



# Epidemiologisches Bulletin

8. September 2014 / Nr. 36

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken

### HINWEIS:

Die STIKO hat nur ihre Empfehlung zur *Indikationsimpfung* gegen Pneumokokken geändert. Die STIKO-Empfehlungen zu den Standardimpfungen von Kindern und von Personen ab 60 Jahre gegen Pneumokokken gelten unverändert weiter.

### Aktualisierte Empfehlung

Die Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken (s. Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2014) wurde in folgenden Punkten geändert:

1. In der Spalte „Indikation“ wurde die Systematik der Darstellung verbessert.
  - 1.1. In der Indikationsgruppe „Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression“ wurde die bisherige Liste von Indikationsbeispielen der aktuellen Terminologie und Systematik auf diesem Gebiet der Medizin angepasst.
  - 1.2. In der Indikationsgruppe „Chronische Krankheiten“ wurden die bisherigen Beispiele sprachlich überarbeitet und neu gruppiert und chronische Krankheiten der Leber zusätzlich genannt.
  - 1.3. Die Altersangabe „ab vollendetem 2. Lebensjahr“ entfällt. Die Angabe beruhte auf der Überlegung, dass die Impfung gegen Pneumokokken für jüngere Kinder ohnehin als Standardimpfung empfohlen ist (s. Tab. 1 der STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2014). Selbstverständlich sollen auch bislang nicht gegen Pneumokokken geimpfte Kinder unter 2 Jahren geimpft werden – unabhängig davon, ob eine besondere Indikation vorliegt oder nicht.
2. Es wurde eine neue Indikationsgruppe „Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis“ hinzugefügt, in der als Indikationsbeispiele „Liquorfistel“ und „Cochlea-Implantat“ genannt werden.
3. In den Formulierungen der Anwendungshinweise (s. Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2014, 4. Spalte) wurde berücksichtigt, dass neben dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff inzwischen auch der 13-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff ohne obere Altersbegrenzung zugelassen ist.

### Erläuterungen

#### zu 1.

Die sprachliche Überarbeitung und die Nennung zusätzlicher Beispiele innerhalb der Indikationsgruppen „Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression“ und „Chronische Krankheiten“ stellen keine inhaltlichen

Diese Woche 36/2014

### Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

- ▶ Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken
- ▶ Aktualisierte Stellungnahme zum Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero®

### Hinweise auf Veranstaltungen

Göttinger Forum: Krankenhaus- und Kommunalhygiene für den ÖGD

### Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Juni 2014
- ▶ Aktuelle Statistik 33. Woche 2014

### Dengue-Fieber

Erstmals nach Jahrzehnten autochthone Dengue-Erkrankungen in Japan



Änderungen dar. Wie bisher sind die genannten Krankheitsgruppen, Krankheiten bzw. Syndrome lediglich Beispiele für eine Indikation zur Pneumokokken-Impfung. Es ist weder beabsichtigt noch möglich, eine abschließende Liste aller denkbaren Indikationen zu erstellen. Die Indikationsstellung im Einzelfall obliegt dem behandelnden Arzt.

Chronische Krankheiten der Leber werden als zusätzliches Beispiel genannt, weil sie häufig auftreten und im Stadium der Leberinsuffizienz eine Immundefizienz mit erhöhtem Risiko für bakterielle Infektionen zur Folge haben.<sup>1,2</sup> In einer Studie in den USA war zudem das Risiko an einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung (IPD) zu sterben unter IPD-Patienten mit Leberzirrhose 5,8-mal (95% Konfidenzintervall 3,7–9,2-mal) höher als unter IPD-Patienten ohne Begleiterkrankung.<sup>3</sup>

#### zu 2.

Die bisher unter „Chronische Krankheiten“ genannte Indikation „Liquorfistel“ wurde zusammen mit der neu aufgenommenen Indikation „Cochlea-Implantat“ in der neuen Indikationsgruppe „Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis“ zusammengefasst. Diese Gruppe ist dadurch charakterisiert, dass bei den genannten Indikationen spezifisch das Risiko für eine Pneumokokken-Meningitis erhöht ist. Die Indikation „Liquorfistel“ umfasst sowohl angeborene als auch traumatisch oder durch operative Eingriffe entstandene Liquorleckagen.

Für die Indikation Cochlea-Implantat folgt weiter unten eine ausführliche Begründung.

#### zu 3.

Die bisherigen Alters- und Impfstoffangaben wurden zu einem Zeitpunkt geschrieben, als die Zulassung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (PCV) auf Kinder im Alter von 6 Wochen bis zum vollendeten 5. Lebensjahr beschränkt war. Während dies für den 10-valenten Konjugatimpfstoff (PCV10, Synflorix®) weiter gilt, ist der 13-valente Konjugatimpfstoff (PCV13, Prevenar 13®) inzwischen ab dem Alter von 6 Wochen ohne obere Altersgrenze zugelassen. Außerdem ist ein 23-valenter Polysaccharid-Impfstoff (PPV23, Pneumovax 23®) erhältlich, der ab dem Alter von 2 Jahren ohne obere Altersgrenze zugelassen ist.

Die Altersangaben in den Anwendungshinweisen wurden den aktuellen Impfstoff-Zulassungen angepasst und dem üblichen Format der STIKO-Empfehlungen („bis zum Alter von einschließlich 4 Jahren“ statt „bis zum vollendeten 5. Lebensjahr“) angeglichen. Folgende Stellungnahmen der STIKO wurden berücksichtigt.

In einer Stellungnahme vom August 2010<sup>4</sup> brachte die STIKO zum Ausdruck, dass die Impfung mit PPV23 für Kinder im Alter von 2 bis unter 5 Jahren nicht angeraten sei. Diese Schlussfolgerung beruhte zum einen auf einer Analyse, dass die Zahl der IPD-Fälle durch Serotypen, die durch PPV23, nicht aber durch PCV13 abgedeckt werden, in

der Altersgruppe 2–4 Jahre sehr gering ist. Zum anderen ist die Wirksamkeit von PPV23 bei Kindern unter 5 Jahren unzureichend belegt. Diese Einschätzung deckt sich mit einer Auswertung von Daten aus England und Wales, in der bei Risiko-Kindern im Alter von 5–15 Jahren eine Schutzwirkung einer PPV23-Impfung gegen IPD nicht nachgewiesen, allerdings aufgrund der relativ geringen Studiengröße auch nicht definitiv ausgeschlossen werden konnte.<sup>5</sup>

Für Personen ab dem Alter von 5 Jahren mit einer Indikation zur Pneumokokken-Impfung laut Tabelle 2 gibt die STIKO keine präferenzielle Empfehlung hinsichtlich der Wahl des Impfstoffes; es kann sowohl PPV23 als auch PCV13 verwendet werden. Bezüglich der für die Impfstoffwahl relevanten Aspekte wird weiterhin auf die STIKO-Stellungnahme vom Februar 2012<sup>6</sup> verwiesen. Der in der Stellungnahme enthaltene Hinweis auf die fehlende Zulassung von PCV13 für die Altersgruppe der 5- bis 49-Jährigen ist inzwischen veraltet.

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden zur Verfügung stehenden Impfstoffe bei Erwachsenen wird von der STIKO zurzeit eingehend analysiert. Neben der Wirksamkeit gegen die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Serotypen ist dabei zu berücksichtigen, dass der Anteil der PCV13-Serotypen an IPD-Fällen auch bei Erwachsenen in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist (s. [www.rki.de/pneumoweb](http://www.rki.de/pneumoweb), Abb. 3). Dies ist Ausdruck eines Herdenschutzes durch die Routineimpfung der Säuglinge mit PCV. Die STIKO hat zu dieser Frage noch keine abschließende Bewertung vorgenommen.

Bei den Indikationen, für die die STIKO Wiederholungsimpfungen empfiehlt, wird die Asplenie jetzt explizit erwähnt. Diese Indikation war bisher schon durch die Indikationsgruppe „Angeborene oder erworbene Immundefekte“ abgedeckt, jedoch haben zahlreiche Anfragen impfender Ärzte gezeigt, dass diese Indikation häufig übersehen wurde. Da bei Asplenie ein langfristig deutlich erhöhtes Risiko für schwer verlaufende invasive Pneumokokken-Erkrankungen besteht,<sup>7,8</sup> werden Wiederholungsimpfungen zur Aufrechterhaltung des Impfschutzes empfohlen.

### Begründung der Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Träger eines Cochlea-Implantats

#### Anatomische Situation

Cochlea-Implantat-Systeme (CI-Systeme) dienen der Wiederherstellung des Gehörs bei Patienten mit angeborener oder erworbener Schwerhörigkeit bzw. Taubheit. CI-Systeme wandeln Schall in elektrische Impulse um, durch die der Hörnerv in der Hörschnecke (Cochlea) des Innenohres stimuliert wird. Sie bestehen im Wesentlichen aus einem äußeren Teil (Mikrofon, Sprachprozessor, Sendespule mit Magnet), der ähnlich wie ein Hörgerät hinter dem Ohr getragen wird, sowie einem inneren Teil (Magnet, Empfangsspule und Stimulator, Elektroden-träger mit Stimulationselektroden).<sup>9,10</sup>

Bei der Implantation wird über einen Hautschnitt hinter dem Ohr ein Hautlappen mobilisiert und der Schädelknochen freigelegt. Aus dem Knochen wird eine Tasche für das Stimulatorgehäuse ausgefräst. Zur Platzierung der Elektrode ist es erforderlich, von dieser Tasche aus eine Rinne in den Schädelknochen zu fräsen, den Warzenfortsatz (Mastoid) zu eröffnen, einen Knochenkanal ins Mittelohr zu bohren und schließlich eine ca. 1 mm große Öffnung der Hörschnecke (Cochleostomie) vorzunehmen. Über den so angelegten Kanal wird der Elektrodenträger bis in das Innere der Hörschnecke vorgeschoben.

### Infektionsrisiken

Ein erhöhtes Risiko für das Vordringen von Keimen zu den Hirnhäuten (Meningen) und damit für die Entstehung einer Meningitis besteht sowohl intraoperativ als auch postoperativ.<sup>10</sup>

#### Intraoperativ:

Bei der Ausfräsung der Knochentasche für das Stimulatorgehäuse kann es zur Freilegung der harten Hirnhaut (Dura mater) kommen, wegen der noch relativ dünnen Knochen insbesondere bei sehr jungen Kindern. Falls das Mittelohr mit Bakterien kolonisiert ist, ist im weiteren OP-Verlauf eine Verschleppung dieser Bakterien in die Cochlea möglich. Von hier aus kann es zu einem weiteren Vordringen zu den Hirnhäuten kommen. Dies kann z. B. perineural und/oder perivaskulär entlang der Hirnnerven des Meatus acusticus internus (N. vestibulocochlearis, N. facialis, N. intermedius), entlang von Knochenkanälen oder über einen persistierenden Ductus perilymphaticus erfolgen. Das Risiko einer intraoperativen Keimverschleppung kann durch perioperative Antibiotikagabe reduziert, aber nicht ausgeschlossen werden.

#### Postoperativ:

Eine Besiedelung des Nasen-Rachen-Raums mit Pneumokokken ist vor allem bei Kindern häufig. Von dort können Pneumokokken über die Eustachische Röhre in das Mittelohr wandern, wo sie eine asymptomatische Besiedelung oder eine Mittelohrentzündung auslösen können. Durch das Cochlea-Implantat wird eine Verbindung zwischen dem Mittelohr und dem Innenohr geschaffen, zwischen denen normalerweise eine anatomische Barriere besteht, und somit eine Ausbreitung von Infektionserregern in das Innenohr mit Entstehen einer Innenohrentzündung (Labyrinthitis) begünstigt. Über die oben beschriebenen Wege ist ein weiteres Vordringen der Keime zu den Hirnhäuten und damit die Entwicklung einer Meningitis möglich.<sup>11</sup>

Durch bestimmte Operationstechniken (z. B. sorgfältiger Verschluss der Cochleostomie mit Bindegewebe, sichere Fixierung des Elektrodenträgers zur Vermeidung von Bewegungen) kann einer späteren Keimausbreitung vom Mittelohr ins Innenohr entgegengewirkt, diese aber nicht völlig ausgeschlossen werden. Ein erhöhtes Risiko für eine Keimausbreitung wurde bei Cochlea-Implantattypen mit einem sogenannten „Positionierer“ gesehen, bei denen sich u. a. ein Spalt zwischen Elektrodenträger und Positio-

nierer bilden konnte.<sup>12</sup> Diese Art von Cochlea-Implantaten wurde deshalb im Jahr 2002 vom Markt genommen.

### Häufigkeit von Meningitiden nach Cochlea-Implantation

Die größte publizierte Studie zum Meningitis-Risiko bei Cochlea-Implantat-Trägern ist eine retrospektive Kohortenstudie mit 4.264 Kindern in den USA, die zwischen 1. Januar 1997 und 6. August 2002 ein Cochlea-Implantat erhielten und zum Zeitpunkt der Implantation unter 6 Jahre alt waren.<sup>12</sup> In dieser Gruppe traten bei 26 Kindern innerhalb von 24 Monaten nach der Implantation 29 Episoden einer bakteriellen Meningitis auf, davon 9 Episoden innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Ein Erreger wurde in 24 Fällen nachgewiesen. Mit Abstand häufigster nachgewiesener Erreger waren Pneumokokken (15 Fälle), gefolgt von nicht-typisierbaren *Haemophilus influenzae* (3 Fälle) und *Haemophilus influenzae* Typ b (2 Fälle). Keiner der Fälle war durch Meningokokken verursacht.

Als zusätzliche Risikofaktoren für eine Meningitis wurden in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie die Benutzung einer Elektrode mit einem Positionierer und Innenohrmissbildungen mit Liquorfistel identifiziert. Zwölf der 15 Kinder mit Pneumokokken-Meningitis waren nicht gegen Pneumokokken geimpft; 1 Kind hatte 2 Dosen 7-valenten Konjugatimpfstoff (PCV7) erhalten, war aber an einem nicht in PCV7 enthaltenen Pneumokokken-Serotyp erkrankt. Zwei Kinder mit unbekanntem Serotyp hatten je eine Dosis PCV7 erhalten.

Die Autoren kalkulierten eine **Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis von 138 Fällen** (95% Konfidenzintervall (KI) 77–228) **pro 100.000 Personenjahre, mehr als das 30-fache der Inzidenz unter gleichalten Kindern in der Wohnbevölkerung** der USA. Auch unter Kindern mit einem Implantat ohne Positionierer war die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis deutlich (16-fach) höher als in der Wohnbevölkerung.

Während der Nachbeobachtung der Kohorte über weitere 24 Monate trat bei 12 weiteren Kindern eine bakterielle Meningitis auf. In 9 von 10 Fällen, bei denen ein Erreger nachgewiesen wurde, handelte es sich um eine Pneumokokken-Meningitis.<sup>13</sup>

In Kanada wurde Ende 2002 allen 1.432 Personen, die von Januar 1995 bis Juli 2002 ein Cochlea-Implantat erhalten hatten, ein Fragebogen zugeschickt, in dem u. a. nach dem Auftreten einer Meningitis gefragt wurde.<sup>14</sup> Von 1.024 Personen, die den Fragebogen zurückschickten, berichteten 7 nach der Implantation an einer Meningitis erkrankt zu sein (mediane Nachbeobachtungszeit 42 Monate). In 5 Fällen handelte es sich um eine bakterielle Meningitis, in 3 Fällen mit Erregernachweis, davon 2-mal Pneumokokken und 1-mal Meningokokken. Alle 5 Fälle traten nach der perioperativen Phase, d. h. > 30 Tage nach Implantation, auf. Keiner der 3 Fälle mit Erregernachweis hatte vor Auftreten der Meningitis eine Impfung gegen den jeweils nachgewiesenen Erreger erhalten. Die **Inzidenz der bakteriellen Meningitis betrug bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre 290 (95% KI 80–730) pro 100.000 Personenjahre, bei Erwach-**

senen 70 (95% KI 0–410) pro 100.000 Personenjahre. Im selben Zeitraum betrug die Meldeinzidenz von bakteriellen Meningitiden in der kanadischen Wohnbevölkerung 3,2–3,7 pro 100.000 Personen pro Jahr. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nicht alle bakteriellen Meningitiden durch Pneumokokken verursacht werden, liegt die Inzidenz in derselben Größenordnung wie von Reefhuis et al.<sup>12</sup> für die USA berichtet.

In Großbritannien<sup>15</sup> wurden alle Krankenhäuser, die bis zum Stichtag 1. Oktober 2002 Cochlea-Implantationen durchgeführt hatten, zur Meldung aller Patienten mit Cochlea-Implantat aufgefordert. Fälle von Meningitis unter diesen Patienten wurden aus den Krankheits-Meldedaten der bestehenden Public Health Surveillance ermittelt. Unter 1.851 Kindern (< 18 Jahre) mit Cochlea-Implantat waren keine Meningitis-Fälle gemeldet, was einer Inzidenz von 0 (95% KI 0–45) pro 100.000 Personenjahre entspricht. Unter 1.779 Erwachsenen mit Cochlea-Implantat ( $\geq$  18 Jahre) waren 5 Meningitis-Fälle gemeldet, was einer Inzidenz von 55 (95% KI 17–128) pro 100.000 Personenjahre entspricht. Betrachtet man die 95% Konfidenzintervalle, so lag die **Inzidenz bei den Kindern beim 0- bis 17-fachen der altersgematchten Wohnbevölkerung, bei den Erwachsenen beim 199- bis 1.430-fachen.** Bei den 5 Meningitis-Fällen unter Erwachsenen waren die verursachenden Erreger in 3 Fällen Pneumokokken und in 2 Fällen unbekannt.

In einer weiteren großen Studie aus den USA<sup>16</sup> wurde je 1 Meningitis-Episode (ohne Angaben zum Erreger) unter 3.064 Erwachsenen und 1.905 Kindern mit Cochlea-Implantat berichtet. Quelle der Daten waren Spontanmeldungen an die Implantathersteller. Zum Ausmaß der anzunehmenden Untererfassung in solch einem passiven Meldesystem werden keine Angaben gemacht. Eine Inzidenzberechnung ist nicht möglich, weil der Nachbeobachtungszeitraum nicht angegeben ist.

Aufgrund der im Jahr 2002 berichteten Häufung von Fällen von Pneumokokken-Meningitis bei Cochlea-Implantat-Trägern und auf Basis der Ergebnisse der oben genannten Studien, wurde die routinemäßige Pneumokokken-Impfung für Cochlea-Implantat-Träger in vielen Ländern empfohlen, z. B. in den USA<sup>17,18</sup> und Großbritannien (<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice-A-F/Cochlearimplants/>). Eine Impfeempfehlung wurde auch auf einem Konsensustreffen internationaler Experten<sup>19</sup> und von Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Fachgesellschaften ausgesprochen, u. a. auch in Deutschland (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/017-071.html>).

Bei ihrer Literaturrecherche hat die STIKO zusätzlich zu den oben genannten Studien mehrere kleinere Studien zu Komplikationen bei CI-Trägern identifiziert.<sup>20-33</sup> Allen Studien gemeinsam ist, dass kein oder jeweils nur 1 Fall von Meningitis auftrat. Die Untersuchungszeiträume er-

streckten sich überwiegend auf die Jahre nach 2002, in denen vermutlich viele der CI-Träger geimpft waren; allerdings wird der Impfstatus der Studienteilnehmer mit einer Ausnahme<sup>33</sup> nicht berichtet. Der Schwerpunkt der meisten Studien liegt auf chirurgischen Komplikationen und Funktionsstörungen der Implantate. Angaben zur Art und Weise, wie das Auftreten von Meningitiden erfasst wurde, fehlen meist, so dass die Sensitivität der Erfassung nicht eingeschätzt werden kann. Aus diesen Gründen und wegen der zu geringen Studiengröße bieten diese Publikationen keine verwertbaren Daten zur Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis bei CI-Trägern in Abhängigkeit vom Impfstatus.

#### **Wirksamkeit der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe bei Cochlea-Implantat-Trägern**

Kontrollierte Studien zur klinischen Schutzwirkung der Pneumokokken-Impfung bei CI-Trägern gibt es nicht und wird es auch zukünftig aufgrund der existierenden Impfeempfehlungen aus ethischen Gründen nicht geben können. Deshalb müssen zur Bewertung der Wirksamkeit der Impfung Immunogenitätsdaten herangezogen werden, obwohl deren Aussagekraft hinsichtlich der klinischen Schutzwirkung umstritten ist.

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der Patienten mit einer Indikation zur Cochlea-Implantation sich hinsichtlich ihrer Immunkompetenz nicht von der Normalbevölkerung unterscheidet. Der eher geringe Anteil Patienten, deren Schwerhörigkeit Folge einer durchgemachten bakteriellen Meningitis ist, hat dagegen möglicherweise eine zugrundeliegende Immunschwäche. Rose et al.<sup>34</sup> fanden bei Kindern, deren Schwerhörigkeit Folge einer durchgemachten Meningitis war, nach Impfung mit PCV7 gegen einzelne Pneumokokken-Serotypen eine schwächere Immunantwort als bei Kindern mit Schwerhörigkeit aus anderen bzw. unbekanntem Gründen. Da die STIKO für Patienten mit Immundefizienz – unabhängig vom Alter – generell die Impfung gegen Pneumokokken empfiehlt, sollen selbstverständlich auch immundefiziente Personen mit einem Cochlea-Implantat gegen Pneumokokken geimpft werden.

#### **Fazit**

In großen retrospektiven Kohortenstudien aus den USA, Kanada und Großbritannien wurde bei Trägern eines Cochlea-Implantats ein deutlich erhöhtes Risiko für bakterielle Meningitiden festgestellt.<sup>12-15</sup> Eine anatomische Erklärung findet sich in der durch das Cochlea-Implantat geschaffenen Verbindung zwischen Mittelohr und Innenohr, die normalerweise anatomisch voneinander getrennt sind. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko, dass Bakterien sich vom Mittelohr zum Innenohr und weiter zu den Meningen ausbreiten. Der überwiegende Teil der bakteriellen Meningitiden wird durch Pneumokokken verursacht.

**Deshalb ist eine Impfung gegen Pneumokokken für Cochlea-Implantat-Träger zu empfehlen. Die Impfung sollte möglichst bereits vor der Implantation erfolgen, um auch**

**das Risiko einer intraoperativen Keimverschleppung zu minimieren. Jedoch sollte eine notwendige Implantation nicht wegen einer fehlenden Impfung verschoben werden. Bereits bei der Indikationsstellung zur Cochlea-Implantation soll der Impfstatus überprüft und falls erforderlich die Impfung gegen Pneumokokken begonnen werden. Die Impfserie kann ggf. nach erfolgter Implantation vervollständigt werden.**

Die Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Cochlea-Implantat-Träger steht im Einklang mit entsprechenden Empfehlungen in- und ausländischer Fachgesellschaften und mehrerer ausländischer Impfgremien.

Bezüglich der altersabhängigen Wahl des Impfstoffs (Konjugat- bzw. Polysaccharid-Impfstoff) gelten die gleichen Überlegungen wie bei anderen Indikationen zur Pneumokokken-Impfung (s. oben und Tab. 2 der STIKO-Empfehlungen, *Epid. Bull.* 34/2014).

#### Literatur:

- Mehta AK, Lyon GM 3rd: Infectious diseases in end-stage liver disease patients. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2010;22(3):291–307
- Sipeki N, Antal-Szalmás P, Lakatos PL, et al.: Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* WJG 2014;20(10):2564–77
- Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al.: Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. *Am J Public Health* 2000;90(2):223–9
- Ständige Impfkommision: Stellungnahme der Ständigen Impfkommision (STIKO) zur Indikationsimpfung (I) von gefährdeten Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren gegen Pneumokokken. *Epid Bull* 2010(33):334–35
- Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, et al.: Invasive pneumococcal disease, comorbidities, and polysaccharide vaccine use in children aged 5–15 years in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2014;58(4):517–25
- Ständige Impfkommision: Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epid Bull* 2012(7):55–56
- Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al.: Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43(3):182–6
- Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, et al.: Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica* 2014;99(2):392–8
- Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. *NEJM* 2007;357(23):2380–7
- Arnold W, Bredberg G, Gstottner W, et al.: Meningitis following cochlear implantation: pathomechanisms, clinical symptoms, conservative and surgical treatments. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64(6):382–9
- Wei BP, Robins-Browne RM, Shepherd RK, et al.: Can we prevent cochlear implant recipients from developing pneumococcal meningitis? *Clin Infect Dis* 2008;46(1):e1–7
- Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, et al.: Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *NEJM* 2003;349(5):435–45
- Biernath KR, Reefhuis J, Whitney CG, et al.: Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation. *Pediatrics* 2006;117(2):284–9
- Wilson-Clark SD, Squires S, Deeks S, et al.: Bacterial meningitis among cochlear implant recipients-Canada, 2002. *MMWR* 2006;55 Suppl 1:20–4
- Summerfield AQ, Cirstea SE, Roberts KL, et al.: Incidence of meningitis and of death from all causes among users of cochlear implants in the United Kingdom. *J Public Health (Oxf)* 2005;27(1):55–61
- Hoffman RA, Cohen NL. Complications of cochlear implant surgery. *statt: Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;166:420–2
- CDC: Pneumococcal vaccination for cochlear implant recipients. *MMWR* 2002;51(41):931
- CDC: Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2003;52(31):739–40
- Cohen N, Ramos A, Ramsden R, et al.: International consensus on meningitis and cochlear implants. *Acta Otolaryngol* 2005;125(9):916–7
- Arnoldner C, Baumgartner WD, Gstoettner W, et al.: Surgical considerations in cochlear implantation in children and adults: a review of 342 cases in Vienna. *Acta Otolaryngol* 2005;125(3):228–34
- Black IM, Bailey CM, Albert DM, et al.: The Great Ormond Street Hospital paediatric cochlear implant programme 1992–2004. A review of surgical complications. *Cochlear Implants International* 2007;8(2):53–67
- Brito R, Monteiro TA, Leal AF, et al.: Surgical complications in 550 consecutive cochlear implantation. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78(3):80–5
- Chen DS, Clarrett DM, Li L, et al.: Cochlear implantation in older adults: long-term analysis of complications and device survival in a consecutive series. *Otol Neurotol* 2013;34(7):1272–7
- Ciorba A, Bovo R, Trevisi P, et al.: Postoperative complications in cochlear implants: a retrospective analysis of 438 consecutive cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(6):1599–603
- Cunningham CD 3rd, Slattery WH 3rd, Luxford WM: Postoperative infection in cochlear implant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(1):109–14
- Ding X, Tian H, Wang W, et al.: Cochlear implantation in China: review of 1,237 cases with an emphasis on complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2009;71(4):192–5
- Hou JH, Zhao SP, Ning F, et al.: Postoperative complications in patients with cochlear implants and impacts of nursing intervention. *Acta Otolaryngol* 2010;130(6):687–95
- Ikeya J, Kawano A, Nishiyama N, et al.: Long-term complications after cochlear implantation. *Auris Nasus Larynx* 2013;40(6):525–9
- Loundon N, Blanchard M, Roger G, et al.: Medical and surgical complications in pediatric cochlear implantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(1):12–5
- McJunkin J, Jeyakumar A: Complications in pediatric cochlear implants. *Am J Otolaryngol* 2010;31(2):110–3
- Ovesen T, Johansen LV: Post-operative problems and complications in 313 consecutive cochlear implantations. *J Laryngol Otol* 2009;123(5):492–6
- Qiu J, Chen Y, Tan P, et al.: Complications and clinical analysis of 416 consecutive cochlear implantations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75(9):1143–6
- Venail F, Sicard M, Piron JP, et al.: Reliability and complications of 500 consecutive cochlear implantations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(12):1276–81
- Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, et al.: Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants. *J Infect Dis* 2004;190(3):551–7

## Aktualisierte Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero® (Stand August 2014)

*Der nachfolgende Text ist eine Aktualisierung der am 09. Dezember 2013 im Epidemiologischen Bulletin 49/2013 veröffentlichten gleichnamigen Stellungnahme der STIKO. Die veränderten Textabschnitte sind in blauer Schrift gekennzeichnet. Bei der Aktualisierung wurden neue Daten zur Krankheitslast sowie zur Schutzdauer und Sicherheit der Impfung sowie Ergebnisse aus einer Akzeptanzbefragung zur Meningokokken-B (MenB)-Impfung der niedergelassenen Kinderärzte berücksichtigt. Zusätzlich wird auf den Entscheidungsprozess zur Impfeempfehlung in England hingewiesen. Da wichtige Daten, die als Entscheidungsgrundlage zu einer möglichen Standard-Impfeempfehlung benötigt werden, weiterhin ausstehen, prüft die STIKO prioritär, ob eine MenB-Indikationsimpfung von Risikopersonen empfohlen werden soll.*

Nach dem positiven Votum der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 15. November 2012 wurde am 22. Januar 2013 erstmals ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B – Bexsero® in Europa zugelassen.<sup>1,2</sup> Dieser Impfstoff ist seit dem 2. Dezember 2013 auch in Deutschland verfügbar. Davor waren nur Impfstoffe gegen die selteneren Serogruppen A, C, W und Y erhältlich. Die STIKO nimmt derzeit auf der Grundlage der seit 2011 implementierten Methodik für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen eine Bewertung von Bexsero® vor. Auf Basis der verfügbaren Evidenz erfolgt vor dem Hintergrund der Krankheitslast eine Nutzen-Risiko-Abwägung.

Meningokokken-B-Erkrankungen sind in Deutschland selten, verlaufen jedoch oftmals gravierend. Im Gegensatz zu den Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y beruht der Impfstoff Bexsero® nicht auf Polysacchariden der Bakterienkapseln, sondern auf immunogenen Proteinen, welche mittels einer neuen Vakzine-Technologie definiert und hergestellt wurden. Vor diesem Hintergrund stellt die Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesem Impfstoff eine besondere Herausforderung dar.

Im Folgenden werden einzelne Aspekte kurz erläutert, die zu der aktuellen Einschätzung der STIKO geführt haben.

### Krankheitslast durch invasive Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland

Eine invasive Meningokokken-Erkrankung äußert sich meist als Meningitis und/oder als Sepsis mit einer Letalität von 8 % (Meningokokken B) bis 11 % (Meningokokken C). Ca. 10 % der Überlebenden einer invasiven Meningokokken-B-Erkrankung tragen Komplikationen wie Hörverlust, neurologische Schäden oder Amputationen davon.

In Deutschland erkrankten in den Jahren 2011–2013 im Mittel jährlich 356 Personen an Meningokokken (0,44 Erkr./100.000 Einw.), davon 247 (69 %) durch Meningo-

### Zusammenfassendes Fazit

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kommt die STIKO zu dem Schluss, dass die bisher vorliegenden Studienergebnisse und die daraus resultierende Evidenz für eine abschließende Entscheidung für oder gegen eine allgemeine Impfeempfehlung – insbesondere vor dem Hintergrund einer niedrigen, in den letzten Jahren abnehmenden Krankheitslast durch Meningokokken der Serogruppe B (MenB) – noch nicht ausreichen. Basierend auf vorliegenden Daten ist zwar grundsätzlich anzunehmen, dass die Impfung mit Bexsero® vor invasiven Erkrankungen durch einen Großteil der in Deutschland zirkulierenden MenB-Stämme schützen kann. Derzeit fehlen für eine abschließende Bewertung hinsichtlich einer möglichen Empfehlung als Standardimpfung jedoch weiterhin wichtige Daten, z. B. zur Persistenz der schützenden Antikörper sowie zur Sicherheit des Impfstoffs. **Ferner würde die Integration einer weiteren Mehrdosen-Impfung in den Impfkalendar insbesondere im 1. Lebenshalbjahr eine Herausforderung darstellen, die eine gezielte Aufklärung der Eltern und der Ärzteschaft erforderlich machen würde.**

Zur Entscheidung, welche Altersgruppen vorrangig geimpft werden sollen, um einen möglichst hohen Anteil der Erkrankungen in der Bevölkerung zu verhindern, fehlen darüber hinaus verlässliche Erkenntnisse zu einem möglichen Effekt der Impfung auf das Meningokokken-Trägertum und damit der indirekten Effekte auf ungeimpfte Bevölkerungsgruppen (sog. Herdenschutz). Dennoch wird darauf hingewiesen, dass bei Verfügbarkeit des Impfstoffs auch ohne eine abschließende STIKO-Empfehlung eine Impfung gemäß Fachinformation für Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung sinnvoll sein kann. **Dies betrifft in Analogie zur bisherigen Meningokokken ACWY-Indikationsimpfeempfehlung vor allem gesundheitlich gefährdete Personen, z. B. solche mit Asplenie oder Komplementdefekten. Daher beschäftigt sich die STIKO bei ihrer laufenden Nutzen-Risiko-Abwägung vorrangig mit einer möglichen Empfehlung zur Indikationsimpfung von besonderen Risikogruppen.**

kokken der Serogruppe B. Seit 2005 hat die Zahl der gemeldeten Serogruppe-B-Erkrankungen stark abgenommen – von 2001–2005 lag die Zahl noch zwischen 400 und 570 pro Jahr. Das höchste Erkrankungsrisiko haben Säuglinge und Kleinkinder: 37, 22 und 12 der 247 jährlichen Meningokokken-B-Fälle entfielen auf Kinder im 1., 2. bzw. 3. Lebensjahr, was einer Inzidenz von 5,2, 3,3 bzw. 1,8 Erkrankungen/100.000 Kinder entspricht. Ein weiterer Krankheitsgipfel liegt bei Jugendlichen im Alter von 15–19 Jahren (1,1 Erkr./100.000 Einw.).

Im europäischen Vergleich liegt die Inzidenz in Deutschland im unteren Mittelfeld. So lag die Inzidenz der Serogruppe-B-Erkrankungen z. B. im Jahr 2011 bei Säuglingen in Deutschland bei 5,9, in Großbritannien bei 25,3 und in Irland bei 38,6 Erkrankungen/100.000 Einwohner.<sup>3</sup>

Personen mit bestimmten Formen einer Immundefizienz bzw. -suppression, insbesondere mit Asplenie, genetisch bedingten Komplementdefekten oder Komplement-neutralisierender Antikörpertherapie (z. B. mit Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko, an Meningokokken-Infektionen schwer zu erkranken.<sup>4,6</sup> Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für Haushaltkontaktpersonen im Zeitraum 1–12 Monate nach Auftreten der Krankheit beim Indexfall beobachtet.<sup>7</sup> Der aktuell verfügbare Impfstoff Bexsero<sup>®</sup> schützt jedoch nicht vor allen MenB-Stämmen.<sup>11</sup> Außerdem ist die Immunogenität nach einer Dosis Bexsero<sup>®</sup> insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern geringer als nach einer Dosis eines Konjugat-Impfstoffs.<sup>20</sup> Da Sekundärfälle vermehrt in den ersten Wochen und Monaten nach dem Indexfall auftreten, könnte aus diesen Gründen durch eine post-expositionelle Impfung mit Bexsero<sup>®</sup> ein geringerer Anteil von MenB-Sekundärfällen verhindert werden als – wie derzeit empfohlen – durch Konjugatimpfstoffe zur Verhinderung von Sekundärfällen anderer impfpräventabler Serogruppen.<sup>8</sup>

Die STIKO führt aktuell eine Bewertung der verfügbaren Evidenz für eine Impfung mit Bexsero<sup>®</sup> für verschiedene Risikogruppen durch, um ggf. eine Empfehlung für eine MenB-Indikationsimpfung auszusprechen. Für Personen mit erhöhtem Risiko kann gegenwärtig jedoch auch ohne eine abschließende STIKO-Empfehlung eine Impfung gemäß Fachinformation nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung sinnvoll sein.

## Information zum Impfstoff

### Zusammensetzung

Da die Kapsel von Meningokokken der Serogruppe B strukturell mit einem embryonalen neuronalen Adhäsionsprotein (NCAM-1) verwandt ist<sup>9</sup> und daher wenig immunogen ist, konnte sie nicht wie bei den Serogruppen A, C, W und Y realisiert, als Impfantigen genutzt werden. Durch reverse Vakzine-Entwicklung, d. h. durch computerbasierte Untersuchung des *Neisseria-meningitidis*-Genoms auf potenzielle Oberflächenproteinantigene, nachfolgende Antigenexpression und Immunisierung von Mäusen wurden besonders immunogene Antigene identifiziert.<sup>10</sup> So enthält der Impfstoff Bexsero<sup>®</sup> insgesamt 4 Antigen-Komponenten: Die erste besteht aus detoxifizierten äußeren Membranvesikeln (OMV), welche diverse Membranproteine enthalten; vorrangig für den Impfschutz ist dabei das sog. PorA-Protein. Diese OMV-Präparation entspricht dem Impfstoff MenNZB<sup>TM</sup>, der in Neuseeland zur Ausbruchskontrolle eingesetzt wurde. Zwei weitere Antigene, das Faktor H-Bindungsprotein (fHbp) und das *Neisseria* Heparin-Bindungsantigen (NHBA) sind jeweils noch an ein weiteres Oberflächenprotein zwecks besserer Stabilität fusioniert. Das vier-

te Antigen ist das *Neisseria* Adhäsion, NadA. Jedes dieser Proteine kommt in verschiedenen Varianten vor, zwischen denen nur teilweise eine gewisse Kreuzimmunogenität besteht. Diese ist bei Säuglingen geringer ausgeprägt als bei älteren Personen. Bei allen Impfbestandteilen wurden Varianten ausgesucht, die möglichst häufig in europäischen Meningokokken-B-Stämmen vorkommen.

### Potenzielle Abdeckung der zirkulierenden Meningokokken-Stämme durch den Impfstoff

Auf der Grundlage einer Untersuchung aus den Jahren 2007–2008 wird aktuell geschätzt, dass ca. 82% der zirkulierenden invasiven Meningokokken-B-Stämme in Deutschland mindestens eines der im Impfstoff enthaltenen Antigene exprimieren und daher durch den Impfstoff abgedeckt sein sollten,<sup>11</sup> während knapp 20% der Stämme keines der Impfstoffantigene aufweisen. Hinweise aus dieser Studie auf eine etwas niedrigere Abdeckung bei *N. meningitidis*-Isolaten von erkrankten Säuglingen in Deutschland wurden in einer weiteren Studie unter Einbeziehung aller Stämme aus dem Zeitraum 2007–2013 bestätigt (unveröffentlicht, Publikation in Vorbereitung).

### Wirksamkeit/Immunogenität und Antikörperpersistenz

Die klinische Effektivität von Bexsero<sup>®</sup> kann aufgrund der Seltenheit von Meningokokken-B-Erkrankungen erst nach einer breiten Einführung des Impfstoffs in Postmarketing-Studien untersucht werden. Derzeit gilt der Nachweis von Impfantikörpern, die Meningokokken-B-Stämme neutralisieren, welche die im Impfstoff enthaltenen Oberflächenproteine exprimieren, als Korrelat für den Schutz vor der Erkrankung<sup>12,13</sup> und ist entsprechend von der Zulassungsbehörde EMA als solches akzeptiert.<sup>2</sup> So hat Bexsero<sup>®</sup> z. B. in einer Phase III-Zulassungsstudie einen Monat nach Verabreichung von 3 Dosen jeweils im Abstand von 2 Monaten bei Säuglingen bei 84–100% der Impfungen schützende Antikörper gegen die jeweiligen Impfantigene induziert;<sup>14,15</sup> dies wurde nach einer 4. Dosis auf 95–100% gesteigert.<sup>15</sup> Bei einmonatigem Abstand lagen die Ergebnisse etwas niedriger, insbesondere für Antikörper gegen NHBA.<sup>14</sup> Bei Jugendlichen wurden zu 100% schützende Antikörper gegen alle Antigene nach 2 Dosen erreicht. Kleinere Studien,<sup>16–18</sup> die z. T. erst im „European Public Assessment Report“ (EPAR) der EMA veröffentlicht sind,<sup>2</sup> zeigen bei Säuglingen und Kleinkindern 12–28 Monate nach der Impfung mit 2–4 Impfstoffdosen eine deutliche Abnahme des Anteils Geimpfter mit schützenden Antikörpertitern; ihr Anteil fällt je nach Impfantigen unterschiedlich stark aus. Die Antikörperpersistenz lag bei Jugendlichen 18–24 Monate nach 2 Impfstoffdosen für das auf deutschen Stämmen am häufigsten exprimierte Antigen fHbp bei 82%.<sup>19</sup>

Auf Basis der Daten aus den Immunogenitätsstudien sind bei Kindern im Alter von 2–5 Monaten 3 Impfstoffdosen zur Grundimmunisierung und in allen anderen Altersgruppen nur 2 Impfstoffdosen notwendig. Bei Kindern, die in den ersten zwei Lebensjahren geimpft wurden, ist

zusätzlich eine Boosterimpfung erforderlich (detaillierte Informationen zu den zugelassenen Impfschemata finden sich in der Fachinformation).

Derzeit liegen noch keine Daten zur Immunogenität der Impfung bei Personen älter als 50 Jahre oder bei Personen mit Immundefekten oder einer Immunsuppression vor.

#### **Ko-Administration**

Die Studienergebnisse zur Ko-Administration mit Infanrix® hexa und Prevenar®7 zeigen weitgehend keine Beeinträchtigung der Immunogenität.<sup>14,15,20</sup> Für eine Ko-Administration mit Rotavirus-Impfstoffen liegen bislang keine Daten vor.

#### **Reaktogenität und Sicherheit:**

Im Säuglingsalter war die gleichzeitige Gabe von Bexsero® mit den Standardimpfungen Infanrix® hexa und Prevenar®7 mit einer höheren Reaktogenität behaftet als nach der alleinigen Gabe der Standardimpfungen oder der alleinigen Gabe von Bexsero®.<sup>14</sup>

Fieberhafte Reaktionen traten bei Säuglingen und Kleinkindern häufig auf, insbesondere wenn Bexsero® zusammen mit Routineimpfungen verabreicht wurde. Sie erreichten nach 6 Stunden ihren Höhepunkt und waren nach 2 Tagen bei der Mehrzahl wieder abgeklungen.<sup>14,15</sup> Eine erhöhte Temperatur ( $\geq 38^\circ\text{C}$  rektal,  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  axillar) trat im Rahmen der ersten 3 Dosen bei ca. 35 % der Impflinge auf, hohes Fieber ( $\geq 39^\circ\text{C}$  rektal,  $\geq 40^\circ\text{C}$  axillar) bei 1–5%.<sup>14,15</sup> Bei Routineimpfungen alleine waren es 32 % bzw. 0–3 %. Wurde Bexsero® zusammen mit Infanrix® hexa und Prevenar®7 geimpft, waren es jeweils 58–65 % bzw. 1–12 %. In mindestens einer dieser Studien wurde ferner bei  $\geq 25\%$  der Säuglinge Reizbarkeit, ungewöhnliches Weinen, Schläfrigkeit, Erbrechen und Durchfall beobachtet, meist häufiger als nach Routineimpfungen alleine. Lokale Reaktionen traten in der Regel häufiger nach Bexsero® als nach Routineimpfungen auf. Insbesondere starke Schmerzen an der Einstichstelle wurden häufiger nach Bexsero® (12–29 %) als nach Routineimpfungen (1–8 %) berichtet. Bei 40–51 % der geimpften Jugendlichen wurden Unwohlsein, Kopfschmerzen und Myalgien beobachtet, im Vergleich zu 25–30 % bei der Placebo-geimpften Vergleichsgruppe.<sup>21</sup> Zusätzlich traten Arthralgien bei 22 % vs. 10 % auf.

Sehr seltene, schwerwiegende Impfnebenwirkungen können erst nach breiter Anwendung des Impfstoffes beurteilt werden. Da in den Zulassungsstudien zusammen nur knapp 5.000 Säuglinge/Kleinkinder und ca. 2.500 Jugendliche/Erwachsene geimpft wurden,<sup>20</sup> ist bislang z. B. nicht sicher abschätzbar, ob die wenigen in den Studien innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung beobachteten Kawasaki-Erkrankungen nur zeitlich oder möglicherweise kausal mit der Impfung in Zusammenhang stehen.<sup>20</sup>

Seit Anwendung der Impfung in Deutschland wurden dem Paul-Ehlich-Institut (PEI) über das passive Meldesystem keine Nebenwirkungen außerhalb des in den Zulassungs-

studien berichteten Spektrums gemeldet.<sup>22</sup> Darüber hinaus wurden seit der Marktzulassung des Impfstoffes bislang keine Daten zu Nebenwirkungen nach Anwendung der Impfung außerhalb von Zulassungsstudien veröffentlicht. Um möglichst belastbare Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Impfung mit Bexsero® in Deutschland zu gewährleisten, sollte der Verdacht einer über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) immer über das Gesundheitsamt an das PEI gemeldet werden unabhängig davon, ob die STIKO eine Empfehlung zur Impfung ausgesprochen hat oder nicht (s. unter <http://www.pei.de/DE/anzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/meldefomulare-pharmakovigilanz/meldefomulare-pharmakovigilanz-node.html>).

#### **Herdenschutz**

Beobachtungen nach Einführung der Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffe in Ländern wie z. B. England, in denen „Catch-up Kampagnen“ bei allen Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass diese Impfung das nasopharyngeale Trägertum von Meningokokken der Serogruppe C um zwei Drittel reduzieren konnte.<sup>23</sup> Dies hat zur Etablierung eines Herdenschutzes geführt, der zum nachhaltigen Rückgang der Meningokokken-C-Inzidenz im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden aufgrund der dort gewählten Impfstrategie bis heute beiträgt.<sup>24,25</sup> Ob Bexsero® einen ähnlichen Effekt auf das Trägertum von Meningokokkenstämmen hat, ist bislang nicht geklärt, hat aber einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl der geeigneten Impfstrategie wie im folgenden Absatz beschrieben.

#### **Modellierung**

An der Universität Bristol wurden in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI) bereits Modellierungen verschiedener Impfstrategien für Deutschland vorgenommen. Unter der Annahme, dass durch die Meningokokken-B-Impfung keine Herdeneffekte auftreten, zeigen vorläufige, noch unveröffentlichte Ergebnisse, dass der Anteil Meningokokken-B-Erkrankungen, der in geimpften Kohorten über ihre Lebenszeit (im Modell: 100 Jahre) verhindert werden könnte, am größten wäre, wenn Säuglinge – bei denen die Krankheitslast am höchsten ist – geimpft würden. Allerdings wäre der Anteil der verhinderten Fälle an allen Fällen in den geimpften Kohorten mit deutlich unter 20 % eher klein. Dies ergibt sich vor allem durch folgende Annahmen bei der Modellierung: eine Stammabdeckung von 82 %, eine Impfquote von lediglich 50–75 % bei Säuglingen, und eine kurze Schutzdauer der Impfung. Wird dagegen ein Rückgang des Trägertums durch die Impfung angenommen, erhöht sich der Anteil der langfristig verhinderten Fälle, besonders wenn (auch) Jugendliche geimpft würden. In diesen günstigsten Impfszenarien bei der Annahme einer 30 %-igen Reduktion des Trägertums wäre eine Abnahme der Fälle in den geimpften Kohorten um ca. 45 % zu erwarten. Daher ist das Vorliegen belastbarer Daten zum Effekt des Impfstoffes auf das Trägertum für eine qualifizierte Impfempfehlung von großer Bedeutung.



Eine ähnliche Modellierung wurde an der Universität Bristol für England durchgeführt.<sup>26</sup> Basierend auf den – trotz der dort höheren Inzidenz – ungünstigen Ergebnissen der durchgeführten epidemiologischen Nutzen- und Kosten-Nutzen-Analyse sowie den ähnlich wie hier aufgeführten Unsicherheiten bei der Bewertung des MenB-Impfstoffes wurde dessen Implementierung als Routineimpfung von der dortigen Impfkommision (JCVI) vorerst nicht empfohlen.<sup>27</sup>

Nach umfangreichen Beratungen mit Experten wurden die Modellparameter z. T. angepasst bzw. ergänzt, was daraufhin zu einer verbesserten Kosten-Nutzen-Rechnung führte.<sup>28</sup> Daher hat die JCVI im Februar 2014 eine Empfehlung für eine Impfung aller Säuglinge mit Bexsero<sup>®</sup> mit einem auf 3 Dosen reduzierten und so nicht zugelassenen Impfschema im Alter von 2, 4, und 12 Monaten ausgesprochen, sofern ein kosteneffektiver Impfstoffpreis mit dem Hersteller ausgehandelt werden kann.<sup>28</sup> Zudem empfahl die JCVI, eine großangelegte Trägerstudie bei Jugendlichen durchzuführen, um den Effekt der Impfung auf das Trägertum zu klären.<sup>28</sup>

Aufgrund der unterschiedlichen lokalen Epidemiologie kann die Bewertung der JCVI nicht vollständig auf Deutschland übertragen werden. Da die Krankheitslast in England deutlich höher liegt als in Deutschland, kann dort eine Impfeempfehlung eher auf der Grundlage einer unvollständigen Evidenzbasis ausgesprochen werden. Zudem existiert in England im Gegensatz zu Deutschland eine Infrastruktur, mit der wichtige Daten begleitend zur Einführung der Impfung erhoben werden können. Dies sind, wie von der EMA gefordert,<sup>2</sup> u. a. Daten zur Sicherheit, zur Impfeffektivität und zum Einfluss auf das Meningokokken-Trägertum. Abhängig vom genauen Start des Impfprogramms in England ist jedoch mit Ergebnissen z. B. zur Impfeffektivität nicht vor Ende 2016 zu rechnen.

### Integration der Impfung in bestehenden Impfkalender

Vor dem Hintergrund eines mit den gegenwärtig empfohlenen Standardimpfungen bereits dichten Impfkalenders im ersten Lebensjahr stellt die Umsetzung einer zusätzlichen Impfung für Säuglinge eine Herausforderung dar. Es muss zwischen dem gleichzeitigen Verabreichen von 3 Impfstoffdosen bei einem Arztbesuch oder einer höheren Anzahl von Impfterminen abgewogen werden. Bei alleiniger Gabe ist die Reaktogenität geringer und Nebenwirkungen können genauer den jeweiligen Impfstoffen zugeordnet werden. Ein solches Impfregime führt jedoch zu einer hohen Anzahl von Arztterminen und möglicherweise zu Verzögerungen oder sogar Lücken bei anderen bisher gut etablierten Standardimpfungen.

Eine großangelegte Befragung von Kinderärzten in Deutschland durch das RKI in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BKVJ) Ende 2013 zeigte für 3 Simultaninjektionen pro Arztbesuch bei den Teilnehmern eine geringe Akzeptanz und damit verbunden eine klare Präferenz für ein Impfschema, in dem Bexsero<sup>®</sup> mit insgesamt 3 Impfstoffdosen erst im 2. Lebenshalbjahr ver-

abreicht wird (Publikation in Vorbereitung). Dadurch wäre allerdings eine sichere Immunität erst ab dem Ende des 1. Lebensjahres erreichbar, während Kinder im 1. und weitestgehend im 2. Lebenshalbjahr ungeschützt blieben (45 % der Fälle bei Kindern unter 6 Jahren treten im 1. Lebensjahr auf). Welchen Einfluss ein Impfbeginn im 1. vs. 2. Lebenshalbjahr auf den Langzeitschutz nach 4 bzw. 3 Impfstoffdosen hat, ist derzeit nicht bekannt.

### Überwachung nach Implementierung der Impfung:

Abschließend soll hervorgehoben werden, dass die Überwachung von Erkrankungen, die nach einer möglichen Einführung der Impfung auftreten, besonders sorgfältig durchgeführt werden muss. So ist im Falle einer Meningokokken-B-Erkrankung bei einer geimpften Person zu unterscheiden, ob der verantwortliche Stamm durch die Impfung hätte abgedeckt sein sollen und damit eine echte Durchbruchserkrankung vorliegt oder ob es sich um einen Stamm handelt, der die Impfantigene nicht exprimiert. Dies kann nur am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM, [www.meningococcus.de](http://www.meningococcus.de)) gewährleistet werden und zwar mit einem Test, der derzeit nur vom Impfstoffhersteller bereitgestellt wird. Die darüber hinaus notwendige serologische Untersuchung zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Impfversagen wird derzeit am NRZ Meningokokken etabliert und steht voraussichtlich ab April 2015 zur Verfügung. Eine aktive Laborsurveillance nach Markteinführung ist auch wichtig zur Erfassung derzeit nicht ausschließbarer „immune-escape“ Varianten, die sich bei veränderter Populationsimmunität ausbreiten könnten.

### Schlussfolgerung

Die STIKO bewertet derzeit prioritär die Evidenz für eine Indikationsimpfung von Risikopersonen. Wegen der weiterhin bestehenden erheblichen Unsicherheiten und fehlenden Daten (s. Seite 356 „Zusammenfassendes Fazit“), kann die STIKO derzeit keine Bewertung von Bexsero<sup>®</sup> in Hinblick auf eine Standard-Impfeempfehlung vornehmen.

### Literatur

1. European Medicines Agency: Summary of opinion (initial authorisation) Bexsero Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed). London: 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf)
2. European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Bexsero. London: 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002333/WC500137857.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf)
3. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2011. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>
4. Lewis LA, Ram S: Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014;5(1):98–126
5. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R: Risk of Infection and Death Among Post-splenectomy Patients. *J Infect* 2001;43(3):182–6
6. Holdsworth RJ, Cuschieri A, Irving AD: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78(9):1031–8
7. Hoek M, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart J: Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemo-

- prophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2008;136(11):1441–7
8. Ladhani SN, Cordery R, Mandal S, Christensen H, Campbell H, Borrow R, et al.: Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B (MenB) disease: benefits of offering vaccination in addition to antibiotic chemoprophylaxis to close contacts of cases in the household, educational setting, clusters and the wider community. London: 2014. <https://www.gov.uk/government/publications/invasive-meningococcus-capsular-group-b-menb-preventing-secondary-cases>
  9. Finne J: Polysialic acid – a glycoprotein carbohydrate involved in neural adhesion and bacterial meningitis. *Trends Biochem Sci.* 1985;10(3):129–32
  10. Pizza M, Scarlato V, Maignani V, Giuliani MM, Aricò B, Comanducci M, et al.: Identification of Vaccine Candidates Against Serogroup B Meningococcus by Whole-Genome Sequencing. *Science* 2000; 287(5459):1816–20
  11. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al.: Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases.* 2013;13(5):416–25
  12. Balmer P, Borrow R: Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Review of Vaccines.* 2004;3(1):77–87
  13. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J: Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27(Supplement 2):B112–6
  14. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al.: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573–82
  15. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al.: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet* 2013;381(9869):825–35
  16. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, et al.: Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33(7):760–6
  17. Snape MD, Philip J, John TM, et al.: Bactericidal Antibody Persistence 2 Years After Immunization With 2 Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8 and 12 Months and Immunogenicity of Preschool Booster Doses: A Follow-on Study to a Randomized Clinical Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32:1116–21
  18. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al.: Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *Can Med Assoc J* 2013; 185(15):E715–24
  19. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, et al.: Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9(11):2304–10
  20. Martin NG, Snape MD: A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Review of Vaccines* 2013;12(8):837–58
  21. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al.: Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2012;379(9816):617–24
  22. Paul-Ehrlich Institut: UAW-Datenbank zu den dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen und von gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Verabreichung eines Serums. Langen: 2014. <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/uaw-datenbank/uaw-datenbank-node.html>
  23. Maiden M, Ibarz-Pavon A, Urwin R, Gray S, Andrews N, Clarke S, et al.: Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197(5):737–43
  24. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E: Updated post-licence surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modelling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vacc Immunol* 2010; 17(5):840–47
  25. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E: Meningococcal C :conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009;27 (Supplement 2):B20–9
  26. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL: Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* 2013; 31(23):2638–46
  27. Joint Committee for Vaccination and Immunisation: JCVI interim position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine. London: 2013. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/224896/JCVI\\_interim\\_statement\\_on\\_meningococcal\\_B\\_vaccination\\_for\\_web.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JCVI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf)
  28. Joint Committee for Vaccination and Immunisation: Minute of the meeting on Tuesday 11 and Wednesday 12 February 2014 -Draft. London: 2014. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/294834/JCVI.zip](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294834/JCVI.zip)

**Hinweise auf Veranstaltungen**

**13. Göttinger Forum: Krankenhaus- und Kommunalhygiene für den Öffentlichen Gesundheitsdienst**

**Termin:** 27. und 28. November 2014

**Veranstaltungsort:** Göttingen, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

**Veranstalter:** Niedersächsisches Landesgesundheitsamt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Krankenhaushygiene des Klinikums Oldenburg

**Leitung:** Dr. Matthias Pulz (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover), Dr. Jörg Herrmann (Klinikum Oldenburg)

**Themen:** Rationale Antibiotikatherapie, Resistenz-Monitoring in der Veterinärmedizin, Livestock associated MRSA, Sexuell übertragbare Erkrankungen, Infektionshygienische Begehungen von ambulanten Einrichtungen durch das Gesundheitsamt, Legionellen-Ausbruch Warstein 2013: Rolle des Gesundheitsamtes, Legionellen-Ausbruch Warstein 2013: Öffentlichkeitsarbeit, Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und

in der Wohlfahrtspflege: TRBA 250, Modellierungen/Ausbreitungswege von Infektionskrankheiten, Next Generation Sequencing, Saisonale und pandemische Influenzaimpfstoffe – Gemeinsamkeiten, Unterschiede und aktuelle Entwicklungen, Krätze – ein alter Hut? Auftreten und Management von Scabies in Pflegeeinrichtungen

**Organisation:** Helga Wirries, Mara Bethe  
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Roesebeckstrasse 4–6, 30449 Hannover, Tel.: 05 11 45 05 – 101; Fax: 05 11 45 05 – 140, E-Mail: [fortbildung@nlga.niedersachsen.de](mailto:fortbildung@nlga.niedersachsen.de)

**Anmeldung:** Bitte melden Sie sich bis zum 14. November 2014 über unser Online-Portal (<http://www.fortbildung.nlga.niedersachsen.de/>) an. Die Teilnahmegebühr beträgt 140,- Euro.

Fortbildungspunkte sind bei der Ärztekammer Niedersachsen beantragt. Weitere Informationen: [www.fortbildung.nlga.niedersachsen.de](http://www.fortbildung.nlga.niedersachsen.de)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten							Berichtsmonat: Juni 2014 (Datenstand: 1.9.2014)								
Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern															
(Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314)															
Land	Syphilis			HIV-Infektion			Malaria *			Echinokokkose *			Toxoplasm., konn. *		
	2014	2013		2014	2013		2014	2013		2014	2013		2014	2013	
	Juni	Jan.–Juni		Juni	Jan.–Juni		Juni	Jan.–Juni		Juni	Jan.–Juni		Juni	Jan.–Juni	
Baden-Württemberg	40	245	220	28	172	164	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bayern	77	404	299	32	243	202	-	-	-	-	-	-	-	-	
Berlin	87	496	353	44	231	260	-	-	-	-	-	-	-	-	
Brandenburg	9	42	31	7	35	35	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bremen	3	12	25	4	21	26	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hamburg	28	174	152	22	110	86	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hessen	23	132	208	23	123	122	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mecklenburg-Vorpommern	6	37	15	6	30	26	-	-	-	-	-	-	-	-	
Niedersachsen	35	189	168	20	116	105	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nordrhein-Westfalen	102	619	551	70	395	340	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rheinland-Pfalz	12	89	87	10	48	46	-	-	-	-	-	-	-	-	
Saarland	3	26	35	2	24	17	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sachsen	30	145	118	15	90	70	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sachsen-Anhalt	9	64	42	2	40	35	-	-	-	-	-	-	-	-	
Schleswig-Holstein	9	67	36	4	55	40	-	-	-	-	-	-	-	-	
Thüringen	3	42	34	6	26	18	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Deutschland</b>	<b>476</b>	<b>2.783</b>	<b>2.374</b>	<b>295</b>	<b>1.759</b>	<b>1.592</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	

\* Es stehen derzeit keine Daten zur Malaria, Echinokokkose und zur konnatalen Toxoplasmose zur Verfügung.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

33. Woche 2014 (Datenstand: 3.9.2014)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmeopathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	132	3.932	3.655	7	70	84	6	135	142	28	728	805	2	31	32
Bayern	173	4.905	4.275	2	155	162	27	442	438	46	1.279	1.443	0	48	60
Berlin	66	1.750	1.696	1	52	50	10	296	357	6	416	355	3	52	40
Brandenburg	90	1.431	1.275	2	21	21	11	176	224	16	448	391	0	3	9
Bremen	15	329	247	0	0	6	0	5	6	1	32	59	0	3	1
Hamburg	51	1.218	1.136	2	24	37	6	156	139	2	148	286	0	24	25
Hessen	99	2.719	2.263	3	26	24	2	54	69	26	498	698	0	21	31
Mecklenburg-Vorpommern	67	1.247	1.155	4	61	24	26	421	286	14	319	291	0	2	1
Niedersachsen	146	3.484	2.937	7	103	110	19	359	314	24	776	1.196	0	3	11
Nordrhein-Westfalen	490	11.186	9.579	9	184	179	24	517	616	67	1.727	2.364	0	24	31
Rheinland-Pfalz	92	2.382	2.055	4	60	63	9	152	139	26	455	512	0	13	37
Saarland	18	740	722	0	1	6	0	15	23	1	79	102	0	1	2
Sachsen	173	3.137	2.933	8	126	98	37	547	475	37	927	1.021	3	15	21
Sachsen-Anhalt	53	1.119	988	3	53	43	27	455	410	7	585	828	0	9	5
Schleswig-Holstein	75	1.534	1.446	1	21	35	2	54	48	16	265	415	1	2	9
Thüringen	58	1.214	1.053	1	26	23	7	165	201	11	642	822	0	9	9
<b>Deutschland</b>	<b>1.798</b>	<b>42.330</b>	<b>37.417</b>	<b>54</b>	<b>983</b>	<b>965</b>	<b>213</b>	<b>3.949</b>	<b>3.887</b>	<b>328</b>	<b>9.325</b>	<b>11.590</b>	<b>9</b>	<b>260</b>	<b>324</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung <sup>+</sup>			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013	2014	2013	1.–2013
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	1	69	89	26	4.614	4.748	7	1.874	2.224	3	319	317	2	35	32
Bayern	4	190	194	49	5.182	6.470	22	3.639	4.521	12	518	516	6	87	56
Berlin	3	47	55	15	1.996	1.617	8	1.249	1.835	4	224	259	1	69	50
Brandenburg	2	63	59	24	2.317	2.187	13	1.462	3.449	2	58	61	7	47	44
Bremen	0	3	11	0	446	309	1	147	240	2	15	11	0	6	4
Hamburg	0	31	46	10	1.223	1.738	1	707	1.632	2	67	101	0	14	10
Hessen	2	89	103	23	2.754	4.172	11	1.642	1.457	8	184	171	4	50	38
Mecklenburg-Vorpommern	1	31	27	11	1.999	3.079	5	1.222	1.546	1	88	72	3	34	40
Niedersachsen	4	156	126	24	4.269	5.599	21	1.891	3.988	4	134	126	5	60	43
Nordrhein-Westfalen	3	257	282	41	8.712	13.422	43	4.850	8.821	15	523	450	20	206	103
Rheinland-Pfalz	0	106	90	18	2.597	3.305	7	1.089	1.724	1	89	114	3	27	19
Saarland	0	11	7	3	488	1.115	1	514	380	1	22	12	0	8	4
Sachsen	4	160	210	40	5.162	5.922	27	2.562	4.556	5	143	179	9	106	86
Sachsen-Anhalt	1	101	96	14	2.863	3.179	13	1.826	1.871	2	65	56	0	27	72
Schleswig-Holstein	3	59	65	11	1.645	1.664	7	663	1.235	1	41	38	0	10	12
Thüringen	5	153	157	28	2.661	2.775	20	1.934	3.223	4	108	51	3	26	15
<b>Deutschland</b>	<b>33</b>	<b>1.526</b>	<b>1.617</b>	<b>337</b>	<b>48.942</b>	<b>61.308</b>	<b>207</b>	<b>27.275</b>	<b>42.707</b>	<b>67</b>	<b>2.598</b>	<b>2.534</b>	<b>63</b>	<b>812</b>	<b>628</b>

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, Mumps, Windpocken, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes (außer für Mumps, Röteln, Keuchhusten und Windpocken)**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

33. Woche 2014 (Datenstand: 3.9.2014)

Land	Virushepatitis und weitere Krankheiten														
	Hepatitis A			Hepatitis B <sup>++</sup>			Hepatitis C <sup>++</sup>			Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Tuberkulose		
	2014		2013	2014		2013	2014		2013	2014		2013	2014		2013
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	1	39	55	2	38	43	16	597	571	1	27	26	3	287	395
Bayern	0	58	54	2	80	68	9	683	672	0	25	32	15	461	381
Berlin	0	18	31	1	51	42	15	360	333	0	16	20	9	236	245
Brandenburg	0	13	15	0	13	9	1	47	39	0	3	3	0	61	74
Bremen	0	4	23	0	6	11	0	29	18	0	2	2	0	33	32
Hamburg	0	7	15	1	28	24	2	77	79	0	5	5	3	86	128
Hessen	0	27	33	0	46	42	15	385	259	0	9	16	8	333	290
Mecklenburg-Vorpommern	0	5	17	0	6	7	3	25	37	0	4	4	0	38	55
Niedersachsen	1	37	35	0	28	29	3	146	188	1	12	19	7	233	206
Nordrhein-Westfalen	1	76	90	1	89	95	20	544	437	0	39	51	24	678	671
Rheinland-Pfalz	0	16	41	0	16	39	4	164	160	1	14	17	3	103	108
Saarland	0	5	5	0	12	8	2	69	38	0	1	6	0	38	29
Sachsen	0	10	13	0	13	27	5	232	198	0	3	11	4	85	89
Sachsen-Anhalt	0	14	16	0	12	18	6	59	84	0	3	2	3	67	72
Schleswig-Holstein	0	8	11	1	12	8	4	92	82	0	11	20	2	44	60
Thüringen	0	15	11	1	3	10	0	81	43	0	5	8	4	54	38
<b>Deutschland</b>	<b>3</b>	<b>352</b>	<b>465</b>	<b>9</b>	<b>453</b>	<b>480</b>	<b>105</b>	<b>3.590</b>	<b>3.238</b>	<b>3</b>	<b>179</b>	<b>242</b>	<b>85</b>	<b>2.838</b>	<b>2.874</b>

Land	Impfpräventable Krankheiten											
	Masern			Mumps		Röteln		Keuchhusten		Windpocken <sup>+++</sup>		
	2014		2013	2014		2014		2014		2014		
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	33.	1.–33.	33.	1.–33.	33.	1.–33.	
Baden-Württemberg	0	8	47	0	43	0	2	33	1.012	40	2.420	
Bayern	6	89	658	1	88	0	8	27	1.765	40	2.748	
Berlin	1	12	484	1	37	0	3	22	440	12	1.003	
Brandenburg	0	2	58	0	5	0	3	7	381	7	465	
Bremen	0	4	2	0	1	0	0	0	12	1	346	
Hamburg	2	12	11	0	14	0	1	3	111	2	242	
Hessen	0	14	10	0	42	0	0	3	430	21	913	
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	1	0	7	0	0	5	119	1	132	
Niedersachsen	0	6	12	0	32	0	2	10	571	9	1.019	
Nordrhein-Westfalen	0	17	108	2	183	0	2	31	1.104	37	3.660	
Rheinland-Pfalz	1	3	7	1	33	0	2	8	396	11	542	
Saarland	0	2	0	0	4	0	1	3	68	3	84	
Sachsen	0	3	45	0	18	0	1	2	403	10	1.520	
Sachsen-Anhalt	0	4	11	0	4	0	0	11	278	4	371	
Schleswig-Holstein	0	37	8	1	17	0	2	1	133	6	312	
Thüringen	0	0	1	0	9	0	3	14	426	5	292	
<b>Deutschland</b>	<b>10</b>	<b>214</b>	<b>1.463</b>	<b>6</b>	<b>537</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>180</b>	<b>7.650</b>	<b>209</b>	<b>16.070</b>	

Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend. ++ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03). +++ Die Erfüllung der Referenzdefinition wurde anhand der übermittelten Symptome berechnet.

**Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland**

33. Woche 2014 (Datenstand: 3.9.2014)

Krankheit	2014	2014	2013	2013
	33. Woche	1.–33. Woche	1.–33. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	11	950	1.495	1.985
Brucellose	1	29	15	28
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	50	69	111
Dengue-Fieber	14	370	542	879
FSME	12	164	262	420
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	3	46	44	77
Hantavirus-Erkrankung	9	254	92	161
Hepatitis D	0	12	21	33
Hepatitis E	8	366	305	458
Influenza	7	6.902	70.008	70.217
Invasive Erkrankung durch <i>Haemophilus influenzae</i>	5	304	282	416
Legionellose	27	424	438	923
Leptospirose	4	88	43	80
Listeriose	0	318	288	468
Ornithose	0	7	9	10
Paratyphus	0	11	36	56
Q-Fieber	1	171	69	115
Trichinellose	0	1	14	14
Tularämie	0	4	11	20
Typhus abdominalis	0	26	53	90

\* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

**Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung****Erreger anderer hämorrhagischer Fieber – Chikungunya-Fieber**

1. Hessen, 34 Jahre, weiblich (Infektionsland Dominikanische Republik)
2. Hessen, 50 Jahre, weiblich (Infektionsland Dominikanische Republik) (78. und 79. Chikungunya-Fall 2014)

**Erstmals nach Jahrzehnten autochthone Dengue-Erkrankungen in Japan**

In Japan hat es erstmals seit 70 Jahren wieder Fälle von Dengue-Fieber gegeben. In einem auch von Touristen gern besuchten Park in der Hauptstadt Tokio kam es zu insgesamt mehr als 20 Erkrankungen. Der erste in 2014 gemeldete Fall war in der Präfektur Saitama aufgetreten.

Überträgermücken von Dengue sind *Aedes albopictus* und *Aedes aegypti*.

Die japanischen Behörden haben mit den ersten präventiven Maßnahmen begonnen. So versprühten sie in dem betroffenen Yoyogi-Park Insektizide.

Bisher erkrankten Japaner an Dengue nur bei Reisen ins Ausland. Andererseits war bereits in September 2013 von einer Denguevirus-Infektion bei einer deutschen Touristin, die sich in Japan aufgehalten hatte, berichtet worden.<sup>1</sup>

Denguevirus-Infektionen können nahezu symptomfrei ablaufen. Meist allerdings erkranken die Infizierten mit grippeartigen Beschwerden, Muskel- und Gelenkschmerzen und vor allem Fieber. In seltenen Fällen kommt es zu einer erhöhten Blutungsneigung bzw. Schock, was das Risiko tödlicher Verläufe erhöht.

In der reisemedizinischen Beratung sollte nun auch vor Japan Reisen auf das Dengue-Infektionsrisiko hingewiesen werden. Die Überträgermücken sind auch tagaktiv. Durch einen geeigneten Mückenschutz (Repellents für die Haut und geeignete Kleidung) kann das Infektionsrisiko reduziert werden.

Das Robert Koch-Institut führt keine individuelle reisemedizinische Beratung durch.

**Literatur**

1. Schmidt-Chanasit J, Emmerich P, Tappe D, Günther S, Schmidt S, Wolff D, Hentschel K, Sagebiel D, Schöneberg I, Stark K, Frank C: Autochthonous dengue virus infection in Japan imported into Germany, September 2013. Euro Surveill 2014;19(3):pii=20681

**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 Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: Seedatj@rki.de

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: MarcusU@rki.de

► Redaktionsassistentz: Francesca Smolinski, Sylvia Fehrmann, Judith Petschelt (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: SmolinskiF@rki.de

**Vertrieb und Abonentenservice**

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

**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 € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

**Druck**

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

**Nachdruck**

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

ISSN 1430-0265 (Druck)  
PVKZ A-14273