

Impfempfehlungen gegen Meningokokken für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion oder Exposition: Anwendung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs auch bei Auffrischimpfungen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Stand: März 2015

Die immer breitere Erfahrung mit quadrivalenten Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken (MCV-ACWY) bestätigt deren Sicherheit und bessere Immunogenität im Vergleich zu quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffen (MPV-ACWY). Auf der Grundlage der verfügbaren Daten empfehlen BAG und EKIF den Konjugatimpfstoff MCV-ACWY weiterhin für die Primovakzination von Risikogruppen zu nutzen sowie, falls das Risiko weiterbesteht, für die Auffrischimpfungen anstelle des bisherigen Polysaccharidimpfstoffs MPV-ACWY.

EINFÜHRUNG

Für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Meningokokken-Infektion oder einem erhöhten Expositionsrisiko (siehe Kasten) ist ein möglichst breiter und wirksamer Impfschutz anzustreben [1–4].

In der Schweiz stehen folgende Impfstoffe gegen Meningokokken zur Verfügung: drei Konjugatimpfstoffe gegen die Serogruppe C (MCV-C: Meningitec®, Menjugate® und NeisVac-C®, zugelassen für die Anwendung ab einem Alter von 2 Monaten); ein quadrivalenter (nicht-konjugierter) Polysaccharidimpfstoff gegen die Serogruppen A, C, W und Y (MPV-ACWY, Mencevax®, zugelassen für die Anwendung ab 2 Jahren) und ein quadrivalenter Konjugat-

impfstoff (MCV-ACWY, Menveo®, zugelassen für die Anwendung ab 2 Jahren).

Der vermittelte Schutz durch Meningokokkenimpfstoffe ist begrenzt: einerseits durch die begrenzte Dauer des Impfschutzes (einige Jahre), andererseits durch das Phänomen der Hyporesponsiveness, welche durch wiederholte Anwendung von Polysaccharidimpfstoffen verursacht wird. Dies und die Verfügbarkeit der Impfstoffe auf dem Markt bestimmen die Wahl der Impfschemata.

Die Polysaccharidimpfstoffe waren seit den 1980er-Jahren die ersten auf dem Markt. Charakteristisch für diese Impfstoffe ist ihre Unwirksamkeit bei Kindern unter 2 Jahren, zudem vermitteln sie kein immunologisches Gedächtnis und bewirken

keine Verhinderung der Kolonisation des Nasopharynx. Während langer Zeit standen jedoch keine anderen Impfstoffe zur Verfügung. Daher stellte die Einführung der ersten monovalenten Konjugatimpfstoffe gegen die Serogruppe C (MCV-C) im Jahr 2001 einen echten Fortschritt dar. Dank des konjugierten Proteins lösen diese Impfstoffe eine T-Zell-abhängige Immunantwort aus, wodurch auch bei Säuglingen ein Schutz vermittelt und bei allen Geimpften ein Immungedächtnis erreicht werden kann. Die Impfung konnte aus diesem Grund nun Risikogruppen und Kindern unter 2 Jahren empfohlen werden. Ergänzt wurde der Schutz für Risikogruppen durch eine Dosis des quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffs (MPV-ACWY), um den Schutz nach der Primovakzination auf andere Serogruppen auszudehnen, gefolgt von Auffrischimpfungen mit MPV-ACWY im Abstand von 3 Jahren bei weiterbestehendem Risiko [1]. Seit 2005 ist eine ergänzende Impfung mit MCV-C auch für gesunde Kinder zwischen 12 und 15 Monaten und gesunde Jugendliche zwischen 11 und 15 Jahren empfohlen [2, 5].

Im August 2011 kam in der Schweiz ein quadrivalenter Konjugatimpfstoff (MCV-ACWY; Menveo®) auf den Markt, der damals für Personen ab 11 Jahren zugelassen war. Seitdem empfehlen ihn BAG und EKIF für die Primovakzination von Personen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Infektion ab dem Alter von einem Jahr [3]. Die Empfehlung der Anwendung des quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffs MPV-ACWY für Auffrischimpfungen bei weiterbestehendem Risiko wurde beibehalten, allerdings in Intervallen von 5 statt 3 Jahren [3]. Denn das Phänomen der Hyporesponsiveness bei einer wiederholten Anwendung von Polysaccharidimpfstoffen in Intervallen unter 3 Jahren war bereits beobachtet worden. Zur Dauer des vermittelten Impfschutzes durch die neuen quadrivalenten Konjugatimpfstoffe lagen jedoch erst wenige Daten vor [6–8].

Personen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Meningokokken-Infektion (Risikofaktoren):

- Defizite der Terminalfaktoren des Komplementsystems;
- Defekte bei der Komplementaktivierung des alternativen Wegs;
- homozygote Protein-S- und -C-Defizite;
- funktionelle oder anatomische Asplenie;
- mangelnde Immunantwort auf Polysaccharide;
- Mangel an Mannose-bindendem Lektin.

Personen mit einem erhöhtem Meningokokken-Expositionsrisiko:

- Personal von Laboratorien, welche mit Meningokokken arbeiten;
- Personen nach einem engen Kontakt mit einem Fall einer invasiven Meningokokkeninfektion (Postexpositionsprophylaxe);
- Rekruten;
- Reisende in Endemiegebiete (Reisedauer > 1 Monat) oder in Epidemiegebiete (auch bei kurzem Aufenthalt).

In 2012 wurde der Impfstoff MCV-ACWY in die Liste der durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vergüteten Arzneimittel aufgenommen. Im August 2014 wurde die Zulassung basierend auf Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit auf die Altersgruppe ab 2 Jahre ausgedehnt (vorher ab 11 Jahre). Ausserdem konnten die durch Polysaccharidimpfstoffe hervorgerufenen Mechanismen der Hyporesponsiveness detaillierter untersucht und Daten zur längerfristigen Aufrechterhaltung des Schutzes durch konjugierte quadrivalente Impfstoffe gesammelt werden (für Details siehe Kapitel «*Immunologische Hyporesponsiveness*» und «*Dauer des Impfschutzes*») [9–12]. Aufgrund der neuen Erkenntnisse sind die Impfschemata für Risikopersonen angepasst worden (siehe Kapitel «*Aktualisierung der Empfehlungen und neue Impfschemata für Risiko-gruppen*»).

IMMUNOLOGISCHE HYPORESPONSIVENESS

Hyporesponsiveness bedeutet, dass die Verabreichung einer weiteren Impfstoffdosis gegen denselben Krankheitserreger weniger wirksam ist als die vorangehende Dosis. Als Erstes wurde dies bei der wiederholten Anwendung von monovalenten Polysaccharidimpfstoffen gegen die Serogruppe C festgestellt: Unabhängig vom Alter lagen die gemessenen SBA¹-Titer [13] nach der Auffrischung tiefer als nach der ersten Impfung und der Effekt fiel mit jeder weiteren Auffrischung stärker aus [6–8].

Im Mausmodell konnte dieses Phänomen untersucht und die verantwortlichen Mechanismen verdeutlicht werden [9]: Die Gesamtzahl der für eine Serogruppe spezifischen B-Gedächtniszellen nimmt mit jeder weiteren Anwendung von Polysaccharidimpfstoffen ab. Diese Zellen werden demnach ohne Ersatz eliminiert.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen Folgendes: Das Phänomen der Hyporesponsiveness kann durch die Primovakzination mit einem konjugierten Impfstoff (hier MCV-C) vor der Verabreichung des Polysaccharidimpfstoffs (MPV-C) nicht verhin-

dert werden. Das Phänomen ist kumulativ, da die SBA¹ nach 2 Auffrischungen niedriger liegen als nach einer einzigen: Der «Vorrat» an spezifischen B-Lymphozyten nimmt mit jeder Auffrischung weiter ab [9].

Beim Menschen sind die Mechanismen indirekt durch Messung der SBA¹ nachgewiesen worden: Kinder, die eine Primovakzination mit einem bivalenten Konjugatimpfstoff (MCV-AC) erhielten, erreichten nach zwei Auffrischungen mit einem Polysaccharidimpfstoff (MPV-AC) im Alter von 2 und 5 Jahren sechs Mal tiefere SBA-Titer¹ als Kinder mit nur einer MPV-AC-Auffrischung im Alter von 5 Jahren. Beide Gruppen wiesen niedrigere Titer im Vergleich mit den Kindern auf, welche nur eine Dosis des konjugierten MCV-AC ohne weitere Auffrischungen bekamen [14, 15].

Ausserdem lagen nach der Impfung mit einem Konjugatimpfstoff die gemessenen SBA-Titer¹ in den Gruppen mit vorheriger Polysaccharidimpfstoff-Dosis immer tiefer als bei den Gruppen, die zuvor keinen Polysaccharidimpfstoff erhalten haben. Letzteres geschah unabhängig davon, ob es sich um einen mono-, bi- oder quadrivalenten Impfstoff handelte und unabhängig vom Alter der geimpften Personen [7, 16–23].

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Phänomen der Hyporesponsiveness durch die Auffrischung mit einem konjugierten Impfstoff nicht vollständig reversibel ist (gemäss Impfintervallen). Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass ein Abstand von einem Jahr zwischen der letzten Polysaccharid-Dosis und der Impfung mit einem Konjugatimpfstoff von Vorteil ist, um eine bessere Immunantwort (höhere SBA-Titer¹) zu erhalten [18, 24].

Fazit: Eine Primovakzination mit einem Konjugatimpfstoff kann das durch Polysaccharidimpfstoffe hervorgerufene Phänomen der Hyporesponsiveness nicht verhindern. Des Weiteren ist das Phänomen kumulativ bei wiederholten Impfungen mit Polysaccharidimpfstoffen. Daher sollen auch Auffrischungen mit konjugierten Impfstoffen durchgeführt werden. Polysaccha-

ridimpfstoffe werden im Schweizerischen Impfplan nicht mehr empfohlen.

DAUER DES IMPFSCHUTZES

In Follow-up-Studien zu Jugendlichen, die mit MCV-ACWY oder MPV-ACWY geimpft worden waren, konnte man bakterizide Antikörper (SBA¹) [25] bis zu 5 Jahre nach der Primovakzination nachweisen [10–12]. Der Anteil von Jugendlichen (Alter 11–18 Jahre, ungefähr 3'500 Versuchspersonen) mit einem SBA-Titer¹ $\geq 1:8$ lag einen Monat nach der ersten Dosis eines Konjugatimpfstoffs je nach Serogruppe zwischen 78 % und 94 % (durchschnittlich A: 78 %, C: 87 %, W: 94 %, Y: 87 %) und einen Monat nach der ersten Dosis mit einem Polysaccharidimpfstoff zwischen 47 % und 83 % (A: 47 %, C: 60 %, W: 83 %, Y: 80 %). Die Studien zeigen, dass SBA-Titer¹ $\geq 1:8$ für die Serogruppen CWY bei einem grösseren Anteil der Geimpften über 5 Jahre lang anhalten, wenn diese mit einem Konjugatimpfstoff geimpft werden statt mit einem Polysaccharidimpfstoff; der Unterschied bei den Serogruppen C und Y ist dabei signifikant [10]. Sie weisen ebenfalls nach, dass selbst bei Konjugatimpfstoffen die Schutzkorrelate mit der Zeit abnehmen: Ab 21 Monaten nach der Impfung hat ein beträchtlicher Teil der Jugendlichen keinen SBA-Titer¹ $\geq 1:8$ mehr (siehe Tabelle 2). Dagegen bewirkt eine Auffrischung nach fünf Jahren mit einem Konjugatimpfstoff bei nahezu allen Jugendlichen einen Antikörpertiter SBA¹ $\geq 1:8$, welcher bei einem grösseren Anteil der Geimpften über weitere 2 Jahre bestehen bleibt (siehe Tabelle 2) [11]. Bemerkenswert ist, dass die Serogruppen-A-spezifischen SBA-Titer¹ immer deutlich

¹ Der durch die Meningokokken-Impfstoffe vermittelte Schutz wird geschätzt, indem man für eine gegebene Serogruppe die bakterizide Aktivität des Serums mit menschlichem Komplement (serum bactericidal antibodies, SBA, Schutzkorrelat) untersucht. Die SBA-Ergebnisse werden ausgedrückt als Antikörpertiter (GMT) und/oder als Anteil geimpfter Personen mit einem hSBA-Titer $\geq 1:8$.

Tabelle 1

Prozentualer Anteil Jugendlicher mit SBA¹ ≥ 1:8 nach der Primovakzination mit Konjugatimpfstoff MCV-ACWY (n=50) oder mit Polysaccharid-Impfstoff MPV-ACWY (n=50). Die SBA-Titer¹ wurden in beide Gruppen 1 Monat, 1 Jahr und 5 Jahre nach der Primovakzination gemessen [10].

Anteil Geimpfter (in %) mit einem SBA-Titer ¹ ≥ 1:8	Nach Primovakzination (1 Dosis) mit quadrivalentem Konjugatimpfstoff MCV-ACWY			Nach Primovakzination (1 Dosis) mit quadrivalentem Polysaccharidimpfstoff MPV-ACWY		
	1 Monat	1 Jahr	5 Jahre	1 Monat	1 Jahr	5 Jahre
Zeitraum nach Impfung						
Serogruppe A	78	41	30	47	43	44
Serogruppe C	85	80	75	60	50	62
Serogruppe W	94	90	70	83	50	55
Serogruppe Y	88	75	73	80	48	48

Tabelle 2

Prozentualer Anteil Jugendlicher (n=130) mit SBA¹ ≥ 1:8 nach der Primovakzination oder ersten Auffrischimpfung mit Konjugatimpfstoff MCV-ACWY. Die SBA-Titer¹ wurden 1 Monat, 21 Monate, 3 Jahre und 5 Jahre nach der Primovakzination gemessen und 1 Monat sowie 2 Jahre nach der Auffrischung [11].

Anteil Geimpfter (in %) mit einem SBA-Titer ¹ ≥ 1:8	Nach Primovakzination (1 Dosis) mit quadrivalentem Konjugatimpfstoff MCV-ACWY				Nach der ersten Auffrischimpfung (1 Dosis) mit quadrivalentem Konjugatimpfstoff MCV-ACWY	
	1 Monat	21 Monate	3 Jahre	5 Jahre	1 Monat	2 Jahre
Zeitraum nach Impfung						
Serogruppe A	78	40	37	32	95	79
Serogruppe C	89	59	67	59	95	95
Serogruppe W	94	82	85	82	95	95
Serogruppe Y	86	68	68	64	95	95

unter den Titern für die anderen Serogruppen liegen und ihr Rückgang ausgeprägter ist. Das passiert unabhängig davon, ob ein Konjugat- oder Polysaccharidimpfstoff angewendet bzw. nach einer Erst- oder Auffrischimpfung gemessen wurde (Tabelle 1 und 2).

Fazit: Es ist gerechtfertigt, Auffrischimpfungen mit Konjugatimpfstoffen in Intervallen von jeweils 5 Jahren durchzuführen, wenn das Risiko weiterbesteht.

AKTUALISIERUNG DER EMPFEHLUNGEN UND NEUE IMPFSCHEMATATA FÜR RISIKOGRUPPEN

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse (siehe Kapitel «Immunologische Hyporesponsiveness» und «Dauer des Impfschutzes») empfehlen BAG und EKIF nur noch die Anwendung konjugierter Impfstoffe; sowohl für die Primovakzination als auch für Auffrischimpfungen im Intervall von 5 Jahren, falls das Risiko weiterbesteht. Die Polysaccharidimpfstoffe sind nicht mehr empfohlen. Die aufgeführten aktualisierten Impfschemata (siehe Tabelle 3) ersetzen die bisherigen Impfschemata und Empfehlungen [3].

Die Impfung der Rekruten (siehe Tabelle 3B) wird mit Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppe C (MCV-C) beibehalten [2, 3, 5], und zwar aufgrund aktueller epidemiologischer Daten zu den Meningokokken-Erkrankungen in der Schweiz [3].

EMPFOHLENE ERGÄNZENDE IMPFUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN GEGEN INVASIVE MENINGOKOKKEN-INFESTIONEN

Die empfohlene ergänzende Impfung von gesunden Kindern und Jugendlichen mit Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppe C (MCV-C) wird beibehalten [2, 3, 5] aufgrund aktueller epidemiologischer Daten zu den Meningokokken-Erkrankungen in der Schweiz [3].

KOSTENÜBERNAHME DURCH DIE OBLIGATORISCHE KRANKENPFLEGEVER-SICHERUNG

Die Impfung gegen Meningokokken mit MCV-ACWY wird seit 2012 gemäss ihrer Empfehlung und für die Altersgruppen, für die der Impfstoff

durch Swissmedic zugelassen ist, rückvergütet. Gegenwärtig ist der Impfstoff ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Off-Label-Impfempfehlungen und Reiseimpfungen werden nicht übernommen.

Die Off-Label-Anwendung dieses Impfstoffs beschränkt sich auf Kinder unter 2 Jahren. Die Induktion eines Immungedächtnisses und die vorliegenden Daten zur Impfsicherheit (ab dem Alter von 2 Monaten) [26] führen zur Empfehlung, den Impfstoff im Alter von 12 und 24 Monaten off-label anzuwenden. Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit reichen dagegen nicht aus, um eine Anwendung bei Kindern unter 12 Monaten zu empfehlen. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Tabelle 3

Impfschema gegen Meningokokken für Risikopersonen

A. Personen mit einem erhöhten Risiko einer invasiven Meningokokken-Erkrankung

<i>Alter bei Impfbeginn</i>	<i>Impfungen</i>
2–11 Monate	3 Dosen MCV-C, dann 2 Dosen MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C, dann Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
≥ 12 Monate	2 Dosen MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen, dann Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht

Alle bereits mit MPV-ACWY-Geimpften sollten mit einer Dosis MCV-ACWY frühestens 1 Jahr nach der letzten MPV-ACWY Impfung nachgeimpft werden.

B. Personen mit einem erhöhten Meningokokken-Expositionsrisiko

<i>Gruppen</i>	<i>Alter bei Impfbeginn</i>	<i>Impfungen</i>
Personal von Laboratorien, welches mit Meningokokken arbeitet		1 Dosis MCV-ACWY; Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
Reisende in Endemie-/Epidemiegebiete	2–11 Monate	3 Dosen MCV-C, dann 1 Dosis MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C, und Auffrischimpfungen alle 5 Jahre* mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
	≥ 12 Monate	1 Dosis MCV-ACWY; Auffrischimpfungen alle 5 Jahre* mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
Kontakt mit einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall einer invasiven Meningokokkeninfektion	2–11 Monate	3 Dosen MCV-C (im Falle einer Meningokokken-exposition der Serogruppe C oder wenn unbekannt)
	≥ 12 Monate	1 Dosis MCV-C nach einer Meningokokken-exposition der Serogruppe C oder; 1 Dosis MCV-ACWY nach einer Exposition mit der Serogruppe A, W135, Y oder wenn unbekannt.
Rekruten		1 Dosis MCV-C

Alle bereits mit MPV-ACWY-Geimpften sollten mit einer Dosis MCV-ACWY frühestens 1 Jahr nach der letzten MPV-ACWY Impfung nachgeimpft werden.

* Saudi-Arabien verlangt für (Pilger-)Reisen nach Mekka einen offiziellen Nachweis für die Meningokokkenimpfung (Impfstoff ACWY), der nicht älter als 3 Jahre ist.

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meningokokkeninfektionen: Impfschema für Personen mit Risikofaktoren. Bull BAG 2002; 50: 884–5.
2. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C. Bull BAG 2005; 45: 815–6.
3. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Aktualisierung der Impfeempfehlungen gegen Meningokokken: Einführung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs. BAG Bulletin 2011; 34: 711–7.
4. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2015. Richtlinien und Empfehlungen.
5. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meningokokken der Serogruppe C. Richtlinien und Empfehlungen 2006.
6. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. J Infect Dis 1998; 178: 870–4.
7. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow 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.
8. Broker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of conjugate vaccine or polysaccharide vaccine. Travel Med Infect Dis 2010; 8: 47–50.
9. Brynjolfsson SF, Henneken M, Bjarnarson SP, Mori E, Del GG, Jonsdottir I. Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. J Infect Dis 2012; 205: 422–30.
10. Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odrlijn T, Dull PM. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: e170–e177.
11. Baxter R, Reisinger K, Block SL, et al. Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 1169–76.
12. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrlijn T, Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. J Pediatr 2014; 164: 1409–15.
13. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB, et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. Fems Immunol Med Microbiol 2000; 28: 79–85.
14. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. J Infect Dis 1997; 175: 200–4.
15. MacLennan J, Obaro S, Deeks J, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. J Infect Dis 2001; 183: 97–104.
16. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. Vaccine 2001; 19: 3043–50.
17. 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.
18. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 2008; 198: 1019–27.
19. 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.
20. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 907–13.
21. Vu DM, de Boer AW, Danzig L, et al. Priming for immunologic memory in adults by meningococcal group C conjugate vaccination. Clin Vaccine Immunol 2006; 13: 605–10.
22. Southern J, Deane S, Ashton L, et al. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 1100–4.
23. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. J Clin Invest 1975; 56: 1536–47.
24. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenkrankungen bei Risikogruppen. BAG Bulletin 2014; 8: 129–41.
25. Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. Expert Rev Vaccines 2004; 3: 77–87.
26. FDA. Approval Letter – Menveo for use in children 2 months through 23 months of age; August 1, 2013 www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm