

Sonderdruck aus

Kinder- und Jugendmedizin

**Neuer Meningokokken-ACWY-Impfstoff
MenQuadfi®**

**Immunogenität und Sicherheit in klinischen Studien
belegt**

**2021
21. Jahrgang
Seite 213–215**

Copyright & Ownership

© 2021, Thieme. All rights reserved.
Die Zeitschrift *Kinder- und Jugendmedizin* ist
Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 1617-0288

www.thieme.de

 **Schattauer**

Neuer Meningokokken-ACWY-Impfstoff MenQuadfi®

Immunogenität und Sicherheit in klinischen Studien belegt

Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*, die durch Tröpfcheninfektion (z. B. durch Niesen oder Husten) oder direkten Kontakt mit Infizierten (z. B. beim Küssen) übertragen werden. In ca. ein bis zwei Drittel der Fälle verläuft die Infektion als Meningitis (Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute), bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zur Sepsis. Eine invasive Meningokokken-Erkrankung führt bei 10 bis 20 % aller Betroffenen zu Komplikationen und insbesondere eine Meningokokken-Sepsis ist mit einer hohen Letalität assoziiert. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, jedoch werden die höchsten Inzidenzen in den ersten beiden Lebensjahren beobachtet. Ein weiterer Inzidenzgipfel zeigt sich bei Jugendlichen im Alter zwischen 15 und 19 Jahren [1].

Dies spiegelt sich in den deutschen Daten wider. Im Jahr 2019 lag hier die Inzidenz der invasiven Meningokokken-Erkrankungen bei 0,3 Erkrankungen pro 100000 Einwohner, mit den höchsten Inzidenzen in den ersten Lebensjahren, insbesondere bei Säuglingen (2,8/100000) und Einjährigen (1,9/100000). Ebenso bestand ein kleinerer Gipfel in den Altersgruppen der 15- bis 19-Jährigen (0,5/100000) und der 20- bis 24-Jährigen (0,6/100000) [2].

Aufgrund der Zusammensetzung ihrer Kapselpolysaccharide werden insgesamt 12 Serogruppen unterschieden (A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z). Am häufigsten werden invasive Meningokokken-Erkrankungen durch die Serogruppen A, B, C, W und Y verursacht, wobei die verschiedenen Serogruppen weltweit unterschiedlich häufig vorkommen [1]. In Europa wird die Mehrzahl der Erkrankungen durch Erreger der Serogruppe B und seltener durch die Serogruppen C, W und Y verursacht. Allerdings sind invasive Meningokokken-Erkrankungen, die auf die Serogruppen B und C zurückzuführen sind, in den vergangenen Jahren zurückgegangen, während es zu einem Anstieg von W- und Y-vermittelten Infektionen kam [3,

► **Tab. 1** Studienübersicht

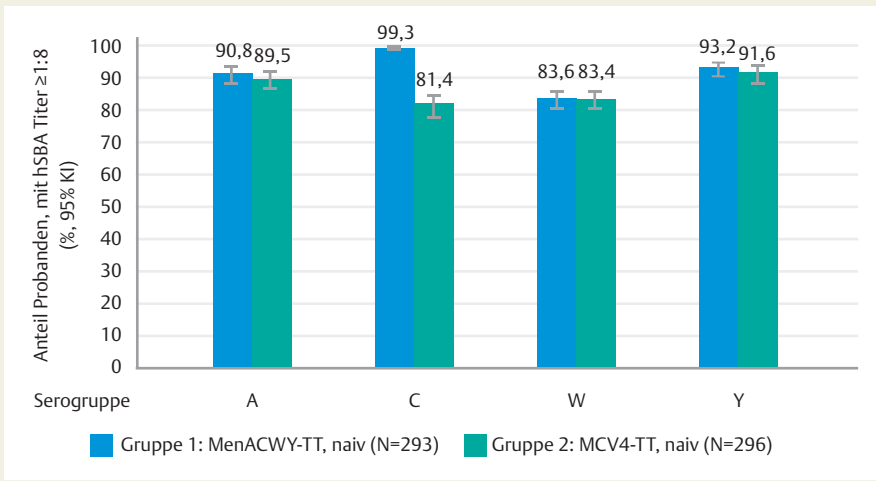
| Studie | Altersgruppe | Studiengruppen | Primärer Endpunkt |
|------------|--------------|--|---|
| MET51 [10] | 12–23 Monate | <ul style="list-style-type: none"> MenACWY-TT, Meningokokken-Impfstoff naiv (n = 306) MCV4-TT, Meningokokken-Impfstoff naiv (n = 306) MenACWY-TT, MenC grundimmunisiert (n = 203) MCV4-TT, MenC grundimmunisiert (n = 103) | Nichtunterlegenheit an Tag 30, basierend auf der Seroprotektionsrate gemessen mittels hSBA |
| MET57 [11] | 12–23 Monate | Koadministrationsstudie mit pädiatrischen Impfstoffen: <ul style="list-style-type: none"> MMR + V (n = 383) DTaP-IPV-HB-Hib (n = 400) PCV13 (n = 400) | Beschreibung der Immunogenität und Sicherheit von MenACWY-TT alleine oder bei gleichzeitiger Koadministration mit Kinderimpfstoffen |
| MET35 [12] | 2–9 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> MenACWY-TT (n = 499) MenACWY-CRM (n = 501) | Nichtunterlegenheit gegenüber MenACWY-CRM an Tag 30, basierend auf der Serumantikörperantwort gemessen mittels hSBA |
| MET50 [13] | 10–17 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> MenACWY-TT (n = 505) MenACWY-CRM (n = 507) MenACWY-TT + Tdap + HPV4 (n = 403) Tdap + HPV4 (n = 300) | Nichtunterlegenheit gegenüber MenACWY-CRM an Tag 30, basierend auf der Serumantikörperantwort gemessen mittels hSBA |

DTaP-IPV-HB-Hib: Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B und Haemophilus influenzae Typ b; HPV4: Impfstoff gegen vier Typen des humanen Papillomavirus; hSBA: Bakterizidietest mit humanem Komplement; MenACWY-CRM: Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y, konjugiert an CRM197-Protein *Corynebacterium diphtheriae* (Menveo®); MenACWY-TT: Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y, konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein (MenQuadfi®); MCV4-TT: Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y, konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein (Nimenrix®); MMR: Impfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln; PCV13: Impfstoff gegen 13 Pneumokokken-Serotypen; Tdap: Impfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und azelluläre Pertussis; V: Impfstoff gegen Varizellen

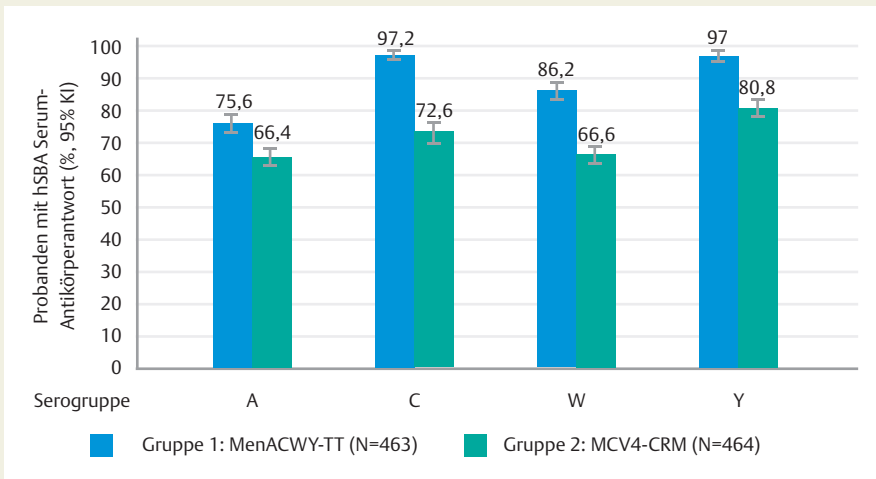
4]. Insbesondere in den Niederlanden, England, Schweden und der Schweiz wurde ein deutlicher Anstieg invasiver Meningokokken-Erkrankungen durch die Serogruppe W beobachtet [3].

Eine Ursache hierfür ist die Verbreitung von W-Meningokokken (Men W) des klonalen Komplexes 11. Diese sind aus Südamerika nach Europa gelangt und weisen eine höhere Virulenz sowie Letalität als andere Meningokokken-Serotypen auf [3, 5]. Insbesondere bei den durch Men W verursachten invasiven Meningokokken-Erkrankungen wird auch eine Zunahme der Erkrankungen bei älteren Erwachsenen beobachtet [6]. Auf-

grund des erhöhten Auftretens von Men W wurde daher in Ländern, wie Großbritannien oder den Niederlanden, die Impfempfehlung von einer Meningokokken-C-Impfung auf die Meningokokken-Impfung gegen die Serogruppen A, C, W und Y geändert [7, 8]. In Deutschland besteht eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder im Alter von 12 Monaten derzeit jedoch nur für die Meningokokken-C-Impfung [9]. Dabei waren Meningokokken der Serogruppe C im Jahr 2019 für lediglich 12 % der übermittelten invasiven Meningokokken-Erkrankungen verantwortlich [2]. Bereits seit längerer Zeit besteht eine kinder- und jugendmedizinische Forderung, die Men-ACWY-Imp-



► **Abb. 1** Anteil an Probanden, die an Tag 30 eine Seroprotektion* aufwiesen (nach Daten aus [10]). *hSBA-Titer nach der Impfung $\geq 1:8$



► **Abb. 2** Anteil an Probanden, die an Tag 30 eine Serumantikörperantwort* aufwiesen (nach Daten aus [13]). *hSBA-Titer nach der Impfung $\geq 1:8$ bei Probanden mit hSBA-Titern vor der Impfung $< 1:8$ oder mindestens 4-facher Anstieg der hSBA-Titer zwischen den Messungen vor und nach der Impfung bei Probanden mit hSBA-Titern vor der Impfung $\geq 1:8$

fung sowie die Men-B-Impfung als Standardimpfung in die Impfempfehlung der STIKO aufzunehmen, um so einen breiteren Impfschutz zu gewährleisten. Mittels eines Meningokokken-B- und eines Meningokokken-ACWY-Impfstoffs können 99 % aller identifizierten Serogruppen abgedeckt werden, die in Deutschland eine invasive Meningokokken-Erkrankung verursachen [2]. Verschiedene Krankenkassen erstatten bereits diesen breiteren Impfschutz.

Neuer Meningokokken-ACWY-Impfstoff

MenQuadfi® ist ein Konjugatimpfstoff mit Tetanustoxoid als Trägerprotein, indiziert

zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Monaten gegen eine invasive Meningokokken-Erkrankung, die durch Neisseria meningitidis der Serogruppen A, C, W und Y hervorgerufen wird. Im Gegensatz zu anderen MenACWY-Impfstoffen liegt der Impfstoff als fertige Injektionslösung im Fläschchen vor. Seine Immunogenität konnte der Impfstoff in zahlreichen klinischen Studien unter Beweis stellen. In das klinische Entwicklungsprogramm wurden Altersgruppen von Kleinkindern ab 12 Monaten bis zu älteren Erwachsenen (≥ 56 Jahre ohne obere Altersgrenze) eingeschlossen. Diese Zusammenfassung beschreibt die wichtigsten Studien bei Kindern und Jugendlichen und deren Ergebnisse (► **Tab. 1**).

Immunogenität von MenACWY-TT

Die Immunogenität von MenACWY-TT bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten wurde u. a. in 2 klinischen Studien untersucht (MET51 und MET57). In die Studie MET51 wurden Probanden eingeschlossen, die bisher keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten hatten (naiv) oder in ihrem ersten Lebensjahr mit einem monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff geimpft wurden (grundimmunisiert). Bei den naiven Kleinkindern konnte für MenACWY-TT im Vergleich zu MCV4-TT über alle 4 Serogruppen hinweg eine immunologische Nichtunterlegenheit, basierend auf den Seroprotektionsraten, aufgezeigt werden. Dabei war die Seroprotektionsrate für Serogruppe C nach der Impfung mit MenACWY-TT höher als beim Vergleichsimpfstoff (99,3 % vs. 81,4 %; ohne Überlappung der Konfidenzintervalle; ► **Abb. 1**). Bei den grundimmunisierten Kleinkindern waren die Ergebnisse vergleichbar [10].

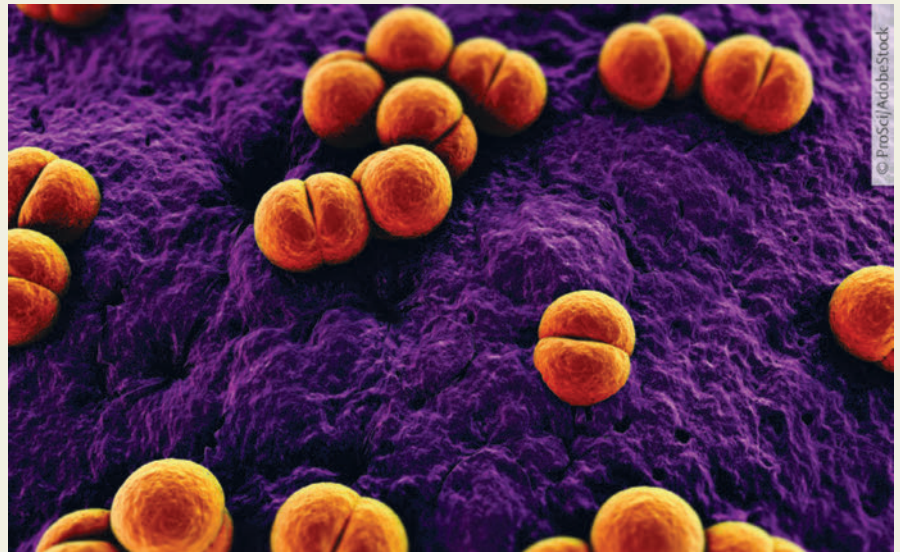
In der Studie MET57, die mit naiven Kleinkindern durchgeführt wurde, wurde die Anwendung von MenACWY-TT zusammen mit pädiatrischen Impfstoffen (► **Tab. 1** für Impfstoffübersicht) bewertet. Insgesamt konnten nach der Impfung mit MenACWY-TT für alle Serogruppen hohe Seroprotektionsraten erzielt werden. Die Serumantikörperantworten bei gleichzeitiger Verabreichung von MenACWY-TT mit unterschiedlichen pädiatrischen Impfstoffen waren vergleichbar mit der alleinigen Verabreichung. Dies zeigt, dass eine Koadministration mit anderen pädiatrischen Impfstoffen generell möglich ist. Zwar zeigten sich Unterschiede bei den geometrischen Titer-Mittelwerten (GMT) für die Serogruppe A, wenn MenACWY-TT zusammen mit PCV-13 statt allein verabreicht wurde, die klinische Relevanz ist jedoch nicht geklärt. Die Seroprotektionsraten waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar [11].

In der Altersgruppe der 2- bis 9-jährigen konnte in der Studie MET35 gezeigt werden, dass MenACWY-TT im Vergleich zu MenACWY-CRM für alle 4 Serogruppen eine immunologische Nichtunterlegenheit aufweist [12]. In einer weiteren Nichtunterlegenheitsstudie wurde die Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht (MET50). Die Serumantikörperantwort wurde nach Anwendung von

MenACWY-TT allein, von MenACWY-CRM allein, von MenACWY-TT zusammen mit einem Impfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und azelluläre Pertussis (Tdap) und einem Impfstoff gegen humane Papillomaviren (HPV) sowie von Tdap und HPV allein bewertet. Es konnte für MenACWY-TT im Vergleich zu MenACWY-CRM für alle 4 Serogruppen eine immunologische Nichtunterlegenheit, basierend auf der Serumantikörperantwort, nachgewiesen werden. Dabei fielen die Serum-Antikörperantworten für MenACWY-TT im Vergleich zu MenACWY-CRM für jede der 4 Serogruppen höher aus (ohne Überlapung der Konfidenzintervalle) (► **Abb. 2**). Die Serumantikörperantworten waren vergleichbar, wenn MenACWY-TT mit oder ohne parallele Tdap- und HPV-Impfstoffgabe verabreicht wurde. Allerdings wurde unter der kombinierten Gabe eine geringere Immunantwort für einige der Pertussisantigene beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Reaktion, die auch bei den bereits verwendeten tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffen beobachtet wird, ist jedoch unbekannt [13].

Verträglichkeit von MenACWY-TT

Neben der Immunogenität wurde in den Studien die Verträglichkeit von MenACWY-TT untersucht. Bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten waren die häufigsten Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung Reizbarkeit sowie Empfindlichkeit und Rötung der Injektionsstelle [10]. Die Raten der Nebenwirkungen waren vergleichbar, wenn MenACWY-TT gleichzeitig mit MMR + V oder DTaP-IPV-HB-Hib verabreicht wurde. Bei Kleinkindern, die PCV-13 gleichzeitig mit MenACWY-TT erhielten, war die Nebenwirkungsrate höher als bei Kleinkindern, die PCV-13 allein erhielten [11]. In der Altersgruppe der 2- bis 9-jährigen konnte gezeigt werden, dass MenACWY-TT ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu MenACWY-CRM aufweist. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle [12]. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch bei den in der MET50-Studie untersuchten Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren nachgewiesen werden. Die Rate der Nebenwirkungen von MenACWY-TT war höher, wenn parallel Tdap- und HPV-Impfstoffe verabreicht wurden. Dies ist vermutlich auf die Reaktogenität



Meningokokken Foto: ©SciePro/AdobeStock.com

der gleichzeitig verabreichten Impfstoffe und nicht durch ein schlechteres Sicherheitsprofil von MenACWY-TT bedingt [13]. Insgesamt zeigen die Studiendaten, dass der Impfstoff ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Fazit

Mit MenQuadfi® ist in Deutschland nun ein weiterer quadrivalenter Meningokokken-Impfstoff zugelassen. MenACWY-TT schützt vor den 4 Meningokokken-Serogruppen A, C, W und Y und ist ab einem Alter von 12 Monaten zugelassen. Im Gegensatz zu den anderen quadrivalenten Meningokokken-Impfstoffen liegt der Impfstoff als fertige Injektionslösung vor und muss vor der Applikation nicht rekonstituiert werden. Die Zulassung beruht auf einem umfangreichen Entwicklungsprogramm, in welchem der Impfstoff in zahlreichen klinischen Studien über verschiedene Altersgruppen hinweg getestet wurde. MenACWY-TT erwies sich in allen Studien konsistent immunogen und verträglich. Der Impfstoff wird voraussichtlich im Herbst auf dem deutschen Markt verfügbar sein.

Dr. Maren Klug, Bonn

Literatur

- [1] 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
- [2] RKI. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019.

2020. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch_node.html, abgerufen am: 26.01.2021

- [3] Krone M, et al. Euro Surveill 2019; 24(14)
- [4] ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2020. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>, abgerufen am: 19.10.2020
- [5] Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Clin Infect Dis 2015; 60(4): 578-85
- [6] 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
- [7] Campbell H, Saliba V, Borrow R, et al. Euro Surveill 2015; 20(28)
- [8] Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, et al. Euro Surveill 2018; 23(16)
- [9] RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2020/2021. Epid Bull 2020;3 4: 1-68
- [10] van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, et al. Epidemiol Infect 2021; 149: e50
- [11] Dhingra MS, Namazova-Baranova L, et al. Epidemiol Infect 2021. doi:10.1017/S0950268821000698:1-39
- [12] Baccarini CI, et al. Pediatr Infect Dis J 2020; 39(10): 955–60
- [13] Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, et al. A Vaccine 2020; 38(19): 3560–9

Publikationshinweis

Diese Literaturarbeit entstand mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main.