

Neuer Impfstoff zur Prävention invasiver Meningokokkenerkrankungen

Bakterielle Meningitis und Sepsis, verursacht durch Meningokokken, treten weltweit auf. Schwere Verläufe können auch unter optimalen intensivmedizinischen Bedingungen schon nach wenigen Stunden zum Tod führen. Gefährdet sind insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, Teenager sowie Reisende in Endemiegebiete. Die häufig unklare Symptomatik erschwert eine frühzeitige Diagnose.

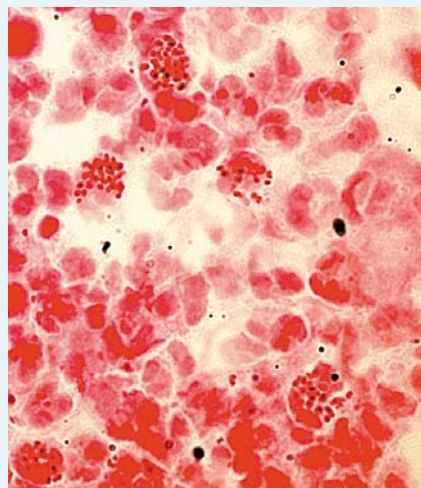
Auf der 4th Northern European Conference on Travel Medicine 2012 in Dublin informierten Experten darüber, warum der Schutz vor invasiven Meningokokkenerkrankungen so wichtig ist, über die reisemedizinische Datenlage sowie Aspekte des seit Kurzem verfügbaren Impfstoffs Nimenrix™.

Der neu zugelassene Impfstoff, ein 4-valenter Konjugatimpfstoff, ergänzt den



Invasive Meningokokkenerkrankungen treten in allen Altersgruppen auf. Am häufigsten sind Säuglinge und Kleinkinder betroffen.

Bild: Thieme Verlagsgruppe



Liquorausstrich: Die Untersuchung von Liquor und Blut sollte bei Verdacht auf eine Infektion erfolgen.

Bild: Thieme Verlagsgruppe

bisher verfügbaren Impfschutz gegen invasive Meningokokkenerkrankungen (IME):

- Impfprävention bereits ab dem ersten vollendeten Lebensjahr möglich.
- Gegen die 4 krankheitsauslösenden Meningokokken-Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y gerichtet.
- Der Konjugatimpfstoff indiziert eine bessere Immunantwort als Polysaccharidimpfstoffe [1].
- Kann zeitgleich mit vielen Reise- und Kinderimpfstoffen verabreicht werden.

Viele Gründe für einen Schutz vor Meningokokken

„Erkrankungen durch Meningokokken sind weltweit ein großes Problem“, sagte Dr. Ed Kaczmarek, Health Protection Agency, Manchester, Großbritannien. Zu den IME gehören bakterielle Meningitis, Sepsis, das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom – eine besonders schwere Form des septischen Schocks – oder eine Mischform aus diesen Erkrankungen.

Die Bakterien sind gramnegative Diplokokken. Unterschieden werden bisher 13 Serogruppen, wobei die Serogruppen A, B, C, W₁₃₅, X und Y die meisten Erkrankungen verursachen – allerdings weltweit in unterschiedlicher und auch wechselnder Häufigkeit: Während in Europa weiterhin am häufigsten Meningokokken der Serogruppen B und C eine IME verursachen, steigen in Nordamerika seit einigen Jahren die Erkrankungen durch die Serogruppe Y stetig an. Im sogenannten Meningitisgürtel, den afrikanischen Ländern südlich der Sahara, spielen die Erreger der Serogruppen A, C und W₁₃₅ eine große Rolle. Die regelmäßig auftretenden großen Epidemien in Afrika werden meistens von Meningokokken der Serogruppe A verursacht (Abb. 1).



Unklare Symptome erschweren schnelle Diagnostik

Meningokokken besiedeln bevorzugt den Nasenrachenraum. Übertragungswege sind der direkte Kontakt und die Tröpfcheninfektion. Die Inkubationszeit kann zwischen 2 und 10 Tagen liegen. In der Regel beträgt sie 3–4 Tage. Weltweit sind etwa 10% der Menschen Träger von Meningokokken. Bei den meisten führt dies nicht zum Ausbruch einer Erkrankung.

Risikofaktoren für einen Ausbruch sind unter anderem angeborene oder erworbene Immundefekte, Gemeinschaftseinrichtungen, große Menschenansammlungen, Tabakrauchexposition sowie Virusinfektionen der oberen Luftwege. Schwere Verläufe sind zwar selten, können jedoch innerhalb weniger Stunden zum Tod führen.

Eine frühe Diagnostik kann deshalb lebensrettend sein: Eine Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Stunden kann das Risiko für einen schweren Verlauf senken. Die Diagnostik ohne Laboruntersuchung ist jedoch schwierig: „Die frühen Symptome sind nicht spezifisch“, betonte Kaczmarek in Dublin. Sie seien den Symptomen anderen Erkrankungen, beispielsweise einem grippalen Infekt, ähnlich. Unter anderem gehören dazu:

- steifer Nacken,
- Kopfschmerzen,
- hohes Fieber,
- Lichtempfindlichkeit,
- Bewusstseinsstörungen,
- Übelkeit,
- Hautausschlag und/oder
- Geräuschempfindlichkeit.

Erkrankte Kleinkinder können auch keines dieser Symptome zeigen, sondern zum Beispiel nur reizbar und kränklich sein.

Höhere Mortalitätsraten bei fehlender Behandlung

Auch wenn Meningokokkenkrankungen in vielen Ländern meldepflichtig sind, gibt es keine vollständigen Daten darüber, wie viele Menschen Träger von Meningokokken sind, wie viele daran erkranken und wie viele Erkrankte sterben. „Bis zu 10% der IME verlaufen trotz guter medizinischer Betreuung tödlich“, berichtete Kaczmarek. Unbehandelt würden die Anzahl der schweren Verläufe und die Mortalitätsraten deutlich höher liegen.

Auch die Folgen einer IME könnten schwerwiegend sein. Etwa 10–20% der Überlebenden würden lebenslang an den Komplikationen leiden: Nach einer Meningitis seien psychosomatische Entwicklungsstörungen, Hirnnervenlähmungen, Hemiplegie, Krampfanfälle, kognitive Defizite oder Taubheit möglich. Die septischen Verlaufsformen könnten zu Amputationen der betroffenen Körperteile führen.

„Prevention is better than treatment.“

Der Experte plädierte deshalb für einen umfassenden Impfschutz: „Prevention is better than treatment.“ Die bisher verfügbaren Polysaccharidimpfstoffe könnten helfen, gegen Erreger der Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y zu schützen. Bei jüngeren Kindern und älteren Menschen sei die Immunantwort jedoch geringer. Der neu verfügbare Konjugatimpfstoff Nimenrix™ gegen die Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y wäre für diese Altersgruppen geeigneter: Er stimuliere das Immunsystem besser und führe außerdem zu einem Immungedächtnis. Weiterhin kann er bereits ab dem vollendeten 12. Lebensmonat verabreicht werden. Da Säuglinge und Kleinkinder am häufigsten von Erkrankungen durch Meningokokken betroffen seien, wäre dies ein großer Fortschritt.

Besondere Risiken für Reisende

Prof. Annelies Wilder-Smith, Universitätsklinikum Heidelberg, betonte, wie

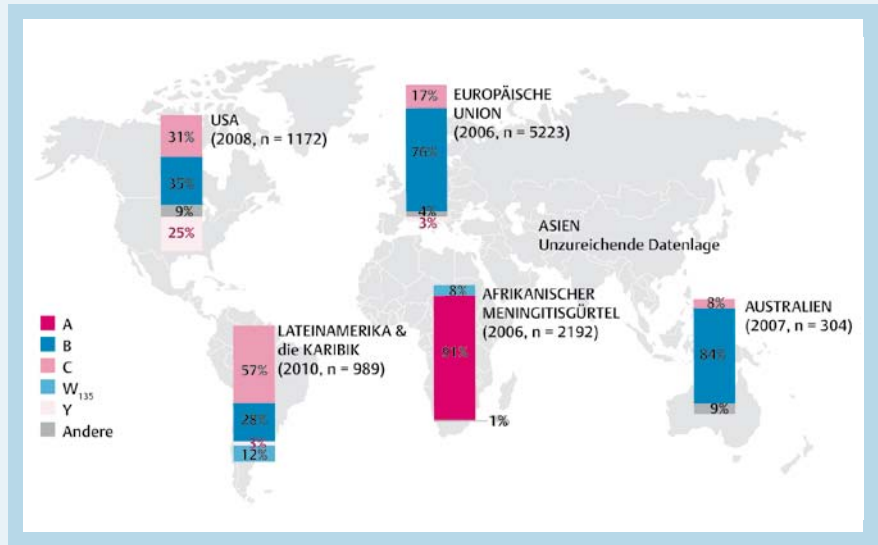


Abb. 1 Verteilung der krankheitsauslösenden Serogruppen weltweit.

Quelle: GlaxoSmithKline, Daten mod. nach [2]

wichtig der Impfschutz vorab für Reisende ist. Dies gilt insbesondere, wenn diese Länder südlich der Sahara besuchen. Allerdings treten nicht nur im afrikanischen Meningitisgürtel regelmäßig größere Epidemien auf, sondern auch in anderen Ländern. Obwohl bei Epidemien und größeren Ausbrüchen hauptsächlich die Bevölkerung betroffen ist, haben auch Reisende im Krankheitsfall eventuell keinen Zugang zur notwendigen Antibiotikatherapie oder zu einer intensivmedizinischen Betreuung.

Erkrankungen durch Meningokokken zu wenig beachtet

Wilder-Smith untersuchte das Risiko für Reisende weltweit. Ihre Studien zeigten, dass Erkrankungen durch Meningokokken nicht zu den häufigen Reiseerkrankungen zählen, in der Anzahl beispielsweise aber mit dem Gelbfieber vergleichbar seien. „Gelbfieber erhält jedoch eine deutlich höhere Beachtung als Erkrankungen durch Meningokokken“, sagte Wilder-Smith.

Die Frage, wie hoch das Risiko für eine Meningokokkeninfektion ist, sollte Teil jeder Reiseberatung sein. Bei Aufenthalten in Endemiegebieten empfehlen viele nationale Gesundheitsbehörden und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen Impfschutz.

Infektionen durch Reiserückkehrer

Ein weiteres, wenig beachtetes Risiko ist, dass Reisende die Infektion in ihrem Heimatland verbreiten. So verursach-

ten beispielsweise Pilgerreisende nach Mekka nach dem Hadsch in den Jahren 2000 und 2001 verschiedene Ausbrüche von Erkrankungen durch die Serogruppe W₁₃₅ in Saudi-Arabien sowie in mehreren ihrer Heimatländer. Einreisende nach Saudi-Arabien müssen deshalb seitdem während des Hadsch einen aktuellen Impfschutz gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y nachweisen. „There ist no zero risk for any traveler“, meinte die Expertin in Dublin.

„There ist no zero risk for any traveler.“

Verfügbare Impfprävention für Reisende

Reisende, die sich schützen wollen, haben verschiedene Optionen für eine Impfung gegen die Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y. Bereits seit den 1970er Jahren gibt es dafür Polysaccharidimpfstoffe. Ein 4-valenter Konjugatimpfstoff, der auch die Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y erfasst, war bisher erst ab dem 11. Lebensjahr zugelassen. Mit Nimenrix™ steht nun in Deutschland der erste 4-valente Konjugatimpfstoff gegen die 4 Serogruppen zur Verfügung, der bereits ab dem vollendeten 12. Lebensmonat zur Impfung zugelassen ist.

Daten zum neuen Impfstoff

Das klinische Entwicklungsprogramm von Nimenrix™ umfasste 17 Studien, die in 17 Ländern weltweit durchge-

führt wurden. Am 20. April 2012 erteilte die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die Zulassung für Personen ab dem ersten Lebensjahr zur aktiven Immunisierung gegen IME durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y. Die Markteinführung erfolgte im Juli 2012.

Auf der NECTM 2012 in Dublin erläuterte Prof. Sven-Arne Silfverdal, Umeå Univer-

sität, Schweden, die wichtigsten Erkenntnisse zum neuen Impfstoff:

- Die Sicherheit und die Immunogenität wurden in den Altersgruppen Kleinkinder (12–23 Monate), Kinder (2–10 Jahre), Heranwachsende (11–17-Jahre) und Erwachsene (18–55 Jahre) untersucht und mit für die jeweiligen Altersgruppen zugelassenen Impfstoffen gegen Meningokokken verglichen.

- Die Phase-III-Studien zeigten, dass der Impfstoff einen Monat nach der Impfung eine Immunantwort bei Menschen im Alter zwischen 1–55 Jahren hervorruft.
- Antikörperpersistenz: Der geometrische Mittelwert der Antikörpertiter (GMT) war bei den Studienteilnehmern für alle 4 Serogruppen 12–42 Monate nach der

Meningokokken in Deutschland

Zwischen 5 und 10% der Deutschen haben Meningokokken im Nasenrachenraum. Bei den meisten bleibt die Besiedlung ohne Folgen: Deutlich weniger als 1% von ihnen entwickelt eine invasive Meningokokkenerkrankung (IME). Dem Robert Koch-Institut wurden 191 IME in den Bundesländern im 1. Halbjahr 2012 gemeldet. Für das Jahr 2011 gibt das Robert Koch-Institut 368 gemeldete Meningokokkenerkrankungen an. Am häufigsten waren Säuglinge betroffen (Abb. 2). Erreger der Serogruppe B verursachten die meisten IME (Abb. 3). Die Anzahl der gemeldeten IME schwankt im Laufe eines Jahres stark. Im Jahr 2011 gab es, ähnlich wie in den Vorjahren, einen Erkrankungsgipfel im 1. Quartal.

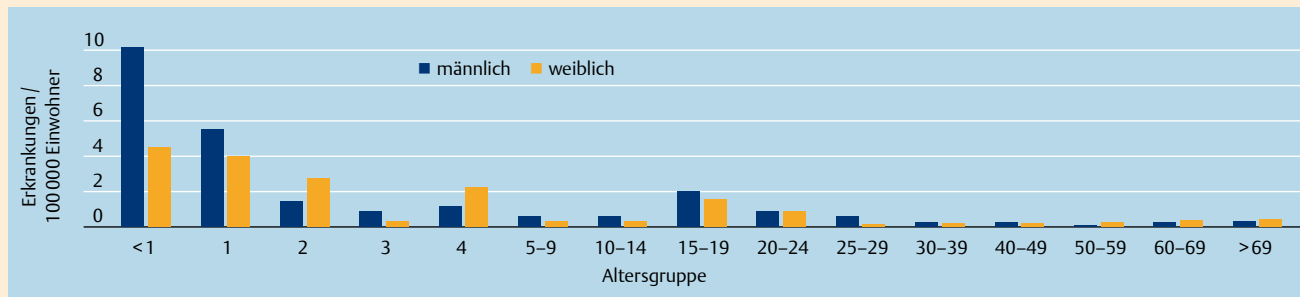


Abb. 2 Übermittelte Meningokokkenerkrankungen pro 100 000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland 2011 (n = 368). Quelle: mod. nach [4]

Aktuelle Impfpfehlungen

Um die schweren Verläufe und die hohen Mortalitätsraten zu minimieren, empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut seit dem Jahr 2006 die Impfung für Kinder zum frühestmöglichen Zeitpunkt ab Vollendung des 1. Lebensjahres mit einem C-Konjugatimpfstoff. Eine fehlende Impfung soll bis zum 18. Lebensjahr nachgeholt werden [5]. 4-valente Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken der Typen A, C, W₁₃₅ und Y werden von der STIKO für Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Meningokokkenerkrankungen und für Reisende in Länder mit hohem Infektionsrisiko empfohlen. Die STIKO hat in ihren Empfehlungen die Erweiterung der Zulassung dieser Impfstoffe auf Kinder ab 1 Jahr berücksichtigt, statt bisher ab 11 Jahren [5]. Für Hadsch-Reisende nach Mekka ist der Impfschutz gegen A, C, W₁₃₅ und Y für die Einreise vorgeschrieben. Die Impfung muss mindestens 10 Tage vor der Einreise erfolgen und darf höchstens 3 Jahre zurückliegen.

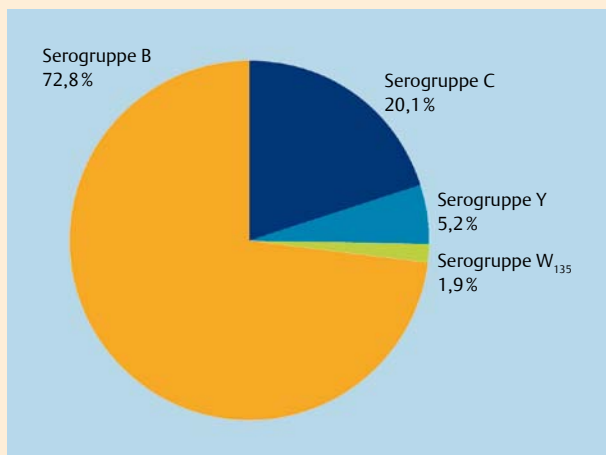


Abb. 3 Übermittelte Meningokokkenerkrankungen nach Serogruppen in Prozent, Deutschland 2011 (n = 309). Quelle: mod. nach [4]

Neuer Impfstoff

Seit Juli 2012 ist der neue Konjugatimpfstoff Nimenrix™ verfügbar.* Er ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab dem



vollendeten 1. Lebensjahr gegen IME der Serogruppen A, C, W₁₃₅ und Y. Der Impfstoff ist der erste 4-valente Tetanustoxoid (TT)₁₃₅-Konjugatimpfstoff im europäischen Raum, der zur Impfung ab dem ersten vollendeten Lebensjahr zugelassen ist. Er entspricht preislich den bisher verfügbaren monovalenten Impfstoffen gegen die Serogruppe C.

Die Immunisierung erfolgt mit einer Einzeldosis (0,5 ml). Eine Boosterimpfung kann auch bei Personen erfolgen, die bereits mit einem einfachen Polysaccharidimpfstoff gegen Meningokokken geimpft worden waren. Nach der Impfung mit Nimenrix™ ist darauf zu achten, dass die Impfung korrekt im Impfpass dokumentiert wird. Im Feld „Impfung gegen“ sollte „Men ACWY“ eingetragen werden. So kann eindeutig belegt werden, dass es sich um einen Meningokokken-ACWY-Impfstoff handelt, wie er für den Hadsch gefordert wird.

Impfung höher als vor der Impfung.

- Der Impfstoff kann als Boosterimpfung auch bei Personen verwendet werden, die mit einem einfachen Polysaccharidimpfstoff gegen Meningokokken geimpft worden waren.

Vorteile für die ärztliche Praxis

Silfverdal erwartet durch die bisherigen Erkenntnisse Vorteile für Ärzte, die Reisende beraten und impfen. Die notwendigen Impfungen vor Reiseantritt fänden oft genug unter Zeitdruck statt. Auch das trüge mit dazu bei, dass Meningokokkenimpfungen nicht so häufig durchgeführt würden, wie es die verschiedenen nationalen Gesundheitsbehörden empfehlen. Ein Vorteil sei, dass der neu zugelassene Impfstoff zeitgleich mit anderen wichtigen Impfungen für Reisende und Kinder verabreicht werden könne. Dazu gehören:

- Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfstoffe (z. B. Havrix®, Engerix®-B, Twinrix™)
- Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (z. B. Priorix®)
- Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfstoff (z. B. Priorix-Tetra®)
- 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Synflorix®)
- nicht-adjuvantierte saisonale Influenzaimpfstoffe (z. B. Influxsplit SSW®)
- kombinierte Diphtherie-Tetanus-azululären Pertussis-Impfstoffe (z. B. Infanrix hexa®)

Die durchgeführten Studien zeigten, dass der Impfstoff im Allgemeinen gut vertragen wird. Die häufigsten Nebenwirkungen sind:

- Appetitlosigkeit,
- Reizbarkeit,

Tab. 1 Vorteile von Protein-Konjugatimpfstoffen im Vergleich zu Polysaccharidimpfstoffen.

Polysaccharidimpfstoffe T-Zell unabhängige Antigene	Protein-Konjugatimpfstoffe T-Zell abhängige Antigene
Schwache primäre Antikörperantwort, insbesondere bei Kindern (<2 Jahre)	Verbesserte Antikörperantwort, auch bei Kindern (≥6 Wochen)
Fehlen einer Boosterantwort bei zweitem Antigenkontakt	Gute Boosterantwort
Eingeschränkte Isotypenantwort (vor allem IgM-Antikörper)	Heterogene Antikörperantwort (vor allem IgG-, aber auch IgA-Antikörper)
Ohne Verbesserung der Avidität	Mit Reifung der Avidität
Kein Einfluss auf Infektionsrisiko durch Reiserückkehrer	Reduktion von Infektionen durch Reiserückkehrer
Kein Herdenschutz	Herdenschutz

Quelle: mod. nach [1, 6]

- Schläfrigkeit,
- Kopfschmerzen,
- gastrointestinale Beschwerden,
- Fieber,
- Müdigkeit sowie
- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation dargestellt [7].

„A Conjugate vaccine is always to prefer.“

Ein besonders wichtiger Vorteil sei die Weiterentwicklung als Konjugatimpfstoff. Silfverdal: „A Conjugate vaccine is always to prefer.“ Die Entwicklung von effektiven Impfstoffen gegen bekapselte Bakterien, wie Neisseria meningitis, sei schwierig: Die Polysaccharidhüllen der Erreger bewirken nur eine schwache Immunantwort. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern führt das zu einer geringen Immunantwort. Ihr unreifes Immunsystem verhindert eine gute Immunantwort. Die Impfstoffe gegen solche Bakterien sind als Konjugatimpfstoff deshalb für diese, aber auch für alle anderen Altersgruppen effektiver. Der Grund: Die an das Polysaccharid gekoppelten Trägerproteine können auch T-Zellen aktivieren [1, 6]. Außerdem können Konjugatimpfstoffe zum Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses und einer verlängerten Schutzdauer im Vergleich mit Polysaccharidimpfstoffen führen. Sie können weiterhin einen Herdenschutz in der Bevölkerung aufbauen, denn das einzige Reservoir für den Erreger ist der Mensch. Das kann auch Ungeimpfte vor Meningokokken schützen. Eine ausreichend große Anzahl Geimpfter könnte die Zirkulation der Erreger stoppen (Tab. 1).

Auf dem Symposium plädierten die Experten für einen besseren individuellen Schutz der Reisenden vor Meningokokken. Der neue Impfstoff erweitere die Option der Impfprävention für alle Altersgruppen. Auch besonders gefährdete, mitreisende Kleinkinder, für die bisher in Deutschland kein 4-valenter Impfstoff zugelassen war, könnten nun gegen 4 Serogruppen geimpft werden.

Beate Schweizer, Stuttgart

Literatur

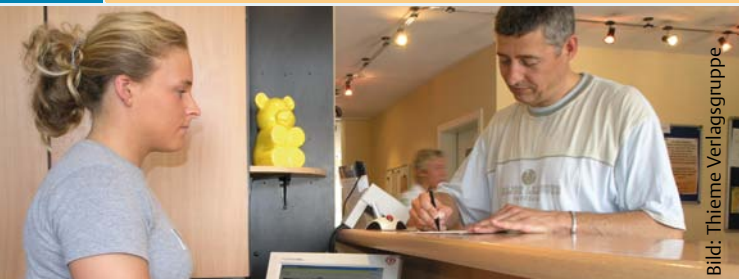
- 1 World Health Organization. Meningococcal vaccines: Polysaccharide and polysaccharide conjugat vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2002; 77: 331-96
- 2 Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2012; 30 Suppl 2: B26-36
- 3 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29/2012. Im Internet: Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epid Bull/Archiv/2012/Ausgaben/29_12.pdf
- 4 Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2011. Berlin; 2012: 142-147. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2011.pdf
- 5 Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30/2012. Im Internet: Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epid Bull/Archiv/2012/Ausgaben/30_12.pdf
- 6 World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Wkly Epidemiol Rec 2011; 86: 521-39. Im Internet: www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf
- 7 Nimenrix™ Fachinformation, April 2012

* Basistext in der Anzeige auf der 4. Umschlagseite.

Der Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München. Die Beitragsinhalte stammen vom GSK Satellite Symposium, Prevention of meningococcal disease in travellers, 07.06.2012, 4th Northern European Conference on Travel Medicine 2012 in Dublin, Irland. Die Autorin ist Mitarbeiterin des Georg Thieme Verlags, Stuttgart.



Bild: Fotolia, Fotograf: drubig-photo



Praxisnahe Fortbildung

Reisemedizin für medizinisches Assistenzpersonal

Jedes Jahr unternehmen die Deutschen mehr als 25 Mio. Reisen in die südlichen und östlichen Länder Europas sowie rund 5 Mio. Reisen auf andere Kontinente. Unter den Reisefreudigen sind vermehrt auch Senioren und Menschen mit Grunderkrankungen. Die Zahlen legen den großen Bedarf an reisemedizinischer Beratung und Vorsorge nahe.

Management der reisemedizinischen Praxis

In der reisemedizinischen Praxis hat das medizinische Assistenzpersonal einen großen Anteil an Qualität und Erfolg der Beratung und damit an der Zufriedenheit der Patienten. „Von der Organisation der Termine, über die Impfstoffverwaltung bis hin zur Abrechnung sind medizinische Fachangestellte in alle Aufgaben und Belange einer reisemedizinischen Praxis eingebunden“, sagt Lothar Münnix, Geschäftsführer des CRM Centrum für Reisemedizin. „Für sie bietet das CRM Centrum für Reisemedizin deshalb verschiedene Fortbildungsseminare an. Diese vermitteln grundlegende Kenntnisse auf dem Gebiet der Reisemedizin, die benötigt werden, um Ärzte bei der reisemedizinischen Beratung kompetent zu unterstützen.“

Auf dem Lehrplan des Einführungsseminars für medizinisches Assistenzpersonal stehen Grundlagenkenntnisse der Reisemedizin – etwa zu den wichtigsten Infektions- und Tropenkrankheiten, zu Reiseimpfungen oder zur Malariaphylaxe. Die praktische Reisemedizin bildet den zweiten Baustein. Im Rahmen eines Workshops werden Kenntnisse zum Management der reisemedizinischen Praxis, zur Impfstoffverwaltung, zum Einsatz von Informationssystemen, Organisations- und Arbeitsmitteln wie etwa dem Impfplan oder auch zur Abrechnung von Leistungen vermittelt. Die Seminare sind vom Verband medizinischer Fachberufe e.V. anerkannt.

Anerkanntes Fortbildungsmodul

Absolventen des Einführungsseminars und -workshops haben die Möglichkeit, ihr Wissen in einem Intensivseminar zu vertiefen, das bei bestandener Prüfung mit dem Zertifikat „Reisemedizinische/r Assistent/in“ abschließt. Die Seminare sind in ihrer Gesamtheit, bestehend aus Einführungsseminar, Workshop und Intensivseminar, als ein Modul für den Wahlteil der Aufstiegsfortbildung „Fachwirt/in für ambulante medizinische Versorgung“ bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe anerkannt.

Weitere Informationen

Fortbildungsangebote des CRM, Seminartermine und -orte, Teilnahmegebühren, Fördermöglichkeiten und Anmeldung: www.crm.de/fortbildung.