



# Epidemiologisches Bulletin

16. August 2010 / Nr. 32

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI)

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 67. Sitzung am 18. und 19. Mai 2010 und auf ihrer 68. Sitzung am 6. Juli 2010 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Fachkreise Änderungen bzw. Erweiterungen der Impfempfehlungen gegen Influenza, Masern, Röteln, Cholera und Tollwut beschlossen (s. *Epid. Bull.* 30/2010). Weiterhin wurde die Impfempfehlung gegen Meningokokken modifiziert. In dieser Ausgabe (32/2010) folgen nach den Begründungen zu Influenza, Cholera und Tollwut (s. *Epid. Bull.* 31/2010) die Begründungen zu Masern, Röteln und Meningokokken.

### Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Masern

#### Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt eine **Erweiterung der Standardimpfung** gegen Masern auf jüngere Erwachsene. Zusätzlich zur zweimaligen Impfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr empfiehlt die STIKO allen nach 1970 geborenen Personen  $\geq 18$  Jahre eine einmalige Impfung gegen Masern, wenn sie bisher nicht gegen Masern geimpft sind, nur einmal in der Kindheit geimpft wurden oder der Impfstatus gegen Masern unklar ist. Zur Impfung soll vorzugsweise ein Kombinationsimpfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln (MMR) verwendet werden.

Die STIKO empfiehlt darüber hinaus allen ungeimpften bzw. in der Kindheit nur einmalig geimpften nach 1970 geborenen Personen oder nach 1970 geborenen Personen mit unklarem Impfstatus, die im **Gesundheitsdienst oder in Gemeinschaftseinrichtungen** tätig sind und/oder Immundefiziente betreuen, die einmalige Impfung, vorzugsweise mit einem MMR-Kombinationsimpfstoff. Zudem hat die STIKO die **Empfehlungen zur Masern-Postexpositionsprophylaxe** ergänzt und Empfehlungen im Rahmen eines Ausbruches von Masern verabschiedet: Nach Kontakt zu einem Masernkranken empfiehlt die STIKO allen Ungeimpften ab dem Alter von 9 Monaten bzw. in der Kindheit nur einmal geimpften oder Personen mit unklarem Impfstatus die einmalige Impfung vorzugsweise mit einem MMR-Kombinationsimpfstoff, möglichst innerhalb von 3 Tagen nach Exposition.

Im Rahmen eines **Masernausbruchs** empfiehlt die STIKO allen nach 1970 geborenen ungeimpften bzw. in der Kindheit nur einmal geimpften bzw. Personen mit unklarem Impfstatus die einmalige Impfung, vorzugsweise mit einem MMR-Impfstoff.

#### Ziele der aktualisierten Impfempfehlung

Ziele der aktualisierten Impfempfehlung sind die Verhinderung von Masernfällen und Sekundärinfektionen sowie die Verhinderung von Masernausbrüchen in der Gesamtbevölkerung. Damit verbunden ist die Vermeidung von Komplikationen und Todesfällen durch Masern in Deutschland.

Die aktualisierten Empfehlungen werden dazu beitragen, dass auch Deutschland die gemeinsam getragene europäische Zielsetzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erreichen kann, die Masern wie auch die Röteln in Europa zu eliminieren (s. unten).<sup>1,2</sup>

Diese Woche

32/2010

#### Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Begründungen zu den aktualisierten Empfehlungen vom Juli 2010

- ▶ Impfung gegen Masern
- ▶ Impfung gegen Röteln
- ▶ Impfung gegen Meningokokken



## Begründung

### Methodik

Die Erarbeitung der Datengrundlage für die Diskussion des zugrunde liegenden Beschlussentwurfes erfolgte durch Mitarbeiter der STIKO-Geschäftsstelle, des Fachgebietes Impfprävention sowie des Nationalen Referenzzentrums für Masern, Mumps und Röteln am Robert Koch-Institut (RKI). In die Analyse gingen deutschlandbezogene Daten ein, die im Rahmen der Meldepflicht von Masern nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) an das RKI übermittelt wurden, vorläufige Daten aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) am RKI sowie Erkenntnisse nationaler und internationaler Veröffentlichungen. So wurden Literaturrecherchen zu den Themen „Seroprävalenz von Masern“, „Modellierung des 2-Dosen-Schemas“, „Masern in der Schwangerschaft“, „Immunogenität und klinische Wirksamkeit der Impfung bei Erwachsenen“ sowie zur „Elimination von Masern in Europa und weltweit“ unter Durchsichtung der Datenbanken der *Cochrane Library*, *Embase* und *Medline* anhand verschiedener Suchstrategien in DIMDI und Scopus durchgeführt sowie per Handsuche weitere Artikel identifiziert. Die Diskussion der Empfehlung erfolgte mit Datenstand vom 17.02.2010.

### Erreger

Der Erreger der Masern, das Morbillivirus, gehört zu den Paramyxoviren. Es besitzt eine Virushülle, die unter anderem das Glykoprotein H (Hämagglutinin) und ein Fusionsprotein (F) enthält. Die von einer Impfung induzierten Antikörper richten sich gegen das H-Protein. Sequenzierungen des Genoms haben bisher 23 verschiedene Genotypen differenziert, die in 8 Gruppen (A–H) unterteilt werden. Eine internationale Gen-Datenbank, in die Referenzlabore aus aller Welt die ermittelten Masernvirus-Genotypen eintragen, ermöglicht eine weltweite Nachvollziehbarkeit von Infektionsketten. Der Mensch bildet das alleinige Reservoir für Masernviren, eine weltweite Eradikation des Erregers durch Impfungen ist also theoretisch möglich.

### Krankheitsausprägung und mögliche Komplikationen

Die Masern gehören zu den ansteckendsten Infektionskrankheiten des Menschen mit vergleichsweise hohen Raten an Komplikationen und Folgeerkrankungen. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 10–14 Tage (Spannweite: 7–21 Tage). Fast alle Infektionen verlaufen klinisch manifest. Die Viren werden durch Tröpfchen beim Sprechen, Husten oder Niesen übertragen. Eine Ansteckung kann etwa 5 Tage vor Auftreten des Hautausschlages und bis etwa 4 Tage danach erfolgen. Die Erkrankung geht zunächst mit Fieber einher, das zusammen mit Schnupfen, Husten oder einer Bindehautentzündung auftreten kann. Nach einigen Tagen entwickeln die Patienten einen typischen Hautausschlag mit bräunlich-rosafarbenen Flecken und weißen Flecken auf der Mundschleimhaut (Kopliksche Flecken). Nach einer Infektion wird eine lebenslange Immunität angenommen.<sup>3</sup> Diesbezügliche Daten beziehen sich auf Zeiten, als eine rezidivierende natürliche Boosterung angenommen werden konnte.

Maserninfektionen können mit Komplikationen einhergehen, deren Häufigkeit u. a. mit dem Alter der Patienten variiert. Häufige Komplikationen einer Maserninfektion sind Mittelohrentzündungen (5–15 %) und Lungenentzündungen (1–10 %), seltener Durchfälle. In einem von 1.000 bis 5.000 Fällen tritt im weiteren Verlauf der Infektion eine Gehirnentzündung (Enzephalitis) auf. Eine seltene, tödlich verlaufende Spätfolge einer Masernerkrankung ist die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE). Diese wird in einem von 10.000 bis 100.000 Fällen beobachtet. Vermutete Zusammenhänge zwischen einer Infektion mit dem Masernvirus oder der Impfung gegen Masern mit entzündlichen Darmerkrankungen oder Autismus

konnten in epidemiologischen Studien nicht bestätigt werden.<sup>4–8</sup> Insgesamt sterben etwa 1 bis 3/1.000 Erkrankte an den Masern.<sup>3,9–12</sup>

Das Risiko schwerwiegender Komplikationen ist bei Kindern unter 5 Jahren und Erwachsenen über 20 Jahren erhöht.<sup>3,10,13–15</sup> Nach den IfSG-Melddaten liegt in Deutschland die Hospitalisierungsrate aufgrund von Masern bei Säuglingen bei ca. 20 % der übermittelten Fälle im Alter < 1 Jahr. Sie geht in den Kinderaltersgruppen < 10 Jahre zurück (< 5 %), steigt bei Jugendlichen wieder leicht an (bis zu 10 %) und liegt im Erwachsenenalter (20 Jahre und älter) wieder über 20 % der übermittelten Fälle.

Im Verlauf eines ausgedehnten Masernausbruchs im Jahr 2006 wurden aus Nordrhein-Westfalen 1.749 Fälle übermittelt. Von 499 Patienten aus Duisburg, die interviewt werden konnten, erlitten 19 % eine Mittelohr- und 7 % eine Lungenentzündung. Drei Patienten (0,6 %) entwickelten eine Enzephalitis, zwei von ihnen starben (im Alter von 2 Monaten bzw. 2 Jahren). Eine 19-jährige Patientin überlebte die Enzephalitis. Komplikationen traten in diesem Ausbruch umso häufiger auf, je jünger die Patienten waren.<sup>16</sup> Von allen 2.307 aus dem Jahr 2006 übermittelten Fällen entwickelten sieben Patienten eine akute Enzephalitis und ein Patient eine Meningitis.<sup>17</sup>

Daten zu Maserninfektionen während der Schwangerschaft liegen für Deutschland kaum vor. Erkenntnisse aus wenigen kontrollierten Studien im Rahmen von Untersuchungen bei Masernausbrüchen deuten darauf hin, dass schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko haben, Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft zu erleiden. So wurde ein etwa dreifach erhöhtes Risiko festgestellt, im Rahmen der Infektion eine Pneumonie zu entwickeln. Ein erhöhtes Risiko für eine Enzephalitis von Schwangeren ist nicht bekannt. Es wurden jedoch vermehrt vorzeitige Wehen, Frühgeburten und Spontanaborte, wahrscheinlich aufgrund von Dysfunktionen der Plazenta im Zusammenhang mit einer Maserninfektion, beobachtet. Zudem könnte ein höheres Risiko für Schwangere vorliegen, an einer Maserninfektion zu sterben. Eine Maserninfektion am Ende des 3. Trimenons kann beim Kind zu neonatalen Masern mit Auftreten der Symptome bis zum 12. Lebenstag führen. Ein Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Infektion und kongenitalen Missbildungen konnte nicht nachgewiesen werden.<sup>18–25</sup>

### Epidemiologie in Deutschland

Daten zur Masernepidemiologie liegen für die Bundesrepublik erst seit Einführung der Meldepflicht nach IfSG im Jahr 2001 (Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod) vor. Die Zahl der jährlich übermittelten Erkrankungsfälle lag zunächst bei 6.037 Fällen im Jahr 2001 (Inzidenz: 7,36 Erkr./100.000 Einw.) und ging 2004 auf einen historischen Tiefstwert von 122 Fällen (Inzidenz: 0,15 Fälle/100.000 Einw.) zurück.

Seit Erreichen dieses Tiefstwertes wurden trotz steigender Impfquoten unter Kindern und Jugendlichen jedes Jahr mehrere Hundert neue Fälle übermittelt, ohne jedoch die Zahlen zum Zeitpunkt der Einführung des IfSG wieder zu erreichen. Im Jahr 2006 lag die Inzidenz bei 2,8 Erkrankungen/100.000 Einwohner und damit deutlich höher als

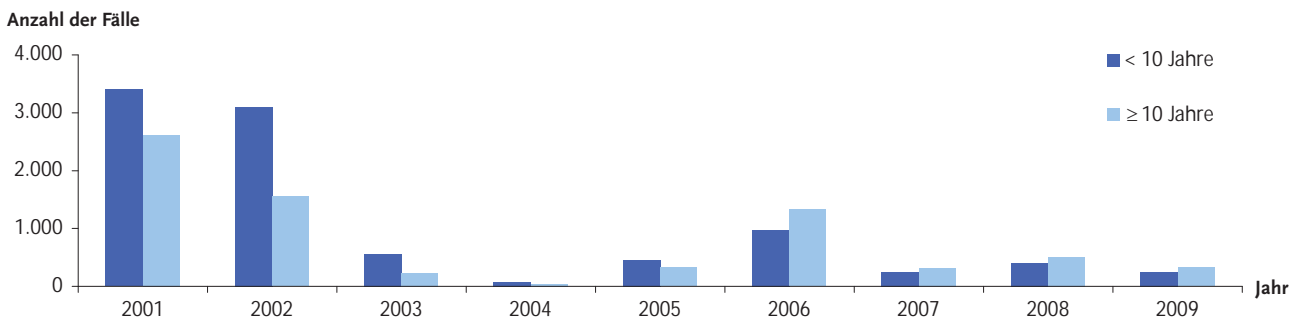


Abb. 1: Nach IfSG an das RKI übermittelte Masernfälle in Deutschland von 2001 bis 2009 nach Altersgruppen

von der WHO als Eliminationsziel ( $< 0,1$  Erkr./100.000 Einw.) vorgegeben.<sup>16,26</sup> Der erneute Anstieg der Fallzahlen ist auf Ausbrüche mit zum Teil lang anhaltenden Infektionsketten zurückzuführen, die sich seit 2005 in verschiedenen (ausschließlich alten) Bundesländern ereignet haben (z. B. in Hessen, Bayern, Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg, erneut in Bayern und in Hamburg). Ein Großteil der im Rahmen von Ausbrüchen gemeldeten Masernfälle war ungeimpft (80 bis 98%). Die Masernsituation in Deutschland ist damit durch immer wieder auftretende, regional und zeitlich begrenzte Ausbrüche geprägt.

Seit 2006 ist eine Verschiebung des proportionalen Anteils der Altersgruppen der betroffenen Fälle zu beobachten. Während zwischen 2001 und 2005 der Anteil an Kindern  $< 10$  Jahre mit 61% größer war als der der  $\geq 10$ -Jährigen (39%), kehrte sich die Altersverteilung seit 2006 um. Von 2006 bis 2009 waren 57% der gemeldeten Fälle  $\geq 10$  Jahre und 43%  $< 10$  Jahre (RKI-Melddaten nach IfSG, s. Abb. 1).

Seit 2004 liegt der Anteil der  $\geq 20$ -Jährigen an allen übermittelten Masernfällen zwischen 17 und 24%, im Jahr 2009 waren 31% aller gemeldeten Fälle (180 von 574)  $\geq 20$  Jahre alt, zwischen 2001 und 2003 waren es lediglich 8 bis 13% der übermittelten Fälle (s. Abb. 2).

Der Anteil der betroffenen Kinder  $< 1$  Jahr schwankte 2001–2009 zwischen 2% und 11%. Die altersspezifischen Inzidenzen der Kinder  $< 1$  Jahr waren in jedem Jahr deutlich höher als die Gesamtinzidenz (s. Tab. 1, S. 318). Die hohe Inzidenz bei Kindern  $< 1$  Jahr kann auf eine verkürzte oder sogar fehlende Leihimmunität der Kinder zurückgeführt werden. Gründe hierfür sind steigende Impfquoten der Mütter, die zu niedrigeren Antikörperspiegeln der Neugeborenen führen als nach natürlicher Infektion, der seltenere Kontakt der Mütter mit dem Wildvirus und somit fehlende natürliche Boostereffekte oder eine gänzlich fehlende Immunität der Mütter (ungeimpft und kein Kontakt mit Wild-

virus).<sup>27–38</sup> Der Masernantikörperstatus der Mutter und die Dauer der Schwangerschaft zeigten in einer Untersuchung am RKI von 2005/06 bei 344 Entbindenden einen hochsignifikanten Einfluss auf die Leihimmunität des Neugeborenen.<sup>27</sup>

Bei einem Vergleich der altersspezifischen Maserninzidenzen von 2003 bis 2009 wird deutlich, dass die höchste altersspezifische Inzidenz weiterhin in den Altersgruppen der 0- bis 9-jährigen und danach bei den 10- bis 19-jährigen zu finden ist (s. Abb. 3, S. 318). In der Altersgruppe der 0- bis 9-jährigen wird im Vergleich des Medians der Inzidenzen von 2003 bis 2005 mit dem Median von 2007 bis 2009 ein Rückgang der Maserninzidenz deutlich. Das Jahr 2006 wurde wegen des großen Ausbruchs in Nordrhein-Westfalen mit 1.749 Fällen (bei insgesamt für Deutschland 2.307 gemeldeten Fällen) extra dargestellt. Bei den 10- bis 19-jährigen ist der Median der Inzidenz 2007 bis 2009 im Vergleich zum Median 2003 bis 2005 dagegen leicht angestiegen. Ein Anstieg ist ebenfalls in den Altersgruppen 20 bis 29 Jahre sowie 30 bis 39 Jahre zu beobachten, in den Altersgruppen  $> 40$  Jahre gab es dagegen keine Veränderung (an das RKI übermittelte Masernfälle nach IfSG). Auch wenn das Inzidenzniveau in den älteren Altersgruppen mit  $< 1/100.000$  Einwohner insgesamt niedrig ist, liegt es jedoch immer noch bis zu 9-mal höher als das von der WHO definierte Niveau für das Erreichen einer Elimination von Masern.

Betrachtet man die Verteilung der Altersgruppen der übermittelten Fälle, die im Rahmen von Ausbrüchen von 2006 bis 2009 beschrieben wurden, so fällt auch hier eine Zunahme von Fällen in den Altersgruppen zwischen 20 und 39 Jahren auf. So waren bei einem Hamburger Ausbruch im Jahr 2009 mit insgesamt 216 Fällen sowohl der Indexfall wie auch die ersten 5 Kontakte zwischen 20 und 35 Jahre alt. Insgesamt waren 34,7% der übermittelten Fälle über 20 Jahre alt. Personen über 40 Jahre waren in der Regel kaum betroffen. Ähnlich stellte sich die Verteilung

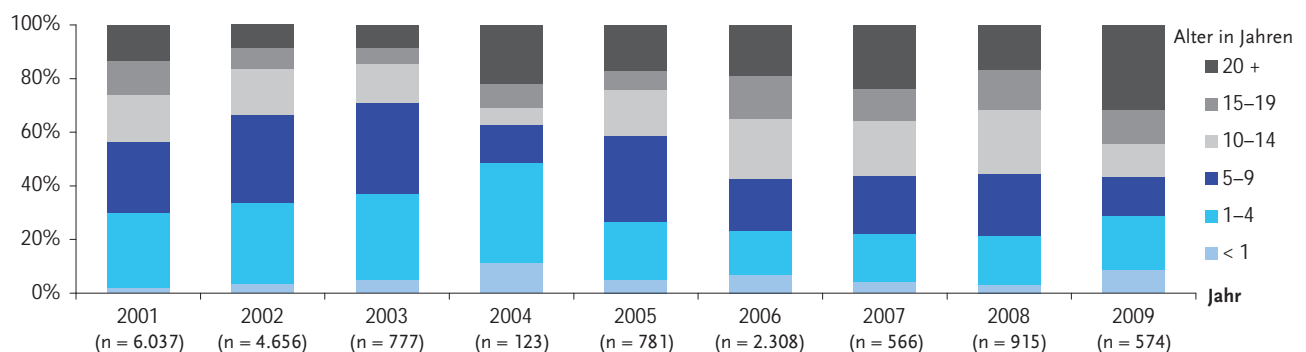


Abb. 2: Anteile nach IfSG an das RKI übermittelter Masernfälle in Deutschland von 2001 bis 2009 nach Altersgruppen

Jahr	Masernfälle (insgesamt) pro 100.000 Einw.	Fälle bei Kindern < 1 Jahr pro 100.000 Einw. < 1 Jahr
2001	7,3	15,7
2002	5,7	22,8
2003	0,9	5,7
2004	0,1	2,1
2005	1,0	5,6
2006	2,8	22,8
2007	0,7	3,5
2008	1,1	4,1
2009	0,7	7,3

Tab. 1: Gesamtinzidenzen sowie altersspezifische Inzidenzen für Masern bei den unter 1-Jährigen von 2001 bis 2009 (Stichtag: 03.02.2010, an das RKI übermittelte Masernfälle nach IfSG)

der Altersgruppen in Nordrhein-Westfalen (2006) und in Bayern (2007) dar<sup>16,39</sup> (an das RKI übermittelte Masernfälle nach IfSG, Daten der AG Infektionsschutz der AOLG).

**Seroprävalenzuntersuchungen aus den Jahren 1995/96 und 1998 (Daten des ersten gesamtdeutschen Bundesgesundheits surveys) zeigen, dass bei den Geburtsjahrgängen vor 1970 ein Immunitätsniveau von mindestens 95% in allen Bundesländern erreicht wird.**<sup>48</sup> Eine Untersuchung aus den Jahren 2005/06 zur Einschätzung der Leihimmunität von 344 Müttern zwischen 15 und 48 Jahren (120 aus den neuen, 209 aus den alten Bundesländern, 15 aus dem Ausland) ergab bei 96,2% (331 von 344) der untersuchten Frauen ein seropositives Ergebnis im *Enzym Immuno Assay* (EIA) oder im *Plaque-Neutralisationstest* (PNT). Dabei wiesen die Frauen mit steigendem Alter und aus den alten Bundesländern signifikant höhere Antikörperwerte auf.<sup>27</sup> Bei einer Untersuchung der Seroprävalenz von Masern bei Medizinstudenten im 1. Semester an der Universität Frankfurt/Main (Alter 20–45 Jahre) im Jahr 2005 wiesen 83,9% der Probanden eine ausreichende Immunität gegen Masern auf.<sup>40</sup>

Eine wichtige Datenquelle zur Einschätzung der Impfquoten der Bevölkerung stellen die Schuleingangsuntersuchungen dar, die nach IfSG jährlich durchgeführt werden. Diese geben Aufschluss über repräsentative Impfdaten von 4- bis 7-jährigen Kindern mit vorliegendem Impfausweis aus allen Bundesländern. Im Jahr 2008 hatten 95,9% der einzuschulenden Kinder mit vorgelegtem Impfausweis eine 1. Masernimpfung und 91,3% (alte Bundesländer 88,5%, neue Bundesländer 92,1%) eine 2. Masernimpfung erhalten. Im Jahr 2002 waren im Vergleich dazu nur 33,1% der einzuschulenden Kinder zweimal gegen Masern geimpft.

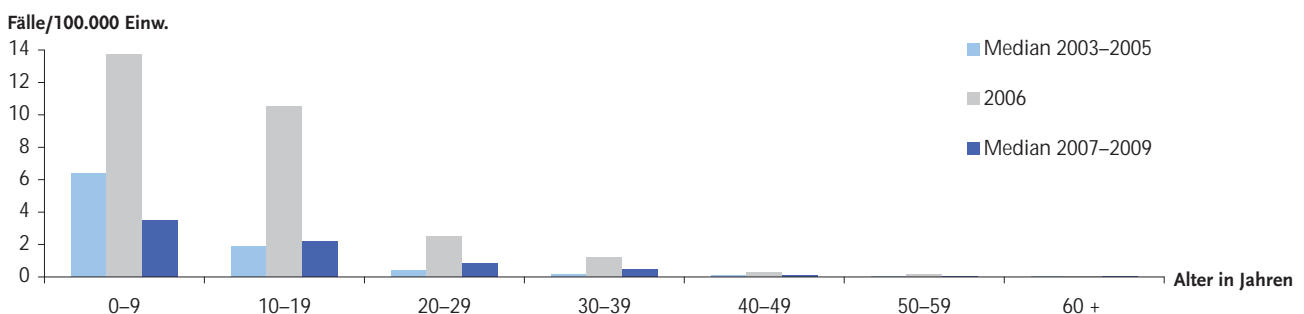


Abb. 3: Inzidenz nach IfSG an das RKI übermittelter Masernfälle in Deutschland von 2001 bis 2009 nach Altersgruppen

Über erfolgte Nachimpfungen, die bis zum 18. Lebensjahr von der STIKO empfohlen werden, liegen allerdings keine Daten vor.<sup>41</sup> Diese Werte stellen jedoch Maximalgrößen dar, die wahren Werte werden etwas niedriger liegen, da Kinder mit Impfdokumenten in der Regel besser geimpft wurden als Kinder ohne vorliegende Impfausweise. Diese Überschätzung könnte bis zu 8% betragen.<sup>42</sup>

In einer Duisburger Schule wurden 2006 1.098 Schüler zwischen 10 und 21 Jahre nach ihrem Impfstatus befragt. Dieser lag für die 1. Impfung bei etwa 95% und für die 2. Impfung bei 70%. Die Impfquoten waren bei den jüngeren Schülern höher als bei den älteren.<sup>42</sup>

Weitere Daten zu Impfquoten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland wurden im Rahmen des repräsentativen Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des RKI ermittelt. Dabei wurde der Impfstatus von 16.460 Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2003 bis 2006 untersucht. Aus den Daten konnte geschlossen werden, dass Kinder nicht in dem von der STIKO empfohlenen Zeitraum, sondern z. T. sehr viel später besonders die 2. Impfung gegen Masern erhalten. Mit 7 bis 10 Jahren wiesen 94,6% der Kinder eine 1. Masernimpfung und 78% eine 2. Masernimpfung auf. Die Impfquoten gegen Masern waren bei den älteren Kindern wieder etwas niedriger und lagen bei den 11- bis 13-Jährigen bei 93,8% und 75,6% sowie bei den 14- bis 17-Jährigen bei 94% und 77,5%. Insgesamt lag die Impfquote für die 2- bis 17-Jährigen für die 1. Impfung bei 93,6% und für die 2. Impfung bei 74,2%.<sup>43</sup>

Die Quoten für zweimalige Impfungen gegen Röteln lagen für die Altersgruppen ab 10 Jahre noch deutlich unter denjenigen gegen Masern (11–13 Jahre: 89,7% und 66,6%; 14–17 Jahre: 86,8% und 59,2%).<sup>43</sup>

#### Zusammenfassende Beurteilung der epidemiologischen Lage

Die beobachteten Altersverteilungen und die altersspezifischen Inzidenzen sprechen dafür, dass die Immunitätslücken zunehmend bei Personen über 15 Jahre, und hier insbesondere auch noch bei jungen Erwachsenen (20–39 Jahre) zu finden sind. Auch in der Altersgruppe der unter Einjährigen wurde anhand der gemeldeten Masernfälle eine hohe Inzidenz errechnet. Untersuchungen haben gezeigt, dass gerade in diesen Altersgruppen die Komplikationsrate bei Maserninfektionen am höchsten ist. In allen Altersgruppen bis zum 39. Lebensjahr konnte die vom WHO-Regionalbüro Europa geforderte Inzidenz von höchstens 1 Erkrankung pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr nicht erreicht werden.

### Ziel der WHO: Elimination der Masern

Die Elimination der Röteln und Masern durch Impfprogramme ist in 53 Mitgliedsstaaten der Europäischen Region ein erklärtes Ziel des WHO-Regionalkomitees für Europa. Wiederholt wurden die Mitgliedsstaaten aufgefordert, dieses Ziel konsequent zu verfolgen und umzusetzen.<sup>1,2,9,44</sup>

Die Masern gelten als eliminiert, wenn eine fortlaufende Mensch-zu-Mensch-Übertragung nicht mehr stattfinden kann und eingeschleppte Infektionen keine weiteren Infektionsketten nach sich ziehen.<sup>45,46</sup> Modellierungen und Erkenntnisse aus Ausbruchsuntersuchungen und Daten der Surveillance zufolge ist eine Elimination möglich, wenn mindestens 95 % der Bevölkerung vor einer Infektion geschützt sind und die Viruszirkulation gestoppt wird.<sup>47</sup> Die Elimination wird anhand von mehreren von der WHO definierten Indikatoren zertifiziert, deren Erreichen sich auch Deutschland bis 2010 zum Ziel gesetzt hat.<sup>2,26,44,48</sup>

1. Die Inzidenz der Masern wie auch der Röteln ist durch entsprechende Impfprogramme auf 1 Fall pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr zu senken.
2. Erreichung und Aufrechterhaltung einer Impfquote von mindestens 95 % mit zwei Masernimpfungen
3. Laborgestützte Überwachung von Erkrankungen mit einem Anteil von laborbestätigten Fällen bei den gemeldeten Masernfällen von mindestens 80 %, da bei sinkender Inzidenz die Spezifität einer rein klinischen Diagnose deutlich abnimmt

Diese Indikatoren sollen durch die Entwicklung und Aufrechterhaltung eines nationalen Impfprogramms in Kombination mit ergänzenden Impfmaßnahmen, konsequenten Ausbruchsuntersuchungen und einer gut entwickelten Surveillance erreicht werden. In ihrem aktuellen Masern-Positionspapier vom August 2009 betont die WHO, dass eine zweimalige Impfung aller Kinder im Rahmen von Regelimpfungen, d. h. bis Ende des 2. Lebensjahres, der Standard eines nationalen Impfprogramms sein sollte. Diese Impfungen sollten, wann immer möglich, überprüft und nachgeholt werden. Um die Elimination von Masern zu erreichen, ist eine bevölkerungsweite Immunität bei über 95 % der Bevölkerung notwendig. Der Impfstoff sollte aus diesem Grund darüber hinaus allen empfänglichen Jugendlichen und Erwachsenen gegeben werden, die einem erhöhten Risiko einer Masernexposition ausgesetzt sind (z. B. in Gebieten mit endemischer Ausbreitung, Beschäftigte im Gesundheitswesen).<sup>9</sup> Insoweit folgen die aktualisierten STIKO-Empfehlungen weitgehend denen der WHO.

Das Risiko von Ausbrüchen wird bestimmt durch die Verteilung und die Anzahl von Bevölkerungsgruppen, die empfänglich sind. Daten zu Impfquoten und Seroprävalenz sind erforderlich, um Bevölkerungsgruppen mit einer nicht ausreichenden Immunität gegen Masern identifizieren und gezielt impfen zu können.<sup>9</sup> Diese Daten werden für Deutschland aus dem Gesundheitssurvey DEGS in den nächsten Jahren vorliegen ([www.rki.de](http://www.rki.de)).

Die noch jährlich in Deutschland stattfindenden regionalen und zeitlich begrenzten Ausbrüche sprechen zurzeit dafür, dass die Zahl der Empfänglichen noch immer zu groß

ist, um in Deutschland und Europa die Masern zu eliminieren. Immer noch können sich vornehmlich aus dem Ausland importierte Masernstämme unter ungeschützten Personen in Deutschland verbreiten und teilweise lang andauernde Übertragungsketten verursachen.<sup>26</sup> Darüber hinaus sind aus Deutschland exportierte Infektionen für eingeschleppte Fälle in Ländern verantwortlich, in denen die Elimination bereits erreicht wurde (USA) oder kurz bevorstand (Bulgarien).

### Rationale der aktualisierten Impfeempfehlungen

Die vorliegenden epidemiologischen Daten zeigen weiterhin Potenzial für Ausbrüche durch zunehmende Akkumulation empfänglicher Personen insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Diese Entwicklung läuft den Bestrebungen der Maserneliminierung entgegen. Die erweiterten Impfeempfehlungen sollen die Rahmenbedingungen optimieren, damit Masernfälle und damit verbundene Komplikationen in Deutschland verhindert werden und die Maserneliminierung so schnell wie möglich erreicht werden kann. Mit einer weiteren Masernimpfung für bislang nicht oder in der Kindheit nur einmal geimpfte Erwachsene bzw. Erwachsene mit unbekanntem Masern-Impfstatus bietet sich die Chance, Immunitätslücken bei Personen ohne abgelaufene Masernvirus-Infektion bzw. bei primären Impfversagern zu schließen. Vor dem Hintergrund höherer Komplikationsraten der Erkrankung im zunehmenden Alter und bei Säuglingen, die noch nicht selbst geimpft werden können und darum auf Herdenschutz durch ihre unmittelbare Umgebung angewiesen sind, erlangt die Impfung aller potenziell Empfänglichen besondere Relevanz.

### Impfstoffe

Neben einer durchgemachten Erkrankung bietet die Impfung den einzigen Schutz gegen eine Maserninfektion. In Deutschland sind Kombinationsimpfstoffe und ein monovalenter Impfstoff gegen Masern zugelassen (Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts). Alle Produkte enthalten attenuierte Lebendviren. Die Kombinationen besitzen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der einzelnen Komponenten. Die abgeschwächten Impfviren werden in embryonalen Hühnerzellen gezüchtet. Wenige Impfstoffe enthalten Neomycin und/oder Gelatine. Die Impfstoffe sind ab dem 12. bzw. 13. Lebensmonat zugelassen.

### Wirksamkeit und Schutzdauer

Hinsichtlich der Immunogenität der in den unterschiedlichen Impfstoffen enthaltenen Virusstämme und ihrer Wirksamkeit gegen unterschiedliche Genotypen der Masernviren bestehen keine signifikanten Unterschiede.<sup>9</sup> Aus diesem Grund werden die Masernimpfstoffe in ihrer Wirksamkeit gemeinsam bewertet.

Die zur Verfügung stehenden Impfstoffe haben sich über einen langen Zeitraum in einer weltweiten Anwendung als nebenwirkungsarme und immunogene Impfstoffe bewährt. Die Impfung induziert eine humorale wie auch zelluläre Immunantwort, vergleichbar mit derjenigen nach einer natürlichen Infektion.<sup>3</sup> Allerdings sind die Antikörpertiter nach Impfung in der Regel niedriger als nach einer

Infektion mit dem Wildvirus. Über 90 % der Geimpften ab dem 2. Lebensjahr weisen nach der 1. Impfung Antikörper und ausreichende T-Zell-Antworten auf. Während IgM- und IgA-Antikörper nur vorübergehend im Körper zirkulieren, werden IgG-Antikörper noch Jahre nach der Impfung nachgewiesen.<sup>3,50,51</sup> Möglicherweise hält der Schutz lebenslang. Der Erfolg einer 2. Impfung ist abhängig von der Immunantwort nach der 1. Impfung. Personen mit einem bereits hohen Antikörperspiegel nach der 1. Impfung reagieren auf eine 2. Impfung weniger. Eine 2. Impfung führt also weniger zu einem Boostereffekt der Immunantwort der 1. Impfung, erzeugt jedoch zu einem hohen Anteil bei denjenigen eine Immunantwort, die nach einer 1. Impfung noch nicht ausreichend reagiert hatten.<sup>52–54</sup>

Zur klinischen Wirksamkeit der Impfungen gegen Masern und zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen wurden 2007 und 2008 systematische Reviews durchgeführt.<sup>55,56</sup> Ersterer basierte im Wesentlichen auf einer quasirandomisierten Studie aus dem Jahr 1968 und kam (bei insgesamt von der WHO als mäßig eingeschätzter Qualität der Evidenz der gefundenen Studien) zu dem Schluss, dass die Masernimpfungen zur Reduktion der Maserninzidenz insgesamt bei Kindern und Jugendlichen als effektiv angesehen werden können.<sup>55,57</sup> Die Autoren eines weiteren systematischen Reviews zur Effektivität und Sicherheit der Impfstoffe konnten bezüglich der Wirksamkeit keine Studien finden, die den Einschlusskriterien des Reviews genügten (prospektive oder retrospektive Studie, plazebokontrolliert oder mit keiner Intervention bei gesunden Kindern bis zum 15. Lebensjahr). Dies ist durch ethische Gesichtspunkte zu erklären, die es verbieten, randomisierte, klinisch kontrollierte Studien mit einer Impfung durchzuführen, die seit vielen Jahren genutzt und deren Wirksamkeit mit Hilfe anderer Studiendesigns untersucht worden ist. So konstatierten die Autoren, dass die Wirksamkeit von Impfungen durch die Elimination der Masern in einigen Ländern aufgrund von Impfungen in hohem Maße nachgewiesen werden konnte.<sup>56</sup> Die bei Ausbruchsuntersuchungen in Schulen und Universitäten oder bei Haushaltskontakten errechnete Wirksamkeit der 1. Dosis einer Masernimpfung betrug zwischen 92 % und 98 % und nach einer 2. Impfung bis zu 100%.<sup>42,58–61</sup> Im Rahmen eines großen Ausbruchs in der Ukraine ergab eine Fall-Kontroll-Studie eine klinische Wirksamkeit von 50 % nach einer Dosis (95% KI –557,4–98,3 %) und 93 % (95% KI 80,5–98 %) nach zwei Dosen.<sup>62</sup> Spezifische Untersuchungen zur Wirksamkeit der Impfstoffe bei Erwachsenen liegen nicht vor.

### Sicherheit der Impfstoffe

Impfstoffe gegen Masern in Kombination mit einer Mumps- und einer Röteln-Komponente (MMR-Impfstoff) werden seit der Zulassung millionenfach in Deutschland verimpft und gelten als sicher (WHO 2009). Typischerweise treten als Ausdruck einer normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff sehr häufig innerhalb von 1 bis 3 Tagen Rötungen, Schmerzen und Schwellungen an der Impfstelle auf. Gelegentlich schwellen die zugehörigen Lymphknoten an. Bei 5 bis 15 % der Geimpften werden All-

gemeinsymptome in Form von Fieber, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden, bei etwa 2 bis 9 % eine leichte Impfkrankheit mit Fieber und einem masernähnlichen Exanthem beobachtet. Selten kann es bei Säuglingen bei hohem Fieber zu einem Fieberkrampf kommen. Selten bis sehr selten treten allergische Sofortreaktionen oder ein anaphylaktischer Schock auf. Eine Enzephalitis nach Impfung wurde in Einzelfällen beschrieben.<sup>63–65</sup> Ein systematischer Review der WHO mit Auswertung der Evidenz zweier Reviews zur Sicherheit der Impfstoffe führte zu der Erkenntnis, dass der MMR-Impfstoff keine ernsthaften unerwünschten Wirkungen nach sich zieht (mäßige Qualität der Evidenz aufgrund vorliegender Beobachtungsstudien).<sup>55–57</sup> Der Impfstoff kann möglicherweise mit einer erhöhten Erregbarkeit bei Säuglingen und Kleinkindern und dem Auftreten einer benignen thrombozytopenischen Purpura, Gelenksbeschwerden und Fieberkrämpfen innerhalb von 2 Wochen und aseptischen Meningitiden, bedingt durch die Mumps-Komponente (Urabe-Stamm), assoziiert werden. Das Auftreten von M. Crohn, Colitis ulcerosa, Autismus oder einer aseptischen Meningitis aufgrund einer MMR-Impfung durch die Mumps-Komponente (Jeryl-Lynn-Stamm) wurde als unwahrscheinlich angesehen. Allerdings bezeichneten die Autoren eines Reviews das Design der 139 untersuchten Studien zur Sicherheit der Impfstoffe im Vergleich zu den festgelegten Kriterien als zumeist inadäquat (s. oben).<sup>56</sup> Vergleichbare Untersuchungen zur Sicherheit des MMR-Impfstoffes bei Erwachsenen liegen nicht vor.

Es konnte bisher kein Hinweis gefunden werden, dass das Impfvirus ausgeschieden oder auf weitere Kontaktpersonen übertragen wird. Bei einem dokumentierten Fall, der 12 Tage vorher geimpft worden war, konnten Impfviren in einem Rachenabstrich nachgewiesen werden. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung von Impfviren ist bisher nicht beschrieben worden.<sup>3</sup> Die Impfung wie auch die Infektion mit dem Wildvirus bewirkt einen suppressiven Effekt auf die zelluläre Immunabwehr. Dieser Effekt kann einige Wochen andauern, wird jedoch nach der Impfung insgesamt als harmlos eingeschätzt.<sup>9,66–69</sup>

### Bislang von der STIKO empfohlene Masern-Impfstrategien in Deutschland

In Deutschland wurde der erste Impfstoff gegen Masern 1967 zugelassen. Die Einführung einer Pflichtimpfung gegen Masern erfolgte in der DDR 1970, in der Bundesrepublik wurde eine monovalente Impfung ab 1974 empfohlen. Bis 1990 wurden in beiden Teilen Deutschlands unterschiedliche Strategien verfolgt, ab 1991 dann für Deutschland die 2-fache MMR-Standardimpfung für alle Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahre empfohlen.<sup>70</sup> Das Vorverlegen der 2. Impfdosis im Jahr 2001 soll den schätzungsweise etwa 5 % nach einmaliger Impfung noch nicht geschützten Kindern eine frühzeitige zweite Gelegenheit zum Aufbau der spezifischen Immunität verschaffen.<sup>71</sup> Zudem erfordert die hohe Infektiosität wegen des Zieles der Elimination eine frühestmögliche hohe Impfquote. Die Impfungen sollen vorzugsweise mit einem Kombinationsimpfstoff vorgenommen und fehlende Impfungen so schnell wie möglich bis zum 18. Lebensjahr nachgeholt werden. Die wiederholten Masernausbrüche waren Anlass für die STIKO, spezifische Maßnahmen der Postexpositionsprophylaxe sowie erweiterte Impfindikationen in ihren Empfehlungen<sup>71,72</sup> sowie in einer Mitteilung<sup>73</sup> zu veröffentlichen. Diese wurden auf der Homepage des RKI unter [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Impfen > Ständige Impfkommision (STIKO) > Mitteilungen > STIKO zur Masernimpfung bei Ausbruchsgeschehen (s. a. *Epid. Bull.* 29/2006) zusammengefasst.

## Literatur

- WHO: Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection in the European Region of WHO. WHO, Europe, 2002: <http://www.euro.who.int/document/e81567.pdf>
- WHO: Eliminating Measles and Rubella and Preventing Congenital Rubella Infection. WHO 2005, European Region Strategic Plan 2005–2010: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/79028/E87772.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/79028/E87772.pdf)
- Strebel PM, Papania MJ, et al.: Measles Vaccines. In: Plotkin, Orenstein, Offit (Hrsgb.): Vaccines, 5. Ausgabe 2008, Verlag Saunders Elsevier, S. 353–358
- Feeny M, Clegg A, et al.: A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997; 350: 764–766
- Davis RL, Kramarz P, et al.: Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 354–359
- Taylor B, Miller E, et al.: Measles, mumps rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324: 393–396
- Madsen KM, Hviid A, et al.: A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347(19): 1477–1482
- Campbell H, et al.: Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1334–1348
- WHO: Measles vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2009; 35(84): 349–360
- Perry RT, et al.: The Clinical Significance of Measles: A Review. *JID* 2004; 189 (Suppl 1): S4–S16
- Van Steenberghe JE, van den Hof, et al.: Measles Outbreak-Netherlands, April 1999–January 2000. *MMWR* 2000; 49: 299–303
- Koskiniemi M, Vaheri A, et al.: Effect of Measles, Mumps and Rubella Vaccination on Pattern of Encephalitis in Children. *Lancet* 1989; 1: 31–34
- Barkin RM: Measles Mortality: A Retrospective Look at the Vaccine Era. *Am J Epidemiol* 1975; 102(4): 341–349
- Engelhardt SJ, Halsey NA, et al.: Measles Mortality in the United States 1971–1975. *AJPH* 1980; 70(11): 1166–1169
- CDC Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book Course Text Book 11th Edition (May 2009). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>
- Wichmann O, Siedler A, et al.: Further efforts needed to achieve measles elimination in Germany: results of an outbreak investigation. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 108–115
- RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2006. Masern. Berlin 2007: 132–137
- Manikkavasagan G, Ramsay M: The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: A review. *J Obstet Gyn* 2009; 29(7): 572–575
- Manikkavasagan G, Ramsay M: Protecting infants against measles in England and Wales: a review. *Arch Dis Child* 2009; 94: 681–685
- Quast U, Arndt U: Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen – eine Übersicht. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: S77 S81
- Enders M, Biber M, Exler S: Masern, Mumps und Röteln in der Schwangerschaft. Mögliche Auswirkungen auf Mutter, Schwangerschaft u. Fetus. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 1393–1398
- Ornoy A, Tenenbaum A: Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reproductive Toxicology* 2006; 21: 446–457
- Chiba ME, Saito M, et al.: Measles infection in pregnancy. *J Infection* 2003; 47: 40–44
- Ali ME, Albar HM: Measles in pregnancy: Maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gyn Obstet* 1997; 59: 109–113
- Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, et al.: Measles in Pregnancy: A Descriptive Study of 58 Cases. *Obstetrics and Gynecology* 1993; 82(5): 797–801
- Mankertz A, Siedler A: Gefährdung der Masernelimination bis 2010 in Deutschland. *Public Health Forum* 2009; 17(63): 23.e1. <http://www.elsevier.de/phf>
- Walzer MC: Studie zur Leihimmunität gegenüber Masern in Relation zum Impfstatus der Mütter. Dissertation, vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité 7.2009. [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_00000006020/Dissertation\\_Leihimmunit%C3%A4t\\_Masern.pdf?hosts=local](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000006020/Dissertation_Leihimmunit%C3%A4t_Masern.pdf?hosts=local)
- Hohendahl J, Peters N, Hüttermann U, et al.: Masern- und Mumpsantikörperstatus bei Neugeborenen und ihren Müttern – Verlauf im ersten Lebensjahr. *Klinische Pädiatrie* 2006; 218(4): 213–220
- Mankertz A, Hülße Ch, Tischer A: Welche Veränderungen für den Nestschutz sind bei Kindern geimpfter Mütter zu erwarten? Untersuchungen zur Leihimmunität bei Masern, Mumps und Röteln. *Kinderärztliche Praxis* 2006; 77: 10–18
- Lindner N, Tallen-Gozani E, et al.: Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004; 22: 1509–1514
- Sauerbrei A, Groh A, Bischoff A, et al.: Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring in the eastern part of Germany. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002; 190(4): 167–172
- Oshaki M, Tsutsumi H, Takeuchi R, et al.: Reduced passive measles immunity in infants of mothers who have not seen exposed to measles outbreaks. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(1): 17–19
- Nicoara C, Zäch K, Trachsel D, et al.: Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(6): 868–871
- Brugha R, Ramsay M, Forsey T, et al.: A study of maternally derived measles antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women. *Epidemiol Infect* 1996; 117(3): 519–524
- Kacica MA, Venezia RA, Miller J, et al.: Measles antibodies in women and infants in the vaccine era. *J Med Virol* 1995; 45(2): 227–229
- Maldonado YA, Lawrence EC, DeHovitz R, et al.: Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. *Pediatrics* 1995; 96: 447–450
- Jenks PL, Caul EO, Roome AP: Maternally measles immunity in children of naturally infected and vaccinated mothers. *Epidemiol Infect* 1988; 101(2): 473–476
- Lennon JL, Black FL: Maternally derived measles immunity in era of vaccine-protected mothers. *J Pediatr* 1986; 108(5): 671–676
- Bernard H, Fischer R, Wildner M: Ongoing Measles Outbreak in Southern Bavaria, Germany. *Eurosurveillance* 2008; 13(1): pii 8002
- Wicker S, Rabenau H, et al.: Seroprevalence of vaccine preventable and blood transmissible viral infections (measles, mumps, rubella, polio, HBV, HCV and HIV) in medical students. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196(3): 145–150
- Reiter S: Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2007. *Epid Bull* 2009; 16: 143–145
- Wichmann O, Hellenbrand W, et al.: Large Measles Outbreak at a German Public Health School, 2006. *Ped Inf Dis J* 2007; 26(9): 782–786
- Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M: Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugend surveys (KIGGS). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 851–862
- WHO: Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2009. <http://www.euro.who.int/document/e93035.pdf>
- Martin R, et al.: Approaching Measles And Rubella Elimination in the European Region – Need to Sustain The Gains. *Euro Surveill* 2009; 14(50): pii=19449
- Martin R, Deshevoi S, et al.: Progress Towards Measles Elimination – European Region, 2005–2008. *MMWR Weekly* 2009; 58(6): 142–145
- Wallinga J, Lévy-Bruhl D, et al.: Estimation of measles reproduction ratios and prospects for elimination of measles by vaccination in some Western European countries. *Epidemiol Infect* 2001; 127(2): 281–295
- Gerike E, Tischer A, Santibanez S: Einschätzung der Masernsituation in Deutschland. Ergebnisse der laborgestützten Überwachung von 1990–1998. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2000; 43: 11–21
- PEI: Informationen des PEI zu Zulassungen der Masernimpfstoffe: [http://www.pei.de/cfn\\_170/nn\\_158126/DE/arzneimittel/impfstoffe/masern/masern-node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.pei.de/cfn_170/nn_158126/DE/arzneimittel/impfstoffe/masern/masern-node.html?__nnn=true)
- Dine M, Hutchins SS, et al.: Persistence of Vaccine-Induced Antibody to Measles 26–33 Years after Vaccination. *JID* 2004 189 (Suppl1): S123–130
- Davidkin I, Jokinen S, et al.: Persistence of Measles, Mumps, and Rubella Antibodies in a MMR-Vaccinated Cohort: A 20-Year Follow-up. *JID* 2008; 197: 950–956
- Watson JC, Pearson JA, et al.: An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics* 1996; 97: 613–618
- Poland GA, Jacobson RM, et al.: Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997; 277: 1156–1158
- Cote TR, Sivertson D, et al.: Evaluation of a two-dose measles, mumps, and rubella vaccination schedule in a cohort of college athletes. *Public Health Rep* 1993; 108: 431–435
- Elliman D, Sengupta N, et al: Child health. Measles, mumps, and rubella prevention. *Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Feb 2007. [http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316\\_11.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316_11.jsp)
- Demichelli V, Jefferson T, et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2005(4). Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub2
- WHO: Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der MCV-Impfstoffe nach GRADE (2007): [http://www.who.int/immunization/measles\\_grad\\_effectiveness\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/measles_grad_effectiveness_safety.pdf)
- Boven van M, Kretzschmar M, et al.: Estimation of measles vaccine efficacy and critical vaccination coverage in a highly vaccinated population. *JR Soc Interface* published online 14. April 2010: doi:10.1098/rsif.2010.0086
- Marin M, Nguyen HQ, et al.: Measles transmission and vaccine effectiveness during a large outbreak on a densely populated island: implications for vaccination policy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(3): 315–319
- Vitek CR, Aduddell M, et al.: Increased protection during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(7): 620–623
- Hersh BS, Markowitz LE, et al.: A Measles Outbreak at a College with a Pre-matriculation Immunization Requirement. *Am J Public Health* 1991; 81(3): 360–364

62. Velicko I, Müller LL, et al.: Nationwide measles epidemic in Ukraine: The Effect of low vaccine effectiveness. *Vaccine* 2008; 26: 6980–6985
63. STIKO: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen/Stand: 2007. *Epid Bull* 2007; 25: 209–232
64. LeBaron CW, Bi D, et al.: Evaluation of Potentially Common Adverse Events Associated With the First and Second Doses of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1423–1430
65. Patja A, Davidkin I, et al.: Serious adverse events after measles-mumps-rubella Vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Ped Infect Dis J* 2000; 19: 1127–1134
66. Stowe J, Andrews N, et al.: No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine* 2009; 27: 1422–1425
67. Black SB, Cherry JD, et al.: Apparent decreased risk of invasive bacterial disease after heterologous childhood immunization. *Am J Dis Child* 1991; 145(7): 746–749
68. Miller E, Andrews N, et al.: Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine. Measles, mumps, and rubella. *Arch Dis Child* 2003; 88(3): 222–223
69. Hviid A, Wohlfahrt J, et al.: Childhood vaccination and non-targeted infectious disease hospitalization. *JAMA* 2005; 294(6): 699–705
70. Tischer A, Siedler A, Santibanez S, Grüber A, Rasch G: Sind Masern in Deutschland noch ein Problem? Ergebnisse des bundesweiten laborgestützten Masernintels. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2002; 9: 1077–1086
71. STIKO: Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut: Masern: Neuerungen zur Masern-Mumps-Röteln-Impfung. *Epid Bull* 2001; 29: 219–220
72. STIKO: Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Masern: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission 2007. *Epid Bull* 2007; 31: 288–289
73. STIKO: Mitteilungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut: Masern: Zu Impfungen bei Ausbruchsgeschehen – Fragen und Antworten. *Epid Bull* 2006; 29: 230–231

## Änderung der Empfehlungen zur Impfung gegen Röteln

### Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 68. Sitzung am 6. Juli 2010 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Fachkreise eine Empfehlung zur **Änderung der Indikationsimpfung gegen Röteln** verabschiedet.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter soll der Nachweis von 2 Röteln-Impfungen erbracht werden. In der Kindheit ungeimpften Frauen im gebärfähigen Alter und Frauen mit unklarem Impfstatus wird das Nachholen von 2 Röteln-Impfungen im Abstand von mindestens 4 Wochen empfohlen, einmal geimpfte Frauen sollen eine 2. Impfung erhalten – bei entsprechender Indikation mit einem MMR-Impfstoff. Bei 2-mal geimpften Frauen im gebärfähigen Alter ist die Überprüfung des Serostatus nicht mehr erforderlich. Die **Empfehlungen zur Röteln-Postexpositionsprophylaxe** entfallen.

### Ziel der aktualisierten Impfeempfehlung

Ziel der aktualisierten Impfeempfehlung ist die Verhinderung des kongenitalen Röteln syndroms (CRS).

### Begründung

**Erreger:** Das Rötelnvirus ist ein hinsichtlich seiner Antigenität stabiles RNA-Virus, das in der Familie der *Togaviridae* dem Genus *Rubivirus* zugeordnet wird. Es existiert nur ein Serotyp. Obwohl es eine strukturelle Verwandtschaft zu den von Arthropoden übertragenden Alphaviren der Familie der *Togaviren* gibt, sind keine Kreuzreaktionen zu diesen Viren nachgewiesen. Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt für das Rötelnvirus.

**Erkrankung:** Die Erkrankung ist durch ein kleinfleckiges makulöses oder makulopapulöses Exanthem gekennzeichnet, das nach einer Inkubationszeit von 14–21 Tagen im Gesicht beginnt, sich über Körper und Extremitäten ausbreitet und nach 1–3 Tagen wieder verschwindet. Es können Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellungen, ein leichter Katarh der oberen Luftwege oder eine Konjunktivitis auftreten. Etwa 50% der Infektionen im Kindesalter verlaufen asymptomatisch. Seltene (jedoch mit zunehmendem Lebensalter der erkrankten Person häufigere) Komplikationen sind Arthritiden, Bronchitis, Otitis, Enzephalitis, Myo- und Perikarditis. Durch eine Thrombozytopenie können Purpura und Hämorrhagien entstehen.

Eine Rötelnvirus-Infektion während der Schwangerschaft kann zur Schädigung des Embryos/Fetus führen, deren Häufigkeit und Schweregrad vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft abhängen (beobachtet wurden Schäden in 90% bei Infektionen in den ersten 8 Schwangerschaftswochen, Schäden in 25% bis 35% bei Infektionen während des 2. Trimenons). Eine Rötelnvirus-Primärinfek-

tion im 1. bis 4. Schwangerschaftsmonat kann auch zum Spontanabort oder zur Frühgeburt führen. Eine Infektion des Embryos in der 4. Gestationswoche löst in der Regel das Vollbild des kongenitalen Röteln syndroms (CRS) mit Defekten an Herz (offener Ductus arteriosus), Augen (Katarakt) und Ohren (Innenohrtaubheit) aus, während z.B. durch eine Infektion in der 20. Woche eine isolierte Taubheit entstehen kann. Weitere mögliche Folgen können ein geringes Geburtsgewicht, thrombozytopenische Purpura, Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Hepatitis, Myokarditis oder Mikrozephalie sein. Die Gesamtleblichkeit des CRS beträgt 15–20%. Die postnatale Entwicklung kann durch Gedeihstörung, psychomotorische Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten kompliziert sein. Diese Probleme können auch bei Kindern eintreten, die bei Geburt unauffällig erscheinen.

### Immunität in der Bevölkerung, Vorkommen der Erkrankung

Das Rötelnvirus ist weltweit endemisch verbreitet. In Populationen, in denen nicht geimpft wird, erfolgen 80 bis 90% der Infektionen im Kindesalter. In der Bundesrepublik wurde 1974 die Rötelnimpfung eingeführt. Sie wird seit 1980 als Kombinationsimpfung (mit Masern und Mumps: MMR) empfohlen. In der DDR war die Rötelnimpfung nicht allgemein verfügbar. Seit 1990 wurde im gesamten Bundesgebiet eine einmalige Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln (MMR) empfohlen, seit 1991 wird für Kinder die zweimalige MMR-Impfungen empfohlen. Seit 2001 gilt die Altersempfehlung von 11 bis 14 Monaten für die 1. Impfdosis. Die 2. Impfdosis sollte mit einem Mindestabstand von 4 Wochen im 2. Lebensjahr gegeben werden.

Die Quote für die Rötelnimpfung betrug bei Schulanfängern im Jahr 2008 für die 1. Impfung 95,5% und für die 2. Impfung 88,7%.<sup>1</sup> Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat das Ziel formuliert, die Röteln und das kongenitale Röteln syndrom (CRS) in Europa bis zum Jahr 2010 zu eliminieren. Eine hohe Impfquote von mindestens 95% für wenigstens eine Rötelnimpfung ist eine Hauptforderung zum Erreichen dieses Eliminationsziels.<sup>2</sup>

Zur Rötelnimmunität der in Deutschland lebenden Bevölkerung liegen Seroprävalenzdaten aus den Jahren 1990 bis 1998 vor.<sup>3</sup> Selektive Impfungen von jungen Mädchen und Frauen ab dem 13. Lebensjahr haben dazu geführt, dass die noch bestehenden Immunitätslücken im jungen Erwachsenenalter bei Frauen zunehmend besser geschlossen



wurden. 1998 konnten nur noch bei 0,8 bis 3 % der untersuchten 18- bis 30-jährigen Frauen keine Antikörper gegen Rötelnvirus nachgewiesen werden; dies entspricht etwa einer Zahl von 52.000 bis 194.000 empfänglichen Personen.

Während der direkte oder indirekte Nachweis des Rötelnvirus bei CRS nichtnamentlich dem Robert Koch-Institut nach IfSG zu übermitteln ist, sind in den neuen Bundesländern (NBL) darüber hinaus die Röteln nach entsprechenden Landesverordnungen meldepflichtig. Im Rahmen dieser Verordnungen zeigte sich, dass die Inzidenz an Rötelnvirus-Infektionen in den NBL in den Jahren 2004–2009 bei weniger als 1/100.000 pro Jahr lag (s. Abb. 1). Hier ist jedoch aufgrund der nicht immer einfachen Differenzialdiagnose und der häufig milden Verläufe im Kleinkindalter von einer schwer zu beziffernden Untererfassung auszugehen.

Im Rahmen der CRS-Surveillance wurden dem RKI im Jahr 2009 2 Fälle von konnatalen Rötelnvirus-Infektionen übermittelt. In den Jahren 2003, 2006 und 2008 wurde jährlich jeweils 1 Fall in die Statistik aufgenommen, 2004 waren es 3 Fälle und in den Jahren 2005 und 2007 wurde kein Fall gemeldet (s. Abb. 2). Insgesamt muss aber von einer Dunkelziffer an Erkrankungen ausgegangen werden, da nicht jeder Fall gleich nach der Geburt diagnostiziert wird und in späteren Lebensmonaten bzw. -jahren nicht mehr der Meldepflicht unterliegt. Hinzu kommt eine unbekannte Anzahl vorzeitig beendeter Schwangerschaften aufgrund einer Rötelnvirus-Infektion der Schwangeren.

### Gründe für die Notwendigkeit einer Anpassung der Impfempfehlung

Die Impfziele der WHO werden von Deutschland mitgetragen. Insbesondere sollen Frauen im gebärfähigen Alter vor einer Rötelnvirus-Infektion geschützt werden, um Fälle von CRS zu verhindern. Die STIKO-Empfehlung zur Indikationsimpfung (I) Erwachsener gegen Röteln lautete bislang: „Sero-negative Frauen mit Kinderwunsch“ erhalten eine „einmalige Impfung – vorzugsweise mit MMR-Impfstoff – mit nachfolgender Kontrolle des Röteln-Impferfolgs“. Aus mehreren Gründen erscheint diese Formulierung anpassungsbedürftig:

1. Diese Empfehlung impliziert, dass bei jeder Frau mit Kinderwunsch vor Eintreten der Schwangerschaft der Serostatus hinsichtlich einer Röteln-Immunität überprüft werden soll. Neben dem Nachweis spezifischer Antikörper korreliert jedoch auch der Nachweis einer 2-maligen Imp-

fung gegen Röteln mit einer soliden Immunität.<sup>4</sup> Aus Daten des europäischen *Rubella Surveillance Reports* 2008 (<http://www.euvac.net/graphics/euvac/background.html>) geht hervor, dass lediglich 1% der dort erfassten Rötelnfälle eine 2-malige Impfung gegen Röteln aufwies, während 16% der 15.701 Fälle mit bekanntem Impfstatus einmal geimpft waren. Auf die bislang empfohlene Kontrolle des Serostatus zur Überprüfung der Immunität kann demzufolge verzichtet werden, wenn der Nachweis einer 2-fachen Impfung erbracht ist. Wird der Serostatus zudem erst während der Schwangerschaft bestimmt, ist im Fall eines negativen Befundes eine Impfung erst nach der Entbindung möglich.

- Die Indikation „mit Kinderwunsch“ ist für den behandelnden Arzt schlecht zu prüfen. Ein Kinderwunsch wird selten vorher mit einem Arzt besprochen, zudem entstehen Schwangerschaften auch ohne konkreten Kinderwunsch. Um das Ziel der Elimination des CRS zu erreichen, scheint es daher sinnvoll, den Röteln-Impfstatus jeder Frau im gebärfähigen Alter zu kontrollieren und ggf. Impflücken zu schließen.
- Der Wortlaut: „Einmalige Impfung vorzugsweise mit MMR-Impfstoff“ wird in „Einmalige Impfung – bei entsprechender Indikation mit MMR-Impfstoff“ geändert. Hinsichtlich des Ziels der Elimination der Masern ist es wünschenswert, dass auch der Impfstatus zu Masern überprüft wird und bei entsprechender Indikation der Kombinationsimpfstoff Verwendung findet. Da ein monovalenter Impfstoff gegen Röteln zur Verfügung steht, kann auch dieser genutzt werden, falls keine Indikation für eine Masernimpfung vorliegt.
- Der Wortlaut zur Beschreibung der Zielgruppe für die Impfempfehlung aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos (B) wird angepasst und heißt jetzt: „Ungeimpfte Personen oder Personen mit unklarem Impfstatus“.
- Da nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 33 „Gemeinschaftseinrichtungen“ Einrichtungen sind, in denen überwiegend Säuglinge, Kinder oder Jugendliche betreut werden und insbesondere Kinderkrippen, Kindergärten, Kindertagesstätten, Kinderhorte, Schulen oder sonstige Ausbildungseinrichtungen, Heime, Ferienlager und ähnliche Einrichtungen dazugehören, wird die Formulierung „für das Vorschulalter und in Kinderheimen“ gestrichen.

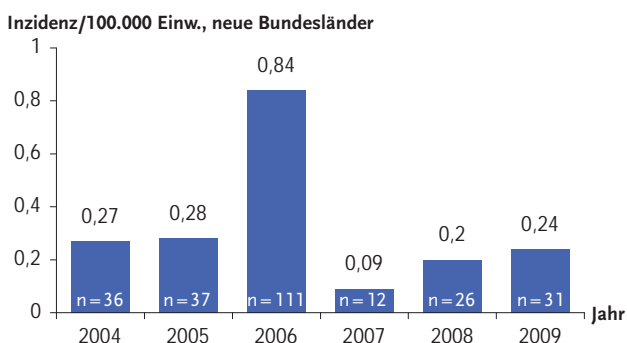


Abb. 1: An das RKI übermittelte postnatale Rötelnfälle pro 100.000 Einwohner 2004–2009, Bundesländer: Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen; Fälle entspr. Referenzdefinition des RKI; Datenstand: 16.06.2010 (SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

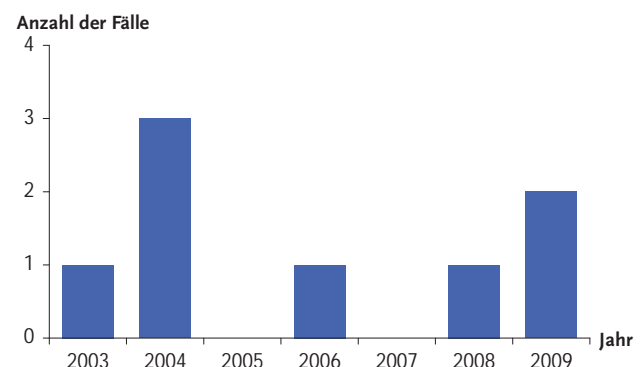


Abb. 2: An das RKI übermittelte konnatale Rötelnvirus-Infektionen nach Jahr, Deutschland, 2003–2009, Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI, Datenstand: 16.06.2010 (SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>)

6. Die bisherige Empfehlung zur Postexpositionsprophylaxe (P) wird gestrichen, weil bei der primär zu schützenden Personengruppe der empfänglichen Schwangeren gerade wegen der Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Rötelnimpfung besteht.

### Erläuterungen

Die von der STIKO angepasste Impfempfehlung (I) beinhaltet, dass bei allen Frauen im gebärfähigen Alter der Nachweis von zwei Rötelnimpfungen erbracht werden soll. Die Durchführung der Impfungen soll dokumentiert und für den Behandelnden nachvollziehbar sein. Zum Erreichen dieses Ziels wird empfohlen, „ungeimpfte Frauen im gebärfähigen Alter bzw. Frauen im gebärfähigen Alter mit unklarem Impfstatus“ zweimal gegen Röteln im Mindestabstand von 4 Wochen zu impfen. „Einmal geimpfte Frauen im gebärfähigen Alter“ sollen eine einmalige zusätzliche Impfdosis bekommen. Die Kontrolle des Serostatus wird nach dokumentierter 2-maliger Impfung gegen Röteln entbehrlich, auch bei Eintritt einer Schwangerschaft.

Insgesamt lassen die vorliegenden Daten zwar auf eine stabile Immunität in der Bevölkerung bei hoher Impfquote schließen. Trotzdem ist es bislang in Deutschland nicht gelungen, das WHO-Ziel der Elimination des CRS zu erreichen. Es gibt zwar Hinweise, dass eine einmalige Impfung gegen Röteln bei etwa 97% der geimpften Personen einen über viele Jahre bis zu lebenslang nachweisbaren positiven Serostatus hinterlässt,<sup>5</sup> europäische Surveillance-Daten belegen jedoch, dass bei etwa jedem 6. Röteln-Erkrankten eine einmalige Impfung in der Vorgeschichte dokumentiert war. In Ausbruchsuntersuchungen aus den Niederlanden und Kanada war etwa 1% der Erkrankten einmalig gegen Röteln geimpft,<sup>6</sup> in einer Ausbruchsuntersuchung in Österreich 2009 waren 10% der Erkrankten mit bekanntem Impfstatus einmalig geimpft (23 von 230 Fällen). Zweimal geimpfte Personen waren bei dem Ausbruch in Österreich nicht unter den Erkrankten mit bekanntem Impfstatus.<sup>7</sup> Einzelfälle sind beschrieben, in denen schwangere Frauen trotz einmaliger Impfung an Röteln erkrankten, die Neugeborenen fielen anschließend mit einem CRS auf.<sup>8</sup> Ob Röteln-Erkrankungen trotz einmaliger Impfung im Zusammenhang mit einem primären Impfversagen (z. B. fehlerhafte Lagerung/Transport des Impfstoffes) oder sekundärem Impfversagen (z. B. Nachlassen der Immunität aufgrund fallender Antikörperspiegel) stehen, ist in den meisten Fällen unklar. Ergebnissen von Immunogenitätsstudien zufolge fallen bei Jugendlichen, die im Kleinkindalter gegen Röteln geimpft wurden, die Antikörperspiegel z. T. erheblich ab.<sup>9–11</sup> Nach einer 2. Impfung können diese jedoch bis auf das Niveau nach der 1. Impfung wieder ansteigen. Dies bedeutet, dass die Möglichkeit einer Boosterung der Impfung besteht.<sup>12–16</sup>

Um der Unsicherheit hinsichtlich des Schutzes vor einer Röteln-Erkrankung in der Schwangerschaft vorzubeugen, bestand bislang die Empfehlung, bei Frauen mit Kinderwunsch den Serostatus zu überprüfen (s. STIKO-Empfehlung, *Epid. Bull.* 30/2009, Tab. 2). Ohne Nachweis seroprotektiver Antikörper galt die Empfehlung, einmalig gegen Röteln zu impfen mit nachfolgender Kontrolle des Impferfolgs. Frauen

mit Kinderwunsch kontaktieren jedoch nicht immer vorsorglich einen Arzt, sodass ein negativer Serostatus oft erst bei bestehender Schwangerschaft aufgefallen ist. In der Schwangerschaft ist die Rötelnimpfung kontraindiziert.

In der Abwägung, ob für alle Frauen im gebärfähigen Alter zwei Impfungen gegen Röteln notwendig sind oder ob der Nachweis einer einmaligen Impfung ausreicht, hat sich die STIKO aufgrund der europäischen Surveillance-Daten und von Daten aus Ausbruchsuntersuchungen für die Sicherheit entschieden, die eine 2-malige Impfung bietet. Im Gegenzug dazu erscheint bei 2-mal geimpften Frauen im gebärfähigen Alter die Überprüfung des Serostatus nicht mehr erforderlich.

Von einer zusätzlichen Impfung gegen Röteln geht kein besonderes Risiko aus. Monovalente Impfstoffe gegen Röteln oder Kombinationsimpfstoffe mit einer zusätzlichen Masern- und einer Mumps-Komponente (MMR) oder zusätzlich mit einer Varizellen-Komponente (MMRV) wurden seit der Zulassung millionenfach in Deutschland verimpft und gelten als sicher. Ein systematischer Review der WHO zur Sicherheit der Impfstoffe bei Kindern führte zu der Erkenntnis, dass der MMR-Impfstoff keine ernsthaften unerwünschten Wirkungen nach sich zieht (mäßige Qualität der Evidenz).<sup>17,18</sup> Vergleichbare Untersuchungen zur Sicherheit des MMR-Impfstoffes bei Erwachsenen liegen nicht vor.

**Abschließende Anmerkungen:** Die STIKO weist darauf hin, dass das Surveillance-System zur Erfassung der Morbidität und Mortalität von Röteln und des CRS zu unerwünschten Wirkungen nach einer Impfung gegen Röteln und zu Impfquoten in Deutschland noch verbesserungsfähig ist. Alle Ärzte und Laboratorien sind aufgerufen, die entsprechenden Vorgaben zu unterstützen und umzusetzen.

### Literatur

1. Robert Koch-Institut: Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2008. *Epid Bull* 2010; 16: 137–140
2. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection, WHO European Region strategic plan 2005–2010.
3. Tischer A, Gericke E: Röteln-situation in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2000; 12(43): 940–949
4. Pebody RG, Edmunds WJ, Coyn-van Spaendonck M, et al.: The seroprevalence of rubella in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2000; 125(2): 347–357
5. Plotkin SA: Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(1): 63–75
6. Hahné S, Macey J, van Binnendijk R, et al.: Rubella Outbreak in the Netherlands, 2004–2005: High Burden of Congenital Infection and Spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(9): 795–800
7. Kasper S, Allerberger F, Aberle S, et al.: Rubella in Austria 2008–2009. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(5): 448–452
8. Ushida M, Katow S, Furukawa S: Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56(2): 68–69
9. Christenson B, Böttiger M: Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 1994; 12(1): 41–45
10. Kakoulidou M, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I, Johansen K: Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. *Vaccine* 2010; 28: 1002–1007
11. King JC Jr, Lichenstein R, Feigelman S, et al.: Measles, mumps, and rubella antibodies in vaccinated Baltimore children. *Am J Dis Child.* 1993; 147(5): 558–560
12. Brandling-Bennett AD, Jackson RS, Halstead SB, et al.: Serologic response to revaccination with two rubella vaccines. *Am J Dis Child* 1976; 130(10): 1081–1084
13. Serdula MK, Halstead SB, Wiebenga NH, Herrmann KL: Serologic response to rubella revaccination. *J Am Med Ass* 1984; 251(15): 1974–1977
14. Böttiger M: Immunity to rubella before and after vaccination against measles, mumps and rubella (MMR) at 12 years of age of the first generation offered MMR vaccination in Sweden at 18 months. *Vaccine* 1995; 13(18): 1759–1762

15. Johnson CE, Kumar ML, Whitwell JK, et al.: Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a secondary dose given at four to six vs. eleven to thirteen years. *Ped Infect Dis* 1996; 15(8): 687–692
16. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M: Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000; 18(27): 3106–3112
17. Demichelli V, Jefferson T, et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2005 (4). Art. No. CD004407. DOI:10.1002/14651858.CD004407.pub2
18. Elliman D, Sengupta N, et al.: Child health. Measles, mumps, and rubella prevention. *Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Feb 2007; [http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316\\_11.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0316/0316_11.jsp)

## Änderung der Empfehlungen zur Impfung gegen Meningokokken

### Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 68. Sitzung am 6. Juli 2010 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Fachkreise eine Empfehlung zur **Anpassung der Empfehlung zur Impfung gegen Meningokokken** verabschiedet.

### Ziel der aktualisierten Impfeempfehlung

Die Kommission empfiehlt bei bestehender Indikation für eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, W135 und Y die Anwendung des 4-valenten Konjugatimpfstoffs an Stelle von Polysaccharid-Impfstoffen, sofern der Impfstoff verfügbar und für die betreffende Altersgruppe zugelassen ist. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung war in Deutschland ein 4-valenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff zugelassen, dessen Anwendung in Tabelle 2 (Indikations- und Auffrischimpfungen) der Empfehlungen der STIKO berücksichtigt ist (*Epid. Bull.* 30/2010).

### Begründung

#### Hintergrund

In Deutschland werden invasive Meningokokken-Erkrankungen vor allem durch die Serogruppe B (ca. 2/3 aller Fälle), für die kein Impfstoff verfügbar ist, und C (ca. 1/4 aller Fälle) verursacht.<sup>1</sup> Invasive Meningokokken-Erkrankungen durch die Serogruppen A, W135 und Y sind dagegen in Deutschland<sup>1</sup> sowie in Europa<sup>2</sup> selten. Der Anteil aller an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten invasiven Meningokokken-Fälle durch die Serogruppen A, W135 und Y in den Jahren 2001 bis 2009 lag bei 0,7%, 2,1% bzw. 3,0%. Darunter fielen 19 (5%) der 383 Todesfällen mit Angabe zur Serogruppe.

Die höchste Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen wird bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren und bei Jugendlichen beobachtet. Die STIKO empfiehlt eine monovalente Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C für alle Kinder im 2. Lebensjahr mit individueller Nachholimpfung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.<sup>3</sup> Darüber hinaus wird eine Meningokokken-Impfung auch gegen weitere Serogruppen empfohlen für Personen, die einem besonders hohem Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Dazu gehören z. B. gefährdetes Laborpersonal und Reisende in Länder mit epidemischen/hyperendemischem Vorkommen und Personen, die bei Infektion ein erhöhtes Risiko haben, schwer zu erkranken, insbesondere solche mit Komplement-/Properdindefekten, Hypogammaglobulinämie, Asplenie.

Bislang standen zur Impfung gegen die Serogruppen A, W135 und Y nur Polysaccharid-Impfstoffe (PS-Impfstoffe) zur Verfügung. Diese Impfstoffe führen zur Bildung von

bakteriziden Serumantikörpern (SBA), die als Korrelat für einen Immunschutz angesehen werden.<sup>4</sup> In verschiedenen Studien wurde eine hohe Effektivität gegen die Serogruppe A (systematische Übersicht: 5) sowie gegen die Serogruppe C bei Kindern > 5 Jahre<sup>6,7</sup> belegt, die jedoch nach 2 Jahren nachlässt.<sup>8</sup> Im Gegensatz zu Konjugatimpfstoffen, in denen das PS-Antigen an ein Trägerprotein gekoppelt ist, führen PS-Impfstoffe zu einer weitgehend T-Zell-unabhängigen Immunantwort, was zu folgenden Limitationen führt:

- ▶ Durch eine T-Zell-unabhängige Immunantwort wird ein immunologisches Gedächtnis nicht induziert.<sup>9</sup>
- ▶ Bei Kindern unter 2 Jahren kann nur gegen die Serogruppe A eine protektive Immunantwort beobachtet werden.<sup>5</sup> Kinder unter 4 Jahren bilden gegen die Serogruppe C häufig keine oder zu wenig bakterizide Antikörper.<sup>10</sup>
- ▶ Durch eine frühere Impfung mit Meningokokken-PS-Impfstoffen wird die Immunantwort bei einer späteren Impfung sowohl mit PS-Impfstoffen als auch – in einigen<sup>11,12</sup>, aber nicht allen<sup>13</sup> Studien – mit Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppe-C-, -W135- und -Y-Antigene beeinträchtigt (Übersicht: 9). Bei späterer Wiederimpfung mit einem Konjugatimpfstoff wurden zwar fast immer protektive bakterizide Serumantikörper-Titer nachgewiesen; die erreichte Konzentration der Antikörper lag jedoch in einigen Studien<sup>11,12</sup> signifikant niedriger.
- ▶ Eine Reduzierung des Trägertums wird durch Impfung mit PS-Impfstoffen wahrscheinlich nur teilweise und vorübergehend erreicht; die Studienlage ist jedoch insgesamt unzureichend.<sup>14</sup> Bei den monovalenten Serogruppe-C-Konjugatimpfstoffen wurde ein starker Effekt auf das Trägertum beobachtet.<sup>15–17</sup>

Seit Mitte April 2010 steht in Deutschland ein 4-valenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y (Menveo®) zur Verfügung, der ab dem Alter von 11 Jahren zugelassen ist. Dieser nichtadjuvantierte Impfstoff besteht aus 10 µg Serogruppe-A-Oligosaccharid und je 5 µg Serogruppe-C-, -W135- und -Y-Oligosaccharid, jeweils gekoppelt an *Corynebacterium-diphtheriae*-CRM<sub>197</sub>-Protein, eine natürlich auftretende, nichttoxische Variante des Diphtherie-Toxins. Die flüssigen Serogruppe-C-, -W135-, -Y-Komponenten werden mit der lyophilisierten Serogruppe-A-Komponente kurz vor der Injektion zusammengeführt. Dieser Impfstoff wurde in einer Reihe von klinischen Studien hinsichtlich seiner Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit geprüft.

#### Immunogenität

Es ist sehr gut belegt, dass bakterizide Serumantikörper (SBA) als Korrelat für die Effektivität von Meningokokken-

Serogruppe	% hSBA $\geq$ 1:8 nach Impfung mit Menveo® (95% KI)		% hSBA $\geq$ 1:8 nach Impfung mit Menactra® (95% KI)
	1 Monat	21 Monate	1 Monat
A	n = 1.075		n = 359
	75 (73–78)	36 (30–42)	67 (62–72)
C	n = 1.483		n = 501
	84 (82–86)	62 (56–68)	84 (80–87)
W135	n = 1.024		n = 288
	96 (95–97)	84 (79–88)	88 (84–92)
Y	n = 1.036		n = 294
	88 (85–90)	67 (61–72)	69 (63–74)

**Tab. 1:** Immunogenität einer Dosis Menveo® oder Menactra® bei Jugendlichen aus den USA im Alter von 11 bis 18 Jahren 1 Monat bzw. 21 Monate nach der Impfung<sup>22,23</sup>

Impfstoffen angesehen werden können (Übersicht: 18). Daher basiert die Zulassung von Meningokokken-Impfstoffen auf ihrer Immunogenität, gemessen an den Anstiegen oder der Höhe der SBA unter Berücksichtigung des Anteils der Probanden mit einem ausreichenden SBA-Titer. SBA können sowohl in humanem (hSBA) als auch in Kaninchenserum (rSBA) gemessen werden, wobei rSBA-Titer generell höher ausfallen als hSBA. Als schützend angesehen wird ein hSBA-Titer von  $\geq$  1:4, wobei in vielen Zulassungsstudien ein konservativer Wert von  $\geq$  1:8 angesetzt wurde. Der ursprünglich angesetzte Schutzwert von  $\geq$  1:128 für rSBA-Titer wurde aufgrund der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen, in denen Antikörper-Anstiege zusätzlich berücksichtigt wurden<sup>19</sup> oder in denen die tatsächliche Impfeffektivität im ersten Jahr nach der Impfung bestimmt werden konnte<sup>20,21</sup> auf  $\geq$  1:8 nach unten korrigiert. Im nachfolgenden Text werden bei der Beschreibung der in verschiedenen Studien beobachteten Immunantworten die dort verwendeten Grenzwerte angegeben. Im Fokus steht vor allem immer der Anteil der Probanden mit einem schützenden SBA-Titer. Es kann davon ausgegangen werden, dass in den Studien, in denen eine hSBA-Titergrenze von  $\geq$  1:8 definiert wurde, der Anteil der Probanden mit einem tatsächlichen Schutz etwas höher liegt als die angegebenen Werte.

**Jugendliche:** Eine kontrollierte, randomisierte, beobachtergeblindete Phase-III-Studie<sup>22</sup> hat die Immunogenität von Menveo mit der von Menactra® bei Jugendlichen in den USA im Alter von 11 bis 18 Jahren verglichen, ein seit 2005 in den USA zugelassener 4-valenter Meningokokken-A-, -C-, -W135-, -Y-Konjugatimpfstoff (Trägerprotein Diphtherie-Toxoid). Es konnte gezeigt werden, dass – gemessen am geometrischen Mittelwert (GMT) – höhere bakterizide Antikörpertiter gegen alle 4 Serogruppen durch Menveo als durch Menactra gebildet wurden. Der Anteil Probanden, die einen Monat nach der Impfung protektive Antikörpertiter hatten (definiert als hSBA-Titer  $\geq$  1:8), ist in Tabelle 1 aufgeführt. In der Untergruppe der Jugendlichen, die vor der Menveo-Impfung seronegativ waren, lag der Anteil mit seroprotektiven Titern nach der Impfung mit der Ausnahme der Serogruppe A etwas niedriger: Serogruppe C: 79 % (95% KI: 76–81%), Serogruppe W135: 94 % (95% KI:

Serogruppe	% hSBA $\geq$ 1:8 nach Impfung mit Menveo® (95% KI)		% hSBA $\geq$ 1:8 nach Impfung mit Menomune® (95% KI)	
	1 Monat	12 Monate	1 Monat	12 Monate
A	n = 140		n = 149	
	81 (74–87)	29 (22–38)	41 (33–49)	36 (29–45)
C	n = 140		n = 147	
	84 (77–90)	77 (69–84)	61 (53–69)	61 (53–69)
W135	n = 138		n = 141	
	91 (84–95)	93 (88–97)	84 (77–89)	68 (60–76)
Y	n = 139		n = 147	
	95 (90–98)	82 (75–88)	82 (75–88)	55 (47–63)

**Tab. 2:** Immunogenität einer Dosis Menveo® oder Menomune® (A-, C-, W135-, Y-PS-Impfstoff) bei Jugendlichen aus den USA im Alter von 11 bis 17 Jahren 1 Monat bzw. 12 Monate nach Impfung<sup>23,24</sup>

91–95 %) und Serogruppe Y: 81 % (95% KI: 78–84).<sup>23</sup> Einen Monat nach Impfung waren die GMT für die Serogruppe C vergleichbar und bei den Serogruppen A, W135 und Y signifikant höher nach Impfung mit Menveo als nach der Impfung mit Menactra. Zum Zeitpunkt 21 Monate nach der Impfung war der Anteil der Impfungen mit protektiven Antikörpern bereits deutlich gesunken (s. Tab. 1).

In einer weiteren Studie wurde Menveo bei Jugendlichen aus den USA im Alter von 11–17 Jahren mit einem 4-valenten nichtkonjugierten PS-Impfstoff (Menomune®) verglichen.<sup>24</sup> Der Anteil Jugendlicher, der 1 Monat nach der Impfung protektive Antikörper erreichte (hSBA-Titer  $\geq$  1:8) war nach Impfung mit Menveo höher für die Serogruppen A, C und Y und nicht unterlegen für die Serogruppe W135 (s. Tab. 2). Die GMT waren 1 Monat nach der Impfung bei allen Serogruppen signifikant höher nach Menveo als nach Menomune. 12 Monate nach der Impfung war der Anteil der Impfungen mit protektiven Antikörpern in beiden Impfgruppen deutlich abgefallen. Er war jedoch für die Serogruppen C, W135 und Y, aber nicht für A, höher nach Menveo als nach der PS-Impfung Menomune.

In einer noch laufenden klinischen Studie soll die Persistenz von bakteriziden Antikörpern nach Impfung mit Menveo oder Menactra bzw. bei nicht geimpften Jugendlichen über einen Zeitraum von 7 Jahren untersucht werden (NCT00856297; V59P13E1, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856297>).

**Erwachsene:** In einer weiteren kontrollierten, randomisierten klinischen Phase-II-Studie<sup>25</sup> wurde bei Erwachsenen im Alter von 19 bis 55 Jahren in den USA die Immunantwort auf Menveo und Menactra verglichen. Die Höhe der gebildeten hSBA einen Monat nach den Impfungen, gemessen am GMT, war für die Serogruppe A vergleichbar und für die Serogruppen C, W135 und Y nach Menveo signifikant höher als nach Menactra. Der Anteil Probanden mit einem protektiven Titer (hSBA-Titer  $\geq$  1:8) war für die Serogruppen A und W135 nach Menveo vergleichbar und für die Serogruppen C und Y signifikant höher als nach Menactra (s. Tab. 3, S. 327). In der Untergruppe der Erwachsenen, die vor der Impfung seronegativ waren, lag der Anteil mit seroprotektiven Titern nach der Impfung mit Menveo etwas niedriger als die in der Tabelle 3 dargestellten Werte: Serogruppe A: 67 % (95% KI: 63–70); Serogruppe C: 71 % (95% KI: 67–75) Serogruppe W135: 82 % (95% KI: 75–87)

Studie	USA		Argentinien und Kolumbien	
	% hSBA $\geq$ 1:8 ein Monat nach Impfung mit Menveo® (95% KI)	% hSBA $\geq$ 1:8 ein Monat nach Impfung mit Menactra® (95% KI)	% hSBA $\geq$ 1:8 ein Monat nach Impfung mit Menveo® (95% KI)	% hSBA $\geq$ 1:8 ein Monat nach Impfung mit Menactra® (95% KI)
A	n=963	n=321	n=179	n=182
	69 (66–72)	71 (65–76)	81 (74–86)	80 (74–86)
C	n=961	n=318	n=180	n=183
	80 (77–83)	72 (67–77)	88 (82–92)	92 (87–95)
W135	n=484	n=292	n=178	n=180
	94 (91–96)	90 (86–93)	98 (94–99)	93 (88–96)
Y	n=503	n=306	n=181	n=182
	79 (76–83)	70 (65–75)	88 (82–99)	76 (69–82)

Tab. 3: Immunogenität einer Dosis Menveo® oder Menactra® bei Erwachsenen aus den USA<sup>25</sup> und Südamerika<sup>26</sup> im Alter von 19 bis 55 Jahren 1 Monat nach der Impfung (KI von Verfassern aus Studiendaten berechnet)

und Serogruppe Y: 66% (95% KI: 60–71).<sup>23</sup> Insgesamt scheinen die Immunantworten der Erwachsenen etwas niedriger zu liegen als bei Jugendlichen, wobei Vergleiche zwischen verschiedenen Studien nur bedingt möglich sind.

In einer weiteren Phase-III-Studie<sup>26</sup> wurde die Immunogenität von Menveo bei 19- bis 65-Jährigen – und damit auch bei älteren Erwachsenen – aus Argentinien und Kolumbien untersucht. Bei den 19- bis 55-jährigen Teilnehmern wurden Immunantworten auf Menveo und auf Menactra verglichen. Der Anteil der Probanden mit protektiven Antikörpern (hSBA-Titer  $\geq$  8) war für die Serogruppen A und C vergleichbar und für die Serogruppen W135 und Y signifikant höher nach Menveo als nach Menactra (s. Tab. 3). Generell war der Anteil der Probanden mit protektiven Titern etwas höher als in der US-amerikanischen Studie<sup>25</sup> (s. Tab. 3), wobei Ergebnisse verschiedener Studien nur bedingt vergleichbar sind. Die Höhe der GMT war nur für die Serogruppe Y signifikant höher nach Menveo als nach Menactra.<sup>26</sup> Bei den 56- bis 65-jährigen Teilnehmern wurden Immunantworten auf Menveo und Menomune verglichen. Für die Serogruppen A und Y wurden bei einem höheren Anteil der Impflinge in dieser Altersgruppe nach Menveo als nach Menomune protektive Antikörper beobachtet, während der Anteil für die Serogruppen C und W135 vergleichbar war (s. Tab. 4). Einen Monat nach der Impfung waren die GMT für die Serogruppen A, C, und Y signifikant höher nach Menveo als nach Menomune und für die Serogruppe W-135 vergleichbar. Die älteren Teilnehmer hatten nach der Impfung mit Menveo zu einem ähn-

Serogruppe	% hSBA $\geq$ 1:8 ein Monat nach Impfung mit Menveo® (95% KI)	% hSBA $\geq$ 1:8 ein Monat nach Impfung mit Menomune® (95% KI)
A	n=83	n=41
	87 (78–93)	63 (47–78)
C	n=84	n=41
	90 (82–96)	83 (68–93)
W135	n=82	n=39
	94 (86–98)	95 (83–99)
Y	n=84	n=41
	88 (79–94)	68 (52–82)

Tab. 4: Immunogenität einer Dosis Menveo® oder Menomune® (A-, C-, W135-, Y-PS-Impfstoff) bei Erwachsenen aus Argentinien und Kolumbien im Alter von 56 bis 65 Jahren 1 Monat nach der Impfung<sup>23,26</sup>

lich hohen Anteil protektive Antikörper wie die jüngeren; auch die GMT waren bei älteren Teilnehmern mindestens gleichwertig oder höher als bei den jüngeren.<sup>26</sup>

#### Immunogenität des Meningokokken-Konjugatimpfstoffes bei Impfung zusammen mit oder zeitnah zu anderen Impfungen

In einer klinischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Immunogenität von Menveo bei alleiniger oder simultaner Impfung mit einem Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis-Impfstoff (Tdap) untersucht.<sup>27</sup> Nach der Simultanimpfung wurde im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Impfung plus Placebo weder ein Unterschied in der Höhe der induzierten Antikörper gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y beobachtet noch ein Unterschied im Anteil der Impflinge, die einen protektiven bakteriziden Antikörpertiter entwickelten (definiert als hSBA-Titer  $\geq$  1:4). Für die Serogruppe A lag dieser zwischen 79 und 83% und für die anderen 3 Serogruppen zwischen 90 und 97%. Die Antikörperantwort gegen die Td-Komponente der Tdap-Impfung wurde ebenfalls nicht beeinträchtigt. Bei der Simultanimpfung entwickelte jedoch ein signifikant niedrigerer Anteil der Impflinge einen 4-fachen Anstieg der Antikörper gegen das Pertussistoxin- und das Pertactin-Antigen, also zwei der drei Komponenten des ap-Anteils der Pertussis-Impfung. Dies wurde jedoch nicht als klinisch signifikant bewertet.

In einer anderen Studie wurde der Effekt der Simultanimpfung von Menveo mit Tdap und der Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV) untersucht im Vergleich zur sequenziellen Impfung mit Menveo gefolgt von Tdap und HPV jeweils 4 Wochen später oder Tdap gefolgt von Menveo gefolgt von HPV, ebenfalls im Vierwochentakt.<sup>28</sup> Die Immunantworten auf Menveo, HPV und Pertussistoxin wurden durch die Simultanimpfung mit Tdap und HPV nicht beeinträchtigt. Die Immunantwort auf die Pertussis-Komponenten filamentöses Hämagglutinin und Pertactin fiel jedoch bei der Simultanimpfung schlechter aus als bei separater Impfung. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Höhe der Antikörperkonzentrationen gegen diese Antigene immer noch vergleichbar oder höher war als Werte, die in Studien bei Säuglingen mit einer klinischen Effektivität korreliert hatten. Bei den sequenziellen Schemata war der Anteil der Impflinge mit protektiven bakteriziden serogruppenspezifischen Meningokokken-Antikörpertitern in allen Gruppen vergleichbar gut.

	Jackson et al. 2009 <sup>24</sup>	Jackson et al. 2009 <sup>22</sup>	Reisinger et al. 2009 <sup>25</sup>	Gasparini et al. 2010 <sup>27</sup>	Arguedas et al. 2010 <sup>28</sup>	Stamboulian et al. 2010 <sup>26</sup>	Stamboulian et al. 2010 <sup>26</sup>
Anzahl Probanden	n = 151	n = 1.631	n = 1.018	n = 357	n = 541	n = 1588	n = 216
Altersgruppe	11–17 Jahre	11–18 Jahre	19–55 Jahre	11–25 Jahre	11–18 Jahre	19–55 Jahre	56–65 Jahre
jegliche Lokalreaktion	71%			50%		46%	43%
Schmerzen (schwere)	54% (0%)	44% (10%)	38% (0,3%)	33% (3%)	45% (1%)	40% (3%)	32% (4%)
Erythem (> 5 cm Durchmesser)	38% (3%)	15%	16% (3%)	19% (< 1%)	12% (1%)	13% (1%)	19% (3%)
Verhärtung (> 5 cm Durchmesser)	23% (4%)	12%	13% (1%)	17% (1%)	13% (1%)	11% (1%)	18% (2%)
jegliche systemische Reaktion	56%			48%		39%	39%
Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ ( $\geq 40^\circ\text{C}$ )	1% (0%)	1%	1%	4% (0%)	4% (1%)	4% (1%)	3% (2%)
Kopfschmerzen (schwere)	41% (5%)	29%	25% (2%)	36% (5%)	25% (3%)	27% (3%)	24% (3%)
Unwohlsein (schweres)	15% (2%)	11%	10% (1%)	12% (1%)	20% (1%)	20% (3%)	23% (4%)
Übelkeit (schwere)	15% (1%)	12%	7% (0,4%)	8% (1%)	13% (1%)	7% (1%)	9% (1%)
Arthralgien (schwere)	8% (0%)	8%	6% (0,4%)	11% (3%)	11% (1%)	7% (1%)	12% (1%)
Myalgien (schwere)	23% (1%)	19%	14% (1%)	22% (3%)	19% (1%)	12% (2%)	18% (1%)

Tab. 5: Beobachtete Nebenwirkungen nach Impfung mit Menveo<sup>®</sup> in verschiedenen klinischen Studien

### Reaktogenität und Sicherheit

In keiner der o.g. Studien, die Menveo mit dem Konjugatimpfstoff Menactra oder dem PS-Impfstoff Menomune verglichen hatten bzw. die Effekte von Simultan- oder zeitnaher Impfung mit anderen Impfstoffen untersucht hatten, wurden schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (UAW) beschrieben, die auf den Impfstoff zurückgeführt werden konnten. Lokale und systemische Reaktionen waren bei allen drei Impfstoffen häufig, schwere Ausprägungen jedoch selten. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bei der Häufigkeit und der Ausprägung von UAW im Vergleich zu Menactra oder Menomune beobachtet.<sup>4,22,24–26</sup> Die Verträglichkeit von Menveo bei Simultanimpfung mit Tdap und HPV<sup>27,28</sup> unterschied sich nicht signifikant von der alleinigen Impfung. Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit lokaler und systemischer Nebenwirkungen in sechs klinischen Studien mit Menveo auf.

Nach der Anwendung von Menactra traten von Juni 2005 bis Februar 2008 26 Fälle von Guillain-Barré-Syndrom (GBS) im zeitlichen Zusammenhang (innerhalb von 6 Wochen) mit der Anwendung von Menactra auf, davon 24 bei 11- bis 19-jährigen Personen (Meldungen an das Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in den USA, <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/gbsfactsheet.html>). Bei der Analyse der ersten 17 dieser GBS-Fälle wurde eine zeitliche Häufung um die Tage 9 bis 15 nach der Impfung beobachtet; dies entsprach einer signifikanten Abweichung von einer zeitlichen Zufallsverteilung.<sup>29</sup> Außerdem wurde ein nicht statistisch signifikantes Exzess-Risiko von 1,25 GBS-Fällen pro Million verimpfter Dosen errechnet. In Anbetracht des deutlich höheren Risikos von Jugendlichen, an den Serogruppen C und Y zu erkranken, wird die Impfung in den USA jedoch ausdrücklich weiterhin empfohlen. Ein zuvor durchgemachtes GBS oder eine Familienanamnese von GBS wurde jedoch als relative Kontraindikation für eine Impfung mit Menactra angesehen.<sup>29,30</sup> Weitere Berichte aus den USA hierzu liegen derzeit nicht vor. Ein Zusammenhang zwischen der monovalenten Meningokokken-C-Impfung und dem GBS wurde in einer

großen kanadischen Studie, die > 1,4 Millionen Impflinge einbezogen hatte, nicht beobachtet.<sup>31</sup> In den Zulassungsstudien zu Menveo wurde GBS in zeitlichem Zusammenhang nicht beobachtet, jedoch könnte ein derartig niedriges Risiko auch erst mittels der Post-Marketing-Surveillance aufgedeckt werden. Eine sorgfältige europaweite Überwachung dieser potenziellen Nebenwirkung sollte daher erfolgen.

### Anwendung von Menveo bei jüngeren Kindern und Säuglingen

Verschiedene Studien haben die Immunogenität von Menveo bei Kindern im Alter von 2–10 Jahren<sup>32,33</sup> und bei Säuglingen<sup>34–36</sup> untersucht. Je nach Impfschema konnte eine in etwa vergleichbare Immunogenität wie bei Jugendlichen festgestellt werden. Die Immunogenität einer Dosis Menveo im Alter von 12 Monaten war vergleichbar mit der gegenüber monovalenten Meningokokken-C-Impfstoffen.<sup>36</sup> Die Verträglichkeit war ebenfalls vergleichbar. Der Hersteller hat vor, im Jahr 2011 eine Zulassung für jüngere Altersgruppen unter 11 Jahren zu beantragen.<sup>37</sup>

### Anwendung von Menveo bei Personen mit Immundefekten

Erfahrungen mit Anwendungen von Menveo bei Personen mit Immundefekten liegen nicht vor. Eine Studie aus England untersuchte bei 130 Probanden mit Asplenie die Immunantwort auf eine Meningokokken-C-Konjugatimpfung (126/130 wurden mit Meningitec<sup>®</sup> geimpft) im Vergleich zu 48 gesunden Kontrollpersonen.<sup>38</sup> Die Patienten mit Asplenie bildeten geringere Titer bakterizider Antikörper als die gesunden Kontrollen mit einem GMT der rSBA von 1:160 versus 1:1.448 bei gesunden Kontrollpersonen. Von den Asplenikern entwickelten 23 (20%) keinen schützenden Titer (definiert als rSBA-Titer  $\geq 1:8$ ) im Vergleich zu einer (2%) der gesunden Kontrollen. Nach einer 2. Impfung erreichten 14 dieser 23 Probanden einen rSBA  $\geq 1:8$ . Die Autoren empfahlen daher, bei Asplenikern eine Titerkontrolle nach der Meningokokken-Impfung durchzuführen

oder prinzipiell nach einem Zweidosen-Schema zu impfen. Das NRZ Meningokokken bietet Untersuchungen auf SBA an.

### Vergleich mit monovalenten Serogruppe-C-Konjugatimpfstoffen

Die Immunogenität von Menveo und von monovalenten Serogruppe-C-Konjugatimpfstoffen wurde mit Ausnahme einer Studie bei Säuglingen<sup>35</sup> nicht direkt verglichen. Die Angaben der Hersteller zur Immunogenität (Anteil der Probanden, die einen hSBA-Titer von  $\geq 1:8$  erreichten) der verfügbaren monovalenten Serogruppe-C-Meningokokken-Konjugatimpfstoffe Meningitec (Trägerprotein CRM<sub>197</sub>, Adjuvans Aluminiumphosphat)<sup>33</sup> und NeisVac-C® (Trägerprotein Tetanustoxoid, Adjuvans Aluminiumhydroxid)<sup>39</sup> liegen bei Jugendlichen und/oder Erwachsenen höher als die oben beschriebenen Ergebnisse für Menveo. Für den Impfstoff Menjugate® Kit<sup>40</sup> (früher Menjugate®) sind sie in etwa vergleichbar. Bei Säuglingen erfolgte ein Vergleich von Menjugate (Applikation 2 und 4 Monate) mit Menveo, wobei hier die Säuglinge im Alter von 2, 3 und 4 Monaten sowie im Alter von 2 und 4 Monaten geimpft wurden.<sup>35</sup> Mit Menjugate wurden signifikant höhere hSBA-Titer gegen die Serogruppe C erreicht, wobei allerdings auch mit Menveo bei den meisten Impfungen protektive Titer erreicht wurden.

In England, wo alle drei Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe in einer großangelegten Impfkampagne breit angewendet wurden, wird eine anhaltend hohe Impfeffektivität mit einem starken Rückgang der Inzidenz nach Einführung der Impfung im Jahr 1999 beobachtet, die 2008/2009 den Tiefpunkt von 0,02 Erkrankungen/100.000 Einwohner erreichte. Eine Impfstoff-spezifische Effektivität konnte nicht berechnet werden; insgesamt lag die Impfeffektivität 6 Jahre nach Beginn der Impfkampagne in Großbritannien bei Kindern > 1 Jahr, Jugendlichen und Erwachsenen zwischen 83 und 97%.<sup>21</sup> Die Effektivität bei Kindern, die im Alter von 1 bis 2 Jahren geimpft werden, lag in den ersten 12 Monaten nach Impfung bei 89% (95% KI: 64–98) und fiel danach auf 71% (95% KI: –40–93). Diese Berechnungen basierten jedoch auf kleinen Fallzahlen und der Unterschied war statistisch nicht signifikant. In den Niederlanden, wo ab Mitte 2002 Kinder im Alter von 14 Monaten und älter geimpft wurden, wurden bis Februar 2007 keine Impfdurchbrüche beobachtet.<sup>41</sup>

Serologische Studien, die bakterizide Antikörper mehrere Jahre nach der Meningokokken-C-Impfung untersucht haben, deuten auf länger andauernde Immunität nur bei älteren Kindern hin. So wurde in einer Studie bei 94 Kindern, die im Alter von 1,4–3,2 Jahren mit einer Dosis Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff geimpft worden waren, nach im Median 1,8 Jahren nur noch bei 27% schützende bakterizide Antikörper ( $rSBA \geq 1:8$ )<sup>42</sup> nachgewiesen. Dagegen hatten in einer weiteren Studie<sup>43</sup> noch 75% (95% KI: 69–79) von 274 Jugendlichen im Alter von 13–15 Jahren, die im Median 3,7 Jahre vorher einmalig mit einer Dosis Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff geimpft worden waren, schützende bakterizide Antikörper ( $rSBA \geq 1:4$ ). In

einer größeren Studie mit 987 11- bis 20-jährigen Jugendlichen, die im Median 4,7 Jahren vorher einmalig mit einem Meningokokken-Impfstoff geimpft worden waren, hatten noch 84% (95% KI: 82–86) einen schützenden bakteriziden Serumantikörpertiter ( $rSBA \geq 1:8$ ).<sup>44</sup> Bei der Analyse von ca. 70% der Probanden dieser Studie, die mit dem gleichen Impfstoff (Meningitec) geimpft worden waren, wurde ein Effekt des Impfalters beobachtet: Kinder, die im Alter von unter 10 Jahren geimpft worden waren, hatten niedrigere GMT als Kinder, die ab dem Alter von 10 Jahren geimpft worden waren. Dies spiegelte sich in einem signifikant niedrigeren Anteil von Kindern im Alter von 11–13 Jahren mit einem  $rSBA \geq 1:8$  (76%, 95% KI: 71–81) im Vergleich zu Jugendlichen im Alter von 14–16 Jahren (88%, 95% KI: 83–91) und 17–20 Jahren (88%, 95% KI: 82–93) wider.

Die Höhe und die Dauer der Impfeffektivität von Menveo bleiben zu untersuchen; es ist jedoch davon auszugehen, dass Menveo diesbezüglich den PS-Impfstoffen deutlich überlegen sein wird. Ob eine Äquivalenz mit den monovalenten Serogruppe-C-Konjugatimpfstoffen erreicht wird, ist in Anbetracht der Unterschiede bei der Immunogenität verschiedener Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe ungewiss. Sollte eine starke Herdenimmunität nicht gegeben sein, ist die Persistenz von Antikörpern essenziell für den individuellen Impfschutz, denn die anamnestiche Immunantwort ist nicht immer schnell genug, um eine invasive Erkrankungen zu verhindern.<sup>45,46</sup> Der Nachweis eines reduzierten Trägertums, wie in Großbritannien für die monovalenten Serogruppe-C-Konjugatimpfstoffe erfolgt,<sup>17</sup> steht ebenfalls noch aus. Dieser ist insbesondere beim Einsatz der Vakzine bei Jugendlichen aus epidemiologischer Sicht zu fordern, da durch ihn die Herdenimmunität der Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe erklärt werden konnte.<sup>21</sup> Deshalb und auch wegen der Seltenheit der Serogruppen A, W135 und Y in Deutschland<sup>1</sup> (s. o.) können die Medienaufrufe des Herstellers, Jugendliche im Hinblick auf ihre potenziell rege Reisetätigkeit generell mit Menveo zu impfen, nicht unterstützt werden. Jugendliche, die bisher noch nicht gegen Meningokokken der Serogruppe C geimpft wurden, sollten – sofern nicht konkret eine Reise in ein Risikogebiet geplant ist oder andere Risikofaktoren vorliegen – wie bisher empfohlen mit monovalentem Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff geimpft werden. Steht zu einem späteren Zeitpunkt eine Reise in ein Endemiegebiet an, kann mit Menveo nachgeimpft werden.

### Literatur

1. RKI: Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland. Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Jahr 2008. *Epid Bulletin* 2009; 45: 463–470
2. EU-IBIS Network. Invasive Neisseria meningitidis in Europe 2006. London, 2007; www.euibis.org
3. STIKO: Mitteilung der Ständigen Impfkommision am RKI: Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epid Bull* 2006; 31: 255–267
4. Granoff DM, Feavers IM, Norrow R: Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 2004
5. Patel M, Lee Ck: Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 25(1): CD001093

6. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T: Effectiveness of a Mass Immunization Campaign Against Serogroup C Meningococcal Disease in Quebec. *JAMA* 2001; 285(2): 177–181
7. Salleras L, Dominguez A, Cardenas N: Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine* 2003; 21(7–8): 725–728
8. De Wals P, Deceuninck Gv, De Serres G, Boivin J, Duval B, Remis R et al.: Effectiveness of Serogroup C Meningococcal Polysaccharide Vaccine: Results from a Case-Control Study in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 40(8): 1116–1122
9. Granoff DMM, Pollard AJF: Reconsideration of the Use of Meningococcal Polysaccharide Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(8): 716–722
10. Maslanka SE, Tappero JW, Plikytis BD, Brumberg RS, Dykes JK, Ghesling LL et al.: Age-dependent *Neisseria meningitidis* serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine. *Infect Immun* 1998; 66(6): 2453–2459
11. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al.: Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001; 19(23–24): 3043–3050
12. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al.: Meningococcal C Polysaccharide Vaccine Induces Immunologic Hyporesponsiveness in Adults That Is Overcome by Meningococcal C Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181(2): 761–764
13. Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Finn A: Prior meningococcal A/C polysaccharide vaccine does not reduce immune responses to conjugate vaccine in young adults. *Vaccine* 2002; 20(31–32): 3778–3782
14. Dellicour S, Greenwood B: Systematic review: Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci. *Tropical Medicine & International Health* 2007; 12: 1409–1421
15. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E: Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27 (Suppl 2): B20–B29
16. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, et al.: Seroprevalence of Antibodies against Serogroup C Meningococci in England in the Postvaccination Era. *Clin Diagn Lab Immunol* 2008; 15(11): 1694–1698
17. Maiden M, Ibarz-Pavon A, Urwin R, et al.: Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *J Infect Dis* 2008; 197(5): 737–743
18. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J: Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 (Suppl 2): B112–B116
19. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E: Serological Basis for Use of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines in the United Kingdom: Reevaluation of Correlates of Protection. *Infect Immun* 2001; 69(3): 1568–1573
20. Andrews N, Borrow R, Miller E: Validation of Serological Correlate of Protection for Meningococcal C Conjugate Vaccine by Using Efficacy Estimates from Postlicensure Surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(5): 780–786
21. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E: Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modelling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Diagn Lab Immunol* 2010; CVI
22. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al.: Phase III Comparison of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine with the Licensed Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Adolescents. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1): e1–e10
23. Novartis Behring: Fachinformation Menveo®. 2010. Berlin, Rote Liste Service GmbH
24. Jackson LA, Jacobson RMM, et al.: A Randomized Trial to Determine the Tolerability and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Healthy Adolescents. *Pediatric Infect Dis J* 2009; 28(2): 86–91
25. Reisinger KS, Baxter R, Block SL, et al.: Quadrivalent Meningococcal Vaccination of Adults: Phase III Comparison of an Investigational Conjugate Vaccine, MenACWY-CRM, with the Licensed Vaccine, Menactra. *Clin Diagn Lab Immunol* 2009; 16(12): 1810–1815
26. Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P, et al.: Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis*, doi:10.1016/j.ijid.2010.03.017
27. Gasparini R, Conversano M, Bona G, et al.: Randomized Trial on the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of MenACWY-CRM, an Investigational Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine, Administered Concomitantly with a Combined Tetanus, Reduced Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine in Adolescents and Young Adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2010; 17(4): 537–544
28. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al.: Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine* 2010; 28(18): 3171–3179
29. CDC: Update: Guillain-Barré-Syndrome Among Recipients of Menactra® Meningococcal conjugate Vaccine – United States, June 2005 – October 2006. *MMWR* 2006; 55(41): 1120–1124
30. CDC: Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR* 2007; 56(794): 795
31. De Wals P, Deceuninck Gv, Boucher R-M, Ouakki M: Risk of Guillain-Barré-Syndrome following Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccine in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2008; 46(8): e75–e77
32. Black S, Klein NP, Shah J, et al.: Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine* 2010; 28(3): 657–663
33. Wyeth: Fachinformation Meningitec®. 2009. Berlin, Rote Liste Service GmbH
34. Perrett KPM, Snape MDF, Ford KJR, et al.: Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(3): 186–193
35. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al.: Immunogenicity of a Tetravalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299(2): 173–184
36. Halperin S, Diaz JR, Dull P, et al.: Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *Europ J Clin Microbiol & Infect Dis* 2010; 29(3): 259–267
37. Pace D: MenACWY-CRM, a novel quadrivalent glycoconjugate vaccine against *Neisseria meningitidis* for the prevention of meningococcal infection. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 11: 692–706
38. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al.: Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals. *Infect Immun* 2004; 72(1): 332–337
39. Baxter: Fachinformation NeisVac-C®. 2008. Berlin, Rote Liste Service GmbH
40. Novartis Behring: Fachinformation Menjugate Kit®. 2009. Berlin, Rote Liste Service GmbH
41. de Greeff SC, van der Ende A, Spanjaard L, et al.: Meningococcal disease in the Netherlands in the era of conjugated MenC vaccination (Abstract). Tagung der „European Meningococcal Monitoring Group on Meningococci“, Rome, Italy 30.5–1.6.2007
42. Snape MD, Kelly DF, Green B, et al.: Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2): 128–131
43. Snape M, Kelly D, Salt P, et al.: Serogroup C Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Adolescents: Persistence of Bactericidal Antibodies and Kinetics of the Immune Response to a Booster Vaccine More Than 3 Years after Immunization. *Clin Infect Dis* 2006; 43(11): 1387–1394
44. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al.: Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008; 336(7659): 1487–1491
45. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC: Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2009; 9: 213–220
46. Spoulou VI, Moschou CK, Tzanakaki G, Theodoridou MC: Conjugate vaccine-induced immunological priming is not protective against acute meningococcal C infection. *Vaccine* 2007; 25(41): 7012–7013

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0, Fax: 030.18754-23 28; E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-23 24, E-Mail: [SeedatJ@rki.de](mailto:SeedatJ@rki.de)  
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung), E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)  
► Redaktionsassistentin: Sylvia Fehrmann, Claudia Paape (i. V.)  
Tel.: 030.18754-24 55, Fax: -24 59, E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)

### Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH, European Magazine Distribution  
Birkenstraße 67, 10559 Berlin  
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825,  
E-Mail: [EpiBull@emd-germany.de](mailto:EpiBull@emd-germany.de)

### Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft  
Potsdam mbH

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck), ISSN 1430-1172 (Fax), PVKZ A-14273