



# Epidemiologisches Bulletin

3. August 2009 / Nr. 31

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut Zusätzliche Pertussis-Impfung im Erwachsenenalter als Tdap-Kombinationsimpfung bei der nächsten fälligen Td-Impfung – Empfehlung und Begründung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 60. Sitzung am 18. und 19. Februar 2009 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Kreise eine Empfehlung verabschiedet zur einmaligen Pertussis (ap)-Impfung für Erwachsene zusammen mit der nächsten fälligen Tetanus- und Diphtherie-Impfung.

### Begründung

#### Impfziel

Ziel der Empfehlung ist es, die Krankheitslast durch Pertussis primär bei Erwachsenen und indirekt bei ungeschützten Kontakten von Erwachsenen, insbesondere bei Säuglingen, zu reduzieren. Diese Empfehlung ergänzt die bestehenden Indikationsempfehlungen für eine Pertussis-Impfung bei Frauen mit Kinderwunsch sowie für enge Haushaltskontaktpersonen und Betreuer vor Geburt eines Kindes als auch für Beschäftigte in Gesundheits- und Gemeinschaftseinrichtungen (s. Tab. 2 der aktuellen Impfeempfehlungen, *Epidemiologisches Bulletin* 30/2009).

Ähnliche Empfehlungen wurden bereits in den USA,<sup>1</sup> Kanada<sup>2,3</sup> und Frankreich<sup>4</sup> verabschiedet. In Österreich wird eine Auffrischimpfung gegen Pertussis für Erwachsene alle 10 Jahre empfohlen.<sup>5</sup>

#### Erreger

*Bordetella (B.) pertussis* ist ein bekapseltes, aerobes, gramnegatives Stäbchen. Es vermehrt sich auf dem zilienträgenden Epithel der Atemwegsschleimhäute und bildet eine Vielzahl von Toxinen und Virulenzfaktoren, u. a. Pertussis-Toxin (PT), filamentöses Hämagglutinin (FHA), Trachea-Zytotoxin, Pertactin, hitzlabiles Toxin und Adenylatzyklase-Toxin, die Gewebeschäden verursachen und zusätzlich die lokalen Abwehrkräfte verschlechtern.<sup>6-9</sup> Auf der Oberfläche des Bakteriums befinden sich äußere Membranproteine und Agglutinogene (Fimbrien). Der verwandte Erreger *B. parapertussis* hat kein Pertussis-Toxin-Gen und verursacht daher ein zwar ähnliches, aber milderer klinisches Bild, ohne die für *B. pertussis* charakteristische Pleozytose.<sup>7</sup> Der Mensch bildet das alleinige Reservoir für *B. pertussis*; *B. parapertussis*-Infektionen kommen zusätzlich noch bei Schafen vor (Übersicht<sup>7</sup>).

Der Keuchhusten wird durch Tröpfchen übertragen. *B. pertussis* ist ein hoch kontagiöser Erreger mit einer Reproduktionszahl von 12 bis 17.<sup>10</sup> Die Kontagiosität ist während der katarrhalen Phase (s.u.) und den 2 Wochen nach Hustenbeginn am höchsten. Weder die Infektion noch die Impfung führt zu einer lebenslangen Immunität. Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 21 Tage.<sup>6-9,11</sup>

Diese Woche 31/2009

#### Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Begründungen zu den aktuellen Empfehlungen vom Juli 2009:

- ▶ Pertussis-Impfung im Erwachsenenalter
- ▶ Erweiterung der beruflichen Indikationen für eine Pertussis-Impfung
- ▶ Postexpositionelle Meningokokken-Impfung

#### ARE/Influenza

Bitte um verstärkte Mitarbeit am Influenza-Sentinel-System

#### Neue Influenza A/H1N1

- ▶ Bestätigter Fall bei einem Neugeborenen
- ▶ Kommentar des RKI



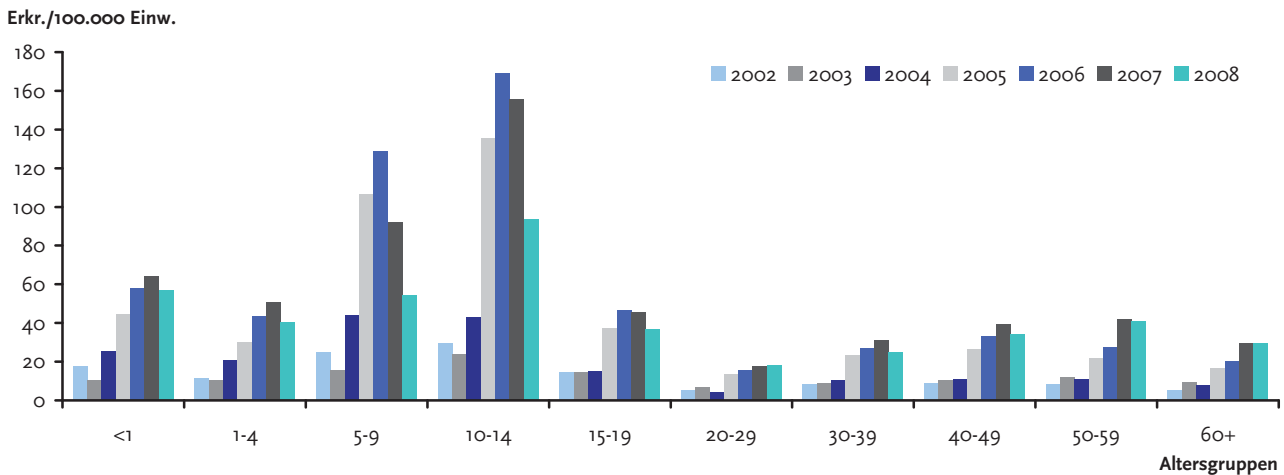


Abb. 1: Aus den neuen Bundesländern übermittelte Pertussis-Erkrankungen/100.000 Einwohner nach Altersgruppen, Deutschland 2002–2008. Quelle: Robert Koch-Institut

### Erkrankung

Klinisch beginnt der Keuchhusten mit einer erkältungsähnlichen Symptomatik, die 1 bis 2 Wochen andauert (Stadium catarrhale). Im darauffolgenden Stadium convulsivum kommt es zu anfallartigem Husten, der mit Atemnot und Erbrechen einhergeht. Inspiratorisches Ziehen gegen eine geschlossene Glottis verursacht das charakteristische „Keuchen“ am Ende einer Hustenattacke. Dieses Stadium kann bis zu 6 Wochen andauern. Im Stadium decrementi kommt es über einen Zeitraum von bis zu 10 Wochen zum allmählichen Abklingen der Hustenanfälle. Bei Jugendlichen oder Erwachsenen ist das klinische Bild häufig weniger ausgeprägt.<sup>6–8</sup> Bei Säuglingen können Apnoen klinisch im Vordergrund stehen. Ko-Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus wurden bei hospitalisierten Säuglingen beschrieben.<sup>12–14</sup>

Eine chronische nasopharyngeale Kolonisierung mit *B. pertussis*, wie sie z. B. bei Meningokokken, *Corynebacterium diphtheriae*, Streptokokken oder *Haemophilus influenzae* Typ b beobachtet wird, wurde bislang nicht beschrieben. In einigen, aber nicht allen Studien<sup>15–17</sup> an asymptomatischen Personen mit Kontakt zu Pertussis-Erkrankten gelang jedoch in sehr seltenen Fällen der Nachweis des Erregers mittels Kultur<sup>18–25</sup> oder direkter Immunfluoreszenz.<sup>22,23,26</sup> In späteren Studien gelang mittels PCR der Nachweis des Erregers bei bis zu 30%<sup>14,27,28</sup> untersuchter asymptomatischer Kontaktpersonen; z. T. waren diese auch geimpft. Die Dauer einer derartigen Besiedlung und ihr Anteil am Übertragungsgeschehen sind jedoch noch unklar.

### Epidemiologie

Ein Anstieg der Pertussis-Inzidenz, insbesondere bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wurde seit Ende der 1980er-Jahre in den USA und seit den 1990er-Jahren in Kanada sowie verschiedenen europäischen Ländern trotz hoher Durchimpfung bei Kindern beobachtet.<sup>29–33</sup>

Pertussis ist in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) nicht meldepflichtig. In den neuen Bundesländern (NBL) besteht jedoch nach Landesverord-

nungen eine Meldepflicht für Pertussis nach der Falldefinition des RKI.<sup>34</sup> Basierend auf diesen Daten schwankt die Inzidenz in für Pertussis typischen Zyklen von etwa 3 bis 4 Jahren, wobei diese seit Mitte der 1990er-Jahre in einen allgemein ansteigenden Trend eingebettet sind.<sup>35</sup> Ein vorläufiges Maximum wurde im Jahr 2000 mit 20,4 Erkrankungen (Erkr.)/100.000 Einwohner (Einw.) beobachtet. In den Jahren 2001–2003 kam es zu einem erwarteten Rückgang der Erkrankungen auf etwa 10–15 Erkr./100.000 Einwohner. Von 2005–2007 wurden dann aufgrund der übermittelten Meldedaten deutlich höhere Inzidenzen von 28,4; 34,7 bzw. 39,3 Erkr./100.000 Einw. berechnet. Dieser Anstieg spiegelte sich auch in der Krankheitslast bei Erwachsenen (18 Jahre oder älter) deutlich wider: So stieg die Inzidenz der dem RKI übermittelten Pertussis-Erkrankungen bei Erwachsenen von 7,0 bis 9,6 in den Jahren 2002–2004 auf jeweils 20,2; 24,5; 31,7 und 29,7 Erkr./100.000 Einw. in den Folgejahren 2005–2008. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Inzidenz in den NBL nach Altersgruppen in den Jahren 2002–2008.

Die übermittelten Pertussis-Erkrankungen haben sich in den letzten Jahren zunehmend in höhere Altersgruppen verlagert. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der dem RKI übermittelten Erkrankungsfälle seit 1995. So lag das Durchschnittsalter im Jahr 1995 noch bei 15,1 Jahren und stieg bis zum Jahr 2008 auf 41,7 Jahre an. Der Anteil der Pertussis-Erkrankungen bei Personen >19 Jahre stieg von 20,2% im Jahr 1995 auf 75,0% im Jahr 2008 an. Ein Anstieg der Krankheitslast bei Erwachsenen wurde auch aus anderen europäischen Ländern berichtet: So verdoppelte sich die Pertussis-Inzidenz bei mehr als 14 Jahre alten Personen zwischen 1998 und 2002 in 9 europäischen Ländern.<sup>36</sup>

Der leichte Rückgang des Durchschnittsalters in den Jahren 2004–2006 war vor allem bedingt durch den Anstieg der Inzidenz bei Schulkindern in den Ländern Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und Thüringen.<sup>35,37</sup> Da ein hoher Anteil dieser Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter gegen Pertussis geimpft war, führte dies zur Entscheidung der STIKO, eine Auffrischung im Vorschulalter zu empfehlen.<sup>38</sup> In dieser

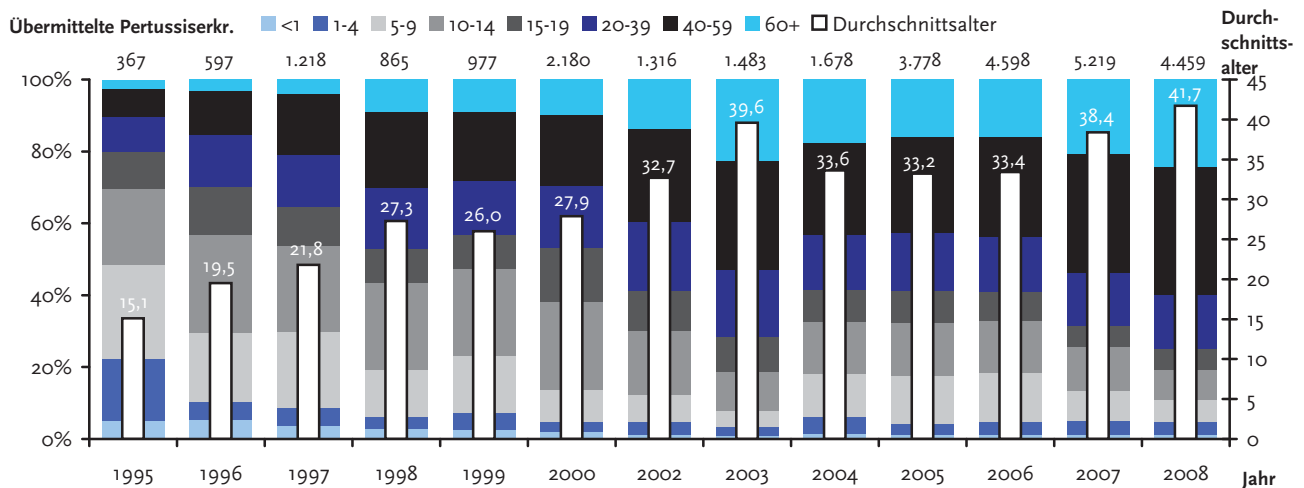


Abb. 2: Altersverteilung der aus den neuen Bundesländern übermittelten Pertussis-Erkrankungsfälle, Deutschland, 1995–2008. Daten fehlen für das Jahr 2001. Quelle: Robert Koch-Institut

Altersgruppe lag die absolute Zahl der übermittelten Erkrankungen im Jahr 2008 mit 264 um 57,3 % niedriger als im Jahr 2006 (618); der Anteil der Pertussis-Erkrankungen in dieser Altersgruppe hat sich ebenfalls von 13,4 % im Jahr 2006 auf 5,9 % im Jahr 2008 mehr als halbiert. Dies spricht dafür, dass die Auffrischimpfung im Vorschulalter die Morbidität in dieser Altersgruppe tatsächlich senkt. Der simultane Rückgang der Zahl der Erkrankungen bei den 10- bis 14-jährigen Kindern geht ebenfalls mit steigenden, wenn auch immer noch unzureichenden, Impfquoten für die Boosterimpfung ab dem Alter von 9 Jahren einher. So stieg beispielsweise der Anteil der Sechstklässler mit dieser Boosterimpfung in Sachsen-Anhalt von 21,2 % in 2005–2006 auf 29,7 % im Jahr 2006–2007 an.<sup>39</sup> Von 2006–2007 auf 2007–2008 stieg dieser Anteil in Mecklenburg-Vorpommern bei Viertklässlern von 15 % auf 26 % und bei Achtklässlern von 47 % auf 62 %<sup>40</sup> sowie in Thüringen bei Achtklässlern von 38 % auf 42 % an (persönliche Mitteilung, Thüringer Landesverwaltungsamt).

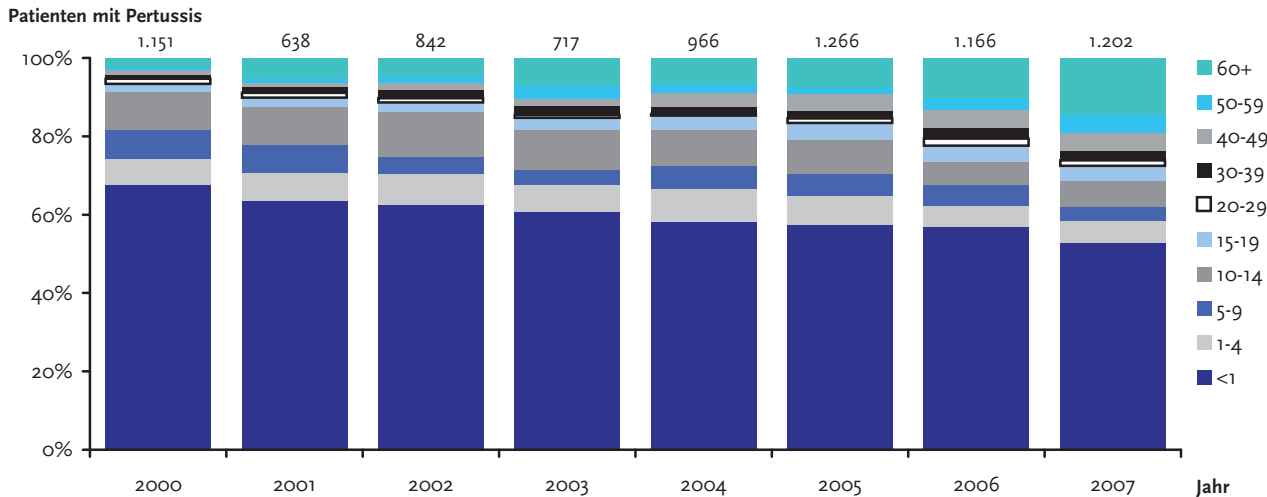
Zwischen Ende 2000 und Anfang 2004 wurde eine Sentinel-Studie zur Inzidenz von Pertussis bei Erwachsenen in Rostock und Krefeld durchgeführt. Patienten in den teilnehmenden Praxen, die länger als 7 Tage Husten hatten, wurden auf Pertussis untersucht. Eine Pertussis wurde als labordiagnostisch gesichert angesehen, wenn die PCR für *B. pertussis* (n=12) oder *B. parapertussis* (n=1) positiv war und/oder IgG-Antikörper gegen Pertussis-Toxin und Filamenthämagglutinin oberhalb eines altersspezifischen Referenzbereichs lagen (n=87).<sup>41,42</sup> Dies war bei insgesamt 97 (10 %) der 971 eingeschlossenen Patienten der Fall. Für Rostock lag die Inzidenzschätzung bei 160 Erkr./100.000 Einw. und Jahr und für Krefeld bei 169 Erkr./100.000 Einw. und Jahr und eine geschätzte Gesamtinzidenz von 165 Erkr./100.000 Einw. und Jahr.<sup>41</sup> Hochgerechnet auf die deutsche Erwachsenenbevölkerung ergibt sich hieraus eine absolute Zahl von 110.000 Keuchhustenfällen pro Jahr. Wie aus den o.g. Surveillance-Daten ersichtlich, wurde die Studie zwischen zwei epidemiologischen Wellen durchgeführt, so dass sich diese Zahl in einer epidemiologischen Welle deutlich erhöhen kann.

Es ist davon auszugehen, dass ein hoher Anteil der Pertussis-Erkrankungen bei Erwachsenen eher milde verläuft und deshalb nicht erkannt wird. So wurde die Gesamtinzidenz von *B. pertussis*-Infektionen bei Erwachsenen basierend auf dem gemessenen Antikörper-Anstieg in einer US-amerikanischen Studie auf ca. 1.000<sup>43</sup> und in einer niederländischen Studie sogar auf 3000–8000<sup>44</sup> Infektionen/100.000 Einw. geschätzt. Dagegen wurden in Studien mit aktiver Surveillance von Patienten, die wegen Husten einen Arzt aufsuchten, Inzidenzen im Bereich von 100–800 Erkr./100.000 Einw. geschätzt, was immer noch um den Faktor 20 bis >300 höher lag als die Inzidenz-Berechnungen basierend auf Daten aus den jeweiligen Meldesystemen.<sup>41,45–48</sup> Auch von leichteren Fällen kann jedoch eine Übertragungsgefahr für ungeschützte Personen im Umfeld ausgehen, insbesondere für Säuglinge, die weniger als 2 Dosen Pertussis-Impfstoff erhalten haben. In verschiedenen Studien wurde bei einem hohen Anteil erkrankter Säuglinge als Quelle enge Familienangehörige, insbesondere die Mutter, identifiziert.<sup>49–53</sup> Gesundheitspersonal kann ebenfalls eine Quelle für ungeimpfte Säuglinge darstellen.<sup>54</sup>

#### Krankheitsausprägung, Komplikationen, Hospitalisierung und Todesfälle durch Pertussis bei Erwachsenen

Pertussis imponiert im Erwachsenenalter häufig mit dem alleinigen Symptom „lang anhaltender Husten“.<sup>55</sup> In der Sentinel-Studie in Rostock und Krefeld<sup>41</sup> betrug die Dauer des Hustens im Median 48 Tage (Maximum: 72 Wochen). Das Krankheitsbild wird häufig verkannt; zeit- und kostenintensive Diagnostik folgen. Von den in der o.g. Studie behandelten Patienten wurde 53 % ein Antibiotikum und 13 % ein Steroidpräparat verordnet.<sup>41</sup> Im Mittel konsultierten sie 5,4-mal ihren Hausarzt und 27 % wurden zu einem Facharzt (vor allem Pneumologie, HNO, Kardiologie) überwiesen. In einer früheren deutschen Studie bei 79 Erwachsenen mit Pertussis erlitten 23 % Komplikationen, vor allem Otitis media (5 %), Harninkontinenz (4 %) und Pneumonie (3 %).<sup>56</sup>

In einer kanadischen Untersuchung bei 664 Jugendlichen und Erwachsenen mit Pertussis wurden folgende



**Abb. 3:** Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten mit Pertussis (einschließlich Sterbe- und ohne Stundenfälle) nach Alter, Deutschland, 2000–2007. Zahlen über den Balken: Gesamtzahl der Fälle eines Jahres. Datenquelle: Statistisches Bundesamt, Krankenhausdiagnosestatistik

Komplikationen beobachtet: Sinusitis (13%), Otitis media (4%), Harninkontinenz (4%), Pneumonie (4%; 9% bei >50-Jährigen), Gewichtsverlust (3%), Rippenfrakturen (2%) und Ohnmachtsanfälle (2%).<sup>57</sup> Harninkontinenz wurde fast ausschließlich bei Frauen bis hin zu 34% bei über 50-Jährigen beobachtet. Insgesamt wurden bei 28% der erwachsenen Patienten Komplikationen beobachtet. Auf einer Skala von 1 (sehr mild) bis 10 (sehr schwerwiegend) beurteilten Patienten die Schwere ihrer Erkrankung im Mittel mit 6,9; 44% der Patienten beurteilten Pertussis mit einem Schweregrad von  $\geq 8$ . In einer Befragung von 203 Erwachsenen mit Pertussis in Massachusetts erlitten 2% Pneumonien, 28% Harninkontinenz und 4% Rippenbrüche.<sup>58</sup> Basierend auf Meldedaten der USA aus den Jahren 1996–2004 ( $n=18.243$ ) erlitten 3% der Erwachsenen Pneumonien und 0,6% Krampfanfälle.<sup>1</sup> Weitere seltene Komplikationen bei Erwachsenen sind Synkopen,<sup>59,60</sup> Enzephalopathien und Dissektion der Arteria carotis.<sup>61</sup>

Im Rahmen von Studien, die in Deutschland (79 Patienten) und in Schweden (174 Patienten) erfolgten, wurden 1,3% bzw. 1,7% der erwachsenen Patienten mit labor diagnostisch bestätigter Pertussis hospitalisiert.<sup>56,62</sup> Nach Daten der intensivierten Surveillance in den USA war eine Hospitalisierung in 3% aller gemeldeter Pertussis-Erkrankungen bei Erwachsenen notwendig.<sup>1,58</sup> In der o.g. kanadischen Studie wurden insgesamt 2% der Patienten hospitalisiert, von den über 50-jährigen Patienten waren es 6%.<sup>57</sup> Von den dem RKI übermittelten gemeldeten Pertussis-Erkrankungen aus den NBL in den Jahren 2002 bis 2007 wurden insgesamt 347 der 11.313 Betroffenen im Alter von über 19 Jahren hospitalisiert (3,1%). Von den Betroffenen im Alter von 50 Jahren oder älter wurde für 4,5% der übermittelten Fälle ein Krankenhausaufenthalt angegeben.

Laut Statistischem Bundesamt ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) wurden im Zeitraum von 2000 bis 2007 zwischen 638 und 1.266 Personen pro Jahr (insgesamt 7.948) in Deutschland mit der ICD-10 Diagnose A-037 (Pertussis) hospitalisiert. Der Anteil der Erkrankungen bei Personen über 19 Jahre hat in diesem Zeitraum von 6,7% auf 27,6% deutlich zugenommen (s. Abb. 3).

Ausgehend von der obigen Hochrechnung von 110.000 Pertussis-Erkrankungen pro Jahr basierend auf Daten aus den Jahren 2000–2004 bei Erwachsenen in Deutschland ist anzunehmen, dass mindestens 1.100 Erwachsene pro Jahr wegen Pertussis stationär behandelt werden.<sup>41</sup> In der Krankenhausdiagnosestatistik wurden jedoch im selben Zeitraum mit 65 bis 143 Fälle pro Jahr deutlich weniger Fälle ausgewiesen (s. Abb. 3). Es ist zu vermuten, dass vor allem bei Erwachsenen ein Teil der stationären Pertussis-Fälle unter anderen ICD-10-Kodierungen (z. B. Bronchitis oder Pneumonie) erfasst wird. Dies wird durch eine Studie aus England unterstützt:<sup>63</sup> Bei hospitalisierten Fällen von Pneumonien, Bronchitiden und COPD mit bekannter Ursache wurden die Anteile der jeweils verursachenden Erreger bestimmt sowie deren saisonalen Schwankungen. Darauf basierend wurden die entsprechenden verursachenden infektiösen Erreger bei den Fällen mit unbekannter Ursache mittels Modellrechnungen geschätzt. Auf diese Weise wurde für Pertussis eine Hospitalisierungsinzidenz von 170/100.000 Einw. bei Personen  $\geq 65$  Jahre geschätzt gegenüber einer tatsächlich erfassten Inzidenz von 0,1.

Todesfälle durch Pertussis sind in Deutschland sehr selten. Seit 2001 wurden in der Todesursachenstatistik insgesamt 7 Todesfälle erfasst, 5 bei älteren Erwachsenen sowie jeweils ein Todesfall bei einem Säugling und bei einem Jugendlichen. Auch in den USA sind durch Pertussis verursachte Todesfälle bei Erwachsenen selten und betreffen fast immer Personen mit schweren Grunderkrankungen (<0,1% der gemeldeten Erkrankten).<sup>64,65</sup> Bei einem Ausbruch unter älteren Menschen in einer religiösen Einrichtung in den Niederlanden starben 4 von 46 (8,7%) der symptomatisch an Pertussis erkrankten Bewohner. Aufgrund des klinischen Bildes wurde in drei Fällen eine intrazerebrale Blutung nach langer Hustendauer als Todesursache angenommen.<sup>66</sup>

Eine Untererfassung von Todesfällen bei Erwachsenen erscheint aufgrund des fehlenden Bewusstseins für die Er-

Impfstoffname	Hersteller	Zugelassen ab	PT	FHA	FIM 2 u. 3	PRN
Boostrix®	GlaxoSmithKline	4 Jahren	8 µg	8 µg	–	2,5 µg
Boostrix® Polio	GlaxoSmithKline	4 Jahren	8 µg	8 µg	–	2,5 µg
Covaxis®	Sanofi Pasteur MSD	4 Jahren	2,5 µg	5 µg	5 µg	3 µg
Repevax®	Sanofi Pasteur MSD	3 Jahren	2,5 µg	5 µg	5 µg	3 µg

Tab. 1: In Deutschland verfügbare azelluläre Pertussis-Impfstoffe zur Impfung von Erwachsenen  
PT = Pertussis-Toxoid, FHA = filamentöses Hämagglutinin, FIM = Fimbrien Agglutinogene, PRN = Pertactin

krankung und der Limitationen der verfügbaren Diagnostik dennoch wahrscheinlich.

### Zu den Impfstoffen

In Deutschland sind für Erwachsene vier Kombinationsimpfstoffe mit azellulären Pertussiskomponenten zugelassen. Sie enthalten entweder drei oder fünf Pertussis-spezifische Antigene (s. Tab. 1). Alle enthalten die für die Immunität am wichtigsten erachteten Komponenten Pertussis-Toxin (PT) und Pertaktin (PRN) sowie das filamentöse Hämagglutinin (FHA). In zwei Impfstoffen finden sich zusätzlich noch Fimbrienproteine der Typen 2 und 3 (FIM 2 u. 3). Sie sind ausschließlich für die Auffrischung des Pertussis-Impfschutzes zugelassen, wobei eine fehlende Grundimmunisierung nicht als Kontraindikation für eine Impfung gilt.

### Wirksamkeit

Eine in den USA durchgeführte Studie zur Anwendung eines azellulären Pertussis-Impfstoffs (PT: 8 µg, FHA: 8 µg, PRN: 2,5 µg, GlaxoSmithKline Biologicals) bei Adoleszenten und Erwachsenen erbrachte eine Schätzung der Wirksamkeit (*Efficacy*) von 92 % (95 % Konfidenzintervall: 32–99 %).<sup>46</sup> Von allen Teilnehmern die mindestens 5 Tage anhaltenden Husten entwickelten wurde ein Nasenrachenabstrich entnommen, der mittels PCR und Kultur auf Pertussis untersucht wurde. Serologische Antikörperbestimmungen fanden ebenfalls statt. In der Gruppe der 1.391 einmalig Tdap-geimpften Probanden trat in den 2,5 Jahren nach der Impfung ein Fall einer klinischen und labordiagnostisch gesicherten Pertussis-Erkrankung auf, während im gleichen Zeitraum bei 2.390 mit einer Dosis Hepatitis-A-Impfstoff geimpften Personen 9 klinische und laborbestätigte Pertussis-Erkrankungen auftraten.

Darüber hinaus wurde in Australien mittels der Screening-Methode die Impfeffektivität des Tdap-Impfstoffes Boostrix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgien) bei Jugendlichen bestimmt. Dies war aufgrund einer Massenimpfkampagne in Schulen im Jahr 2004 möglich. Bei dieser Kampagne wurde eine Impfquote von 56,3 % bei 12- bis 19-jährigen Schülern erreicht. Basierend auf insgesamt 165 erfassten Pertussis-Erkrankungen (darunter 42 Ungeimpfte) in den eingeschlossenen Schulen im Jahr 2005 wurde eine Impfeffektivität von 78 % (95 % KI: 60,7–87,6 %) berechnet. Wurde die Analyse beschränkt auf laborbestätigte Fälle (Serologie oder PCR, n=155), lag die Impfeffektivität im Jahr nach der Kampagne bei 85,4 % (95 % KI: 83,0–87,5 %).

Weitere Studien zur Effektivität azellulärer Pertussis-Impfstoffe bei Erwachsenen liegen nicht vor. Es gibt jedoch eine Reihe von Studien zur Effektivität von 3 oder 4 Impfdosen von Impfstoffen mit 2 bis 5 Pertussis-Komponenten bei Kindern, die in systematischen Reviews bewertet wurden.<sup>67–70</sup> Demnach wurde eine hohe Effektivität der getesteten azellulären Impfstoffe im Vergleich zum Placebo belegt. Die Effektivität von Pertussis-Vakzinen mit drei bis fünf Pertussis-Antigenen lag mit 80–84 % höher als die von Impfstoffen mit ein oder zwei Pertussis-Antigenen (67–70 %).

Ein definitives serologisches Korrelat für die Pertussis-Immunität ist nicht etabliert, vermutlich weil die zellbedingte bzw. mukosale Immunität neben der humoralen Immunität eine wichtige Rolle spielen.<sup>71–74</sup> Dennoch konnte in einigen Studien bei Haushaltskontakten gezeigt werden, dass die Höhe der durch die Impfung induzierten Antikörper gegen PRN, Fimbrien sowie PT mit der klinischen Effektivität der Impfung korreliert.<sup>71,75,76</sup> In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass diesbezüglich niedrige IgG-Antikörper-Konzentrationen mit einem höheren Risiko für eine symptomatische Pertussis-Infektion bei engen Kontakten bestätigter Pertussis-Erkrankten einherging.<sup>77</sup> Die Anwendung eines prädiktiven Modells zur Impfeffektivität basierend auf den serologischen Daten aus Storsaeter et al.<sup>75</sup> sowie auf serologischen Daten einer weiteren schwedischen randomisierten kontrollierten Studie, deren Autoren die Effektivität dreier verschiedener Pertussis-Impfstoffe untersucht haben<sup>78</sup>, konnte zeigen, dass Antikörperkonzentrationen gegen PT, FIM und PRN die tatsächlich beobachtete relative Effektivität der drei getesteten Impfstoffe valide vorhersagen konnte.<sup>79</sup> Es besteht daher der Konsens, dass der Anstieg der Pertussis-spezifischen Antikörperkonzentrationen nach Impfung mit 3- bis 5-Komponenten ap-Impfstoffen (insbesondere der PRN-, PT- und Fimbrien-Antikörper) in der gleichen Größenordnung, wie in den Effektivitätsstudien bei Kindern beobachtet, als starker Hinweis für die Effektivität dieser Impfstoffe bei Erwachsenen zu werten sind.<sup>80</sup> In der Effektivitätsstudie von Ward et al. wurde ebenfalls ein deutlicher Anstieg der Pertussis-spezifischen Antikörper nach der Impfung von Jugendlichen und Erwachsenen gemessen.<sup>46,81</sup> Diesbezüglich wurde eine Reihe von Immunogenitätsstudien bei Erwachsenen durchgeführt (s. Anlage 1 unter [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionskrankheiten A–Z > Pertussis), durch die indirekt eine Wirksamkeit abgeleitet werden kann.<sup>46,82–101,134,146</sup>

Die vorliegenden Effektivitäts- und Immunogenitätsstudien wurden weitgehend in Ländern mit langjährigen

Impfprogrammen und hohen Impfquoten bei Kindern durchgeführt anders als in den alten Bundesländern, in denen die Pertussis-Impfung bei Kindern erst seit Mitte der 1990er-Jahre breite Anwendung gefunden hat. Eine kürzlich in Deutschland durchgeführte Impfstudie zeigte jedoch, dass ein Schutz auch bei der lokalen epidemiologischen Situation mit einem höheren Anteil von Jugendlichen und Erwachsenen, die nicht in der Kindheit gegen Pertussis geimpft worden sind, zu erwarten ist.<sup>102</sup> In dieser Studie bei ungeimpften Jugendlichen mit leerer Pertussis-Anamnese und niedrigen IgG-Anti-Pertussis-Toxin (PT)-Antikörperkonzentrationen zeigte sich nach einmaliger Impfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff ein Anstieg der Antikörper gegen PT in 90%, gegen filamentöses Haemagglutinin (FHA) in 100% sowie gegen Pertaktin (PRN) in 98% der Geimpften. Die beobachtete Immunantwort in dieser Studienpopulation war vergleichbar mit der von Säuglingen nach 3 Dosen verschiedener azellulärer Pertussis-Impfstoffe, bei denen in klinischen Studien eine hohe Impfeffektivität beobachtet wurde, so dass eine ähnliche Immunprotektion postuliert wurde.<sup>102</sup>

**Schutzdauer**

Die Schutzdauer bei Erwachsenen nach einmaliger Impfung ist nicht bekannt. Die klinische Schutzdauer azellulärer Impfstoffe wird in Studien mit Kindern mit mindestens 5,5–6 Jahren (Spanne: 4–12 Jahre) angegeben (Übersicht<sup>103</sup>). Die Autoren drei neuerer Studien haben die Persistenz von Pertussis-spezifischen Antikörpern bis zu 5 Jahren nach ap-haltiger Impfung bei Erwachsenen untersucht.<sup>104–106</sup> In diesen Studien fielen die Antikörperkonzentrationen in den ersten 1–2 Jahren stark ab, um dann nur noch langsam weiter zu sinken. Alle Antikörperkonzentrationen (anti-PT, -PRN, -FHA) blieben während der Studiendauer von 4<sup>106</sup> bzw. 5 Jahren<sup>104,105</sup> nach der

Impfung auf höherem Niveau als vor der Impfung, wobei der stärkste Abfall bei den anti-PT-Antikörpern beobachtet wurde. Modellrechnungen basierend auf serologischen Messungen über 5 Jahre nach einer Tdap-Impfung bei einer dieser Studien,<sup>104</sup> prognostizieren eine Persistenz von Antikörpern gegen die im Impfstoff enthaltenen Antigene von mindestens 10 Jahre für 87% der Impflinge.<sup>107</sup> Es ist jedoch nicht bekannt, ob dies auch mit einer klinischen Wirksamkeit über diesen Zeitraum korreliert.

**Nebenwirkungen und Sicherheit**

Die vorliegenden Impfstoffe haben sich in einer millionenfachen weltweiten Anwendung als nebenwirkungsarme und immunogene Vakzinen bewährt. Das Nebenwirkungsprofil von Kombinationsimpfstoffen mit Pertussiskomponente (Tdap) unterschied sich in Studien nicht signifikant von dem der Td-Impfstoffe, wenn Erwachsene und Jugendliche geimpft wurden (Übersichten<sup>67,108</sup>). Alle vorliegenden Daten zu Nebenwirkungen von bis zu fünf bzw. sechs Dosen azellulärer Impfstoffe legen den Schluss nahe, dass die Addition der azellulären Pertussiskomponente zu Td-Impfstoffen zu keinem messbaren Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führt. Anlage 1 listet die Nebenwirkungen auf, die in einer Vielzahl von klinischen Studien bei Erwachsenen beobachtet wurden.<sup>46,82–101,134,146</sup>

Eine Komplikation, die zunächst primär bei Säuglingen in Verbindung mit azellulären Pertussis-Impfstoffen beschrieben wurde, ist die kurzfristig nach Impfung auftretende Schwellung im Bereich der Injektionsstelle (*extensive limb swelling*). Zur Häufigkeit dieser Komplikation wurden Daten des Meldesystem VAERS (*Vaccine-related Adverse Event Reporting System*) der USA analysiert. Es zeigte sich, dass derartige Schwellungen nicht spezifisch für ap-Impfstoffe sind, sondern bei einer Reihe von

Studie	Art der Kontaktsuche	Quelle der Erkrankung bei Säuglingen
Bonmarin et al. 2007 <sup>50</sup>	Befragung der Eltern von 1.688 hospitalisierten Säuglingen <1 Jahr (1996–2005) mit Pertussis nach charakteristischen Symptomen	Bei 892 Säuglingen konnte eine Quelle anamnestisch ermittelt werden: Eltern (55%), Geschwister (25%), Personen außerhalb des Haushalts (17%).
Bisgard et al. 2004 <sup>49</sup>	Befragung der Eltern von 616 Säuglingen <1 Jahr, die im Rahmen des <i>Enhanced Surveillance System</i> für Pertussis im Zeitraum 1999–2002 in 4 Staaten der USA gemeldet wurden nach charakteristischen Symptomen	In 264 Fällen konnte eine Quelle ermittelt werden: Mütter (32%), Väter (15%), Geschwister (20%), Großeltern (8%), Kontakte außerhalb der Familie (25%).
Wendelboe et al. 2007 <sup>53</sup>	Befragung und Untersuchung (PCR, Serologie) aller Kontakte von 95 hospitalisierten Säuglingen mit Pertussis	Für 91 Säuglinge konnten alle Kontakte untersucht/befragt werden; bei 44 Säuglingen konnte eine Quelle ermittelt werden: Eltern (48–55%), Geschwister (16–21%), enge Kontakte außerhalb des Haushaltes (18–29%). 16,5% der Säuglinge hatten Kontakte, die keine Pertussis-Symptome hatten, jedoch eine positive PCR oder Serologie.
Kowalzik et al. 2007 <sup>52</sup>	Befragung und Untersuchung (PCR, Serologie) aller Kontakte von 99 hospitalisierten Säuglingen mit Pertussis	Befragung/Untersuchung von 264 der 394 Kontaktpersonen, erlaubte Ermittlung einer Quelle für 24 der 99 Säuglinge: Mutter (63%), Vater (13%), Geschwister (21%), andere Personen (30%) [Mehrfachnennungen].
Crowcroft et al. 2003 <sup>51</sup>	Befragung und Untersuchung (Kultur, PCR, Serologie) der Haushaltskontakte von 33 hospitalisierten Säuglingen mit Pertussis	Quelle der Infektion (laborbestätigte Pertussis) konnte für 25 der Säuglinge ermittelt werden (in 8 zusätzlichen Fällen lag eine Ko-Infektion bei einem Familienmitglied vor): 14 Eltern (61%) davon bei 12 laborbestätigt, 9 Geschwister (9%), davon bei 2 laborbestätigt.

Tab. 2: Übersicht über Studien zu den Quellen für Pertussis-Erkrankungen bei Säuglingen

Impfstoffen beobachtet werden konnten, am häufigsten bei Pneumokokken-Impfstoffen. Zwischen Td- und Tdap-Impfstoffen wurden in der Häufigkeit weder im Meldesystem VAERS noch bei anderen Studien signifikante Unterschiede gefunden.<sup>109,110</sup> Seit Einführung der Impfung bei Jugendlichen und Erwachsenen in den USA wurde eine Reihe von möglichen Tdap-assoziierten Nebenwirkungen (Enzephalopathie-Enzephalitis-Meningitis, paralytische Syndrome, Krampfanfälle, Erkrankungen der Hirnnerven sowie das Guillain-Barré-Syndrom) im Rahmen des *Vaccine Safety Datalink* bewertet. Dies ist ein aktives Surveillance-System für impfassoziierte Komplikationen, das über eine von den *Centers for Disease Control and Prevention* gesponserte Kollaboration von 8 *managed care organisation* in verschiedenen Regionen der USA funktioniert. In einer sequenziellen Analyse, mit Erwartungswerten für diese Nebenwirkungen auf der Basis von Beobachtungen nach Td-Impfungen oder Hintergrundinzidenzen (GBS), wurden Daten von 660.000 Versicherten einbezogen, die Tdap bekommen hatten. Auch diese Analyse kam zu dem Ergebnis, dass Tdap-Impfstoffe ein ähnlich hohes Sicherheitsprofil haben wie Td-Impfstoffe.<sup>111</sup>

### Auswirkungen der Empfehlung

#### Individual- und Bevölkerungsschutz

Es wird erwartet, dass der Individualschutz der Impfung bei Erwachsenen unmittelbar eintreten wird und in Abhängigkeit der erreichten Impfquoten zu einer Reduzierung der Krankheitslast führen wird. Der verbesserte bevölkerungsbezogene Immunschutz durch die Impfung von Erwachsenen zusätzlich zur Impfung von Kindern und Jugendlichen wird auch zu einer weiteren Reduzierung des Erregerreservoirs führen; eine Elimination des Erregers erscheint jedoch wegen der nachlassenden Immunität sowohl nach der natürlichen Infektion als auch nach der Impfung derzeit nicht erreichbar.<sup>112,113</sup>

#### Schutz ungeimpfter Säuglinge

Durch die Impfung erwachsener Personen sollten auch ungeschützte Säuglinge seltener mit Pertussis infiziert werden, denn Untersuchungen aus Deutschland, Frankreich, den USA und Großbritannien haben übereinstimmend gezeigt, dass in Ländern mit hohen Impfquoten im Kindesalter vor allem Erwachsene zum Überträger der Erkrankung werden und häufig die Infektionsquelle für ungeimpfte Säuglinge sind (s. Tab. 2). Zwar stammt der größte Anteil dieser Personen aus dem engen Umfeld der Säuglinge, die durch die bestehende Empfehlung der STIKO gegen Pertussis geimpft sein sollten (Kokon-Strategie); Personen außerhalb des Haushaltes spielten jedoch in einigen Untersuchungen ebenfalls eine wichtige Rolle. Eine diesbezügliche Modellierung basierend auf der Studie von Wendelboe et al.<sup>53</sup> schätzte den Anteil der Übertragungen auf Säuglinge von weniger engen Kontakten auf 34% (95% KI: 24–44%).<sup>114</sup>

Daten aus Schweden<sup>115</sup> und Großbritannien<sup>147</sup> zufolge, hat die Einführung der Pertussis-Impfung bei Kindern

auch zu einem Rückgang der Inzidenzen in ungeimpften Altersgruppen geführt. Es erscheint daher plausibel, dass ein Individualschutz für Erwachsene einen Kollektivschutz auch für andere Altersgruppen begründet.

#### Epidemiologische und ökonomische Modelle

Belastbare epidemiologische Daten zur Beurteilung der Auswirkung nach Einführung einer Impfung von Erwachsenen mit Tdap liegen bisher nicht vor. Nachdem in den USA die Pertussis-Inzidenz von 2002–2005 von ca. 3 auf 9 Erkr./100.000 Einw. (vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen) stark angestiegen war, wurde Mitte bzw. Ende 2005 eine Empfehlung zur Pertussis-Auffrischimpfung bei Adoleszenten<sup>116</sup> und Erwachsenen<sup>1</sup> ausgesprochen. Eine vorläufige Auswertung der Pertussis-Surveillance-Daten aus den Jahren 2006–2008 in den USA zeigte seitdem einen Rückgang der Fallzahlen auf in etwa das Niveau von 2002. Dieser Rückgang erfolgte überproportional bei Jugendlichen und Erwachsenen (jeweils um ca. 70%) im Vergleich zu jüngeren Kindern (um ca. 50–60%). Dies könnte als erster Effekt der Auffrischimpfung in diesen Altersgruppen gedeutet werden<sup>117</sup>; jedoch ist ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig, um festzustellen, ob die Krankheitslast nachhaltig unter das Niveau vor dem Jahr 2002 gesenkt werden kann.

Darüber hinaus erlauben verschiedene Modelle die Abschätzung des Effekts einer einmaligen Impfung bei Erwachsenen auf die Morbidität und ihre assoziierten Kosten in Deutschland und den USA bei bestehender Impfung im Säuglings-, Kleinkind- und Jugend- sowie dem Erwachsenenalter.<sup>118–120</sup>

So wurde in Zusammenarbeit mit der *Harvard Medical School* anhand eines für die USA entwickelten Markov-Modells<sup>118</sup> eine Kosten-Nutzen-Analyse für Pertussis-Impfstrategien bei Erwachsenen in Deutschland entwickelt.<sup>119</sup> In dem Modell wurden über den Lebenszeitraum einer hypothetischen Kohorte im Alter von 20–64 Jahren die Gesundheitsvorteile und -risiken, Kosten und Kosteneffektivität verschiedener Impfstrategien berechnet. Es wurden folgende Alternativen untersucht: keine Pertussis-Impfung, eine einmalige Impfung mit Tdap sowie eine Impfung mit Tdap alle zehn Jahre. Die direkten (120 Euro pro Fall) und indirekten Krankheitskosten (434 Euro pro Fall) für Pertussis bei Erwachsenen basierten auf den Ergebnissen der o. g. deutschen Sentinelstudie, wobei nur solche indirekten Kosten berücksichtigt wurden, die durch unmittelbaren Arbeitsausfall verursacht wurden.<sup>41</sup> Die Impfeffektivität wurde im ersten Jahr nach der Impfung mit 87% angesetzt, mit einer abnehmenden Effektivität auf 0% nach 15 Jahren. Die Inzidenz wurde ebenfalls basierend auf den Ergebnissen von Riffelmann et al. mit 165 Erkr./100.000 Einw. eher niedrig (s. o.) angenommen und in der Sensitivitätsanalyse zwischen 50 und 500 Erkr./100.000 Einw. variiert.<sup>41,111</sup> Nach diesem Modell ergaben sich Kosten pro verhinderter Fall von 160 Euro für die einmalige Tdap-Impfung und von 200 Euro für eine alle zehn Jahre durchgeführte

Boosterimpfung bei der Annahme einer Inzidenz von 165 Erkr./100.000 Einwohner. Das Modell war vor allem sensitiv gegenüber der Krankheitsinzidenz und den Impfstoffkosten: Bei einer niedrigen Inzidenz ( $< 50/100.000$ ) stiegen die Kosten pro gerettetem QALY von 5.800 Euro auf über 50.000 Euro. Bei einem Anstieg der angenommenen Kostendifferenz von 12 Euro für eine Td-Impfung gegenüber einer Tdap-Impfung auf 25 Euro stiegen die Kosten pro gerettetem QALY auf ca. 40.000 Euro. Bei Nichtberücksichtigung angenommener Herdenimmunitätseffekte stiegen die Kosten pro gerettetem QALY ebenfalls an, auf 21.000 Euro. Bei einer Kostendifferenz von nur 5 Euro zwischen Td- und Tdap-Impfungen und einer Inzidenz über 200 Erkr./100.000 Einw. war die Impfung nach diesem Modell kostensparend.

Nach einer früheren Modellierung von Purdy et al.<sup>121</sup>, die eine Pertussis-Inzidenz von 370 Erkr./100.000 Einw. bei Jugendlichen und Erwachsenen zugrunde legten<sup>46,122</sup>, war die Einführung einer universellen Impfung (Auffrischimpfung für Jugendliche sowie alle 10 Jahre für Erwachsene) in den USA kostensparend bei (zusätzlichen) Kosten pro Impfung unter 36,92 US-Dollar bzw. 31,68 US-Dollar.

Ein bereits 2004 veröffentlichtes<sup>123</sup> und danach weiterentwickeltes<sup>120</sup> kompartimentalisiertes, altersstrukturiertes Transmissionsmodell (SIRS-Modell: *susceptible, infected, resistant, susceptible*) der Fa. Sanofi Pasteur und der *University of North Carolina at Chapel Hill* berücksichtigte Daten zur Krankheitslast, die Empfänglichkeit für die Infektion sowie detaillierte Daten zur Impfeffektivität und nachlassenden Immunität. Annahmen für die Inzidenz beruhten auf Daten aus der APERT-Studie (*Adult Pertussis Trial*)<sup>46</sup> sowie auf Meldedaten der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). In diesem Modell wird nach einer anfänglichen Reduktion der Pertussis-Inzidenz bei Erwachsenen nach Einführung einer Auffrischimpfung bei Jugendlichen (angenommene Impfquote: 75%) ein weiterer Anstieg prognostiziert. Ohne eine weitere Impfung stieg im Modell demnach die Inzidenz bei Erwachsenen von 370 auf 645 Erkr./100.000 Einw. bis zum Jahr 2022 (*steady state*). Durch Implementierung einer Kokon-Strategie (Impfung der engen Kontaktpersonen von Säuglingen) mit einer Impfquote von 65% konnte die Krankheitslast nach dem Modell auf 468 Erkr./100.000 Einw. gesenkt werden. Die Einführung einer Auffrischimpfung im Alter von 40 Jahren (Impfquote: 65%) zusätzlich zur Kokon-Strategie führte zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz bei Erwachsenen auf 47 Erkr./100.000 Einw.; aber auch bei Säuglingen führte dieser Ansatz zu einem Rückgang der Krankheitslast von 89%. Durch eine Impfung von Erwachsenen alle 10 Jahre (Impfquote: 40%) konnte nur eine vergleichsweise geringfügige weitere Minderung auf 30 Erkr./100.000 Einw. erreicht werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die dem Modell hinterlegten Daten zum Teil mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet sind (Inzidenz, Impfeffektivität) und die Annahmen zu den Übertragungswahrscheinlichkeiten zwischen Personen verschiedenen Alters

das Modell stark beeinflussten. Die relativen Unterschiede zwischen den verschiedenen Impfstrategien blieben jedoch in den Sensitivitätsanalysen erhalten.

Aufgrund der unterschiedlichen Struktur der Modelle sowie der verschiedenen Annahmen, die zugrunde gelegt wurden, und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten und Diskrepanzen erscheint es derzeit zwar nicht möglich, gesicherte Voraussagen zur epidemiologischen Entwicklung der Pertussis nach Einführung einer Erwachsenenimpfung in Deutschland zu machen. Sie sind jedoch ein Hinweis dafür, dass ein beträchtlicher Anteil der Pertussis-Erkrankungen bei Erwachsenen und indirekt auch bei Säuglingen durch eine einmalige Impfung bei Erwachsenen in Deutschland kosteneffektiv verhindert werden kann.

#### *Auswirkungen auf den Erreger*

Ungeachtet der weitgehenden genomischen Identität aller *B. pertussis*-Isolate sind Polymorphismen besonders im Genombereich des Pertactins, aber auch im Genombereich anderer Virulenzfaktoren, wie Pertussis-Toxin, beschrieben worden.<sup>124</sup> In einigen Ländern wurde festgestellt, dass zirkulierende Pertussis-Stämme sich über die Jahre gegenüber den verwendeten Impfstämmen verändert haben.<sup>125-127</sup> Derzeit zirkulierende Stämme unterscheiden sich im Bereich des Pertactin-, des Pertussistoxingens als auch des Fimbriengens von dem für die Herstellung der azellulären Impfstoffe benutzten Stamms *B. pertussis* Tohama I.<sup>127</sup> Auch andere genomische Analysen haben gezeigt, dass Tohama I nicht repräsentativ für europäische *B. pertussis*-Isolate ist.<sup>128</sup> Zunächst wurde befürchtet, dass diese Polymorphismen die Wirksamkeit der azellulären Impfstoffe beeinflussen könnten. In keinem der bisher untersuchten Fälle hat sich jedoch bislang dieser Verdacht bestätigt, so dass die Wirksamkeit der azellulären Impfstoffe nach wie vor gegeben ist.<sup>124,125,126,129</sup> Es konnte gezeigt werden, dass 3- oder 5-Komponenten-Pertussis-Impfstoffe wirksam in Mäusen waren, die mit solchen zirkulierenden Stämmen infiziert wurden, die genetisch von den Impfstoffkomponenten abwichen.<sup>130</sup> Eine Überwachung möglicher weitergehender Veränderungen des bakteriellen Genoms durch Analyse von aktuellen Isolaten ist jedoch notwendig, um im Bedarfsfall rechtzeitig darauf reagieren zu können. Ergäbe sich ein Hinweis auf eine verringerte Wirksamkeit der Impfstoffe, wären für die Impfstoffhersteller etwa 5 Jahre nötig, um den bisherigen Impfstamm *B. pertussis* Tohama I durch einen oder mehrere andere zirkulierende Stämme zu ersetzen.

#### *Umsetzbarkeit*

Eine Auffrischung des Diphtherie- und des Tetanus-schutzes alle 10 Jahre mit Td-Impfstoffen wird seit langem von der STIKO empfohlen. Durch die zugelassenen Kombinationsimpfstoffe ist das Impfziel einer einmaligen Pertussis-Impfung bei Erwachsenen durch einfachen Ersatz des Td-Impfstoffes durch Tdap-Impfstoffe (bzw. bei entsprechender Indikation auch Tdap-IPV) ohne zusätzliche Impftermine umsetzbar. Mehreren Studien zufolge wird



die Immunantwort auf andere in den verfügbaren Kombinationsimpfstoffen enthaltenen Antigenen (Tetanus, Diphtherie, ggf. Polio) nicht durch die Pertussis-Komponente beeinträchtigt.<sup>88,104,131–134</sup>

In einer bundesweiten, repräsentativen bevölkerungsbezogenen Befragung von 5.600 erwachsenen Bürgern (Response: 56 %) konnte eine hohe Akzeptanz für die alle 10 Jahre empfohlene Tetanus-Impfung gezeigt werden: So gaben 75 % der Teilnehmer an, in den 10 Jahren vor der Befragung eine Tetanus-Impfung in Anspruch genommen zu haben. In den NBL waren dies 82,5 % und in den ABL 74 %. Bei den Teilnehmern im Alter von 28–29 Jahren waren es 83,9 %; dieser Anteil nahm mit dem Alter langsam ab, bis auf 62,4 % bei den Personen im Alter von 80 Jahren oder älter (unveröffentlichte Daten des RKI). Dieser Anteil müsste auch erreichbar sein für eine Tdap-Impfung. Unbekannt ist allerdings der Anteil von Personen, die im Rahmen der Behandlung von Verletzungen in Notaufnahmen oder Krankenhäusern geimpft werden, wo nur zwischen 25–57 % der Tetanus-Impfungen als Td-Impfung verabreicht wurden (vorläufige Daten beruhend auf Impfstoffverkaufszahlen der Fa. *Insight Health* und einer vom RKI über Krankenhausapotheken durchgeführte Befragung). Dieser Anteil wird derzeit im Rahmen des laufenden telefonischen Gesundheitssurveys des RKI genauer ermittelt. Im Jahr 2007 wurden insgesamt ca. 100.000 tetanushaltige Impfungen in Ambulanzen oder Notaufnahmen verordnet, davon 56 % als Td (persönliche Mitteilung, Fa. *Insight Health*).

Nach Auskunft der Bundesärztekammer dürfen nach der neuen Muster-Weiterbildungsordnung Ärzte jeder Fachrichtung alle Impfungen durchführen. Daher sind grundsätzliche Hindernisse in der Umsetzung der Impfpflicht im Krankenhaussektor zukünftig minimiert.

Es besteht dennoch ein erheblicher Aufklärungsbedarf bei Ärzten in der primärärztlichen Versorgung, in Krankenhäusern und Notaufnahmen sowie in Einrichtungen, die reisemedizinische Impfungen durchführen. Ferner muss die Aufklärung der Bevölkerung über die Bedeutung der Pertussis-Erkrankung und die Impfmöglichkeit erfolgen, z. B. durch Pressemitteilungen, Beiträgen in Fachzeitschriften und anderen Medien.

### **Evaluation des Impfziels**

Die Evaluation einer einmaligen Pertussis-Impfung im Erwachsenenalter ist vor allem auf eine umfassende Surveillance auftretender Erkrankungen und der Impfanamnese bei Erkrankten und in der Bevölkerung angewiesen. Auch ob eine weitere Auffrischimpfung im Erwachsenenalter notwendig ist, kann nur auf der Grundlage einer Evaluation festgestellt werden.

In den NBL besteht gemäß Landesverordnungen eine Meldepflicht, aufgrund derer die epidemiologische Entwicklung verfolgt werden kann. Es wird als dringend erforder-

lich angesehen, eine Meldepflicht für alle impfpräventablen Erkrankungen in einer Novellierung des Infektionsschutzgesetzes zu etablieren. Nach den Erfahrungen aus anderen Ländern (s. o.) ist die generelle Meldepflicht von Pertussis bei Erwachsenen und Jugendlichen jedoch mit einer hohen Dunkelziffer belastet. Es erscheint daher sinnvoll, über ausgewählte Altersgruppen (z. B. hospitalisierte Säuglinge) oder mittels Sentinel-Studien die Änderungen in der Epidemiologie, die sich nach einer Impfpflicht ergeben, verlässlich zu überwachen.

Eine Surveillance der Impfquoten in allen Altersgruppen ist ebenfalls notwendig, um den Effekt der Impfpflicht zu bewerten. Diesbezüglich wird für Erwachsene die Möglichkeit genutzt, Fragen nach der Inanspruchnahme der Pertussis-Impfung in die vom RKI regelmäßig durchgeführten telefonischen Gesundheitssurveys aufzunehmen.

Eine molekulargenetische Überwachung von *B. pertussis*-Isolaten ist am Konsiliarlabor (Prof. Wirsing von König) gegeben.

Zur fortlaufenden Evaluation gehört auch die Bewertung der Erfahrungen aus anderen Ländern, in denen Erwachsene gegen Pertussis geimpft werden sowie die vergleichende Bewertung ergänzender Impfstrategien, z. B. der bessere Schutz von Säuglingen durch eine frühzeitigere Impfung von Neugeborenen, zu der erste Untersuchungen vorliegen.<sup>135–140</sup> Offene Fragen bestehen diesbezüglich jedoch hinsichtlich einer Interferenz mit der Immunantwort auf andere Impfstoffe insbesondere Hepatitis B und *Haemophilus influenzae* Typ b als auch hinsichtlich der Immunantwort auf spätere aP-Impfdosen. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass eine Impfung von schwangeren Frauen mit azellulären Pertussis-Impfstoffen zu einer Übertragung Pertussis-spezifischer Antikörper auf den Foeten führen könnte. Dadurch könnte ein früher Immunschutz erreicht werden (Übersicht<sup>138</sup>). Die Verträglichkeit, Sicherheit und tatsächliche Effektivität eines derartigen Ansatzes müsste jedoch in umfangreichen Studien geklärt werden.

Ferner sollte die Diskussion um eine mögliche Verbesserung der azellulären Pertussis-Impfstoffe verfolgt werden. Diskutiert werden z. B. der Zusatz weiterer Antigene, die eine Phagozytose oder ein komplementabhängiges Abtöten von *B. pertussis* induzieren können.<sup>141</sup> Zudem wurde mit der Verwendung von genetisch statt chemisch inaktiviertem PT in ap-Impfstoffen,<sup>142,143</sup> eine höhere Immunogenität<sup>90</sup> und in einer Studie bei Kindern eine signifikant höhere Effektivität beobachtet.<sup>144</sup> Auch der Zusatz wirksamerer Adjuvantien sowie die Entwicklung DNA-basierter Impfstoffe werden in diesem Zusammenhang diskutiert.<sup>141</sup>

### **Abschließende Bewertung**

Bei der beobachteten Effektivität der verfügbaren azellulären Pertussis-Impfstoffe ist durch die Empfehlung einer Tdap-Impfung für Erwachsene bei der nächsten fälligen Td-Impfung eine Reduktion der stark gestiegenen Krank-

heitslast bei Erwachsenen in Deutschland erreichbar. Da Nebenwirkungen fast ausschließlich leichter Art und vorübergehend sind, überwiegt der Nutzen des Impfschutzes gegen diese Erkrankung und ihren assoziierten Komplikationen und Kosten bei Erwachsenen.<sup>108,145</sup> Durch Umsetzung der Empfehlung einer einmaligen Pertussis-Impfung zusammen mit der nächsten fälligen Td-Impfung im Erwachsenenalter ist auch eine Reduktion der Krankheitslast bei Säuglingen zu erwarten. Ein ökonomisches Modell zeigt, dass diese Impfung mit hoher Wahrscheinlichkeit in Deutschland kosteneffektiv ist. Eine Evaluation dieser Maßnahme ist erforderlich, sowohl zur Bewertung ihrer Effektivität als auch zur Klärung offener Fragen, z. B. zur Dauer des Immunschutzes und zum Einfluss der Impfung auf die potenzielle Rolle des vorübergehenden Trägertums bei der Übertragung.

#### Literatur

- Kretsinger K, Broder K, Cortese MM, Joyce PM, Ortega-Sanchez IR, Lee GM et al.: Preventing Tetanus, Diphtheria and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel. *MMWR* 2006; 55 (RR-17): 1–37
- National Advisory Committee on Immunization: Prevention of pertussis in adolescents and adults. *Can Commun Dis Rep* 2005; 29 (ACS-5,6): 1–12
- National Advisory Committee on Immunization: Canadian immunization guide. Sixth ed. Ottawa: Canadian Medical Association 2005
- Institut de Veille Sanitaire: Calendrier vaccinal 2008 – avis du haut conseil de la santé publique. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2008; 16–17: 131–148
- Rendi-Wagner PM, Paulke-Korinek MM, Stanek GM, Khanakah GM, Kollaritsch HM: Impact of a Pertussis Booster Vaccination Program in Adolescents and Adults on the Epidemiology of Pertussis in Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (9): 806–810
- Kerr JR, Matthews RC: Bordetella pertussis infection: Pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19 (2): 77–88
- Mattoo S, Cherry JD: Molecular Pathogenesis, Epidemiology and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to Bordetella pertussis and Other Bordetella Sub-species. *Clinical Microbiology Reviews* 2005; 18 (2): 326–382
- Edwards KM, Decker MD: Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein EW, Offit PA, editors. *Vaccines*. Fifth ed. Philadelphia: Saunders 2007: 467–518
- Wood N, McIntyre P: Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews* 2008; 9 (3): 201–212
- Anderson RM, May RM: Immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990; 335: 641–645
- Heymann DL: *Control of communicable diseases manual*. 19 ed. Washington, D.C.: American Public Health Association 2009
- Korppi MM, Hiltunen JM: Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (4): 316–318
- Nelson WL, Hopkins RS, Roe MH, Glode MP: Simultaneous infection with Bordetella pertussis and respiratory syncytial virus in hospitalized children. *Pediatric Infectious Diseases* 1986; 5: 540–544
- Raymond J, Armengaud JB, Cosnes-Lambe C, Chalumeau M, Bosdure E, Reglier-Poupet H et al.: Pertussis in young infants: apnoea and intra-familial infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2007; 13 (2): 172–175
- Linnemann CCJr, Bass JW, Smith M: The Carrier State in Pertussis. *American Journal of Epidemiology* 1968; 88 (3): 422–427
- Kristensen B: Occurrence of the Bordet-Gengou bacillus. *Journal of the American Medical Association* 1933; 101: 204–206
- Jenkinson D, Pepper JD: A search for subclinical infection during small outbreak of whooping cough: implications for clinical diagnosis. *Journal of the Royal Coll* 1986
- Field LH, Parker CD: Pertussis outbreak in Austin and Travis County, Texas, 1975. *Journal of Clinical Microbiology* 1977; 6 (2): 154–160
- He Q, Arvilommi H, Viljanen MK, Mertsola J: Outcomes of Bordetella Infections in Vaccinated Children: Effects of Bacterial Number in the Nasopharynx and Patient Age. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6 (4): 534–536
- Krantz I, Alestig K, Trollfors B, Zackrisson G: The Carrier State in Pertussis. *Scand J Infect Dis* 1986; 18 (2): 121–123
- Huovila R: Two epidemics of whooping cough in Finland 1976–1977. *Acta Paediatr Scand* 1982; Supplement 298: 5–9
- Fisher MC, Long SS, McGowan KL, Kaselis E, Smith DG: Outbreak of pertussis in a residential facility for handicapped people. *J Pediatr* 1989; 114 (6): 934–939
- Leekha S, Thompson R, Sampathkumar P: Epidemiology and control of pertussis outbreaks in a tertiary care center and the resource consumption associated with these outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (5): 467–473
- Broome CV, Preblud SR, Bruner B, McGowan JE, Hayes PS, Harris PP et al.: Epidemiology of pertussis, Atlanta, 1977. *The Journal of Pediatrics* 1981; 98 (3): 362–367
- Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, Viljanen MK: Intrafamilial spread of pertussis. *The Journal of Pediatrics* 1983; 103 (3): 359–363
- Long S, Welton C, Clark J: Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; 161: 480
- Klement E, Ulriel L, Engel I, Hasin T, Yavzori M, Orr N et al.: An outbreak of pertussis among young Israeli soldiers. *Epidemiology and Infection* 2003; 131 (3): 1049–1054
- Srugo I, Benilevi D, Madeb R, Shapiro S, Shohat T, Somekh E et al.: Pertussis Infection in Fully Vaccinated Children in Day-Care Centers, Israel. *Emerg Infect Dis* 2000; 6 (5): 526–529
- Edwards KM: Pertussis epidemiology and transmission 541. *Advanced Studies in Medicine* 2005; 5 (5A): S440–S443
- Tan T, Trindade E, Skowronski D: Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (5 Suppl): S10–S18
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE: Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (9): 761–765
- Grgic-Vitek M, Klavs I, Kraigher A: Re-emergence of pertussis in Slovenia: Time to change immunization policy. *Vaccine* 2008; 26 (15): 1874–1878
- Galanis E, King AS, Varughese P, Halperin SA: Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis. *CMAJ* 2006; 174 (4): 451–452
- Robert Koch-Institut. Falldefinitionen für meldepflichtige Infektionskrankheiten. *Epid Bull* 2002; 2: 9–13
- Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H et al.: The Epidemiology of Pertussis in Germany: Past and Present. *BMC Infect Dis* 2009; 9 (22): available online: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/22>
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE: Resurgence of pertussis in Europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24 (9): 761–765
- Robert Koch-Institut. Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland: Keuchhusten-Erkrankungen in den neuen Bundesländern seit 2002. *Epid Bull* 2007; 50: 475–481
- Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut: Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut zur Pertussis-Schutzimpfung. Stand: Januar 2006. *Epid Bull* 2006; 3: 21–23
- Ministerium für Gesundheit und Soziales Sachsen-Anhalt: Impfsituation bei Kindern im Vorschul- und Schulalter Sachsen-Anhalt 2007. Magdeburg: MDcityprint; 2008
- Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern: Impfreport 2007–2008. Mecklenburg-Vorpommern 2009. [http://www.lagus.mv-regierung.de/land-mv/LAGuS\\_prod/LAGuS/\\_Rechter\\_Rand/LAGuS/Dokumente/Impfreport\\_2007\\_08\\_binden.pdf](http://www.lagus.mv-regierung.de/land-mv/LAGuS_prod/LAGuS/_Rechter_Rand/LAGuS/Dokumente/Impfreport_2007_08_binden.pdf)
- Riffelmann M, Littmann M, Hülße C, O'Brien J, Wirsing von König CH, KRESH-Studienärzte: Pertussis bei Erwachsenen: Häufigkeit, Symptome und Kosten. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2829–2834
- Wirsing von König CH, Gounis D, Laukamp S, Bogaerts H, Schmitt HJ: Evaluation of a Single-Sample Serological Technique for Diagnosing Pertussis in Unvaccinated Children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1999; 18 (5): 341–345
- Ward J, Cherry J, Chang S, Partridge S, Keitel W et al.: Bordetella Pertussis Infections in Vaccinated and Unvaccinated Adolescents and Adults,

- as Assessed in a National Prospective Randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006; 43 (2): 151–157
44. de Melker H, Versteegh FG, Schellekens JF, Teunis PF, Kretzschmar M: The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys. *J Infect* 2006; 53: 106–113
  45. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH: Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275 (21): 1672–1674
  46. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J et al.: Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353 (15): 1555–1563
  47. Gilberg S, Njamkepo E, Du C, I, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C et al.: Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186 (3): 415–418
  48. Miller E, Fleming DM, Ashworth LA, Mabbett DA, Vurdien JE, Elliott TS: Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Communicable disease and public health/PHLS* 2000; 3 (2): 132–134
  49. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE et al. Infant Pertussis. Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (11): 985–989
  50. Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V et al.: Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. *Eurosurveillance Monthly Release* 2007; 12 (1): 1–8
  51. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q et al.: Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88 (9): 802–806
  52. Kowalzik FM, Barbosa APMP, Fernandes VRM, Carvalho PRP, Avila-Aguero MLM, Goh DYT et al.: Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (3): 238–242
  53. Wendelboe AMP, Njamkepo EP, Bourillon AM, Floret DDM, Gaudelus JM, Gerber MM et al.: Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (4): 293–299
  54. Shellekens J, Wirsing von König CH, Gardner P: Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 24 (Supplement 5): S19–S24
  55. Wirsing von Koenig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N: Pertussis of adults and infants. *The Lancet Infectious Diseases* 2002; 2 (12): 744–750
  56. Postels-Multani S, Wirsing von Koenig CH, Schmitt HJ, Bock HL, Bogart H: Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection* 1995; V23 (3): 139–142
  57. DeSerres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Dery P, DouvilleFradet M et al.: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 182 (1): 174–179
  58. Lee G, Lett S, Schauer S, LeBaron C, Murphy T, Rusinak D et al.: Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (11): 1572–1580
  59. Halperin SA, Marrie TJ: Pertussis encephalopathy in an adult. Case report and review. *Reviews in Infectious Diseases* 1991; 13: 1043–1047
  60. Jenkins P, Clarke SW: Cough syncope: a complication of adults whooping cough. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 311–313
  61. Skowronski DM, Buxton JA, Hestrin M, Keyes RD, Lynch K, Halperin SA: Carotid artery dissection as a possible severe complication of pertussis in an adult: clinical case report and review. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1–4
  62. Trollfors B, Rabo E: Whooping cough in adults. *British Medical Journal* 1981; 283: 696–697
  63. Mueller-Pebody B, Crowcroft NS, Zambon MC, Edmunds WJ: Modelling hospital admissions for lower respiratory tract infections in the elderly in England. *Epidemiology and Infection* 2006; 134 (06): 1150–1157
  64. Farizo KMCS, Zell ER, Brink EW, Wassilak SGF, Patriarca PA: Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980–1989. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 798–819
  65. Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P: A „new age“ in pertussis prevention new opportunities through adult vaccination. *Am J Prev Med* 2007; 32 (3): 177–185
  66. Mertens PLJM, Stals FS, Schellekens JFP, Houben AW, Huisman J: An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 242–247
  67. Casey JR, Pichichero M: Acellular Pertussis Vaccine Safety and Efficacy in Children, Adolescents and Adults. *Drugs* 2005; 65 (10): 1367–1389
  68. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C: Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21 (17–18): 2003–2014
  69. Decker M, Edwards KM: Acellular pertussis vaccines. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (2): 309–335
  70. Tinnion ON, Hanlon M: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Review, zuletzt 1999 aktualisiert). *The Cochrane Library* 2009; (2): 1–91
  71. Hewlett EL, Halperin SA: Serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998; 16 (20): 1899–1900
  72. Lewis DJM: Serological correlates of susceptibility to pertussis. *Vaccine* 1993; 11 (12): 1269
  73. Shahin RD, Mink CA, Wiedermann BL, Meade BD: Laboratory correlates of protection and protective immunity to *Bordetella pertussis*. *Adv Exp Med Biol* 1992; 327: 287–292
  74. Cassone A, Ausiello CM, Urbani F, Lande R, Giuliano M, La Sala A et al.: Cell-mediated and antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens in children vaccinated with acellular or whole-cell pertussis vaccines. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 1997; 151: 283–289
  75. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P: Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998; 16 (20): 1907–1916
  76. Cherry JD, Gornbein J, Heining U, Stehr K: A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998; 16 (20): 1901–1906
  77. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P: Low levels of anti-pertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 2003; 21 (25–26): 3542–3549
  78. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H: Randomised controlled trial of two-component, three-component and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *The Lancet* 1997; 350 (9091): 1569–1577
  79. Kohberger RC, Jemiolo D, Noriega F: Prediction of pertussis vaccine efficacy using a correlates of protection model. *Vaccine* 2008; 26 (27–28): 3516–21
  80. Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Reizenstein E, Storsaeter J: How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001; 33 Suppl 4: S288–S291
  81. Le T, Cherry JD, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, Berstein D et al.: Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine. *The APERT study. J Infect Dis* 2004; 190: 535–544
  82. Abarca K, Valdivieso F, Potin M, Ibáñez I, Vial P: Immunogenicidad y reactividad de una vacuna de difteria, tétanos, pertussis acelular de contenido antigénico reducido (dTpa) en niños de 10 a 11 años de edad y en adultos [Immunogenicity and reactivity of a reduced antigen content diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine dTpa] in 10 to 11 years old children and in adults]. *Revista médica de Chile* 2002; 130 (5): 502–510
  83. Bartels I, Jüngert J, Lugauer S, Stehr K, Heining U: Immunogenicity and reactivity of a single dose of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis component vaccine (DTaP) compared to a diphtheria-tetanus toxoid (Td) and a diphtheria toxoid vaccine (d) in adults. *Vaccine* 2001; 19 (23–24): 3137–3145
  84. Chan SH, Tan PT, Han HH, Bock HL: Immunogenicity and reactivity of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine as a single-dose booster in Singaporean adults. *Singapore Med J* 2006; 47 (4): 286–290
  85. Christie C-D, Garrison K, Kiely L, Gupta R, Heubi J, Marchant C: A trial of acellular pertussis vaccine in hospital workers during the Cincinnati pertussis epidemic of 1993. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (7): 997–1003
  86. Edwards KM, Decker MD, Graham BS, Mezzatesta J, Scott J, Hackell J: Adult immunization with acellular pertussis vaccine. rubella; vaccination; eradication 1993; 269 (1): 53–56
  87. Granström M, Thorén M, Blennow M, Tiru M, Sato Y: Acellular pertussis vaccine in adults: Adverse reactions and immune response. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1987; 6 (1): 18–21
  88. Halperin SA, Smith B, Russel MS, Mills E, Hasselback P, Pim C et al.: Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 276–283
  89. Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D et al.: An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000; 18 (14): 1312–1319
  90. Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, Englund JA, Mink CM, Blumberg DA et al.: A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in heal

- thy adults: Dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis* 1999; 180: 397–403
91. Lin TY, Chiang BL: Specific immune response in adult medical personnel immunized with acellular pertussis vaccine with special emphasis on T helper cell response. *Vaccine* 1997; 15 (17–18): 1917–1921
  92. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologna M et al.: Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2005; 293 (24): 3003–3011
  93. Rothstein EP: An acellular pertussis vaccine in healthy adults: safety and immunogenicity. *Vaccine* 1999; 17 (23–24): 2999–3006
  94. Rutter DA, Ashworth LAE, Day A, Funnell S, Lovell F, Robinson A: Trial of a new acellular pertussis vaccine in healthy adult volunteers. *Vaccine* 1988; 6 (1): 29–32
  95. Ruuskanen O, Noel A, Putto-Laurila A, PWtre J, Capiou C, Delem A et al.: Development of an acellular pertussis vaccine and its administration as a booster in healthy adults. *Vaccine* 1991; 9 (2): 117–121
  96. Schmitt HJ, Mohnike K, Zepp F, Herden P, Hosbach P: Immunogenicity and reactogenicity of the Biken acellular pertussis vaccine in young adults. *Vaccine* 2000; 19 (4–5): 403–408
  97. Shefer A, Dales L, Nelson M, Werner B, Baron R, Jackson R: Use and safety of acellular pertussis vaccine among adult hospital staff during an outbreak of pertussis. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 (4): 1053–6
  98. Stehr K, Lugauer S, Heining U, Uhlenbusch R, Cherry JD: Verträglichkeit und Immunogenität der Keuchhustenimpfung mit einem azellulären, monovalenten, 4-Komponenten-Impfstoff (Lederle/Takeda) bei 185 Erwachsenen. *Pädiatrische Grenzgebiete* 1995; 34: 219–223
  99. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC: A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000; 19 (6): 628–636
  100. Van Damme P, Burgess M: Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004; 22 (3–4): 305–308
  101. Van der Wielen M, Van Damme P, Joossens E, Francois G, Meurice F, Ramalho A: A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults. *Vaccine* 2000; 18 (20): 2075–2082
  102. Knuf M, Zepp F, Meyer C, Grzegowski E, Wolter J et al.: Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine* 2006; 24 (12): 2043–2048
  103. Wendelboe AM, Van RA, Salmaso S, Englund JA: Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (5 Suppl): S58–S61
  104. Barreto L, Guasparini R, Meekison W, Noya F, Young L, Mills E: Humoral immunity 5 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2007; 25 (48): 8172–8179
  105. McIntyre PB, Burgess MA, Egan A, Schuerman L, Hoet B: Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, tetanus and pertussis vaccine: Immunogenicity 5 years post-vaccination. *Vaccine* 2009; 27 (7): 1062–1066
  106. Riffelmann M, Littmann M, Hülße C, Wirsing von König C: Antibody decay after immunisation of health-care workers with an acellular pertussis vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2009; 28 (3): 275–279
  107. Bailleux F, Coudeville L, Kolenc-Saban A, Bevilacqua J, Barreto L, Andrq P: Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on mathematical modeling and 5-year observed data. *Vaccine* 2008; 26 (31): 3903–3908
  108. Gidengil C, Sandora TJ, Lee GM: Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination of adults in the USA. *Expert Review of Vaccines* 2008; 7 (5): 621–634
  109. Pichichero ME, Casey JR: Acellular pertussis vaccines for adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (6 Suppl): S117–S126
  110. Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SN, Ball R: Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (3): 351–358
  111. Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M, Lewis E, Lieu TA, Shi P et al.: An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2009; 27 (32): 4257–4262
  112. Aguas R, Goncalves G, Gomes MG: Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission. *The Lancet Infectious Diseases* 2006; 6 (2): 112–117
  113. Hethcote HW: Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adult booster vaccinations. *Math Biosci* 1999; 158 (1): 47–73
  114. Wendelboe A, Hudgens M, Poole C, Van Rie A: Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology* 2007; 4 (1): 15
  115. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, Knutsson N, Sundh V, Lagergard T et al.: Mass Vaccination of Children with Pertussis Toxoid. Decreased Incidence in Both Vaccinated and Nonvaccinated Persons. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (7): 1004–1010
  116. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH et al.: Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. *Morbidity and Mortality Weekly Reports: Recommendations and Reports* 2006; 55 (RR-3): 1–34
  117. Skoff TH, Brown K, Cohn A, Clark T, Mossonier N, Martin SW: Where Has All the Pertussis Gone? *Pertussis Trends from 1990–2008 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination*. Vortrag auf der National Immunization Conference, Dallas, Texas April, 2009. Zugriff am 3.7.2009: <http://cdc.confex.com/recording/cdc/nic2009/ppt/free/4db77adf5df9fff0d3caf5cafe28f496/GGTSPU-vaccine-see-2.rki.de-24193-81656-DAT/paper18157-5.ppt>
  118. Lee GM, Murphy TV, Lett S, Cortese MM, Kretsinger K, Schauer S et al.: Cost Effectiveness of Pertussis Vaccination in Adults. *Am J Prev Med* 2007; 32 (3): 186–193
  119. Lee GM, Riffelmann M, Wirsing von König CH: Cost-effectiveness of adult pertussis vaccination in Germany. *Vaccine* 2008; 26 (29–30): 3673–369
  120. Coudeville L, Van Rie A, Andre P: Adult pertussis vaccination strategies and their impact on pertussis in the United States: evaluation of routine and targeted (cocoon) strategies. *Epidemiology and Infection* 2007; 5: 604–620
  121. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI: Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 39: 20–28
  122. Strebler P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S et al.: Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; 183 (9): 1353–9
  123. Van Rie A, Hethcote HW: Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004; 22 (23–24): 3154–3165
  124. van Amersfoort SCM, Schouls LM, van der Heide HGJ, Advani A, Hallander HO, Bondeson K et al.: Analysis of *Bordetella pertussis* populations in European countries with different vaccination policies. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 43 (6): 2837–2843
  125. Godfroid F, Denoel P, Poolman J: Are vaccination programs and isolate polymorphism linked to pertussis reemergence? *Expert Review of Vaccines* 2005; 4 (5): 757–778
  126. Hallander HO, Advani A, Donnelly D, Gustafsson L, Carlsson RM: Shifts of *Bordetella pertussis* variants in Sweden from 1970–2003, during three periods marked by different vaccination programs. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 43 (6): 2856–2865
  127. Kallonen T, He Q: *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. *Expert Review of Vaccines* 2009; 8 (7): 863
  128. Bouchez V, Caro V, Levillain E, Guigon G, Guiso N: Genomic content of *Bordetella pertussis* clinical isolates circulating in areas of intensive children vaccination. *PLoS ONE* 2008; 3 (6): e2437
  129. Hallander H, Advani A, Riffelmann M, von König CHW, Caro V, Guiso N et al.: *Bordetella pertussis* strains circulating in Europe in 1999 to 2004 as determined by pulsed-field gel electrophoresis. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; 45 (10): 3257–3262
  130. Denoel P, Godfroid F, Guiso N, Hallander H, Poolman J: Comparison of acellular pertussis vaccines-induced immunity against infection due to *Bordetella pertussis* variant isolates in a mouse model. *Vaccine* 2005; 23 (46–47): 5333–5341
  131. McIntyre PB, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM: High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2004; 23 (3): 380–385
  132. Edelman K, He Q, Mäkinen J, Sahlberg A, Haanperä M, Schuerman L et al.: Immunity to pertussis 5 years after booster immunization during adolescence. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1271–1277

133. Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, Hedrick J, Descamps D, Friedland LR: Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1084–1093
134. Theeten H, Rümke HC, Hoppener FJP, Vilatimó R, Narejos S, Van Damme P et al.: Primary vaccination of adults with reduced antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis or dTpa-inactivated poliovirus vaccines compared to diphtheria-tetanus-toxoid vaccines. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (11): 2729–2739
135. Belloni C, Silvestri AD, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F et al.: Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003; 111 (5): 1042–1045
136. Demirjian A, Levy O: Safety and efficacy of neonatal vaccination. *European Journal of Immunology* 2009; 39 (1): 36–46
137. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D et al.: Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *The Journal of Pediatrics* 2008; 152 (5): 655–660
138. Mooi FR, de Greeff SC: The case for maternal vaccination against pertussis. *The Lancet Infectious Diseases* 2007; 7 (9): 614–624
139. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM: Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *The Journal of Pediatrics* 2008; 153 (3): 327–332
140. Siegrist CA, Barrios C, Martinez X, Brandt C, Berney M, Čárdova M et al.: Influence of maternal antibodies on vaccine responses: inhibition of antibody but not T-cell responses allows successful early prime-boost strategies in mice. *European Journal of Immunology* 1998; 28: 4138–4148
141. Storsaeter J, Wolter J: Is there a need for a new generation of vaccines against pertussis? *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2006; 11 (2): 195–205
142. Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B, Sato H, Sato Y, Rappuoli R et al.: The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *J Infect Dis* 2005; 191 (1): 81–88
143. Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, Shiloach J, Miller M, Trollors B: The rise in pertussis cases urges replacement of chemically-inactivated with genetically-inactivated toxoid for DTP. *Vaccine* 2007; 25 (15): 2811–2816
144. Salmaso S, Mastrantonio P, Wassilak SGF, Giuliano M, Anemona A, Giammanco A et al.: Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. *Vaccine* 1998; 16 (13): 1270–1275
145. Heininger U, Cherry JD: Pertussis immunisation in adolescents and adults – *Bordetella pertussis* epidemiology should guide vaccination recommendation. *Expert Opinion in Biological Therapeutics* 2006; 6: 685–697
146. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B: Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19–64 years of age. *Vaccine* 2009; 27 (5): 765–772
147. Rohani P, Earn DJ, Grenfell BT: Impact of immunisation on pertussis transmission in England and Wales. *The Lancet* 2000; 355 (9200): 285–286

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut Erweiterung der beruflichen Indikationen für eine Pertussis-Impfung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 60. Sitzung am 18. und 19. Februar 2009 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Kreise eine Empfehlung verabschiedet zur Erweiterung der beruflichen Indikationen für eine Pertussis-Impfung bei Personal in Einrichtungen der Gesundheitsversorgung und in Gemeinschaftseinrichtungen. Im Gesundheitsdienst ist die Empfehlung für eine Pertussis-Impfung nun nicht mehr beschränkt auf Personal in Einrichtungen der Pädiatrie, der Schwangerenbetreuung und der Geburtshilfe sondern gilt für das gesamte Personal im Gesundheitsdienst. In Gemeinschaftseinrichtungen wird die Impfung nicht mehr nur für Personal in Einrichtungen für das Vorschulalter empfohlen sondern gilt für Personal jeglicher Gemeinschaftseinrichtungen.

### Begründung

#### **Impfung von Personal im Gesundheitsdienst**

Bei der beruflichen Indikation für eine Pertussis-Impfung im Gesundheitsdienst stand im Sinne des Drittschutzes von Patienten bisher vor allem der Schutz von Säuglingen mit fehlendem oder unzureichendem Impfschutz in den bisher empfohlenen Tätigkeitsbereichen (Pädiatrie, Schwangerenbetreuung und Geburtshilfe) im Vordergrund. In der Krankenhausdiagnosestatistik haben Säuglinge bei Weitem die höchste Hospitalisierungsinzidenz; 62 % aller in der Kran-

kenhausdiagnosestatistik erfassten Hospitalisierungen für Pertussis betreffen Säuglinge. Deshalb ist eine Exposition von Krankenhauspersonal in Bereichen der Säuglingsbetreuung vermutlich weiterhin am höchsten. Jedoch gibt es auch bei Erwachsenen im Krankenhausbereich Hinweise auf eine Untererfassung von Pertussis als spezifische Diagnose.<sup>1</sup> Zudem hat sich die allgemeine Krankheitslast durch Pertussis in den letzten Jahren sehr stark ins Erwachsenenalter verschoben (75 % aller Fälle im Jahr 2008, Daten des RKI). Daher dürfte vor allem im ambulanten Bereich zum einen das individuelle Pertussis-Infektionsrisiko von Personal im Gesundheitsdienst durch Kontakt mit erwachsenen Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht sein. In einer kanadischen Analyse eines großen Patientenkollektivs hatten Personen, die im Gesundheitsdienst tätig waren, ein im Vergleich zur allgemeinen Erwachsenenbevölkerung ein 1,7-fach erhöhtes Risiko, an Pertussis zu erkranken ( $p=0,03$ ).<sup>2</sup> Dieses Risiko sollte mit einem aktuellen Impfschutz vermindert werden. Zum anderen erscheint es sinnvoll, durch eine Impfung des Personals in allen Einrichtungen im Gesundheitsdienst auch ältere Patienten vor einer möglichen Übertragung dieser Infektionskrankheit durch das Personal zu schützen.

Es werden im Bereich von Einrichtungen der gesundheitlichen Versorgung auch außerhalb der Pädiatrie, der Schwangerenbetreuung und der Geburtshilfe Pertussis-Ausbrüche beobachtet (Übersichten<sup>3,4</sup>). In den aus den

neuen Bundesländern übermittelten Häufungen aus dem Zeitraum 2002–2007 traten z. B. Pertussis-Erkrankungen bei Mitarbeitern einer Funktionsabteilung (4 Schwestern und ein OP-Mitarbeiter) eines Magdeburger Krankenhauses, in einer Arztpraxis (Ärztin und 2 Schwestern betroffen), in einer Dialysepraxis (6 betroffene Patienten), in einem Altenpflegeheim (47 Betroffene) und einer Behindertenwerkstatt (16 Betroffene) auf. Eine ausführliche Auswertung aller übermittelten Ausbrüche wird am Robert Koch-Institut angestrebt. Eine Literaturrecherche in den Datenbanken *Medline*, *Embase* und *Global Health* ab dem Jahr 1990 ergab eine Reihe veröffentlichter Berichte über nosokomiale Ausbruchsgeschehen im Bereich der Krankenhausversorgung von Erwachsenen seit 1990, die im Folgenden beschrieben werden.

In einer französischen Studie über den Zeitraum 2000–2005 traten von 31 gemeldeten Pertussis-Geschehen in Gesundheitseinrichtungen lediglich 16 in der Geburtshilfe oder der Pädiatrie/Neonatologie auf und 13 in anderen Bereichen der Gesundheitsversorgung, davon eines in einer Senioreneinrichtung und eines in einem Behindertenheim.<sup>5</sup> Die 31 Berichte beinhalteten insgesamt 27 Häufungen zwischen 2 und 91 Fällen. In 20 dieser 27 Häufungen ging die Infektion vom Personal aus und in 3 Häufungen fanden Übertragungen auf Patienten statt.

Ebenfalls aus Frankreich stammt eine Ausbruchsbeschreibung von 12 Personen im Gesundheitsdienst auf einer internistischen Station eines Universitätskrankenhauses in Paris im Jahr 2005.<sup>6</sup> Es wurden keine Angaben zu Übertragungen auf Patienten gemacht. In einem weiteren Pariser Krankenhaus der Grundversorgung erkrankten insgesamt 17 Mitarbeiter aus verschiedenen Abteilungen (Pneumologie, Geburtshilfe und Pädiatrie) an einer laboridiagnostizierten Pertussis, von denen mit hoher Sicherheit eine Übertragung auf 2 immunsupprimierte Patienten im Alter von 14 und 62 Jahren erfolgt war.<sup>7,8</sup>

Weitere Berichte über krankenhausbasierte Ausbrüche stammen aus den USA. In einem kleinen Krankenhaus entwickelten über einen Zeitraum von 3 Monaten 12 Mitarbeiter im Gesundheitsdienst eine klinische Pertussis.<sup>9</sup> Von diesen hatten zwei eine positive PCR und sechs signifikant erhöhte IgG-Pertussis-Toxin-Antikörper. Es wurden keine symptomatischen Übertragungen auf Patienten festgestellt, was möglicherweise durch das Tragen von chirurgischen Masken und der durchgeführten Chemoprophylaxe bei ca. 2/3 der exponierten Mitarbeitern erklärt werden kann. Über einen weiteren Pertussis-Ausbruch wurde bei medizinischem Personal einer Station für Hämatologie/Onkologie berichtet, bei dem die Indexpatientin, eine Krankenschwester, sich bei ihrem Sohn angesteckt hatte.<sup>10</sup> Insgesamt erkrankten 10 Kollegen, von denen 5 Fälle mittels PCR bestätigt wurden. Es wurden keine Übertragungen auf Patienten festgestellt. Aus der Mayo Klinik wurde von einem großen krankenhausbasierten Ausbruch berichtet, bei dem 64 Fälle beim Personal und 58 Fälle bei Patienten

auftraten.<sup>11</sup> Es wurden keine direkten Übertragungen von Krankenhauspersonal auf Patienten nachgewiesen, jedoch häufige Übertragungen zwischen Mitarbeitern sowie zwischen Mitarbeitern und ihren Familienmitgliedern.

In einer US-amerikanischen Studie in einem städtischen tertiären Versorgungskrankenhaus konnte bei 1,3% der Assistenzärzte (2/106) und 3,9% der Notärzte (3/39) pro Jahr serologisch eine Pertussis-Infektion nachgewiesen werden. Von den 5 betroffenen Ärzten waren jedoch nur 2 symptomatisch.<sup>12</sup> Eine Studie in Los Angeles fand bei 4–16% von weiblichen Mitarbeitern im Gesundheitsdienst (inkl. 12 Labormitarbeiterinnen und 2 Forscherinnen) pro Jahr Anstiege der Antikörper gegen das Pertussis-Toxin, spezifisch für *Bordetella pertussis*-Infektionen.<sup>13</sup> Anstiege von Antikörpern gegen weitere Pertussis-Antigene (Fimbrien, filamentöses Hämagglutinin, Pertactin), die jedoch auch durch andere Erreger hervorgerufen werden können, waren mit 24–43% pro Jahr noch häufiger. Angaben zu einer Korrelation mit klinischen Symptomen wurden nicht gemacht.

Auch außerhalb der Krankenhausversorgung, beispielsweise in Seniorenheimen oder Heimen zur Betreuung behinderter Menschen, wurden wiederholt Pertussis-Ausbrüche beschrieben. Aus den Niederlanden stammt eine Beschreibung eines Pertussis-Ausbruchs in einer religiösen Einrichtung für alte Nonnen im Jahr 1992.<sup>14</sup> Von den 75 Bewohnern mit einem mittleren Alter von 75 Jahren erkrankten 46 (61%) mit dem klinischen Bild eines Keuchhustens, das bei 39 Bewohnern laboridiagnostisch bestätigt werden konnte. Von den 24 Mitarbeitern erkrankten klinisch lediglich 3 (12%), bei 2 lag eine laboridiagnostische Bestätigung vor. Von den erkrankten Bewohnern starben 4 an einer vermuteten intrazerebralen Blutung. Die hohe Erkrankungsrate bei den Bewohnern könnte an deren fehlender Immunität liegen – sie wurden nie geimpft und durch ihr z. T. extrem abgeschiedenes Leben in der religiösen Gemeinschaft vermutlich weniger exponiert als die allgemeine Bevölkerung, so dass sich auch eine natürliche Immunität nicht aufbauen konnte.<sup>15</sup> Aus Australien wurden im Jahr 2004 drei Ausbrüche in Seniorenwohnheimen berichtet, die alle von erkrankten Mitarbeitern ausgingen. In den Einrichtungen erkrankten zwischen 9–23% der Mitarbeiter und 5–29% der Bewohner an einer klinischen und serologisch bestätigten Pertussis. Aus den USA wurde von einem Ausbruch in einem Pflegeheim berichtet, in dem ausgehend von einer 74-jährigen Bewohnerin 9 weitere Bewohner und 5 Angestellte symptomatische laboridiagnostizierte Pertussis-Infektionen entwickelten.<sup>16</sup>

In verschiedenen US-amerikanischen Studien wurden hohe Kosten für die Untersuchung und Freistellung von an Pertussis-erkrankten und -exponierten Mitarbeitern sowie für die Chemoprophylaxe von exponierten Mitarbeitern und Patienten berechnet.<sup>8,11,17–19</sup> Die Kosten in vier verschiedenen nicht oder nicht ausschließlich pädiatrischen Krankenhäusern lagen zwischen 2.282 US-Dollar und

50.324 US-Dollar pro Pertussis-Fall und zwischen 164 US-Dollar und 501 US-Dollar pro exponierter Person.<sup>8,11,17,18</sup> Diese Spannen ergaben sich aus unterschiedlich hohen Kosten für die verabreichten Antibiotika, der angewendeten Diagnostik (PCR, Serologie), und der Kostenübernahme der Diagnostik durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst in einem Fall. Eine Modellierung von Calugar et al. kam zu dem Ergebnis, dass eine Impfung aller Krankenhausmitarbeiter sogar kostensparend sein könnte.<sup>19</sup> Diese Studie basierte auf Daten eines Ausbruchs ausgehend von einem an Pertussis erkrankten Säugling in einem tertiären Krankenhaus mit pädiatrischer und Erwachsenenversorgung.

Auf jeden Fall dürfte die Empfehlung, Personal im Gesundheitsdienst generell gegen Pertussis zu impfen, die Häufigkeit und daher die Weiterverbreitung dieser hochkontagiösen Infektionskrankheit sowohl beim Personal selbst als auch bei empfänglichen Patienten vermindern (s. a. Begründung der STIKO für eine zusätzliche Impfung im Erwachsenenalter.<sup>20</sup>

#### Impfung von Personal in Gemeinschaftseinrichtungen

Wie in anderen Ländern mit Pertussis-Impfprogrammen werden in Deutschland wiederholt Pertussis-Ausbrüche vor allem in Schulen beobachtet, während Häufungen in Vorschuleinrichtungen eher seltener berichtet werden. Von allen aus den neuen Bundesländern übermittelten 162 Häufungen mit mindestens 5 Fällen aus den Jahren 2002–2007 waren 69,8% der 1.726 betroffenen Erkrankten 10 Jahre oder älter. Lediglich 6,8% waren jünger als 5 Jahre; 62,6% waren zwischen 5 und 19 Jahre alt und betrafen damit Personen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit schulische Einrichtungen besuchen.

Auch in Frankreich wurde im Rahmen der freiwilligen Surveillance für Pertussis-Häufungen im Zeitraum 2000–2005 36 *community* Ausbrüche berichtet mit insgesamt 333 Krankheitsfällen.<sup>5</sup> Davon fanden 17 Ausbrüche mit 110 Kindern und 38 Erwachsenen in Gemeinschaftseinrichtungen statt, wovon 8 Grundschulen waren, 8 weiterführende Schulen und nur eine Gemeinschaftseinrichtung mit Kindern im Vorschulalter. In den USA wurden ebenfalls im Rahmen von schulbasierten Ausbrüchen Übertragungen auf Lehrer dokumentiert (Übersicht<sup>3</sup>).

Daher hat die STIKO beschlossen, die Empfehlung einer Pertussis-Impfung für „Personal von Gemeinschaftseinrichtungen für das Vorschulalter“ auf „Personal von Gemeinschaftseinrichtungen“ zu erweitern.

#### Literatur

1. Mueller-Pebody B, Crowcroft NS, Zambon MC, Edmunds WJ: Modelling hospital admissions for lower respiratory tract infections in the elderly in England. *Epidemiol Infect* 2006; 134 (06): 1150–1157
2. De Serres G, Duval B: Pertussis vaccination beyond childhood. *The Lancet* 2005; 365 (9464): 1015–1016
3. Kretsinger K, Broder K, Cortese MM, Joyce PM, Ortega-Sanchez IR, Lee GM et al.: Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee

- on Immunization Practices (ACIP) and Recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for Use of Tdap Among Health-Care Personnel. *MMWR* 2006; 55 (RR-17): 1–37
4. Weber DJ, Rutala WA: Pertussis: A continuing hazard for healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22 (12): 736–740
5. Bonmarin I, Poujol I, Levy-Bruhl D: Nosocomial infections and community clusters of pertussis in France, 2000–2005. *Eurosurveillance Monthly Release* 2007 November; 12 (11)
6. Giugliani C, Vidal-Trecan G, Traore S, Blanchard H, Spiridon G, Rollet F et al.: Feasibility of Azithromycin Prophylaxis During a Pertussis Outbreak Among Healthcare Workers in a University Hospital in Paris. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 June 1; 27 (6): 626–629
7. Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Aberrane S, Housset B, Guiso N: Nosocomial Pertussis Outbreak Among Adult Patients and Healthcare Workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 November 1; 25 (11): 995–997
8. Ward A, Caro J, Bassinet L, Housset B, O'Brien JA, Guiso N: Health and Economic Consequences of an Outbreak of Pertussis Among Healthcare Workers in a Hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 March 1; 26 (3): 288–292
9. Pascual FB, McCall CL, McMurtry A, Payton T, Smith F, Bisgard KM: Outbreak of Pertussis Among Healthcare Workers in a Hospital Surgical Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 June 1; 27 (6): 546–552
10. Boulay BR, Murray CJ, Ptak J, Kirkland KB, Montero J, Talbot EA: An Outbreak of Pertussis in a Hematology-Oncology Care Unit: Implications for Adult Vaccination Policy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 January 1; 27 (1): 92–95
11. Leekha S, Thompson R, Sampathkumar P: Epidemiology and control of pertussis outbreaks in a tertiary care center and the resource consumption associated with these outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 May 1; 30 (5): 467–473
12. Wright SW, Decker MD, Edwards KM: Incidence of Pertussis Infection in Healthcare Workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999 February 1; 20 (2): 120–123
13. Deville JG, Cherry JD, Christensen PD, Pineda E, Leach CT, Kuhls TL et al.: Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 639–642
14. Mertens PLJM, Stals FS, Schellekens JFP, Houben AW, Huisman J: An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 242–247
15. Mertens PL, Borsboom GJ, Richardus JH: A pertussis outbreak associated with social isolation among elderly nuns in a convent. *Clin Infect Dis* 2007 January 15; 44 (2): 266–268
16. Addiss DG, Davis JP, Meade BD, Burstyn DG, Meissner HC, Zastrow JA et al.: A pertussis outbreak in a Wisconsin nursing home. *J Infect Dis* 1991; 164: 704–710
17. Zivna I, Bergin D, Casavant J, Fontecchio S, Nelson S, Kelley A et al. Impact of *Bordetella pertussis* Exposures on a Massachusetts Tertiary Care Medical System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 June 1; 28 (6): 708–712
18. Baggett HC, Duchin JS, Shelton W, Zerr DM, Heath J, Ortega-Sanchez IR et al.: Two Nosocomial Pertussis Outbreaks and Their Associated Costs—King County, Washington, 2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 May 1; 28 (5): 537–543
19. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV: Nosocomial Pertussis: Costs of an Outbreak and Benefits of Vaccinating Health Care Workers. *Clin Infect Dis* 2006 April 1; 42 (7): 981–988
20. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2009. *Epid Bull* 2009; 31: 299–311

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

## Empfehlung und Begründung einer postexpositionellen Meningokokken-Impfung

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 60. Sitzung am 18. und 19. Februar 2009 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Kreise folgende Empfehlung verabschiedet: Zusätzlich zur Chemoprophylaxe wird für bisher ungeimpfte, enge Kontaktpersonen (Haushaltskontakte oder enge Kontakte mit haushaltsähnlichem Charakter) eines Erkrankten mit einer impfpräventablen, invasiven Meningokokken-Infektion so bald wie möglich nach dem Kontakt die Meningokokken-Impfung empfohlen.

### Begründung

#### Hintergrund

Die invasive Meningokokken-Infektion stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die mit einer hohen Letalität von 8–10% einhergeht und ebenso häufig zu schweren Komplikationen führt.<sup>1–3</sup> Neben den Pneumokokken sind die Meningokokken die häufigsten Erreger invasiver, bakterieller Erkrankungen bei Säuglingen jenseits der Neugeborenenperiode und bei Kleinkindern.

Seit 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) eine generelle Impfung von Kindern im 2. Lebensjahr mit einem Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe C.<sup>4,5</sup> Das Nachholen der Impfung ist auch für ältere Kinder bis zum 18. Geburtstag empfohlen.<sup>2</sup> Zusätzlich werden Impfungen bei bestimmten, zum Beispiel medizinischen oder beruflichen Indikationen, mit einem Konjugat- oder Polysaccharid-Impfstoff empfohlen.

Haushaltskontaktpersonen eines an einer invasiven Meningokokken-Infektion Erkrankten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein ca. 400-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls eine invasive Infektion zu entwickeln (Übersicht<sup>6</sup>). Aus diesem Grund sollte bei ihnen nach Empfehlung der STIKO eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin oder ggf. Ceftriaxon oder Ciprofloxacin bis zu 10 Tagen nach der letzten Exposition durchgeführt werden, die eine effektive Eradikation der nasopharyngealen Besiedlung von Meningokokken bewirkt und zu einer Reduzierung von Sekundärfällen führt.<sup>6,7</sup>

Allerdings werden trotz einer rechtzeitig durchgeführten Chemoprophylaxe gelegentlich in den Wochen und Monaten nach Auftreten des Indexfalls Sekundärfälle bei Haushaltskontakten (definiert als Personen, die im gleichen Haus/Wohnung wie der Indexpatient leben oder die in den 10 Tagen vor der Erkrankung im selben Raum geschlafen haben) beschrieben (Übersicht<sup>8</sup>). Es wird vermutet, dass der Erreger erneut in den engen Personenkreis um den Indexfall nach vollendeter Chemoprophylaxe eingebracht werden kann. Selten kann ein Versagen der Chemoprophylaxe

durch Antibiotikaresistenz ursächlich sein.<sup>9–14</sup> Zudem könnte bei verwandten Haushaltskontaktpersonen auch durch genetische Faktoren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vorliegen. Insgesamt 14 europäische Länder empfehlen für Haushaltskontaktpersonen zusätzlich zu einer Chemoprophylaxe eine postexpositionelle Impfung bei Vorliegen einer impfpräventablen Serogruppe beim Indexfall.<sup>15</sup>

#### Impfziel

Mit einer postexpositionellen Meningokokken-Impfung sollen, in Ergänzung zur Chemoprophylaxe, sekundäre invasive Meningokokken-Erkrankungen bei Haushaltskontakten erkrankter Personen verhindert werden.

#### Erreger und Erkrankung

Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*, die in 12 Serogruppen unterteilt werden. Meningokokken werden als Tröpfcheninfektion, z. B. beim Husten oder Niesen, auf andere Personen übertragen. Die Schleimhäute im Nasen-Rachenraum gesunder Personen sind je nach Altersgruppe in bis zu über 30% mit Meningokokken besiedelt.<sup>16</sup> Diese Besiedlung führt in den allermeisten Fällen jedoch nicht zur invasiven Erkrankung, sondern verursacht in der Regel die Induzierung bakterizider Antikörper, die sowohl vor erneuter Besiedlung als auch vor invasiver Infektion durch die gleiche Erregervariante (Feintyp) schützen. Dringen die Erreger jedoch durch die Schleimhautbarriere, kommt es bei Fehlen einer typspezifischen Immunität zu einer invasiven Erkrankung. Dies wird begünstigt durch Faktoren wie einer Schädigung der Schleimhäute durch virale Infektionen, trockene Luft oder andere Noxen (Rauchen, Alkohol etc.). Zudem haben Personen mit bestimmten Immundefekten, z. B. Asplenie oder Defekten im Komplementsystem, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Die Erkrankung äußert sich klinisch meist in Form einer Meningokokken-Meningitis oder einer Meningokokken-Sepsis (ggf. mit einer Meningitis). Das Krankheitsspektrum erstreckt sich von vorübergehenden asymptomatischen Bakteriämien bis hin zu foudroyanten septischen Verläufen, die innerhalb weniger Stunden zum Tode führen können (Purpura fulminans, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom).<sup>1</sup>

#### Epidemiologie

Im Jahr 2008 betrug die Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen 10,3 Erkr./100.000 Einw. bei Säuglingen im ersten Lebensjahr, die sich bei Kleinkindern bis zum Alter von 5 Jahren langsam auf <1 Erkr./100.000 Einw. verringerte. Es bestand ein zweiter, kleinerer Erkrankungsgipfel bei Jugendlichen mit einer Inzidenz von 2,2 Erkr./100.000 Einw. im Jahr 2008. Die Gesamtinzidenz für alle Altersgruppen betrug im Jahr 2008 0,6 Erkr./100.000 Einw.<sup>17</sup> In den Vorjahren lag die Inzidenz noch deutlich höher (0,9 Erkr./100.000 Einw. in den Jahren 2001–2003, danach abnehmend).<sup>3</sup> In Deutschland



werden ca. zwei Drittel aller invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch die Serogruppe B verursacht, gegen die derzeit kein Impfstoff verfügbar ist. Rund 25% der Erkrankungen werden durch die impfpräventable Serogruppe C hervorgerufen, ca. 6% der Erkrankungen durch die selteneren impfpräventablen Serogruppen A, Y und W<sub>135</sub>. In Einzelfällen werden noch Erkrankungen durch die nicht impfpräventablen Serogruppen X und Z beobachtet. Die Letalität bei Erkrankungen durch die Serogruppe C lag in den Jahren 2001–2008 in Deutschland bei ca. 13% gefolgt von 10% bei Erkrankungen durch die Serogruppe W<sub>135</sub>, 9% durch die Serogruppe B und 7% durch die Serogruppe Y.<sup>3</sup>

Zur Epidemiologie von Folgeerkrankungen bei Haushaltskontakten von Patienten mit invasiver Meningokokken-Erkrankung nach erfolgter Chemoprophylaxe liegen für Deutschland keine Untersuchungen vor. Insgesamt traten in den Jahren 2001–2008 von den 4.968 nach IfSG übermittelten invasiven Meningokokken-Erkrankungen lediglich 95 (2%) im Rahmen von 40 Häufungen (2–7 Fälle) auf. Bei 26 Häufungen mit Angaben waren in 18 Fällen Haushaltskontaktpersonen betroffen mit einem Krankheitsabstand zwischen 0 Tagen (5 Fälle) und bis zu 4 Monaten. In drei Häufungen war der Abstand zwischen den Erkrankungen der betroffenen Haushaltskontaktpersonen  $\geq 14$  Tage. Allerdings liegen keine Informationen zu einer eventuell erhaltenen Chemoprophylaxe der erkrankten Kontaktpersonen vor.

In einer Meta-Analyse der Daten aus 6 Studien aus den USA, Dänemark, der Niederlande und Großbritannien, die insgesamt 4.630 Primärfälle und 40 Sekundärfälle erfasst hatten, konnte bei Haushaltskontaktpersonen im Zeitraum zwischen 14 und 365 Tagen nach der Erkrankung des Indexfalls eine Erkrankungshäufigkeit von 110 Erkr./100.000 Haushaltskontaktpersonen (95% Konfidenzintervall: 70–160%) geschätzt werden.<sup>8</sup> Diese Erkrankungshäufigkeit ist gegenüber der Hintergrundinzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen um das ca. 100-Fache erhöht und liegt deutlich über der Inzidenzgrenze, bei der sowohl die *Centers for Disease Control and Prevention* in den USA als auch die STIKO Impfmaßnahmen im Rahmen von Ausbrüchen empfiehlt.<sup>18,19</sup>

### **Zu den Impfstoffen**

Zurzeit sind zwei Typen von Impfstoffen gegen Meningokokken in Deutschland zugelassen und verfügbar. Zum einen können seit 1988 Polysaccharid-Impfstoffe gegen die Serogruppen A/C oder A/C/W<sub>135</sub>/Y, zum anderen seit 2001 Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppe C je nach Indikation verimpft werden. Die Meningokokken C-Konjugatimpfstoffe sind ab einem Alter von 2 Monaten wirksam. Polysaccharid-Impfstoffe induzieren im Gegensatz zu den Konjugatimpfstoffen kein immunologisches Gedächtnis und sind vor allem für die Serogruppen C, W<sub>135</sub> und Y nur schwach immunogen bei Kindern unter 24 Monaten.

Ein Cochrane Review zur Effektivität von Polysaccharid-Impfstoffen gegen die Serogruppe A kam zu dem Ergebnis, dass ihre Effektivität mit 95% (95% Konfidenzintervall: 87–99%) insgesamt sehr hoch ist.<sup>20</sup> Eine Protektion für Kinder zwischen 3 Monaten und 5 Jahren wurde zwar als gegeben angesehen, die Power der diesbezüglich eingeschlossenen Studien war jedoch weder ausreichend, um das Maß der Effektivität zu bestimmen noch um einen altersspezifischen Effekt für Kinder jünger als 5 Jahre zu erkennen. In Nordamerika ist ein konjugierter Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, W<sub>135</sub> und Y für Jugendliche und Erwachsene zugelassen. Ein weiterer solcher Impfstoff mit Wirksamkeit auch bei Säuglingen befindet sich in klinischen Phase III-Studien. Impfstoffe mit einer breiten Wirksamkeit gegen die Serogruppe B sind derzeit noch nicht verfügbar; es wird jedoch in verschiedenen Ansätzen an der Entwicklung von Serogruppe B-Impfstoffen geforscht.<sup>21–25</sup>

### **Evidenz für die Wirksamkeit der Empfehlung**

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien oder Beobachtungsstudien vor, in denen die Häufigkeit von Sekundärerkrankungen bei geimpften und ungeimpften Haushaltskontaktpersonen verglichen wurde. Basierend auf den Ergebnissen der bereits erwähnten Meta-Analyse zum Auftreten invasiver Meningokokken-Infektionen bei Haushaltskontaktpersonen eines Primärfalls nach durchgeführter Chemoprophylaxe wurde bei einer angenommenen Impfeffektivität von 85–95% berechnet, dass zwischen 638 und 1.678 Haushaltskontakte zusätzlich zu einer Chemoprophylaxe geimpft werden müssten, um einen Sekundärfall zu verhindern.<sup>8</sup> Diese Schätzung ist aus verschiedenen Gründen als konservativ anzusehen. Insbesondere war die Nachbeobachtungszeit in einigen Studien auf einen Monat nach der Erkrankung des Indexfalls beschränkt; später auftretende Fälle bei Haushaltskontaktpersonen (die ebenfalls durch eine Impfung verhindert werden würden) konnten daher nicht berücksichtigt werden.<sup>8</sup>

Die Inzidenz in der primären Zielgruppe der bestehenden allgemeinen STIKO-Empfehlung einer Meningokokken C-Impfung liegt mit maximal 3,4 Meningokokken C-Erkrankungen/100.000 1- bis 2-jähriger Kinder pro Jahr deutlich niedriger als die mit 108 Erkr./100.000 Haushaltskontakten geschätzte Inzidenz bei Haushaltskontaktpersonen im Zeitraum von 14–365 Tagen nach Kontakt zu einem Fall einer invasiven Meningokokken-Erkrankung. Daher erscheint es mehr als folgerichtig, dieser Gruppe ebenfalls eine Impfung anzubieten. Dies wird zusätzlich unterstützt durch Beobachtungen aus Dänemark, wonach in den Jahren 1992–1996 nach Einführung der Empfehlung für eine postexpositionelle Meningokokken C-Impfung keine Sekundärfälle bei Haushaltskontakten von mit der Serogruppe C erkrankten Indexfällen  $> 6$  Tage nach der Erkrankung des Indexfalls beobachtet wurden. In den Jahren davor (1980–1992) waren 4 von 8 Sekundärfällen bei Haushaltskontaktpersonen  $> 14$  Tage nach der Erkrankung des Indexfalls aufgetreten.<sup>26</sup>

Im Durchschnitt wurden im Zeitraum 2001–2008 in Deutschland jährlich 174 invasive Meningokokken-Erkrankungen durch impfpräventable Serogruppen an das RKI übermittelt, davon in der Mehrzahl durch die Serogruppe C (140 Serogruppe C, 17 Serogruppe Y, 12 Serogruppe W135 und 4 Serogruppe A). So müssten bei einer durchschnittlichen Zahl von ca. 3–4 Haushaltskontaktpersonen pro Indexfall ca. 500–700 Personen jährlich postexpositionell geimpft werden. Ein Teil dieser Haushaltskontakte (Kinder) sollte jedoch bereits gemäß der bestehenden Empfehlung gegen Serogruppe C geimpft sein. Bei fehlender Impfung einer der Zielgruppe angehörigen Kontaktperson bietet die Empfehlung einer postexpositionellen Impfung auch eine weitere Gelegenheit, diese nachzuholen. Im Vergleich zu den Kosten der allgemeinen Impfung für Kinder sind die zusätzlichen Kosten für eine postexpositionelle Impfung von Haushaltskontaktpersonen einer an einer invasiven Meningokokken-Infektion erkrankten Person als sehr gering einzuschätzen; das Präventionspotenzial „pro Impfung“ ist jedoch vergleichsweise hoch.

### Umsetzung

Die empfohlene Impfung sollte so bald wie möglich durchgeführt werden. Allerdings wird ein unmittelbarer Schutz vor einer weiteren Infektion durch die sofortige Chemoprophylaxe gewährleistet sein. Der Immunschutz stellt sich ab 7 Tagen nach der Impfung ein, so dass es meist ausreichen sollte, die Impfung erst nach der Bestimmung der Serogruppe durchzuführen.

Handelt es sich bei dem Indexfall um eine Meningokokken-Erkrankung der Serogruppe C, sollten Kontaktpersonen mit einem entsprechenden Konjugatimpfstoff geimpft werden. Handelt es sich um die Serogruppe W135 oder Y, sollte mit dem verfügbaren 4-valenten Impfstoff Mencevax ACWY® geimpft werden. Dieser ist hinsichtlich des Impfschutzes gegen die Serogruppen W135 und Y ab dem Alter von 24 Monaten zugelassen. Handelt es sich um die Serogruppe A, sollte eines der zwei verfügbaren Polysaccharid-Impfstoffe ab einem Alter von 3 Monaten geimpft werden. Laut den Fachinformationen kann der Meningokokken-Impfstoff A+C Mérieux® ab einem Alter von 3 Monaten und der Impfstoff Mencevax ACWY® ab einem Alter von 6 Monaten angewendet werden, um einen gewissen Schutz gegen die Serogruppe A zu induzieren.

### Auswirkung der Empfehlung

Da Sekundärfälle bei invasiven Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland nur einen sehr kleinen Teil der Fälle ausmachen und diese zwar am häufigsten, aber nicht ausschließlich bei Haushaltskontakten auftreten, wäre die Auswirkung der Empfehlung, Haushaltskontakten eine postexpositionelle Impfung anzubieten, auf die Krankheitslast als gering einzuschätzen. In Anbetracht der Schwere dieser Krankheit mit hoher Letalität und erheblichem Komplikationsrisiko erscheint jedoch die Verhinderung auch weniger Krankheitsfälle durch diese gezielte Maßnahme als erstrebenswert.

### Schlussfolgerung

Wie die Autoren der o.g. Meta-Analyse kommt die STIKO trotz des Fehlens randomisierter, kontrollierter Studien zu diesem Thema zu der Schlussfolgerung, dass Haushaltskontakten einer an einer invasiven Meningokokken-Infektion erkrankten Person zusätzlich zu einer Chemoprophylaxe eine Impfung verabreicht werden sollte, falls bei der erkrankten Person eine impfpräventable Serogruppe nachgewiesen werden konnte. Bei Auftreten der Serogruppe C beim Indexfall wird die Impfung mit einem konjugierten Meningokokken C-Impfstoff nach dem Impfschema der Hersteller empfohlen. Bei Auftreten der Serogruppe A sollten Haushaltskontaktpersonen ab einem Alter von 3 Monaten, bei Auftreten der Serogruppen W135 oder Y ab einem Alter von 24 Monaten mit einem entsprechenden Polysaccharid-Impfstoff ebenfalls nach den Empfehlungen der Hersteller geimpft werden. Sollte zukünftig ein Konjugatimpfstoff mit Wirksamkeit gegen die Serogruppen A, W135 und Y in Deutschland zugelassen werden, wäre dieser dann aufgrund der Induzierung einer lang anhaltenden Immunität mit immunologischem Gedächtnis und einer voraussichtlich besseren Wirksamkeit vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern den Polysaccharid-Impfstoffen vorzuziehen.

### Literatur

1. Robert Koch-Institut: Meningokokken-Erkrankungen. Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. 2007; URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_\\_Mbl\\_\\_Meningokokken.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Meningokokken.html)
2. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. *Epid Bull* 2006; 31: 260–267
3. Robert Koch-Institut: Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland: Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Jahr 2007. *Epid Bull* 2008; 32: 265–272
4. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2006. *Epid Bull* 2006; 30: 235–254
5. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom Juli 2006. *Epid Bull* 2006; 32: 271–280
6. Purcell B, Samuelsson S, Hahne SJM, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I et al.: Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004; 328 (7452): 1339–0
7. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L: Antibiotics for preventing meningococcal infections (Review). *The Cochrane Library* 2005; 2005 (3): 1–35
8. Hoek M, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, HOWITZ M, Stuart J: Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiology and Infection* 2008; 136 (11): 1441–1447
9. Almog R, Gdalevich M, Lev B, Wiener M, Ashkenazi S, Block C: First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israel Defence Force: Three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to rifampicin. *Infection* 1994; 22 (2): 69–71
10. Cooke RP, Riordan T, Jones DM, Painter MJ: Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984–1987. *British Medical Journal* 1989; 298: 555–558
11. Cooper ER, Ellison RTI, Smith GS, Blaser MJ, Reller LB, Paisley JW: Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin. *The Journal of Pediatrics* 1986; 108 (1): 93–96
12. Dawson SJ, Fey RE, McNulty CA: Meningococcal disease in siblings caused by rifampicin sensitive and rifampicin resistant strains. *Communicable disease and public health / PHLS* 1999; 2 (3): 215–6

13. Rainbow J, Cebelski E, Bartkus J, Glennen A, Boxrud D, Lynfield R: Rifampin-resistant Meningococcal Disease. *Journal of Emerging Infectious Diseases* 2005; 11 (6): 977–979
14. Sfez A, Hidri N, Garrec N, Chalvon Demersay A: Cas secondaire de meningite purulente dans la fratrie d'une meningococcemie C malgré antibioprophyllaxie. *Archives de pédiatrie* 2004; 11 (9): 1125–1126
15. Hoek M, Hanquet G, Heuberger S, Stefanoff P, Zucs P, Ramsay M et al.: A European survey on public health policies for managing cases of meningococcal disease and their contacts. *Eurosurveillance* 2008; 13 (1–3): 78–80
16. Claus H, Maiden MJC, Wilson DJ, McCarthy NDJ, Urwin R, Hessler F et al.: Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis* 2005; 191: 1263–1271
17. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2008. Berlin: Mercedes-Druck; 2009
18. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease. *Morbidity and Mortality Weekly Reports* 2005; 54 (RR-7): 1–21
19. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut: Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2009. *Epid Bull* 2009; 30: 279–298
20. Patel M, Lee Ck: Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 25 (1): CD001093
21. Giuliani MM, du-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L et al.: Inaugural Article: A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103 (29): 10834–10839
22. Pillai S, Howell A, Alexander K, Bentley BE, Jiang HQ, Ambrose K et al.: Outer membrane protein (OMP) based vaccine for *Neisseria meningitidis* serogroup B. *Vaccine* 2005; 23 (17–18): 2206–2209
23. van den Dobbelen GJM, van Dijken HH, Pillai S, van Alphen L: Immunogenicity of a combination vaccine containing pneumococcal conjugates and meningococcal PorA OMVs. *Vaccine* 2007; 25 (13): 2491–2496
24. Feavers IM, Pizza M: Meningococcal protein antigens and vaccines. *Vaccine* 2009; 27 (Supplement 2): B42–B50
25. Holst J, Martin D, Arnold R, Huergo CC, Oster P, O'Hallahan J et al.: Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009; 27 (Supplement 2): B3–B12
26. Samuelsson S: Surveillance and prevention of meningococcal disease in Denmark 1980–1996 (Dissertation) Faculty of Health Sciences, Southern Denmark; 1999

#### Bitte um verstärkte Mitarbeit am Influenza-Sentinel-System

Die Arbeitsgemeinschaft Influenza unter wissenschaftlicher Federführung des Robert Koch-Instituts bittet alle AGI-Ärzte um verstärkte Beteiligung an dem Sentinel-System. Durch die bundesweit zunehmende Zahl von Erkrankungen kann sich in den kommenden Wochen eine Influenzawelle in der Bevölkerung auch außerhalb der typischen Influenzasaison aufbauen. Um dies rechtzeitig zu erkennen und die Krankheitslast im regionalen Vergleich sicher beurteilen zu können, ist die Unterstützung einer möglichst großen Anzahl von Meldeärzten

erforderlich. Natürlich können sich auch gerne Ärzte neu zur Teilnahme anmelden (**Kontakt** unter <http://influenza.rki.de/>). Diese Informationen sind ein wesentlicher Stützpfiler der Berichterstattung und der Empfehlungen des Robert Koch-Instituts, weshalb wir allen beteiligten Ärzten an dieser Stelle ausdrücklich für Ihre Unterstützung und Ihr Engagement zum Schutz der Öffentlichen Gesundheit danken möchten.

## Bestätigter Fall von Neuer Influenza A/H1N1 bei einem Neugeborenen

In Deutschland ist erstmalig die Neue Influenza bei einem männlichen Neugeborenen, das in der 41. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 4.600 g per Kaiserschnitt entbunden wurde, diagnostiziert worden. Als wahrscheinlicher Infektionsweg kommt die Übertragung durch Personal im Rahmen der Erstversorgung in Betracht, da in der Geburtsklinik mehrere Mitarbeiter des medizinischen Personals zeitnah an Grippe-symptomen erkrankten und im Verlauf H1N1 positiv getestet wurden. Beide Eltern waren asymptomatisch und H1N1 negativ getestet worden. Darüber hinaus gibt es keine weiteren Erkrankungen im Umfeld des Kindes. Auch gibt es keine weiteren Meldungen von H1N1 positiven Patienten oder Mitarbeitern in dem Zeitraum.

Im Rahmen der pädiatrischen Erstuntersuchung des Neugeborenen in Lebensstunde 14 konnten keinerlei Auffälligkeiten beobachtet werden. In Lebensstunde 34 kam es zu einer Episode mit Irritabilität und Temperaturerhöhung bis 38,2 °C. Daraufhin wurden Abstriche aus Rachen und Nase entnommen, der Influenza Schnelltest war negativ, die PCR-Diagnostik bestätigte den Befund der Neuen Influenza jedoch. Das Neugeborene wurde unmittelbar auf die Infektionsstation der Universitätskinderklinik Lübeck aufgenommen und die Therapie mit Oseltamivir (Tamiflu) 2 x 12 mg/d 18 Stunden nach Erstsymptomatik begonnen (DGPI-Empfehlungen<sup>1</sup>). Das Neugeborene zeigte im wei-

teren Verlauf keine klinischen Auffälligkeiten, die Labor-diagnostik (Blutbild, C-reaktives Protein, Transaminasen, Kreatinin, Elektrolyte) ergab vor und während der insgesamt 5-tägigen Behandlung keinerlei pathologische Befunde. Die Therapie wurde insgesamt sehr gut vertragen, die Nahrungsaufnahme war unbeeinträchtigt, neurologische oder gastroenterologische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Die Datenlage zum „off-label“-Einsatz von Oseltamivir bei Säuglingen ist unzureichend und beschränkt sich auf retrospektive Auswertungen aus Japan.<sup>2</sup> Insofern bedarf die Behandlung erkrankter Neugeborener einer Risikoabwägung, ausführlichen Beratung der Eltern und engmaschigen Überwachung im stationären Umfeld.

#### Literatur

1. Handbuch der DGPI, Thieme-Verlag 2009, 5. Auflage: 312
2. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K et al.: Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis Journal* 2005; 24: 575

Für diesen Bericht danken wir Thomas Wollbrink und PD Dr. Christoph Härtel von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck sowie Dr. Rainer Gros von der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Asklepios Klinik Gauting GmbH. Dr. Härtel steht als **Ansprechpartner** zur Verfügung (E-Mail: [haertel@paedia.ukl.mu-luebeck.de](mailto:haertel@paedia.ukl.mu-luebeck.de)).

### Kommentar des RKI

Auch außerhalb von Pandemien sind Kinder und Jugendliche besonders häufig von Infektionen durch Influenza betroffen. Während der Großteil der Erkrankungen durch saisonale Influenza in dieser Altersgruppe ohne Komplikationen verläuft, sind Kinder unter 2 Jahren in vergleichbarem Umfang durch Hospitalisierungen (*Epid. Bull.* 43/2007) betroffen wie ältere Menschen über 60 Jahre.

In den ersten 6 Lebensmonaten verlaufen die Erkrankungen häufig asymptomatisch oder mild, weshalb ein Schutz durch transplazentär und über Muttermilch übertragene protektive Antikörper angenommen wird. In einer Pandemie besteht auch bei Erwachsenen gegenüber dem Neuen Influenzavirus keine immunologische „Vorerfahrung“, so dass ein Schutz durch maternale Antikörper fehlt. Daher muss mit einer größeren Zahl schwerer Erkrankungen insbesondere bei Neu- und Frühgeborenen gerechnet werden.

Der beiliegende Bericht stellt den ersten Fall einer dokumentierten Erkrankung durch Neue Influenza A/H1N1 bei einem Neugeborenen in den ersten Lebenstagen in Deutschland dar. Obwohl antivirale Medikamente aus der Gruppe der Neuraminidasehemmer nicht für das 1. Lebensjahr zugelassen sind, kommt die *European Medicines Agency* basierend auf den bisherigen Anwendungserfahrungen zu einer positiven Bewertung der Therapie auch bei Kindern unter einem Jahr in der Situation der Pandemie der Neuen Influenza A/H1N1 (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf>). Dem schließt sich auch die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie in ihren Empfehlungen an. Aufgrund der noch geringen Erfahrungen sollte die Behandlung insbesondere innerhalb der ersten 3 Lebensmonate immer unter stationären Bedingungen erfolgen und wie in dem dargestellten Fallbericht sorgfältig überwacht und dokumentiert werden.

Der Bericht zeigt, dass Übertragungen der Neuen Influenza A/H1N1 auch bei einmaligem Kontakt (hier bei der Erstversorgung des Neugeborenen) durch medizinisches Personal stattfinden. Hieraus ergibt sich ein erhöhtes Risiko schwerer Erkrankungen und von Ausbrüchen in der Gruppe besonders gefährdeter Patienten. Da eine Virusausscheidung bereits vor Auftreten der typischen Symptome und auch bei asymptomatischem Verlauf erfolgt, ist der konsequente Schutz des medizinischen Personals vor Infektionen (s. Empfehlungen des ABAS unter: [http://www.baua.de/nn\\_86680/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-609.html](http://www.baua.de/nn_86680/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-609.html)?) sowohl für die Aufrechterhaltung der Versorgung, den Schutz der Familien der Beschäftigten und insbesondere für den Schutz von Patienten von zentraler Bedeutung.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Lepra, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: EpiBull@rki.de

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

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seadat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: Seadatj@rki.de  
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: MarcusU@rki.de  
► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann;  
Frau C. Paape, Frau F. Bading (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: FehrmannS@rki.de

### Vertrieb und Abonnentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff  
Bucher Weg 18, 16356 Ahrensfelde  
Tel.: 030.9487813  
Fax: 030.948781-50  
E-Mail: info@pvsberlin.de

### Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030 18.754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

### Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

### 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