist, ob und wann eine Auffrischimpfung notwendig wird.

Implementierung/Umsetzbarkeit

Haushaltskontakte, beruflich Exponierte und Personen mit Immundefekten/-suppression sollten nach dem zugelassenen Impfschema, wie in der Fachinformation beschrieben, geimpft werden. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, 4CMenB zumindest bei Säuglingen und Kleinkindern wenn möglich nicht simultan mit anderen Impfungen zu verabreichen. Die Simultanimpfung mit Infanrix hexa[®], Prevenar 7[®] und MMRV hat in den Zulassungsstudien zwar nicht die Immunogenität dieser Impfantigene beeinträchtigt; sie hat jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern das Risiko für lokale und systemische Nebenwirkungen, insbesondere für Fieber, deutlich erhöht. Die gleichzeitige Gabe von Antipyretika vermindert das Fieber-Risiko bei Säuglingen und Kleinkindern, ohne die Immunogenität von 4CMenB oder der genannten Routineimpfstoffe zu beeinträchtigen.¹¹⁷ Die Auswertung von Daten aus einer aktiven Surveillance im Rahmen einer 4CMenB-Impfkampagne in Québec ergab allerdings, dass die Einnahme von prophylaktischen Antipyretika keinen Einfluss auf das Risiko für Fieber bei Kindern älter als 4 Jahre hatte.

Es ist davon auszugehen, dass die Akzeptanz für diese Impfung von Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko in Anbetracht der Schwere dieser Krankheit sehr hoch ist.

Evaluation der Impfempfehlung

Da derzeit keine Erfassung der genauen Krankheitslast von IME bei Risikogruppen etabliert ist, wird ein Rückgang durch die Impfung schwer zu erkennen sein. Erkrankungen, die nach einer möglichen Einführung der Impfung auftreten, müssen jedoch besonders sorgfältig untersucht werden. So ist im Falle einer Meningokokken-B-Erkrankung bei einer geimpften Person zu unterscheiden, ob der verantwortliche Stamm durch die Impfung hätte abgedeckt sein sollen und damit eine echte Durchbruchserkrankung vorliegt oder ob es sich um einen Stamm handelt, der die Impfantigene nicht exprimiert. Dies kann nur am NRZMHi (www.meningococcus.de) durch Anwendung des MATS gewährleistet werden, also mit einem Test, der derzeit nur vom Impfstoffhersteller bereitgestellt wird. Die darüber hinaus notwendige serologische Untersuchung zur Unterscheidung eines primären oder sekundären Impfersagens (d. h. fehlende Antikörper aufgrund einer unzureichenden Impfantwort bzw. abgenommener Impfantikörper) und eines Impfersagens aufgrund eines fehlenden Schutzes gegenüber dem Erregerstamm trotz

vorhandener Impfantikörper) wurde am NRZMHi etabliert. Eine aktive Laborsurveillance nach breiterer Anwendung des Impfstoffs ist auch wichtig zur Erfassung derzeit nicht ausschließbarer *immune-escape*-Varianten, die sich bei veränderter Populationsimmunität ausbreiten könnten.

Im Rahmen des *Risk Management Plans* (RMP) der EMA sollen mittels einer *post-licensure observational safety surveillance study* (V72_360B) bis spätestens Ende 2018 die Risiken für Anaphylaxie/anaphylaktischen Schock, Kawasaki Syndrom, Krampfanfälle und febrile Krampfanfälle, Guillain Barré Syndrom (GBS) und akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) nach der 4CMenB-Impfung genauer bewertet werden.⁶ Da der Impfstoff 4CMenB bislang weltweit nirgends im Rahmen eines Routineimpfprogramms angewendet wird und erst im September 2015 in Großbritannien die Einführung einer Routineimpfung für Säuglinge in den Impfplan erfolgt, wurde mit dieser Studie noch nicht begonnen. Des Weiteren fordert der RMP die Durchführung einer Studie zur Wirksamkeit bei Personen mit Komplementdefekten. Solche Studien wären ebenfalls wünschenswert bei Personen mit weiteren Immundefekten bzw. Immunsuppression und sollten insbesondere auch die Dauer des Immunschutzes untersuchen.

In der aktuellen Fachinformation zu Bexsero® wird darauf hingewiesen, dass der Impfstoff einer zusätzlichen Überwachung unterliegt, um schnell neue Erkenntnisse über die Sicherheit zu gewährleisten. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an das PEI zu melden. Nach § 6 Abs. 1, Nr. 3 IfSG sollen Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung an das PEI gemeldet werden. Dies gilt unabhängig davon, ob die STIKO eine Empfehlung zur Impfung ausgesprochen hat oder nicht (s. unter <http://www.pei.de/DE/anzweimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/meldeformulare-pharmakovigilanz/meldeformulare-pharmakovigilanz-node.html>).

Literatur

- Hoek M, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, HOWITZ M, Stuart J: Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2008;136(11):1441–1447
- STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Empfehlung und Begründung einer postexpositionellen Meningokokken-Impfung. *Epid Bull* 2009(31 vom 3.8.2009):314–317
- Boutet R, Stuart JM, Kaczmarski EB, Gray SJ, Jones DM, Andrews N: Risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 2001;49(4):282–284
- Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, Miller JM, Downes F, Somsel P, Weyant R, Stephens DS, Perkins BA, Rosenstein NE: Assessing the Risk of Laboratory-Acquired Meningococcal Disease. *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4811–4814
- Rote Liste Service GmbH: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Bexsero, Novartis Vaccines. In: Frankfurt: Rote Liste Service GmbH 2014
- European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Bexsero In. London: available online: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf; 2013
- Ram S, Lewis LA, Rice PA: Infections of People with Complement Deficiencies and Patients Who Have Undergone Splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010, 23(4):740–780.
- Lewis LA, Ram S: Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014, 5(1):98–126.
- Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, Meiring S, Govender N, von Gottberg A, for the Group for Enteric R et al: Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS* 2010;24(9)
- Pollard AJ, Frasch C: Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2001;19(11–12):1327–1346
- STIKO: Standard Operating Procedure of the German Standing Committee on Vaccinations (STIKO) for the systematic development of vaccination recommendations. Version 2. February 6, 2014. Available online: http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/methodology/SOPpdf?__blob=publicationFile 2014
- Kelly H, Attia J, Andrews R, Heller RF: The number needed to vaccinate (NNV) and population extensions of the NNV: comparison of influenza and pneumococcal vaccine programmes for people aged 65 years and over. *Vaccine* 2004;22(17–18):2192–2198
- Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, Corton C, Care R, Poolman JT, Zollinger WD et al: Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis* 2013;19(4):566–573
- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL: Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2010;10(12):853–861
- Andersen P, Berthelsen L, Bech Jensen B, Lind I: Dynamics of the meningococcal carrier state and characteristics of the carrier strains: a longitudinal study within three cohorts of military recruits. *Epidemiol Infect* 1998;121:85–94
- Pether JV, Lightfoot NF, Scott RJ, Morgan J, Stelle-Perkins AP, Sheard SC: Carriage of *Neisseria meningitidis*: investigations in a military establishment. *Epidemiol Infect* 1988;101:21–42
- Ala'Aldeen DAA, Oldfield NJ, Bidmos FA, Abouseada NA, Ahmed NW, Turner DPJ, Neal KR, Bayliss CD: Carriage of meningococci by university students, United Kingdom [letter]. *Emerg Infect Dis* 2011;17(9):1761–1763
- Claus H, Maiden MJC, Wilson DJ, McCarthy NDJ, Urwin R, Hessler F, Frosch M, Vogel U: Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis* 2005;191:1263–1271
- Faur YC, Wilson ME, May PS: Isolation of *N. meningitidis* from patients in a gonorrhoea screen program: a four-year survey in New York City. *Am J Public Health* 1981, 71(1):53–58.
- Janda WM, Bohnhoff M, Morello JA, Lerner SA: Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA* 1980, 244(18):2060–2064.
- Coen PG, Tully J, Stuart JM, Ashby D, Viner RM, Booy R: Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in teenagers? *Int J Epidemiol* 2006;35(2):330–336

22. McCall BJ, Neill AS, Young MM: Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. *Intern Med J* 2004;34:464–468
23. Moore PS: Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. *Clin Infect Dis* 1992;14(2):515–525
24. Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP, Jamieson F, Kwong JC, McGeer A, Fisman DN: Respiratory Virus Infection and Risk of Invasive Meningococcal Disease in Central Ontario, Canada. *PLoS ONE* 2010;5(11):e15493
25. Robert Koch-Institut: Meningokokken-Erkrankungen. Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte [Meningococcal disease. Guidance on infectious disease for Physicians]. In: http://www.rki.de/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokkenhtml.2014
26. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R, for the Members of the Canadian Immunization Monitoring Program A: The Disease Burden of Invasive Meningococcal Serogroup B Disease in Canada. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32(1):e20–e25 10.1097/INF.1090b1013e3182706b3182789
27. Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, Schneerson R, Robbins JB, Miller MA: Comparative Long-term Adverse Effects Elicited by Invasive Group B and C Meningococcal Infections. *Clin Infect Dis* 2011;53(9):e117–e124
28. HOWITZ M, LAMBERTSEN L, SIMONSEN JB, CHRISTENSEN JJ, MØLBAK K: Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007. *Epidemiol Infect* 2009;137(11):1631–1640
29. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarek E, Rajput K, Ramsay M, Christie D: Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MO-SAIC): a case-control study. *The Lancet Neurology* 2012;11(9):774–783
30. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2011. In: Stockholm 2013
31. European Medicines Agency: Summary of opinion (initial authorisation) Bexsero Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed). In: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf; 2012
32. Finne J: Polysialic acid – a glycoprotein carbohydrate involved in neural adhesion and bacterial meningitis. *Trends Biochem Sci* 1985;10(3):129–32
33. Pizza M, Scarlato V, Maignani V, Giuliani MM, Aricò B, Comanducci M, Jennings GT, Baldi L, Bartolini E, Capocchi B et al: Identification of Vaccine Candidates Against Serogroup B Meningococcus by Whole-Genome Sequencing. *Science* 2000;287(5459):1816–1820
34. Arnold R, Galloway Y, MCNICHOLAS A, O'Hallahan J: Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine* 2011;29(40):7100–7106
35. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B et al: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573–582
36. Martin NG, Snape MD: A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Review of Vaccines* 2013;12(8):837–858
37. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet* 2013;381(9869):825–835
38. Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E, Miller E, Borrow R: Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine* 2015;33(29):3322–3330
39. Balmer P, Borrow R: Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Review of Vaccines* 2004;3(1):77–87
40. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J: Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27(Supplement 2):B112–B116
41. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, Moxon ER, Stella M, Comanducci M, Bambini S et al: Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010;107(45):19490–19495
42. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, Caugant DA, Kriz P, Abad R, Bambini S et al: Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases* 2013;13(5):416–425
43. Claus H, Vogel U, De Paola R, Stella M, Wichmann O, Hellenbrand W: Meningococcal antigen typing system (MATS) based coverage for Bexsero on invasive MenB strains isolated from infants aged less than one year in Germany 2007–2013. In: International Pathogenic Neisseria Conference. Asheville, North Carolina 2014
44. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Clemens R et al: Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2012;379(9816):617–624
45. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, Voysey M, Toneatto D, Kitte C, Dull PM et al: Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014;33(7):760–766 10.1097/INF.0000000000000327
46. Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu L-M, Kittel C, Toneatto D, Dull PM et al: Bactericidal Antibody Persistence 2 Years After Immunization With 2 Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8 and 12 Months and Immunogenicity of Preschool Booster Doses: A Follow-on Study to a Randomized Clinical Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32(10):1116–1121 10.1097/INF.1110b1013e31829cfff31822
47. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu L-M, Wang H, Toneatto D, Dull PM et al: Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *Can Med Assoc J* 2013;185(15):E715–E724
48. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Dull PM: Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013;9(11):2304–2310.
49. Maiden M, Ibarz-Pavon A, Urwin R, Gray S, Andrews N, Clarke S, Walker AM, Evans M, Kroll JS, Neal K et al: Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;197(5):737–743
50. 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(5):840–847
51. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E: Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009;27(Supplement 2):B20–B29
52. Read R, Baxter D, Chadwick D, Faust S: Impact of a quadrivalent conjugate (MENACWY-CRM) or a serogroup B (4CMenB) meningococcal vaccine on meningococcal carriage in English university students. In: The 31st Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases 2013; Milan, Italy 2013
53. Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS, Harvey RC, Wenger JD, Farley MM: Sporadic Meningococcal Disease in Adults: Results of a 5-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med* 1995;123(12):937–940
54. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, Steiner-Sichel L, Ngai S, Shepard C, Weiss D: Elevated Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Persons With HIV. *Ann Intern Med* 2014;160(1):30–37
55. Taniguchi LU, Correia MD, Zampieri FG: Overwhelming Postsplenectomy Infection: Narrative Review of the Literature. *Surgical Infections* 2014
56. Cullingford GL, Watkins DN, Watts ADJ, Mallon DF: Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78(6):716–721
57. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT: Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):521–525
58. Dendle C, Sundararajan V, Spelman T, Jolley D, Woolley I: Splenectomy sequelae: an analysis of infectious outcomes among adults in Victoria. *Med J Aust* 2012;196:582–586
59. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DrK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, Sørensen HT: Risk for Hospital Contact With Infection in Patients

- With Splenectomy A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2009;151(8):546–555
60. Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001;54(3):214–218
 61. Holdsworth RJ, Cuschieri A, Irving AD: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78(9):1031–1038
 62. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H: Evaluation of Severe Infection and Survival After Splenectomy. *The American Journal of Medicine* 2006;119(3):276.e271–276.e277
 63. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R: Risk of Infection and Death Among Post-splenectomy Patients. *J Infect* 2001;43(3):182–186
 64. Loggie BW, John Hinchey E: Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986;21(4):326–330
 65. Statistisches Bundesamt: DRG-Statistiken des Statistischen Bundesamtes. In. Edited by https://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_stichwort.prc_stichwort?query_id=&button=0&p_uid=gast&p_aid=73645926&p_sprache=D&cb_wk=cb_wk&x=0&fort=&erg_art=ALL&suchstring=splenektomie&p_methode=2&p_volltext=1&p_synonyme=1&anz_tab=60&anz_gra=0&anz_def=9&anz_ber=90&anz_link=1&anz_son=4. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2014
 66. Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T et al: The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013;173:372–380
 67. Eber S, Dickerhoff R: Anämien und Hämoglobinkrankheiten bei Patienten mit Migrationshintergrund. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(09):434–440
 68. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, de Voer R, Berbers G, van Velzen-Blad H, Vlaminckx B, Biesma D, Rijkers G: Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(5):611–618
 69. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, Kaczmarek E, Borrow R: Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals. *Infect Immun* 2004;72(1):332–337
 70. Stoehr GA, Luecken J, Zielen S, Eber SW, Borrow R, Rose MA: Mode of splenectomy and immunogenicity of meningococcal vaccination in patients with hereditary spherocytosis. *Br J Surg* 2008;95(4):466–471
 71. Mitchell R, Trück J, Pollard AJ: Use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents aged 6–17 years. *Expert Opin on Biological Therapy* 2013;13(10):1451–1465
 72. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR: Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. *BMC Infect Dis* 2010;10:219
 73. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarek EB, MILLER E, Ramsay ME: Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365–367
 74. Figueroa JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4(3):359–395
 75. Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV: Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(6):374–392
 76. Ross SC, Densen P: Complement Deficiency States and Infection: Epidemiology, Pathogenesis and Consequences of Neisserial and Other Infections in an Immune Deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(5)
 77. Densen P: Interaction of complement with Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae. *Clin Microbiol Rev* 1989;2 Suppl:S11–17
 78. Figueroa J, Andreoni J, Densen P: Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993;12(3):295–311
 79. Fijen C-á, Kuijper E-á, Bulte M-á, Daha M-á, Dankert J: Assessment of Complement Deficiency in Patients with Meningococcal Disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):98–105
 80. Fijen CP, Hannema A, Kuijper E, Sjöholm A, Van Putten JM: COMPLEMENT DEFICIENCIES IN PATIENTS OVER TEN YEARS OLD WITH MENINGOCOCCAL DISEASE DUE TO UNCOMMON SEROGROUPS. *The Lancet* 1989;334(8663):585–588
 81. Orren A, Caugant DA, Fijen CA, Dankert J, van Schalkwyk EJ, Poolman JT, Coetzee GJ: Characterization of strains of Neisseria meningitidis recovered from complement-sufficient and complement-deficient patients in the Western Cape Province, South Africa. *J Clin Microbiol* 1994;32(9):2185–2191
 82. Fijen CAP, Kuijper EJ, Dankert J, Daha MR, Caugant DA: Characterization of Neisseria meningitidis Strains Causing Disease in Complement-Deficient and Complement-Sufficient Patients. *J Clin Microbiol* 1998;36(8):2342–2345
 83. Bradley DT, Bourke TW, Fairley DJ, Borrow R, Shields MD, Young IS, Zipfel PF, Hughes AE: Genetic susceptibility to invasive meningococcal disease: MBL2 structural polymorphisms revisited in a large case-control study and a systematic review. *Int J Immunogenet* 2012;39(4):328–337
 84. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L: Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011;48(14):1643–1655
 85. Sjöholm AG, Jönsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L: Complement deficiency and disease: An update. *Mol Immunol* 2006;43(1–2):78–85
 86. Grumach AS, Kirschfink M: Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014;61(2):110–117
 87. Hässig A, Borel JF, Ammann P, Thöni M, Büttler R: Essentielle Hypokomplementämie. *Pathobiology* 1964;27(4):542–547
 88. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G, ESID Working Party: The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2011;167:479–491
 89. Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer 2014
 90. Schlesinger M, Greenberg R, Levy J, Kaythy H, Levy R: Killing of Meningococci by Neutrophils: Effect of Vaccination on Patients with Complement Deficiency. *J Infect Dis* 1994;170(2):449–453
 91. Biselli R, Casapolo I, D'Amelio R, Salvato S, Matricardi PM, Brai M: Antibody Response to Meningococcal Polysaccharides A and C in Patients with Complement Defects. *Scand J Immunol* 1993;37(6):644–650
 92. Andreoni J, Käythy H, Densen P: Vaccination and the Role of Capsular Polysaccharide Antibody in Prevention of Recurrent Meningococcal Disease in Late Complement Component-Deficient Individuals. *J Infect Dis* 1993;168(1):227–231
 93. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J: Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetra-valent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998;114(3):362–369
 94. Platonov AE, Beloborodov VB, Pavlova LI, Vershinina IV, KÄYty H: Vaccination of patients deficient in a late complement component with tetra-valent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1995;100(1):32–39
 95. Platonov AE, Vershinina IV, Käythy H, Fijen CAP, Würzner R, Kuijper EJ: Antibody-Dependent Killing of Meningococci by Human Neutrophils in Serum of Late Complement Component-Deficient Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130(4):314–321
 96. Plested JS, Granoff DM: Vaccine-induced opsonophagocytic immunity to Neisseria meningitidis group B. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(5):799–804
 97. Plested JS, Welsch JA, Granoff DM: Ex vivo model of meningococcal bacteremia using human blood for measuring vaccine-induced serum passive protective activity. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(6):785–791
 98. Ross SC, Rosenthal PJ, Berberich HM, Densen P: Killing of Neisseria meningitidis by human neutrophils: implications for normal and complement-deficient individuals. *J Infect Dis* 1987;155(6):1266–1275
 99. Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Jean-Philippe P, Yogev R, Heckman BE, Manzella A, Roa J et al: Safety and Immunogenicity of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in 2- to 10-year-old Human Immunodeficiency Virus-infected Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31(1):47–52
 100. Bertolini DV, Costa LS, van der Heijden IM, Sato HK, de Sousa Marques HH: Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine* 2012;30(37):5482–5486
 101. Frota ACC, Milagres LG, Harrison LH, Ferreira B, Barreto DM, Pereira GS, Cruz AC, Pereira-Manfro W, de Oliveira RH, Abreu TF et al: Immunogenicity and Safety of Meningococcal C Conjugate Vaccine in Children and Adolescents Infected and Uninfected with Human Immunodeficiency Virus in Rio de Janeiro, Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014, Publish Ahead of Print
 102. Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Abzug MJ, Heckman B, Manzella A, Kabat B, Jean-Philippe P et al: Immunogenicity and Safety of 1 vs 2 Doses of Quadrivalent Meningo-

- coccal Conjugate Vaccine in Youth Infected with Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Pediatrics* 2012;161(4):676–681.e672
103. Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Spector SA, Decker MD, Heckman BE, Demske EF, Read JS, Jean-Philippe P 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29(5):391–396
 104. Crum-Cianflone NF, Wallace MR: Vaccination in HIV-Infected Adults. *Aids Patient Care STDS* 2014;28(8):397–410
 105. Lear S, Eren E, Findlow J, Borrow R, Webster D, Jolles S: Meningococcal meningitis in two patients with primary antibody deficiency treated with replacement intravenous immunoglobulin. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1191–1193
 106. Principi N, Esposito S: Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine* 2014;32(30):3725–3731
 107. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, Eibel H, Schlesier M, Peter HH: Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007;124(3):294–303
 108. Ko J, Radigan L, Cunningham-Rundles C: Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005;116(1):37–41
 109. Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD, Moin M, Pourpak Z, Nejati M, Ahmadi H, Kamali S, Norouzian D, Tabaraei B et al: Serum Bactericidal Antibody Responses to Meningococcal Polysaccharide Vaccination as a Basis for Clinical Classification of Common Variable Immunodeficiency. *Clin Vacc Immunol* 2008;15(4):607–611
 110. De Wals P, Hertoghe L, Borlé-Grimée I, De Mayer-Clempel S, Reginster-Haneuse G, Dachy A, Bouckaert A, Lechat MF: Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981, 3(Supplement 1):53–61
 111. Group TMDS: Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. *Journal of the American Medical Association* 1974;235(3):261–265
 112. Munford RS, Souza De Moraes J, De E A, Fraser DW, Feldman RA: Spread of meningococcal infection within households. *Lancet* 1974;303(7869):1275–1278
 113. European Centre for Disease Prevention and Control: Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. In. Edited by http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=572 Eao. Stockholm 2010
 114. Ladhani SN, Cordery R, Mandal S, Christensen H, Campbell H, Borrow R, Ramsay ME: Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B (MenB) disease using a recently-licensed, multi-component, protein-based vaccine (Bexsero®). *J Infect* 2014;69(5):470–480
 115. Ladhani SN, Cordery R, Mandal S, Christensen H, Campbell H, Borrow R, Ramsay M, PHE VaPiBi forum members: Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B (MenB) disease: benefits of offering vaccination in addition to antibiotic chemoprophylaxis to close contacts of cases in the household, educational setting, clusters and the wider community. In., vol. http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2Fwww.hpa.org.uk%2Fwebc%2FHPAwebFile%2FHPAweb_C%2F1317140499501&ei=Fjm-U4-3MoWsON6_gYAJ&usq=AFQjCNGjQ38NuKGcM4GmnS2mqicXF3qRw&bvm=bv.70138588,d.ZWU. London: Public Health England 2014
 116. Findlow J, Borrow R, Snape M-á, Dawson T, Holland A, John T-á, Evans A, Telford K-á, Ypma E, Toneatto D et al: Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clin Infect Dis* 2010;51(10):1127–1137
 117. Prymula RE S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, Dull PM: A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014;10(7):1993–2004
 118. Borrow R, Findlow J, Gray S, Taylor S, Kaczmarek E: Safe laboratory handling of *Neisseria meningitidis*. *J Infect* 2014;68(4):305–312
 119. Guibourdenche M, Darchis JP, Boisivon A, Collatz E, Riou JY: Enzyme electrophoresis, sero- and subtyping, and outer membrane protein characterization of two *Neisseria meningitidis* strains involved in laboratory-acquired infections. *J Clin Microbiol* 1994, 32(3):701-704.
 120. Channing DS, Harriman K, Zipprich J, Louie JK, Probert WS, Horowitz M, Prudhomme JC, Gold D, Mayer L: Fatal Meningococcal Disease in a Laboratory Worker — California, 2012. *Morb Mortal Weekly Rep* 2014;63(35):770–772
 121. Kessler AT, Stephens DS, Somani J: Laboratory-Acquired Serogroup A Meningococcal Meningitis. *J Occup Health* 2007;49(5):399–401

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
E-Mail: EpiBull@rki.de

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

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seadat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: Seadatj@rki.de

► Dr. med. Markus Kirchner, Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)
E-Mail: KirchnerM@rki.de

► Redaktionsassistentz: Francesca Smolinski, Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2455
E-Mail: SmolinskiF@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

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 allgemeiner 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 € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: 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)
PVKZ A-14273