

INVASIVE MENINGOKOKKEN-ERKRANKUNGEN: PRÄVENTION DURCH IMPFUNG

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann

Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. med. Gunther Gosch

Kinderarztpraxis am Domplatz,
Magdeburg

1 EINLEITUNG

Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) werden durch Bakterien der Art *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) verursacht. Bei ca. 10 % der Bevölkerung ist eine Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum mit Meningokokken nachweisbar, ohne dass diese Personen klinische Symptome aufweisen (asymptomatische Träger) [RKI 2014]. Die Trägerrate kann abhängig von Land und Alter jedoch auch höher ausfallen. So weisen in Europa Jugendliche und junge Erwachsene die höchste Trägerrate auf [Peterson et al. 2019], mit einer Rate von bis zu 24 % bei den 19-Jährigen [Christensen et al. 2010]. In seltenen Fällen

führt eine Besiedlung dazu, dass die Bakterien ins Blut übergehen. Diese invasiven Erkrankungen sind zwar selten, verlaufen dann jedoch fast immer schwer und können lebensbedrohlich sein. Entsprechend wichtig ist ein Impfschutz [RKI 2014]. Diese Fortbildung befasst sich zunächst mit dem Erreger sowie dessen Vorkommen, geht in einem weiteren Schritt auf die Epidemiologie in Europa und Deutschland ein und informiert über das Krankheitsbild sowie betroffene Risikogruppen. Zum Abschluss werden die derzeit verfügbaren Impfstoffe und die aktuellen Impfempfehlungen vorgestellt.

2 ERREGER UND TRANSMISSION

Bei Meningokokken handelt es sich um gramnegative Diplokokken, die aufgrund der Zusammensetzung ihrer Kapselpolysaccharide in insgesamt zwölf Serogruppen (A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y und Z) unterteilt werden. Neben der Bestimmung der Serogruppe kann durch

die molekulare Feintypisierung der variablen Regionen der äußeren Membranproteine PorA und FetA die Diversität der zirkulierenden Meningokokken genauer abgebildet werden. Zudem kann eine Typisierung anhand der Multilokus-Sequenztyp-Analyse (MLST) erfolgen,

um Stämme in genetisch verwandte Sequenztypen (ST) bzw. klonale Komplexe (CC) zu unterteilen. Am häufigsten werden invasive Erkrankungen durch die impfpräventablen Serogruppen A, B, C, W und Y verursacht, wobei diese Erreger in weltweit unterschiedlicher Verbreitung vorkommen. Der Mensch ist der einzige Wirt von *Neisseria meningitidis*. Für eine Infektion ist

ein direkter oder enger Kontakt mit Übertragung von oropharyngealen Sekreten von einem Keimträger oder einem Erkrankten erforderlich (Tröpfcheninfektion durch z. B. Husten, Niesen oder Küssen) [RKI 2014]. Verschiedene Faktoren wie z. B. Wohnen in beengten Verhältnissen und passives Rauchen erhöhen das Infektionsrisiko [Spyromitrou-Xioufi et al. 2020].

3 VORKOMMEN UND EPIDEMIOLOGIE

Meningokokken kommen weltweit mit unterschiedlicher Serogruppenverteilung vor (Abbildung 1) [WHO 2020].

Große Epidemien traten in den vergangenen Jahrzehnten überwiegend im Meningitisgürtel der Subsaharazone und in Asien auf, während in den Industriestaaten IME hauptsächlich als Einzelerkrankungen auftreten. IME-Ausbrüche werden als zwei oder mehr Erkrankungen der gleichen Serogruppe binnen vier Wochen in einer Kindereinrichtung, Schulklasse, Spielgruppe oder einer Gemeinschaftseinrichtung mit haushaltsähnlichem Charakter definiert [RKI 2020a]. Sie können auch in Deutschland auftreten und sind unvorhersehbar [RKI 2014].

Für das Jahr 2017 wurden in Europa 3.221 bestätigte Fälle von IME gemeldet, die Melderate betrug demnach 0,6 pro 100.000 Einwohner. Insgesamt wurden 282 Todesfälle verzeichnet. Die Mehrzahl der Erkrankungen wurde durch Erreger der Serogruppe B (51 %) und seltener durch die Serogruppen W (17 %), C (16 %) und Y (12 %) verursacht [ECDC 2019], neue klonale Komplexe können den Verlauf jedoch unvorhersehbar machen. So wurde insbesondere in den Niederlanden, England, Schweden und der Schweiz ein sprunghafter Anstieg von durch Serogruppe W verursachten IME beobachtet (Abbildung 2) [Krone et al. 2019].

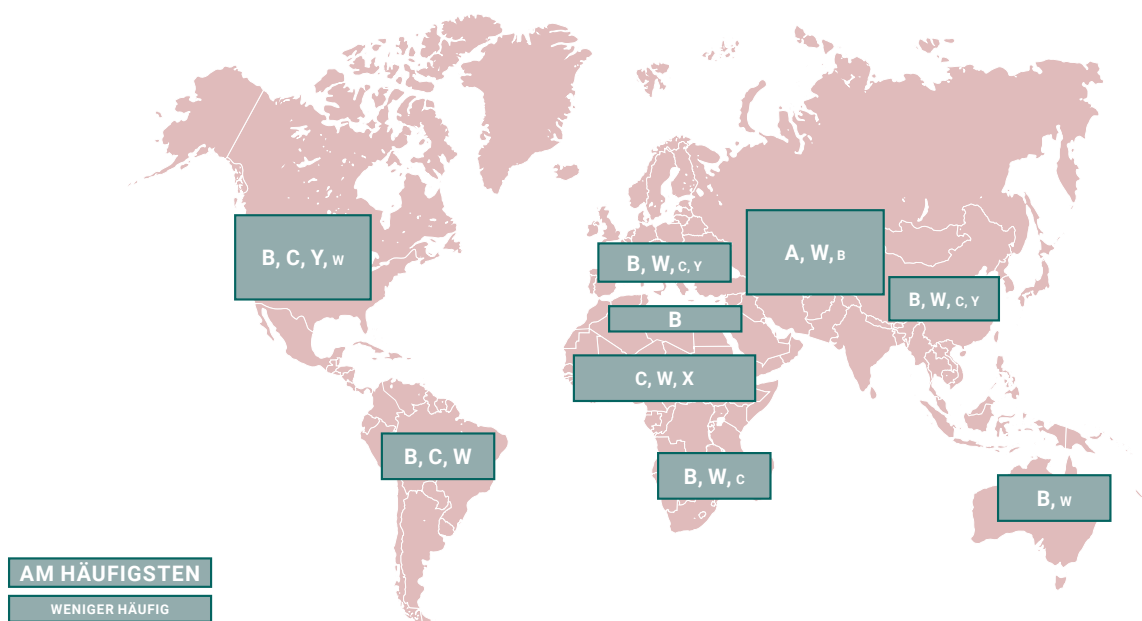


Abbildung 1: Weltweite Serogruppenverteilung im Jahr 2019; modifiziert nach [WHO 2020].

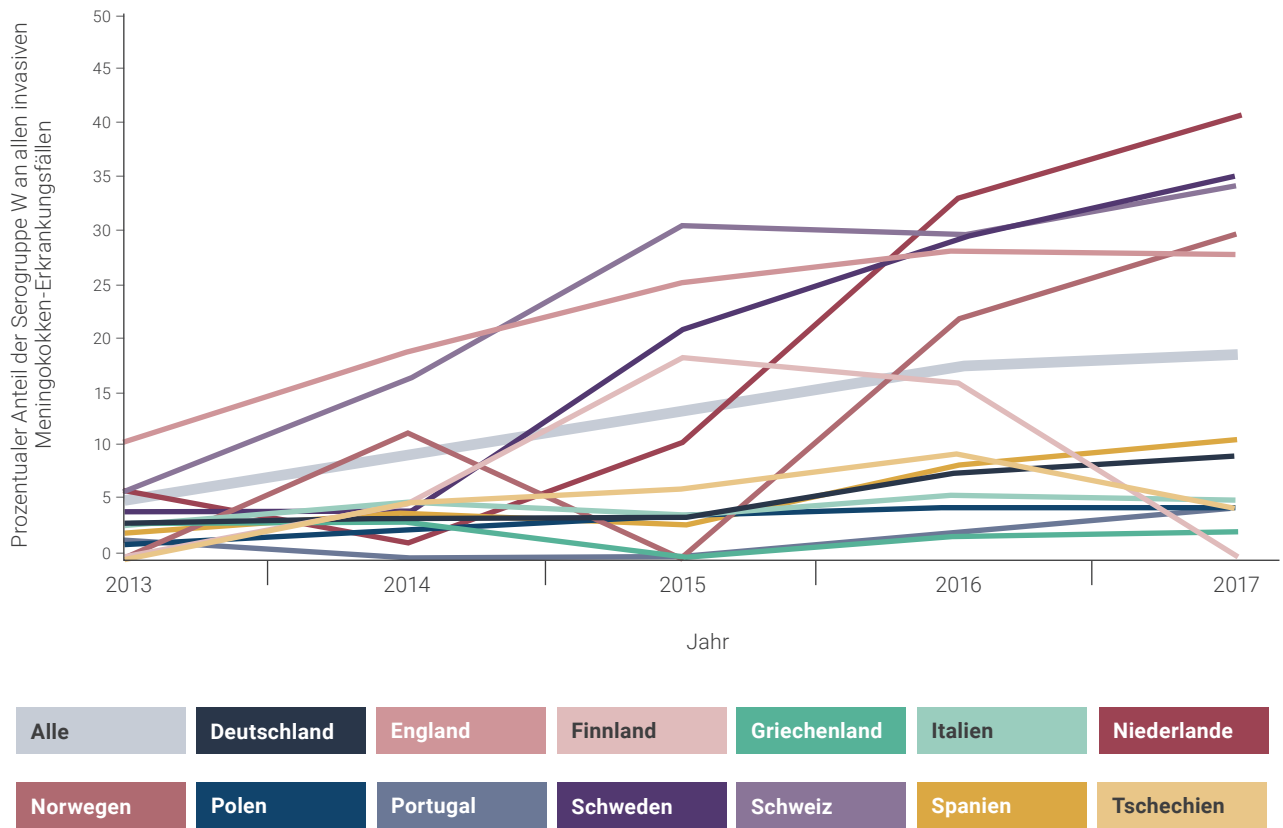


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Serogruppe W an allen invasiven Meningokokken-Erkrankungsfällen in den Jahren 2013 – 2017 in 13 europäischen Ländern; modifiziert nach [Krone et al. 2019].

Dies ist insbesondere auf W-Meningokokken (Men W) des klonalen Komplexes 11 zurückzuführen, welche aus Südamerika nach Europa und in andere Regionen (z. B. Australien) gelangt sind und eine höhere Virulenz sowie Letalität als andere Meningokokken-Serotypen aufweisen [Krone et al. 2019, Ladhani et al. 2015, Martin et al. 2016]. Aufgrund des erhöhten Auftretens

von Men W wurde in verschiedenen Ländern die Impfempfehlung von einer Meningokokken-C-Impfung auf die Meningokokken-Impfung gegen die Serogruppen A, C, W und Y geändert [Campbell et al. 2015, Knol et al. 2018]. Einen Überblick, in welchen Ländern derzeit eine Impfung gegen die Meningokokken-Serogruppen A, C, W und Y empfohlen wird, gibt der Infokasten.



Länder, in denen eine Impfung gegen die Meningokokken-Serogruppen A, C, W und Y empfohlen wird (Auswahl)

- Australien
- Griechenland
- Großbritannien
- Italien
- Niederlande
- Österreich
- Schweiz
- USA

Eine IME kann in jedem Alter auftreten, die höchste Inzidenz findet sich jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern. Ein zweiter, kleinerer Morbiditätsgipfel findet sich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Insbesondere bei durch Men W verursachten IME wird auch eine Zunahme der Erkrankungen bei älteren Erwachsenen beobachtet [ECDC 2019]. In den ersten vier Lebensjahren werden IME fast ausschließlich durch die Serotypen B und C verursacht, während die Serogruppen W und Y im Jugendalter langsam an Bedeutung gewinnen und im Erwachsenenalter besonders wichtig sind.

In Deutschland lag die Inzidenz der IME im Jahr 2019 bei 0,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

4 KRANKHEITSBILD

Zwischen Infektion und Auftreten der ersten Symptome vergehen in der Regel drei bis vier Tage, die Inkubationszeit kann jedoch auch zwischen zwei und zehn Tagen liegen. Der Krankheitsbeginn ist dann meistens sehr plötzlich und der Krankheitsverlauf schnell voranschreitend. Zunächst treten bei einer IME unspezifische Beschwerden im Nasen-Rachen-Raum auf, anschließend kann es zu plötzlich auftretenden unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwindel und schwerstem Krankheitsgefühl kommen. Innerhalb kurzer Zeit (wenige Stunden) kann sich ein schweres, lebensbedrohliches Krankheitsbild entwickeln. Dabei kann die Erkrankung als Meningitis, Sepsis oder als Mischform verlaufen [RKI 2014, van Deuren et al. 2000].

Zwei Drittel der IME verlaufen als Meningitis. Typisch ist hierfür die Nackensteifigkeit der Betroffenen. Weitere Anzeichen sind Erbrechen sowie positive Brudzinski- und Kernig-Zeichen. Neurologische Symptome wie Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Stupor, Koma, Krampfanfälle und Hirnnervenlähmungen können ebenfalls auftreten [RKI 2014].

Bei einem septischen Verlauf breiten sich die Bakterien durch das Blut über den gesamten Körper aus. Es kommt zu einer Störung der Blutgerinnung und als

Auch hier bestanden die höchsten Inzidenzen in den ersten Lebensjahren, insbesondere bei Säuglingen (2,8/100.000) und Einjährigen (1,9/100.000). Ebenso bestand ein kleinerer Gipfel in den Altersgruppen der 15- bis 19-Jährigen (0,5/100.000) und der 20- bis 24-Jährigen (0,6/100.000). Meningokokken der Serogruppe B waren für 61 % der übermittelten IME verantwortlich, gefolgt von Serogruppe Y (18 %), Serogruppe C (12 %) und Serogruppe W (8 %). Die Letalität insgesamt betrug 10 %, wobei IME, die durch Meningokokken der Serogruppe W und C verursacht wurden, eine höhere Letalitätsrate (W: 17 %; C: 15 %) aufwiesen als IME, die durch die Serogruppen B und Y hervorgerufen wurden (B: 6 %; Y: 7 %) [RKI 2020b].

Folge entstehen petechiale Exantheme oder großflächigere Hauteinblutungen. In 10 – 15 % der Fälle kommt es zu einer besonders schweren Form des septischen Schocks, dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom [RKI 2014]. Bei dieser fulminanten Sepsis entwickelt sich aus völligem Wohlbefinden eine akute, foudroyant verlaufende, bedrohliche Erkrankung, die innerhalb kürzester Zeit tödlich verlaufen kann. Infolge der Freisetzung von Endotoxinen durch die Meningokokken kommt es zu einer disseminierten intravasalen Koagulopathie mit Einblutungen in Haut, Schleimhäute, inneren Organen und insbesondere die Nebennierenrinde, mit der Folge eines akuten Nebennierenversagens. Ohne, aber teilweise auch mit intensivmedizinischer Betreuung sterben die Betroffenen an diesem septischen Schock [Hawi et al. 2020]. Ein kurzer, jedoch eindrucksvoller Fallbericht findet sich unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/212751/Waterhouse-Friderichsen-Syndrom-bei-einem-Saeugling>.

Zu beachten ist, dass die Symptome einer IME bei Säuglingen und Kleinkindern oft weniger charakteristisch verlaufen. So kann z. B. die Nackensteifigkeit fehlen. Neben Fieber, Erbrechen, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Krämpfen und Aufschreien kann sich eine vorgewölbte oder harte Fontanelle zeigen [RKI 2014].

Die Schwere von IME lässt sich auch an der Hospitalisierungsrate erkennen. Generell gilt, dass bereits bei Verdacht auf eine Meningokokken-Infektion sofort eine Krankenhauseinweisung erfolgen muss. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 98 % der an einer IME erkrankten Personen im Krankenhaus behandelt [RKI 2020b]. Im Durchschnitt beträgt die Aufenthaltsdauer 13 Tage [Huang et al. 2020]. Trotz Hospitalisierung und optimaler Behandlung kann die Erkrankung zu langfristigen Schäden oder zum Tod führen. Laut einer aktuellen Veröffentlichung von Huang et al. erlitten in Deutschland 24 % der IME-Betroffenen Langzeitfolgen [Huang et al. 2020]. So kann es nach einer Meningitis zu Hirnnervenlähmungen, Hemiplegie, Krampfanfällen und Hydrozephalus kommen. Weitere potenzielle Langzeitfolgen sind Einschränkungen des Intellekts, Lernschwierigkeiten sowie Schädigungen des Innenohrs mit resultierender Taubheit. Auch beim septischen Verlauf können schwerwiegende Folgeerscheinungen

auftreten, wie z. B. Nekrosen und Gangrän der Akren und Gliedmaßen. Diese können eine Amputation des befallenen Körperteils erforderlich machen [RKI 2014].

Selbst mit Behandlung verstirbt ein nicht unerheblicher Teil der Patienten. Die Letalität bei Meningokokken-Meningitis liegt bei ca. 1 %, bei einer Sepsis bei ca. 13 % und bei Sepsis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom bei ca. 33 % [RKI 2014]. Dabei ist das Letalitätsrisiko bei Patienten über 50 Jahren am höchsten [RKI 2016, Whittaker et al. 2017].



Mit diesem QR-Code gelangen Sie zu einem Video, in dem eine Betroffene eindrucksvoll von ihrem Leidensweg nach einer Meningokokken-Infektion berichtet.

5 THERAPIE

Um schwerwiegende Folgeschäden zu vermeiden, muss umgehend nach einer Blutentnahme (für das Anlegen von Blutkulturen) eine intravenöse Antibiotikatherapie eingeleitet werden. Diese muss bereits erfolgen bevor der Erreger kulturell bestätigt und sein Resistenzprofil untersucht ist, jede Verzögerung ist prognostisch ungünstig. Bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis sollten nach der Blutkulturentnahme und noch vor einer eventuellen Bildgebungsdiagnostik intravenös Dexamethason und Antibiotika verabreicht werden [AMBOSS 2021]. Penicillin G oder Ceftriaxon sind die Antibiotika der ersten Wahl. Da Penicillin G nicht alle Keime im Nasen-Rachen-Raum vernichtet, sollten Patienten, die allein mit diesem Antibiotikum behandelt wurden, vor der Entlassung eine Chemotherapie mit Rifampicin, Ciprofloxacin oder Ceftriaxon erhalten. In schweren Fällen wird zur Milderung der Verbrauchskoagulopathie auch aktiviertes Protein C gegeben. Patienten mit septischem Verlauf und Kreislaufversagen benötigen unverzüglich eine intensivmedizinische Behandlung [RKI 2014].

Aufgrund des erhöhten Ansteckungsrisikos sollten enge Kontaktpersonen ebenfalls schnellstmöglich eine Antibiotikatherapie erhalten (Chemoprophylaxe; maximal bis zehn Tage nach dem letzten Kontakt zu einem Erkrankten). Hierzu zählen Haushaltsmitglieder, Personen, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie mit oropharyngealen Sekreten des Patienten in Berührung gekommen sind, Kontaktpersonen in Betreuungseinrichtungen mit Kindern unter sechs Jahren und Personen mit engen Kontakten in sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter (z. B. Wohnheime). Enge Kontaktpersonen aus demselben Haushalt bzw. haushaltsähnlichen Einrichtungen sollten zudem möglichst zeitnah geimpft werden, wenn es sich bei der IME um eine impfpräventable Meningokokken-Serogruppe handelt. Für die Impfungen können die zugelassenen Impfstoffe eingesetzt werden, die mit der verursachenden Meningokokken-Serogruppe korrespondieren [RKI 2014, RKI 2020a]. Dies ist insbesondere wichtig, da im Jahr nach dem Kontakt mit einem Erkrankten das IME-Risiko trotz Chemoprophylaxe noch erhöht ist [Hoek et al. 2008].

6 RISIKOGRUPPEN

Verschiedene Personengruppen haben ein erhöhtes Risiko, an IME zu erkranken bzw. zu versterben.

Altersgruppen

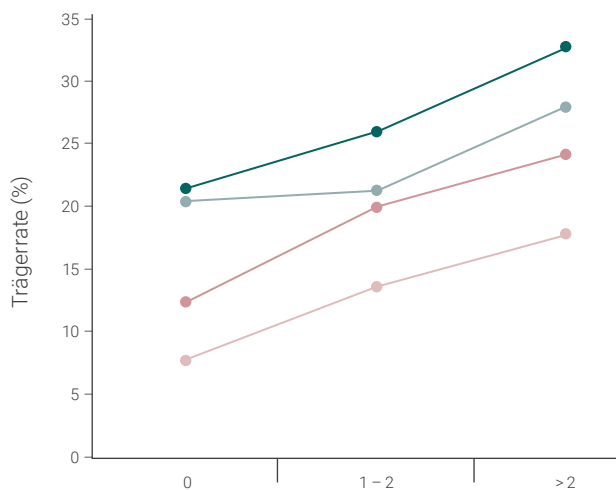
Das höchste IME-Risiko besteht bei Kindern unter fünf Jahren, insbesondere während der ersten beiden Lebensjahre (Abbildung 3).

Jugendliche und junge Erwachsene bilden aus verschiedenen Gründen ebenfalls eine Risikogruppe, hier zeigt sich bei der Inzidenz ein zweiter Häufigkeitsgipfel (Abbildung 3) [RKI 2020b]. Diese Altersgruppe gilt als Hauptträger von *Neisseria meningi-*

tidis [Christensen et al. 2010]. Die hohe Trägerrate in dieser Population erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung und letztlich einer Erkrankung in dieser und anderen Altersgruppen [Vetter et al. 2016]. Insbesondere das Sozialverhalten junger Menschen scheint für die hohe Trägerrate und die erhöhte IME-Inzidenz verantwortlich zu sein. Hierzu zählt z. B. der Besuch von Diskotheken, Bars und Gemeinschaftsveranstaltungen wie Partys oder Festivals sowie intimes Küssen und Rauchen. Dabei erhöht sich das Risiko einer Besiedlung mit *Neisseria meningitidis*, je mehr Risikofaktoren zusammentreffen (Abbildung 4) [MacLennan et al. 2006].



Abbildung 3: Inzidenz von invasiven Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland im Jahr 2019 unterteilt nach Altersgruppe und Geschlecht; modifiziert nach [RKI 2020b].



Rauchen plus Küssen | **Rauchen, kein Küssen** | **Küssen, kein Rauchen** | **Kein Rauchen oder Küssen**

Abbildung 4: Kombiniertes Risiko einer Meningokokkenbesiedlung; modifiziert nach [MacLennan et al. 2006].

Neben Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen zählen auch ältere Menschen zur Risikogruppe. Obwohl die Inzidenz von IME bei älteren Menschen gering ist, ist die absolute Zahl der Fälle im Vergleich recht hoch. Aufgrund einer überalterten Bevölkerung sprechen diese Zahlen für eine höhere Krankheitslast im hohen Alter trotz geringer Inzidenzen. Dies ist auch daran auszumachen, dass die Sterblichkeitsrate bei

den über 50-Jährigen am höchsten ist [Whittaker et al. 2017], sodass auch hier eine Prävention mittels Impfung in Betracht gezogen werden kann.

Menschen mit angeborener oder erworbener Immunschwäche

Für die erfolgreiche Abwehr von Meningokokken-Infektionen ist ein intaktes Komplementsystem Voraussetzung. Spezifische Antikörper können maßgeblich die Immunabwehr unterstützen. Daher haben Menschen mit angeborener oder erworbener Immunschwäche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von IME. Hierzu gehören insbesondere Personen mit genetisch bedingten Komplementdefekten oder solche, die eine Komplement-neutralisierende Antikörpertherapie erhalten, daneben aber auch Menschen mit Asplenie, HIV-Infizierte und Personen mit anderen Immundefekten [RKI 2015].

Reisende

Je nach Reiseland und Art des Aufenthalts haben Reisende ein erhöhtes Infektionsrisiko. Dies gilt insbesondere für Länder mit epidemischem Vorkommen von Meningokokken-Infektionen. Hierzu zählen die Länder des sogenannten „Meningitisgürtels“ südlich der Sahara (Senegal im Westen bis Äthiopien im Osten) und Teile Asiens [WHO 2018]. Ein Meningokokken-Infektionsrisiko besteht auch bei Pilgerreisen nach Mekka [Yezli et al. 2016]. Das Infektionsrisiko nimmt bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung zu.

7 IMPFUNG

Meningokokken-Impfstoffe können vor Infektionen mit bestimmten Serogruppen schützen. Derzeit stehen in Deutschland drei verschiedene Impfstoff-Typen zur Verfügung:

- gegen Erreger der Serogruppe C,
- gegen Erreger der Serogruppen A, C, W und Y sowie
- gegen Erreger der Serogruppe B [RKI 2014].

Eine detaillierte Übersicht aller zugelassenen Meningokokken-Impfstoffe und deren Impfschemata findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland verfügbaren Impfstoffe gegen verschiedene Meningokokken-Serogruppen [Fachinfo 2021].

Impfstoff (Zulassungsjahr; Anwendung)	Serogruppen	Zulassung ab	Impfschema
Konjugat-Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe C (Menjugate; 2005; i. m.; Injektionssuspension)	C	dem vollendeten 2. Lebensmonat	<ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge von 2 bis 12 Monaten: 2 Impfdosen im Abstand von mind. 2 Monaten; Auffrischimpfung empfohlen • Kleinkinder ab 12 Monaten und Erwachsene: 1 Impfdosis
Adsorbierter Meningokokken-Gruppe-C-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (NeisVac-C; 2001; i. m.; Injektionssuspension)	C	dem vollendeten 2. Lebensmonat	<ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge im Alter zwischen 2 und 4 Monaten: 2 Impfdosen im Abstand von mind. 2 Monaten • Säuglinge ab dem Alter von 4 Monaten, Kinder, Jugendliche, Erwachsene: 1 Impfdosis • Nach Grundimmunisierung im Alter von 2 bis 12 Monaten: Auffrischimpfung mit mind. 6 Monaten Abstand zur letzten NeisVac-C-Impfung
Meningokokken-Gruppen A-, C-, W-135- und Y-Konjugat-Impfstoff (Menveo; 2010; i. m.; Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung)	A, C, W, Y	2 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Einzeldosis
Meningokokken-Gruppen A-, C-, W-135- und Y-Konjugatimpfstoff (Nimenrix; 2012; i. m.; Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung)	A, C, W, Y	6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis unter 6 Monaten: 2 Impfdosen im Abstand von 2 Monaten • Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder, Jugendliche, Erwachsene: 1 Impfdosis • Nach Grundimmunisierung im Alter von 6 Wochen bis unter 12 Monaten: 1 Auffrischimpfung (Abstand mind. 2 Monate zur letzten Nimenrix-Impfung)
Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Gruppen A, C, W und Y (MenQuadfi; 2020; i. m.; fertige Injektionslösung im Vial); verfügbar ab Herbst 2021	A, C, W, Y	12 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Einzeldosis
Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (Bexsero; 2013; i. m.; Injektionssuspension)	B	2 Monaten	<p>Grundimmunisierung + Auffrischimpfung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge 2 – 5 Monate: 3 + 1 oder 2 + 1 • Säuglinge 6 – 11 Monate: 2 + 1 • Kinder 12 – 23 Monate: 2 + 1 • Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene*: 2 (evtl. +1**)
Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff (Trumenba; 2017; i. m.; Injektionssuspension)	B	10 Jahren	<p>Grundimmunisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Dosen: im Abstand von 6 Monaten <u>oder</u> • 3 Dosen: 2 Dosen im Abstand von mind. 1 Monat, 3. Dosis im Abstand von mind. 4 Monaten zu 2. Dosis <p>Auffrischimpfung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sollte für Personen mit fortbestehendem Risiko in Betracht gezogen werden

*keine Daten für Erwachsene > 50 Jahre; **sollte basierend auf offiziellen Empfehlungen bei Personen mit fortbestehendem Risiko in Betracht gezogen werden; i. m.: intramuskulär

Meningokokken-C-Impfung

Die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C wird in Deutschland seit 2006 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen (s. nächstes Kapitel) [RKI 2020a]. Hierfür stehen in Deutschland zwei monovalente Konjugatimpfstoffe zur Verfügung.

Eine aktuell veröffentlichte systemische Literaturrecherche zu Daten aus neun Ländern (UK, Spanien, Italien, Kanada, Brasilien, Österreich, Belgien, Deutschland, Niederlande) zeigt, dass die Einführung von routinemäßigen Meningokokken-Impfprogrammen zu einer signifikanten und unmittelbaren Abnahme des IME-Risikos durch Meningokokken der Serogruppe

C führte. In Deutschland war die Reduzierung insbesondere in Regionen mit höherer Durchimpfungsrate zu beobachten [Tin Tin Htar et al. 2020].

Meningokokken-Impfung gegen die Serogruppen A, C, W und Y

Derzeit sind in Deutschland drei quadrivalente Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y zugelassen. Daten aus klinischen Studien zeigen, dass die Impfstoffe mit einer hohen Immunität assoziiert sind [Baccarini et al. 2020, Klein et al. 2012, Knuf et al. 2010]. Dies dürfte mit einer hohen Effektivität einhergehen. Allerdings liegen hierzu bisher nur wenige Daten vor. Eine Fall-Kontroll-Studie aus Australien konnte jedoch eine signifikante Reduktion von durch Men A, C, W und Y verursachten IME bei Jugendlichen zeigen, nachdem diese eine Einzeldosis eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs erhalten hatten [Cohn et al. 2017].

Meningokokken-B-Impfung

Seit 2013 bzw. 2017 sind in Deutschland zwei Meningokokken-B-Impfstoffe zugelassen. Im Gegensatz zu den Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y beruhen die Meningokokken-B-Impfstoffe nicht auf Polysacchariden der jeweiligen Bakterienkapseln, sondern auf immunogenen Oberflächenproteinen [RKI 2014].

Daten zur Impfeffektivität liegen aus verschiedenen Ländern vor. So zeigen Daten aus England, dass eine routinemäßige Grundimmunisierung mithilfe eines Meningokokken-B-Impfstoffs im Kindesalter mit einem signifikanten Rückgang an durch Serogruppe B verursachten IME assoziiert war [Ladhani et al. 2020]. Ähnliche Ergebnisse konnten in Italien [Azzari et al. 2020] beobachtet werden und auch in Portugal zeigte sich, dass Kinder, die gegen Meningokokken der Serogruppe B geimpft wurden, seltener an einer IME erkrankten als ungeimpfte Kinder [Rodrigues et al. 2020].

8 IMPFEMPFEHLUNGEN

Eine generelle Impfempfehlung in Deutschland besteht derzeit nur für die Meningokokken-C-Impfung. Diese wird für alle Kinder im Alter von zwölf Monaten empfohlen. Versäumte Impfungen sollten spätestens

bis zum 18. Geburtstag nachgeholt werden. Bei bestimmten Indikationen werden von der STIKO auch weitere Meningokokken-Impfungen empfohlen (Tabelle 2) [RKI 2020a].

Tabelle 2: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Meningokokken-Impfung; modifiziert nach [RKI 2020a].

Kategorie	Indikation	Impfung
I	Gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression, insbesondere Komplement-/Properdindefizienz, Therapie mit C5-Komplement-Inhibitoren, Hypogammaglobulinämie, anatomischer oder funktioneller Asplenie (z. B. Sichelzellanämie)	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem Men-B-Impfstoff
I	Bei gehäuftem Auftreten oder Ausbrüchen auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden	Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden
B	Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines <i>N.-meningitidis</i> -haltigen Aerosols)	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem Men-B-Impfstoff
R	Reisende in Länder mit epidemischem Vorkommen, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff
R	Vor Pilgerreise nach Mekka (Hadj, Umrah)	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff
R	Schüler/Studierende vor Langzeitaufenthalten in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studierende	Entsprechend den Empfehlungen der Zielländer

B = Berufliches Risiko; I = Indikationsimpfung; R = Reise

9 IMPFBERATUNG IN DER PRAXIS FÜR EINEN BREITEREN MENINGOKOKKEN-IMPFSCHUTZ

Neben den von der STIKO empfohlenen Impfungen sind auf der Basis der existierenden Impfstoffzulassungen weitere „Impfindikationen“ möglich. Für die meisten Eltern ist das medizinische Fachpersonal die primäre Informationsquelle zum Thema Impfen [Gaczkowska et al. 2011], sodass es in der ärztlichen Verantwortung liegt, Patienten auf diese weiteren Schutzmöglichkeiten hinzuweisen. Insbesondere bei impfunschlüssigen Patienten ist eine verständnisvolle Kommunikation von hoher Relevanz. Aktives Zuhören, Verständnis- und Vertrauensgewinn sowie eine empathische Dialogführung sind hierbei der Schlüssel zum Erfolg.

IME treten in Deutschland nur selten, jenseits des Kleinkindalters sogar nur sehr selten auf und daher wissen viele Menschen nicht, wie schwerwiegend sie sein können. Oftmals sind die dramatischen und hoch foudroyanten Krankheitsverläufe von IME für medizinische Laien völlig überraschend. Diese

Risiken sollten klar kommuniziert werden, jedoch ohne Ängste zu schüren. So kann das Risiko einer IME mit anderen, im Alltag vertrauenswürdigeren Risiken, zum Beispiel einem Flugzeugabsturz, Ertrinken etc., verglichen werden. Anschließend sollte betont werden, dass eine Impfung das Risiko einer IME reduzieren kann. Innerhalb des Gesprächs können die Vorteile eines breiten Meningokokken-Impfschutzes gegen die zusätzlichen Serogruppen B, A, W und Y erläutert werden. Abbildung 5 zeigt die derzeitigen Abdeckungsraten der in Deutschland verfügbaren Meningokokken-Impfstoffe für die Gesamtheit der IME. Mittels eines Meningokokken-B- und Meningokokken-ACWY-Impfstoffs können 99 % aller identifizierten Serogruppen abgedeckt werden, die in Deutschland eine IME verursachen [RKI 2020b]. Betonen Sie, dass für die Meningokokken-Impfungen eine gute Effektivität nachgewiesen wurde [Azzari et al. 2020, Cohn et al. 2017, Ladhani et al. 2020, McMillan et al. 2020].

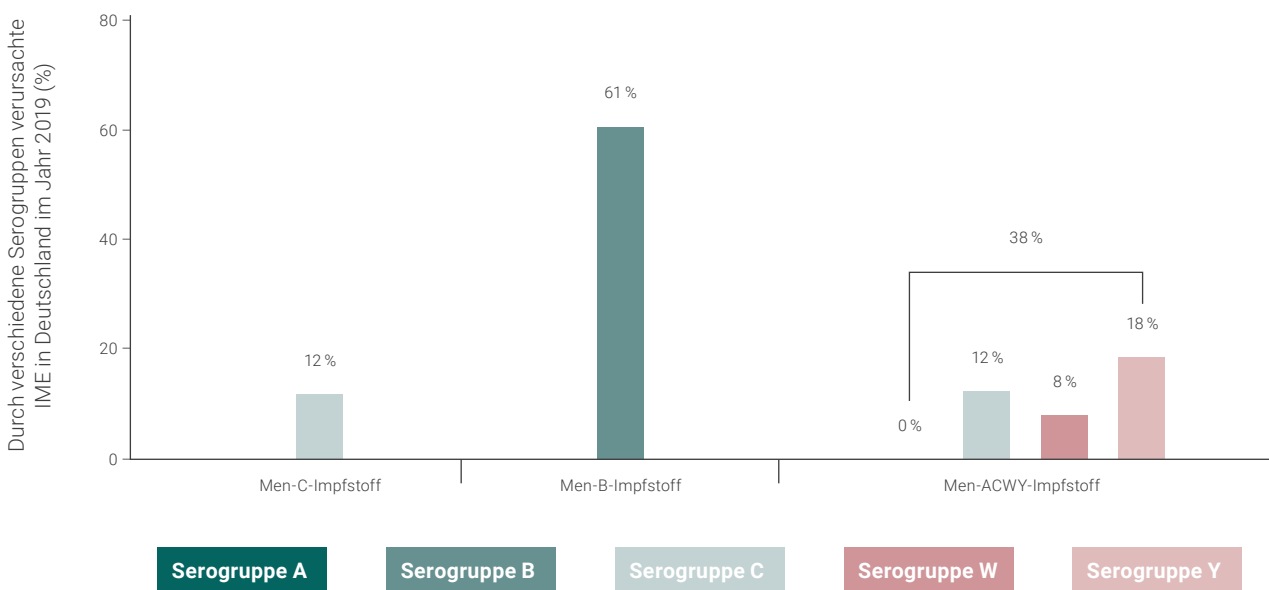


Abbildung 5: Abdeckungsraten der verschiedenen Meningokokken-Impfstoffe am Infektionsgesamts geschehen anhand der IME-Epidemiologie in Deutschland im Jahr 2019; modifiziert nach [RKI 2020b].

Werden von Seiten der Patienten Bedenken gegenüber der Impfung geäußert, so sollten diese adressiert werden. Eine ehrliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen ist essenziell. Im Gespräch sollte allerdings auch deutlich betont werden, dass die Impfung im Allgemeinen sicher und verträglich ist und dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Bereich anderer zugelassener Impfstoffe liegt.

Standardmäßig wird von der STIKO nur die Meningokokken-C-Impfung empfohlen, sodass für die breitere Impfung keine Erstattungspflicht der Krankenkassen besteht. Bereits seit längerer Zeit besteht eine kinder- und jugendmedizinische Forderung, die Men-ACWY-Impfung sowie die Men-B-Impfung als Standardimpfung in die Impfeempfehlung der STIKO aufzunehmen [DAKJ 2019]. Aktuell unterstützen bereits ca. 80 % der gesetzlichen Krankenkassen einen breiteren Impfschutz bei der Meningokokken-Impfung. Vom Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte gibt es eine Zusammenstellung der

Kostenträger, welche die Meningokokken-B-Impfung übernehmen (<https://www.kinderaerzte-im-netz.de/impfen/kostenuebernahme-meningokokken-b-impfung/>). Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, sich bei der Krankenkasse danach zu erkundigen. Informieren Sie auch Patienten außerhalb des Kleinkindalters über die Meningokokken-Impfung, z. B. bei bevorstehenden Reisen in Risikogebiete oder Langzeitaufenthalten in Ländern mit bestehenden Meningokokken-Impfeempfehlungen. Das Centrum für Reisemedizin (CRM) hat auf seiner Webseite eine Übersicht, welche Reiseimpfungen (auch gegen Meningokokken B, A, C, W und Y) durch Krankenkassen übernommen werden (https://www.crm.de/krankenkassen/kk_tabelle_kassen.htm).

Ein gut etabliertes Impfmanagement in Arztpraxen leistet dabei einen wichtigen Beitrag, die Inanspruchnahme von Impfungen zu fördern und Impfziele zu erreichen [RKI 2020a]. Tipps für ein gutes Impfmanagement sind im folgenden Kasten zu finden.



- Jeder Besuch in der Arztpraxis sollte dafür genutzt werden, den Impfstatus der Patienten zu überprüfen.
- Binden Sie medizinische Fachangestellte (MFA) in das Impfmanagement ein. Dafür müssen die MFA zum Thema Impfen ausreichend informiert werden.
- Installieren Sie ein funktionierendes Rückmeldungssystem, mit dem die Patienten automatisch an Impftermine oder Auffrischimpfungen erinnert werden.
- Wenn möglich sollte stets sofort geimpft werden.
- Impfungen ohne Termin oder Impfsprechstunden in den Abendstunden sind für viele Patienten unkomplizierter.
- Aufmerksamkeitsstarke Aushänge und Infomaterial in Praxis und Wartezimmer können dabei helfen, Patienten über den Nutzen von Impfungen zu informieren.

10 FAZIT

IME treten zwar selten auf, sind jedoch mit einer hohen Krankheitslast und Mortalität assoziiert, die vielen medizinischen Laien nicht bewusst sind. Durch die Unvorhersehbarkeit der Serogruppenverteilung kann sich die Epidemiologie von IME rasch ändern. Dies zeigt sich z. B. an den Meningokokken-W-Ausbrüchen in verschiedenen europäischen Ländern, die dort zu einer Änderung der Impfstrategien geführt haben. Es stehen in Deutschland drei Impfstoff-Typen zur Verfügung, mit denen 99 % der

identifizierten Serogruppen abgedeckt werden. Derzeit wird in Deutschland nur eine routinemäßige Impfung gegen Serogruppe C empfohlen (verursacht lediglich 12 % der Meningokokkenfälle in Deutschland), aber ein breiterer Schutz durch die anderen verfügbaren Impfstoffe ist möglich und wird von verschiedenen Krankenkassen auch bereits erstattet. Die Empfehlung durch den behandelnden Arzt stellt dabei die wichtigste Grundlage für einen breiten Impfschutz dar.

11 LITERATUR

- AMBOSS.** Meningitis. 2021. <https://www.amboss.com/de/wissen/Meningitis>, abgerufen am: 13.04.2021
- Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, et al.** Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014-2018). *Vaccines (Basel)* 2020;8(3)
- Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, et al.** Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in healthy meningococcal-naïve children 2-9 years of age: a phase III, randomized study. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(10):955 – 60
- Campbell H, Saliba V, Borrow R, et al.** Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill* 2015;20(28)
- Christensen H, May M, Bowen L, et al.** Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):853 – 61
- Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al.** Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2017;139(2)
- DAKJ.** Impfpflicht invasive Erkrankungen mit Meningokokken der Serogruppe B. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2019;167(8):711 – 20
- ECDC.** Invasive meningococcal disease – Annual Epidemiological Report for 2017. 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>, abgerufen am: 26.01.2022
- Fachinfo.** Fachinformationen. 2021. www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.01.2021
- Gaczowska A, Münstermann U, B K, et al.** Elternbefragung zum Thema „Impfen im Kindesalter“. Ergebnisbericht der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. 2011
- Hawi N, Liodakis E, Sasse M.** Waterhouse-Friderichsen Syndrome in an Infant. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(9):147
- Hoek MR, Christensen H, Hellenbrand W, et al.** Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2008;136(11):1441 – 7
- Huang L, Heuer OD, Janßen S, et al.** Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: evidence from a large German claims database. *PLoS One* 2020;15(1):e0228020
- Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, et al.** Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(1):64 – 71
- Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, et al.** Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. *Euro Surveill* 2018;23(16)
- Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, et al.** A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine* 2010;28(3):744 – 53
- Krone M, Gray S, Abad R, et al.** Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill* 2019;24(14)
- Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al.** Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60(4):578 – 85
- Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, et al.** Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382(4):309 – 17
- MacLennan J, Kafatos G, Neal K, et al.** Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):950 – 7
- Martin NV, Ong KS, Howden BP, et al.** Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013-2015. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016;40(4):E454 – e9
- McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, et al.** Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 10.1093/cid/ciaa1733
- Peterson ME, Li Y, Shanks H, et al.** Serogroup-specific meningococcal carriage by age group: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(4):e024343

- RKI.** RKI-Ratgeber: Meningokokken, invasive Erkrankungen (Neisseria meningitidis). 2014. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html, abgerufen am: 26.01.2021
- RKI.** Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epid Bull* 2015;37:393 – 410
- RKI.** Invasive Meningokokken-Erkrankungen 2012 – 2015. *Epid Bull* 2016;43:471 – 84
- RKI.** Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2020/2021. *Epid Bull* 2020a;34:1 – 68
- RKI.** Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. 2020b. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch_node.html, abgerufen am: 26.01.2021
- Rodrigues FMP,** Marlow R, Simões MJ, et al. Association of use of a meningococcus group B vaccine with group B invasive meningococcal disease among children in Portugal. *JAMA* 2020;324(21):2187 – 94
- Spyromitrou-Xioufi P,** Tsirigotaki M, Ladomenou F. Risk factors for meningococcal disease in children and adolescents: a systematic review and META-analysis. *Eur J Pediatr* 2020;179(7):1017 – 27
- Tin Tin Htar M,** Jackson S, Balmer P, et al. Systematic literature review of the impact and effectiveness of monovalent meningococcal C conjugated vaccines when used in routine immunization programs. *BMC Public Health* 2020;20(1):1890
- van Deuren M,** Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(1):144 – 66, table of contents
- Vetter V,** Baxter R, Denizer G, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines* 2016;15(5):641 – 58
- Whittaker R,** Dias JG, Ramliden M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine* 2017;35(16):2034 – 41
- WHO.** Meningococcal meningitis. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>, abgerufen am: 23.02.2021
- WHO.** Serogroup distribution of invasive meningococcal disease, 2019. 2020. https://www.who.int/images/default-source/health-topics/meningitis/map-serogroup-distribution-2019.png?sfvrsn=af422ab2_2, abgerufen am: 26.01.2021
- Yezli S,** Assiri AM, Alhakeem RF, et al. Meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings. *Int J Infect Dis* 2016;47:60 – 4
- Bildnachweise:** © Flaticon/Layerace, © AdobeStock/Tatiana Shepeleva

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann

Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Der Autor erhielt Honorar und Reisekostenerstattungen für Vorträge über Impfungen von den Unternehmen AstraZeneca, GSK, MSD, Pfizer und Sanofi. Der Autor erhielt für die Fortbildungsmaßnahme „Invasive Meningokokken-Erkrankungen: Prävention durch Impfung“ ein Honorar von dem Unternehmen Sanofi.

AUTOR

Dr. med. Gunther Gosch

Kinderarztpraxis am Domplatz
Domplatz 11, 39104 Magdeburg

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorargeber für Veröffentlichung: Sanofi

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayrische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH mit insgesamt 21.940 € (KWMEDIPOINT: 13.590 €; MedLearning: 8.350 €) finanziert.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.