



## Abschlussbericht der Impfkampagne gegen Meningokokken der Serogruppe B bei Kindern und Jugendlichen in Saguenay–Lac-Saint-Jean/Kanada

### HINTERGRUND DER IMPFKAMPAGNE

- Zur Kontrolle der Übertragung von Meningokokken der Serogruppe B, die in der Region Saguenay–Lac-Saint-Jean (SSR 02) häufiger vorkommen als im übrigen Québec, hat sich die Impfkommission der Provinz Québec (CIQ) für eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B für alle Säuglinge, Kinder und Jugendliche bzw. junge Erwachsene bis 20 Jahren (Geburtsdatum 6. Mai 1993 bis 31. Dezember 2014) ausgesprochen.
- Bei dem empfohlenen Impfstoff handelt es sich um den Vier-Komponenten-Impfstoff 4CMenB (Bexsero®), der gemäß dem in Kanada zugelassenen Impfschema eingesetzt wurde: Kinder, die bei der ersten Dosis zwischen 2 und 5 Monate alt waren, erhielten 4 Dosen, und Kinder zwischen 6 und 11 Monaten erhielten 3 Dosen. Kinder und Jugendliche von 1 bis 20 Jahren erhielten im Rahmen der Impfkampagne zwei Dosen des Impfstoffs mit einem Abstand von vier bis sechs Monaten.
- Die Impfkampagne begann am 5. Mai 2014 und endete am 31. Dezember 2014. Die bis dahin begonnenen Impfserien wurden bis zum 31. Januar 2016 vervollständigt, wobei auch Säuglingen, die am 31. Dezember geboren wurden, eine vollständige Impfung angeboten wurde.
- Der Abschlussbericht gibt die zum 17. Juli 2015 vorliegenden Daten aus der Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit des 4CMenB (Bexsero®) Impfstoffes wider, die nach Impfungen im Zeitraum vom 5. Mai 2014 bis 5. Mai 2015 erhoben wurden. Mit dieser Überwachung sollte die Sicherheit des MenB-Impfstoffes geprüft werden.
- Ziel dieser zeitlich und räumlich begrenzten Impfkampagne war es, anhand der erhobenen Sicherheitsdaten den zukünftigen Einsatz des 4CMenB-Impfstoffes (Bexsero®) zur Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit zu bewerten.

### METHODIK:

- Die Impfkampagne gegen Meningokokken der Serogruppe B richtete sich an Säuglinge, Kinder und Jugendliche, die zwischen dem 6. Mai 1993 und dem 31. Dezember 2014 geboren wurden und in der Region Saguenay–Lac-Saint-Jean wohnen oder dort eine Bildungseinrichtung besuchen.
- Zur Evaluierung der Sicherheit des Impfstoffs wurde neben einer *passiven* Überwachung, wie sie für alle angewandten Impfstoffe in Quebec genutzt wird, auch eine *aktive* Überwachung durchgeführt. Hierzu erhielten alle geimpften Personen, die auf der Einwilligungserklärung zur Impfung ihre E-Mail-Adresse angegeben hatten, sieben Tage nach jeder Dosis eine Nachricht, in der sie um das Ausfüllen eines elektronischen Fragebogens gebeten wurden. Sechs Monate nach der letzten Dosis wurde ebenfalls eine Nachricht versandt, in der die Empfänger gebeten wurden, einen Fragebogen in Bezug auf schwere gesundheitliche Probleme auszufüllen, die eventuell seit Impfung aufgetreten sind.
- Neben der Überwachung der Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zu Arztbesuchen oder Fehlzeiten geführt haben, sollten unter anderem die Häufigkeit von hohem Fieber ( $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ), der prophylaktische Effekt eines Antipyretikums (z.B. Paracetamol) auf die Häufigkeit und die Schwere des Fiebers bei Kindern unter zwei Jahren, sowie die Häufigkeit von Fieberkrämpfen und schweren transienten Arthralgien untersucht werden.

## ERGEBNISSE

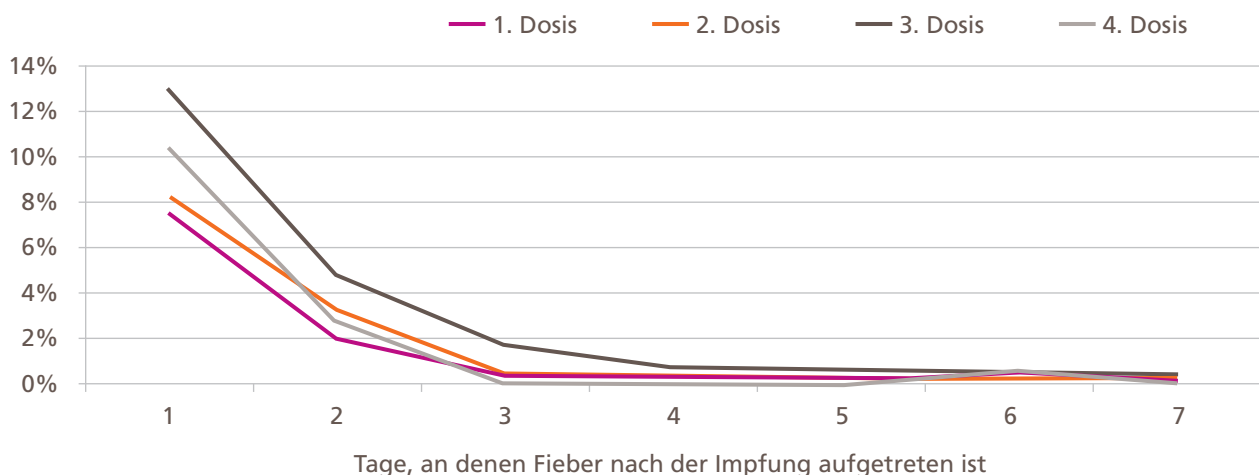
### DURCHIMPFUNGSRATE

- Bei der in der Region Saguenay–Lac-Saint-Jean durchgeführten Impfkampagne erhielten in dem Zeitraum vom 5. Mai 2014 bis zum 17. Juli 2015 insgesamt 49 056 (83 %) der 59 098 Kinder und Jugendlichen die erste Dosis des 4CMenB-Impfstoffes (Bexsero®) und 45 363 (77 %) die zweite Dosis.
- Die Durchimpfungsraten waren in den Altersgruppen bis 16 Jahre hoch (80 % bis 94 %), während sie in der Altersgruppe  $\geq 17$  Jahre deutlich niedriger waren (48 % für die 1. Dosis, 34 % für die 2. Dosis).
- An der aktiven Überwachung nach der ersten Dosis nahmen 32 % der Impfstoffempfänger teil, 22 % waren es nach der zweiten Dosis und 23 % an der Folgebefragung sechs Monate nach der zweiten und dritten Dosis.

### AUTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN

- Nach Verabreichung des Impfstoffes 4CMenB war die Häufigkeit des Auftretens von Fieber innerhalb von sieben Tagen nach der Impfung bei den ersten beiden Dosen ähnlich (11,1 % bzw. 13,3 %). Das Fieber begann am Tag der Impfung oder am Folgetag (Tage 1 und 2) (Abbildung 1). Die kumulative Inzidenz von Fieber, das während der Tage 1 und 2 begann, lag bei 9,6 % nach der ersten Dosis, bei 11,6 % nach der zweiten Dosis, bei 17,8 % nach der dritten Dosis und bei 13,2 % nach der vierten Dosis. Die kumulative Inzidenz von Fieber, das an den Tagen 1 und 2 begann, war bei Kindern  $< 2$  Jahren am höchsten (jeweils 14,4 %, 18,4 %, 18,0 %, 13,2 % nach den Dosen 1 bis 4). Hohes Fieber ( $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ) trat relativ selten auf: Die Häufigkeit betrug 0,16 %, d. h. in einem Fall pro 630 Dosen.

Häufigkeit von Fieber in allen Altersgruppen pro Tag innerhalb von sieben Tagen nach der Impfung in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfdosen



- Im Rahmen der Impfkampagne war die prophylaktische Gabe von Antipyretika bei der Impfung von Kindern unter 2 Jahren empfohlen. 90 % bis 94 % der Kinder unter 2 Jahren nahmen mindestens eine Dosis Paracetamol zur Fieberprophylaxe ein; dadurch verringerte sich die Häufigkeit von Fieber bei den ersten drei Dosen jeweils um 44 %, 30 % und 22 %.
- Neben Fieber waren lokale Reaktionen sowie allgemeines Unwohlsein an den Tagen 1 und 2 die häufigsten genannten Nebenwirkungen, die nach der Impfung auftraten. Diese Nebenwirkungen haben nach der ersten Dosis bei 3 % und nach der zweiten Dosis bei 5,7 % der Impflinge zu Fehlzeiten im Hort, in der Schule oder am Arbeitsplatz geführt. In etwa der Hälfte dieser Fälle musste auch ein Elternteil oder anderer Erwachsener zu Hause bleiben, um sich um das Kind zu kümmern. Trotz dieser Nebenwirkungen blieb die Durchimpfungsrates bei der zweiten Dosis hoch (83 % nach der ersten Dosis und 77 % nach der zweiten Dosis).

- Unter allen 6 277 geimpften Kindern unter zwei Jahren berichteten bei der passiven Überwachung fünf von Fieberkrämpfen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung aufgetreten sind, wobei zwei dieser Fälle auch durch die aktive Überwachung erfasst wurden. Dies entspricht einer Quote von einem Fieberkrampf pro 1255 geimpfter Kinder.
- Im Rahmen der Impfkampagne wurde von einem Fall des Kawasaki-Syndroms berichtet, der allerdings mehr als drei Monate nach der Impfung mit 4CMenB aufgetreten ist. Aufgrund der Zeitspanne zwischen der Impfung und dem Auftreten der Symptome ist es nicht wahrscheinlich, dass der Fall mit dem Impfstoff in Zusammenhang steht.
- Während des Untersuchungszeitraumes wurde kein Todesfall im Zusammenhang mit der Impfstoffgabe gemeldet.

## KOADMINISTRATION

- Der Anteil der Impflinge, die 4CMenB zusammen mit einem anderen im regulären Impfkalender für Kinder vorgesehenen Impfstoff erhalten haben, stieg zwischen der ersten und der zweiten Dosis an (7,5 % vs. 12,6 %). Die Koadministration variierte zwischen 37 % und 77 % bei den Kindern unter zwei Jahren und zwischen 1 % und 8 % bei den älteren Kindern.

## SCHLUßFOLGERUNG

- Im Rahmen des in der Region Saguenay–Lac-Saint-Jean in Quebec durchgeführten Impfprogramms wies der Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B (4CMenB, Bexsero®) insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf; es traten keine schweren oder unerwarteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Impfstoffgabe auf.
- Darüber hinaus legt das Ausbleiben von Fällen invasiver Meningokokken-B-Infektionen innerhalb der gesamten Zielgruppe der Impfkampagne (Geimpfte und Nichtgeimpfte im Alter von 0 bis 20 Jahren) zwischen Mai 2014 und August 2015 in der Region Saguenay–Lac-Saint-Jean und die Tatsache, dass bei den Personen, die nicht Ziel der Kampagne waren (Besucher und Erwachsene in der Region) weiterhin Fälle von Meningokokken-Infektionen auftraten – nahe, dass die Impfkampagne wirksam war[\*].

### Quellen:

INSPQ Institute National de santé du publique Quebec; Rapport final de surveillance de la securite de la vaccination des jeunes de 20 ans et moins contre le meningocoque de serogroupe B au Saguenay–Lac-Saint-Jean Janvier 2016.

\*De Wals, P., Deceuninck, G. for the „Quebec Working Group on Meningococcal Disease Surveillance and Vaccine Evaluation“. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. Soumis pour publication.

## Bexsero® Injektionssuspension in Fertigspritze

**Wirkstoff:** Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (rDNA, Komponenten, adsorbiert). **Zusammensetzung:** Eine Dosis (0,5 ml) enthält: Rekombinantes NHBA-Fusionsprotein von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B<sup>1,2,3</sup> (50 Mikrogramm), rekombinantes NadA-Protein von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B<sup>1,2,3</sup> (50 Mikrogramm), rekombinantes fHbp-Fusionsprotein von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B<sup>1,2,3</sup> (50 Mikrogramm), Vesikel der äußeren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV) von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4<sup>2</sup> (25 Mikrogramm). <sup>1</sup>in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt, <sup>2</sup>an Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) adsorbiert, <sup>3</sup>NHBA (Neisseria-Heparin-bindendes Antigen), NadA (Neisseria-Adhäsion A), fHbp (Faktor-H-bindendes Protein). Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Histidin, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aktive Immunisierung ab 2 Monaten gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Gruppe B. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** klin. Studien (Säuglingen, Kinder < 2 Jahre): Druckschmerz, Erythem an der Injektionsstelle, Fieber, Reizbarkeit als häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen. Jugendliche und Erwachsene: Schmerz an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Kopfschmerz als häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen. In klin. Studien mit Säuglingen, die mit 2, 4 und 6 Monaten geimpft wurden, trat Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) bei 69 % bis 79 % bei gleichzeitiger Verabreichung mit Routineimpfstoffen auf, (bei 44 % bis 59 % bei alleiniger Gabe von Routineimpfstoffen). Bei alleiniger Gabe von Bexsero®, war das Auftreten von Fieber vergleichbar mit dem bei Anwendung von Routineimpfstoffen für Säuglinge, die in klinischen Studien verabreicht wurden. Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre). **Sehr häufig:** Essstörungen, Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen, Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung), Hautausschlag (Kinder von 12 bis 23 Monaten) (gelegentlich nach Auffrischimpfung), Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung, Verhärtung, Druckschmerz, auch erheblicher Druckschmerz, definiert als Schreien/Weinen, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird), Reizbarkeit. **Häufig:** Hautausschlag (Kinder 12 bis 23 Monate) **Gelegentlich:** Krampfanfälle (auch Fieberkrämpfe), Blässe (selten nach Auffrischimpfung), Ekzeme. **Selten:** Kawasaki-Syndrom, Urtikaria., **Häufigkeit unbekannt (Spontanmeldungen):** Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen), Blasen an der/um die Injektionsstelle. Jugendliche (ab 11 Jahre) und Erwachsene. **Sehr häufig:** Kopfschmerz,

Übelkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung, Verhärtung, Schmerz, auch erheblicher Schmerz, definiert als Unvermögen, alltägliche Verrichtungen auszuüben), Unwohlsein, Myalgie, Arthralgie. **Häufigkeit unbekannt (Spontanmeldungen):** Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen), Synkope oder vasovagale Reaktionen auf die Injektion, Blasen an der/um die Injektionsstelle herum. **Verschreibungspflichtig. Stand:** 09/2015. GSK Vaccines Vertriebs GmbH, 80700 München, [www.glaxosmithkline.de](http://www.glaxosmithkline.de) **Weitere Informationen über das Arzneimittel:**

**Dosierung und Art der Anwendung:** ab 2 Monate Dosis von 0,5 ml tief i.m.. Grundimmunisierung: Säuglinge 2-5 Monate: 3 Dosen im Abstand von jeweils mindestens 1 Monat, die erste Dosis mit 2 Monaten; Säuglinge und Kinder 6 Monate bis 10 Jahre: 2 Dosen im Abstand von mindestens 2 Monaten, Personen ab 11 Jahren: 2 Dosen im Abstand von mindestens 1 Monat. Weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal verabreichen, Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können als psychogene Reaktionen auf die Injektion des Impfstoffes auftreten. Bei Personen mit Blutgerinnungsstörung, bei der eine i.m. Injektion kontraindiziert ist, darf dieser Impfstoff nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das Anwendungsrisiko deutlich übersteigt. Wie bei allen Impfstoffen sind nach einer Impfung mit Bexsero® möglicherweise nicht alle Geimpften geschützt. Unter Umständen keine schützende Antikörperantwort bei immungeschwächten Personen. Für Keine Daten bei Personen > 50 Jahren und Personen mit chronischen Erkrankungen. Bei Frühgeborenen < 28. SSW, ist das potenzielle Risiko einer Apnoe sowie eine notwendige respiratorische Überwachung über einen Zeitraum von 48–72 Stunden zu berücksichtigen. Da der Nutzen der Impfung in dieser Altersgruppe der Säuglinge hoch ist, sollte die Impfung nicht unterlassen oder verschoben werden. Die Verschlusskappe der Spritze kann Naturlatex enthalten. Die sichere Anwendung von Bexsero® bei Personen, die gegen Kanamycin allergisch sind, wurde bislang nicht nachgewiesen. **Weitere Informationen siehe Fachinformation.**

**Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) zu melden**

## Auswahl klinisch relevanter Sicherheitsinformationen zu Bexsero® Injektionssuspension in Fertigspritze

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

**Warnhinweise:** Nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal verabreichen.

**Nebenwirkungen:** Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre). **Sehr häufig:** Essstörungen, Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen, Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung), Hautausschlag (Kinder von 12 bis 23 Monaten) (gelegentlich nach Auffrischimpfung), Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung, Verhärtung, Druckschmerz, auch erheblicher Druckschmerz, definiert als Schreien/Weinen, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird), Reizbarkeit. Jugendliche (ab 11 Jahre) und Erwachsene. **Sehr häufig:** Kopfschmerz, Übelkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Schwellung, Verhärtung, Schmerz, auch erheblicher Schmerz, definiert als Unvermögen, alltägliche Verrichtungen auszuüben), Unwohlsein, Myalgie, Arthralgie.

Für eine vollständige Auflistung der Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe Fachinformation.