

Die Varizellenimpfung in Deutschland

Eine Zwischenbilanz mit Blick auf die Masern-Mumps-Röteln- (MMR-)Impfung

Einführung

Seit 2004 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die Varizellenimpfung für alle Kinder im Alter von 11 bis 14 Monaten, zunächst mit einer Impfung, seit 2009 mit 2 Impfungen im Abstand von mindestens 4 Wochen [23, 25]

Anlässlich der Empfehlung der generellen Varizellenimpfung im Kindesalter gab die STIKO erstmals definierte Impfziele vor, die mit der Umsetzung dieser Impfung erreicht werden sollten. Im Einzelnen waren dies die Reduktion der Morbidität durch Varizellen in Deutschland, die Reduktion von Varizellen-assoziierten Komplikationen und Hospitalisierungen, möglicherweise auch eine Reduktion der damit verbundenen ökonomischen Belastung sowie eine Abnahme von Erkrankungsfällen bei Säuglingen, Schwangeren und Personen aus klinisch besonders vulnerablen Patientengruppen infolge einer verbesserten Herdenimmunität [21].

Daneben wurde zum Zeitpunkt der Empfehlung jedoch auch die theoretische Möglichkeit unerwünschter epidemiologischer Wirkungen der allgemeinen Varizellenimpfung im Kindesalter diskutiert wie die Verschiebung der Krankheitslast in höhere Altersgruppen mit einer damit verbundenen Zunahme der Komplikationen sowie eine mögliche transiente Zunahme von Zoster-Fällen, erklärbar aus der reduzierten Möglichkeit der Auffrischung von Immunität gegenüber dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) we-

gen der evtl. abnehmenden Zirkulation des Wildvirus [2]. Da die Impfung gegen Varizellen zeitgleich zu der gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) empfohlen und ein Kombinationsimpfstoff gegen alle 4 Erkrankungen verfügbar ist, entstand außerdem die Frage nach einer wechselseitigen Beeinflussung der Inanspruchnahme von Varizellen- und MMR-Impfung im Kindesalter. Diese Frage war insbesondere vor dem Hintergrund der angestrebten Maserneliminierung und der dafür notwendigen weiteren Steigerung der Masernimpfquoten von Interesse. Da monovalente Impfstoffe für Mumps gar nicht und für Röteln nur zeitweise zur Verfügung standen, kann davon ausgegangen werden, dass Mumps- und Rötelnimpfungen fast ausschließlich in der MMR-Kombination erfolgten.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand zur Verfügung stehender epidemiologischer Daten die bisherigen Effekte der Varizellenimpfung auf die epidemiologische Situation in Deutschland sowie die Inanspruchnahme von Varizellen- und MMR-Impfung analysiert. Damit soll eingeschätzt werden, inwieweit 8 Jahre nach Impfpflicht die Impfziele erreicht wurden und ob sich dabei unerwünschte epidemiologische Effekte abzeichnen.

Methoden

Folgende Datenquellen wurden ausgewertet:

- Daten zu Varizellen- und Herpeszoster-Erkrankungen (Zeitraum April 2005 bis Dezember 2012) sowie die von April 2005 bis März 2011 verarbeiteten Masern- und Varizellenimpfungen aus dem Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Varizellen (AGV) am Robert Koch-Institut (RKI; <http://www.rki.de/agv>),¹
- Meldedaten zu Varizellen, die aufgrund von Landesverordnungen aus unterschiedlichen Zeiträumen in den Bundesländern Brandenburg (BB; seit 2009), Mecklenburg-Vorpommern (MV; seit 2006), Sachsen-Anhalt (ST; seit 2005), Sachsen (SN; seit 2002) und Thüringen (TH; seit 2003) an das RKI übermittelt werden [12],
- die Krankenhaus-Diagnosestatistik zu hospitalisierten Varizellen und Zoster-Fällen nach ICD-10-Code B01 und B02 (seit 2000) sowie ICD-9

¹ Die AGV entstand 2005 zunächst als gemeinsame Initiative des RKI mit Impfstoffherstellern und dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK). Die wissenschaftliche Federführung lag beim RKI, das keine finanziellen Zuwendungen von den Impfstoffherstellern erhielt. Das DGK war mit der Organisation des Projektes betraut. Ein wissenschaftlicher Beirat begleitete die Erhebung und Datenauswertung. Seit dem 01.04.2012 trägt das RKI die alleinige organisatorische und inhaltliche Verantwortung für die Sentinel Surveillance von Varizellen und Herpeszoster in der AGV. Die Finanzierung erfolgt seitdem ausschließlich aus öffentlichen Mitteln, die vom Bundesministerium für Gesundheit zur Verfügung gestellt werden.

Tab. 1 Trendentwicklung der spezifischen Varizelleninzidenzen nach Bundesland (BL) seit 2005 bzw. seit Einführung der Meldepflicht

BL mit Zeitpunkt der Einführung der Meldepflicht	Inzidenz 2005 bzw. im Jahr der Einführung der Meldepflicht, wenn >2005	Inzidenz 2012	Rückgang der Inzidenzen seit 2005 bzw. seit Meldepflicht (%)	p-Wert (Poisson-Regression)
Brandenburg 2009	30,54	15,91	-47,90	0,016
Mecklenburg Vorpommern 2006	22,73	6,3	-72,28	0,003
Sachsen 2002	61,12	16,73	-72,63	<0,001
Sachsen-Anhalt 2005	81,39	9,86	-87,89	<0,001
Thüringen 2003	109,66	15,49	-85,87	<0,001

052 und 053 (1994–1999), stratifiziert nach Alter und Hospitalisierungsinzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner) sowie eine Statistik zur Arbeitsunfähigkeit (AU) wegen Varizellen bei Pflichtversicherten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) [20],

- Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) von Impfleistungen, die dem RKI im Rahmen des Projektes „KV-Impfsurveillance“ quartalsweise seit 2004 zur Verfügung gestellt werden.

Im Sentinel der AGV arbeiten seit April 2005 ca. 1400 niedergelassene Arztpraxen aus der gesamten Bundesrepublik freiwillig und unentgeltlich mit. Sie werden monatlich aufgefordert, mit vorgegebenen Meldebögen die Zahl der Patienten mit Varizellen nach Altersgruppen (<1, 1 bis 4, 5 bis 9, 10 bis 14, 15 bis 19 und ab 20 Jahre) sowie mit Herpes zoster (unterschieden nach jünger als 50 bzw. 50 Jahre und älter) aus ihrer Praxis mitzuteilen. Eine Meldung wird auch erwartet, wenn keine entsprechenden Fälle beobachtet wurden. Für Erkrankte mit Herpes zoster ist außerdem ein anonymisierter Einzelfallbogen mit Angaben zu Erkrankungsbeginn, Alter, Geschlecht, ggf. Impfdaten, Risikofaktoren und Verlauf vorgesehen. Ebenso wurden schwere Komplikationen der Varizellen mit Einzelfallbögen bis März 2011 beschrieben. Schwere Komplikationen waren dabei definiert als Varizellenerkrankungen, die zu einer Hospitalisierung führen, mit Antibiotika oder Virostatika behandelt werden müssen, mit neurologischen Symptomen einhergehen oder bei denen weitere Organe beteiligt sind. Bis März 2011 wurde auch

monatlich die Zahl der erbrachten Impfungen gegen Masern und gegen Varizellen, jeweils unterschieden nach erster und zweiter Impfung, abgefragt, und es waren Einzelfallbögen für Patienten mit Komplikationen der Varizellen auszufüllen. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens im Sentinel wurde an anderer Stelle publiziert [13, 15]. Für die Jahre 2005 bis 2012 wurden jeweils die durchschnittlichen monatlichen Fallzahlen pro Praxis stratifiziert nach Alters- und Arztgruppen ausgewertet. Einzelfallmeldungen zu Herpes zoster wurden altersspezifisch und nach Arztgruppen getrennt betrachtet. Trendberechnungen aus Sentineldaten wurden jeweils anhand quartalweise aggregierter Daten ausgeführt.

Der Zusammenhang zwischen den Impfungen gegen Masern und gegen Varizellen wurde durch den Anteil der Impfungen mit dem Kombinationsimpfstoff MMR-V an den jeweiligen Impfungen dargestellt und dabei in zeitlichen Bezug zu den Hinweisen und Empfehlungen der STIKO gesetzt.

Die im elektronischen RKI-Meldesystem SurvNet3 erfassten Meldedaten der 5 oben genannten Bundesländer ST, TH, SN, MV und BB mit Varizellenmeldepflicht wurden hinsichtlich regionaler Trends über die Jahre 2002 bis 2012 analysiert. Die jährlichen Inzidenzen wurden pro Bundesland mithilfe von RKI-SurvStat erstellt.

Die Einwohnerzahlen für die Berechnung der Hospitalisierungsinzidenz sind der Bundesstatistik entnommen (<http://www.gbe-bund.de>) [20].

Die Methode der Impfquotenberechnung aus den KV-Abrechnungsdaten wurde an anderer Stelle ausführ-

lich berichtet [10, 17]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Impfquoten für Masern und Varizellen für die jeweils erste und zweite Impfung bei Kindern der Geburtskohorten 2004 bis 2009 jeweils im Alter von 24 Monaten und der Anteil des Vierfachkombinationsimpfstoffes gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMR-V) an den Impfungen in dieser Altersgruppe betrachtet. Impfquoten und Anteile abgerechneter Masern- und Varizellenimpfstoffdosen auf KV-Ebene wurden für bundesweite Darstellungen nach Lebendgeborenenzahlen gewichtet.

Die Trendanalysen und Signifikanztestungen erfolgten mittels Poisson-Regression in Stata12, ein p-Wert <0,05 zeigte Signifikanz an.

Ergebnisse

Varizellenfälle, -inzidenzen, -komplikationen

Die Varizellenfälle pro Meldearzt gingen um 84% – von insgesamt 3,6 pro Monat im Jahr 2005 auf 0,6 pro Monat im Jahr 2012 – kontinuierlich zurück. Der Rückgang der Fallzahlen pro Praxis war in allen Altersgruppen signifikant ($p < 0,001$). Er war am größten bei 1- bis 4-jährigen Kindern mit 91%, gefolgt von 76% bei den 5- bis 9-jährigen. Bei insgesamt geringerer Erkrankungshäufigkeit gingen bei Kindern im ersten Lebensjahr die Fallzahlen um 80% zurück, in den Gruppen 10 bis 14 Jahre, 15 bis 19 Jahre und ab 20 Jahre betrug der Rückgang 38, 56 und 74% (■ **Abb. 1**).

Zeigte sich in den ersten Beobachtungsjahren noch eine starke Saisonalität mit Erkrankungsgipfeln jeweils in den Frühlingsmonaten (7 Fälle/Praxis im Mai 2005, 6 Fälle/Praxis im April 2006 und 4 im März 2007), so lag der Höchstwert im Jahr 2011 nur noch bei 1 Fall pro Monat und Praxis (Januar und März) und 2012 durchgängig darunter (■ **Abb. 1**).

Auch anhand der Meldedaten konnte seit der Impfpflicht ein Rückgang der Varizellenmeldungen beobachtet werden. Wurden z. B. in Sachsen-Anhalt 2005 noch 2010 Fälle gemeldet, belief sich die absolute Fallzahl 2012 auf 228 [12].

Der Rückgang der Varizelleninzidenzen seit 2005 bzw. seit Einführung der Meldepflicht bis 2012 ist in allen untersuchten Bundesländern signifikant (■ **Tab. 1**) und konnte auch altersspezifisch nachgewiesen werden (RKI, nicht publiziert).

Die Auswertung der im AGV-Sentinel erfassten Varizellenkomplika­tionen zeigte einen Rückgang der Häufigkeit um 93% (von 142 Fälle im ersten auf 10 im sechsten Beobachtungsjahr) und wurde an anderer Stelle bereits publiziert [18].

In der Krankenhausdiagnosestatistik lagen die Fallzahlen hospitalisierter Patienten mit Varizellen zwischen 1994 und 2003 bei etwa 2000 pro Jahr, wobei etwas mehr als die Hälfte der Fälle Kinder unter 5 Jahre betraf. Im Jahr 2004 waren insgesamt 2316 Patienten mit Varizellen hospitalisiert, darunter 1139 Kinder unter 5 Jahre. Seitdem ging, vor allem bedingt durch eine Abnahme bei Kindern unter 5 Jahre, die Gesamtzahl der Fälle auf 984 im Jahr 2010 (darunter 175 bei Kindern unter 5 Jahre) zurück. In den zwischen den Jahren 2002 und 2008 erfassten Meldungen über Arbeitsunfähigkeit wegen Varizellen bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Rückgang der Krankschreibungen von 5597 (2004) auf 2413 (2008) (■ **Abb. 2**).

Herpes-zoster-Fälle und Hospitalisierungsinzidenz

Im AGV-Sentinel lagen die monatlichen Fallzahlen bei Herpes zoster in den pädiatrischen Praxen bis zum Jahr 2010 stabil knapp unter 0,1 Fälle pro Meldepraxis und Monat, um nach einem signifikanten sprunghaften Anstieg im 2. Quartal 2011 auf einen Wert leicht über 0,1 Fälle pro Monat und Praxis anschließend auf diesem zu verbleiben. Die nichtpädiatrischen Praxen verzeichneten dagegen etwa die 4-fache Anzahl an Herpes-zoster-Patienten pro Monat mit etwas größeren Schwankungen und einen ebenfalls signifikanten Sprung im 2. Quartal 2011 (von durchschnittlich 0,4 auf 0,6 Fälle pro Praxis und Monat) mit anschließendem weiterem Anstieg. Die Auswertung der Einzelfallmeldungen zu Herpes zoster von Pädiatern zeigte im Beobach-

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1313–1320 DOI 10.1007/s00103-013-1789-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Siedler · J. Hecht · T. Rieck · K. Tolksdorf · H. Hengel

Die Varizellenimpfung in Deutschland. Eine Zwischenbilanz mit Blick auf die Masern-Mumps-Röteln- (MMR)-Impfung

Zusammenfassung

Mit der Aufnahme einer allgemeinen Varizellenimpfung für Säuglinge ab einem Alter von 11 Lebensmonaten im Jahr 2004 und der Empfehlung einer zweiten Impfung im Jahr 2009 wurde in Deutschland eine neue Impfung eingeführt, die zeitgleich mit der gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) durchgeführt wird. Die mit der Impfung implementierte Sentinelsurveillance der Arbeitsgemeinschaft Varizellen belegt, dass infolge der bisher erreichten Impfquoten die Ziele der Impfung (Reduktion der Varizellenmorbidity und der Varizellen-bedingten Komplikationen und Krankenhausbehandlungen) innerhalb weniger Jahre erreicht wurden. Obgleich die Impfquoten für die Varizellenimpfung die der MMR-Impfung noch nicht vollständig erreicht haben, scheint die Varizellenimpfung von der etablierten MMR-Impfung profitiert zu haben. Umgekehrt lassen sich keine nachteiligen Auswirkungen auf die Inanspruchnahme der MMR-Impfung nachwei-

sen. Erfahrungen aus der Masernepidemiologie (wie z. B. Trends der Erkrankungshäufigkeit bei Jugendlichen und Säuglingen) wie auch aus der Historie der Impfpfehlungen gegen Masern können wichtige Hinweise bei der Bewertung der epidemiologischen Veränderungen bezüglich Varizellen und Herpes zoster geben. Vor dem Hintergrund der nach einer Impfung relativ rasch schwindenden Immunität („waning immunity“) gegenüber dem Varizella-zoster-Virus und der lebenslangen Persistenz des Virus sind der Aufbau und der Erhalt einer robusten und nachhaltigen Immunität in der gesamten Bevölkerung ein anspruchsvolles Ziel, um Durchbruchinfektionen, eine Alters-Rechtsverschiebung der Varizellenerkrankungen und Inzidenzanstiege des Zoster dauerhaft zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Varizellenimpfung · Herpes zoster · MMR-Impfung · Surveillance · Impfziele

Varicella vaccination in Germany. A provisional appraisal in the context of MMR vaccination

Abstract

In 2004, a general varicella immunization was introduced in Germany for infants from the age of 11 months, followed by the subsequent recommendation in 2009 of a second vaccine dose. The vaccination is carried out at the same time as the immunization against measles, mumps, and rubella (MMR). Results of the nationwide sentinel surveillance of varicella and herpes zoster implemented by the Varicella Working Group (*Arbeitsgemeinschaft Varizellen*, AGV) show that the defined goals for varicella immunization (reduction of varicella-related morbidity, complications and hospitalizations) have been reached within a few years owing to the advances in vaccine coverage. Although coverage rates for varicella have not yet reached the same levels as for MMR, varicella immunization seems to have benefited from the established MMR immunization schedule. Moreover, there is no evidence for an adverse effect on the use and acceptance of the

MMR vaccine. Lessons learnt in measles epidemiology (such as trends in the incidence of the disease in adolescents and infants), as well as in the history of MMR recommendations, may be useful for the evaluation of future epidemiological changes with respect to varicella and herpes zoster. In view of a rapidly waning immunity against the varicella zoster virus after vaccination with one dose and the lifelong persistence of the virus, achieving a robust and sustainable immunity in the general population seems to be an ambitious goal. However, this accomplishment will be indispensable in preventing breakthrough infections and a shift of varicella to older ages and in avoiding an increase in herpes zoster incidence.

Keywords

Varicella vaccination · Herpes zoster · MMR vaccination · Surveillance · Vaccination goal

tungszeitraum keinen eindeutigen Trend bei unter 5-jährigen Kindern, eine signifikante Abnahme bei den 5- bis 9-Jährigen und eine signifikante Zunahme bei 10- bis 14-Jährigen (■ **Abb. 3**).

In den allgemeinmedizinischen Praxen gab es die höchsten Patientenzahlen mit Herpes zoster bei Personen ab 50 Jahre (zwischen 0,16 und 0,5 Fällen pro Praxis und Monat). Sowohl bei

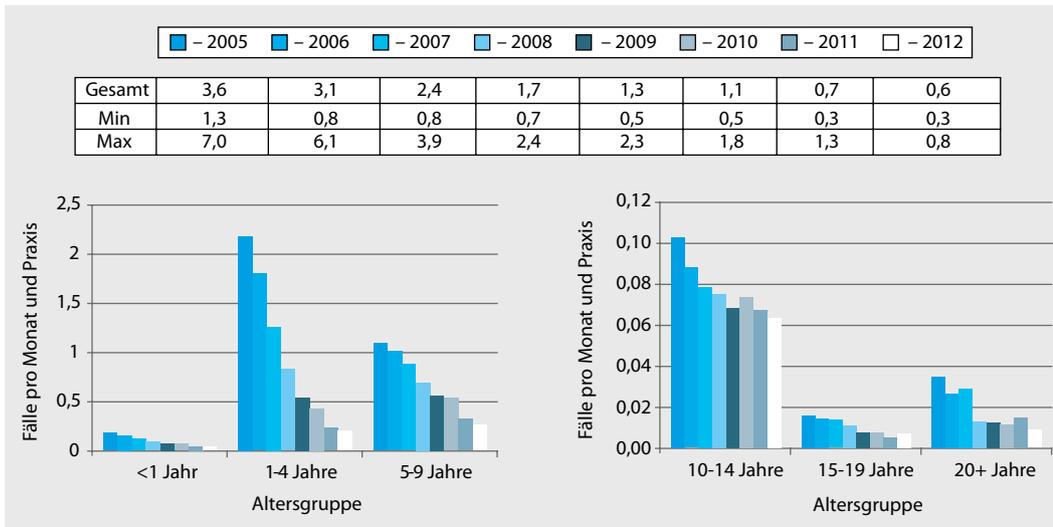


Abb. 1 ◀ Mittlere Zahl von Varizellenfällen pro Monat und Praxis insgesamt und nach Altersgruppen, AGV-Sentinel, 2005 bis 2012

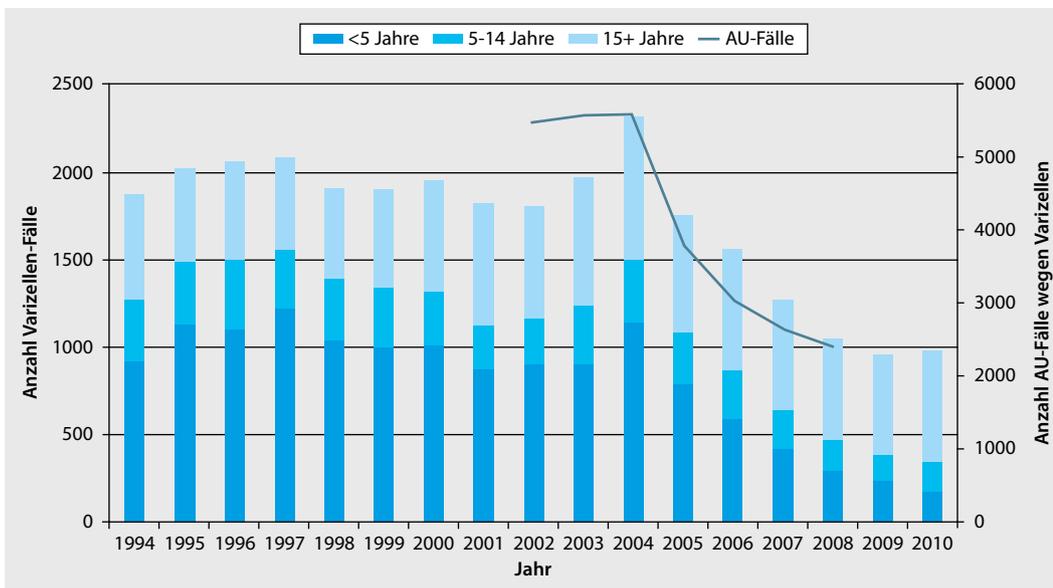


Abb. 2 ◀ Krankenhausbehandlungen mit Varizellen nach Altersgruppen, Deutschland 1994–2010 und Arbeitsunfähigkeit (AU) wegen Varizellen bei Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK)

unter 50-Jährigen als auch bei Personen ab 50 Jahre wurde von Allgemeinmedizinern ab 2010 ein signifikanter Anstieg beobachtet (■ **Abb. 3**).

Die Krankenhausdiagnosestatistik wies für die Altersgruppe ab 55 Jahre zwischen 1994 und 2010 einen fast linearen Anstieg und nahezu eine Verdopplung der Hospitalisierungsinzidenz von 29,3 auf 55,7 Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner auf. In den jüngeren Altersgruppen (15 bis 54 Jahre) war ein ähnlicher Trend seit 1999 auf niedrigerem Niveau (von 4,3 auf 7,8) zu beobachten. Bei Kindern (5 bis 14 Jahre) begann im Jahr 2003 ein leichter Anstieg, allerdings ging bei unter 5-Jährigen seit 2006 die Hospitalisierungsinzidenz wieder zurück. Auch diese Trends sind signifikant (■ **Abb. 3**).

Varizellen- und Masernimpfungen

Im AGV-Sentinel stieg die Zahl der pro Praxis und Monat verabreichten ersten Varizellenimpfungen am Anfang des Beobachtungszeitraumes von 7,4 (2005) auf 9,8 (2006) an und blieb von 2007 bis 2010 bei etwa 9 Impfungen pro Monat und Praxis. In den Jahren 2007 und 2008 wurden in etwa genauso viel erste Varizellen- wie Masernimpfungen gegeben, seit 2009 überwogen dagegen die Varizellenimpfungen. Bei den Masernimpfungen wurden im gesamten Zeitraum mehr erste als zweite Impfungen verabreicht. Ein Rückgang war für die erste Masernimpfung von 11,1 (2005) auf 8,3 (2009) Impfungen pro Monat und Pra-

xis und für die zweite von 8,3 (2005) auf 6,7 (2008) zu beobachten. Während in den ersten beiden Jahren die zweite Varizellenimpfung nur eine geringe Rolle spielte, stieg sie zunächst nach Zulassung von MMR-V, dann noch einmal nach der Zulassungserweiterung der monovalenten Impfstoffe und schließlich nach allgemeiner Empfehlung von 2 Impfungen stark an. Ab 2009 wurden in den Sentinelpraxen mehr zweite Varizellenimpfungen pro Monat als erste oder als Masernimpfungen verabreicht. Die Anteile des Kombinationsimpfstoffes MMR-V an den jeweils ersten Varizellen- bzw. Masernimpfungen stiegen von 57 bzw. 56 auf 85 bzw. 88% an. Die Anteile von MMR-V an den jeweils zweiten Impfungen entwickelten sich dagegen bei Vari-

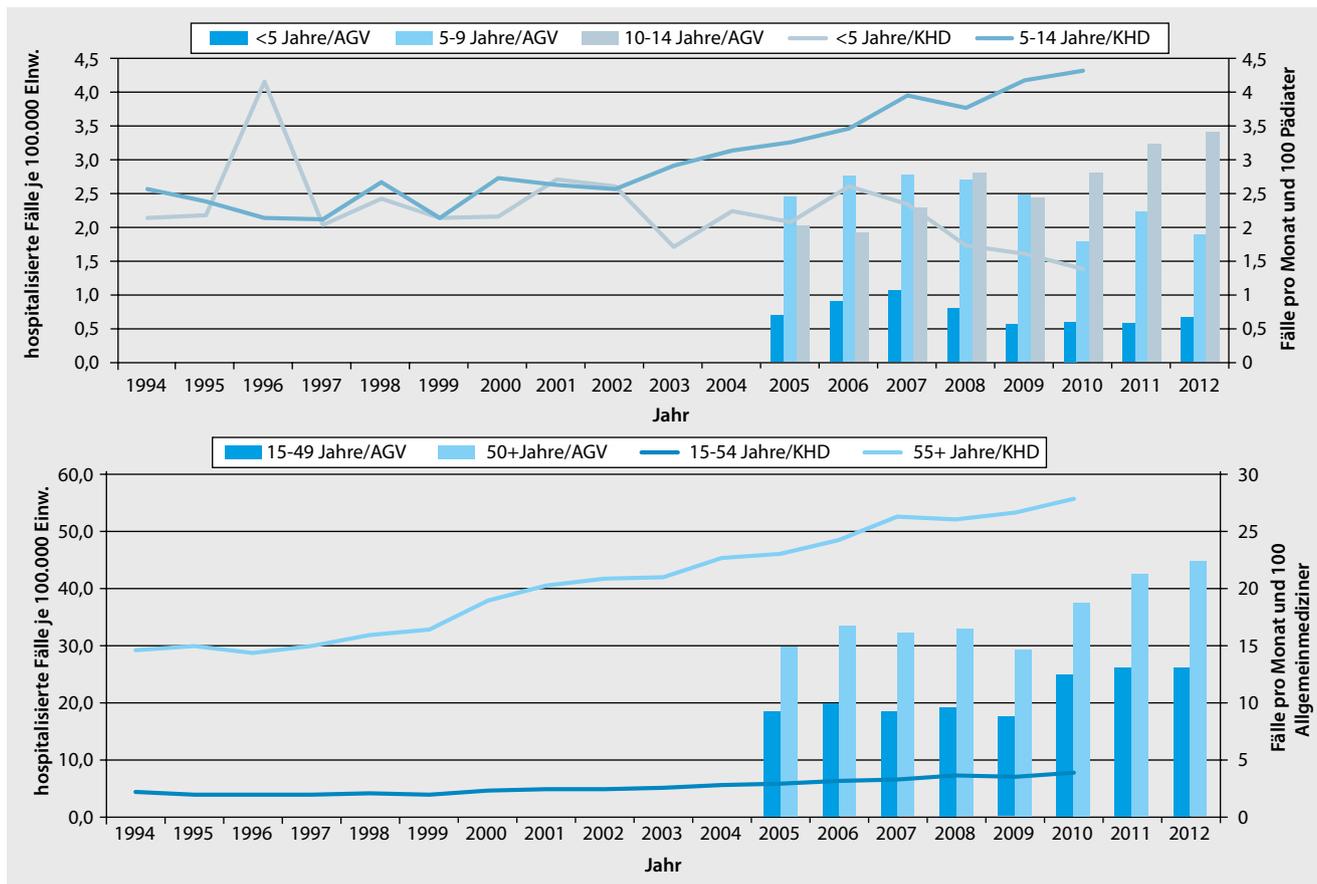


Abb. 3 ▲ Herpes zoster in Deutschland: Hospitalisierte Fälle je 100.000 Einwohner nach Krankenhausdiagnosestatistik (KHD) und Fälle pro 100 Praxen und pro Monat im AGV-Sentinel, nach Altersgruppen

zellen- und Masernimpfungen gegenläufig (Abb. 4).

Im Gegensatz zu den AGV-Daten erlauben die KV-Daten eine altersbezogene Betrachtung sowie die Berechnung von Impfquoten (Abb. 5). Die Impfquoten bei Kindern im Alter von 24 Monaten zeigten für beide Varizellenimpfungen einen stetigen Anstieg von der Geburtskohorte 2004 mit 43% (1% für 1 (2) Impfung(en) bis zur Kohorte 2009 mit 87% (64%). Für die erste Masernimpfung war ein Anstieg zwischen den Jahrgängen 2004 bis 2006 von 92 auf 94% ohne weiteren Anstieg in den folgenden Jahrgängen zu beobachten. Die Impfquote der zweiten Masernimpfung stieg von 59% (2004) auf 68% (2009) über alle Jahrgänge an. Die Geburtsjahrgänge ab 2006 wurden bis zum Alter von 24 Monaten bei erster und zweiter Varizellen- und Masernimpfung jeweils vorrangig mit MMR-V geimpft (Abb. 5).

Diskussion

Die verfügbaren Daten zur Varizellenepidemiologie in Deutschland belegen einen deutlichen Rückgang der Häufigkeit von Erkrankungen, Komplikationen und Krankenhausbehandlungen mit Varizellen. Der größte Rückgang war bei Kindern zwischen 1 und 4 Jahren zu verzeichnen – der Zielgruppe für die Impfung und der bis zur Impfpflicht am stärksten von Varizellenerkrankungen betroffenen Altersgruppe.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch in regionalen Untersuchungen in Bayern gemacht [13, 33] und bestätigen die Erfahrungen mit den Varizellenimpfprogrammen in den USA, Kanada und Australien [5, 14, 28].

Aufgrund des überproportionalen Rückganges der Erkrankungszahlen bei Kleinkindern ist zwar der Anteil älterer Kinder, Jugendlicher und Erwachsener an den Erkrankungsfällen gestiegen, die absoluten Erkrankungszahlen sin-

ken jedoch auch in diesen Altersgruppen. Eine Verschiebung der Krankheitslast in höhere Altersgruppen fand damit bisher nicht statt. Auch in den USA wurde 10 Jahre nach Impfeinführung über einen Inzidenzrückgang um 74% bei Personen ab 20 Jahren berichtet, und es wurde noch kein Inzidenzanstieg bei Erwachsenen beobachtet [8]. Er kann offenbar dadurch vermieden werden, dass die Zirkulation des Wildvirus durch möglichst hohe Impfquoten eingedämmt wird. In Deutschland ist der Anstieg der Impfquoten bisher ähnlich verlaufen wie in den ersten Jahren nach Einführung des Varizellenimpfprogramms in den USA: Dort stieg zwischen 1997 und 2005 der Anteil der gegen Varizellen geimpften Kinder unter 3 Jahre von 26 auf 88% [7].

Als Beleg für eine frühzeitig erreichte Herdenimmunität und für eine Abnahme der Viruszirkulation kann die sinkende Zahl der Varizellenfälle in den Altersgruppen ohne generelle Impfpflicht (wie Säuglinge jünger als 11 Monate und

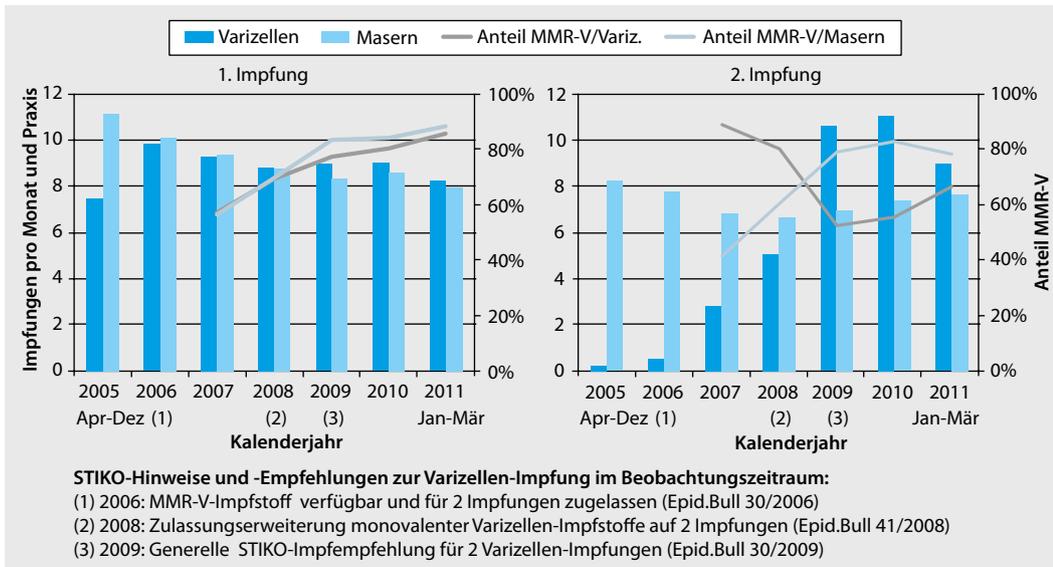


Abb. 4 ◀ Mittlere Zahl der Impfungen pro Monat und Arztpraxis und Anteil MMR-V-Impfstoff an den jeweiligen Impfungen in den Arztpraxen, AGV-Sentinel 2005 bis 2011 und Veröffentlichungen der STIKO zur Varizellenimpfung

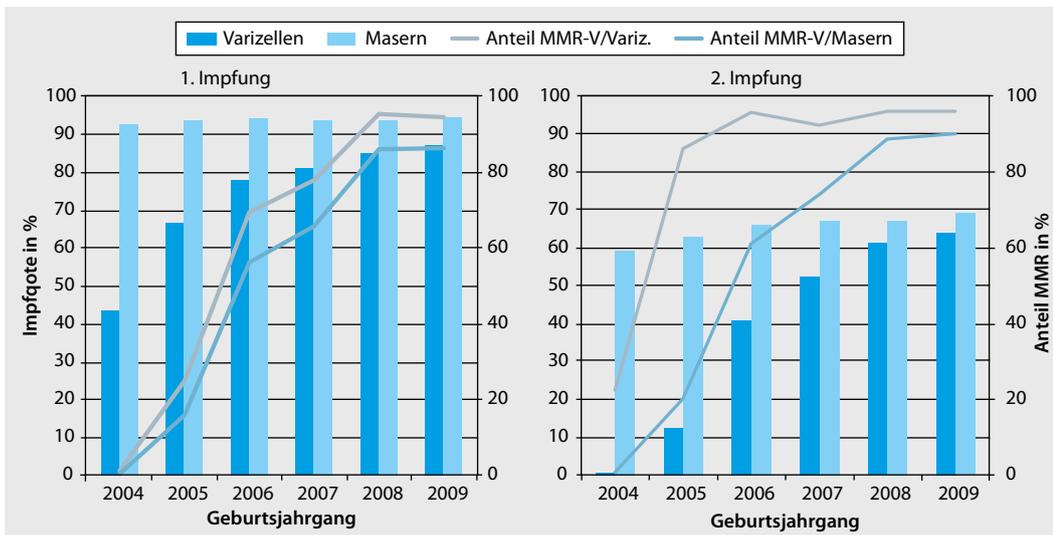


Abb. 5 ◀ Impfquoten der Geburtskohorten 2004 bis 2009 im Alter von 24 Monaten jeweils für erste und zweite Varizellen- und Masernimpfung und Anteil MMR-V-Impfungen an den jeweiligen Impfungen in den Kohorten, Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV-Impfsurveillance)

Erwachsene) angesehen werden. Der Zusammenhang von Impfquote und Rückgang der Erkrankungshäufigkeit bei Kindern im Alter unter 2 Jahren wurde außerdem mittels eines Zeitreihen-Regressionsmodells mit AGV-Sentinelldaten aus dem Zeitraum 2005 bis 2008 analysiert. Auch hier ergab sich ein Rückgang der Erkrankungshäufigkeit bei unter 1-Jährigen, und die berechnete Impfeffektivität bei 1- bis 2-Jährigen nach einer Varizellenimpfung lag bei 83% [3].

Beobachtungsstudien wie die Untersuchung von Varizellenausbrüchen in Kindertagesstätten sowie die Analyse von Impfdurchbruchserkrankungen im Sentinel bestätigen darüber hinaus die in klinischen Studien belegte höhere Wirksamkeit von 2 Impfungen im Vergleich zu 1 Imp-

fung bei der Vermeidung von Impfdurchbrüchen [9, 16, 19]. Die Wirksamkeit nach 1 Impfung wurde dabei auch impfstoffspezifisch in Ausbrüchen untersucht, wobei sich Hinweise auf Unterschiede zwischen den in Deutschland verwendeten Impfstoffen ergaben [19]. Diese Ergebnisse korrespondierten mit der bei der Nukleinsäuresequenzanalyse gefundenen genetischen Mikroheterogenität der Impfviren der in Deutschland verwendeten Varizellenlebensimpfstoffe [29, 30]. Weitere Untersuchungen sind jedoch nötig, um die klinische Relevanz dieser Ergebnisse genauer zu bestimmen und um die impfstoffspezifische Wirksamkeit von 2 Impfungen im Ausbruchsfall zu ermitteln.

Die verfügbaren Daten zur Zoster-Epidemiologie in Deutschland zeigen einen

kontinuierlichen Anstieg der Fallzahlen bei älteren Personen, der jedoch offenbar schon vor der Impfempfehlung gegen Varizellen eingesetzt hat. Ähnliche Beobachtungen liegen aus den USA vor [4, 6, 32]. In multivariaten Analysen ließ sich in den USA bislang kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Zoster-Inzidenz und der Varizellenimpfung nachweisen [6], zumal der Herpes zoster durch zahlreiche Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbidität und Weiteres deutlich beeinflusst wird.

Die zur Verfügung stehenden Sentinelldaten reichen nicht aus, um zu belegen, ob die beobachteten aktuellen Trends beim Zoster insbesondere bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen mit der Varizellenimpfung im Zusammenhang stehen und

wie anhaltend sie sind. Der plötzliche Anstieg in den Fallzahlen im AGV-Sentinel ab April 2011 könnte auch im Zusammenhang mit einer stärkeren Fokussierung von Herpes-zoster-Erkrankungen in den Sentinelfragebögen stehen, die im April 2011 dahingehend geändert worden waren. Ähnlich sind die Änderungen bei der Zahl der Einzelfälle pro allgemeinmedizinischer Praxis zu beurteilen: Im Jahr 2010 war die Beteiligung von Allgemeinmedizinern im Sentinel besonders gering und eine Selektion der meldeaktiveren Praxen könnte den Anstieg verursacht haben.

Unter der Annahme, dass Boostermöglichkeiten bei bestehender Viruszirkulation das Zoster-Risiko für immunkompetente Erwachsene günstig beeinflussen, hatten Modelluntersuchungen einen mittelfristigen Anstieg der Zoster-Inzidenz etwa 20 Jahre nach Einführung der Varizellenimpfung vorhergesagt [1, 2, 31]. Die vorliegenden Daten sowohl aus Deutschland als auch aus den USA liefern trotz des beobachteten Anstiegs der Zosterhäufigkeit hierfür noch keinen eindeutigen Hinweis, können aber eine entsprechende Entwicklung auch nicht ausschließen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass auch Durchbruchserkrankungen ansteckend sind und so zu einer gewissen Auffrischung der Virusimmunität führen und dass Deutschland eines der wenigen Länder in Europa mit einer generellen Empfehlung für die Varizellenimpfung ist. Auch infolge importierter Varizelleninfektionen wird sich die Viruszirkulation selbst bei höchsten Impfquoten vermutlich nicht vollständig eindämmen lassen. Um den spezifischen Einfluss der Varizellenimpfung auf die Zoster-Inzidenz messen zu können ist eine Analyse demografischer Einflussgrößen (Entwicklung der Lebenserwartung, Geburtenrate, mittlere Familiengröße, Zahl der Kinder in Betreuungseinrichtungen etc.) notwendig, und es müssen unterschiedliche Annahmen über die Dauer der Immunität und den Einfluss von Viruszirkulation und exogener Boosterung auf die Häufigkeit des Zoster verglichen werden. Solche Analysen lassen sich z. B. mithilfe von mathematischen Modellen vornehmen, die für Deutschland gegenwärtig erstellt werden. Daneben könnten longitudinale Vergleichsanalysen der Zoster-Inzidenz in Deutschland mit

der in Ländern mit sehr ähnlicher demografischer Entwicklung und Sozialstrukturen, aber ohne generelle Varizellenimpfung (z. B. Österreich) angestellt werden.

Auch wenn die Masernimpfzahlen im Sentinel leicht rückläufig waren zeigen die über die Geburtskohorten stabilen bzw. gestiegenen Masernimpfquoten, dass die altersgleiche Empfehlung der Varizellenimpfung keinen negativen Einfluss auf die Inanspruchnahme der Masernimpfung hatte. Dagegen wirkten sich jedoch die Verfügbarkeit von Impfstoffen sowie die Empfehlungen (2006 und 2009), Stellungnahmen und Hinweise der STIKO zur Varizellenimpfung direkt auf die Impfzahlen aus. So spiegelte sich im Sentinel die STIKO-Empfehlung von 2006 (Einführung von MMR-V mit 2 Impfungen, [24], der Hinweis der STIKO zur Zulassungserweiterung der monovalenten Impfstoffe im Herbst 2008 [26] und die generelle Empfehlung der zweiten Varizellenimpfung) [25] jeweils durch einen deutlichen Anstieg der zweiten Varizellenimpfungen wider. Nach der generellen Empfehlung wurden offenbar bei vielen älteren Kindern die zweiten Varizellenimpfungen (monovalent) nachgeholt, was sich im Sentinel in der höheren Zahl zweiter Varizellenimpfungen im Vergleich zu den ersten zeigte wie auch im relativen Rückgang des MMR-V-Anteils an den zweiten Varizellenimpfungen.

In den KV-Daten zeigt sich außerdem eine deutliche Präferenz für den Kombinationsimpfstoff MMR-V für Immunisierungen von Kindern bis zur Vollendung des 2. Lebensjahres. Seit September 2011 verweist die STIKO jedoch auf die bevorzugte getrennte Gabe von MMR- und Varizellenimpfstoff bei der ersten Impfung im Alter von 11 bis 14 Monaten [22, 27]. In den KV-Daten zeigte sich seit dem 4. Quartal 2011 ein Rückgang der Zahl abgerechneter MMR-V-Impfungen bei gleichzeitigem Anstieg der Verordnung monovalenter Varizellenimpfstoffe (Daten hier nicht gezeigt). Sollte dies Auswirkungen auf Masern- oder Varizellenimpfquoten haben, so sind diese erst für die Geburtsjahrgänge ab 2010 zu erwarten. Vorläufige Auswertungen von KV-Daten belegten keine Auswirkungen auf die Masernimpfquoten und einen bisher nicht signifikanten leichten Rückgang der Varizellenimpfquote für die

erste Impfung bei 11 bis 14 Monate alten Kindern. Weitere Analysen zu den Impfquoten müssen folgen, sobald die Daten aus allen KV-Bezirken und über einen ausreichenden Zeitraum für die Geburtsjahrgänge ab 2010 verfügbar sind.

Dass die anhand der KV-Daten berechneten Varizellenimpfquoten mit denen zum Schuleingang erhobenen korrespondieren, wurde bereits belegt [17]. Die Schuleingangsdaten von 2010 reflektieren auch einen weiteren leichten Anstieg der Masernimpfquoten bei den Geburtskohorten 2004 bis 2006 im Vergleich zu den jeweils im Alter von 24 Monaten aus KV-Daten errechneten [11].

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass die Impfempfehlung erfolgreich umgesetzt wurde und die bisher formulierten Impfziele wie der Rückgang der Varizellenmorbidity, der Varizellen-bedingten Komplikationen und der Hospitalisationen mit der Varizellenimpfung erreicht wurden. Die Impfquoten für beide Varizellenimpfungen zeigen einen deutlichen Anstieg, ohne allerdings bereits das Niveau der Masern-Mumps-Röteln-Impfung erreicht zu haben. Nachteilhafte Auswirkungen der neu empfohlenen Varizellenimpfung auf die MMR-Impfquoten sind dabei nicht nachweisbar. Vor dem Hintergrund der relativ rasch schwindenden VZV-Immunität („waning immunity“) nach einer Impfung und der lebenslangen Persistenz der VZV-Infektion ist eine robuste Herdenimmunität ein anspruchsvolles und nachhaltig zu verfolgendes Ziel, um Durchbruchinfektionen, eine Rechtsverschiebung der Varizellen-erkrankungen und Inzidenzanstiege des Zoster dauerhaft zu vermeiden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass ein Anstieg der Maserninzidenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen erst mehr als 30 Jahre nach der Masernimpfempfehlung beobachtet wurde. Eine wesentliche Voraussetzung für den bisherigen Erfolg der Varizellenimpfung waren die stetig steigenden Impfquoten insbesondere für die zweite Varizellenimpfung. Um auch zukünftig negative Auswirkungen der Varizellenimpfung auf Bevölkerungsebene zu vermeiden, darf die

Impfbereitschaft der impfenden Ärzte nicht nachlassen, sondern muss noch weiter optimiert werden. Der bisherige Beobachtungszeitraum und die vorhandenen Daten reichen für eine prognostische Einschätzung noch nicht aus, um zu beurteilen, ob in Deutschland auch mittel- und langfristig die gegenwärtig günstig erscheinende Situation erhalten bleiben kann oder ob die oben erwähnten Risiken doch noch eintreten. Zu den weiterhin offenen Fragen gehören neben der Dauer des Impfschutzes nach 2 Varizellenimpfungen auch die Auswirkungen der Varizellenimpfung auf die Häufigkeit und Schwere von Zoster-Erkrankungen und die Entwicklung der Leihimmunität bei Säuglingen geimpfter Mütter bzw. ungeimpfter Mütter ohne Varizellenanamnese. Entsprechend der aktuell zu verzeichnen den relativen Häufung von schweren Masernfällen bei jungen Säuglingen mit geringer oder fehlender Leihimmunität (wie in einem anderen Beitrag in diesem Heft beschrieben), muss eine analoge Entwicklung bei den Varizellen rechtzeitig erkannt und vermieden werden. Ein möglichst repräsentatives Surveillancesystem für Varizellen und Zoster und weitere virologische und klinische Studien werden damit zu einer unverzichtbaren Voraussetzung für die Weiterentwicklung und Steuerung des Varizellenimpfprogramms.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Siedler

Abt. für Infektionsepidemiologie,
Fachgebiet Impfprävention,
Robert Koch-Institut
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
siedlera@rki.de

Danksagungen. An dieser Stelle möchten wir allen in der Arbeitsgemeinschaft Varizellen beteiligten Arztpraxen unseren Dank für die oft jahrelange aktive Teilnahme und Meldebereitschaft aussprechen. Außerdem möchten wir den Kassenärztlichen Vereinigungen für die Bereitstellung der Abrechnungsdaten danken.

Interessenkonflikt. A. Siedler, J. Hecht, T. Rieck, K. Tolksdorf und H. Hengel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Brisson M, Edmunds WJ, Gax NJ et al (2000) Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 125:19
2. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ (2002) Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 20:8
3. Hoehle M, Siedler A, Bader HM et al (2011) Assessment of varicella vaccine effectiveness in Germany: a time-series approach. *Epidemiol Infect* 139:10
4. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA et al (2002) Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination – associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. *J Infect Dis* 191:6
5. Khandaker G, Marshall H, Peardon E et al (2011) Congenital and neonatal varicella: impact of the national varicella vaccination programme in Australia. *Arch Dis Child* 96:4
6. Leung J, Harpaz R, Molinari NA et al (2011) Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993–2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clin Infect Dis* 52:9
7. Lopez AS, Kolasa MS, Seward JF (2008) Status of school entry requirements for varicella vaccination and vaccination coverage 11 years after implementation of the varicella vaccination program. *J Infect Dis* 197:6
8. Marin M, Watson TL, Chaves SS et al (2008) Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995–2005. *J Infect Dis* 197:7
9. Nguyen MD, Perella D, Watson B et al (2010) Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, Pennsylvania, 2006. *Pediatr Infect Dis J* 29:5
10. Reuss AM, Feig M, Kappelmayer L et al (2010) Varicella vaccination coverage of children under two years of age in Germany. *BMC Public Health* 10:7
11. Robert-Koch-Institut (2012) Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2010. *Epid Bull* 16:5
12. Robert-Koch-Institut SurvStat@RKI (o J) Abfrage der Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) über das Web. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_node.html
13. Robert-Koch-Institut (2008) Zur Sentinel-Surveillance der Varizellen in Deutschland. *Epid Bull* 8:9
14. Seward J, Watson B, Peterson C et al (2002) Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA* 287:6
15. Siedler A, Arndt U (2010) Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill* 15:7
16. Siedler A, Grueber A (2012) Effect of second varicella vaccine dose on breakthrough cases in Germany – preliminary results from sentinel surveillance. 30th Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases
17. Siedler A, Rieck T, Reuss A et al (2012) Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers – the German experience. *Euro Surveill* 17:7
18. Spackova M, Muehlen M, Siedler A (2010) Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 29:3
19. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M et al (2010) Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine* 28:6
20. Statistisches-Bundesamt (o J) Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de>
21. STIKO (2004) Begründung der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung. *Epid Bull* 49:4
22. STIKO (2012) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision. Stand Juli 2012. *Epid Bull* 30:28
23. STIKO (2004) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision, Stand Juli 2004. *Epid Bull* 30:16
24. STIKO (2006) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision, Stand Juli 2006. *Epid Bull* 30:20
25. STIKO (2009) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision, Stand Juli 2009. *Epid Bull* 30:20
26. STIKO (2008) Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI zur Impfung gegen Varizellen. *Epid Bull* 41:1
27. STIKO (2011) Mitteilung der Ständigen Impfkommision: Zur Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV). *Epid Bull* 38:2
28. Tan B, Bettinger J, McConnell A et al (2012) The effect of funded varicella immunization programs on varicella-related hospitalizations in IMPACT centers, Canada, 2000–2008. *Pediatr Infect Dis J* 31:8
29. Thiele S, Borschewski A, Küchler J et al (2011) Molecular analysis of varicella vaccines and varicella-zoster virus from vaccine-related skin lesions. *Clin Vaccine Immunol* 18:9
30. Tillieux SL, Halsey WS, Thomas ES et al (2008) Complete DNA sequences of two oka strain varicella-zoster virus genomes. *J Virol* 82:12
31. Hoek AJ van, Melegaro A, Zagheni E et al (2011) Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine* 29:10
32. Yih WK, Brooks DR, Lett SM et al (2005) The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. *BMC Public Health* 5:9
33. Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG (2013) Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology – results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVari-Pro), 2006–2011. *BMC Infect Dis* 2;13(1):303