

Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C

Stand: November 2005

Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF)¹; sie ersetzen die beiden früheren Empfehlungen zur Meningokokkenimpfung (BAG Bulletin 2001, Nr. 46 und BAG Bulletin 2002, Nr. 50), nicht aber die darin enthaltenen Massnahmen zur postexpositionellen Prophylaxe und Empfehlungen für Reisende.

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Begründung

Neisseria meningitidis ist in der Schweiz neben Pneumokokken der wichtigste Erreger von Meningitiden bei Kindern und Jugendlichen. Erkrankungs- und Todesfälle sind eher selten, beunruhigen jedoch die Bevölkerung. Gleichzeitig wissen nur Wenige um das Vorhandensein eines wirksamen Impfstoffes gegen Meningokokken der Serogruppe C, die in den vergangenen Jahren für 30 bis 60% aller Fälle in der Schweiz verantwortlich waren. Die aktuelle epidemiologische Situation lässt es sinnvoll erscheinen, auf das erhöhte relative Erkrankungsrisiko kleiner Kinder und Jugendlicher im Vergleich zur übrigen Bevölkerung und die Möglichkeit eines individuellen Schutzes hinzuweisen. Zudem ist vor dem Hintergrund früherer Entwicklungen davon auszugehen, dass die Inzidenz phasenweise auch wieder ansteigen wird. Durch die vorliegende Empfehlung einer sinnvollen ergänzenden Impfung soll in der Schweizer Bevölkerung die Informationsgleichheit hinsichtlich dieser Präventionsmassnahme verbessert werden.

Epidemiologie

Im jährlichen Durchschnitt der Jahre 2001 bis 2004 waren in der Schweiz 49 invasive Meningokokkeninfektionen der Gruppe C zu verzeichnen, davon etwa 40% bei 1- bis 4- und 15- bis 19-Jährigen. Die Inzidenz in diesen Altersgruppen liegt mit jeweils 2,8 pro 100 000 um ein Vielfaches über der Inzidenz der über 24-Jährigen (0,2 pro 100 000). Die Inzidenz bei Säuglingen liegt bei 5,2 pro 100 000, macht jedoch nur etwa vier Fälle pro Jahr aus. Die Letalität der Erkrankung beträgt 8,8% bei 1- bis 4-Jährigen und 10,6% bei 15- bis 19-Jährigen. Unter den erkrankten Säuglingen waren in den letzten Jahren keine Todesfälle zu beobachten.

Impfstoffe

Konjugatimpfstoffe

Unter den Handelsnamen Meningitec[®], Menjugate[®] und NeisVac-C[®] sind in der Schweiz drei monovalente Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken C (MCV-C) zugelassen. Sie sind gut verträglich, auch bei Kindern unter zwei Jahren immunogen und kosteneffektiv. Sie erzeugen ein immunologisches Gedächtnis, reduzieren die Besiedlung des Nasopharynx mit Meningokokken C und

können zeitgleich mit den übrigen im Impfplan empfohlenen Routineimpfungen, jedoch an einer anderen Injektionsstelle verabreicht werden. Die Wirksamkeit liegt bei 1- bis 4-Jährigen zwischen 83 und 98%, bei 11- bis 18-Jährigen bei 93 bis 96%.

Polysaccharidimpfstoffe

Die in der Schweiz zugelassenen Produkte, ein gegen die Serogruppen A und C (Meningokokken-Impfstoff A+C Mérieux[®]) sowie ein gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y wirksamer Impfstoff (Mencevax[®]ACWY) sind hinsichtlich ihrer C-Komponente erst ab zwei Jahren immunogen und schützen vor invasiver Erkrankung, ohne die Besiedlung des Nasopharynx mit Meningokokken der Impferogruppen nachhaltig zu unterbinden und ohne ein immunologisches Gedächtnis zu erzeugen. Sie werden in der Schweiz Personen ab zwei Jahren mit definierten Risikofaktoren zur Verbreiterung des durch den C-Konjugatimpfstoff verliehenen Schutzes empfohlen.

Impfempfehlung

1. Risikogruppen

Risikogruppen umfassen Personen mit Immunstörungen (Defekte der Terminalfaktoren des Komplementsystems sowie der Faktoren des alternativen Weges, funktionelle oder anatomische Asplenie, Mangel an Mannose-bindendem Lektin, fehlende Immunantwort auf Polysaccharide) und Laborpersonal mit möglicher Meningokokkenexposition.

Kindern, die Risikogruppen angehören, wird jeweils eine Dosis MCV-C im Alter von 2, 3, und 4 Monaten (sofern vom Hersteller nicht anders angegeben) sowie jeweils eine Auffrischimpfung mit 12 Monaten und im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlen. Eine zeitgleiche Verabreichung anderer im Impfplan für die jeweilige Altersstufe empfohlener Impfstoffe ist sinnvoll, sollte aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Nachholimpfungen umfassen drei Dosen (wenn 2–11 Monate alt) oder eine Dosis MCV-C (wenn ≥ 12 Monate alt) und können lebenslang durchgeführt werden. Risikogruppen wird ferner eine subkutane Impfung mit tetravalentem Polysaccharidimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W135 und Y (MPV-ACWY) im Alter von 24 Monaten oder 6 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C empfohlen. Sie dient der Verbreiterung des Impfschutzes und sollte bei fortbestehendem Risiko nach drei Jahren wiederholt werden. Risikopersonen, die bereits eine Dosis MPV-ACWY oder MPV-AC erhalten haben, sollten zusätzlich mit einer Dosis MCV-C geimpft werden. Durch die T-Zell-abhängige Immunantwort auf den konjugierten Impfstoff kann ein besserer Impfschutz als nach alleiniger Polysaccharidimpfung erreicht werden.

¹ Mitglieder: U. Ackermann, Bern; C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St.Gallen; H. Binz, Solothurn; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heining, Basel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne.

2. Gesunde Kinder und Jugendliche

Gesunden Kindern und Jugendlichen, deren Eltern einen optimalen Impfschutz wünschen, wird zusätzlich zu den Basisimpfungen (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Serotyp b, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln) eine ergänzende Impfung mit jeweils einer Dosis MCV-C im Alter von 12 Monaten und 11 bis 15 Jahren empfohlen. Eine zeitgleiche Verabreichung anderer im Impfplan für die jeweilige Altersstufe empfohlener Impfstoffe ist sinnvoll, sollte aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Die erste Impfung mit MCV-C kann bis zum vollendeten fünften Lebensjahr, die zweite Impfung bis zum vollendeten 20. Lebensjahr nachgeholt werden.

Impfnebenwirkungen

Am häufigsten sind nach Gabe von MCV-C Lokalreaktionen an der Einstichstelle zu beobachten: Rötung (6–88%) und Induration (4–42%), bei älteren Kindern und Jugendlichen auch vermehrt lokaler Druckschmerz (56–75%). Systemische Nebenwirkungen von MCV-C bewegen sich im Rahmen der Erfahrungen mit Routineimpfungen, sind jedoch, da letztere häufig zeitgleich auf der kontralateralen Seite verabreicht werden, nicht eindeutig kausal zuzuordnen. Vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern kann Fieber ≥ 38 °C (3–37%) oder > 39 °C (0–4%) Reizbarkeit (38–67%) und Schläfrigkeit (15–61%) auftreten, bei Jugendlichen eher Myalgie (56%), Kopfschmerz (49%) und Krankheitsgefühl (35%). Postmarketing-Überwachung von MCV-C in Grossbritannien ergab etwa einen Fieberkrampf pro 60 000 (möglicher Zusammenhang mit dem gleichzeitig verabreichten Ganzzell-Pertussis-Impfstoff), eine anaphylaktische Reaktion pro 500 000, ein Erythema multiforme pro 770 000 und ein Stephens-Johnson-Syndrom pro 9 Millionen verkaufter Impfstoffdosen.

EINLEITUNG

Neisseria meningitidis ist neben Pneumokokken der wichtigste Erreger bakterieller Meningitiden bei Kindern und Jugendlichen. Das einzige natürliche Reservoir ist der menschliche Nasopharynx, und asymptomatische Träger machen in der Regel über 10% einer Bevölkerung aus. Auf der Grundlage verschiedener Kapselpolysaccharide unterscheidet man gegenwärtig mindestens 13 Serogruppen, von denen jedoch A, B, C, W135 und Y für nahezu sämtliche invasiven Meningokokkenenerkrankungen (IME) verantwortlich sind. Die Diagnose einer IME basiert auf der kulturellen Anzucht des Erregers aus normalerweise sterilem Körpermaterial [1].

Ziele. Die seit 2001 gültigen Empfehlungen für die Impfung mit dem Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken

der Gruppe C sollen überarbeitet und die Neuerungen wissenschaftlich begründet werden. Den impfenden Ärzten soll ein knapper Überblick zum Thema ermöglicht und eine Bibliographie zur weitergehenden Lektüre an die Hand gegeben werden. Sie sollen in die Lage versetzt werden, Eltern auf der Basis aktueller epidemiologischer Daten über das Erkrankungsrisiko ihrer Kinder und die Möglichkeit einer Impfung gegen Meningokokken der Gruppe C aufzuklären. In der Schweizer Bevölkerung soll somit hinsichtlich dieser Präventionsmassnahme die Informationsgleichheit verbessert werden.

Methoden. Die vorliegenden Empfehlungen wurden durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) erarbeitet. Hierfür wurden aktuelle epidemiologische Daten zu Häufigkeit und Schwere von IME in der Schweiz, neueste wissenschaftliche Publikationen zu den Eigenschaften des Konjugatimpfstoffes sowie Impfempfehlungen anderer Länder herangezogen.

EPIDEMIOLOGIE

International

IME kommen weltweit vor. Die höchste Morbidität und Mortalität findet sich im sogenannten Meningitisgürtel in Afrika, wo Meningokokken A, in den letzten Jahren auch mit zunehmenden Anteilen der Serogruppen C und W135 in mehrjährigen Abständen gewaltige Epidemien auslösen, zuletzt 1996 mit über 250 000 gemeldeten Krankheitsfällen und 25 000 Toten [2]. Im Jahr 2000 ereignete sich der erste grössere Ausbruch von Meningokokken der Gruppe W135, in dessen Verlauf mehrere Hundert Mekkapilger erkrankten und den Erreger in ihre Heimatländer importierten [2, 3]. 2002 kam es zu einer W135-Epidemie in Burkina Faso mit 13 000 Fällen und 1500 Toten [2].

Die USA haben im internationalen Vergleich eine niedrige Inzidenz von IME (Tabelle 1). Schätzungen für 2003 belaufen sich auf 1425 Fälle und 175 Todesfälle. Ätiologisch dominieren Meningokokken der Gruppen B, C und Y [4]. Seit 2005 gilt für Kinder zwischen 11 und 12 Jahren, Heranwachsende vor Eintritt in die High School und Studenten in Gemeinschaftsunterkünften die Empfehlung, sich mit einem derzeit nur in den USA zugelassenen neuen quadrivalenten konjugierten Meningokokken (A, C, W135, Y)-Impfstoff vor IME zu schützen [5]. In Kanada und Australien, wo Meningokokken C vormals bis zu 70% [6] bzw. 40% [7] der untersuchten Isolate ausmachten, wird Kindern und Jugendlichen die Impfung mit dem gegen diese Serogruppe gerichteten Konjugatimpfstoff (MCV-C) empfohlen (Tabelle 1) [8, 9].

In mehreren europäischen Ländern stieg zum Ende des 20. Jahrhunderts die Inzidenz von IME, insbesondere der

Tabelle 1: **Inzidenz invasiver Meningokokkenerkrankungen, internationaler Vergleich**

Land	Impfempfehlung MCV-C (allgemeine Empfehlung oder Empfehlung für Risikogruppen, Jahr der Einführung)	Beob.-dauer	Altersgruppe (Jahre)	Gesamtinzidenz/100 000 und Jahr	Inzidenz MenC/100 000 und Jahr	Quelle
USA	Kinder (11–12 J), Jugendliche vor Eintritt in High School und Studenten in Gemeinschaftsunterkünften, MCV-4 seit 2005	2003	<1	5,5	0,2	[4, 5]
			1	2,4	0,4	
			2–4	0,7	0,1	
			5–17	0,6	0,1	
			18–34	0,6	0,2	
Kan	Kinder 2 Mo–4 J, Jugendliche und junge Erwachsene seit 2001, Risikogruppen	2001	<1	9,2	2,5	[6, 8]
			1–4	2,4	1,0	
			5–9	1,1	0,7	
			10–14	1,5	1,1	
			15–19	3,7	1,9	
			20–24	1,5	0,8	
Aus	Kinder (12 Mo) und Jugendliche (15 J) seit 2003, Risikogruppen	2002	<5	13,6	5,4	[7, 9]
			15–19	10,3	3,0	
GB	Kinder (2, 3, 4 Mo) seit 1999, Catch-up bis 24 J	1998/99	<1	81,7	16,6	[11, 22]
			1–4	28,5	8,1	
			5–9	7,2	2,6	
			10–14	5,9	2,7	
			15–19	12,2	6,4	
		20–24	3,9	1,4		
		2002/03	<1	52,9	0,8	
			1–4	18,8	0,3	
			5–14	3,1	0,1	
			15–24	3,1	0,4	
ES	Kinder (2, 4, 6 Mo) seit 2000 Catch-up <6 J (in drei Regionen <19 J)	1999/00	<1	50,0	14,0	[12]
			1–4	20,0	10,0	
			15–19	3,0	1,0	
		2002/03	<1	27,0	1,6	
			1–4	8,0	1,0	
			15–19	3,0	1,0	
NL	Kinder (14 Mo) seit 2002 Catch-up 1–18 J	01/2002	alle	6,5	3,1	[14]
		01/2003	alle	3,0	0,4	
F	Risikogruppen	2003	<1	15,0	4,8	[18, 19]
			1	8,2	2,6	
			2–4	3,5–7,5	1,1–2,4	
			15–20	2,0–5,0	0,6–1,6	
D	Risikogruppen (Ausnahme Sachsen: 3 Mo–18 J)	2003	<1	14,3	3,0	[20, 21]
			1	10,0	3,0	
			15–19	3,5	1,0	
I	(Toskana: Kinder < 5 J seit 2005)	1999–2001	<2	6,3	1,5	[23, 24]
			<5	2,8	0,7	
			15–19	1,2	0,3	
CH	Risikogruppen	2001–2004	<1	16,0	5,2	Melde- daten
			1–4	6,4	2,8	
			15–19	5,4	2,8	

Kan = Kanada, Aus = Australien, GB = Grossbritannien, ES = Spanien, NL = Niederlande, F = Frankreich, D = Deutschland, I = Italien, CH = Schweiz

Serogruppe C deutlich an [10]. In Grossbritannien, wo IME den höchsten Stand seit 50 Jahren erreicht hatten und Meningokokken C mehrere Krankheitsausbrüche an Universitäten verursachten, wurde 1999 weltweit erstmals die Routineimpfung mit MCV-C eingeführt [10, 11]. Spanien [12] und Irland [13] folgten 2000, die Niederlande [14] und Belgien [15] 2002, wodurch sich die durch Meningokokken C bedingten IME in diesen Ländern zurückdrängen liessen. In Frankreich kam es 2002 zu re-

gionalen Häufungen von IME der Gruppe C in vier Departements, deren Bevölkerung daraufhin die Impfung mit MCV-C angeboten wurde [16, 17]. Eine über Jahre konstant niedrige nationale Inzidenz von IME erlaubte es hingegen sowohl Frankreich [18, 19] als auch Deutschland [20], sich, von zeitlich und örtlich begrenzten Kampagnen abgesehen, auf die Impfung von definierten Risikogruppen zu beschränken (Tabelle 1).

Schweiz

Überwachung. Durch *N. meningitidis* hervorgerufene Meningitiden sind in der Schweiz seit 1914, unter Einschluss der Meningokokkensepsis seit 1974 meldepflichtig [25]. IME unterliegen der ärztlichen Erst- und Ergänzungsmeldepflicht, Nachweise von *N. meningitidis* der Labormeldepflicht. Die Meldungen sind mit personenidentifizierenden Angaben binnen 24 Stunden an den zuständigen Kantonsarzt, im Falle der Laboratorien gleichzeitig an das BAG zu richten [26]. Zusätzlich besteht seit 1988 am bakteriologischen Zentrallabor des Universitätsospitals in Genf das Nationale Zentrum für Meningokokken (NZM) [25], wo aus peripheren Laboren eingesandte Stämme typisiert und auf Antibiotikaresistenzen getestet werden.

Krankheitslast. Auch in der Schweiz kam es 2000 zu einem starken Anstieg von IME, hauptsächlich zurückzuführen auf eine Zunahme der Erkrankungen durch Meningokokken C. Auf dem Höhepunkt der Entwicklung lag die Gesamtinzidenz bei 2,5 pro 100 000, wovon Serogruppe C 61% ausmachte (Abbildung 1) [27]. Ende 2000 veranlasste eine regionale Häufung von IME der Gruppe C die

Durchführung einer Impfkampagne im Bezirk Greyerz im Kanton Freiburg [28]. In den Folgejahren ist die Inzidenz der IME in der Schweiz wieder kontinuierlich gesunken und erreichte 2003 mit 1,2 pro 100 000 den niedrigsten Stand seit 1987 [29]. 2004 waren Meningokokken C für 31,5% aller IME verantwortlich, während Serogruppe B 61,1% der Fälle stellte (Tabelle 2). Die altersstratifizierte Betrachtung macht deutlich, dass Meningokokken C bei den 1- bis 19-Jährigen 45,3 bis 62,5% der IME verursachen, in den übrigen Altersgruppen jedoch eine geringere ätiologische Bedeutung haben (Tabelle 3). Im jährlichen Durchschnitt der Jahre 2001 bis 2004 waren insgesamt 49 IME der Serogruppe C zu verzeichnen, davon 4 bei den unter 1-Jährigen, 8 bei den 1- bis 4-Jährigen und 12 bei den 15- bis 19-Jährigen. Die Inzidenz in diesen Altersgruppen beträgt das 26- bzw. 14-fache der Inzidenz in der am geringsten betroffenen Altersgruppe (>24 Jahre) (Tabelle 4).

Die Letalität von IME der Gruppe C liegt in der Schweiz bei 7,3%. Betroffen sind in erster Linie Kinder zwischen 1 und 4 und Personen ab 15 Jahren. Pro Jahr ist mit drei bis vier Todesfällen zu rechnen, davon jeweils einer in den Altersgruppen der 1- bis 4- bzw. 15- bis 19-Jährigen (Tabelle 5).

Abbildung 1: **Gemeldete invasive Meningokokkenerkrankungen aller Serogruppen (IME) und der Serogruppe C (MenC) pro 100 000 Einwohner, Schweiz, 1995–2004. Der nachgewiesene Anteil von MenC wurde auch für Isolate ohne Serogruppenbestimmung angenommen.**

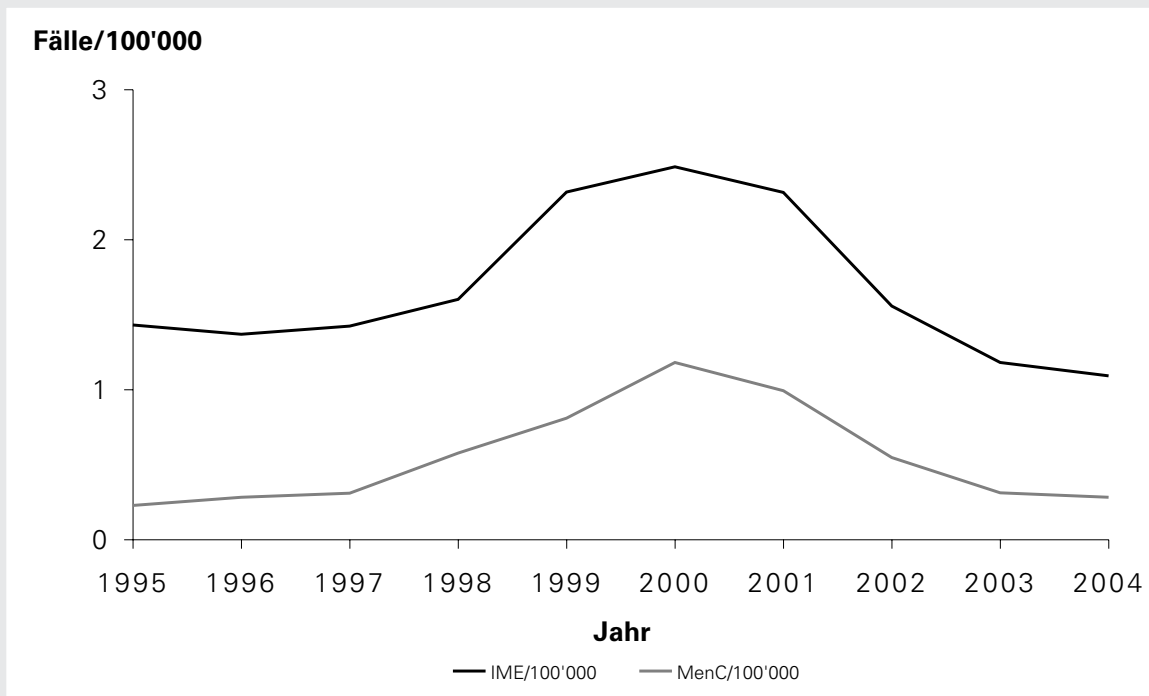


Tabelle 2: Serogruppenverteilung invasiver Meningokokkenerkrankungen (IME) in der Schweiz, 2001–2004

Serogruppe	2001		2002		2003		2004	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IME	168		114		87		81	
Isolate	135	100	79	100	68	100	54	100
A	0	0	0	0	0	0	0	0
B	52	38,5	33	41,8	35	51,5	33	61,1
C	69	51,1	37	46,8	23	33,8	17	31,5
W135	7	5,2	3	3,8	4	5,9	2	3,7
Y	7	5,2	4	5,1	4	5,9	2	3,7
n.g.*	0	0	2	2,5	2	2,9	0	0

* Nicht gruppierbar

Tabelle 3: Altersspezifische Serogruppenanteile (%) invasiver Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz, 2001–2004

Serogruppe	Altersklasse (Jahre)							
	0 (n = 20)	1–4 (n = 61)	5–9 (n = 27)	10–14 (n = 19)	15–19 (n = 67)	20–24 (n = 34)	>24 (n = 107)	alle (n = 335)
A	0	0	0	0	0	0	0	0
B	65,6	50,9	52,2	25,0	40,6	55,6	40,7	45,5
C	34,4	45,3	47,8	62,5	52,2	37,0	36,1	43,5
W135	0	3,8	0	4,2	2,9	3,7	9,3	4,8
Y	0	0	0	8,3	4,3	0	11,1	5,1
n.g.*	0	0	0	0	0	3,7	2,8	1,2

* Nicht gruppierbar

Tabelle 4: Altersspezifische Inzidenz^a invasiver Meningokokkenerkrankungen der Gruppe C in der Schweiz, 2001–2004

Alterklasse (Jahre)	2001		2002		2003		2004		2001–2004 ^b	
	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000
0	5	7,5	4	6,1	3	4,7	2	2,6	4	5,2
1–4	13	4,3	16	5,3	3	1,1	2	0,5	8	2,8
5–9	5	1,2	4	0,9	3	0,8	4	1,0	4	1,0
10–14	14	3,3	2	0,5	3	0,7	3	0,6	6	1,3
15–19	28	6,7	6	1,5	7	1,6	6	1,4	12	2,8
20–24	5	1,3	5	1,2	2	0,4	1	0,3	3	0,8
>24	16	0,3	15	0,3	8	0,2	7	0,1	12	0,2
Alle	86	1,2	52	0,7	29	0,4	25	0,3	49	0,7

^a Hochgerechnet: für die nicht am NZM untersuchten Meningokokken wurde die gleiche Serogruppenverteilung angenommen wie unter den für das gleiche Altersstratum eingesandten Isolaten

^b Jährlicher Durchschnitt

Tabelle 5: Altersspezifische Letalität invasiver Meningokokkenerkrankungen der Gruppe C in der Schweiz, 2001–2004

Alterklasse (Jahre)	Fälle*	Todesfälle	Letalität (%)
0	14	0	0
1–4	34	3	8,8
5–9	16	0	0
10–14	22	0	0
15–19	47	5	10,6
20–24	13	1	7,7
>24	46	5	10,9
Alle	192	14	7,3

* Hochgerechnet: für die nicht am NZM untersuchten Meningokokken wurde die gleiche Serogruppenverteilung angenommen wie unter den für das gleiche Altersstratum eingesandten Isolaten

Klinik. In den Jahren 2001 bis 2004 wurde bei 82 (56,5%) von 145 entsprechend vollständigen Fallmeldungen einer IME der Serogruppe C eine Meningitis angegeben, davon 48 (58,5%) mit Sepsis oder Gerinnungsstörungen. Sepsis mit oder ohne Gerinnungsstörungen und ohne Fokus (darunter ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) fand sich bei 52 (35,9%) der Meldungen. Zwei Mal (1,4%) waren einzig Gerinnungsstörungen angegeben und in 9

Meldungen (6,2%) andere klinische Manifestationen. Komplikationen und chronische Folgen von IME werden in der Schweiz nicht fortlaufend erhoben. Legt man jedoch international publizierte Zahlen zugrunde [30], muss man hierzulande jährlich etwa mit 9 bis 10 komplizierten Verläufen einer Infektion mit Meningokokken C rechnen, darunter 6 Fälle schwerer Narbenbildung, 2 bis 3 Gliedmassenamputationen und 1 Fall von Gehörverlust.

Antibiotikaresistenz. Die von 2001 bis 2004 am NZM untersuchten 146 Meningokokken-C-Isolate sprachen zu 100% auf Cephalosporine, Chloramphenicol, Ciprofloxazin und Minocyclin an. 122 (83,6%) waren intermediär oder gänzlich resistent gegen Erythromycin, 11 (7,5%) gegen Penicillin und ein Isolat gegen Rifampicin.

IMPfung

Polysaccharidimpfstoffe

Zwei Produkte sind in der Schweiz zugelassen: ein bivalent, gegen Meningokokken der Serogruppen A und C gerichteter Impfstoff wird unter dem Namen Meningokokken-Impfstoff A+C Mérieux® von Sanofi Pasteur MSD vertrieben, ein zusätzlich gegen die Serogruppen W135 und Y wirksamer quadrivalenter Impfstoff unter dem Namen Mencevax®ACWY von GlaxoSmithKline [31]. Beide Präparate sind hinsichtlich ihrer C-Komponente erst ab zwei Jahren immunogen und schützen vor invasiver Erkrankung, ohne die Besiedlung des Nasopharynx mit Meningokokken der Impferogruppen nachhaltig zu unterbinden und ohne ein immunologisches Gedächtnis zu erzeugen [1,32]. Sie werden in der Schweiz Personen ab zwei Jahren mit definierten Risikofaktoren zur Verbreitung des durch den C-Konjugatimpfstoff verliehenen Schutzes empfohlen [33, 34].

Konjugatimpfstoff

Produkte. In der Schweiz sind drei Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken C zugelassen [31]. Meningitec® (Wyeth Pharmaceuticals AG) und Menjugate® (Berna Biotech Ltd) enthalten Oligosaccharide der Serogruppe C, die an CRM₁₉₇, ein Protein aus *Corynebacterium diphtheriae* konjugiert sind. NeisVac-C® (Baxter AG) enthält Polysaccharid der Serogruppe C, das an Tetanustoxoid gebunden ist. Als Hilfsstoffe dienen Aluminiumphosphat (Meningitec®) oder Aluminiumhydroxid (Menjugate®, NeisVac-C®). Thiomersal ist nicht enthalten [32].

Immunogenität. Aus Untersuchungen an amerikanischen Rekruten in den Sechziger Jahren ist bekannt, dass humorale Immunität in der Abwehr von IME eine entscheidende Rolle spielt: ein grösserer Ausbruch von Meningokokken C in einer Kaserne involvierte ausschliesslich Soldaten, die nicht über entsprechend schützende Antikörper verfügten [35]. Als schützend gelten serumbakterizide Titer ≥ 8 oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg nach Impfung [36].

MCV-C ist im Gegensatz zum Polysaccharidimpfstoff (MPV) immunogen bei Säuglingen ab 2 Monaten [37–42]. In einer Studie, in der Kinder mit 2, 3 und 4 Monaten jeweils eine Dosis MCV-C erhielten, hatten nach der ersten Dosis 56% von 55 Impfungen serumbakterizide Titer ≥ 8 , nach der zweiten Dosis 98% von 49 Impfungen und nach

der dritten Dosis 100% von 62 Impfungen [38]. In einer anderen Studie hatten selbst in der randomisierten Vergleichsgruppe, die nur eine MCV-C-Dosis im Alter von 2 Monaten erhalten hatte, einen Monat später 98% von 172 Kindern serumbakterizide Titer ≥ 8 [40]. MCV-C ist ebenso immunogen bei Kindern über 12 Monaten [43–45], Jugendlichen [46] und Erwachsenen [47]. Im direkten Vergleich mit dem entsprechenden Polysaccharidimpfstoff fallen die durch eine Dosis MCV-C induzierten Antikörpertiter ein bis zwei Monate nach Impfung etwa vier Mal höher aus [43, 46].

80% der Personen mit Asplenie entwickeln nach einer Dosis MCV-C serumbakterizide Titer ≥ 8 . Gibt man Nonrespondern eine zweite Dosis, lässt sich der Impferfolg auf 93% steigern. Niedrigere Titer finden sich signifikant häufiger, wenn die Splenektomie weniger als 10 Jahre zurückliegt und nicht durch Unfall bedingt sondern internistisch indiziert war [48]. Frühgeborene, eine weitere einschlägige Risikogruppe hinsichtlich IME, unterscheiden sich in ihrer Immunantwort auf MCV-C nicht von termingerech geborenen Kindern [49, 50].

Dauer und relative Bedeutung des durch MCV-C induzierten immunologischen Gedächtnisses in der Abwehr von IME sind noch Gegenstand der Forschung. Bei Säuglingen, die im Alter zwischen zwei und sechs Monaten eine bis drei Dosen des Impfstoffes erhalten hatten, fielen die serumbakteriziden Titer bis zum Alter zwischen 12 und 15 Monaten dramatisch ab, lagen jedoch noch immer um das 2- bis 10-fache über den Ausgangswerten vor Impfung und bei 42 bis 80% der Impflinge über dem schützenden Schwellenwert [37, 38, 40, 42]. Ein erneuter Titeranstieg um das 50-fache durch eine Dosis MPV, Zeichen eines immunologischen Gedächtnisses, ist bei als Säuglingen geimpften Kindern in Gambia bis zum fünften Lebensjahr belegt [51], in Grossbritannien ein Anstieg um das 300-fache bis zum vierten Lebensjahr [52]. Andererseits wurde in Grossbritannien bei Kindern, die MCV-C nach dem dort allgemein empfohlenen Schema mit 2, 3 und 4 Monaten erhalten hatten, mehr als ein Jahr später ein schlechterer Impfschutz beobachtet als im Jahr nach Impfung [53] (siehe auch Kapitel «Wirksamkeit»). Auch von 94 Kindern, die im Rahmen der britischen Catch-up-Kampagne für Kinder über 12 Monaten eine Einmaldosis MCV-C erhalten hatten, besaßen knapp zwei Jahre darauf nurmehr 37% schützende serumbakterizide Titer [54]. In beiden Fällen wird die Notwendigkeit von Auffrischimpfungen diskutiert.

MCV-C induziert im Unterschied zu MPV keine abgeschwächte Immunantwort bei Personen, denen in der Vergangenheit bereits MPV verabreicht wurde [55]. Bei Personen, bei denen nach mehrfachen Dosen MPV eine abgeschwächte Immunantwort auf C-Polysaccharid vorlag, lässt sich diese durch Gabe von MCV-C weitgehend überwinden. Zwar hatten die durchschnittlich 50 Monate alten Kinder in der entsprechenden Studie nach drei

Dosen MPV und einer Dosis MCV-C signifikant niedrigere mittlere Antikörpertiter als die Kontrollgruppe nach zwei Dosen Hepatitis-B-Impfstoff, einer Dosis MPV und einer Dosis MCV-C. Schützende bakterizide Titer ≥ 8 fanden sich jedoch bei 69% der mehrfach mit MPV geimpften Probanden, was von der Kontrollgruppe nicht signifikant abwich [56].

Wirksamkeit. In Grossbritannien wurde für die Routineimpfung von Säuglingen im Alter von 2, 3 und 4 Monaten mit MCV-C knapp zwei Jahre nach Einführung eine Wirksamkeit von 92% festgestellt. Für die zeitgleich durchgeführte Catch-up-Kampagne unter Kindern und Jugendlichen lag sie zwischen 90 und 100% [57]. Vier Jahre nach Verabschiedung der allgemeinen Impfeempfehlung lieferte eine erneute Untersuchung eine Wirksamkeit der Säuglingsimpfung von 66% und der Catch-up-Kampagne von 83 bis 100%. Ein zeitlicher Vergleich ergab eine signifikante Abnahme der Gesamtwirksamkeit von 95% binnen eines Jahres nach Impfung auf 90% mehr als ein Jahr nach Impfung. Die Wirksamkeit fiel im Altersstratum der Säuglinge unter 5 Monaten besonders drastisch von 93% (95%-Vertrauensintervall [VI] 67 bis 99%) auf –81% (95%-VI –7430 bis 71%). Da im Stratum der Kinder zwischen 5 und 11 Monaten bei zwei Dosen MCV-C nur eine Wirksamkeitsabnahme von 87% auf 82% beobachtet wurde, vermuten die Autoren, das Alter, in dem die letzte Dosis verabreicht werde, sei entscheidender für einen nachhaltigen Impfschutz gegen IME als etwaige Auffrischimpfungen [53].

Die Abnahme der Morbidität durch Meningokokken C in Ländern mit allgemeiner Impfeempfehlung ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Auch die Zahl der durch IME der Gruppe C bedingten jährlichen Todesfälle in den geimpften Altersgruppen ging zurück: von 78 auf 8 in England und Wales [11], von 11 auf 0 in Schottland [58], von 30 auf 3 in Spanien [12].

In Grossbritannien reduzierte MCV-C unter den zu etwa 70% geimpften 15- bis 17-Jährigen die Trägerrate von Meningokokken C binnen eines Jahres um 66% [59]. Dazu passt, dass auch in ungeimpften britischen Bevölkerungsgruppen ein Rückgang der Inzidenz von IME der Serogruppe C um 67% festgestellt wurde [60], Indiz für eine mögliche Herdimmunität.

Nebenwirkungen. Häufige Nebenwirkungen von MCV-C sind in Tabelle 6 aufgeführt. Bei Säuglingen handelt es sich in der Mehrzahl um milde selbstlimitierende Lokalreaktionen an der Einstichstelle, die zudem signifikant seltener auftreten als nach Routineimpfungen. Systemische Nebenwirkungen von MCV-C bewegen sich im Rahmen der Erfahrungen mit Routineimpfungen, sind jedoch, da letztere häufig zeitgleich auf der kontralateralen Seite verabreicht werden, nicht eindeutig kausal zuzuordnen [38–41, 61]. Nebenwirkungsdaten bei erstmaliger Impfung im zweiten Lebensjahr sind spärlich [43]. Kinder, die nach Primovakzinierung im Säuglingsalter eine Auffrischimpfung mit MCV-C zwischen 12 und 15 Monaten erhielten, zeigen ähnliche Nebenwirkungsraten wie Säuglinge [38, 40, 61]. Bei älteren Kindern und Jugendlichen

Tabelle 6: **Nebenwirkungsspektrum (%) des Konjugatimpfstoffes gegen Meningokokken der Gruppe C, nach Alter**

Nebenwirkung	Säuglinge ^a (2–6 Monate)	Kleinkinder (12–24 Monate)	Ältere Kinder ^b (4 Jahre)	Jugendliche ^b (11–17 Jahre)
Lokal				
Rötung	6–88	37–81	23	32
Rötung > 2,5 cm	0–9	2–7	4–8	
Schwellung	6–16	0		
Induration	4–42	21–46	14–15	22
Induration > 2,5 cm (Druck-)Schmerz	0	2	4–8	
	6–41	11–19	56–67	75
Systemisch				
Reizbarkeit	38–67	18–45		
Schläfrigkeit	15–61	21	7–20	
Appetitlosigkeit	15–30	19	20	
Verstärktes Weinen	1–14	3–6		
Fieber ≥ 38 °C	3–37	12–37	< 5	3
Fieber > 39 °C	0–4	1–3		
Gebrauch Antipyretika/ Analgesika		18	11	21
Erbrechen	6–9	8	< 5	
Durchfall	8–17	16	< 5	
Myalgie				56
Kopfschmerz				49
Krankheitsgefühl				35
Quelle	[38–41, 61]	[38, 40, 43, 61]	[45]	[46]

^a Primovakzination (drei Dosen); Anteil Nebenwirkungen je Einzeldosis

^b Eine Dosis MCV-C ohne vorhergehende Primovakzination

überwiegt lokaler Druckschmerz [45, 46], bei Jugendlichen können Kopf- und Muskelschmerzen hinzukommen [46]. Generell nimmt die Reaktogenität mit dem Alter zu.

Die Entdeckung seltener schwerer Nebenwirkungen bedarf grösserer Studien. Lakshman et al. untersuchten prospektiv 2798 Säuglinge, die mit 2, 3 und 4 Monaten jeweils eine Dosis MCV-C nebst der empfohlenen Routineimpfungen erhielten. Bei 49 (2%) der Impflinge zeigten sich binnen 30 Tagen nach einer MCV-C-Dosis klinische Bilder unterschiedlichen Schweregrades, die möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher durch den Meningokokkenimpfstoff bedingt waren. Vier Kinder (0,15%) hatten Symptome, die von den Autoren als schwerwiegend und als möglicherweise durch MCV-C verursacht beurteilt wurden. Es handelte sich um jeweils einen Fall von Hypotonie, unstillbarem Weinen, gesteigerter Erregbarkeit und makulopapulösem Erythem, wobei erstere drei auch bekannte Nebenwirkungen des gleichzeitig verabreichten DTP-Impfstoffes sind [62]. Postmarketing-Überwachung von MCV-C in Grossbritannien ergab etwa einen Fieberkrampf pro 60 000 (möglicher Zusammenhang mit dem gleichzeitig verabreichten Ganzzell-Pertussis-Impfstoff), eine anaphylaktische Reaktion pro 500 000, ein Erythema multiforme pro 770 000 und ein Stephens-Johnson-Syndrom pro 9 Millionen Impfstoffdosen [63, 64].

Eine weitere mögliche Nebenwirkung von MCV-C betrifft Patienten mit nephrotischem Syndrom. In einer britischen Kohortenstudie mit 106 solcher Patienten wurden in den 12 Monaten vor Impfung mit MCV-C 63, in den 12 Monaten nach Impfung 93 Rezidive festgestellt (Relatives Risiko 1,5; 95%-VI 1,1-2,2). Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sei das Risiko einer IME der Gruppe C sorgfältig gegen das Risiko eines Rezidivs ihrer Vorerkrankung abzuwägen [65].

Wechselwirkungen. Meningitec® und NeisVac-C® können laut Angaben der Hersteller mit allen im Schweizerischen Impfplan empfohlenen Routineimpfungen [66] zeitgleich an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden. Für Menjugate® gilt dies mit der Einschränkung, dass zur gleichzeitigen Gabe mit Hepatitis-B-Impfstoffen keine Untersuchungen vorliegen [32]. NeisVac-C® kann mit einer beliebigen Kombination der empfohlenen Impfstoffe verabreicht werden [32]. Für Menjugate® ist die gleichzeitige Gabe mit einem kombinierten pentavalenten Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), Polio (inaktiviert) und *Hämophilus influenzae* Typ b (Hib), für Meningitec® mit dem hexavalenten Impfstoff Infanrix® hexa (pentavalent zuzüglich Hepatitis B) ohne Einbussen an Immunogenität oder Verträglichkeit belegt [51, 67].

Kosteneffektivität. Jaccard et al. [68] verglichen an einer fiktiven Schweizer Geburtskohorte von 80 000 Kindern

den Kostennutzwert verschiedener Impfstrategien gegen Meningokokken der Gruppe C, unter anderem auch dreier Dosen im Alter von zwei, vier und sechs Monaten oder einer Einmaldosis im Alter von 12 Monaten. Für erstere Strategie errechneten die Autoren unter der Annahme einer Inzidenz von etwa 3 pro 100 000 ein Kostenutzenverhältnis von 93 240 CHF pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY), für letztere Strategie von 32 560 CHF pro QALY. Verglichen mit der Einmaldosis verursachten in diesem Modell drei Impfdosen im Säuglingsalter inkrementelle Kosten von 871 720 CHF für jedes zusätzlich gewonnene QALY. Die Ergebnisse waren weitgehend unabhängig von der zugrundegelegten Durchimpfung.

Im Vergleich beträgt das Kostennutzwertverhältnis der Influenzaimpfung von Personen über 65 Jahren in der Schweiz 1144 CHF [69], dasjenige verschiedener Impfstrategien gegen Hepatitis B 8820 bis 23 380 CHF pro gewonnenem Lebensjahr [70]. International haben sich als Obergrenze für ein akzeptables Kostennutzwertverhältnis 100 000 US\$ pro QALY eingebürgert [68].

Empfehlung Impfindikation

1. Risikogruppen

Die Impfung zur Prävention von IME der Gruppe C bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko [33, 34] ist weiterhin empfohlen. Betroffen sind:

- Personen mit Immunstörungen (Defekte der Terminalfaktoren des Komplementsystems sowie der Faktoren des alternativen Weges, Mangel an Mannose-bindendem Lektin, funktionelle oder anatomische Asplenie, mangelnde Immunantwort auf Polysaccharide)
- Personal in mikrobiologischen Laboratorien bei Umgang mit *N. meningitidis*
- Rekruten

Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe bei Personen mit Kontakt zu einem sicheren oder wahrscheinlichen Fall sowie zur Prävention von IME bei Reisenden finden sich in früheren BAG-Veröffentlichungen [33, 71, 72].

2. Gesunde Kinder und Jugendliche

IME der Serogruppe C sind in der Schweiz selbst in den besonders gefährdeten Altersgruppen der unter 5- und der 15- bis 19-Jährigen seltene Ereignisse: das Erkrankungsrisiko ist niedrig. Dennoch sind diese Altersgruppen verglichen mit anderen überproportional häufig betroffen: das relative Erkrankungsrisiko ist hoch. Gleichzeitig sind in der Schweiz drei gut wirksame, verträgliche und – ab einem Alter von 12 Monaten – kosteneffektive Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken C zugelassen.

Die Eidgenössische Kommission für Impffragen und das Bundesamt für Gesundheit empfehlen vor diesem Hintergrund Kindern von 1 bis 4 Jahren sowie Jugendlichen

von 11 bis 19 Jahren, deren Eltern oder die selbst einen optimalen Impfschutz wünschen, die Impfung mit MCV-C als ergänzende Impfung zusätzlich zu den im Impfplan vorgesehenen Basisimpfungen (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Serotyp b, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln).

Kinder unter einem Jahr bleiben bis auf Weiteres von dieser Empfehlung ausgenommen, da sie überwiegend an Meningokokken der nicht impfpräventablen Serogruppe B erkranken und nur sehr wenige Fälle der Serogruppe C ausmachen. Vier Mal häufiger treten in dieser Altersgruppe invasive Pneumokokkenkrankungen auf, gegen die deshalb eine ergänzende Impfung mit drei Injektionsdosen des heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffes empfohlen werden.

Impfschema

1. Risikogruppen

Kindern, die einer der oben definierten Risikogruppen angehören, wird jeweils eine Dosis MCV-C im Alter von 2, 3 und 4 Monaten (sofern vom Hersteller nicht anders angegeben) sowie jeweils eine Auffrischimpfung mit 12 Monaten und im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlen. Der Impfstoff wird intramuskulär in den anterolateralen Oberschenkel injiziert, ab 12 Monaten in den Deltoidmuskel des Oberarmes. Eine zeitgleiche Verabreichung anderer im Impfplan für die jeweilige Altersstufe empfohlener Impfstoffe (ausser PCV7) ist möglich, sollte aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Nachholimpfungen umfassen altersabhängig eine oder drei Dosen MCV-C und können lebenslang durchgeführt werden (Tabelle 7). Risikogruppen wird ferner eine subkutane Impfung mit tetravalentem Polysaccharidimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W135 und Y (MPV-ACWY)

im Alter von 24 Monaten oder 6 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C empfohlen. Sie dient der Verbreiterung des Impfschutzes und sollte bei fortbestehendem Risiko nach drei Jahren wiederholt werden.

Risikopersonen, die bereits eine Dosis MPV-ACWY oder MPV-AC erhalten haben, sollten zusätzlich mit einer Dosis MCV-C geimpft werden. Durch die T-Zell-abhängige Immunantwort auf den konjugierten Impfstoff kann ein besserer Impfschutz als nach alleiniger Polysaccharidimpfung erreicht werden.

2. Gesunde Kinder und Jugendliche

Gesunden Kindern wird eine Dosis MCV-C im Alter von 12 Monaten empfohlen. Der Impfstoff wird intramuskulär in den Deltoidmuskel des Oberarmes injiziert. Eine zeitgleiche Verabreichung anderer im Impfplan für die jeweilige Altersstufe empfohlener Impfstoffe ist möglich, sollte aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Die Impfung mit MCV-C kann bis zum vollendeten fünften Lebensjahr nachgeholt werden.

Gesunden Jugendlichen wird eine Dosis im Alter zwischen 11 und 15 Jahren empfohlen. Eine zeitgleiche Verabreichung anderer im Impfplan für die jeweilige Altersstufe empfohlener Impfstoffe ist möglich, sollte aber an einer anderen Injektionsstelle erfolgen. Die Impfung mit MCV-C kann bis zum vollendeten 20. Lebensjahr nachgeholt werden.

Diese Impfeempfehlung ersetzt die beiden früheren Empfehlungen zur Meningokokkenimpfung (BAG Bulletin 2001, Nr. 46 und BAG Bulletin 2002, Nr. 50), nicht aber die darin enthaltenen Massnahmen zur postexpositionellen Prophylaxe und Empfehlungen für Reisende.

Tabelle 7: **Schema für die Impfung mit Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken C (MCV-C) und tetravalentem Meningokokkenpolysaccharidimpfstoff (MPV-ACWY), nach Alter bei Beginn der Impfung**

Alter	Primovakzination		Auffrischimpfungen		
	Dosen	MCV-C Abstand	MCV-C 12 Monate	MPV-ACWY	MCV-C 11–19 Jahre
Risikogruppen					
2–11 Monate	3	4 Wochen ^a	1	1 ^{b, c, d}	1
≥12 Monate	1		–	1 ^{b, c, d, e}	1
Gesunde Kinder					
12–59 Monate	1		–	–	1
Gesunde Jugendliche					
11–19 Jahre	1		–	–	–

^a Sofern vom Hersteller nicht anders angegeben

^b Frühestens im Alter von 23 Monaten

^c Mindestens sechs Wochen nach MCV-C

^d Auffrischimpfung mit MPV-ACWY nach drei Jahren bei fortbestehendem Risiko

^e Ausser Rekruten und Kontaktpersonen von Erkrankten

BIBLIOGRAPHIE

1. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). Vaccines. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004. S. 959–87.
2. World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet N° 141. Genf, 2003.
3. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A, Al-Bassam T, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:665–71.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2003. Atlanta, 2004.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(RR-7): 1–21.
6. Squires SG, Deeks SL, Tsang RS. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 1999, through 31 December, 2001. *Can Commun Dis Rep* 2004; 30: 17–28.
7. Yohannes K, Roche P, Blumer C, Spencer J, Milton A, Bunn C, et al. Australia's notifiable disease status, 2002: Annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Commun Dis Intell* 2004; 28: 6–68.
8. National Advisory Committee on Immunisation (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on recommended use of meningococcal vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2001; 27: 2–36.
9. National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Australian immunisation handbook, 2003. 8. Ausgabe, Canberra, 2003. S.161–70.
10. Cartwright K, Noah N, Peltola H; Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European advisory board meeting Vienna, Austria, 6–8 October, 2000. *Vaccine* 2001; 19: 4347–56.
11. Trotter CL, Ramsay ME, Kaczmarski EB. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England and Wales: coverage and initial impact of the campaign. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 220–5.
12. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez J. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9: 5–6.
13. Fitzgerald M, O'Donnell J, O'Flanagan D, Cafferkey M, Murphy K. Meningococcal disease in Ireland since the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. *Eurosurveillance Weekly* 2004; 8: 29/1/2004.
14. De Greef S, Ruijs H, Timen A, van Deuren M, de Vries M, de Melker H, et al. First effects of meningococcal C vaccination campaign in the Netherlands. *Eurosurveillance Weekly* 2003; 7: 24/7/2003
15. De Schrijver K, Maes I. An outbreak of serogroup C meningococcal disease in the province of Antwerp (Belgium) in 2001–2002. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(11): 1073–7.
16. Lévy-Bruhl D, Perrocheau A, Mora M, Taha MK, Dromell-Chabrier S, Beytout J, et al. Vaccination campaign following an increase in incidence of serogroup C meningococcal diseases in the department of Puy-de-Dôme (France). *Euro Surveill* 2002; 7: 74–6.
17. Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Group C meningococcus vaccination in the southwest region of France. *Eurosurveillance Weekly* 2002; 6: 24/10/2002
18. Perrocheau A. Les infections invasives à méningocoques en France, en 2003. *BEH* 2004; N° 46 : 217–20.
19. Institut de veille sanitaire. Calendrier vaccinal 2004: avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2004; N° 28–29: 121–32.
20. Robert Koch-Institut. Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Jahr 2003. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; Nr. 27:211–15.
21. Die Sächsische Impfkommision. Die Sächsische Impfkommision beschliesst Einführung der Varizellen- und Meningokokkenimpfung C als Standardimpfung. *Sächsisches Ärzteblatt* 2003; Nr. 8: 357–60.
22. Health Protection Agency. Enhanced surveillance of meningococcal disease, national annual report: July 2002 – June 2003. London, 2004.
23. Mastrantonio P, Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, Neri A, La Rosa G, et al. Serotype distribution, antibiotic susceptibility, and genetic relatedness of *Neisseria meningitidis* strains recently isolated in Italy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 422–8.
24. Balocchini E. La vaccinazione antimeningococco C in Toscana. <http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/balocchini.asp>
25. Bundesamt für Gesundheit. Invasive Meningokokkenkrankungen in der Schweiz 1988 bis 1994. *BAG Bulletin* 1995; Nr. 50: 5–11.
26. Eidgenössisches Department des Innern. Verordnung über Arzt- und Labormeldungen vom 13. Januar 1999. Bern, 1999.
27. Jaccard Ruedin H, Ninet B, Pagano E, Rohner P. Epidemiology of meningococcal disease in Switzerland, 1999–2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 517–22.
28. Bundesamt für Gesundheit. Epi-Notiz: Meningokokken der Serogruppe C in Greizer, November 2000 bis Januar 2001. *BAG Bulletin* 2001; Nr. 7:162.
29. Bundesamt für Gesundheit. Epidemiologie invasiver Meningokokkenkrankungen, 2003. *BAG Bulletin* 2004; Nr. 52: 988–93.
30. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1159–64.
31. Swissmedic. Liste der zugelassenen Impfstoffe, Stand 03.02.05. Bern, 2005.
32. Documed AG. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2005. Basel, 2005.
33. Bundesamt für Gesundheit. Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen. *BAG Bulletin* 2001; Nr. 46:893–901.
34. Bundesamt für Gesundheit. Meningokokkeninfektionen: Impfschema für Personen mit Risikofaktoren. *BAG Bulletin* 2002, Nr. 50: 884–5.
35. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129: 1307–26.
36. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infect Immun* 2001; 69: 1568–73.
37. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569–72.
38. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2795–801.
39. English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, Deeks J, Boardman M, Brown K, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2000; 19: 1232–8.
40. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger K, Blatter MM, Quataert SA, et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 153–9.
41. Bramley JC, Hall T, Finn A, Buttery RB, Elliman D, Lockhart S, et al. Safety and immunogenicity of three lots of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered at 2, 3 and 4 months of age. *Vaccine* 2001; 19: 2924–31.
42. Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun* 2003; 71: 5549–55.
43. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated

- vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685–9.
44. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183:160–3.
 45. McVernon J, Maclennan J, Buttery J, Oster P, Danzig L, Moxon ER. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 747–53.
 46. Choo S, Zuckerman J, Goilav C, Hatzmann E, Everard J, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000;18: 2686–92.
 47. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, Fusco JD, Heron I, Clark S, et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1999; 18: 641–6.
 48. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72: 332–7.
 49. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burrage M, Southern J, Andrews N, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001;184: 1617–20.
 50. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child* 2005; 90: 338–41.
 51. MacLennan J, Obaro S, Deeks J, Lake D, Elie C, Carlone G, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183: 97–104.
 52. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002; 186: 1353–7.
 53. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365–7.
 54. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 128–31.
 55. Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761–4.
 56. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine? *JAMA* 2000; 283:1826–7.
 57. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717–22.
 58. Mooney JD, Christie P, Robertson C, Clarke SC. The impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Scotland. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 349–56.
 59. Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829–31.
 60. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365–6.
 61. Halperin SA, McDonald J, Samson L, Danzig L, Santos G, Izu A, et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. *Clin Invest Med* 2002; 25: 243–51.
 62. Lakshman R, Jones I, Walker D, McMurtrie K, Shaw L, Race G, et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child* 2001; 85: 391–7.
 63. Committee on Safety of Medicines. Safety of meningococcal group C conjugate vaccines. *Curr Probl Pharmacovigilance* 2000; 26: 14.
 64. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on Meningococcal Group C Conjugate Vaccines. London, 2002.
 65. Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 449–50.
 66. Bundesamt für Gesundheit und Schweizerische Kommission für Impffragen. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung», Supplementum VIII. Schweizerischer Impfplan 2005, Stand: Januar 2005. BAG, Bern, 2005.
 67. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdaguer J, Van Esso D, Esporin C, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1109–15.
 68. Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21: 4145–4152.
 69. Piercy J, Miles A. The economic impact of influenza in Switzerland – inter-pandemic situation. Schlussbericht von MAPI VALUES im Auftrag des BAG. Bern, 2003.
 70. Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998; 43 Suppl 1: S61–4, S134–7.
 71. Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung», Supplementum VI. Impfungen für Auslandsreisen. BAG, Bern, 2000.
 72. Bundesamt für Gesundheit. Reisemedizin: Impfungen und Malaria-schutz bei Auslandsreisen (mitgeteilt vom Zentrum für Reisemedizin, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich). *BAG Bulletin* 2005; Nr. 23: 389–93.