

Ergänzende Impfeempfehlungen zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen

Stand 2023

Ein zusammenfassender Artikel der Empfehlungen der Meningokokkenimpfung für Risikogruppen wird in den kommenden Wochen im BAG Bulletin publiziert.

1 ZUSAMMENFASSUNG

Es sind neue Impfstoffe zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) verfügbar. Einerseits kann dadurch ein Schutz gegen Meningokokken der Serogruppe B ermöglicht werden. Diese Serogruppe tritt insbesondere bei IME-Fällen bei Kindern und Jugendlichen häufig auf und war durch die bisherigen Impfstoffe nicht abgedeckt. Andererseits ist nun ein Schutz gegen die vier Serogruppen A,C,W,Y bereits ab zwölf Lebensmonaten mit einer einzelnen Impfdosis möglich. In der Folge haben die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Impfeempfehlungen zum Schutz vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen aktualisiert und zusammengefasst. Neu wird Säuglingen und Jugendlichen im Rahmen einer ergänzenden Impfeempfehlung sowohl eine Impfung zum Schutz vor IME durch Meningokokken der Gruppe B (4CMenB, Bexsero®) als auch durch die Gruppen A,C,W,Y (MCV-ACWY) empfohlen. Ergänzende Impfeempfehlungen dienen einem optimalen individuellen Schutz. Die Zusammenfassung der Empfehlung findet sich in Tabelle 3.

2 EINLEITUNG

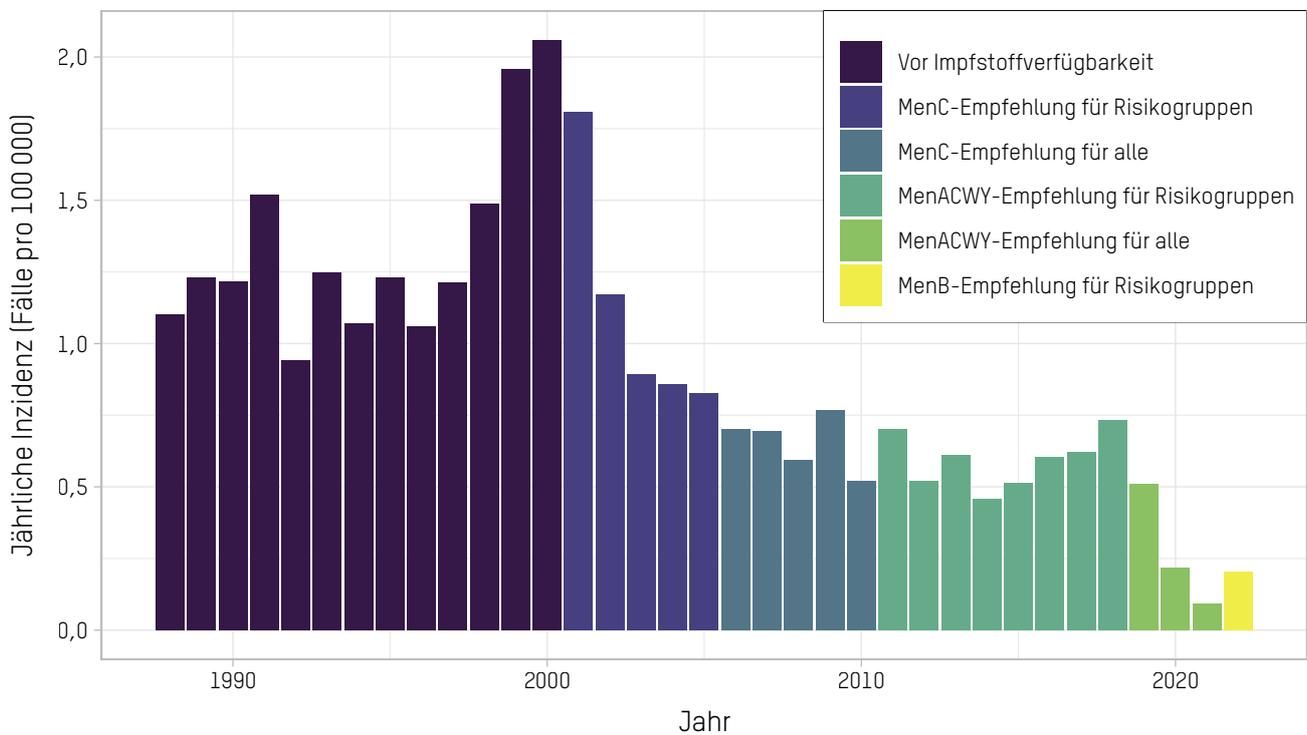
Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) sind schwerwiegende Krankheitszustände, die in kürzester Zeit lebensbedrohlich werden können und deren frühzeitige Diagnose und Therapie essenziell sind. *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) besiedeln den oberen Respirationstrakt und können durch Tröpfchen übertragen werden. Bis zu 15 % der Bevölkerung können asymptomatische Träger dieser Bakterien sein. Für eine Infektion ist ein enger Kontakt mit einer erkrankten Person oder einem asymptomatischen Träger notwendig. Obwohl Personen mit gewissen Immundefekten, z. B. im Komplementsystem, zu den Risikogruppen gehören, sind es häufig auch gesunde Personen, die an einer IME erkranken und innerhalb von Stunden eine derartige Verschlechterung des Zustandes erleiden, dass eine Versorgung auf einer Intensivstation nötig wird. Todesfälle und schwerwiegende Folgeschäden sind nicht selten. Warum es bei manchen primär gesunden Personen zu schweren Verläufen mit Septikämie oder Meningitis kommt und bei anderen nicht, ist grösstenteils unklar und nicht vorhersehbar. Teilweise zeigen sich auch atypische Krankheitsverläufe mit z. B. gastrointestinaler Symptomatik, was eine frühe Diagnose erschwert. IME zeigen eine klare Saisonalität mit höchsten Fallzahlen in den späten Wintermonaten (insbesondere Februar und März).

IME müssen von Laboratorien und der Ärzteschaft im Rahmen der Meldepflicht innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Kontaktpersonen, die im Zeitraum der Infektiosität engen Kontakt mit der erkrankten Person hatten, müssen identifiziert werden, um ihnen baldmöglichst – sofern indiziert – eine Antibiotikaphylaxe und allenfalls zusätzlich eine Impfung anzubieten. Mit dieser Massnahme sollen Sekundärfälle verhindern werden (für weitere Ausführungen, siehe den spezifischen Artikel zur Post-Expositionsprophylaxe). Es gibt zwölf beschriebene Meningokokken-Serogruppen, sechs davon können invasive Infektionen beim Menschen hervorrufen. Das Vorkommen und die Relevanz der einzelnen Serogruppen als Auslöser einer IME zeigen periodische Schwankungen und regionale Unterschiede. Gegen fünf der potenziell invasiven Serogruppen existieren Impfstoffe, namentlich gegen Meningokokken der Serogruppen A, B, C, W und Y. Von 2007 bis 2018 wurde in der Schweiz auf Basis der damaligen Epidemiologie eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C (MenC) a) als ergänzende Impfung für 12-monatige Kleinkinder sowie Jugendliche im Alter von 11 bis 15 Jahren sowie b) als Impfung für Risikogruppen empfohlen. In der Folge nahmen durch MenC verursachte IME-Fälle ab. Von 2018 bis 2023 empfahlen das BAG und die EKIF aufgrund der damaligen epidemiologischen Situation sowie regulatorischer Gegebenheiten eine Impfung mit MCV-ACWY als ergänzende Impfung für Kleinkinder ab zwei Jahren und Jugendliche zwischen 11 und 15 Jahren sowie im Rahmen einer Impfeempfehlung für Risikogruppen. Für Letztere ist seit Mai 2022 auch eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B empfohlen. Die Impfeempfehlungen gegen Meningokokken für Risikogruppen sind separat publiziert [1].

3 KRANKHEITSLAST IN DER SCHWEIZ

Die durch das obligatorische Meldesystem erhobenen Daten geben einen Einblick in die Häufigkeit von IME, die betroffenen Altersgruppen sowie, soweit vorliegend, die Meningokokken-Serogruppen [2]. In der Schweiz kam es im Zeitraum 2011 bis 2020 zu durchschnittlich 48 IME-Fällen pro Jahr, was einer Inzidenzrate von 0,6 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner, und einer deutlichen Abnahme verglichen mit der Vorperiode (2001–2010) entspricht (Inzidenzreduktion um 45 %, siehe Abb. 1). Besonders im Jahr 2020 zeigte sich eine deutliche Reduktion der gemeldeten IME-Fälle, die am ehesten auf die Massnahmen und Verhaltensänderungen im Rahmen der Covid-19-Pandemie zurückzuführen sind. Aus diesem Grund stützen wir uns aktuell auf das Zeitfenster 2011 bis 2020 und geben für spezifische Gruppen für die folgenden Jahre den Trend an. Umliegende Länder Europas zeigen vergleichbare Inzidenzen, beispielsweise lag die Inzidenz in

Abbildung 1
Jährliche Inzidenz von IME 1988–2022



Deutschland im Jahr 2021 bei 0,4 IME pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner und in Frankreich 2016 bei 0,78 IME pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner [3, 4]. Hingegen zeigten andere europäische Länder wie das United Kingdom (UK) mit einem Fall pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner in der Periode 2019/2020 eine fast doppelt so hohe Inzidenz [5].

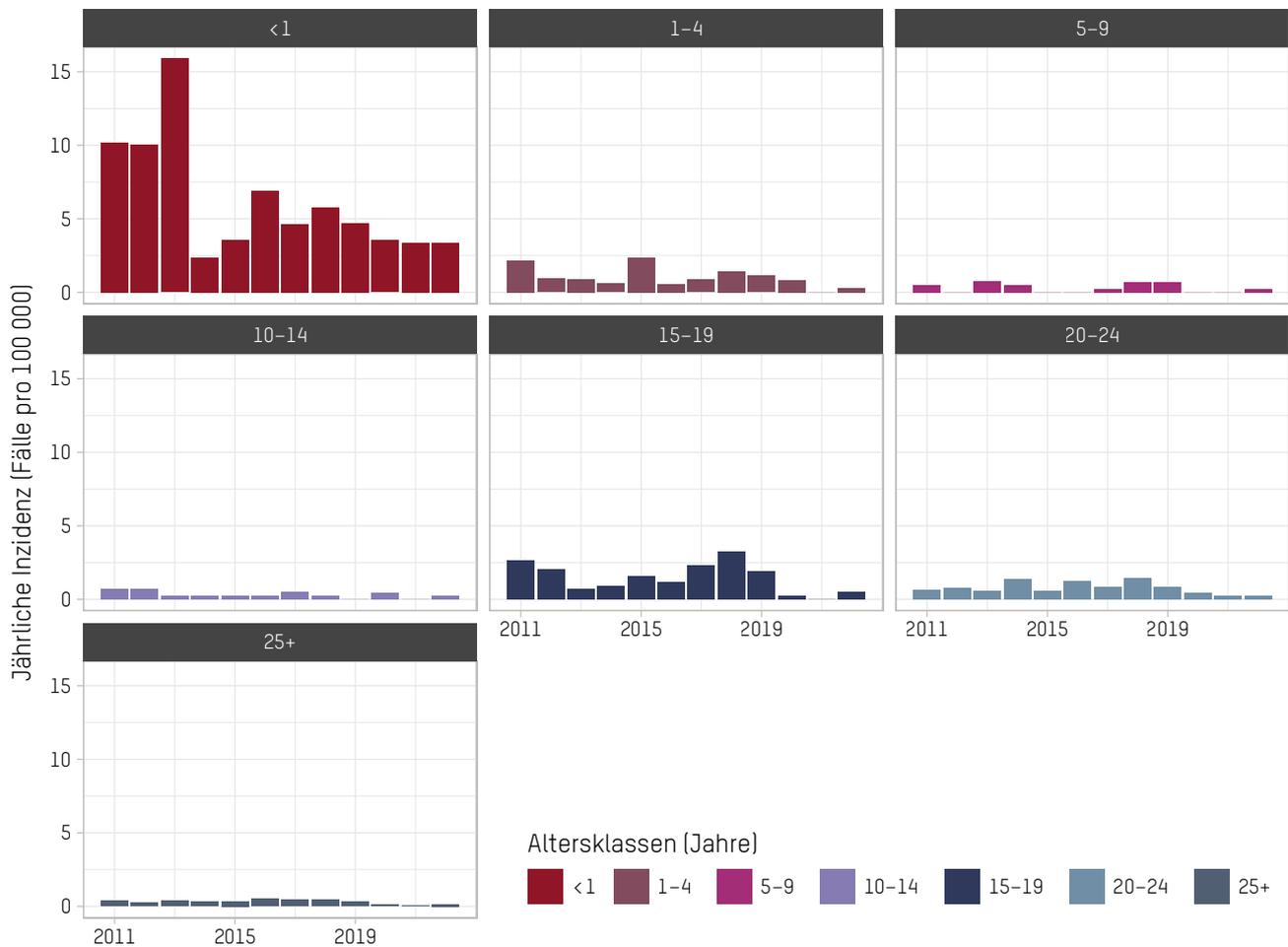
Altersgruppenspezifische Inzidenzen

Zwischen 2016 und 2020 fand sich die höchste altersspezifische Inzidenz in der Schweiz bei Säuglingen (Kinder im ersten Lebensjahr; 5,1 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner), gefolgt von den 15- bis 19-Jährigen (1,8 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner), den Kleinkindern (ein- bis vierjährige Kinder; 1,0 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner) und den 20- bis 24-Jährigen (0,9 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner). Dies zeigt, dass Kinder unter einem Jahr sowie Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren überproportional häufig an einer IME erkranken (siehe Abb. 2). Diese Zahlen sind ebenfalls mit Daten der europäischen Union vergleichbar [6]. Im UK hingegen lagen die IME-Inzidenzen 2015 vor Einführung einer generellen Säuglingsimpfempfehlung mit dem rekombinanten Impfstoff gegenüber Meningokokken der Serogruppe B (4CMenB, Bexsero®) für Säuglinge (vor dem ersten Geburtstag) bei 17 pro 100 000, für Kleinkinder (erster Geburtstag bis vierter Geburtstag) bei 6 pro 100 000 und für Adoleszente bei 2 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner [7].

Die Letalität der IME lag in der Schweiz im Zeitraum 2011 bis 2020 bei durchschnittlich 7,3 %¹. Die häufigsten Manifestationen der IME waren Sepsis (56 %), Meningitis (49 %) und Gerinnungsstörungen (27 %). In der Literatur sind Langzeitkomplikationen wie Gehörverlust, neurologische Beeinträchtigung oder Amputationen von Extremitäten in 10 bis 20 % aller Überlebenden beschrieben [8–11]. Für 84 % aller gemeldeten IME-Fälle zwischen 2011 und 2020 war die Serogruppe bekannt. Davon machte die **Serogruppe B** durchschnittlich 40 % aller Fälle aus. Dies blieb über die Jahre stabil mit leicht abnehmender Tendenz (2011: 53 %; 2020: 33 %, siehe Abb. 3). Die Jahre 2020 bis 2022 müssen aufgrund der Covid-19-Pandemie und sehr geringer Fallzahlen mit Vorsicht interpretiert werden. In der Altersgruppe der unter 5-Jährigen waren zwischen 2011 und 2020 die Inzidenzen der Serogruppe B deutlich am höchsten, bei den 15- bis 19-Jährigen sind die Inzidenzen der Serogruppe B zwischen 2011 und 2020 gestiegen (siehe Abb. 4). Der Anteil der durch die Serogruppe B verursachten IME bei Säuglingen lag bei 76 %, bei Kleinkindern zwischen eins und vier Jahren bei 73 % und bei Jugendlichen bei 39 %. Ähnliches kann ebenfalls den gesamteuropäischen Daten entnommen werden: Auch hier ist der Anteil der durch Serogruppe B verursachten IME umgekehrt proportional zum Alter, und die Serogruppe B macht bei Kindern rund 55–68 % aller Fälle aus [6]. Im UK lag der

¹ Angaben zum Tod sind möglicherweise unvollständig. Falls dieser nach Meldung der IME ans BAG eintrifft, wird es über den Tod nicht in Kenntnis gesetzt.

Abbildung 2
Jährliche Inzidenz nach Altersgruppe von 2011 bis 2022



prozentuale Anteil der durch die Serogruppe B verursachten IME bei Säuglingen und Kleinkindern (vor Einführung der generellen Impfpflicht für 4CMenB [Bexsero®] bei Säuglingen) bei 72 % beziehungsweise 81 % [7]. 23 % aller IME-Fälle in der Schweiz waren während des Zeitraums 2011 bis 2020 durch die **Serogruppe W** verursacht. Der Anteil der durch die Serogruppe W verursachten IME-Fälle ist steigend (2011: 2 %, 2018: 42 %). Die **Serogruppe C** war in der Schweiz im Zeitraum 2011 bis 2020 für knapp einen Fünftel (18 %) aller IME-Fälle verantwortlich, mit abnehmender Tendenz (2011: 25 %; 2020: 8 %). Der Anteil der durch Meningokokken der **Serogruppe Y** verursachten IME hatte in diesem Zeitraum einen leicht steigenden Verlauf; er ist mittlerweile in etwa gleich hoch wie derjenige der Serogruppe C. Die **Serogruppen A und X** sind aktuell in der Schweiz epidemiologisch nicht relevant (siehe Abb. 3). Zusammenfassend waren im Zeitraum 2011 bis 2020 im Durchschnitt fast 60 % der Fälle durch die Serogruppen C, W, Y und 40 % durch die Serogruppe B verursacht, welche durch die zur Verfügung stehenden Impfstoffe verhindert werden können (siehe Abb. 3).

4 IMPFSTOFFE

4.1 Meningokokken-B-Impfstoffe:

Rekombinanter 4-Komponenten-Impfstoff (4CMenB)

Bei den Impfstoffen gegen Meningokokken der Serogruppe B handelt es sich um rekombinant hergestellte Impfstoffe. Aktuell gibt es international zwei Impfstoffe dieser Art: Bexsero® (4CMenB) und Trumenba® (MenB-fHbp). Beide sind seit mehreren Jahren unter anderem von der FDA und der EMA zugelassen. 4CMenB (Bexsero®) besteht aus vier Oberflächen-Proteinantigenkomponenten von Meningokokken der Serogruppe B (OMV: Outer Membrane Vesicle (PorA [NZ98/254]); fHbp: factor H binding protein; NHBA: neisserial heparin binding antigen; NadA: neisserial adhesin antigen). In der Schweiz wurde der Impfstoff Bexsero® (4CMenB) im August 2020 durch Swissmedic für die Altersgruppe 11 bis 24 Jahre zugelassen. Im November 2023 wurde die Zulassung auf Säuglinge und Kinder ab dem Alter von zwei Monaten erweitert.

4.2 Konjugierte quadrivalente Meningokokken-Impfstoffe (MCV-ACWY)

Es gibt aktuell international drei Arten von konjugierten quadrivalenten Meningokokken-Impfstoffen, die alle Polysaccharide der Serogruppen A,C,W,Y, aber jeweils unterschiedliche Trägerproteine enthalten. Dies sind je nach Impfstoff das Diphtherie-Toxoid (D), ein mutiertes Diphtherie-Toxin (CRM 197: *Corynebacterium diphtheriae* cross-reactive material) oder das Tetanus-Toxoid (TT). In der Schweiz sind aktuell Menveo® (Trägerprotein CRM 197, Zulassung seit 2011) und MenQuadfi® (Trägerprotein TT, Zulassung seit 2022) zugelassen.

Menveo® ist in der Schweiz ab dem Alter von zwei Monaten zugelassen, mit einem 4-Dosen-Schema für Säuglinge im Alter zwischen zwei und sechs Monaten, einem 2-Dosen-Schema für Säuglinge und Kleinkinder im Alter zwischen sieben und 23 Monaten und einem 1-Dosen-Schema ab dem Alter von zwei Jahren ([Link Fachinformation Swissmedinfo](#)).

MenQuadfi® ist in der Schweiz ab dem Alter von zwölf Monaten mit einem 1-Dosen-Schema zugelassen ([Link Fachinformation Swissmedinfo](#)).

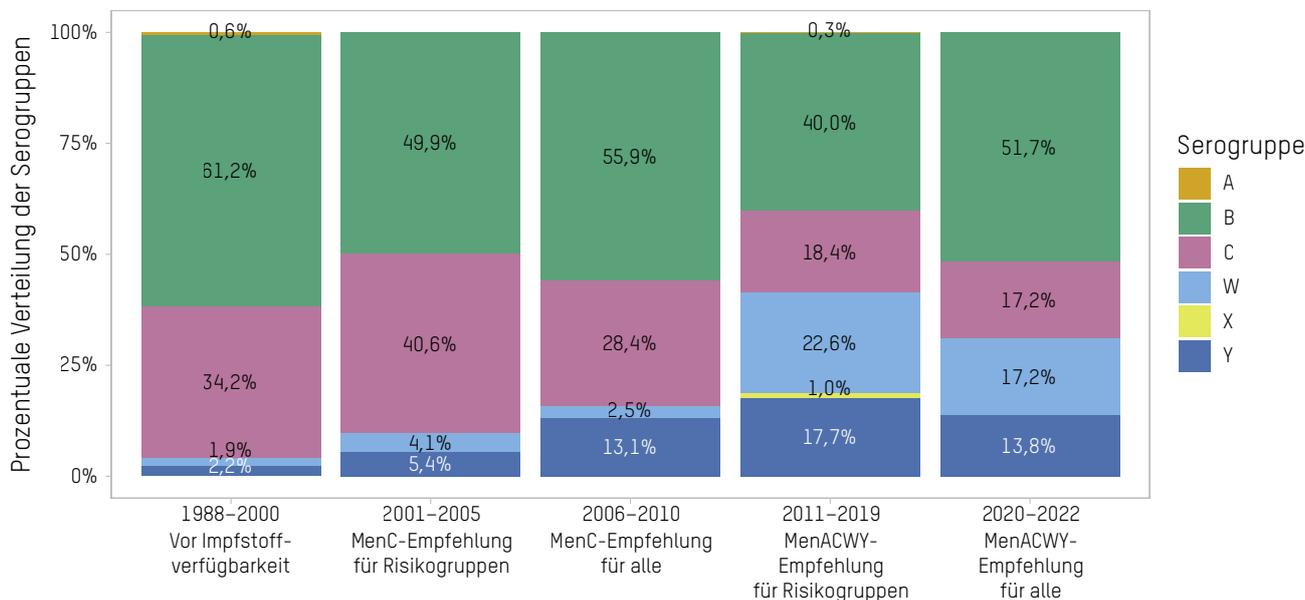
Während der quadrivalente, kapselbasierte Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MCV-ACWY) gegen die konstant exprimierte Kapselantigene aller Stämme der Serogruppen A, C, W und Y wirksam ist, werden die im 4CMenB-Impfstoff (Bexsero®) enthaltenen Antigene nicht von allen Serogruppe-B-Stämmen exprimiert.

Die Immunogenität von Meningokokken-Impfstoffen wird anhand des Bakterizidie-Tests mit humanem Komplement (hSBA) gemessen, wobei meist ein Titeranstieg ≥ 4 oder ≥ 5 als Surrogat für Schutz angenommen wird. Aufgrund der begrenzt verfügbaren Serumvolumina (insbesondere von Kindern) kann der hSBA nicht routinemässig zur Evaluation eines Schutzes durch 4CMenB (Bexsero®) gegenüber zirkulierenden Serogruppen-B-Stämmen angewandt werden. Stellvertretend wurde das Meningokokken-Antigen-Typing-System (MATS) entwickelt, ein Impfantigen-spezifischer ELISA, welcher die Abdeckung eines untersuchten Serogruppen-B-Stammes durch 4CMenB (Bexsero®) vorhersagen soll. Entsprechende MATS-Analysen in der Schweiz ergaben, dass 50 bis 67,8 % der zwischen 2010 und 2015 zirkulierenden Serogruppen-B-Stämme mit 4CMenB (Bexsero®) abgedeckt wären [12]. Zum Vergleich: Die mittels MATS errechnete Abdeckung der Serogruppen-B-Stämme durch 4CMenB (Bexsero®) liegt im UK bei 73 bis 88 % [13, 14]. Zwischenzeitlich wird aber angenommen, dass das MATS eine konservative Methode zur Evaluation der Impfbedeckung darstellt, weil bis 60 % der MATS-negativen Stämme trotzdem im hSBA neutralisiert werden können [15].

Abbildung 3

Serogruppen-Anteile während der verschiedenen Impfperioden

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen während der Pandemie in den Jahren 2020–2022 ist die Serogruppen-Verteilung in dieser Periode mit Vorsicht zu interpretieren.



5 ERGÄNZENDE IMPFEMPFEHLUNG FÜR SÄUGLINGS- UND JUGENDLICHE ZUM SCHUTZ VOR INVASIVEN MENINGOKOKKEN-ERKRANKUNGEN (IME) DURCH DIE SEROGRUPPE B

5.1 Immunogenität des 4CMenB-Impfstoffs (Bexsero®)

Säuglinge

In einer europäischen randomisierten Studie wurden Säuglinge innerhalb der ersten sechs Lebensmonate mit drei Dosen 4CMenB (Bexsero®) geimpft (unabhängig davon, ob mit oder ohne die in diesem Altersfenster zu verabreichenden Säuglingsimpfungen). Vier Wochen nach der Impfserie konnte bei 79 bis 100 % der Säuglinge eine Immunogenität für die vier Oberflächen-Proteinantigenkomponenten von 4CMenB (Bexsero®) erreicht werden [16]. Nach Grundimmunisierung (erste verabreichte Impfserie) mit drei Dosen 4CMenB (Bexsero®) im Alter von zwei, vier und sechs Monaten nahmen die schützenden Antikörpertiter bis zum Erreichen des zwölften Lebensmonats kontinuierlich ab, sodass zu diesem Zeitpunkt noch 73 % der Kinder für fHbp, 96 % für NadA und 20 % für OMV (PorA)

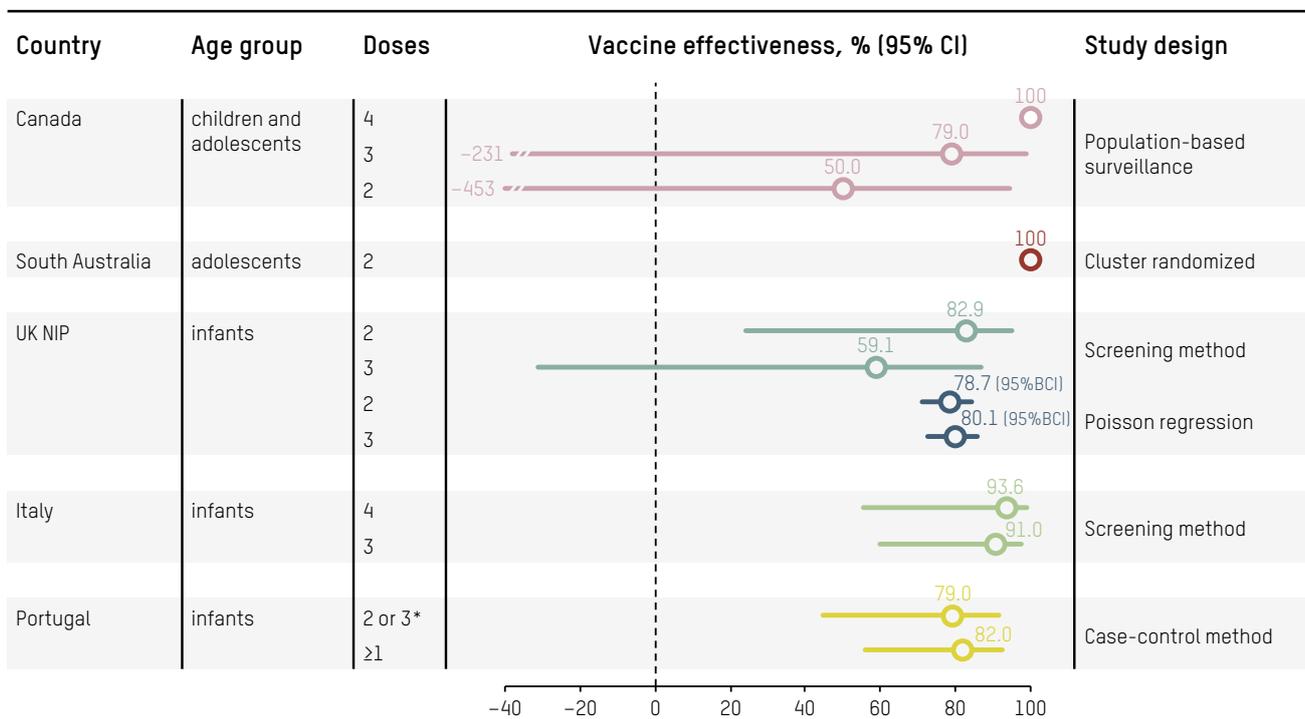
schützende hSBA Titer zeigten (Daten zu NHBA nicht vorliegend, Erklärung der Abkürzungen siehe im Kapitel 4.1). Schützende Titerwerte konnten aber mit einer Booster-Dosis zu Beginn des zweiten Lebensjahrs für alle Antigene in über 95 % der Geimpften wieder erreicht werden [17]. Dieses 3+1-Schema wurde in verschiedenen Studien untersucht und in mehreren Ländern zugelassen [18]. Vergleichbare Resultate konnten in der Folge (unter anderem in einer Studie mit unterschiedlichen Impfschemata) mit einem reduzierten Säuglingsimpfschema mit total drei Dosen (2+1) im Alter von zwei, vier und elf Monaten erzielt werden. Dabei war unabhängig vom Säuglingschema (3+1 vs. 2+1) einen Monat nach der letzten Dosis im Alter von zwölf Monaten (sowie nach 24 bis 36 Monaten in der Follow-up-Studie [19]) kein Unterschied der impf-induzierten Antikörpertiter zu verzeichnen [18]. Unabhängig vom gewählten Säuglingschema (drei Dosen mit 2,3,4 oder 2,4,6), dem Zeitpunkt der Boosterimpfung im zweiten Lebensjahr (mit 12, 18 oder 24 Monaten) wie auch der gleichzeitigen Verabreichung von anderen Impfungen ergibt sich bis zum

Abbildung 4

IME in der Schweiz: Serogruppenspezifische Inzidenzen nach Altersgruppe, 2011–2022 (bezogen auf die Gesamtzahl der jährlich gemeldeten IME-Fälle inklusive Berücksichtigung der Fälle mit unbekannter Serogruppe; für die Altersgruppe 15–19 liegen ab 2019 keine Serotypisierungen vor).



Abbildung 5
Übersicht internationaler Studien zur Wirksamkeit von 4CMenB (Bexsero®), aus [40]



% BCI, 95% Bayesian credible interval; CI, 95% confidence interval; NIP, national immunization program.

*2 doses in infants until 16 months of age, 3 doses after 16 months of age, 2 doses in children who commenced vaccination after the age of 12 months.

vierten Lebensjahr ein vergleichbarer Abfall der hSBA-Titer (Iro et al.: Teilnehmende mit protektiven hSBA-Titern: NadA 89–100 %; fHbp 12–35 %; OMV [PorA] 8–12 %; NHBA: 53–80 % [20, 21]). Vergleichbare Titerverläufe zeigten auch Kleinkinder, die im Alter von 12 bis 24 Monaten zweifach mit einem Abstand von zwei Monaten geimpft wurden [22, 23]. Die gleichzeitige Verabreichung von 4CMenB (Bexsero®) mit anderen Routineimpfungen im Säuglingsalter (PCV, MCV-C, MCV-ACWY, DTPa-IPV-Hib-HBV, MMR, VZV) ist gemäss verschiedenen Untersuchungen unproblematisch und wirkt sich nicht auf die Immunogenität der einzelnen Impfungen aus [16, 24–28]. Allerdings kann es je nach Impfstoff zu einer Erhöhung unerwünschter Impferscheinungen, insbesondere Fieber, kommen, siehe Kapitel 5.3.

Jugendliche

Adoleszente, die im Alter zwischen 11 und 17 Jahren zwei Impfdosen im Intervall von ein bis sechs Monaten erhielten, zeigen je nach Proteinantigenkomponente in 97 bis 100 % einen ausreichenden hSBA-Titeranstieg [29–32]. Auch bei Jugendlichen nimmt der Impfschutz nach einer Grundimmunisierung mit zwei Dosen ab. Nach vier Jahren (beziehungsweise 7,5 Jahren) weisen noch 84 %, 30 % (44 %), 9 % (29 %) und 75 % (81 %) der Geimpften einen ausreichenden hSBA-Titer für NadA, fHbp, OMV (PorA) beziehungsweise NHBA auf [33].

Es wird untersucht, ob bei Adoleszenten, die als Säuglinge oder Kleinkinder bereits mit 4CMenB (Bexsero®) geimpft wurden, eine einzelne Dosis im Sinne eines Boosters ausreichen könnte. Bisher liegen dazu noch nicht ausreichend Daten vor [34].

5.2 Wirksamkeit des 4CMenB-Impfstoffs (Bexsero®) Säuglinge und Kleinkinder

Zur klinischen Wirksamkeit von 4CMenB (Bexsero®) liegen mittlerweile Daten aus UK, Kanada, Italien, Portugal sowie Australien vor (tabellarische Übersicht, siehe Abb. 5). Im UK konnte bereits zehn Monate nach Implementierung des nationalen Säuglingsimpfprogrammes mit drei Dosen (2+1-Schema) im Alter von zwei, vier und zwölf Monaten bei einer Impfbeteiligung von 88,6 % für zwei Dosen im Alter von sechs Monaten eine Reduktion der durch die Serogruppe B verursachten IME-Fälle um 50 % (74 erwartete und 37 beobachtete Fälle) beobachtet werden [35]. Folgedaten über drei Jahre nach Implementierung der Säuglingsimpfkampagne ergaben sogar eine Reduktion von 75 % der Serogruppen-B-IME-Inzidenz im Zielgruppenalter (253 erwartete und 63 beobachtete Fälle). Das entspricht einer Impfeffektivität von 60 % [36]. Dieser Wert liegt unter der initial ermittelten Impfeffektivität von 82,9 % (95 % CI 24,1–95,2 %) [35]. Aufgrund von tiefen Fallzahlen in der nicht geimpften Kohorte und fehlender statistischer Aussagekraft erfolgte daher eine Neubewertung (Poisson Regression Model basierend auf «Real-World»-

Daten), die eine Impfeffektivität nach drei Dosen von 80,1 % ergab [37]. In Italien (Toskana) konnte nach Einführung der Routinesäuglingsimpfung mit vier Dosen (3+1-Schema) 4CMenB (Bexsero®) im Alter von zwei, vier, sechs und zwölf Monaten und einer Impfbeteiligung von 83,9 % eine deutliche Abnahme der Inzidenzrate von 1,96 auf 0,62 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner verzeichnet werden, was einer IME-Fallreduktion von 68 % entspricht. Die Impfeffektivität lag bei 93,6 % [38]. Zudem zeigten Daten einer zwischen 2014 und 2019 durchgeführten Fall-Kontrollstudie aus Portugal eine Impfeffektivität von 79 % (95 % CI 45–92 %) bei vollständig geimpften Kindern (je nach Alter 2–4-Dosenschema) [39].

Jugendliche

Für Adoleszente liegen Wirksamkeitsdaten unter anderem aus Australien und Kanada vor. In Australien konnte die Inzidenz der durch die Serogruppe B verursachten IME in der Zielgruppe der 15- bis 17-Jährigen mit einer zweifachen Impfung mit 4CMenB (Bexsero®) um 71 % (95 % CI 15–90 %) reduziert werden [41].

Im Rahmen eines Serogruppen-B-IME-Ausbruchs in Kanada (Quebec) wurde für 2- bis 20-Jährige eine Impfkampagne mit 4CMenB (Bexsero®) durchgeführt. In der Folge ergab sich über die ersten zwei Jahre nach Implementierung der Kampagne verglichen mit Zahlen vor der Kampagne ein deutlich reduziertes relatives Risiko für Serogruppen-B-IME von 0,22 (96 % CI 0,05–0,92 %). Die Impfeffektivität betrug in der Zielgruppe in den ersten zwei, vier und fünf Jahren nach Implementierung der Kampagne 100 %, 79 % beziehungsweise 59 %, sodass eine Schutzdauer von ca. vier Jahren angenommen wird [42, 43].

Herdenimmunität und Kreuzschutz

Bei gutem individuellen Schutz gegenüber IME der Serogruppe B hat 4CMenB (Bexsero®) gemäss kürzlich publizierten Daten aus Australien sowie einem systematischen Review keinen Einfluss auf das Trägertum von Serogruppe-B-Meningokokken und bietet somit nach aktuellem Stand kein Potential für Herdenimmunität [32, 44–46].

Ein Kreuzschutz von 4CMenB (Bexsero®) gegen andere Meningokokken-Serogruppen wird diskutiert [47, 48].

5.3 Unerwünschte Impferscheinungen des 4CMenB-Impfstoffs (Bexsero®)

Gemäss der Literatur sind lokale wie auch systemische Nebenwirkungen mild bis moderat, in der Regel kurzandauernd und betreffen vor allem **Säuglinge**. Hellenbrand et al. [49] haben in einem systematischen Review Studien zur Sicherheit analysiert und sind auf die folgenden Schlüsse gekommen: Wird 4CMenB (Bexsero®) gleichzeitig mit Routineimpfungen (DTPa-IPV-Hib-HBV und PCV7) verabreicht, so zeigt sich verglichen mit isolierter Verabreichung von 4CMenB (Bexsero®) ein gehäuftes Auftreten von Fieber (74 % vs. 40 %), ausgeprägten lokalen Schmerzen (je nach Studie 13,3–29,2 % vs. 2,6–7,7 % [16, 25]) und Erbrechen (26,7 % vs 17,5 %) [25]. Unter Einnahme einer prophylaktischen Antipyrese (Fieber-

senkung) mit Paracetamol kann das Auftreten von Fieber bei Säuglingen deutlich auf 19 % (bei Verabreichung mit anderen Impfungen) und auf 13 % der jeweiligen Studienpopulation bei isoliert verabreichter 4CMenB-Impfung (Bexsero®) reduziert werden – dies ohne Einfluss auf die Immunogenität der Impfungen [50].

Das Auftreten von Fieber war bei **Jugendlichen** in einer chilenischen Studie deutlich seltener als bei Säuglingen und lag bei 3,7 % [29].

In Ländern, in denen nach der Zulassung eine breite Anwendung von 4CMenB (Bexsero®) erfolgte, zeigten sich über alle Altersklassen keine zusätzlichen Sicherheitssignale [51–55]. Surveillancedaten der nationalen Impfprogramme (NIP) im UK [56], Daten zur Anwendung von 4CMenB (Bexsero®) bei 30 500 Jugendlichen sowie passive Surveillancedaten nach Markteinführung in Australien [41, 54] und Post-Marketing-Überwachungen aus Italien und Deutschland [52, 57] gaben keine Hinweise für Sicherheitsbedenken, insbesondere auch keine Hinweise für erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe, Kawasaki-Syndrom, immunvermittelte oder neurologische unerwünschte Impferscheinungen [56–58].

Auch Hinweise für das gehäufte Auftreten des nephrotischen Syndroms bei Kleinkindern im Zusammenhang mit der 4CMenB-Impfung (Bexsero®), welches während einer breiten Anwendung im Rahmen eines Ausbruchs in Kanada beobachtet wurde, konnte in einer grösseren Kohorte im UK nicht bestätigt werden [56, 59].

Aufgrund der häufigen febrilen Impfnebenwirkungen insbesondere bei Säuglingen wurden im UK nach Einführung des nationalen Säuglingsimpfprogrammes mit 4CMenB (Bexsero®) Daten zu Notfallkonsultationen und Hospitalisationen erhoben. Grundsätzlich sind gemäss der Literatur Notfallkonsultationen von Säuglingen im Alter zwischen eins bis sechs Monaten im UK aufgrund von unerwünschten Impferscheinungen selten (2–3 % aller Notfallkonsultationen in dieser Alterskategorie). In Beobachtungsstudien nach Einführung des Säuglingsimpfprogrammes fand sich jedoch bei zwei- und viermonatigen Säuglingen ein signifikanter Anstieg um etwa das Dreifache verglichen mit Zahlen der Vorperiode [60]. Gleiches konnte in der Grundversorgung beobachtet werden, wo ärztliche Konsultationen aufgrund von Fieber in den entsprechenden Alterskategorien um den Faktor 1,5 bis 1,6 zunahmen [61]. Daten aus Irland ergaben, dass Notfallkonsultationen insbesondere febrile junge Säuglinge im Alter von zwei Monaten betreffen, welche zu 94 % eine prophylaktische Antipyrese mit Paracetamol eingenommen haben [62]. Auch das Hospitalisationsrisiko aufgrund von Fieber innerhalb von drei Tagen nach Applikation der Routineimpfung mit 4CMenB (Bexsero®) im Alter von zwei und vier Monaten war nach Einführung der Kampagne erhöht [63]. Mit einer entsprechenden Aufklärung der Eltern konnten ärztliche Konsultationen nach Verabreichung von 4CMenB (Bexsero®) deutlich von 5,3 % auf 1,4 % reduziert werden [25].

5.4 Empfehlungen für eine Impfung gegen Meningokokken B im internationalen Vergleich

Verschiedene Länder empfehlen und vergüten die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B im Rahmen ihres NIP für **Säuglinge** (unter anderem Italien, UK, Irland, Portugal, Tschechien). Andere Länder empfehlen die Impfung für dieses Alter, ohne dass jedoch die Kosten übernommen werden (z. B. Österreich und Spanien).

Für **Jugendliche** besteht eine Empfehlung mit Vergütung in Tschechien und den USA (auf Grundlage eines «*shared clinical decision making*» [Link](#)). Eine grundsätzliche Empfehlung existiert unter anderem in Australien, Österreich, Ungarn, Belgien, Portugal und Kanada.

Die Übersichtsarbeit von Sohns et al. illustriert die aktuelle internationale Empfehlungssituation (Stand 2022) sowie den Einbezug in das jeweilige NIP für verschiedene Bevölkerungsgruppen [64].

In Frankreich und UK wird die Impfung gegen Meningokokken B im Rahmen des NIP im ersten Lebensjahr empfohlen (F: [Link](#); UK: [Link](#)).

In Australien wird die Impfung gegen Meningokokken B für Säuglinge und Jugendliche empfohlen, einige Staaten übernehmen auch die Kosten (i. e. South Australia: [Link](#)).

In Kanada kann gemäss dem NIP die Impfung gegen Meningokokken B bei gesunden Säuglingen und Jugendlichen verabreicht werden ([Link](#)).

5.5 Ergänzende Impfpflichtung der EKIF und des BAG für Säuglinge und Jugendliche zum Schutz vor IME durch die Serogruppe B

Das BAG und die EKIF empfehlen Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 3 bis 18 Monaten sowie Jugendlichen im Alter von 11 bis 15 Jahren eine ergänzende Impfung gegen IME durch die Serogruppe B mit dem in Tabelle 1 beschriebenen Impfschema:

Tabelle 1

Impfschema: Ergänzende Impfpflichtung 4CMenB (Bexsero®)

	4CMenB (Bexsero®)	
Impfalter	3, 5, 12–18 Monate	11–15 Jahre
Anzahl Dosen total	3 DS (2 Dosen im 1. LJ, Minimalabstand 2 Monate; 3. Dosis im 2. LJ, mindestens 6 Monate nach 2. Dosis)	2 DS (Minimalabstand 1 Monat)
Nachholimpfung (catch-up)	bis zum 5. Geburtstag (ab Alter 2 Jahre 2 DS, Minimalabstand 1 Monat)	bis zum 20. Geburtstag (2 DS, Minimalabstand 1 Monat)

4CMenB: Rekombinanter 4-Komponenten-Impfstoff gegen Meningokokken B; DS: Dosenschema; LJ: Lebensjahr

Damit mögliche unerwünschte Impferscheinungen, wie z. B. Fieber, nicht vermehrt auftreten, wird empfohlen, möglichst separate Termine für die Meningokokken-Impfungen zu planen (zu den Zeitpunkten drei und fünf Lebensmonate). Grundsätzlich können die Impfdosen aber auch zusammen mit den anderen Säuglingsimpfungen mit 2 und 4 Monaten verabreicht werden.

Die dritte Dosis des Säuglingsimpfschemas sowie eine der beiden Dosen des Jugendlichenimpfschemas können zusammen mit der ergänzenden Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A,C,W,Y verabreicht werden, im Sinne eines «Meningokokken-Impfpakets» (siehe Kapitel 6 sowie Tabelle 3).

Die Eltern müssen über die möglichen unerwünschten Impferscheinungen, insbesondere Fieber, bei Kombination mit anderen Impfstoffen und das diesbezügliche Verhalten gut instruiert werden und können bei Bedarf ein fiebersenkendes Medikament, z. B. Paracetamol, verabreichen. Eine prophylaktische Paracetamol-Gabe ist ebenfalls möglich (20 mg/kg unmittelbar nach der Impfung sowie sechs und zwölf Stunden danach), insbesondere bei gleichzeitiger Gabe mit den anderen Säuglingsimpfungen.

6 ERGÄNZENDE IMPFPFLEHUNG DER EKIF UND DES BAG FÜR KLEINKINDER UND JUGENDLICHE ZUM SCHUTZ VOR IME DURCH DIE SEROGRUPPEN A,C,W,Y

6.1 Immunogenität MCV-ACWY

Für **Säuglinge** (= Alter unter zwölf Monaten) zeigten Studien, dass für eine anhaltende und ausreichend hohe Immunantwort drei beziehungsweise vier Impfdosen eines quadrivalenten Impfstoffs im ersten Lebensjahr nötig sind, analog zu den monovalenten (MenC) Impfstoffen [65–68]. Ab dem Alter von sechs Monaten wird mit weniger Dosen eine robuste Immunantwort erreicht. Der quadrivalente Konjugatimpfstoff ist gut mit den anderen Routineimpfungen des Schweizerischen Impfplans kombinierbar [67, 68]. Die Antikörperantwort auf die Grundimmunisierung (erste verabreichte Impferie) ist für alle Serogruppen vergleichbar gut. Die niedrigere Immunantwort für die Serogruppe A im routinemässig verwendeten hSBA-Assay (Serum-bakterizides Assay mit humanem Komplement) scheint Assay-spezifisch zu sein. Im rSBA-Assay (Serum-bakterizides Assay mit Kaninchen-Komplement) sind die Titer anhaltend hoch. [69]. Die Immunantwort für die Meningokokken-C-Komponente im ACWY-Konjugatimpfstoff ist mit der des monovalenten MCV-C-Impfstoffes vergleichbar [66]. Auch für **Kleinkinder** (erster bis vierter Geburtstag) induzieren die quadrivalenten Konjugatimpfstoffe gemäss randomisierten Studien eine gute und vergleichbare Antikörperantwort, sowohl für die Grund- als auch die Boosterimpfung [70, 71]. Insbesondere konnten Studien dies auch für Meningokokken der Gruppe C bei Verwendung von MCV-ACWY als Boosterimpfung nach einer Grundimpfung mit MCV-C zeigen [66, 72]. Die Antikörperantwort für die Serogruppe C nach einer Dosis MCV-ACWY und MCV-C ist vergleichbar; gemäss Studien blieb sie in den Folgejahren signifikant höher als beim monovalenten Impfstoff [72–74]. Es konnte für MCV-ACWY eine gute persistierende Immunität über fünf Jahre nach Grundimmunisierung von einjährigen Kindern gezeigt werden.

Eine Boosterimpfung nach diesem Zeitraum ergab eine robuste Antikörperantwort, die höher ausfiel als bei Kindern ohne Grundimpfung [75]. Dies spricht für einen länger anhaltenden Impfschutz im Sinne eines besseren immunologischen Gedächtnisses nach Boostergabe im Vergleich zu erstmaliger Impfung [76].

Bei **Adoleszenten** konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass eine Impfung mit einem quadrivalenten Konjugatimpfstoff zehn Jahre nach einer Grundimmunisierung mit einem monovalenten MCV-C-Impfstoff eine hohe Antikörperantwort für alle Serogruppen erzeugte (Follow-up über neun Monate) [77]. Eine weitere randomisierte Untersuchung, die bei Adoleszenten einen Booster mit monovalentem MCV-C-Impfstoff gegenüber einem Booster mit MCV-ACWY nach Grundimmunisierung mit MCV-C im Kleinkindalter verglich, konnte nach einem Jahr ebenfalls ähnlich hohe Antikörpertiter gegen Meningokokken Gruppe C nach beiden Boosterimpfungen feststellen. Diese Studie zeigte, dass der Zeitpunkt der Boosterimpfung relevant ist für die Immunogenität: Die Gruppe der 10-Jährigen zeigte im Vergleich mit den 12- beziehungsweise den 15-Jährigen den stärksten Abfall der Antikörper über ein Jahr Follow-up [78].

Bei **jungen Erwachsenen** konnte eine randomisierte Studie nach einer Dosis MCV-ACWY eine anhaltende Antikörperantwort über mindestens ein Jahr nachweisen [32]. Weitere Studien konnten die gute Immunogenität bei Jugendlichen und Erwachsenen bestätigen [79–82].

Zusammenfassend konnten für alle untersuchten Altersgruppen gute Immunantworten nach einer Grundimmunisierung mit serogruppen- und altersspezifischem Rückgang der Antikörpertiter über das erste Jahr festgestellt werden. Nach der Grundimmunisierung blieben die Antikörpertiter über fünf Jahre stabil. Eine Boosterimpfung nach drei bis fünf Jahren führte zu einer robusten und anhaltenden Immunantwort [69]. Quadrivalente Konjugatimpfstoffe erzeugten nach einer Grundimmunisierung vergleichbare Antikörperantworten wie monovalente MCV-C-Impfstoffe.

6.2 Wirksamkeit MCV-ACWY

Bisher wurde die Wirksamkeit konjugierter monovalenter Impfstoffe gegen IME durch Meningokokken der Serogruppe C sowie der Serogruppe A in verschiedenen Ländern nachgewiesen und auf ungefähr 90 % eingeschätzt. Auch **Herdenschutz-Effekte** wurden beschrieben. Eine hohe Durchimpfung in den Zielpopulationen ist eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung von Impfprogrammen [83, 84].

Säuglinge und Kleinkinder

In Chile wurde die Serogruppe W im Jahr 2012 dominant und die MCV-ACWY-Impfung wurde für neunmonatige bis vierjährige Kinder eingeführt. Die IME-Inzidenz durch Serogruppe W fiel in dieser Altersgruppe im Zeitraum 2012 bis 2016 von 1,3/100 000 auf 0,1/100 000, dies entspricht einer Reduktion von 92,3 %. Auch die Letalitätsrate (*case fatality rate*, CFR) fiel in dieser Zeit für diese Gruppe von 23 % auf 0 % [85].

Jugendliche und junge Erwachsene

In Korea konnte im Rahmen eines Impfprogramms bei Militärangehörigen mit einem Eindosenschema MCV-ACWY (CRM 197) die *Incidence Rate Ratio* (IRR) von 0,52/100 000 auf 0,06/100 000 reduziert werden, was einer Wirksamkeit von 88,24 % (95 % CI 8,96–98,48 %) zur Verhinderung von IME entspricht. Der Follow-up-Zeitraum betrug knapp zwei Jahre. Die Durchimpfung betrug 95 % [86].

Eine Surveillance-Studie aus den USA (Durchschnittsalter der Teilnehmenden 19 Jahre) konnte anhand von gemeldeten Durchbruchinfektionen nach Impfung mit MCV-ACWY über einen Zeitraum von drei bis vier Jahren diese Wirksamkeit bestätigen, wobei sich diese insbesondere auf Fälle der Serogruppen C und Y bezog (Vaccine Effectiveness [VE] 80–85 %, [87]). Eine Fall-Kontroll-Studie (Durchschnittsalter der Teilnehmenden 19 Jahre) aus den USA zeigte eine VE von 79 % (95 % CI 49–91 %) im ersten Jahr nach der Impfung, die dann über die Folgejahre etwas abnahm (1–3 Jahre VE 69 %, 95 % CI 44–83 %; 3–8 Jahre VE 61 %, 95 % CI 25–79 %) [88]. Nach Zunahme von Fällen der Serogruppe W im UK zeigte die Einführung einer MCV-ACWY-Impfung für 13- bis 14-Jährige im Jahr 2015/2016 eine Reduktion der Fälle mit Serogruppe W um 69 % verglichen mit den zu erwarteten Fällen in dieser Populationsgruppe, dies bei einer Durchimpfungsrate von 37–70 % je nach Ausbildungshintergrund [48]. Ein ähnliches Szenario zeigte sich in den Niederlanden vor der Coronapandemie: Zunächst wurde bei Kleinkindern die monovalente MCV-C-Impfung durch eine quadrivalente Impfung ersetzt, dann wurde eine gezielte Impfkampagne mit einer quadrivalenten Impfung bei 14- bis 18-Jährigen durchgeführt. Schliesslich wurde 2020 im Rahmen des NIP MCV-ACWY ab 14 Jahren eingeführt. Die IME-Inzidenzrate mit Serogruppe W nahm ein bis zwei Jahre nach der Implementierung in den Impfzielgruppen um 82 % ab (95 % CI 18–96 %) und in den Populationen, die nicht gezielt geimpft wurden, um 57 % (95 % CI 34–72 %) ab. Die Effekte ausserhalb der Impfzielgruppen könnten Hinweise auf **indirekte Impfwirkungen** im Sinne eines Herdenschutz-Effektes sein [89].

Zum Ausmass und der Dauer des Effektes der MCV-ACWY-Impfung auf das **Trägertum/Kolonisierung** besteht noch keine klare Evidenz. Verschiedene Studien kommen hier bisher zu unterschiedlichen Ergebnissen [46–48, 90, 91].

6.3 Unerwünschte Impferscheinungen MCV-ACWY

Die Daten aus Studien und dem US-amerikanischen Surveillancesystem für Impfnebenwirkungen (VAERS) weisen auf eine allgemein gute Verträglichkeit von MCV-ACWY in allen Altersgruppen hin, mit meist milden lokalen Reaktionen an der Einstichstelle [92]. Die Nebenwirkungsprofile der beiden quadrivalenten Konjugatimpfstoffe [70, 71] und des monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff sind vergleichbar [72, 76].

Die in der Schweiz zugelassenen MCV-ACWY sind vergleichbar in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit (Links Fachinformation Swissmedinfo [Menveo®](#) und [MenQuadfi®](#)) [93].

6.4 Empfehlungen für eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y im internationalen Vergleich

Im UK ist MCV-ACWY für Jugendliche ab ca. 14 Jahren Teil des nationalen Impfprogramms ([Link](#)).

In den USA wird MCV-ACWY für Jugendliche zwischen 11 und 12 Jahren sowie eine Boosterdosis mit 16 Jahren empfohlen. Ausserdem besteht eine Risikogruppenempfehlung für Kinder (ab zwei Monaten) sowie Erwachsene ([Link](#)). Frankreich und Deutschland empfehlen im Rahmen ihres NIP die MCV-ACWY-Impfung für spezifische Risikogruppen (F: [Link](#), D: [Link](#)).

In Australien ist MCV-ACWY für 6 bis 23 Monate alte Kinder sowie 15- bis 19-jährige Jugendliche Teil des NIP ([Link](#)).

In Kanada wird im Rahmen des NIP die MCV-ACWY-Impfung für Jugendliche im Alter von zwölf Jahren sowie Risikopersonen empfohlen ([Link](#)).

6.5 Ergänzende Impfpfehlung der EKIF und des BAG für Kleinkinder und Jugendliche zum Schutz vor IME durch die Serogruppen A,C,W,Y

Aufgrund der Epidemiologie und der aktuellen Zulassungssituation in Bezug auf die MCV-ACWY-Impfstoffe in der Schweiz empfehlen das BAG und die EKIF Kleinkindern im Alter von 12 bis 18 Monaten eine ergänzende Impfung mit einem quadrivalenten Meningokokken-Impfstoff gegen die Serogruppen A,C,W,Y. Je nach Impfstoff ist in dieser Altersgruppe ein Eindosen- oder ein Zweidosenchema nötig (Impfschema siehe Tabelle 2).

Ausserdem wird wie bisher für Jugendliche im Alter von 11 bis 15 Jahren eine Impfung mit MCV-ACWY mit einem Eindosenchema empfohlen.

Tabelle 2

Impfschema: Ergänzende Impfpfehlung MCV-ACWY

	MCV-ACWY	
Impfalter	12–18 Monate	11–15 Jahre
Anzahl Dosen total	1 DS (MenQuadfi®) 2 DS (Menveo®; Alter 12–23 Monate, Minimalabstand 2 Monate)	1 DS
Nachholimpfung (catch-up)	bis zum 5. Geburtstag (1 DS, ab Alter 24 Monate für beide Impfstoffe)	bis zum 20. Geburtstag (1 DS)

MCV-ACWY: Konjugierte quadrivalente Meningokokken-Impfstoffe;
DS: Doseschema; LJ: Lebensjahr

Tabelle 3

Zusammenfassung Impfschemata: Ergänzende Impfpfehlungen Meningokokken

	MCV-ACWY		4CMenB (Bexsero®)	
Impfalter	12–18 Monate	11–15 Jahre	3, 5, 12–18 Monate	11–15 Jahre
Anzahl Dosen total	1 DS (MenQuadfi®) 2 DS (Menveo®; Alter 12–23 Monate, Minimalabstand 2 Monate)	1 DS	3 DS (2 Dosen im 1. LJ, Minimalabstand 2 Monate; 3. Dosis im 2. LJ, mindestens 6 Monate nach 2. Dosis)	2 DS (Minimalabstand 1 Monat)
Nachholimpfung (catch-up)	bis zum 5. Geburtstag (1 DS, ab Alter 24 Monate für beide Impfstoffe)	bis zum 20. Geburtstag (1 DS)	bis zum 5. Geburtstag (ab Alter 2 Jahre 2 DS, Mindestabstand 1 Monat)	bis zum 20. Geburtstag (2 DS, Mindestabstand 1 Monat)

MCV-ACWY: Konjugierte quadrivalente Meningokokken-Impfstoffe; 4CMenB: Rekombinanter 4-Komponenten-Impfstoff gegen Meningokokken B;
DS: Doseschema; LJ: Lebensjahr

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Prävention und Gesundheitsversorgung
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Referenzen

- 1 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Addendum zur ergänzenden Meningokokken-Impfempfehlung: Meningokokken-Impfung für Personen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Erkrankung und Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko. Publikation geplant im Februar 2024 im Bull BAG
- 2 Bundesamt für Gesundheit. Invasive Meningokokkenerkrankungen 2007–2016. Bull BAG 2018(5):12–19.
- 3 Robert Koch-Institut. Meningokokken, invasive Erkrankung (Neisseria meningitidis): RKI Ratgeber [2023 Apr 14]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html.
- 4 Du Parent Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006–2015. The Journal of infection 2017;74(6):564–74. 10.1016/j.jinf.2017.02.011.
- 5 Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2019 to 2020: Published 12. January 2021. Health Protection Report. Volume 15 Number 1.
- 6 ECDC. Invasive meningococcal disease: Annual Epidemiological Report for 2017. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf.
- 7 Public Health England. Invasive meningococcal disease (laboratory reports in England): 2015/2016 annual data by epidemiological year: Published on 28 October 2016. Infection Report. Volume 10 Number 37.
- 8 Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. The Pediatric infectious disease journal 2013;32(1):e20-5. 10.1097/INF.0b013e3182706b89.
- 9 Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF et al. Comparative long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2011;53(9):e117-24. 10.1093/cid/cir500.
- 10 Howitz M, Lamberts L, Simonsen JB, Christensen JJ, Mølbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007. Epidemiology and infection 2009;137(11):1631–40. 10.1017/S0950268809002428.
- 11 Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. The Lancet. Neurology 2012;11(9):774–83. 10.1016/S1474-4422(12)70180-1.
- 12 Leo S, Lazarevic V, Girard M, Getaz-Jimenez Velasco GC, Gaïa N, Renzi G et al. Strain coverage of Bexsero vaccine assessed by whole-genome sequencing over a cohort of invasive meningococci of serogroups B and W isolated in Switzerland. Vaccine 2020;38(33):5324–31. 10.1016/j.vaccine.2020.05.071.
- 13 Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. The Lancet. Infectious diseases 2013;13(5):416–25. 10.1016/S1473-3099(13)70006-9.
- 14 Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. Vaccine 2013;31(43):4968–74. 10.1016/j.vaccine.2013.08.006.
- 15 Stella M, Giuliani M, Biolchi A, Tomei S, Paola R de, Bai X et al. Does vaccination with 4CMenB convey protection against meningococcal serogroup B strains not predicted to be covered by MATS? A study of the UK clonal complex cc269. Human vaccines & immunotherapeutics 2020;16(4):945–8. 10.1080/21645515.2019.1688039.
- 16 Gossger N, Snape MD, Yu L-M, Finn A, Bona G, Esposito S et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307(6):573–82. 10.1001/jama.2012.85.
- 17 Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. The Pediatric infectious disease journal 2016;35(4):e113-23. 10.1097/INF.0000000000001056.
- 18 Martínón-Torres F, Safadi MAP, Martínez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. Vaccine 2017;35(28):3548–57. 10.1016/j.vaccine.2017.05.023.
- 19 Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany J-L, Gimenez-Sanchez F et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. The Journal of infection 2018;76(3):258–69. 10.1016/j.jinf.2017.12.005.
- 20 Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. Vaccine 2017;35(2):395–402. 10.1016/j.vaccine.2016.11.009.
- 21 McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Yu L-M et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. CMAJ Canadian Medical Association journal 2015;187(7):E215-E223. 10.1503/cmaj.141200.
- 22 Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. CMAJ Canadian Medical Association journal 2017;189(41):E1276-E1285. 10.1503/cmaj.161288.
- 23 Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. Vaccine 2015;33(32):3850–8. 10.1016/j.vaccine.2015.06.079.
- 24 P Safadi MA, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED, da Fonseca Lima EJ, Mensi I et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine 2017;35(16):2052–9. 10.1016/j.vaccine.2017.03.002.
- 25 Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. Lancet 2013;381(9869):825–35. 10.1016/S0140-6736(12)61961-8.
- 26 Chiu N-C, Huang L-M, Willemssen A, Bhusal C, Arora AK, Reynoso Mojares Z et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. Human vaccines & immunotherapeutics 2018;14(5):1075–83. 10.1080/21645515.2018.1425659.
- 27 Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). Human vaccines & immunotherapeutics 2014;10(7):1993–2004. 10.4161/hv.28666.
- 28 Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguet A, Carrascal M et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine 2018;36(50):7609–17. 10.1016/j.vaccine.2018.10.096.

- ²⁹ Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379(9816):617–24. 10.1016/S0140-6736(11)61713-3.
- ³⁰ Lee HJ, Choe YJ, Hong Y-J, Kim K-H, Park SE, Kim Y-K et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea—A randomised trial. *Vaccine* 2016;34(9):1180–6. 10.1016/j.vaccine.2016.01.033.
- ³¹ Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine* 2015;33(39):5217–24. 10.1016/j.vaccine.2015.06.103.
- ³² Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35(3):427–34. 10.1016/j.vaccine.2016.11.071.
- ³³ Nolan T, Santolaya ME, Looze F de, Marshall H, Richmond P, Henein S et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019;37(9):1209–18. 10.1016/j.vaccine.2018.12.059.
- ³⁴ Rollier CS, Dold C, Blackwell L, Linder A, Silva-Reyes L, Clutterbuck E et al. Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine* 2022; 40(32):4453–63. 10.1016/j.vaccine.2022.04.085.
- ³⁵ Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016;388(10061):2775–82. 10.1016/S0140-6736(16)31921-3.
- ³⁶ Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New England journal of medicine* 2020;382(4):309–17. 10.1056/NEJMoa1901229.
- ³⁷ Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC infectious diseases* 2021;21(1):1244. 10.1186/s12879-021-06906-x.
- ³⁸ Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018). *Vaccines* 2020;8(3). 10.3390/vaccines8030469.
- ³⁹ Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA* 2020;324(21):2187–94. 10.1001/jama.2020.20449.
- ⁴⁰ Martín-Torres F, Banzhoff A, Azzari C, Wals P de, Marlow R, Marshall H et al. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. *The Journal of infection* 2021;83(1):17–26. 10.1016/j.jinf.2021.04.031.
- ⁴¹ McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(1):e233–e237. 10.1093/cid/ciaa1636.
- ⁴² Wals P de, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, Serres G de et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;64(9):1263–7. 10.1093/cid/cix154.
- ⁴³ Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Belingia JF, Serres G de, Wals P de. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37(31):4243–5. 10.1016/j.vaccine.2019.06.021.
- ⁴⁴ Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *The New England journal of medicine* 2020;382(4):318–27. 10.1056/NEJMoa1900236.
- ⁴⁵ Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet* 2014; 384(9960):2123–31. 10.1016/S0140-6736(14)60842-4.
- ⁴⁶ McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(3):e609–e619. 10.1093/cid/ciaa1733.
- ⁴⁷ Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, Nissen M. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert review of vaccines* 2018;17(10):865–80. 10.1080/14760584.2018.1521280.
- ⁴⁸ Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015–2016. *Emerging infectious diseases* 2017;23(7):1184–7. 10.3201/eid2307.170236.
- ⁴⁹ Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heining U, Tenenbaum T et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2015;58(11-12): 1314–43. 10.1007/s00103-015-2253-z.
- ⁵⁰ Serres G de, Gariépy M-C, Billard M-N, Rouleau I. Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay – Lac-Saint-Jean: Institut national de santé publique Québec (INSPQ); 2014 [2023 Apr 26]. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1885_Vaccin_Meningocoque_SerogroupeB.pdf.
- ⁵¹ Serres G de, Billard M-N, Gariépy M-C, Rouleau I, Toth E, Landry M et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018;36(52):8039–46. 10.1016/j.vaccine.2018.10.095.
- ⁵² Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto Vaccini 2017: la sorveglianza postmarketing in Italia. Available from: https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_0.pdf.
- ⁵³ Thabuis A, Tararbit K, Taha M-K, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Du Parent Chatelet I et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro surveillance* 2018;23(28). 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.28.1700590.
- ⁵⁴ Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A’Houre M, Gold M, Quinn H et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine* 2020;38(37):5914–22. 10.1016/j.vaccine.2020.07.009.
- ⁵⁵ Institut national de la santé publique Québec (INSPQ). Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report; 2014. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupeB_Meningococcal_Vaccine.pdf.

- ⁵⁶ Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *The Lancet. Child & adolescent health* 2018;2(6):395–403. 10.1016/S2352-4642(18)30103-2.
- ⁵⁷ Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro surveillance* 2018;23(17). 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00468.
- ⁵⁸ Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020;38(32):4935–9. 10.1016/j.vaccine.2020.05.089.
- ⁵⁹ Institut national de la santé publique Québec (INSPQ). Enquête épidémiologique sur l'association entre le vaccin Bexsero et le syndrome néphrotique; 2018. Available from: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2354_enquete_association_vaccin_bexsero_syndrome_nephrotique.pdf.
- ⁶⁰ Nainani V, Galal U, BATTERY J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Archives of disease in childhood* 2017. 10.1136/archdischild-2017-312941.
- ⁶¹ Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, Lusignan S de et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine* 2018;36(4):565–71. 10.1016/j.vaccine.2017.11.076.
- ⁶² Kapur S, Bourke T, Maney J-A, Moriarty P. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Archives of disease in childhood* 2017;102(10):899–902. 10.1136/archdischild-2016-311020.
- ⁶³ Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Claire Cameron J. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Archives of disease in childhood* 2017;102(10):894–8. 10.1136/archdischild-2017-313079.
- ⁶⁴ Sohn W-Y, Tahrat H, Novy P, Bekkat-Berkani R. Real-world implementation of 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): implications for clinical practices. *Expert review of vaccines* 2022;21(3):325–35. 10.1080/14760584.2022.2021881.
- ⁶⁵ Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu L-MM, Langley JM et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2009;28(3):186–93. 10.1097/INF.0b013e318e037d.
- ⁶⁶ Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu L-M et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):173–84. 10.1001/jama.2007.29-c.
- ⁶⁷ Tregnagli M, Lopez P, Stamboulia D, Graña G, Odrijin T, Bedell L et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014;26:22–30. 10.1016/j.ijid.2014.03.1390.
- ⁶⁸ Nolan TM, Nissen MD, Naz A, Shepard J, Bedell L, Hohenboken M et al. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014;10(2):280–9. 10.4161/hv.27051.
- ⁶⁹ Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(5):1300–10. 10.1080/21645515.2015.1136040.
- ⁷⁰ Bona G, Castiglia P, Zoppi G, Martino M de, Tasciotti A, D'Agostino D et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. *Vaccine* 2016;34(29):3363–70. 10.1016/j.vaccine.2016.05.009.
- ⁷¹ Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine* 2010;28(50):7865–72. 10.1016/j.vaccine.2010.09.092.
- ⁷² Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2010;29(3):259–67. 10.1007/s10096-009-0848-8.
- ⁷³ Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, van der Wielen M, Miller J. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine* 2011;29(25):4274–84. 10.1016/j.vaccine.2011.03.043.
- ⁷⁴ Vesikari T, Forsten A, Bianco V, van der Wielen M, Miller JM. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. *The Pediatric infectious disease journal* 2015;34(12):e298-307. 10.1097/INF.0000000000000897.
- ⁷⁵ Klein NP, Baine Y, Kolhe D, Baccarini CI, Miller JM, van der Wielen M. Five-year Antibody Persistence and Booster Response After 1 or 2 Doses of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Children. *The Pediatric infectious disease journal* 2016;35(6):662–72. 10.1097/INF.0000000000001123.
- ⁷⁶ Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E, Dhingra MS. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2–9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *The Pediatric infectious disease journal* 2020;39(10):955–60. 10.1097/INF.00000000000002832.
- ⁷⁷ Ishola DA, Andrews N, Waight P, Yung C-F, Southern J, Bai X et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. *The Pediatric infectious disease journal* 2015;34(8):865–74. 10.1097/INF.0000000000000750.
- ⁷⁸ van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine* 2017;35(36):4745–52. 10.1016/j.vaccine.2017.06.053.
- ⁷⁹ Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49(1):e1-10. 10.1086/599117.
- ⁸⁰ Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L, Dull PM. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clinical and vaccine immunology CVI* 2009;16(12):1810–5. 10.1128/VI.00207-09.

- ⁸¹ Kim DS, Kim MJ, Cha S-H, Kim HM, Kim J-H, Kim KN et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-D): a multicenter, blind-observer, randomized, phase III clinical trial in the Republic of Korea. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2016;45:59–64. 10.1016/j.ijid.2016.02.010.
- ⁸² Lee HJ, Chung M-H, Kim WJ, Hong YJ, Choi KM, Lee J et al. Immunogenicity and safety of a novel quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Korean adolescents and adults. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014;28:204–10. 10.1016/j.ijid.2014.06.008.
- ⁸³ Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FRM, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine* 2013;31(41):4477–86. 10.1016/j.vaccine.2013.07.083.
- ⁸⁴ Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study corrected. *Lancet* 2014;383(9911):40–7. 10.1016/S0140-6736(13)61612-8.
- ⁸⁵ Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine* 2019;37(46):6915–21. 10.1016/j.vaccine.2019.09.050.
- ⁸⁶ Im JH, Woo H, Ha BM, Lee J-S, Chung M-H, Jung J. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine* 2020;38(4):730–2. 10.1016/j.vaccine.2019.11.015.
- ⁸⁷ Macneil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T et al. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2011;30(6):451–5. 10.1097/INF.0b013e31820a8b3c.
- ⁸⁸ Cohn AC, Macneil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W et al. Effectiveness and Duration of Protection of One Dose of a Meningococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2017;139(2). 10.1542/peds.2016-2193.
- ⁸⁹ Ohm M, Hahné SJM, van der Ende A, Sanders EAM, Berbers GAM, Ruijs WLM et al. Vaccine Impact and Effectiveness of Meningococcal Serogroup ACWY Conjugate Vaccine Implementation in the Netherlands: A Nationwide Surveillance Study. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022;74(12):2173–80. 10.1093/cid/ciab791.
- ⁹⁰ Ruiz Garcia Y, Abitbol V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Soumahoro L. A Decade of Fighting Invasive Meningococcal Disease: A Narrative Review of Clinical and Real-World Experience with the MenACWY-CRM Conjugate Vaccine. *Infectious diseases and therapy* 2022;11(2):639–55. 10.1007/s40121-021-00519-2.
- ⁹¹ Carr JP, MacLennan JM, Plested E, Bratcher HB, Harrison OB, Aley PK et al. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(12):1649.e1-1649.e8. 10.1016/j.cmi.2022.07.004.
- ⁹² Myers TR, McNeil MM, Ng CS, Li R, Lewis PW, Cano MV. Adverse events following quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine (Menveo[®]) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS), 2010–2015. *Vaccine* 2017;35(14):1758–63. 10.1016/j.vaccine.2017.02.030.
- ⁹³ Martín-Torres F, Bertrand-Gerentes I, Oster P. A novel vaccine to prevent meningococcal disease beyond the first year of life: an early review of MenACYW-TT. *Expert review of vaccines* 2021;20(9):1123–46. 10.1080/14760584.2021.1964962.