

vom Hersteller finanziert, erhebliche Interessenkonflikte des Autors einer ebenfalls tendenziösen Übersicht zu Glukosamin (DONA 2005; a-t 2003; 34: 60) wurden zunächst verschwiegen.

Nach einer systematischen Auswertung berücksichtigt zudem nur die Hälfte der Cochrane-Reviews die dokumentierten Qualitätsmängel in ihren Analysen.<sup>7</sup> Reviews, die auf methodisch mangelhaften Studien basieren, können jedoch auch bei ansonsten tadelloser Methodik nur zu verzerrten, falschen Einschätzungen führen („garbage in, garbage out“\*) – das gilt auch für Cochrane-Übersichten.

- 1 <http://www.pubmed.org>; Recherche am 23. Okt. 2006
- 2 JØRGENSEN, A.W. et al.: *BMJ* 2006; 333: 782-6
- 3 OXMAN, A.D. und GUYATT, G.H.: *CMAJ* 1988; 138: 697-703
- 4 JADAD, A.R. et al.: *JAMA* 1998; 280: 278-80
- 5 OLSEN, O. et al.: *BMJ* 2001; 323: 829-32
- 6 JADAD, A.R. et al.: *BMJ* 2000; 320: 537-40
- 7 De CRAEN, A.J.M. et al.: *J. Clin. Epidemiol.* 2005; 58: 311-3

## Therapiekritik

### MENINGOKOKKENIMPfung FÜR ALLE EINJÄHRIGEN?

Zeitgleich mit der Empfehlung der Pneumokokkenimpfung für alle Säuglinge (a-t 2006; 37: 87-9) hat die Ständige Impfkommission (STIKO) die Empfehlung ausgesprochen, alle Kinder im zweiten Lebensjahr einmalig gegen Meningokokkenerkrankungen der Serogruppe C zu impfen.<sup>1</sup> Die gramnegativen Meningokokken werden nach Strukturmerkmalen der Polysaccharidkapsel in Serogruppen eingeteilt, die nach dem Alphabet benannt sind (A, B, C etc.). Für die meisten Erkrankungen sind weltweit die fünf Serogruppen A, B, C, Y und W135 verantwortlich.<sup>2</sup> In Deutschland kommen überwiegend die Serogruppen B und C vor, wobei B-Meningokokken bei etwa zwei Drittel, C-Meningokokken bei etwa einem Viertel der Erkrankungen gefunden werden.<sup>3</sup> Ein Impfstoff gegen die Serogruppe B existiert nicht. Polysaccharidimpfstoffe, von denen in Deutschland einer gegen die Serogruppen A und C (MENINGOKOKKEN-IMPfSTOFF A + C MERIEUX) sowie einer gegen A, C, W135 und Y (MENCEVAX ACWY) angeboten werden, sind in den ersten Lebensjahren unzureichend immunogen. Für die Zielgruppe der neuen Impfeempfehlung, die einjährigen Kinder, sind drei Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokkenerkrankungen der Serogruppe C verfügbar: In zwei Vakzinen sind die Saccharidantigene an eine Mutante des Diphtherietoxins gekoppelt (MENINGITEC, MENJUGATE), in der dritten an Tetanustoxoid (NEISVAC-C).

Meningokokken werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Sie besiedeln die Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes gesunder Menschen altersabhängig bei bis zu über 30%. Invasive Meningokokkenerkrankungen sind dagegen selten. Die Inzidenz lag in Deutschland 2001 bis 2004 zwischen 0,73 und 0,94 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Wie bei den Pneumokokkenerkrankungen sind vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder betroffen. Einen zweiten, aber kleineren Erkrankungsgipfel gibt es bei Jugendlichen.<sup>1,3</sup> Im Vordergrund stehen zwei Krankheitsbilder: Meningokokken rufen nicht nur Hirnhautentzündungen hervor, sondern auch die noch bedrohlicheren Septikämien. Besonders gefürchtet ist die fulminante Meningokokkensepsis, die aus voller Gesundheit innerhalb weniger Stunden zum Tod führen kann. Die Letalität der in Deutschland 2001 bis 2004 gemeldeten invasiven Meningokokkeninfektionen lag zwischen 7% und 9%.<sup>3</sup> Spätfolgen bei Überlebenden beruhen hauptsächlich auf zentralnervösen Schäden sowie auf Komplikationen einer disseminierten intravasalen Gerinnung und betreffen nach US-amerikanischen Daten 11% bis 19%.<sup>4</sup>

In mehreren europäischen Ländern werden Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe bereits seit Längerem allgemein

empfohlen (z.B. Großbritannien, Spanien, Niederlande), allerdings unterscheiden sich die empfohlenen Impfschemata. Die Inzidenz der Serogruppe-C-Erkrankungen war vor Einführung der Impfung jedoch in Großbritannien mit jährlich 2,9 pro 100.000, in Spanien mit jährlich 7,0 pro 100.000 und in den Niederlanden mit 2,3 pro 100.000 Einwohner deutlich höher als hierzulande in den Jahren 2001 bis 2004 mit 0,20 bis 0,26 pro 100.000 Einwohner pro Jahr.<sup>3</sup>

**NUTZENDOKUMENTATION:** Randomisierte kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten gibt es unseres Wissens nicht. In Studien zur Immunogenität von Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen erzielt die dreimalige Impfung im ersten Lebensjahr bei 97% bis 100% der Impflinge Antikörpertiter, die als schützend erachtet werden.<sup>5</sup> Bei älteren Kindern lässt sich bereits mit einer Dosis in hohem Prozentsatz eine als ausreichend erachtete Immunogenität erzielen. Bei einmaliger Impfung im zweiten Lebensjahr, dem von der STIKO empfohlenen Schema, werden diese Titer in einer vergleichenden Studie mit 226 Kindern je nach Vakzine bei 91% (MENINGITEC), 92% (MENJUGATE) bzw. 100% (NEISVAC-C) gemessen. Der Vorteil von NEISVAC-C ist signifikant,<sup>6</sup> die klinische Relevanz des Unterschiedes aber unklar.

Hinweise auf einen klinischen Nutzen lassen sich nur aus Beobachtungsstudien ableiten. Die längsten Erfahrungen gibt es in Großbritannien, wo bereits 1999 die dreimalige Impfung im zweiten bis vierten Lebensmonat in das Standardimpfprogramm aufgenommen und gleichzeitig eine Kampagne mit dem Ziel gestartet wurde, die Immunisierung bei allen älteren Kindern und Jugendlichen mit einer Impfdosis (bei Fünf- bis Elfmonatigen zwei Dosierungen) nachzuholen („catch up“). Die Zahl laborbestätigter invasiver C-Meningokokkenerkrankungen ging in den geimpften Jahrgängen im Juli 2000 bis April 2001 gegenüber dem gleichen Zeitraum 1998/99 um 80% von 537 auf 103 zurück.<sup>7</sup> Die Effektivität des Impfstoffs, die anhand des Anteils geimpfter Kinder an den Erkrankten und des Durchimpfungsgrades in der jeweiligen Altersstufe geschätzt wird, liegt im ersten Jahr nach Immunisierung zwischen 87% und 98%.<sup>8</sup> Auch eine Minderung der Schleimhautbesiedelung mit C-Meningokokken, die mit einem Herdeneffekt, also einer Reduktion der Erkrankungsrate bei Nichtgeimpften einhergeht, ist zu beobachten.<sup>9,10</sup> Ein ähnliches Impfschema wurde auch in Spanien mit vergleichbarer Wirkung eingeführt.<sup>11</sup>

Erfolge werden aber auch aus Ländern wie den Niederlanden berichtet, in denen das Standardimpfprogramm, ähnlich wie jetzt von der STIKO empfohlen, die Impfung von 12- bis 14-monatigen Kindern mit nur einer Dosis vorsieht.<sup>12,13</sup> Die Einführung der neuen Routineimpfung war in diesen Ländern jedoch fast immer mit einer Massenimpfkampagne verbunden, die ältere Kinder und Jugendliche zum Ziel hatte.<sup>12,14</sup> In den Niederlanden geht diese 2002 initiierte Strategie mit einer Abnahme von C-Meningokokkenerkrankungen von 276 und 221 in den Jahren 2001 und 2002 auf 42 und 17 in den Jahren 2003 und 2004 einher.<sup>13</sup>

Die konsistente deutliche Minderung invasiver Infektionen mit Meningokokken der Serogruppe C nach Einführung der Massenimpfung in verschiedenen Ländern spricht für eine ursächliche Rolle dieser Maßnahme. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Erfolgsraten auf Surveillance-Daten beruhen, bei denen Untererfassung nach wie vor hoch ist.<sup>15</sup> Gewisse Häufungsschwankungen kommen zudem auch ohne Massenimmunisierung vor.

Unklar ist darüber hinaus die Dauer des Impfschutzes. Besonders bei der ganz frühen Immunisierung, wie sie in Großbritannien durchgeführt wird, scheint die Effektivität rasch nachzulassen. Jenseits des ersten Jahres nach Impfung scheint hier kein Schutz mehr zu bestehen.<sup>8</sup> Ältere Kinder entwickeln anscheinend eine länger anhaltende Immunität. In den Niederlanden sind bei kurzer Nachbeobachtung von etwa zwei Jahren bislang keine Impfversager bekannt geworden.<sup>13</sup> In einer britischen Arbeit mit vierjährigem Follow up gibt es aller-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Eletriptan: RELPAX (A, CH)

Meningokokken-Konjugat-Impfstoff: MENINGITEC (A, CH)

Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff: MENCEVAX ACWY (A, CH)

\* garbage in – garbage out = Müll rein – Müll raus