

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen Affenpocken mit *Imvanex* (MVA-Impfstoff)

## 1. Hintergrund

In Deutschland sind im Mai 2022 erstmals Fälle von Affenpocken aufgetreten. Weitere Fälle sind in verschiedenen anderen europäischen Ländern, in Kanada, den USA und Australien registriert worden. Die Betroffenen waren nicht in afrikanische Länder (West- und Zentralafrika) gereist, wo das Virus in nicht-humanen Primaten (Meerkatzen) und Nagetieren (Eichhörnchen, Ratten und Spitzmäusen) endemisch zirkuliert und auf den Menschen übergehen kann.<sup>1</sup> Die gegenwärtigen Übertragungen außerhalb Afrikas erfolgten offenbar meist durch engen körperlichen (sexuellen) Kontakt. Besonders betroffen sind Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Bisherige molekularbiologische Analysen lassen vermuten, dass es sich um die Verbreitung des gleichen Virus handelt, welches 2018 aus Nigeria importiert wurde.<sup>2</sup> Ähnliche, aber wesentlich kleinere und begrenzte Ausbrüche wurden bereits früher beobachtet (z. B. in England).

In Deutschland und der Europäischen Union (EU) ist bisher kein Impfstoff zum Schutz vor Affenpocken zugelassen. Jedoch ist in Europa ein Pockenimpfstoff der dritten Generation (*Imvanex*, MVA-BN = Modified Vaccinia Ankara – Bavarian Nordic) zum Schutz vor Pocken (*Variola maior*) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) autorisiert. Die Erreger der Affenpocken sind mit denen der Pocken eng verwandt. Es wurden daher weltweit verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um eine Kreuzprotektion nachzuweisen und zu belegen, dass eine Impfung gegen Pocken auch vor Affenpocken schützt. Auf der Basis dieser Untersuchungen ist der Drittgenerations-Pockenimpfstoff MVA-BN in mehreren Ländern (USA, Kanada) bereits zum Schutz vor Affenpocken zugelassen. Zudem stellt sich die Frage, ob und wenn in welchem Maße Menschen, die in der Vergangenheit gegen Pocken (*Variola maior*) geimpft worden sind, heute vor Affenpocken geschützt sind oder ob Auffrischimpfungen notwendig sind.

## 2. Impfziele

Die STIKO hat nach Prüfung der verfügbaren wissenschaftlichen Daten entschieden, eine Impfempfehlung für (i) die postexpositionelle Prophylaxe nach Affenpockenexposition und für (ii) die Indikationsimpfung zum Schutz vor Affenpocken für gefährdete Bevölkerungsgruppen auszusprechen.

Ziel der Impfempfehlung ist:

1. die Verhinderung einer Affenpockeninfektion nach Kontakt mit einer an Affenpocken erkrankten Person oder nach Exposition gegenüber Affenpockenmaterial,
2. die Verhinderung (Abmilderung) einer Affenpockenerkrankung nach Infektion mit dem Affenpockenvirus,
3. die Verhinderung von Affenpockeninfektionen bei Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko,
4. die Verhinderung der Ausbreitung des Affenpockenvirus in Deutschland und die Beendigung des Ausbruchs.

Für die Bekämpfung des Affenpocken-Ausbruchs ist es neben der Impfung vor allem wichtig, Fälle und deren Kontaktpersonen frühzeitig zu identifizieren, Isolations- und Quarantänemaßnahmen einzuleiten, mögliche Verdachtsfälle zeitnah diagnostisch abzuklären sowie die betroffenen Gruppen mit Risikoverhalten aufzuklären und über Schutzmaßnahmen zu informieren.

## 3. Erreger, Vorkommen, Infektionsweg und Krankheitsbild der Affenpocken

Das Affenpockenvirus (auch Monkeypox virus, MPXV) ist ein doppelsträngiges umhülltes DNA-Virus, das zur Gattung der Orthopoxviren (*Orthopoxvirus*) aus der Familie der Pockenviren (*Poxviridae*) gehört.<sup>3</sup> Pockenviren sind die größten humanpathogenen Viren. Affenpocken kommen in West- und Zentralafrika endemisch vor. Bei Affenpocken

handelt es sich um eine Zooanthroponose. Infektionen durch Affenpocken wurden beim Menschen erstmals 1970 in der Demokratischen Republik Kongo dokumentiert. Die humanen Infektionen erfolgen durch Kontakte mit verschiedenen Nagetieren und nicht-humanen Primaten, die wie der Mensch Fehlwirte für das Affenpockenvirus sind. Die eigentliche primäre Wirtsspezies konnte bisher nicht identifiziert werden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über Tierbisse oder direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten infizierter Tiere.

Fälle von Affenpocken werden vor allem in west- und zentralafrikanischen Ländern gemeldet, darunter in Nigeria, der Demokratischen Republik Kongo, der Republik Kongo und weiteren Ländern dieser Region.<sup>4</sup> Durch Genomsequenzanalysen konnten zwei Kladen charakterisiert werden, die zentralafrikanische und die westafrikanische. Die zentralafrikanische Klade aus dem Kongobecken gilt als pathogener als die westafrikanische Virusvariante.

Das Virus ist nicht leicht zwischen Menschen übertragbar, so dass bislang nur kurze Infektionsketten beobachtet wurden. Es kann durch direkte Haut- bzw. Schleimhautkontakte, Tröpfcheninfektion während eines intensiven *face-to-face*-Kontakts, über Blut oder über kürzlich kontaminierte Objekte übertragen werden. Im aktuellen Ausbruchsgeschehen finden die Übertragungen mit großer Wahrscheinlichkeit hauptsächlich durch engen Haut- und Schleimhautkontakt, als Schmierinfektion nach Kontakt zu Bläscheninhalt oder infektiösen Schorfpartikeln oder durch den Kontakt mit Körperflüssigkeiten statt.

Die Inkubationszeit beträgt üblicherweise 6 bis 13 Tage, kann aber auch von 5 bis 21 Tage reichen.<sup>5,6</sup> Die Erkrankung beginnt mit Fieber, Kopf-, Muskel- und Rückenschmerzen und geschwollenen Lymphknoten. Wenige Tage nach Symptombeginn entwickelt sich ein makulopapulöses Exanthem, das im Bereich der Eintrittspforte beginnt. Die Läsionen entwickeln sich in der Regel innerhalb von 12 Tagen sequentiell von Makeln zu Papeln, weiter zu Bläschen, Pusteln und schließlich zu Krusten, die als Schorf abfallen. Die Erkrankung dauert 2 bis 4 Wochen. Das klinische Bild ist überwiegend mild bis moderat und weist in der Regel wenige Efflores-

zenzen auf. Schwere Erkrankungen können bei Kindern, Schwangeren und Immunsupprimierten vorkommen. Die Infektiosität beginnt mit dem Auftreten der Hauteffloreszenzen, eine Übertragung in der Prodromalphase ist eher unwahrscheinlich. Die Erkrankung wird primär symptomatisch und supportiv therapiert. Komplikationen können sich durch bakterielle Superinfektionen ergeben. Für die Therapie von Affenpocken steht der in der EU zugelassene Wirkstoff Tecovirimat zur Verfügung.<sup>7</sup> Das antivirale Medikament ist auch für Kinder ab einem Körpergewicht von 13 kg zugelassen. Aktuell ist Tecovirimat in Deutschland nur sehr eingeschränkt oder gar nicht verfügbar. Eine mögliche Alternative könnte das bisher nicht zugelassene Virostatikum Brincidofovir darstellen.

#### 4. Epidemiologische Daten zum aktuellen weltweiten Affenpocken-Ausbruch

Seit Mitte Mai 2022 ist eine Vielzahl von Ländern, in denen Affenpocken nicht endemisch vorkommen, von einem Affenpocken-Ausbruch betroffen.<sup>3,8,9</sup>

Der erste Fall wurde im Vereinigten Königreich (UK) am 7. Mai 2022 bei einer Person diagnostiziert, die am 29. April 2022 von einer Reise aus Nigeria zurückgekommen war. Inwieweit dieser Fall zu dem Infektionsgeschehen gehört, ist jedoch aktuell noch unklar. Am 14. Mai 2022 wurde in UK über 3 weitere Fälle innerhalb einer Familie berichtet, für die weder eine einschlägige Reiseanamnese noch ein epidemiologischer Zusammenhang zu dem ersten Fall bestand. 4 weitere Fälle wurden bei Männern in UK am 15. Mai 2022 bekannt, die keine Verbindung zum ersten Fall oder zu den Fällen in der Familie aufwiesen. Bei den 4 Fällen handelte es sich um MSM.<sup>10</sup>

Seit dem 18. Mai 2022 werden aus mehreren Ländern inner- und außerhalb Europas fortlaufend Affenpockenfälle gemeldet. In keinem dieser Länder kommen Affenpocken endemisch vor.<sup>11</sup>

Das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) berichtete mit Stand vom 16. Juni 2022 über weltweit 1.926 bestätigte Fälle; davon wurden 1.202 Fälle in der EU bzw. im europäischen Wirtschaftsraum (EWR) be-

richtet (s. Tab. 1).<sup>8</sup> Das klinische Bild wurde im Allgemeinen als mild beschreiben, wobei die meisten Fälle zunächst Läsionen im Genitalbereich aufwiesen. Todesfälle sind bisher nicht aufgetreten. Mehrere Länder haben angegeben, dass einzelne Infektionen mit Großveranstaltungen in Spanien und Belgien in Verbindung stehen. Die 724 Fälle außerhalb der EU/des EWR wurden aus UK (470), Kanada (112), den USA (72), der Schweiz (20), den Vereinigten Arabischen Emiraten (13), Australien (13), Ghana (5), Argentinien (5), Mexiko (5), Israel (4), Brasilien (3), Marokko (1), und Venezuela (1) berichtet. Das ECDC stellt fest, dass die Fälle bisher nahezu ausschließlich bei MSM auftraten und die Art der Läsionen darauf hindeutet, dass die Übertragung beim Geschlechtsverkehr erfolgte.<sup>10–12</sup>

Das ECDC schätzt die Gefahr der Ausbreitung der Affenpocken bei Personen, die häufig wechselnde Sexualpartner haben, in der EU/im EWR aktuell als hoch ein.<sup>9</sup> Obwohl der überwiegende Teil der betroffenen Personen meist mild bzw. moderat erkrankte, können Affenpocken in bestimmten Bevölkerungs-

gruppen (Immunsupprimierte, Kinder, Schwangere) schwere Krankheitsverläufe zeigen. Das Gesamtrisiko wird für die Allgemeinbevölkerung als gering eingeschätzt.

Bei allen Fällen des Ausbruchs, bei denen die verursachende Virusvariante identifiziert werden konnte, handelte es sich um den **westafrikanischen Virusstamm**. Auf Basis der Genomsequenz eines portugiesischen Falles besteht eine große Übereinstimmung mit Fällen, die 2018/19 aus Nigeria nach Israel, UK und Singapur importiert worden waren.<sup>13</sup> Allerdings sind Pockenviren genetisch sehr stabil und Spontanmutationen eher selten, so dass aus Sequenzidentitäten nicht unmittelbar auf die Zugehörigkeit zum gleichen Infektionscluster geschlossen werden kann. Nachfolgende Sequenzanalysen auf der Basis von 15 Affenpockenfällen zeigen jedoch ein auffälliges Mutationsmuster, das durch den Einfluss von APOBEC- (*apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide-like*-)Enzymen verursacht sein könnte und für einen gemeinsamen Ursprung des Ausbruchs spricht.<sup>14</sup>

Nr.	Land	Bestätigte Fälle
1	Spanien	313
2	Deutschland	305
3	Portugal	231
4	Frankreich	125
5	Niederlande	80
6	Italien	48
7	Belgien	36
8	Irland	10
9	Schweden	9
10	Slowenien	7
11	Dänemark	7
12	Tschechien	6
13	Finnland	5
14	Österreich	4
15	Ungarn	3
16	Island	3
17	Lettland	2
18	Norwegen	2
19	Griechenland	2
20	Rumänien	2
21	Malta	1
22	Polen	1
	<b>Total</b>	<b>1.202</b>

Tab. 1 | Bestätigte Affenpockenfälle nach Land im Rahmen des derzeitigen Ausbruchs innerhalb der EU / des EWR (Stand 16.06.2022)<sup>8</sup>

In Deutschland wurden mit Stand vom 16. Juni 2022 305 Fälle aus 11 Bundesländern übermittelt. Alle betroffenen Personen sind männlich und zwischen 20 und 67 Jahre alt (mittleres Alter 38 Jahre). Bei 234 Fällen wurde Deutschland als wahrscheinliches Infektionsland angegeben, bei 40 Spanien, bei 8 Belgien, bei 5 Portugal, bei je 3 Frankreich und Italien und je einmal Bulgarien, Dänemark, Griechenland, Mexiko, Tschechien, Polen, UK, Niederlande, USA (Mehrfachnennungen möglich). Der Erkrankungsbeginn lag zwischen dem 2. Mai und dem 11. Juni 2022. Bei 234 (87%) Fällen wurden Hautsymptome angegeben, bei 148 (49%) Fällen Fieber. 30 (10%) Personen wurden hospitalisiert. Todesfälle sind bisher nicht berichtet worden.

Das Auftreten von Affenpocken beim Menschen ohne eine Reiseanamnese in bekannte Endemiegebiete ist äußerst ungewöhnlich und wurde in dieser Häufung erstmals beobachtet. Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die Übertragung von Mensch zu Mensch im Rahmen eines engen körperlichen Kontaktes mit Erkrankten stattfand.

## 5. Schutz vor Affenpocken durch Pockenimpfung in der Vergangenheit

Nachdem 1977 der letzte Pockenfall (*Variola major*) in Somalia bei einem Menschen aufgetreten war, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Pocken 1980 für ausgerottet erklärt. In Deutschland wurde die Pockenimpfung in den westlichen Bundesländern 1976 und in den östlichen Bundesländern 1982 eingestellt. Die Mehrheit der Bevölkerung in Deutschland im Alter < 50 Jahren ist daher nicht mehr gegen Pocken geschützt.

Trotz der mit der Zeit nachlassenden Wirkung der Pockenimpfung geht man davon aus, dass durch Antigengemeinschaften zwischen dem Affen- und dem Menschenpockenvirus und aufgrund des humoralen und zellvermittelten Immungedächtnisses nach der Pockenimpfung ein lebenslanger Schutz gegen schwere Affenpockenerkrankungen besteht. Auf Basis von Studienergebnissen schätzt man, dass eine vorangegangene Pockenimpfung einen Schutz von 85 % gegenüber Affenpocken vermittelt.<sup>15,16</sup> Das bedeutet, dass Menschen, die in der Vergangenheit noch gegen Pocken geimpft wurden, über einen teilweisen Schutz gegenüber Affenpocken verfügen, der zumindest schwere Krankheitsverläufe verhindert.<sup>17</sup> Die sekundäre Erkrankungsrate für Affenpocken wird im Haushalt von nicht gegen Pocken geimpften Personen auf 11 % geschätzt und in Haushalten von Geimpften auf 2 %.<sup>15</sup> Affenpocken sind demnach zwischen ungeimpften Menschen deutlich schlechter übertragbar als viele andere Infektionskrankheiten wie z. B. Pertussis (55–87 %), Masern (55–76 %) oder Mumps (31–45 %).<sup>15</sup>

## 6. Epidemiologie der Affenpocken

Ein systematischer Review, der die publizierte Literatur bis zum 7. September 2020 berücksichtigte, hat untersucht, wie sich die Epidemiologie von Affenpocken seit der erstmaligen Diagnose im Jahr 1970 in der Demokratischen Republik Kongo weltweit entwickelt hat.<sup>4</sup> In diesem Zeitabschnitt wurden Affenpocken-Ausbrüche in 10 afrikanischen Ländern (Kamerun, Zentralafrikanische Republik, Demokratische Republik Kongo, Gabun, Elfenbeinküste, Liberia, Nigeria, Republik Kongo, Sierra Leone und Südsudan) und 4 Ländern außerhalb Afrikas

(USA, Israel, UK, Singapur) nachgewiesen. Die Fallzahl hat seit der Erstbeschreibung deutlich zugenommen und ist in den letzten 5 Dekaden um das 10-fache gestiegen. Das mediane Alter der Betroffenen ist von 4 Jahren im Jahr 1970 auf 21 Jahre im Zeitraum 2010–2019 angestiegen. Die Zunahme der Fallzahl hängt wahrscheinlich mit der Beendigung des weltweiten Pocken-Impfprogramms Ende der 1970er Jahre zusammen, da die Pockenimpfung eine Kreuzprotektion gegenüber Affenpocken vermittelt und es nach dem Wegfall der Pockenimpfung bei bisher Ungeimpften neben der bekannten Tier-zu-Mensch-Übertragung auch zu einer vermehrten Mensch-zu-Mensch-Übertragung kommt.<sup>18</sup> Im genannten Review<sup>4</sup> wurden 21 Publikationen erfasst, in welchen über den Pockenimpfstatus bei Affenpockenfällen berichtet wurde. Bei 10 Ausbrüchen mit insgesamt 49 Fällen waren alle ungeimpft, bei weiteren 11 Ausbrüchen waren 79 bis 96 % der Ausbruchsfälle ungeimpft.<sup>4</sup> Die Auswertung von Daten zu Affenpockenfällen in der Demokratischen Republik Kongo im Zeitraum von 1980 bis 1984 ergab, dass eine zurückliegende Pockenschutzimpfung einen 85 %igen Schutz vor Affenpocken vermittelt.<sup>15,16</sup> Auf Basis der Ergebnisse des Reviews<sup>4</sup> beträgt die Letalität an Affenpocken 8,7 %, wobei signifikante Unterschiede zwischen der zentralafrikanischen Klade (10,6 %; 95 % Konfidenzintervall (KI): 8,4–13,3) und der westafrikanischen Klade (3,6 %; 95 % KI: 1,7–6,8) bestehen. Die Angaben zur Letalität sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet und möglicherweise höher als in Industrieländern zu erwarten ist. Bis zum Jahr 2003, als sich erstmals ein Ausbruch in den USA ereignete, wurden keine Affenpocken außerhalb von Afrika diagnostiziert. Im Jahr 2003 wurden infizierte Nagetiere aus Ghana in die USA exportiert, wo es zu einer Tier-zu-Tier-Übertragung auf Präriehunde gekommen ist.<sup>19,20</sup> Präriehunde sind ebenfalls Nagetiere und gehören zur Gattung der Hörnchen. Im Anschluss kam es zu einem Ausbruch mit 71 Fällen in 6 US-amerikanischen Staaten. Alle betroffenen Personen hatten die Infektion über den Kontakt zu infizierten Präriehunden erworben.<sup>20</sup>

Nach 2018 erfolgten weitere Importe von Affenpocken durch Personen, die sich bei Tieren in Nigeria angesteckt hatten, nach Israel, Singapur, in die USA und UK. Die ersten Fälle von Mensch-zu-Mensch-

Übertragung außerhalb von Afrika ereigneten sich in UK in den Jahren 2018<sup>21</sup> und 2021.<sup>23</sup> Hierbei handelte es sich im Jahr 2018 um eine nosokomiale Übertragung auf Krankenpersonal und um 3 Übertragungen im Haushalt.<sup>21</sup> Die beiden Fälle im Jahr 2021 gingen von einer Person aus, die sich in Nigeria infiziert hatte, und betrafen zwei Familienmitglieder.<sup>13,22,23</sup> Diese Ereignisse machen bereits deutlich, dass mit Affenpocken infizierte Reisende nach ihrer Rückkehr zu Indexpersonen von lokalen Ausbrüchen werden können.

Die veränderte Epidemiologie und das Auftreten von Affenpocken-Ausbrüchen außerhalb von Afrika unterstreicht die mögliche weltweite Bedeutung dieser Erkrankung in der Post-Pockenära.

## 7. *Imvanex* (Modifiziertes Vaccinia-Virus Ankara)

*Imvanex* (Bavaria Nordic) ist ein Drittgenerationsimpfstoff zum Schutz vor Pocken.<sup>24–27</sup> Der im Menschen nicht vermehrungsfähige Lebendimpfstoff basiert auf dem modifiziertem Vaccinia-Virus Ankara (MVA-Impfstoff). Das Vaccinia-Virus (VACV) hat nach vielen Passagen in Hühnerembryo-Fibroblasten Teile seines Genoms verloren und ist dadurch in vielen Zelllinien nur noch reduziert vermehrungsfähig.<sup>25</sup> MVA kann in menschliche Zellen noch eindringen, es hat aber die Fähigkeit eingebüßt, sich in diesen zu vermehren und eine produktive Infektion auszulösen.<sup>28</sup> Der Impfstoff wurde am 31. Juli 2013 von der EMA zum Schutz vor Pocken zugelassen.<sup>29</sup> Es ist der einzige derzeit in Deutschland zugelassene Pockenimpfstoff. In den USA ist dieser Impfstoff seit 2019 unter dem Namen *Jynneos* für die Impfung gegen Pocken und Affenpocken zugelassen.<sup>30</sup> In Kanada ist der Impfstoff seit 2019 unter dem Namen *Imvamune* für die Impfung gegen Pocken zugelassen. Im Jahr 2020 wurde die Indikation des Impfstoffs *Imvamune* in Kanada um den Schutz gegen Affenpocken und andere Orthopockenviren erweitert.<sup>31</sup> Diese Indikationserweiterung ist auch für Europa geplant, damit auch Laborpersonal, das mit unterschiedlichen Orthopockenviren arbeitet, geimpft werden kann und hier keine Notwendigkeit zur Anwendung außerhalb der Zulassung (*Off-label use*) besteht. Die Erstgenerationsimpfstoffe, die während der Pocken-Impfära benutzt wurden, und die Zweit-

generationsimpfstoffe, die auf den gleichen Impfviren basieren, haben in Deutschland keine Zulassung. Das VACV induziert eine kreuzprotektive Immunität gegenüber anderen Orthopockenviren, wie z. B. Affenpocken und Kuhpocken.<sup>17,32</sup>

### 7.1 Verabreichung und Dosierung

*Imvanex* ist ab dem Alter von 18 Jahren zugelassen. Der Impfstoff wird in Einzeldosis-Durchstechflaschen angeboten; eine Impfstoffdosis enthält nicht weniger als  $1 \times 10^8$  TCID<sub>50</sub>/mL infektiöse Einheiten. Personen, die in der Vergangenheit nicht bereits gegen Pocken geimpft wurden, erhalten **subkutan** 2 Impfstoffdosen (0,5 ml) in einem Abstand von 28 Tagen. Nach der Fachinformation sollen Personen, die bereits in der Vergangenheit gegen Pocken geimpft wurden, eine 1-malige Impfstoffdosis verabreicht bekommen. Erstmals handelt es sich dabei um einen Pockenimpfstoff, der auch für die Impfung von immunsupprimierten Personen (z. B. HIV-Infizierte mit CD4<sup>+</sup>-Zellen  $\geq 100/\mu\text{l}$ ) und Personen mit atopischer Dermatitis (AD) eingesetzt werden kann, für die die Erst- und Zweitgenerationsimpfstoffe gegen Pocken kontraindiziert sind. Immungeschwächte Personen, die zuvor bereits gegen Pocken geimpft wurden, sollen 2 Auffrischimpfungen erhalten. Die 2. Auffrischimpfung darf nicht früher als 28 Tage nach der 1. Impfstoffdosis erfolgen.

### 7.2 Immunogenität und Wirksamkeit von *Imvanex*

In präklinischen und klinischen Phase-1/2-Studien konnte anhand von Immunmarkern (neutralisierende Antikörper-(Ak-)Titer, geometrische Mittelwerte (GMT), Serokonversionsraten) gezeigt werden, dass eine 2-malige *Imvanex*-Impfung eine protektive Wirkung gegen Pocken (*Variola maior*) erzielt.

Da die Pocken ausgerottet sind, kann man die Effektivität des Impfstoffs zur Verhinderung von Pocken nicht in klinischen Studien untersuchen. Um trotzdem die Wirksamkeit von MVA-Impfstoffen zu prüfen, hat man **Provokationsstudien (sogenannte Challengestudien) mit Affenpocken an nicht menschlichen Primaten** durchgeführt. Stittelaar et al. untersuchten die Wirksamkeit von *Imvanex* und zwei Erst- bzw. Zweitgenerationsimpfstoffen gegenüber der Verhinderung einer Affenpockeninfektion an

Makaken.<sup>33</sup> Nach 2-maliger Impfung waren die mit *Imvanex* geimpften Tiere vor einer endotracheal verabreichten subletalen bzw. letalen Dosis des Affenpockenvirus größtenteils vor symptomatischer Erkrankung und vollständig vor einer tödlich verlaufenden Infektion geschützt.

Hatch et al. untersuchten in einem vergleichbaren Tiermodell die Schutzwirkung einer 1- versus 2-maligen *Imvanex*-Impfung.<sup>34</sup> Im Unterschied zu den Tieren, die 2 Impfstoffdosen (prime-boost-Regime) bekommen hatten, waren Makaken, die nur 1-malig mit *Imvanex* geimpft worden waren, nicht vollständig vor einer schweren bzw. letalen Affenpockeninfektion geschützt.

In einer weiteren Provokationsstudie verglichen Earl et al. die Schutzwirkung der Drittgenerationsvakzine *Imvanex* mit der der Pocken-Erstgenerationsvakzine *Dryvax*.<sup>35</sup> Den Makaken wurde an den Tagen 4, 6, 10 und 30 nach 1-maliger Impfung intravenös Affenpockenvirus verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach 1-maliger *Imvanex*-Impfung die Immunantwort schneller aufbaut als nach *Dryvax*-Impfung und bereits ab 4 Tagen nach Verabreichung des Impfstoffs eine klinische Schutzwirkung nachweisbar ist, wohingegen dies bei *Dryvax* erst ab dem Tag 6 der Fall war.

Im Jahr 2011 wurde eine Studie publiziert, die zeigte, dass auch Präriehunde für intranasale Provokationsstudien mit Affenpocken genutzt werden können, um die klinische Schutzwirkung von Pockenimpfstoffen (*Dryvax*, *ACAM2000* – einem Pockenimpfstoff der zweiten Generation – und *Imvanex*) zu untersuchen.<sup>36</sup> 30 Tage nach der Impfung mit *Dryvax* bzw. *ACAM2000* waren die Tiere, gemessen an den auftretenden Hautläsionen, nach dem Challenge mit einer niedrigen Dosis vollständig und nach einer 1-maligen Impfung mit *Imvanex* teilweise geschützt. Eine 2-malige *Imvanex*-Impfung schützte die Tiere nach der Provokation durch eine hohe Dosis vor dem Tod, wie es auch für *Dryvax* und *ACAM2000* der Fall war. Das Ausmaß der Hautläsionen war nach Hochdosis-Challenge in der *Imvanex*-Gruppe deutlich höher als bei *Dryvax*- und *ACAM2000*-Geimpften, im Vergleich zu Ungeimpften jedoch etwa 10-mal geringer.

Die erfolgreichen Untersuchungen von MVA-Impfstoffen in Provokationsstudien an nicht-humanen Primaten und an Präriehunden zur Verhinderung von Affenpockeninfektionen stützten die Überlegungen, diesen Impfstoff zur Verhinderung von Affenpockeninfektionen beim Menschen einzusetzen.

In einer Phase-3-Studie wurde die Effektivität von MVA-BN als mögliche Pocken-Vakzine im Vergleich zur Zweitgenerationsvakzine *ACAM2000* untersucht.<sup>37</sup> Da die Wirksamkeit gegenüber Pocken nach deren Ausrottung nicht wie üblich anhand der Vermeidung von Infektionsfällen untersucht werden konnte, wurden die folgenden Korrelate für den Wirksamkeitsnachweis festgelegt und mit der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) vereinbart. *Imvanex* sollte *ACAM2000* beim Vergleich der **Höhe der GMT der neutralisierenden Ak-Titer** nicht unterlegen sein und die **Schwere (gemessen an der Läsionsfläche) der *ACAM2000*-assoziierten Hautreaktion** nach intradermaler Skarifikation sollte bei *Imvanex*-Vorgeimpften abgeschwächt sein. Es wurden 440 ProbandInnen randomisiert und sie erhielten entweder 2 Dosen *Imvanex* im Abstand von 4 Wochen (MVA-Gruppe) oder 1 Dosis *ACAM2000* (reine *ACAM2000*-Gruppe). *Imvanex* induzierte ab Woche 2 eine nachweisbare Immunantwort mit einem Maximum in Woche 6 (GMT 153,5). Im Vergleich dazu war die maximale Immunantwort nach *ACAM2000* in Woche 4 (79,3) niedriger. Am Tag 14 waren die GMTs identisch: 16,2 nach *Imvanex* und 16,2 nach *ACAM2000*. Ebenso war der Anteil der ProbandInnen mit Serokonversion (90,8% und 91,8%) vergleichbar.

Um den Schutz durch die *Imvanex*-Impfung zu untersuchen, wurde den geimpften ProbandInnen 4 Wochen nach der 2. Dosis von *Imvanex* auch der lebend-attenuierte *ACAM2000*-Impfstoff verabreicht. Eine vorangegangene 2-malige *Imvanex*-Impfung verhinderte die Ausbildung einer Hautreaktion nach *ACAM2000*-Impfung bei einem Großteil der ProbandInnen (77%). Es entwickelten nur 23% der Teilnehmenden nach Vorimpfung mit *Imvanex* eine Hautläsion im Vergleich zu 92,5% nach einer alleinigen *ACAM2000*-Impfung. Obwohl in der MVA-Gruppe insgesamt mehr Impfstoffdosen verabreicht worden waren, traten insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse und weniger

Grad-3-Reaktionen als in der ACAM2000-Gruppe auf; 17 vs. 64 Teilnehmende hatten unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher ( $p < 0,001$ ).

Im Februar 2017 wurde in Zusammenarbeit mit den *Centers for Disease Control (CDC)* in Atlanta/USA eine offene prospektive Kohortenstudie mit 1.600 Krankenhausmitarbeitenden in der Demokratischen Republik Kongo begonnen, die die Wirksamkeit einer 2-maligen *Imvanex*-Impfung zur Verhinderung von Affenpocken untersucht (NCT02977715).<sup>38</sup> In der Studie sollen Daten zu Effektivität, Immunogenität und Sicherheit von *Imvanex* erhoben werden. Das zunächst für 2020 geplante Studienende hat sich verzögert. Im klinischen Studienregister ist das Studienende aktuell für August 2022 angekündigt. Vorläufige Ergebnisse sind bisher nicht publiziert.

### 7.3 Sicherheit von *Imvanex*

Die Sicherheit von *Imvanex* ist in mehreren klinischen Studien untersucht worden.<sup>24,26,27,37,39–42</sup> Eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie untersuchte in den USA bei 18- bis 40-jährigen, bisher nicht gegen Pocken geimpften Personen die Sicherheit und Immunogenität eines 2-Dosen-Impfschemas mit *Imvanex* in 4-wöchigem Abstand ( $n=3.003$ ) im Vergleich zu Placebo ( $n=1.002$ ).<sup>42</sup> Das mittlere Alter betrug 28 Jahre; 47,9 % der Teilnehmenden waren männlich.

Zu den häufigsten **Lokalreaktionen** zählten Schmerzen an der Einstichstelle (84,9 %; Grad 3: 7,4 %), Rötung (60,8 %; Grad 3: 1,5 %), Schwellung (51,6 %; Grad 3: 0,8 %) und Juckreiz (43,1 %; Grad 3: 1,6 %). Zu den häufigsten **systemischen Impfreaktionen** zählten Myalgien (42,8 %; Grad 3: 2,6 %), Kopfschmerzen (34,8 %; Grad 3: 2,4 %), Abgeschlagenheit (30,4 %; Grad 3: 3,0 %) und Übelkeit (17,3 %; Grad 3: 1,5 %). Die lokalen und systemischen Impfreaktionen hatten eine mediane Dauer von 1 bis 6 Tagen und waren nach der 1. und 2. Impfstoffdosis gleich häufig.

Es traten zwei unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*adverse events of special interest, AESI*) auf, die als möglicherweise Impfstoff-assoziiert eingestuft wurden: ein Rechtsschenkelblock und eine Perikarditis.

Eine Serokonversion wurde bei >99,5 % 2 Wochen nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis nachgewiesen.

Drei Studien (NCT00316524, NCT00686582, NCT00857493), die in den USA und Deutschland zwischen 2006 und 2009 durchgeführt wurden, untersuchten die Sicherheit bzw. Verträglichkeit einer 1- bzw. 2-maligen Impfstoffdosis *Imvanex* bei in der Vergangenheit gegen Pocken Geimpften.<sup>43,44</sup> Es wurden 409 Personen eingeschlossen (Durchschnittsalter: 39 Jahre (Spanne: 20–80), 59 % Frauen). Zu den häufigsten Lokalreaktionen zählten Schmerzen an der Einstichstelle (79,5 %), Rötung (80,9 %), Schwellung (62,7 %) und Juckreiz (32,0 %). Zu den häufigsten systemischen Reaktionen zählten Myalgien (21,5 %), Kopfschmerzen (27,6 %), Abgeschlagenheit (33,5 %), Übelkeit (9,8 %) und Fieber (0,5 %).

Nimmt man die Ergebnisse aus allen 22 Studien zu *Imvanex* zusammen, wurden schwere unerwartete Ereignisse (*severe unexpected events, SUE*) bei 1,5 % der eingeschlossenen 7.093 Impfstoff-Naiven, 1,1 % der 766 Vorgeimpften und 2,3 % der 1.206 Impfstoff-Naiven, die ein Placebo erhalten hatten, beobachtet. Unter den beobachteten SUE waren 4 Fälle, bei denen eine Impfstoffassoziation nicht ausgeschlossen werden konnte (Morbus Crohn, Sarkoidose, extraokuläre Muskellähmung und Engegefühl im Hals).<sup>31</sup>

#### 7.3.1 HIV-Infizierte

Die Sicherheit von *Imvanex* bei HIV-Infizierten wurde in einer offenen Phase-2-Studie in den USA untersucht. Eingeschlossen wurden (a) 351 HIV-infizierte und Pockenimpfstoff-naive Personen, (b) 131 HIV-Infizierte, die in der Vergangenheit gegen Pocken geimpft worden waren, (c) 88 HIV-negative und Pockenimpfstoff-naive Personen sowie (d) 9 HIV-negative ProbandInnen, die in der Vergangenheit gegen Pocken geimpft worden waren.<sup>45</sup> Von den Teilnehmenden waren 17 % weiblich; das Durchschnittsalter der Impfstoff-Naiven betrug 37 Jahre und das der Vorgeimpften 45 Jahre. Die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl der HIV-Infizierten betrug  $\geq 200$  bis  $\leq 750$  Zellen/ $\mu$ L. Lokale und systemische Impfreaktionen waren bei HIV-Infizierten ähnlich häufig oder seltener als in der HIV-negativen Vergleichsgruppe. Bis auf eine leicht erhöhte Fiebertate waren

die Ergebnisse mit denen der doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie vergleichbar.<sup>42</sup> Die humorale Immunantwort gegen MVA wurde mittels *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) und Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) bestimmt. Der Anteil derer, bei denen nach der Impfung mittels ELISA eine Seroprotektion nachgewiesen werden konnte, war bei Gesunden und HIV-Infizierten vergleichbar, wobei die mittels PRNT bestimmten Seroprotektionsraten bei Gesunden höher waren als bei HIV-Infizierten.

### 7.3.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)

Die Sicherheit und Immunogenität wurde in einer doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie bei 24 Personen, die vor  $\geq 2$  Jahren eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten hatten, untersucht.<sup>41</sup> Es erhielten 10 Teilnehmende den Impfstoff in einer niedrigeren Dosierung ( $10^7$  TCID<sub>50</sub> MVA), 10 weitere in einer höheren Dosierung mit ( $10^8$  TCID<sub>50</sub> MVA) und 4 erhielten Placebo. Der Impfstoff wurde in beiden Konzentrationen gut vertragen und es traten keine Impfstoff-assoziierten SUE auf. Lokalreaktionen waren in der Gruppe mit höherer Impfstoffkonzentration ausgeprägter, aber vorübergehender Natur. Neutralisierende Ak-Konzentrationen gegen das VACV wurden in beiden Impfstoffgruppen induziert: Die maximal erzielten Titer betrugen 1:49 in der Gruppe mit der niedrigeren Impfstoffdosierung und 1:118 in der Gruppe mit der höheren Dosierung. Eine T-Zell-Immunreaktion gegen VACV, die mit einem Interferon- $\gamma$ -ELISA nachgewiesen wurde, war ebenfalls in der Gruppe mit der höheren Impfstoffdosis ausgeprägter. Unabhängig von der Impfstoffdosis ist die Anwendung von *Imvanex* bei HSCT-EmpfängerInnen sicher und wird gut vertragen.

### 7.3.3 Atopische Dermatitis (AD)

In einer nicht-Placebo-kontrollierten klinischen Phase-2-Studie wurde die Sicherheit und Immunogenität von *Imvanex* bei 350 Personen mit AD und bei 282 gesunden Personen verglichen.<sup>46</sup> Personen mit AD berichteten häufiger über Erythem (61,2 %) und Schwellung (52,2 %) an der Injektionsstelle als gesunde Personen (49,3 % bzw. 40,8 %). Die folgenden allgemeinen Symptome wurden bei Personen mit AD häufiger beobachtet als bei gesunden Perso-

nen: Kopfschmerzen (33,1 % vs. 24,8 %), Myalgie (31,8 % vs. 22,3 %), Frösteln (10,7 % vs. 3,8 %), Übelkeit (11,9 % vs. 6,8 %) und Müdigkeit (21,4 % vs. 14,4 %). Eine Verschlechterung der AD wurde bei den Teilnehmenden während der Studie nicht beobachtet. Die Sicherheitsbeurteilung des Impfstoffs war in beiden Gruppen nahezu gleich. Die Serokonversionsraten und die GMT für die neutralisierenden Vaccinia-spezifischen Ak waren in beiden Gruppen vergleichbar hoch. *Imvanex* hat bei PatientInnen mit AD ein günstiges Sicherheitsprofil.

### 7.3.4 Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (<300 beendete Schwangerschaften) zur Anwendung von *Imvanex* in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung des Impfstoffs während der Schwangerschaft jedoch möglichst vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen im Sinne einer Affenpockenprophylaxe übersteigt das potenzielle Risiko.<sup>47</sup>

## 7.4 Fazit zu *Imvanex* (MVA-BN)

Mit *Imvanex* steht ein **im Menschen nicht vermehrungsfähiger Lebendimpfstoff** zur Verfügung, der aufgrund der Kreuzimmunität mit Pocken auch für die Prävention von Affenpocken eingesetzt werden kann. Der Impfstoff ist aktuell nur zum Schutz vor Pocken von der EU zugelassen. Allerdings wird eine Zulassung in der EU mit der Indikation Affenpocken in Kürze erwartet. Für die Grundimmunisierung werden **2 Impfstoffdosen in einem Abstand von  $\geq 28$  Tagen subkutan** verabreicht. Bei in der Vergangenheit gegen Pocken geimpften Personen reicht eine 1-malige Impfung.

Provokationsstudien mit Affenpocken an Makaken und Präriehunden haben gezeigt, dass eine Impfung mit *Imvanex* eine ähnliche Immunantwort und Schutzwirkung induziert wie die traditionellen Pockenimpfstoffe. Bei den mit *Imvanex* geimpften Makaken konnte im Vergleich zu ungeimpften Kontrollen die Morbidität und Mortalität nach Provokation mit Affenpocken signifikant reduziert werden. In einer klinischen Studie konnte die Effektivität von *Imvanex* zum Schutz vor Pocken indirekt gezeigt werden. Mit *Imvanex* Geimpfte zeigten nach



Skarifikation mit einer Zweitgenerationsvaccine deutlich weniger Hautläsionen.

Der Impfstoff hat aufgrund der fehlenden Replikationsfähigkeit ein besseres Sicherheitsprofil als die Erst- und Zweitgenerationsimpfstoffe und kann auch bei Immunsupprimierten (z. B. HIV-Infizierte [ $CD4^+ \geq 100/\mu L$ ], Personen nach HSCT) und bei Personen mit AD angewendet werden. Lokale und systemische Impfreaktionen sind häufig, aber mild bis moderat ausgeprägt und von kurzer Dauer. Die Rate unerwünschter Wirkungen ist nach *Imvanex* deutlich geringer als nach traditionellen Pockenimpfstoffen. Die Immunantwort nach 2-maliger subkutaner Impfung ist mit der nach Zweitgenerationsimpfstoffen vergleichbar. Studien haben nachgewiesen, dass eine 1-malige Impfung ausreicht, um in der Vergangenheit gegen Pocken geimpfte Personen erfolgreich aufzufrischen.

## 8. Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach Affenpockeninfektion

In der Post-Pockenära wurden Überlegungen angestellt, bis zu welchem Zeitpunkt nach Exposition im Falle eines erneuten Pockenausbruchs eine postexpositionelle Impfung erfolgen muss, um die Pockenerkrankung zu verhindern.<sup>48</sup> Die Inkubationszeit von Pocken beträgt zwischen 10 bis 14 Tagen (Spanne: 7 bis 19 Tage).<sup>49,50</sup> Basierend auf verschiedenen Beobachtungen aus der Pocken-Impfära wurde festgestellt, dass eine innerhalb von 4 Tagen nach Exposition verabreichte Impfung aufgrund der relativ langen Inkubationszeit bei einem zuvor Ungeimpften eine Erkrankung meist verhindern oder zumindest deutlich abschwächen kann.<sup>49,50</sup>

Die Inkubationszeit von Affenpocken ist mit der von Pocken vergleichbar. Es kann daher geschlossen werden, dass eine postexpositionelle Impfung zur Prävention von Affenpocken ebenfalls in einem Zeitraum von 4 Tagen nach Affenpockenexposition erfolgen muss, um die Erkrankung zu verhindern. Zu einer ähnlichen Einschätzung kommt das CDC und empfiehlt, dass für die Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach Affenpockenexposition die 1. Dosis des Pockenimpfstoffs innerhalb von 4 Tagen postexpositionell verabreicht werden sollte, um die Erkrankung zu verhindern.<sup>51</sup> Wird die

1. Impfstoffdosis erst im Zeitraum von >4 bis 14 Tage verabreicht, kann die Erkrankung zwar nicht verhindert, aber die Schwere der Symptomatik noch reduziert werden. Für Personen, die in der Vergangenheit gegen Pocken geimpft worden sind, aber deren Impfung >3 Jahre zurückliegt, sollte nach CDC eine 1-malige Impfstoffdosis in Erwägung gezogen werden.<sup>51</sup>

## 9. Fazit und Empfehlung

Seit Mitte Mai 2022 ereignet sich in Europa und in nicht-europäischen Ländern ein Affenpocken-Ausbruch. Die Fallzahl nimmt fortlaufend zu. Weltweit wurden am 16. Juni 2022 über mehr als 1.900 Fälle berichtet; in Deutschland sind bis zum 16. Juni 2022 über 300 Fälle bekannt geworden. Betroffen sind ausschließlich Länder, in denen Affenpocken nicht endemisch vorkommen. Im Unterschied zum Endemiegebiet in Afrika, wo Affenpocken primär vom Tier auf den Menschen übertragen werden, erfolgt die Übertragung im aktuellen Ausbruchsgeschehen von Mensch zu Mensch. Betroffen sind Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern und bisher fast ausschließlich MSM. Das klinische Bild ist überwiegend mild bis moderat. Über Todesfälle wurde bisher nicht berichtet.

In Europa ist mit *Imvanex* ein Pockenimpfstoff zugelassen, bei dem nachgewiesen wurde, dass er eine Kreuzimmunität gegen Affenpocken auslöst. Bisher ist der Impfstoff in Deutschland noch nicht verfügbar.

Die STIKO hat die Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit des im Menschen nicht vermehrungsfähigen Pockenimpfstoffs *Imvanex* (MVA-BN) geprüft und stellt fest, dass der Impfstoff nach den bisher vorliegenden Daten sicher und wirksam ist. Entsprechend empfiehlt die STIKO die Anwendung des im Menschen nicht vermehrungsfähigen Pockenimpfstoffs *Imvanex* (MVA-BN) für die (1) PEP nach Affenpockenexposition und (2) für die Indikationsimpfung von Personen mit einem erhöhten Expositions- und Infektionsrisiko (z. B. während eines Affenpockenvirus-Ausbruchs). Diese Impfempfehlung betrifft einen für diese Indikation bisher nicht zugelassenen Impfstoff, der gegenwärtig über einen Sonderverteilungsweg zugänglich gemacht wird.

**Priorisierung:** Ist der Impfstoff nur eingeschränkt verfügbar, wovon derzeit auszugehen ist, sollte die PEP prioritär exponierten Kontaktpersonen angeboten werden. Darüber hinaus sollten sowohl bei der PEP als auch bei der Indikationsimpfung Personen mit einer erhöhten Gefahr für einen schweren Verlauf (z. B. Personen mit Immundefizienz) bevorzugt geimpft werden.

## 1. Postexpositionsprophylaxe (PEP)

- ▶ Postexpositionelle Impfung von asymptomatischen Personen im Alter  $\geq 18$  Jahre. Die PEP sollte frühestmöglich in einem Zeitraum von bis zu 14 Tagen nach Exposition stattfinden (siehe unten). Die Vervollständigung der Grundimmunisierung erfolgt durch eine 2. Impfstoffdosis in einem Abstand von  $\geq 28$  Tagen. Die Impfung wird subkutan verabreicht.
- ▶ Bei Personen, die in der Vergangenheit gegen Pocken (*Variola maior*) geimpft worden sind, reicht eine 1-malige Impfstoffgabe aus.
- ▶ Bei örtlichen Infektionshäufungen (Ausbrüchen) kann eine Riegelungsimpfung von erwachsenen Personen erfolgen, auch ohne dass im Einzelfall der direkte oder indirekte Kontakt zu einer erkrankten Indexperson nachgewiesen wurde.
- ▶ Der Impfstoff ist für Schwangere sowie für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen. Da für diese Personen- bzw. Altersgruppen bisher auch keine Studiendaten vorliegen, kann die STIKO für diese Gruppen derzeit keine Impfempfehlung aussprechen.

### Eine Indikation zur PEP besteht bei folgenden Expositionen:

- ▶ Enge körperliche Kontakte über nicht intakte Haut oder über Schleimhäute (z. B. sexuelle Kontakte, zwischenmenschliche Kontakte von Familienangehörigen) oder längerer ungeschützter *face-to-face*-Kontakt  $< 1$  m mit einer an Affenpocken erkrankten Person (z. B. Haushaltskontakte).
- ▶ Nach engem Kontakt ohne ausreichende persönliche Schutzausrüstung (Handschuhe, FFP2-Maske/medizinischer Mund-Nasenschutz und Schutzkittel) zu einer Person mit einer bestätigten Affenpockenerkrankung, ihren Körperflüssigkeiten oder zu kontaminier-

tem potenziell infektiösen Material (z. B. Kleidung oder Bettwäsche von Erkrankten) in der medizinischen Versorgung.

- ▶ Personal in Laboratorien mit akzidentell ungeschütztem Kontakt zu Laborproben, die nichtaktiviertes Affenpockenmaterial enthalten; insbesondere, wenn Virusanreicherungen in Zellkulturen vorgenommen werden.

## 2. Indikationsimpfung (I)

### Personen mit erhöhtem Expositions- und Infektionsrisiko:

- ▶ Derzeit Männer  $\geq 18$  Jahre, die Sex mit Männern haben (MSM) und dabei häufig die Partner wechseln. Die aktuelle Indikationsempfehlung basiert auf den gegenwärtigen epidemiologischen Daten, die zeigen, dass bei den derzeitigen Affenpockenfällen bisher nahezu ausschließlich MSM betroffen sind. Die STIKO beobachtet die epidemiologische Entwicklung fortlaufend und wird sich bei Änderung der Risikokonstellationen bzw. der betroffenen Bevölkerungsgruppen erneut äußern und ihre Empfehlung ggf. anpassen. Selbstverständlich besteht die Möglichkeit, dass Affenpocken auch bei heterosexuellen Kontakten übertragen werden können.
- ▶ Personal in Speziallaboratorien, das gezielte Tätigkeiten mit infektiösen Laborproben, die Orthopockenmaterial enthalten, ausübt und nach individueller Risikobewertung durch den Sicherheitsbeauftragten als infektionsgefährdet eingestuft wird.

### Durchführung der Impfung und Impfschema:

- ▶ Für Personen  $\geq 18$  Jahre ohne Pockenimpfung in der Vergangenheit erfolgt die Grundimmunisierung **subkutan** mit 2 Impfstoffdosen **Imvanex** (MVA-BN) im Abstand von mindestens 28 Tagen (1 Impfstoffdosis je 0,5 ml).
- ▶ Bei Personen, die in der Vergangenheit gegen Pocken geimpft worden sind, reicht eine 1-malige Impfstoffgabe aus.
- ▶ Die Impfung soll auch bei Personen mit Immundefizienz erfolgen.

## Literatur

- 1 Khodakevich L, Jezek Z, Messinger D. Monkeypox virus: ecology and public health significance. *Bulletin of the World Health Organization*. 1988;66(6):747-52.
- 2 Eteng W-E, Mandra A, Doty J, Yinka-Ogunleye A, Aruna S, Reynolds MG, et al. Notes from the field: Responding to an outbreak of Monkeypox using the one health approach – Nigeria, 2017–2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(37):1040.
- 3 World Health Organization (WHO). Monkeypox Factsheet (19 May 2022); online verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> (zuletzt aufgesucht am 27.05.2022)
- 4 Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox – A potential threat? A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2022;16(2):e0010141.
- 5 Ježek Z, Szczeniowski M, Paluku K, Mutombo M. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *Journal of infectious diseases*. 1987;156(2):293-8.
- 6 Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022.
- 7 Produktinformation von Tecovirimat; online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_de.pdf); (zuletzt aufgesucht am 30.05.2022)
- 8 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: Monkeypox multi-country outbreak, 31 May 2022; online verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-monkeypox-multi-country-outbreak-0> (zuletzt aufgesucht am 01.06.2022)
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment: Monkeypox multi-country outbreak (23.05.2022); online verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-monkeypox-multi-country-outbreak>; (zuletzt aufgesucht am 27.05.2022)
- 10 Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, Balasegaram S, Bell A, Bishop L, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(22):2200422.
- 11 Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(22):2200424.
- 12 Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(22):2200421.
- 13 World Health Organization (WHO). Monkeypox – United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland – 8 July 2021. online verfügbar unter: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/monkeypox---united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland> (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)
- 14 Gomes JP, Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Santos J, et al. Multi-country outbreak of monkeypox virus: phylogenomic characterization and signs of microevolution; Preprint online verfügbar seit dem 31.05.2022 unter <https://www.researchsquare.com/article/rs-1700947/v1> (zuletzt aufgesucht am 05.06.2022)
- 15 Fine P, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *International journal of epidemiology*. 1988;17(3):643-50.
- 16 Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(1):15-25.
- 17 Kunasekaran MP, Chen X, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Evidence for Residual Immunity to Smallpox After Vaccination and Implications for Re-emergence. *Military Medicine*. 2019;184(11-12):e668-e79.
- 18 Rimoin AW, Graham BS. Whither monkeypox vaccination. *Vaccine*. 2011;29:D60-D4.
- 19 Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox; verfügbar unter <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html> (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)
- 20 Centers for Disease Control and Prevention. Update: multistate outbreak of monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(24):561-4.

- 21 Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(4):782.
- 22 World Health Organization (WHO). Monkeypox – United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland – 11 June 2021; online verfügbar unter: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/monkeypox---united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland-ex-nigeria> (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)
- 23 Hobson G, Adamson J, Adler H, Firth R, Gould S, Houlihan C, et al. Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(32):2100745.
- 24 Frey SE, Newman FK, Kennedy JS, Sobek V, Ennis FA, Hill H, et al. Clinical and immunologic responses to multiple doses of IMVAMUNE® (Modified Vaccinia Ankara) followed by Dryvax® challenge. *Vaccine*. 2007;25(51):8562-73.
- 25 Kennedy JS, Greenberg RN. IMVAMUNE®: modified vaccinia Ankara strain as an attenuated smallpox vaccine. *Expert review of vaccines*. 2009;8(1):13-24.
- 26 Vollmar J, Arndtz N, Eckl KM, Thomsen T, Petzold B, Mateo L, et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine*. 2006;24(12):2065-70.
- 27 von Krempelhuber A, Vollmar J, Pokorny R, Rapp P, Wulff N, Petzold B, et al. A randomized, double-blind, dose-finding phase II study to evaluate immunogenicity and safety of the third generation smallpox vaccine candidate IMVAMUNE®. *Vaccine*. 2010;28(5):1209-16.
- 28 Sutter G. A vital gene for modified vaccinia virus Ankara replication in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(12):6289-91.
- 29 Packungsbeilage Imvanex. online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_de.pdf) (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)
- 30 Rao AK. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71.
- 31 Packungsbeilage JYNNEOS. online verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/131078/download> (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)
- 32 Verheust C, Goossens M, Pauwels K, Breyer D. Biosafety aspects of modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vectors used for gene therapy or vaccination. *Vaccine*. 2012;30(16):2623-32.
- 33 Stittelaar KJ, van Amerongen G, Kondova I, Kuiken T, van Lavieren RF, Pistor FH, et al. Modified vaccinia virus Ankara protects macaques against respiratory challenge with monkeypox virus. *Journal of virology*. 2005;79(12):7845-51.
- 34 Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, Tree JA, Dennis M, Taylor I, et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *Journal of virology*. 2013;87(14):7805-15.
- 35 Earl PL, Americo JL, Wyatt LS, Espenshade O, Bassler J, Gong K, et al. Rapid protection in a monkeypox model by a single injection of a replication-deficient vaccinia virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(31):10889-94.
- 36 Keckler M, Carroll D, Gallardo-Romero N, Lash R, Salzer J, Weiss S, et al. Establishment of the black-tailed prairie dog (*Cynomys ludovicianus*) as a novel animal model for comparing smallpox vaccines administered preexposure in both high- and low-dose monkeypox virus challenges. *Journal of virology*. 2011;85(15):7683-98.
- 37 Pittman PR, Hahn M, Lee HS, Koca C, Samy N, Schmidt D, et al. Phase 3 efficacy trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1897-908.
- 38 Petersen BW, Kabamba J, McCollum AM, Lushima RS, Wemakoy EO, Tamfum J-JM, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral research*. 2019;162:171-7.
- 39 Frey SE, Winokur PL, Salata RA, El-Kamary SS, Turley CB, Walter Jr EB, et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE® smallpox vaccine using different strategies for a post event scenario. *Vaccine*. 2013;31(29):3025-33.
- 40 Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, et al. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical

- efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(5):749-58.
- 41 Walsh SR, Wilck MB, Dominguez DJ, Zablowsky E, Bajimaya S, Gagne LS, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized, controlled trial. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(12):1888-97.
- 42 Overton ET, Lawrence SJ, Wagner E, Nopora K, Rösch S, Young P, et al. Immunogenicity and safety of three consecutive production lots of the non replicating smallpox vaccine MVA: A randomised, double blind, placebo controlled phase III trial. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195897.
- 43 Zitzmann-Roth E-M, von Sonnenburg F, de la Motte S, Arndtz-Wiedemann N, von Krempelhuber A, Uebler N, et al. Cardiac safety of Modified Vaccinia Ankara for vaccination against smallpox in a young, healthy study population. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122653.
- 44 Greenberg RN, Hay CM, Stapleton JT, Marbury TC, Wagner E, Kreitmeier E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II trial investigating the safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara smallpox vaccine (MVA-BN®) in 56-80-year-old subjects. *PloS one*. 2016;11(6):e0157335.
- 45 Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D, et al., editors. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara-Bavarian Nordic smallpox vaccine in vaccinia-naive and experienced human immunodeficiency virus-infected individuals: an open-label, controlled clinical phase II trial. *Open forum infectious diseases*; 2015: Oxford University Press.
- 46 Greenberg RN, Hurley Y, Dinh DV, Mraz S, Vera JG, von Bredow D, et al. A multicenter, open-label, controlled phase II study to evaluate safety and immunogenicity of MVA smallpox vaccine (IMVA-MUNE) in 18–40 year old subjects with diagnosed atopic dermatitis. *PloS one*. 2015;10(10):e0138348.
- 47 Produktinformation Imvanex. Online verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_de.pdf) (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)
- 48 Henderson DA, Inglesby Jr TV, O'Toole T, Mortimer PP. Can postexposure vaccination against smallpox succeed? *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(5):622-9.
- 49 Fenner F. Smallpox: Emergence, Global Spread, and Eradication. *History and Philosophy of the Life Sciences*. 1993;15(3):397-420.
- 50 Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual 20th edition, An Official Report of the American Public Health Association. American Public Health Association New York: NY Httppajph Apha-publications Orgdoibook102105CCDM. 2015:2745.
- 51 US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox and smallpox vaccine guidance. Updated December 2, 2019. online verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html>; (zuletzt aufgesucht am 26.05.2022)

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Judith Koch | <sup>a)</sup> Dr. Sabine Vygen-Bonnet |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Gerd Burchard |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Edeltraut Garbe | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ulrich Heininger |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Eva Hummers | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Rüdiger von Kries |  
<sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig | <sup>b)</sup> Dr. Martina Littmann |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Joerg Meerpohl | <sup>b)</sup> Dr. Marianne Röbl-Mathieu |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Marianne van der Sande |  
<sup>b)</sup> Dr. Martin Terhardt | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Klaus Überla |  
<sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Sabine Wicker |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt |  
<sup>b)</sup> Dipl.-Med. Gudrun Widders | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Fred Zepp |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens

<sup>a)</sup> Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention  
<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO

**Korrespondenz:** [STIKO-Geschaefsstelle@rki.de](mailto:STIKO-Geschaefsstelle@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C, Burchard G, Garbe E, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Meyer H, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Terhardt M, Überla K, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F, Mertens T: Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen Affenpocken mit Imvanex (MVA-Impfstoff)

Epid Bull 2022;25/26:5-17 | DOI 10.25646/10214

(Dieser Artikel ist online vorab am 21. Juni 2022 erschienen.)

---

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.