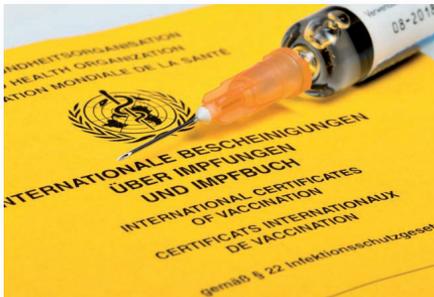


ULRICH SEYBOLD, MÜNCHEN

Meningokokken-Impfung gegen Tripper?

Noch gibt es keine Impfung gegen Gonokokken, aber bestimmte Meningokokken-Vakzine scheinen im Sinn einer Kreuzprotektion in gewissem Maß auch vor Gonorrhöen zu schützen.

Während inzwischen gegen Meningokokken der fünf Serogruppen A, C, W, Y (MenACWY) und B (MenB) wirksame Impfungen verfügbar sind, existiert bislang kein Vakzin gegen die auch in Deutschland zunehmenden Infektionen durch Gonokokken. Allerdings hat sich in den letzten Jahren eine gewisse Kreuzprotektion bzgl. Gonokokken durch bestimmte Meningokokken-Impfstoffe gezeigt, von denen einer auch in Deutschland verfügbar ist.



© fotolia

NEUSEELÄNDISCHER OMV-MENINGOKOKKEN-IMPfstOFF: SCHUTZ GEGEN GONORRHÖE

Erste Hinweise fanden sich bei der Auswertung der Daten einer Massenimpfkampagne, die 2004–2008 in Neuseeland mit einem gegen MenB gerichteten Outer Membrane Vesicle (OMV)-Impfstoff (MeNZB) durchgeführt wurde. Der Impfstoff zeigte bei Patienten von Sexual health clinics eine adjustierte Vakzineffektivität (VE) von 31% bezüglich Gonokokkeninfektionen.¹ Die Auswertung von Daten einer Gesamtkohorte junger Erwachsener zeigte für die OMV-MenB-Impfung eine VE bzgl. einer

Gonokokken-assoziierten Hospitalisation von immerhin noch 24%.²

KREUZIMMUNOGENITÄT VON MENINGOKOKKEN-IMPfstOFFEN MIT GONOKOKKEN

Anders als in Neuseeland, wo ausschließlich ein auf OMV basierender Impfstoff eingesetzt wurde, ist in Deutschland ein 4-Komponenten MenB-Impfstoff (4CMenB, Bexsero®) verfügbar, der neben OMV auch weitere Impfantigene enthält. Die potentielle Wirksamkeit dieser Antigene wurde anhand bioinformatischer Strukturanalysen sowie der Antikörper-Antworten im Kaninchenmodell und bei geimpften Personen untersucht.³ Für zwei Impfantigene, nämlich Neisseria Heparin bindendes Antigen (NHBA) und Faktor H bindendes Protein (fHbP) wurde eine strukturelle Identität von >60% zu den entsprechenden Gonokokken-Proteinen festgestellt, für die im Impfstoff an NHBA und fHbP fusionierten Proteine GNA1030 und GNA2019 sogar von >90%. Neben Antworten auf diese beiden Antigene sowie OMV wurden durch 4CMenB Gonokokken-wirksame Antikörper vor allem durch die NHBA-Komponente induziert. 4CMenB könnte also effektiver vor Gonokokken schützen als MeNZB. Die genauen Mechanismen einer Schutzwirkung von 4CMenB im Hinblick auf die Gonorrhöe sind aber nicht vollständig verstanden. Die Daten zu Meningokokken sind hier nicht direkt übertragbar, da Gonokokken im Gegensatz zu invasiven Menin-

gokokken-Erkrankungen vor allem lokal begrenzte Infektionen auslösen.⁴ In der näheren Zukunft sind Ergebnisse einer bereits abgeschlossenen Studie zur Immunogenität (NCT04094883) zu erwarten, eine weitere Studie zur mukosalen Immunität läuft noch (NCT04722003).

RETROSPEKTIVE DATEN

In Südaustralien wurde 2018 ein 4CMenB-Impfprogramm für Kleinkinder (0-3 Jahre) und 2019 für Jugendliche und junge Erwachsene (15-20 Jahre) etabliert. Nach zwei Jahren wurde neben dem Einfluss auf MenB-assoziierte Erkrankungen auch der Effekt auf die Gonorrhöe untersucht.⁵ Die Impfquoten für eine Dosis bzw. zwei Dosen 4CMenB lagen für den Geburtsjahrgang 2003 nach 2 Jahren bei 77% bzw. 69%. In der Fall-Kontroll-Analyse mit Altersgleichen ergab sich für die zweimalige 4CMenB-Impfung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine geschätzte VE gegen Gonorrhöe von 32,7% (95% CI 8,3-50,6%).

Eine erneute Analyse drei Jahre nach Einführung des Programms bestätigte den Effekt mit einer Gesamt-VE gegen Gonorrhöe von 33,2% (95% CI 15,9-47,0%), zeigte aber ein Nachlassen der Schutzwirkung über die Zeit mit einer VE von 23,2% >36 Monate nach der Impfung vs. 34,9% zwischen Monat 6 und 36.⁶ Eine höhere VE zeigte sich nach Ausschluss von Personen mit wiederholten Gonorrhöe-Episoden

(VE 37,3%), eine Koinfektion mit Chlamydien schwächte die VE nicht ab (VE 44,7%).

Eine weitere retrospektive Analyse der 4CMenB-VE gegen Gonorrhoe erfolgte anhand der Daten von 109.737 16- bis 23-Jährigen in New York City und Philadelphia zwischen 2016 und 2018.⁷ Die VE einer 2-Dosen-Serie wurde hier mit 40%, die einer Einzeldosis 4CMenB mit 26% errechnet.

Zwischen 2016 und 2021 wurden in Mailand Daten von 1.051 Menschen, die mit HIV leben und eine weitere sexuell übertragbare Erkrankung in der Vorgeschichte hatten, ausgewertet.⁸ Von diesen hatten 349 Personen (33%) zwei Impfungen 4CMenB erhalten. Die VE bzgl. Gonorrhoe errechnete sich hier mit 42% (95% CI 6-64%). Der Effekt blieb auch nach Adjustierung für wichtige Kovariaten bestehen (aVE 44%).

BIAS RISIKOVERHALTEN?

In der wissenschaftlichen Diskussion dieser Daten aus Beobachtungsstudien wird immer wieder der Healthy vaccinee bias aufgeführt. Dieser Begriff bezeichnet ein möglicherweise unterschiedliches Expositions-/Risikoverhalten von geimpften (eher risiko-vermeidenden?) und ungeimpften (eher risikobereiten?) Personen, was zur (falschen) Annahme einer Schutzwirkung der Impfung führen könnte. Daher erfolgte eine weitere Analyse der Daten von 96.235 16- bis 23-Jährigen in New York City und Philadelphia zwischen 2016 und 2018, diesmal aber bezüglich der Gonorrhoe-VE durch die Impfung mit dem zweiten auch in Deutschland verfügbaren MenB-Impfstoff, der als Impfantigen nur fHbP beinhaltet (MenB-fHbP, Trumenba®).⁹ Hier zeigte sich kein Schutz vor Gonorrhoe, woraus die

Impfstoffe gegen Meningokokken

Es gibt insgesamt zwölf verschiedene Untergruppen (Serogruppen) von Meningokokken. Für Meningokokken-Erkrankungen sind zumeist fünf Untergruppen verantwortlich: A, B, C, W135 und Y. Für diese stehen in Deutschland drei Gruppen von Konjugat-Impfstoffen zur Verfügung:

- **Serogruppe C:** **Menjugate® 10 µg, NeisVac-C®**
- **Serogruppen A, C, W135 und Y:** **Nimenrix®, Menveo®, MenQuadfi®**
- **Serogruppe B:** **Bexsero®, Trumenba®**

Die Impfung gegen Meningokokken C (MenC) empfiehlt die STIKO für alle Kinder ab 12 Monaten. Impfungen gegen MenB sind weiter nicht als Standardimpfung empfohlen, obwohl in Deutschland >50% der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch MenB verursacht werden. Für Risikopersonen, z.B. PatientInnen mit Immundefizienz, empfiehlt die STIKO die Impfung gegen MenB und MenACWY.

Autoren auch schließen, dass der Healthy vaccinee bias den beobachteten Schutzeffekt von 4CMenB in den Beobachtungsstudien^{1,2,5-8} nicht erklärt.

PROSPEKTIVE DATEN

Aktuell sind mehrere Studien aktiv bzw. geplant: Die australische open-label MenGO Studie¹⁰, die seit 2021 in Australien laufende doppelblind-randomisierte Phase-III GoGoVax-Studie (NCT04415424), eine seit 2023 in Hong Kong laufende doppelblind-randomisierte Phase-III-Studie (NCT05766904) und sogar eine Studie zu experimentellen urethralen Gonokokken-Infektionen (NCT05294588). Bis die Ergebnisse dieser Untersuchungen verfügbar sind, bleibt die belastbarste Evidenz zur 4CMenB-VE gegen Gonorrhoe die erste prospektive gematchte Kohortenstudie, die zwischen 2016 und 2020 bei Teenagern und jungen Erwachsenen in Südkalifornien durchgeführt wurde.¹¹ Hier wurden 6.641 mit 4CMenB-Geimpften 1:4 mit 26.471 MenACWY-Geimpften gematcht und bezüglich inzidenter

Gonorrhoe beobachtet. Als Negativkontrollen dienten Personen mit Chlamydien-Monoinfektion. Die Inzidenzraten für Gonorrhoe lagen für 4CMenB-Geimpfte bei 2,0/1.000 Personenjahre, für ACWY-Geimpfte bei 5,2/1.000 Personenjahre. In der adjustierten Analyse ergab sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,54 (95% CI 0,34-0,86) für 4CMenB-Geimpfte bzgl. Gonorrhoe. Bei Chlamydieninfektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,98, 95% CI 0,82-1,17).

Auch im Hochrisiko-Kontext einer HIV-PrEP bei MSM konnte die noch nicht final publizierte randomisierte DOXYVAC-Studie aus Frankreich den protektiven Effekt von 4CMenB bzgl. einer ersten Episode von Gonorrhoe bestätigen¹²: das adjustierte HR lag für Geimpfte bei 0,49 (95% CI 0,27-0,88), bzgl. der kumulativen Inzidenz ergab der Vergleich von 36 4CMenB-geimpften mit 54 ungeimpften MSM ein adjustiertes incidence rate ratio von 0,66 (das mit einem 95% CI von 0,43-1,00, p=0,052 die statistische Signifikanz nur denkbar knapp verfehlte).

PERSPEKTIVE:

GONOKOKKEN-IMPfstOFF

Die mathematische Modellierung für den Einfluss eines nationalen Impfprogramms mit 4CMenB für 14-Jährige in England unter Annahme einer VE von 31% ergibt das Potential von bis zu 50.000 bzw. 849.000 verhinderten Gonokokken-Erkrankungen über 10 bzw. 70 Jahre, was 25% aller über 70 Jahre heterosexuell übertragenen Infektionen entspricht.¹³ Dieser Effekt ließe sich durch Nachhol- und Auffrisch-Dosen sogar noch verstärken. Dem gegenüber steht auf individueller Ebene ein eher unbefriedigender Impfschutz durch 4CMenB. Daher besteht weiter der Bedarf für die Entwicklung eines spezifischen Gonokokken-Vakzinkandidaten.

Aktuell wird ein solches Vakzin (NgG) in einer randomisierten, verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase I/II Studie an ca. 750 gesunden 18- bis 50-Jährigen in den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Brasilien, den Philippinen und Südafrika als Proof-of-Concept untersucht. Das Studienende ist 2025 geplant (NCT05630859). Dieser Vakzinkandidat hat kürzlich die Fast Track Designation der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA erhalten.¹⁴ Die bessere Effektivität eines spezifischen Gonokokken-Impfstoffs hätte durch die Senkung der Krankheitslast unter anderem einen relevanten Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch und damit auch auf die Entwicklung der ohnehin bereits hochproblematischen Resistenzsituation bei Gonokokken-Infektionen.

FAZIT

Auch wenn die individuelle Schutzwirkung gegen Gonorrhoe durch die 4CMenB-Impfung mit ca. 30 bis

(>?) 40% eher moderat ausfällt, sollte sie derzeit in die individuelle Nutzenabwägung für die Meningokokken-Impfung miteinbezogen werden. Für den Schutz vor Gonorrhoe spielt die spezifische Wahl des MenB-Impfstoffs tatsächlich eine Rolle, da er nur für den 4CMenB- (Bexsero®), aber nicht den MenB-fHbp-Impfstoff (Trumenba®) gezeigt wurde.

Im Fall von Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, besteht aufgrund des erhöhten Risikos für invasive Meningokokken-Erkrankungen eine medizinische Indikation (Indikationskategorie „I“ gem. STIKO¹⁵, so dass die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für die beiden 4CMenB-Dosen im Mindestabstand von 1 Monat genauso übernehmen wie für die Einzeldosis eines MenACWY-Impfstoffs. Eine konkrete Handlungsanweisung bzgl. weiterer Boosterdosen existiert derzeit nicht¹⁶, in Analogie zu MenACWY kann aber gegebenenfalls bei ausgeprägter Immundefizienz (z.B. CD4 <200/μl) eine weitere Dosis nach 5 Jahren erwogen werden.

*PD Dr. med. Ulrich Seybold, MSc
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Zentrum für Klinische Infektiologie
am LMU Klinikum München – KLIK
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
E-Mail: useybold@med.lmu.de*

Abkürzungen

- VE** – Vakzineffektivität
- 4CMenB** – 4-Komponenten MenB-Impfstoff (Bexsero®)
- OMV** – Outer Membrane Vesicle
- MenACWY** – Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y und B

¹ Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet* 2017;390:1603-1610. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31449-6

² Paynter J, Goodyear-Smith F, Morgan J, Saxton P, Black S and Petousis-Harris H. Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine in Preventing Hospitalization from Gonorrhoea in New Zealand: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines* (Basel) 2019;7 DOI: 10.3390/vaccines7010005

³ Semchenko EA, Tan A, Borrow R and Seib KL. The

serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2018;10.1093/cid/ciy1061

⁴ La Fauci V, Lo Giudice D, Squeri R and Genovese C. Insight into Prevention of *Neisseria Gonorrhoeae*: A Short Review. *Vaccines* (Basel) 2022;10 DOI: 10.3390/vaccines10111949

⁵ Wang B, Giles L, Andraweera P, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1011-1020. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00754-4

⁶ Wang B, Giles L, Andraweera P, et al. 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. *J Infect* 2023 DOI: 10.1016/j.jinf.2023.05.021

⁷ Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1021-1029. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00812-4

⁸ Raccagni AR, Galli L, Spagnuolo V, et al. Meningococcus B Vaccination Effectiveness Against *Neisseria gonorrhoeae* Infection in People Living With HIV: A Case-Control Study. *Sex Transm Dis* 2023;50:247-251. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001771

⁹ Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, et al. Healthy Vaccinee Bias and MenB-FHbp Vaccine Effectiveness Against Gonorrhoea. *Sex Transm Dis* 2023;50:e8-e10. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001793

¹⁰ Thng C, Semchenko EA, Hughes I, O'Sullivan M and Seib KL. An open-label randomised controlled trial evaluating the efficacy of a meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine on *Neisseria gonorrhoeae* infection in gay and bisexual men: the MenGO study protocol. *BMC Public Health* 2023;23:607. DOI: 10.1186/s12889-023-15516-y

¹¹ Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, et al. Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California. *Clin Infect Dis* 2023;76:e1341-e1349. DOI: 10.1093/cid/ciac436

¹² Molina JM. ANRS 174 DOXYVAC: An Open-Label Randomized Trial to Prevent STIs in MSM on PrEP. Oral Abstract OA-3, 30th CROI, Seattle, 19.-22. Februar 2023; verfügbar unter <https://www.croi-webcasts.org/p/2023croi/croi/119>

¹³ Looker KJ, Booton R, Begum N, et al. The potential public health impact of adolescent 4CMenB vaccination on *Neisseria gonorrhoeae* infection in England: a modelling study. *BMC Public Health* 2023;23:1. DOI: 10.1186/s12889-022-14670-z

¹⁴ GSK. GSK receives US FDA Fast Track designation for investigational vaccine against gonorrhoea. Pressemitteilung vom 27. Juni 2023; verfügbar unter https://www.gsk.com/media/10353/s-ear_fda-ftd-gono_230623_final-1.pdf

¹⁵ Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2023. *Epid Bull* 2023;4:3-68. 10.25646/10829

¹⁶ Ehl S, Bogdan C, Niehues T, et al. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2018;61:1034-1051.