

# Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut STIKO-Empfehlung zur Gelbfieber-Auffrischimpfung vor Reisen in Endemiegebiete und für exponiertes Laborpersonal

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 102. Sitzung am 8. Juni 2022 eine Änderung der Empfehlung zur Gelbfieber-(GF-)Auffrischimpfung vor Reisen in Endemiegebiete und für exponiertes Laborpersonal beschlossen. Hierzu erfolgten Diskussionen auf mehreren Sitzungen der gemeinsamen Arbeitsgruppe (AG) aus STIKO und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e. V. (DTG). Daneben fanden Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung.

## Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen GF als Reiseimpfung in einer von den Gesundheitsbehörden zugelassenen GF-Impfstelle mindestens 10 Tage vor Exposition gegenüber dem Gelbfieber-Virus (GFV). Als Exposition wird die Reise in ein GF-Endemiegebiet definiert. Vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition sollte einmalig eine Auffrischimpfung erfolgen, sofern 10 oder mehr Jahre seit der Erstimpfung vergangen sind. Nach erfolgter 2. Impfstoffdosis sind keine weiteren Auffrischimplungen notwendig. Ausnahmen und Besonderheiten bei folgenden Personengruppen sind zu beachten, s. [Auszug aus Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen](#).

### 1. Schwangere

Frauen, die ihre 1. Impfstoffdosis in einer Schwangerschaft erhalten haben, sollen vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition eine weitere Impfstoffdosis erhalten, unabhängig vom Abstand zur Erstimpfung. Nach erfolgter 2. Impfstoffdosis sind keine weiteren Impfungen mehr notwendig.

### 2. Personen mit Immundefizienz

Personen, die zum Zeitpunkt der 1. Impfstoffdosis eine Immundefizienz hatten, sollen bei fehlender Kontraindikation gegen eine GF-Impfung eine weitere Impfstoffdosis vor erneuter Exposition erhalten, unabhängig vom Abstand zur Erstimpfung. Vor oder nach der 2. Impfstoffdosis ist keine serologische Kontrolle erforderlich. Vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition muss über die Verabreichung weiterer Impfstoffdosen individuell entschieden werden.

### 3. Kinder

Wenn die 1. Impfstoffdosis vor dem 2. Geburtstag gegeben wurde, soll vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition eine 2. GF-Impfstoffdosis verabreicht werden, sofern seit der Erstimpfung 5 oder mehr Jahre vergangen sind. Im Erwachsenenalter ist vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition keine weitere Impfstoffdosis notwendig, sofern im Kindesalter 2 Impfstoffdosen gegeben wurden. Wenn im Kindesalter nur 1 Impfstoffdosis verabreicht wurde, ist vor erneuter Exposition im Erwachsenenalter eine 2. Impfstoffdosis empfohlen.

Wenn die Erstimpfung nach dem 2. Geburtstag erfolgte, soll vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition eine 2. Impfstoffdosis verabreicht werden, sofern 10 oder mehr Jahre seit der Erstimpfung vergangen sind. Eine weitere Impfstoffdosis ist nicht notwendig.

Weiterhin empfiehlt die STIKO die Impfung gegen GF in einer von den Gesundheitsbehörden zugelassenen GF-Impfstelle mindestens 10 Tage vor Exposition gegenüber dem GFV als **beruflich indizierte Impfung für Laborpersonal**. Als Exposition wird die gezielte Arbeit mit vermehrungsfähigen GFV-Wildtypstämmen definiert. Vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition sollte einmalig eine Auffrischimp-

fung erfolgen, sofern 10 Jahre oder mehr seit der Erstimpfung vergangen sind. Nach erfolgter 2. Impfstoffdosis sind keine weiteren Auffrischimpfungen notwendig.

In Deutschland ist derzeit ein **Lebendimpfstoff** zugelassen, der den attenuierten GF-Virusstamm 17D-204 enthält und unter dem Handelsnamen Stamaril vertrieben wird. Die Grundimmunisierung besteht aus 1 Impfstoffdosis mit 1.000 internationalen Einheiten (IE) à 0,5 ml und ist ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen. Die Impfung wird erst ab einem Alter von 9 Monaten empfohlen, da bei jüngeren Säuglingen ein erhöhtes Risiko für neurolo-

gische unerwünschte Arzneimittelwirkungen besteht (z. B. Enzephalitiden). Bei Kleinkindern sollte eine Reise in ein GF-Endemiegebiet vermieden bzw. bis zum Alter von mindestens 9 Monaten verschoben werden. Falls die Reise unvermeidbar ist, kann eine Impfung ab dem Alter von 6 Monaten erwogen werden. Die wichtigsten Gegenanzeigen für eine Verabreichung finden sich im [Kapitel 7.1](#).

Ziel der Impfung ist die Verhinderung von Erkrankungen und Tod aufgrund einer GF-Infektion bei Aufenthalt in Endemiegebieten oder bei Laborarbeit mit vermehrungsfähigen GFV-Wildtypstämmen.

#### Auszug aus Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen<sup>150</sup> – Gelbfieber (R = Reiseimpfung, B = beruflich indizierte Impfung)

Gelbfieber	R	
	<p>Eine Liste der Länder mit der Gefahr einer Gelbfieber-Übertragung und der Länder, die bei Einreise den Nachweis einer Gelbfieber-Impfung fordern, stellt die WHO zur Verfügung (<a href="http://www.who.int/health-topics/yellow-fever">www.who.int/health-topics/yellow-fever</a>). Weitere Informationen s. <a href="#">Reiseimpfempfehlungen der STIKO</a> und der DTG.</p>	<p>Impfung in einer von den Gesundheitsbehörden zugelassenen Gelbfieber-Impfstelle. Vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition sollte einmalig eine Auffrischimpfung erfolgen, sofern 10 oder mehr Jahre seit der Erstimpfung vergangen sind. Nach erfolgter 2. Impfstoffdosis sind keine weiteren Auffrischimpfungen notwendig. Ausnahmen und Besonderheiten bei folgenden Personengruppen sind zu beachten:</p> <p><b>Schwangere:</b> Bei 1. Impfstoffdosis in der Schwangerschaft vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition 2. Impfstoffdosis, unabhängig vom Abstand zur Erstimpfung (max. 2 Impfstoffdosen).</p> <p><b>Personen mit Immundefizienz:</b> Wenn bei der 1. Impfstoffdosis eine Immundefizienz bestand, soll bei fehlender Kontraindikation vor erneuter Exposition eine 2. Impfstoffdosis gegeben werden, unabhängig vom Abstand zur Erstimpfung. Vor oder nach der 2. Impfstoffdosis ist grundsätzlich keine serologische Kontrolle erforderlich. Vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition muss individuell über die Verabreichung weiterer Impfstoffdosen entschieden werden.</p> <p><b>Kinder:</b> Bei 1. Impfstoffdosis vor dem 2. Geburtstag soll vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition eine 2. Gelbfieber-Impfstoffdosis verabreicht werden, sofern seit der Erstimpfung 5 oder mehr Jahre vergangen sind. Im Erwachsenenalter ist keine weitere Impfstoffdosis notwendig, sofern im Kindesalter 2 Impfstoffdosen verabreicht wurden. Bei nur 1 Impfstoffdosis im Kindesalter ist vor erneuter Exposition im Erwachsenenalter eine 2. Impfstoffdosis empfohlen. Bei 1. Impfstoffdosis nach dem 2. Geburtstag soll vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition eine 2. Impfstoffdosis verabreicht werden, sofern 10 oder mehr Jahre seit der Erstimpfung vergangen sind (max. 2 Impfstoffdosen). Für das internationale Zertifikat ist die Verabreichung 1 Impfstoffdosis ausreichend. Das Zertifikat ist lebenslang gültig. Dies betrifft bereits ausgestellte und neue Gelbfieber-Impfzertifikate.</p>
	<p><b>B</b> Bei gezielten Tätigkeiten mit Exposition zum Gelbfieber-Virus (z. B. in Forschungseinrichtungen oder Laboratorien).</p>	<p>Impfung in einer von den Gesundheitsbehörden zugelassenen Gelbfieber-Impfstelle. Bei erneuter oder fortgesetzter Exposition sollte einmalig eine Auffrischimpfung erfolgen, sofern 10 Jahre oder mehr seit der Erstimpfung vergangen sind (max. 2 Impfstoffdosen).</p>

# Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Empfehlung zur Gelbfieber-Auffrischimpfung vor Reisen in Endemiegebiete und für exponiertes Laborpersonal

## 1. Einleitung

GF ist eine Viruserkrankung, die durch vornehmlich tagaktive Stechmücken übertragen wird. GF ist in vielen Ländern in tropischen Gebieten in Subsahara-Afrika, Südamerika und in südlichen Teilen Mittelamerikas endemisch. Im Jahr 2021 wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 42 Staaten dieser Kontinente als Endemieländer eingestuft bzw. gab es endemische Regionen innerhalb dieser Länder.<sup>1</sup>

Eine Infektion mit dem GFV bleibt in den meisten Fällen asymptomatisch oder geht mit milden Symptomen einher (85%).<sup>2</sup> Bei schweren symptomatischen Infektionen muss mit einer Letalität von 20–60%, bei entsprechenden Vorerkrankungen sogar mit einer noch höheren Letalität gerechnet werden.<sup>3,4</sup> Bis heute gibt es keine nach klinischer Manifestation einzusetzenden wirksamen Virostatika, sondern nur die Möglichkeit einer symptomatischen Therapie.

Reisende können sich bei Aufenthalten in Endemiegebieten infizieren. Als wirksamer Schutz vor einer Erkrankung steht in Deutschland ein Impfstoff zur Verfügung, der den attenuierten GFV-Stamm 17D-204 enthält und ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen ist. Impfdurchbrüche wurden nur sehr selten dokumentiert. Bisher ist nicht bekannt, inwieweit fehlende Serokonversion (primäres Impfversagen) und nachlassende Immunität (sekundäres Impfversagen) das individuelle GF-Risiko beeinflussen.

Von 1965–2013 wurden GF-Auffrischimpfungen alle 10 Jahre für diejenigen empfohlen, bei denen ein Expositionsrisiko gegenüber dem GFV bestand, wobei dies gleichermaßen Menschen in Endemiegebieten und Reisende umfasste.<sup>5</sup> Vor dem Hintergrund einer eingeschränkten Impfstoffverfügbarkeit war die WHO angehalten, die weltweite Impfstrategie zu überdenken, wobei die Verhinderung bzw. Kontrolle

von GF-Erkrankungen in Endemiegebieten in Fokus stand.<sup>6</sup> Im Jahr 2013 entschied die WHO, dass eine Einzeldosis des GF-Impfstoffs bei den meisten Menschen für einen lebenslangen Schutz gegen GF ausreicht.<sup>7</sup> In der WHO-Empfehlung wurden bestimmte Personengruppen ausgenommen wie z. B. Schwangere oder Menschen mit Immundefizienz (z. B. HIV). In der Folge wurden 2016 die Internationalen Gesundheitsvorschriften (*international health regulations*, IHR) bezüglich der Gültigkeit von Impfbescheinigungen angepasst. An den Grenzen darf seither die Einreise von geimpften Personen nicht mehr mit der Begründung verwehrt werden, dass die Impfung vor mehr als 10 Jahren verabreicht wurde. Seit 2013 wird von vielen ExpertInnen aus verschiedenen Gründen diskutiert und in Frage gestellt, ob eine einzige Impfstoffdosis für einen lebenslangen Schutz tatsächlich ausreicht.<sup>6,8–13</sup>

Die STIKO hatte 2015 ihre Empfehlung zur Impfung gegen GF unter Berücksichtigung des WHO-Positionspapiers von 2013 und der Änderungen in den IHR angepasst und eine einmalige GF-Impfung als ausreichend betrachtet. Angesichts der seit 2013 andauernden kontroversen Diskussion über die Dauer des Schutzes nach 1 Impfstoffdosis hat sich die STIKO zu einer aktualisierten Aufarbeitung und Bewertung der Evidenz entschlossen. Die STIKO hat die Bewertung der Notwendigkeit einer Auffrischimpfung nach ihrer Standardvorgehensweise (*standard operating procedure*, SOP) vorgenommen und einen systematischen Review mit Meta-Analyse zur Schutzdauer nach 1 oder mehreren GF-Impfstoffdosen in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Forschungsunternehmen durchgeführt.<sup>14</sup> Hierbei wurde die bis zum 12. November 2021 verfügbare Literatur berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Evidenzaufarbeitung wurden gemeinsam mit den Mitgliedern der DTG diskutiert. Die oben genannten Empfehlungen wurden in der

2020 neu gegründeten STIKO-DTG-AG für Reiseimpfungen erarbeitet.

## 2. Erreger und Übertragung

Das GFV gehört wie das FSME-Virus oder das Dengue-Virus zur Familie der Flaviviren und wurde erstmalig 1927 von Adrian Stokes bei einem Patienten in Ghana isoliert.<sup>15</sup> Beim GFV handelt es sich um ein Einzel(+)-Strang-RNA-Virus, dessen Genom ca. 10.000 Nukleotide umfasst und von dem nur ein Serotyp bekannt ist. Das Virion besitzt einen Durchmesser von 40–50 nm.<sup>16</sup> Reife GF-Virionen sind ikosaedrisch und umfassen ein Nukleokapsid, welches von einer Lipiddoppelschicht umgeben ist. Die virale Hülle besteht aus Dimeren des Hüllglykoproteins und des Membranproteins. Von den 3 Strukturproteinen des Virions (Kern, Membran und Hülle) wird der größte Teil der medizinisch relevanten Eigenschaften durch das Hüllprotein als Hauptbestandteil der Virionoberfläche bestimmt.<sup>17</sup> Das Hüllprotein des GFV ist funktionell mit Lebergewebetropismus und Pathogenität assoziiert. Jüngste Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass das Hüllprotein eine Schlüsseldeterminante im Phänotyp von Wildtyp- und 17D-Impfstoffstämmen des GFV darstellt.<sup>18</sup>

Blutsaugende **Stechmücken** der Gattungen *Stegomyia* (*Aedes*), *Haemagogus* und *Sabethes* sind die wichtigsten Vektoren und Reservoirs des GFV. Sie brüten entweder in den tropischen Regenwäldern (silvatisch) oder in der Nähe von Siedlungen und Häusern (domestisch, urban). Aufgrund der Habitate der Vektoren wird GFV normalerweise nicht in Höhen > 2300 m übertragen.<sup>19</sup> Nur Menschen, andere Primaten und verschiedene Stechmückenarten können infiziert werden. Wenn eine Mücke einen mit GFV infizierten Menschen oder nicht-humanen Primaten sticht, gelangt das Virus in die Hämolymphe der Stechmücke, bevor es sich in den Speicheldrüsen festsetzt. Wenn eine infizierte Mücke im Anschluss einen Menschen oder Affen sticht, gelangt das Virus in den Blutkreislauf des Wirts, wo es zum Ausbruch von GF führen kann.

Während einige Neuweltaffen (insbesondere *howler monkeys*, Brüllaffen) wie Menschen anfällig für tödliche Infektionen sind, zeigen fast alle afrikanischen

nicht-humanen Primaten inapparente, virämische Infektionen.

Dies legt nahe, dass das GFV seinen Ursprung vor mehreren tausend Jahren in Afrika hatte und sich dort inzwischen eine ausgewogene Koexistenz von Virus und Wirt entwickelt hat.<sup>3</sup>

GFV-kompetente Mücken stechen typischerweise während des Tages, insbesondere zur Morgen- und Abenddämmerung. Eine Übertragung in der Nacht ist nicht ausgeschlossen.

Eine vom Menschen unabhängige Virusübertragung findet hauptsächlich im silvatischen Zyklus statt, wobei hier nicht-humane Primaten wichtige Amplifikationswirte sind. Im urbanen Zyklus ist der Mensch der Haupt-Amplifikationswirt. Eng besiedelte Gebiete mit einer hohen Vektordichte und geringe Impfraten der lokalen Bevölkerung können zum Auftreten von urbanem GF führen, wobei diese Form in den letzten Jahren selten geworden ist; häufiger findet sich eine gemischte (semi-domestische) Übertragungsform, v. a. in der afrikanischen Savanne.<sup>5</sup> Die Stechmücken brüten in Wasserquellen in der Nähe oder innerhalb von Wohnhäusern und übertragen das Virus von Mensch zu Mensch.<sup>20</sup>

Aktuell sind durch die WHO 42 Staaten als endemisch ausgewiesen. Dies schließt allerdings nicht aus, dass in einzelnen anderen Ländern auch GF vorkommt. Einige Länder melden möglicherweise keine Fälle wegen einer unzureichenden Surveillance oder auch weil die Impfquote der Bevölkerung ausreichend hoch ist, um längere Transmissionsketten oder größere Ausbrüche zu verhindern.<sup>19,21,22</sup>

GFV-kompetente Vektoren sind auch in Asien und Ozeanien vorhanden, dennoch ist GF dort bislang nicht beobachtet worden. Mehrere Gründe werden hierfür diskutiert, u. a. weniger kompetente Vektoren oder eine Kreuzimmunität durch andere Flaviviren.<sup>5</sup> Im Jahr 2016 wurden erstmals aus Endemieländern exportierte Fälle von GF in Asien dokumentiert, eine weitere Übertragung in Asien fand nicht statt. Aufgrund wachsender Sorge vor einer autochthonen Übertragung in Asien schätzten Cracknell et al. das Risiko einer GF-Einschleppung durch virämische Reisende ab. Sie identifizierten 25 Städ-

te in Asien mit einem Risiko einer GF-Einschleppung aus endemischen Ländern. Mit Ausnahme von Guangzhou (China) wurde die Ausbruchswahrscheinlichkeit für ganz Asien als gering eingeschätzt. Zukünftiges vermehrtes Reiseaufkommen oder ein Anstieg der GF-Inzidenz können die Anzahl der Einschleppungen und das Risiko einer autochthonen Übertragung erhöhen.<sup>23</sup> In (Süd-)Europa gibt es bisher trotz des mittlerweile sporadischen Vorkommens von GFV-kompetenten Vektoren keine autochthonen Infektionen, da entscheidende Faktoren für eine effektive Übertragung fehlen.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch über Bluttransfusionen ist prinzipiell möglich, 1930 wurde eine nosokomiale Übertragung beschrieben.<sup>24</sup> Bei der Laborarbeit mit vermehrungsfähigen GFV-Wildtypstämmen kann es ebenfalls zu einer Übertragung kommen.<sup>25–27</sup>

### 3. Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie

Das GFV ist der Prototyp der Flaviviren und des „viralen hämorrhagischen Fiebers“. Zwei biologische Eigenschaften, **Neurotropismus** und **Viszerotropismus**, sind allen GFV-Wildtypstämmen inhärent.

Nur ca. 15 % der Infektionen werden symptomatisch.<sup>2</sup> Die symptomatische Erkrankung verläuft nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 3–6 Tagen in Phasen: Die 1. Phase ist gekennzeichnet durch Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, Myalgien, allgemeine Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen sowie Bradykardie in Relation zur erhöhten Körpertemperatur. In der Intermediärphase kann sich die Symptomatik verbessern, auch das Fieber kann zurückgehen. Diese Phase dauert bis zu 48 Stunden, ein Übergang in eine vollständige Genesung ist möglich. In der 2. Phase kehrt bei ca. 12–15 % der Erkrankten das Fieber zurück, daneben können Übelkeit, Erbrechen, Ikterus und Blutungen bestehen. Leber- und/oder Nierenversagen bzw. Multiorganversagen sind möglich. Symptomatische Infektionen resultieren klinisch häufig in einem Kreislaufchock und dem *systemic inflammatory response syndrome* (systemisches Entzündungsreaktionssyndrom, SIRS), das vermutlich durch proinflammatorische Zytokine und Zytokin-Dysre-

gulation vermittelt wird.<sup>28</sup> Die Abräumung infizierter Zellen durch Immunzellen und der Zytokinsturm spielen vermutlich bei der Pathogenese einer erhöhten Durchlässigkeit der Kapillargefäße und des Schocks eine große Rolle.<sup>3</sup>

Das Endstadium der GF-Krankheit beim Menschen (und bei experimentell infizierten Altweltaffen) ist durch eine rapide Verschlechterung mit Multiorganversagen und Kreislaufchock gekennzeichnet, ähnlich wie bei anderen viralen hämorrhagischen Fiebern. Die häufigsten Todesursachen sind gastrointestinale Blutungen, Status epilepticus, schwere metabolische Azidose, akutes Leberversagen, Pankreatitis und Multiorganversagen.<sup>4</sup>

Die **Letalität** in der 2. Phase liegt bei 20–60 %<sup>3,8</sup> und kann bei Vorerkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus noch höher sein.<sup>4</sup> Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2021 schätzt das Todesfallrisiko bei klinisch manifestem GF auf 39 % (95 % Konfidenzintervall, KI 31 %–47 %).<sup>29</sup>

Labordiagnostisch kann initial eine Leukopenie bestehen mit einem späteren Übergang in eine Leukozytose. Weitere mögliche Laborveränderungen sind: Gerinnungsstörungen bis hin zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), Transaminasenerhöhung (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT] > Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT]), Albuminurie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, aktivierte Lympho- und Monozyten.<sup>30</sup>

Die Diagnose wird aufgrund ihrer Sensitivität und Schnelligkeit mittels **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)** gestellt. Ab ca. 2 bis zu 10 Tagen nach Symptombeginn kann Virus-RNA im Serum mittels Real-Time (RT) PCR nachgewiesen werden, bei schweren Verläufen auch länger. Das Virus kann durch Sequenzierung oder typspezifische RT-PCR charakterisiert werden.

Für die serologische Diagnostik können Immunfluoreszenzassays (IFA), enzymgekoppelte Immunsorptionsassays (ELISA) und Neutralisationstests eingesetzt werden. IFA und ELISA weisen auch kreuzreagierende Antikörper gegen verwandte Flaviviren wie das Dengue-Virus nach. Die höchste Spezifität hat der Nachweis neutralisierender Anti-

körper im **Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT)**, der als Goldstandard für die Messung der humoralen GF-Immunität gilt.<sup>31–33</sup> Auch nach GF-Impfung lassen sich im PRNT Antikörper nachweisen. Die Messung neutralisierender Antikörper mittels PRNT ist die einzige Methode, die nicht nur das Vorhandensein von Antikörpern gegen GF in Seren nachweisen und quantifizieren kann, sondern auch deren funktionelle Fähigkeit, eine Infektion zu blockieren. Daher wurde diese Nachweismethode als Grundlage für ein Schutzkorrelat in unserem systematischen Review herangezogen.

Bislang besteht bei einer GF-Erkrankung nur die Möglichkeit einer symptomatischen, nicht aber einer wirksamen spezifischen **Therapie**. Verschiedene antivirale Substanzen (z. B. Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , Ribavirin) wurden bereits in Tiermodellen (z. B. Hamster, verschiedene nicht-humane Primaten) angewendet und konnten in den meisten Fällen einen Krankheitsausbruch verhindern, sofern sie unmittelbar nach einer Infektion verabreicht wurden.<sup>34</sup> Erste Lebertransplantationen bei GFV-infizierten PatientInnen mit schwerem Krankheitsverlauf wurden erfolgreich durchgeführt.<sup>35</sup> Menschen mit überstandener Krankheit erholten sich allmählich über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten, in der Regel ohne nennenswerte Organschäden. In den meisten Fällen einer Leber- und Nierenfunktionsstörung kommt es zu einer Normalisierung.<sup>36</sup>

Komplikationen können bakterielle Sekundärinfektionen wie Lungenentzündung oder Sepsis sein.<sup>37</sup> Nach überstandener GF-Infektion besteht eine lebenslange Immunität.<sup>35</sup>

#### 4. Risikofaktoren für eine Infektion und einen schweren Krankheitsverlauf

Das GFV kann nicht nur in Hochendemiegebieten übertragen werden, sondern auch in Gebieten mit niedriger Endemie bei hoher Stechmückenexposition.<sup>19</sup> Das Risiko einer Infektion ist in Afrika wesentlich höher als in Südamerika, s. auch „5.1 Epidemiologie in Endemieländern“. Die Virustransmission ist vektorbedingt während der Regenzeit am höchsten.<sup>20</sup> Bei erhöhter Exposition gegenüber dem Vektor steigt das Infektionsrisiko, weswegen weite-

re Risikofaktoren für eine GF-Infektion der Aufenthalt im tropischen Regenwald (silvatisches GF) oder auch in Städten (urbanes GF) bei fehlendem Schutz vor Stechmücken (z. B. kein Auftragen von Repellentien) und fehlender Impfung sind.

Es wird erwartet, dass das allgemeine Risiko einer Übertragung in Zukunft durch die Klimaerwärmung steigt, da sich die Habitate der Vektoren ausbreiten.<sup>38,39</sup>

Bei **Laborpersonal** gilt die Exposition gegenüber vermehrungsfähigen GFV-Wildtypstämmen als Risikofaktor.

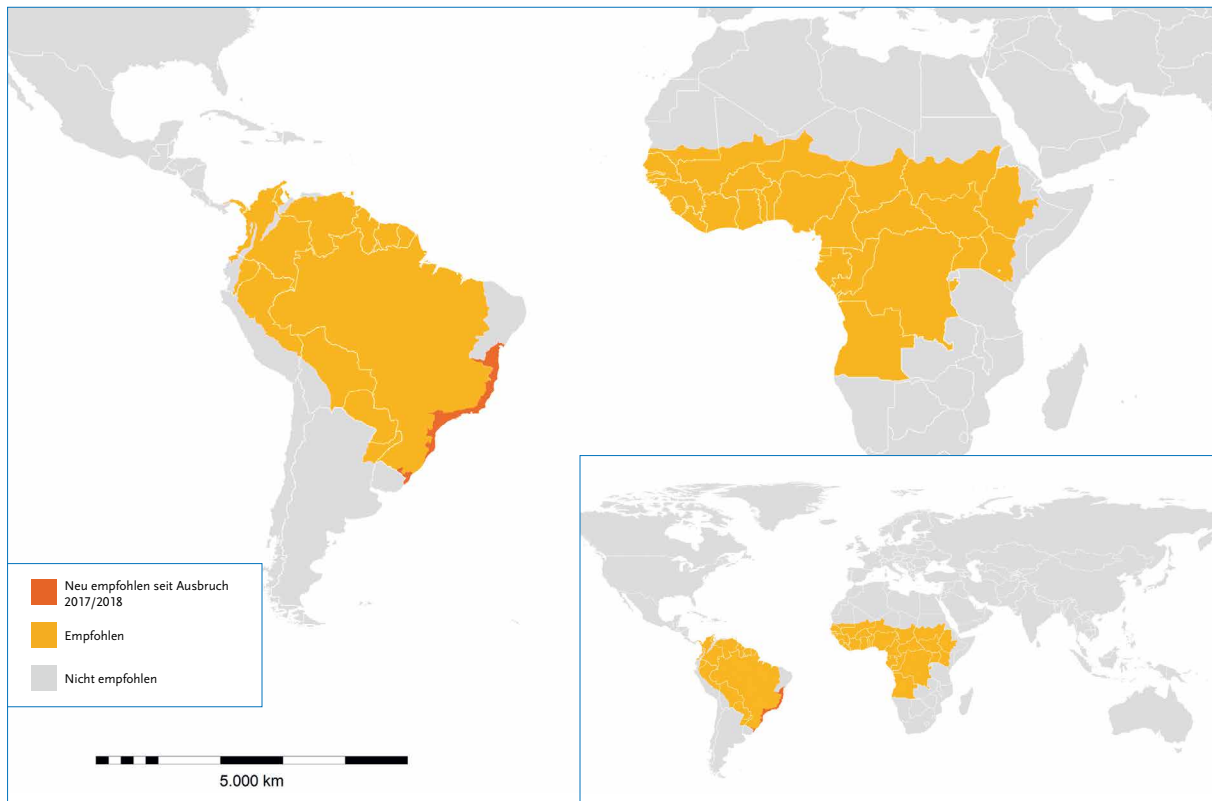
Es ist bisher nicht bekannt, welche Faktoren dazu führen, dass der überwiegende Teil der Infizierten keine Erkrankung und nur eine Minderheit einen schweren Krankheitsverlauf entwickelt. Eine erhöhte Letalität wird beobachtet bei höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht, erhöhten Laborparametern bei Infektion (GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Leukozytose, Neutrophilie), verlängerter Prothrombinzeit und erhöhter GF-Viruslast.<sup>40</sup>

## 5. Epidemiologie

### 5.1 Epidemiologie in Endemieländern

In 42 Ländern in Afrika<sup>29</sup> und dem südlichen Mittel- und Südamerika<sup>13</sup> ist GF endemisch bzw. gibt es endemische Regionen innerhalb eines Landes, sodass eine GF-Impfung bei Einreise empfohlen wird bzw. eine Nachweispflicht bei Einreise besteht (s. auch [Abb. 1](#)).<sup>41</sup> Intermittierend können Epidemien auftreten. Weltweit werden jährlich ca. 140.000 – 200.000 symptomatische Fälle von GF mit ca. 30.000 – 78.000 Todesfällen registriert.<sup>7</sup> Schätzungsweise 90 % der **Krankheitslast** liegt in den afrikanischen Endemiegebieten.<sup>7</sup>

Eine auf afrikanischen Datenquellen basierende Modellstudie schätzte unter Berücksichtigung der Impfquote die Krankheitslast durch GF für Afrika im Jahr 2013 auf 130.000 (95 % KI 51.000–380.000) Fälle mit Fieber und Ikterus oder Blutungen, darunter 78.000 (95 % KI 19.000–180.000) Todesfälle.<sup>42</sup>



**Abb. 1** | Impfpfempfehlung aufgrund ausgewiesener Gelbfieber-Endemieregionen. Quelle: Robert Koch-Institut (RKI), modifiziert nach Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017/2018<sup>107</sup>

Die tatsächliche Krankheitslast ist unklar, da die Symptome „Gelbsucht und Fieber“ (eine in der Surveillance angewendete Definition für GF) oftmals nicht weiter untersucht werden.<sup>43</sup> Es ist davon auszugehen, dass die genannten Daten eine Unterschätzung der Krankheitslast darstellen, da ungeklärte Todesfälle oder Fälle in ländlichen oder Konfliktzonen oder in stark verarmten Gebieten nicht gemeldet werden, es in einigen Ländern keine adäquaten Surveillance-Systeme gibt und Symptome alternative Diagnosen nahelegen.<sup>38,43</sup>

In den endemischen Ländern ist die Impfung gegen GF Teil des Routine-Impfprogramms, das in Afrika die GF-Impfung im Alter von 9 Monaten zusammen mit Masern oder Masern und Röteln und in den meisten Ländern Südamerikas im Alter von 12 Monaten zusammen mit den Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln vorsieht.<sup>44</sup>

Die WHO veröffentlicht seit 2008 jährlich die je WHO-Region gemeldeten GF-Fälle.<sup>45</sup> Hierbei ist zu

beachten, dass nur symptomatische Fälle gemeldet werden, die insgesamt weit weniger als 15% aller Infektionen ausmachen.

In den Jahren 2016/2017 bzw. 2017/2018 gab es die seit Jahrzehnten größten **Ausbrüche** in Brasilien mit 784 bzw. 1.376 gemeldeten Fällen.<sup>46</sup> Zu Beginn des GF-Ausbruchs im Bundesstaat Minas Gerais 2016 lag die Impfquote bei 57,26%.<sup>47</sup> Im Rahmen dieser Ausbrüche erkrankten und verstarben auch Touristen, s. auch „5.2 Epidemiologische Daten zu Reisenden“. Seither gelten die Gebiete an der Südostküste Brasiliens als Endemiegebiete mit GF-Impfpfempfehlung (in Abb. 1 rot).

Die WHO nennt in ihrem Report vom Dezember 2021 steigende Fallzahlen der laborbestätigten humanen GF-Fälle in Endemiegebieten von 9 Ländern in der afrikanischen Region der WHO (Kamerun, Tschad, Zentralafrikanische Republik, Elfenbeinküste, Demokratische Republik Kongo, Ghana, Niger, Nigeria und Republik Kongo).<sup>48</sup> In den ersten

3 Monaten des Jahres 2022 wurden bereits 2 Ausbrüche in Subsahara-Afrika gemeldet (Kenia und Uganda): Im Zeitraum vom 12. Januar bis 15. März 2022 wurden aus der Region Isiolo in Zentralkenia insgesamt 53 GF-Verdachtsfälle gemeldet, darunter 6 Todesfälle.<sup>49</sup> Zu den Fällen gab es keine Information über den Status einer vorangegangenen Vakzination. Bis Juli 2022 wurden 116 Verdachtsfälle, 3 bestätigte und 12 wahrscheinliche Fällen mit 12 Toten (5 unter den Verdachtsfällen) gemeldet (persönliche Kommunikation WHO vom 14. Juli 2022). Der letzte vor dem aktuell gemeldeten GF-Ausbruch in Kenia war im Jahr 2011. Eine Ausbreitung auf Gebiete innerhalb Kenias, für die bislang keine Empfehlung für eine GF-Impfung bestand, kann nicht ausgeschlossen werden.

Am 6. März 2022 wurden vom Gesundheitsministerium in Uganda die ersten Fälle eines Ausbruchs bestätigt, bei einigen Fällen wurde eine Impfanamnese dokumentiert.<sup>50</sup> Am 25. April 2022 wurde bei 5 der 6 untersuchten Fälle initial eine kürzlich erfolgte Impfung registriert, da aber später keine Beweise für ein Versagen der Impfung vorlagen, wurden diese Fälle verworfen. Bei einer Person aus dem Distrikt Wakiso wurde eine GF-Infektion bestätigt.<sup>51</sup>

Da der Mensch für die Aufrechterhaltung vor allem des silvatischen Übertragungszyklus entbehrlich ist und das Virus vorrangig enzootisch zwischen nicht-humanen Primaten und Vektoren zirkuliert, kann die Impfung des Menschen GF nicht ausrotten.<sup>30</sup> Bei einer nationalen Impfquote von  $\geq 80\%$  wird angenommen, dass in einer endemischen Region mit vorrangig urbanem Zyklus die Transmission von Mensch zu Mensch unterbunden werden kann.<sup>52,53</sup>

Eine retrospektive Analyse schätzte die globale **Impfquote** 2016 deutlich höher im Vergleich zu 1970, wobei Routineimpfungen im Kindesalter in Risikoregionen und periodisch durchgeführte Impfkampagnen zur Massenprävention und bei Ausbrüchen mit Ziel einer breiteren Altersgruppe berücksichtigt wurden. Trotz dieser Verbesserung in den letzten Jahrzehnten sind in den meisten Regionen deutlich weniger als die von der WHO empfohlenen 80% der Bevölkerung geimpft. Zusätzlich zu den bereits Geimpften müssten zur Erreichung der

80% noch zwischen 43% und 52% der Bevölkerung in GF-Risikogebieten geimpft werden (im Vergleich zu 1970: 66% bis 76%). Dies entspricht zwischen 393,7 und 472,9 Millionen Menschen in Gebieten mit Risiko für eine GFV-Übertragung.<sup>54</sup> Es muss berücksichtigt werden, dass diese Analyse vor den rezenten Ausbrüchen in Brasilien durchgeführt wurde, sodass der Bedarf an GF-Impfungen entsprechend höher angesetzt werden muss.<sup>47</sup>

Für **Impfversagen** gibt es nur lückenhafte Surveillance-Daten. Laut WHO-Positionspapier von 2013 wurden seit Einführung der Impfung weltweit lediglich 12 Verdachtsfälle an Impfdurchbrüchen aufgezeichnet, die eher als primäre Impfversager interpretiert wurden.<sup>7</sup> In der Literatur der brasilianischen Surveillance finden sich stark differierende Angaben. Während eines Ausbruchs in Zentral-Brasilien 1972/1973 wurden 22 Fälle von Impfdurchbrüchen identifiziert.<sup>55</sup> In einer Studie zu silvatischen Ausbrüchen zwischen 1973 und 2008 in Brasilien wurden 27 sekundäre Impfversager registriert.<sup>56</sup> Nach Daten aus Untersuchungen des brasilianischen Gesundheitsministeriums wurden in den Jahren von 2007–2011 insgesamt 110 Fälle von GF bestätigt, davon 10 nachweislich bei geimpften Personen, darunter 1 Fall mit 2 Impfstoffdosen (die letzte vor mehr als 10 Jahren).<sup>57</sup> Während der GF-Epidemie im Bundesstaat Minas Gerais im Jahr 2017 wurden 16 Fälle von Impfversagen bei vorhandenen Impfaufzeichnungen nachgewiesen.<sup>58</sup>

Eine vergleichbare Datenlage für die Endemiegebiete Afrikas zu Impfdurchbrüchen gibt es nicht. Trotz 90% der Krankheitslast finden sich in der Literatur keine Angaben aus der afrikanischen Bevölkerung; berichtet wurden 3 Einzelfälle bei Militärangehörigen von 1942<sup>59</sup> und 1 Fall eines Touristen von 1988 nach Aufenthalt in Subsahara-Afrika.<sup>60</sup> Dies spricht für eine unzureichende Surveillance. Die zitierten Fallzahlen an Impfdurchbrüchen aus nur einem lateinamerikanischen Land lassen vermuten, dass bei entsprechender Surveillance bzw. etablierter Labordiagnostik auch in Afrika Fälle registriert werden könnten. Man muss bedenken, dass Impfversager nach der GF-Impfung nicht wie bei anderen Krankheiten detektiert werden können, da die erforderliche Labordiagnostik nicht immer zur Verfügung steht und es keine beständige gleichmäßige



Exposition gegenüber dem Virus gibt. Außerdem wird der Impfstatus nicht immer dokumentiert oder ist häufig unbekannt. Manche Menschen wurden geimpft und sind vielleicht nie exponiert, z. B. Reisende. Andere sind selten exponiert, wie die städtische Bevölkerung Südamerikas (das Virus zirkuliert vorrangig in silvatischen Regionen). Während der Ausbrüche in Brasilien war die Exposition gleichmäßiger und Impfdurchbrüche konnten festgestellt werden.

Bei der GFV-Übertragung zwischen Menschen in Afrika sind sowohl silvatische als auch urbane Vektoren involviert. Folglich ist die entomologische Inokulationsrate (Ansteckungsrate pro Mückenstich) in Afrika ca. 20–30 Mal höher als in Südamerika (v. a. silvatischer Zyklus); große Epidemien können die Folge sein.<sup>3</sup> In Afrika ist die Infektionswahrscheinlichkeit für Männer und Frauen ähnlich. In Gebieten Afrikas mit anhaltender Zirkulation des GFV nimmt die natürliche Immunität mit dem Alter zu. Säuglinge und Kinder haben dort demnach das höchste Risiko einer symptomatischen Erkrankung.

In Südamerika tritt GF am häufigsten bei ungeimpften jungen Männern auf, die durch ihre Arbeit in Waldgebieten vektorkompetenten Mücken ausgesetzt sind.<sup>21</sup>

Seit den 1980er-Jahren steigt in Südamerika und in Subsahara-Afrika die Anzahl von GF-Erkrankungen wieder an.<sup>16,61</sup> Gründe für den Wiederanstieg sind vermutlich:<sup>16,38</sup>

- (1) Reinvasion der Stechmückengattung *Stegomyia* (*Aedes*) in urbane Gebiete
- (2) wachsende Bevölkerung in endemischen Gebieten
- (3) rasche Urbanisierung, v. a. in afrikanischen Gebieten mit Landflucht
- (4) globale Klimaerwärmung mit Ausdehnung der Habitate der Vektoren
- (5) schwindender Impfschutz im Erwachsenenalter nach Impfung in der Kindheit
- (6) im Vergleich zu den letzten Jahrzehnten verbesserte Surveillance

Für die Kontrolle und Eliminierung von GF ist es entscheidend, die epidemiologische Überwachung

nicht nur für Impfversagen, sondern auch für Ausbrüche zu verbessern.<sup>62</sup>

Die **globale Strategie zur Eliminierung von GF-Epidemien** (*eliminate yellow fever epidemics*, EYE) wurde von einer Koalition von Partnern (u. a. WHO) entwickelt, um der sich ändernden GF-Epidemiologie, der Reinvasion von Stechmücken und dem erhöhten Risiko von Ausbrüchen in Städten sowie der internationalen Ausbreitung zu begegnen.<sup>63</sup> Die EYE-Strategie umfasst 3 Ziele, die bis 2026 erreicht werden sollen: Schutz gefährdeter Bevölkerungsgruppen, Verhinderung internationaler Ausbreitung, schnelle Eindämmung von Ausbrüchen.

## 5.2 Epidemiologie bei Reisenden

Vor der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie reisten jährlich mindestens 9 Millionen Menschen aus Nicht-Endemieländern in Länder mit bekannter GF-Endemizität (für Deutschland liegen keine Daten vor). Von diesen besuchten ca. 3 Millionen Reisende innerhalb dieser Länder Regionen, in denen GFV übertragen wird.<sup>64</sup> Brent et al. untersuchten das Potenzial internationaler Reisen zur Verbreitung des GFV in Städten auf der ganzen Welt.<sup>65</sup> Im Jahr 2016 flogen 45,2 Millionen international Reisende aus GF-Endemiegebieten in Städte, in denen entweder GF endemisch oder in denen eine vektorielle Transmission möglich war. Von 11,7 Millionen Flugreisenden mit Reisezielen in 472 Städten, in denen GF zwar nicht endemisch, die aber für eine Virusübertragung grundsätzlich geeignet waren, mussten 7,7 Millionen (65,7 %) bei der Ankunft keinen Impfnachweis vorlegen. Brasilien, China, Indien, Mexiko, Peru und die Vereinigten Staaten von Amerika hatten die meisten Reisenden aus GF-Endemiegebieten und die größten Bevölkerungsgruppen, die in Städten lebten, die mindestens saisonal für die Übertragung von GF geeignet sind.<sup>65</sup> Die globale Zunahme der menschlichen Mobilität ist eine potenzielle Ursache für städtische GF-Epidemien. Es wird geschätzt, dass 2016 ca. 60 Millionen Reisende in oder aus einem GF-endemischen Land gereist waren, viele davon ohne GF-Impfung.<sup>66</sup>

**Schätzungen zum Risiko von reiseassoziierten GF-Erkrankungen** sind aufgrund der jahres- und saisonbedingten Schwankungen der Inzidenzen und des Reisegeschehens, der unterschiedlichen

Impfraten in der lokalen Bevölkerung in Gegenden mit urbanem GF und der unvollständigen Surveillance schwierig.<sup>67</sup>

Das konkrete Risiko für Reisende für eine GF-Erkrankung ist von mehreren Faktoren abhängig: dem Impfstatus, der geografischen Lage des Reiseziels, der Reisesaison, der lokalen Virusübertragungsrate zum Zeitpunkt der Reise (z. B. erhöht bei Ausbruch), der Expositionsdauer und vom individuellen Risikoverhalten (Aktivitäten, Expositionsprophylaxe gegenüber Vektoren).<sup>21</sup>

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) schätzen das Risiko von nicht geimpften Reisenden für eine Erkrankung an bzw. den Tod durch GF für einen 2-wöchigen Aufenthalt in einer westafrikanischen Endemie-region auf 50 : 100.000 bzw. 10 : 100.000 Reisende.<sup>21</sup> Für Lateinamerika wird das Risiko für Erkrankung bzw. Tod bei einer 2-wöchigen Reise mit 5 : 100.000 bzw. 1 : 100.000 Reisende als 10-fach geringer eingeschätzt, wobei starke Schwankungen des Risikos von Land zu Land zu berücksichtigen sind. Das niedrigere Risiko in Lateinamerika begründet sich durch die unterschiedliche Virustransmission, die hauptsächlich zwischen den nicht-humanen Primaten und den Vektoren im (Regen-)Wald stattfindet, sowie durch eine höhere Impfquote der Bevölkerung.<sup>64</sup>

**GF-Erkrankungen bei Reisenden oder Personen, die im Ausland arbeiten** (*expatriates*), sind seit Einführung der Impfung sehr selten.<sup>46,68</sup> In den letzten Dekaden finden sich in der Literatur lediglich Einzelfälle bei Reisenden.<sup>69–73</sup> In einer Zeitspanne von 45 Jahren (zwischen 1970 und 2015) wurden insgesamt 11 Fälle bei ungeimpften Reisenden in Europa und den USA gemeldet (Reiserückkehrer aus Westafrika und Südamerika).<sup>74</sup> Die Letalität nach Analyse von 9 Fällen, die zwischen 1970 und 2002 aufgetreten waren, lag bei 89%.<sup>75</sup>

Dies hat sich mit den Ausbrüchen von 2016/2017 und 2017/2018 in bislang nicht-endemischen Regionen der Ostküste Brasiliens dramatisch geändert: 10 ungeimpfte Reisende erkrankten, 4 starben.<sup>2</sup> Dem insgesamt niedrig geschätzten Risiko für den Einzelnen steht der möglicherweise schwere Verlauf der Erkrankung gegenüber.

Gemeldete Krankheitsfälle beim Menschen gelten als Hauptindikator für das regionale Transmissionsrisiko. Aufgrund einer geringen Übertragungsrate, eines hohen Immunitätsniveaus in der Bevölkerung oder des Versagens lokaler Überwachungssysteme kann eine Transmission möglicherweise nicht erkannt werden. Da „epidemiologisches Schweigen“ nicht gleichbedeutend mit Risikofreiheit ist (insbesondere in abgelegenen Gebieten mit ungenügender Surveillance),<sup>21</sup> können ungeimpfte Personen bei der Reise in ein „unauffälliges“ Gebiet aufgrund des natürlichen Übertragungszyklus über nicht-humane Primaten und Moskitos durchaus durch GFV gefährdet sein.<sup>76</sup> Eine britische ExpertInnen-gruppe schlug daher vor, im Rahmen der Impfindikationsstellung anstelle von „Endemiegebieten“ von Regionen zu sprechen, in denen ein aktuelles oder periodisches Risiko einer GF-Transmission besteht.<sup>22</sup>

Für Deutschland besteht nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes eine Meldepflicht für den klinischen Verdacht, die Erkrankung und den Tod an einem viralen hämorrhagischen Fieber. Die epidemiologische Lage im Nicht-Endemieland Deutschland stellt sich wie folgt dar: Im Jahr 2021 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) keine GF-Erkrankungen übermittelt. Zum ersten Mal seit 2001 waren dem RKI im Jahr 2018 GF-Fälle übermittelt worden: 2 reiseassoziierte Infektionen nach Brasilienaufenthalt von ungeimpften Personen (ein Todesfall). Eine dritte reiseassoziierte Infektion war dem RKI nicht gemeldet worden,<sup>77</sup> wurde aber durch den Gesundheitsdienst des Auswärtigen Amtes bestätigt.<sup>78</sup>

## 6. Impfziel

Ziel einer (Auffrisch-)Impfung gegen GF ist die Verhinderung von Erkrankungen und Tod durch eine GF-Infektion bei Reisen in Endemiegebieten oder bei beruflicher Exposition im Labor. Außerdem kann mit einer Impfung gegen GF die internationale Ausbreitung des urbanen GF verringert werden.<sup>1</sup>

## 7. GF-Impfstoff Stamaril

### 7.1 Zusammensetzung und Applikation

Zwei GF-Lebendimpfstoffe waren in den 1930er-Jahren zeitgleich entwickelt worden.

- (1) Französische ForscherInnen passagierten einen viszerotropen Wildvirus-Stamm 128-mal im Mausgehirn und leiteten davon den französischen neurotrophen Impfstoff ab (FNV; auch als Dakar-Virus bekannt). Dieser Impfstoff wurde Impflingen durch Skarifikation verabreicht.
- (2) Theiler und seine MitarbeiterInnen unterzogen den Wildtyp-Asibi-Stamm (1927 in Ghana isoliert) 176 seriellen Passagen in Mausembryo- und Hühner-Gewebekulturen zur Ableitung des abgeschwächten **17D-Stamms**.<sup>79</sup>

Sowohl FNV- als auch 17D-Impfviren lösen normalerweise keine viszerotropen Erkrankungen mehr beim Menschen oder bei Affen aus. Auch eine Replikation in der Mücke ist nicht mehr möglich.<sup>80,81</sup>

Da festgestellt wurde, dass FNV bei einigen Impflingen die Ursache für Komplikationen wie Enzephalitiden mit nachfolgenden Todesfällen war,<sup>82</sup> wird er heute nicht mehr verwendet. Die letzte Verimpfung erfolgte 1981 in Malawi.<sup>17</sup>

Im weiteren Verlauf wurden **2 Substämme vom abgeschwächten, attenuierten 17D-Stamm** abgeleitet: 17D-204 und 17DD. 17D-204 wurde bei Passage 204 gewonnen, während 17DD nach Passage 195 durch weitere Subkultivierung von 17D in embryonierten Hühnereiern bis Passage 284<sup>17</sup> gewonnen wurde. Der Substamm 17DD wird derzeit vornehmlich in Südamerika verwendet, während der Substamm 17D-204 weltweit im Einsatz ist.

Das Impfvirus wird in Hühnerembryonen vermehrt.<sup>83</sup> Einige Impfstoffe sind noch mit dem aviären Leukosevirus (ALV) kontaminiert. Auch wenn Studien bisher auf keine negativen Auswirkungen auf Impflinge bei Kontamination mit diesem Retrovirus hindeuten,<sup>84</sup> wurde durch das RKI im Auftrag der WHO ein neues ALV-freies 17D-204 Primärsaativirus produziert (213–77 genannt).<sup>85,86</sup>

In der kommerziellen Herstellung werden 2 Hauptstämme verwendet (17D und 17DD). Zwischen den

beiden Stämmen konnten in zahlreichen Studien keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich Immunogenität und Sicherheit festgestellt werden,<sup>11,87–90</sup> was der Sequenzhomologie von 99,9 % zugeschrieben wird.<sup>7</sup> Weltweit sind seit 1936 geschätzt mehr als 850 Millionen Impfstoffdosen der beiden Virusstämme (17D oder 17DD) zum Einsatz gekommen.<sup>5</sup>

In Deutschland wird der von Sanofi Pasteur hergestellte Impfstoff **Stamaril** eingesetzt, der den attenuierten GFV-Stamm 17D-204 enthält. In einer Impfstoffdosis à 0,5 ml sind mindestens 1.000 IE GFV enthalten.<sup>91</sup> Sonstige Bestandteile im Lyophilisat sind: Laktose, Sorbitol E 420 (8 mg), L-Histidinhydrochlorid, L-Alanin, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kalziumchlorid, Magnesiumsulfat. Sonstige Bestandteile im Lösungsmittel sind: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.<sup>91</sup> Es ist kein Konservierungsmittel zugesetzt. Unterbrechungen regulärer Impfprogramme in endemischen Ländern haben zu großen Ausbrüchen in Afrika und Südamerika in den Jahren 2015 und 2016 geführt.<sup>92</sup> Wegen erschöpfter 17D-Impfstoffvorräte wurden Impfkampagnen mit fraktionierten Impfstoffdosen durchgeführt, z. B. in der Demokratischen Republik Kongo.<sup>93,94</sup> Aufgrund schwankender Impfstoffnachfrage während GF-Ausbrüchen ist eine verlässliche Impfstoffverfügbarkeit immer wieder ein Problem.<sup>92</sup>

Entsprechend gibt es mehrere Ansätze für alternative Impfstoffe, darunter die Herstellung von Totimpfstoffen oder die Produktion eines Lebendimpfstoffs in Zellkulturen.<sup>75,95</sup>

Der Impfstoff Stamaril ist subkutan oder intramuskulär zu verabreichen,<sup>91</sup> bei Erwachsenen am Oberarm, bei Säuglingen oder kleinen Kindern vorzugsweise anterolateral am Oberschenkel. Der Impfstoff ist ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen. Die Grundimmunisierung besteht aus 1 Impfstoffdosis und sollte für einen optimalen Schutz mindestens 10 Tage vor Exposition gegenüber dem GFV abgeschlossen sein. Die Gabe darf nur in **staatlich zugelassenen GF-Impfstellen** erfolgen.

Für die ärztliche Aufklärung vor Gabe der GF-Impfung sind die Informationen aus den Fachinforma-

tionen verbindlich.<sup>91</sup> Die wichtigsten Gegenanzeigen für eine Verabreichung sind im Folgenden aufgelistet, ausführlichere Informationen finden sich in den Empfehlungen der STIKO und der DTG zu Reiseimpfungen.<sup>96</sup>

- ▶ Alter < 6 Monate
- ▶ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile<sup>91</sup>
- ▶ bestätigte Hühnereiweißallergie
- ▶ schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf vorangegangene GF-Impfungen
- ▶ symptomatische HIV-Infektion und HIV-Infektion mit CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl < 200/μl und/oder nicht supprimierter Viruslast
- ▶ Immundefizienz (kongenital, erworben oder therapeutisch/iatrogen)
- ▶ Thymuserkrankungen inkl. Thymom und Myasthenia gravis
- ▶ schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach einer GF-Impfung bei Verwandten ersten Grades<sup>97-100</sup>

Die Schwangerschaft stellt eine relative Kontraindikation dar: Bei unvermeidbarem Expositionsrisiko kann die Impfung nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden. Da das Impfvirus über die Muttermilch übertragen werden kann und damit die Gefahr einer Enzephalitis beim Kind besteht,<sup>101</sup> sollten Stillende nicht geimpft werden, wenn das gestillte Kind < 6 Monate alt ist und auch bei älteren Kindern sollte die Impfung der Stillenden vermieden werden.<sup>102</sup>

Bei schwerer, mit Fieber einhergehender Erkrankung sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

Nach einer Impfung entwickelt sich regelhaft eine Virämie durch die Impfantigene, die bei verschiedenen Gruppen (z. B. Älteren) länger anhalten kann.<sup>103</sup> Monath et al. beobachteten, dass keine Virämie nach der Verabreichung von Auffrischimpfungen auftritt und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach wiederholter Gabe milder verlaufen. Mit der Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern ist ein Rückgang der Virämie zu beobachten.<sup>104</sup>

## 7.2 Methoden und Ergebnisse des systematischen Reviews und der Meta-Analyse zur Schutzdauer nach Impfung gegen GF

### 7.2.1 Einleitung

Die Übersichtsarbeit, auf der die WHO-Entscheidung zum Wegfall der Auffrischimpfung gründet, stammt aus dem Jahr 2013 und hat einige methodische Schwächen.<sup>105</sup> Zudem wurden Einzelfallberichte und retrospektive Studien mit einem höheren Verzerrungsrisiko als prospektive Studien eingeschlossen.<sup>106</sup> Zur Untersuchung der Schutzdauer nach Impfung gegen GF wurde von der STIKO ein systematischer Review mit Meta-Analyse in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Forschungsunternehmen durchgeführt, dessen Ergebnisse im Journal „Clinical Infectious Diseases“ veröffentlicht sind.<sup>14</sup>

Es gibt keine klinischen Wirksamkeitsstudien zur Schutzdauer einer GF-Impfung beim Menschen. Gleichwohl kann eine gute Wirksamkeit der GF-Impfung angenommen werden, da

- (1) Impfkampagnen bei Ausbrüchen regelhaft die Viruszirkulation schnell beendeten,
- (2) geimpfte LaborarbeiterInnen, die mit vermehrungsfähigen GFV-Wildtypstämmen arbeiteten, nicht erkrankten und
- (3) geimpfte nicht-humane Primaten bei Infektionen mit letalen GF-Infektionsdosen geschützt waren.<sup>7,33</sup>

Die Angaben zur Wirksamkeit beruhen fast ausschließlich auf Studien zur Messung von neutralisierenden Antikörpern, die seit mehr als 80 Jahren durchgeführt werden und deren Ergebnisse als Surrogat für Schutz weltweit anerkannt sind.<sup>7,10,13,32,108,109</sup>

### 7.2.2 Methoden

Entsprechend der PICO-Fragen (*population, intervention, comparator, outcome*; s. Appendix 1) wurden Studien unabhängig von Sprache, geografischer Lage, Veröffentlichungsstatus oder -datum eingeschlossen. Nur randomisierte kontrollierte Studien (*randomised controlled trials*, RCT), nicht-randomisierte (Beobachtungs-)Studien mit Kontrollgruppen und prospektive einarmige Beobachtungsstudien mit ≥ 50 Teilnehmenden (nicht-RCT) wurden in die Analyse aufgenommen. Retrospektive einarmige

Studien, prospektive einarmige Studien mit <50 Teilnehmenden und Fallberichte bzw. Fallserien wurden ausgeschlossen.

In der **Meta-Analyse** wurden 3 Gruppen untersucht: (gesunde) Erwachsene, Kinder sowie Personen mit Immundefizienz. Zur Untersuchung der Dauer des impfinduzierten Schutzes gegen GF wurden die Daten entsprechend dem **Nachbeobachtungszeitraum nach der Impfung** stratifiziert:  $\leq 3$  Monate;  $> 3$  Monate bis  $\leq 5$  Jahre;  $> 5$  bis  $\leq 10$  Jahre;  $> 10$  bis  $\leq 20$  Jahre;  $> 20$  Jahre. In der Auswertung wurde unterschieden, ob die Studie in einem endemischen Gebiet oder einem nicht-endemischen Gebiet durchgeführt worden war. Analysiert wurde der Anteil der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Impfung seropositiv waren. Alle Analysen wurden (so weit Daten vorhanden waren) sowohl für 1 einzelne Impfstoffdosis, als auch 1 Auffrischimpfung und  $\geq 2$  Auffrischimpfungen durchgeführt.

Die **systematische Literaturrecherche** wurde in 15 Datenbanken ausgeführt (Datum der letzten Suche: 12. November 2021). Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 4.800 Publikationen für eine weitere Überprüfung auf der Grundlage von Titeln und Abstracts. Ausführliche Informationen zu allen Suchstrategien und die Liste der ausgeschlossenen Studien finden sich im [Appendix 2](#) und [Appendix 3](#).

Das Verzerrungsrisiko in RCT wurde mit dem *Cochrane Risk of Bias Tool* bewertet.<sup>110</sup> Zur Bewertung nicht-randomisierter Studien kam die Checkliste für nicht-randomisierte experimentelle Studien des JBI (ehemals Joanna Briggs Institute) zur Anwendung.<sup>111</sup> Studienarme ohne GF-Impfstoff (z. B. nur Placebo-Gabe) wurden nicht analysiert. Wenn eine Studie Ergebnisse zu mehreren Zeitpunkten für dieselben Teilnehmendengruppen berichtete, wurden nur die Ergebnisse für Zeitpunkte eingeschlossen, die jeweils am nächsten bei 3 Monaten, 5 Jahren, 10 Jahren und 20 Jahren lagen.

### 7.2.3 Immunogenität und Seroprotektion

Beim Vergleich verschiedener Testmethoden zur Untersuchung der IgG-Antikörperbildung nach GF-Impfung (Neutralisationstest, Hämagglutinationshemmtest, IFA, ELISA) zeigte sich, dass die **Messung der neutralisierenden Antikörper** die am

besten geeignete Methode zur Wirksamkeitsüberprüfung eines 17D-Impfstoffs ist.<sup>112</sup> Die Antikörperbestimmung erfolgt im PRNT, dem Referenztest zum Nachweis der humoralen Immunität gegen GF.<sup>13,32,33,108</sup> Die PRNT-Antikörperkonzentration wird berechnet, indem Serumverdünnungen mit Standardviruskonzentrationen gemischt und die Neutralisation anhand der Plaque-Reduktion bestimmt wird. Neutralisierende Antikörper  $\geq 1:10$  im PRNT gelten als protektiv. Die mittels Antikörperbestimmung ermittelte Häufigkeit des primären Impfansprechens liegt bei gesunden Individuen zwischen 80–100 % innerhalb der ersten 10 Tage und bei 99 % innerhalb von 30 Tagen nach Impfung.<sup>7,93</sup>

Bisher ist nicht bekannt, inwieweit eine fehlende Serokonversion (**primäres Impfversagen**) und eine nachlassende Immunität (**sekundäres Impfversagen**) das individuelle Risiko für eine GF-Erkrankung beeinflussen.

Im Vergleich zu Studien, die die **humorale Immunität** untersuchen, gibt es nur wenige Studien zur **T-Zell-Immunität**. Akondy et al. zeigten, dass der GF-17D-Impfstoff eine breite CD8<sup>+</sup>-T-Zellantwort induziert, die auf mehrere Epitope innerhalb jedes viralen Proteins abzielt,<sup>113</sup> wobei das Ausmaß der CD8<sup>+</sup>-T-Zellantwort stark mit der Impfvirusdosis zu korrelieren scheint. Die Antigenmenge im Impfstoff sollte daher bestimmte Schwellenwerte nicht unterschreiten.<sup>114</sup>

Amanna und Slifka diskutieren in ihrer Übersichtsarbeit von 2016<sup>8</sup> die Rolle des impfstoffvermittelten T-Zellgedächtnisses. In 2 klinischen Studien wurde bestimmt, ob eine bereits bestehende GFV-spezifische Immunität die Virusreplikation nach der Gabe von GFV-17D oder chimären Versionen von GFV-17D beeinflussen würde. In den chimären Versionen wurden die Prämembran- und Hüllproteine von GFV-17D durch JEV<sup>115</sup> bzw. DENV2<sup>116</sup> ersetzt. Die rekombinanten Impfviren bestanden aus dem GFV-17D-Kapsid-Strukturprotein und 7 GFV-17D-Nichtstrukturproteinen, konnten aber nicht mehr durch GFV-17D-spezifische Antikörper neutralisiert werden, sodass eine antikörperunabhängige Untersuchung der T-Zell-Immunität möglich war. Bei der Inokulation GFV-naiver ProbandInnen mit GFV-17D und den beiden rekombinanten Impfviren wur-

de bei allen eine Virämie beobachtet, eine Bestätigung, dass jedes dieser Impfviren eine vorübergehende, systemische Virämie in einem naiven menschlichen Wirt induzieren kann. Bei GFV-17D-immunen ProbandInnen allerdings waren nur die mit GFV-17D inokulierten Personen vollständig vor einer Virusreplikation geschützt, während bei den mit den beiden chimären Impfviren inokulierten Personen die Virusreplikation vergleichbar mit derjenigen von GFV-17D-naiven ProbandInnen war (79 % bzw. 92 % Virämie). Amanna und Slifka folgerten daraus, dass im Falle einer ausreichenden Kontrolle einer GF-Infektion durch Gedächtnis-T-Zellen bei GFV-immunen ProbandInnen in allen 3 Fällen keine Virämie hätte auftreten dürfen, da 8/10 der Proteine (einschließlich aller Nichtstrukturproteine) von GFV-17D stammen und identische T-Zell-Epitope besitzen. Die Untersuchungen scheinen darauf hinzuweisen, dass in Abwesenheit von GFV-17D-spezifischen neutralisierenden Antikörpern die GFV-17D-spezifische Gedächtnis-T-Zellantwort alleine keinen Schutz vor einer erneuten Infektion bieten kann.<sup>8</sup>

Somit ist die Rolle der T-Zell-Immunität beim Schutz vor GF derzeit noch unklar,<sup>13</sup> nicht zuletzt weil das Vorhandensein einer T-Zell-Gedächtnis-Immunantwort<sup>17</sup> nicht unbedingt gleichbedeutend mit dem Vorhandensein einer protektiven T-Zell-vermittelten Immunität ist.<sup>8</sup>

### 7.2.3.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche führte zur Identifikation von 36 Studien,<sup>9,87,88,103,116,118–148</sup> über die in 61 Publikationen berichtet wurde (s. [Appendix 4](#) und [Appendix 5](#)). Seit dem letzten systematischen Review von 2013<sup>105</sup> wurden 23 neue Studien publiziert. Die **36 Studien** umfassten 18 RCT (berichtet in 32 Referenzen), 12 nicht-randomisierte Vergleichsstudien (nicht-RCT, berichtet in 18 Referenzen) und 6 einarmige Studien (berichtet in 11 Referenzen). Die Studien wurden zwischen 1993 und 2019 durchgeführt und umfassten etwa 10.000 Teilnehmende in 11 endemischen und etwa 7.000 Teilnehmende in 9 nicht-endemischen Gebieten im Alter von 6 Monaten bis 85 Jahren (s. [Tabelle 1](#) für Merkmale der eingeschlossenen Studien). Von den Studien, die Kinder einschlossen, untersuchten alle bis auf eine ausschließlich Kinder, die ihre GF-

Impfung vor dem 2. Geburtstag erhalten hatten. Acht Studien umfassten Teilnehmende mit einer **Immundefizienz** (einschließlich HIV, Autoimmunerkrankung, Organtransplantat-EmpfängerInnen und PatientInnen unter immunsuppressiver Therapie aus verschiedenen Gründen). Es konnten **keine Studien mit Schwangeren oder Stillenden** identifiziert werden.

Von den 36 eingeschlossenen Studien hatten 6 ein niedriges **Verzerrungsrisiko** (4 RCT und 2 nicht-randomisierte Studien), 23 ein hohes (10 RCT und 13 nicht-randomisierte Studien). Die verbleibenden 7 Studien hatten ein unklares Verzerrungsrisiko (s. [Appendix 6](#)).

### 7.2.3.2 Seroprotektion nach einer einzelnen Impfstoffdosis

**Bis zu 3 Monate:** In insgesamt 29 Studien wurde der Schutz bis zu 3 Monate nach 1 Einzeldosis GF-Impfstoff untersucht. In allen Gruppen mit gesunden Personen (Erwachsene [16 Studien], Kinder [10 Studien]) lagen die gepoolten Raten der ProbandInnen mit als protektiv definierten Antikörperspiegeln (im Folgenden abgekürzt als „Seroprotektionsrate“) bei nahezu 100 %. Bei Personen mit Immundefizienz (3 Studien) betrug die gepoolte Seroprotektionsrate 92 % (s. [Appendix 7](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 001–009).

**> 3 Monate bis 5 Jahre:** Der Schutz bis zu 5 Jahre nach Impfung wurde in 15 Studien untersucht. Bei Erwachsenen (8 Studien) blieb die gepoolte Seroprotektionsrate bei 97 %. Im Gegensatz dazu betrug die Schutzrate bei Kindern 52 % (3 Studien), wobei alle 3 Studien in Endemiegebieten durchgeführt wurden. Bei Personen mit Immundefizienz war die gepoolte Seroprotektionsrate etwas niedriger als im vorangegangenen Zeitintervall (86 %; 4 Studien; s. [Appendix 7](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 010–014 und 016–018).

**> 5 Jahre bis 10 Jahre:** Elf Studien befassten sich mit dem Schutz bis zu 10 Jahre nach Impfung. Bei Erwachsenen aus endemischen und nicht-endemischen Gebieten betrug die Seroprotektionsrate 88 % (6 Studien). Bei Kindern lag der entsprechende Wert bei 54 % (3 Studien in Endemiegebieten). Zwei Studien an Personen mit Immundefizienz in

Studie	Land (Endemiegebiet J/N)	Studienteilnehmende	n (ID und GK)	Impfstoff-Virusstamm (17D-Spezifizierung)	Spezifischer Assay	Abstand zwischen GF-Impfung und Serologie
<b>RCT</b>						
Asante et al., 2020 <sup>118</sup>	Ghana (J)	Kinder (<2 Jahre)	709	17D (Stamaril)	PRNT50	1 Monat
Belmusto-Worm et al., 2005 <sup>119</sup>	Peru (J)	Kinder (9 Monate – 10 Jahre)	1107	17D (Arilvax, YF-VAX)	LNI	1 Monat
Camacho et al., 2004 <sup>37</sup>	Brasilien (N)	Erwachsene	1087	17D (Amaril), 17DD	PRNT50	1 Monat
Campi-Azevedo et al., 2014 <sup>120</sup>	Brasilien (N)	Erwachsene	590	17DD	PRNT50	1 Jahr
Chan et al., 2016 <sup>121</sup>	Singapur (N)	Erwachsene	70	17D (Stamaril)	PRNT50	1 Monat
Collaborative Group, 2015 <sup>88</sup>	Brasilien (J)	Kinder (<2 Jahre)	1966	17D (Amaril), 17DD	PRNT50	1 Monat
Coursaget et al., 1995 <sup>122</sup>	Senegal (J)	Kinder (<2 Jahre)	220	17D (Amaril)	PRNT90	1 Monat
Edupuganti et al., 2012 <sup>123</sup>	USA (N)	Erwachsene	40	17D (YF-VAX)	PRNT90	3 Monate
Guirakhoo et al., 2006 <sup>116</sup>	USA (N)	Erwachsene	42	17D (YF-VAX)	LNI	3 Jahre
Juan-Giner et al., 2021 <sup>124</sup>	Uganda, Kenia (J)	Erwachsene	960	17D (verschiedene Impfstoffe), 17DD	PRNT50, PRNT90	1 Jahr
Lang et al., 1999 <sup>125</sup>	UK (N)	Erwachsene	185	17D (Stamaril, Arilvax)	PRNT80	1 Monat
Lopez et al., 2016 <sup>126</sup>	Kolumbien und Peru (J)	Kinder (<2 Jahre)	792	17D (Stamaril)	PRNT50	1 Monat
Monath et al., 2002 <sup>127</sup>	USA (N)	Erwachsene	1440	17D (Arilvax, YF-VAX)	LNI	1 Monat
Nasveld et al., 2010 <sup>128</sup>	USA (N)	Erwachsene	90	17D (Stamaril)	PRNT50	6 Monate
NOVARTIS, 2012 <sup>129</sup>	Tschechien, Deutschland (N)	Erwachsene	101	17D (Stamaril)	NR	1 Monat
Osei-Kwasi et al., 2001 <sup>130</sup>	Ghana (J)	Kinder (<2 Jahre)	384	17D (Amaril)	microNT	3 Monate
Roukens et al., 2008 <sup>131</sup>	Niederlande (N)	Erwachsene	175	17D (Stamaril)	PRNT80	1 Jahr
Stefano et al., 1999 <sup>132</sup>	Brazil (J)	Kinder (<2 Jahre)	294	17DD	PRNT50	1 Monat
<b>Non-RCT</b>						
Avelino-Silva et al., 2016 <sup>*133</sup>	Brasilien (N)	Erwachsene mit HIV	92	NV	PRNT50	1 Jahr
Avelino-Silva et al., 2016 <sup>*134</sup>	Brasilien (N)	Erwachsene mit HIV	63	17DD	PRNT50	11 Jahre
Burkhard et al., 2020 <sup>135</sup>	Schweiz (N)	Erwachsene unter immunsuppressiver Therapie	75	NV	PRNT90/PRNT80	31 Jahre
Campi-Azevedo et al., 2016 <sup>9</sup>	Brasilien (J)	Erwachsene	171	17DD	PRNT50	13 Jahren
Collaborative Group, 2019 <sup>137</sup>	Brasilien (J)	Erwachsene	323	17DD	PRNT50	> 10 Jahre
Collaborative Group, 2019 <sup>136</sup>	Brasilien (J)	Erwachsene	326	17DD	PRNT50	30 Jahre
De Verdere et al., 2018 <sup>138</sup>	Frankreich (N)	Erwachsene mit HIV	74	17D (Stamaril)	PRNT80	1 Jahr
Kerneis et al., 2013 <sup>139</sup>	Frankreich (N)	Erwachsene unter Kortikosteroiden	131	17D (Stamaril)	PRNT	3 Monate
Michel et al., 2015 <sup>140</sup>	Senegal, Franz. Guyana (J)	Kinder (<2 Jahre)	284	17D (verschiedene Impfstoffe)	PRNT90	2 Monate
Project RETRO-CI, 1997 <sup>141</sup>	Elfenbeinküste (J)	Kinder (<2 Jahre) mit HIV	75	17D (Amaril)	PRNT	> 5 Monate
Roukens et al., 2011 <sup>**103</sup>	Niederlande (N)	Erwachsene	58	17D (Stamaril)	PRNT80	10 Jahre
Valim et al., 2020 <sup>142</sup>	Brasilien (J)	Erwachsene mit AI	278	17DD	PRNT50	1 Monat
<b>Einzelarmstudien</b>						
Campi-Azevedo et al., 2019 <sup>143</sup>	Brasilien (J)	Kinder (<2 Jahre)	673	17DD	PRNT50	10 Jahre
Domingo et al., 2019 <sup>144</sup>	Ghana, Mali (J)	Kinder (<2 Jahre)	1023	17D (Stamaril), 17DD	microNT	6 Jahre
Idoko et al., 2020 <sup>145</sup>	Gambia, Mali (J)	Kinder (<2 Jahre)	481	17D (Stamaril), 17DD	microNT	6 Jahre
Jia et al., 2019 <sup>146</sup>	China (N)	Erwachsene	349	Basierend auf 17D (in China produziert)	PRNT50	11 Jahre
Kareko et al., 2018 <sup>147</sup>	USA (N)	Erwachsene	92	17D (YF-VAX)	PRNT90	14 Jahre
Veit et al., 2017 <sup>148</sup>	Schweiz (N)	Erwachsene mit HIV	247	17D (verschiedene Impfstoffe)	PRNT90	10 Jahre

**Tab. 1** | Merkmale der eingeschlossenen Studien

\* Die persönliche Kommunikation mit Dr. Avelino-Silva bestätigte, dass „die Studienpopulationen in diesen beiden Veröffentlichungen einige Überschneidungen aufweisen, aber nicht genau gleich waren“. Die Teilnehmenden an Avelino-Silva 2016<sup>134</sup> wurden zuvor geimpft und für eine GF-Auffrischimpfung überwiesen, während einige Teilnehmende an Avelino-Silva 2016<sup>133</sup> zuvor an Avelino-Silva 2016<sup>134</sup> teilgenommen hatten, einige jedoch zum ersten Mal geimpft wurden. Im systematischen Review wurden die Publikationen als zwei getrennte Studien behandelt. \*\* Aktualisierte Informationen sind in folgender Publikation einsehbar: Rosenstein et al.<sup>149</sup> RCT = randomisierte klinische Studien; non-RCT = nicht-randomisierte klinische Studien; J = Ja; N = Nein; ID = Immundefizienz; GK = gesunde Kontrollpersonen; PRNT = Plaque-Reduktions-Neutralisationstest; microNT = micro-Neutralisationstest; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; AI = Autoimmunerkrankung; NV = nicht vermerkt

nicht-endemischen Ländern zeigten eine gepoolte Seroprotektionsrate von 75 % (s. [Appendix 7](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 019–023, 025 und 027).

**> 10 Jahre bis 20 Jahre:** Der Schutz bis zu 20 Jahre nach Impfung wurde in 5 Studien bewertet. In 4 Studien (3 aus endemischen Gebieten, 1 aus einem nicht-endemischen Gebiet) betrug die gepoolte Seroprotektionsrate bei gesunden Erwachsenen 71%. Bei Kindern wurden keine Studien durchgeführt. Die einzige Studie an immundefizienten Personen in einem nicht-endemischen Land zeigte eine Seroprotektionsrate von 62 % (s. [Appendix 7](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 028–030, 034 und 036).

**> 20 Jahre:** Die einzige Studie für diesen Zeitraum wurde bei immundefizienten Erwachsenen in einem nicht-endemischen Setting durchgeführt und zeigte eine Seroprotektionsrate von 94 % (16 von 17 Personen), wenn vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie geimpft worden war (s. [Appendix 7](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 037, 039, 043 und 045).

In allen Zeitabschnitten wurden keine Unterschiede zwischen Personen aus Endemiegebieten und Personen aus Nicht-Endemiegebieten festgestellt.

### 7.2.3.3 Seroprotektion nach einer Auffrischimpfung

**Bis zu 3 Monate:** Die gepoolte Seroprotektionsrate in je 1 Studie aus einem endemischen und einem nicht-endemischen Gebiet betrug 98 % bei Erwachsenen. In 1 Studie mit Personen mit Immundefizienz aus einem nicht-endemischen Land lag die Seroprotektionsrate bei 100 %.

**> 3 Monate bis 5 Jahre:** Bei Zusammenfassung von je 1 Studie aus einem endemischen und nicht-endemischen Setting wurde eine gepoolte Seroprotektionsrate von 92 % ermittelt.

**> 5 bis 10 Jahre:** Drei Studien an Erwachsenen aus endemischen und nicht-endemischen Gebieten zeigten eine gepoolte Seroprotektionsrate von 88 % (s. [Appendix 8](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 046–048, 052, 054, 055–057, 064–066).

**> 10 bis 20 Jahre:** Zwei Studien an Erwachsenen, von denen 1 in einem Endemiegebiet durchgeführt wurde, berichteten über eine gepoolte Seroprotektionsrate von 86 % (s. [Appendix 8](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 073–075).

**> 20 Jahre:** Eine Studie an immundefizienten Personen aus einem Nicht-Endemieland unter Kortikosteroidtherapie zeigte eine Seroprotektionsrate von 88 % (s. [Appendix 8](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 088–090).

Bei Kindern erfüllte keine der Studien die Einschlusskriterien.

Auch nach 1 Auffrischimpfung konnten in keinem Zeitabschnitt Unterschiede zwischen Personen aus Endemiegebieten und Personen aus Nicht-Endemiegebieten festgestellt werden.

### 7.2.3.4 Seroprotektion nach zwei oder mehr Auffrischimpfungen

**> 3 Monate bis 5 Jahre:** Nach Analyse von 2 Studien aus endemischen Gebieten Brasiliens wurde eine gepoolte Seroprotektionsrate von 90 % berichtet. Die letzte Impfstoffdosis war mindestens 3 Monate und höchstens 5 Jahre zuvor verabreicht worden.

**> 10 Jahre bis 20 Jahre:** Eine Studie in einem nicht-endemischen Land mit PatientInnen unter Kortikosteroidtherapie zeigte eine Seroprotektionsrate von 100 %. Seit der letzten Impfstoffdosis waren mindestens 10 Jahre vergangen. Die Teilnehmenden erhielten ihre 1. GF-Impfung vor dem Einsetzen der Immunsuppression (s. [Appendix 9](#) und [Appendix 10](#), Forest Plots 100, 101, 124, 126, 133 und 135).

**> 20 Jahre:** In 1 Studie im nicht-endemischen Setting lag die Seroprotektionsrate bei PatientInnen unter Kortikosteroidtherapie bei 100 %. Es handelt sich um dieselbe Studie, die im letzten Zeitabschnitt (> 10 Jahre bis 20 Jahre) genannt war.

Die Studien nach  $\geq 2$  Auffrischimpfungen waren in den einzelnen Zeitabschnitten entweder in Endemie- oder in Nicht-Endemiegebieten durchgeführt worden, sodass hier keine Vergleichsmöglichkeit der Daten anhand des endemischen Settings besteht.



### 7.2.3.5 Subgruppenanalyse bei immundefizienten Personen

In bisherigen nationalen und internationalen Empfehlungen für eine GF-Auffrischimpfung werden nur einige Erkrankungen berücksichtigt, die mit einer Immundefizienz einhergehen, z. B. eine HIV-Infektion oder ein Zustand nach Stammzelltransplantation.<sup>21,150</sup> In den bei unserer Analyse eingeschlossenen Studien wurden verschiedene Entitäten von Immundefizienz untersucht, wie z. B. HIV-seropositive PatientInnen (Erwachsene und Kinder), EmpfängerInnen von Organtransplantationen und PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, s. Tabelle 2.

Bei **HIV-seropositiven Erwachsenen** wurden reduzierte Antikörperspiegel und ein schnellerer Rückgang der GF-Immunität innerhalb von 10 Jahren im Vergleich zu gesunden Kontrollen gesehen, insbesondere bei PatientInnen mit nicht unterdrückter HIV-RNA.<sup>138,148</sup> Eine Studie konnte keinen Abfall innerhalb des ersten Jahres bei HIV-positiven Erwachsenen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen;<sup>138</sup> der Beobachtungszeitraum endete nach 1 Jahr.

In unsere Analyse wurde nur 1 **Immundefizienz-Studie mit Kindern** eingeschlossen. HIV-positive Säuglinge von HIV-positiven Müttern hatten im Alter zwischen 7 und 14 Monaten 1 GF-Impfung zusammen mit einer Impfung gegen Masern bekommen. Die festgestellte Seropositivität von 17 % war hierbei die niedrigste von allen Studien mit HIV-positiven PatientInnen.<sup>141</sup>

Bei Personen mit **Autoimmunerkrankungen** lagen die Seroprotektionsraten 1 Monat nach der Grundimmunisierung zwischen 73 und 85 %, abhängig von der Grunderkrankung.<sup>142</sup>

Eine weitere Studie bei PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen untersuchte die Dauer der Immunität nach 1 oder mehreren Impfstoffdosen. Diejenigen mit 2 Impfstoffdosen (oder mehr) waren bis zu 33 Jahre nach der letzten Dosis seropositiv.<sup>135</sup> Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass die PatientInnen in dieser Studie ihre 1. Impfstoffdosis erhalten hatten, als noch keine Immundefizienz vorlag, und dass die Anzahl an Studienteil-

nehmenden gering war (n=17 nach 1 Impfstoffdosis, n=40 nach 2 Impfstoffdosen).

Auch wenn bei einigen Gruppen mit Immundefizienz initial eine akzeptable Immunantwort entwickelt wurde, war der Abfall der Antikörperwerte rascher als bei Immungesunden.

### 7.2.3.6 Subgruppenanalyse bei Personen > 60 Jahre

Zwei Studien berichteten über **Personen > 60 Jahre**.<sup>103,149</sup> Eine Gruppe von 28 gesunden Erwachsenen erhielt ihre 1. Impfstoffdosis im Alter zwischen 60 und 80 Jahren, 30 gesunde Erwachsene als Kontrollpersonen waren bei Erstgabe zwischen 18 und 28 Jahre alt.

Bei den älteren Personen konnte in der ersten Messung an Tag 10 bei 86 % eine Virämie festgestellt werden, 50 % hatten Antikörper gebildet. An Tag 10 hatten in der Kontrollgruppe 60 % eine Virämie, die Seroprotektionsrate lag bei 77 %. In der zweiten Messung am Tag 28 waren diese Unterschiede statistisch nicht mehr signifikant.<sup>103</sup> Die Studienteilnehmenden wurden 10 Jahre nachbeobachtet: Alle 22 Teilnehmenden, die am Ende des Beobachtungszeitraums kontaktiert werden konnten, behielten 10 Jahre nach der Grundimmunisierung einen protektiven Antikörperwert.<sup>149</sup>

### 7.2.3.7 Subgruppenanalyse bei kreuzreaktiven Antikörpern gegen andere Flaviviren

In 4 Studien wurden neben der GF-Impfung auch Impfungen gegen andere Flaviviren untersucht.<sup>116,121,126,128</sup> Um den Effekt der Immunogenität gegen GF untersuchen zu können, müssen Seropositivitätsraten gegen andere Flaviviren wie Dengue oder die Japanische Enzephalitis (JE) vorliegen. Dies war nur bei 1 der eingeschlossenen Studien der Fall, die anderen Studien untersuchten z. B. nach Impfung gegen GF und nachfolgender Impfung gegen Dengue vor allem die Auswirkungen auf die Dengue-Impfung<sup>116,126</sup> oder bei gleichzeitiger oder sequentieller Gabe von JE- und GF-Impfungen die Seroprotektion bezüglich der JE.<sup>128</sup>

Chan et al. wiesen bei vorhandenen kreuzreaktiven Antikörpern aus einer vorangegangenen Impfung gegen JE nach, dass nach der GF-Impfung eine verstärkte GF-Immunogenität besteht.<sup>121</sup> In dieser Stu-

Studie	Endemiegebiet J/N	Studien- teilnehmende	Alter	Proband- Innen	Bei Erst- impfung ID: J/N	Anzahl Impf- stoffdosen	Serologie nach GF- Impfung bis	Ergebnis bei ID-Gruppe und Limitationen
Avelino-Silva et al., 2016 <sup>33</sup>	N	Erwachsene mit HIV	30 – 47 Jahre	63	J (CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl > 350/ $\mu$ l)	8x1 und 4x2	1 Jahr	Niedrigere AK-Werte nach 1 Jahr, auch nach statistischer Adjustierung für Geschlecht, Alter und vorangegangener Impfung. Permanente Entzündungsaktivität scheint AK-Antwort negativ zu beeinflussen; 33 % der HIV-positiven PatientInnen hatten im Vorfeld eine GF-Impfung
Avelino-Silva et al., 2016 <sup>34</sup>	N	Erwachsene mit HIV	41 – 49 Jahre	92	30 (88 %) J (CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl > 600/ $\mu$ l)	1	11 Jahre	Niedrigere mittlere Werte neutralisierender AK (3,3 vs. 3,6 log <sub>10</sub> mlU/ml, p = 0,044). ART-behandelte Personen haben beeinträchtigte und/oder weniger dauerhafte Impfantwort, die mit niedrigerer CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> -Ratio assoziiert war (ggf. CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> -Ratio als Marker für funktionelle Immundefizienz); 12 % der HIV-positiven PatientInnen hatten vor Beginn der ID eine GF-Impfung
Burkhard et al., 2020 <sup>35</sup>	N	Erwachsene unter immun-suppressiver Therapie	Ca. 30 Jahre (Serologie ca. mit 70 Jahren)	75	N	30x1; 5x2; 3x3	31 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 40 Erwachsene unter immunsuppressiver Therapie aufgrund einer AI oder nach Organtransplantation</li> <li>▶ Niemand mit <math>\geq 2</math> Impfstoffdosen hatte negativen PRNT</li> <li>▶ 35 (88 %) seropositiv im Vergleich zu 31 (89 %) gesunden Kontrollpersonen nach Median von 21 Jahren nach GF-Impfung. Die Dauer der rheumatischen Erkrankung war einziger Risikofaktor für niedrigere neutralisierende AK</li> <li>▶ 80 % der ID-PatientInnen wurden vor Beginn der ID geimpft; 17,5 % unvollständige Angaben</li> </ul>
De Verdere et al., 2018 <sup>38</sup>	N	Erwachsene mit HIV	18 – 50 Jahre	71	J (CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl > 350/ $\mu$ l)	1	1 Jahr	HIV +: Virämie bei 82 %; AK von Tag 28 – 1 Jahr: 100 %; T-Zellantwort (Tag 91): 20 % HIV -: Virämie: 77 %; AK von Tag 28 – 1 Jahr: 100 %; T-Zellantwort (Tag 91): 54 %
Kerneis et al., 2013 <sup>39</sup>	N	Erwachsene unter Kortison-therapie	55 Jahre (45 – 60 Jahre)	131	J	57x1 und 45x2	3 Monate	Nur 20 Teilnehmende bei Immunogenitätsanalyse: 65 (55 – 118) Tage nach GF-Impfung alle pos. PRNT $\geq 1$ : 10. 11/20 waren bereits vor > 10 Jahren gegen GF geimpft worden und hatten jetzt eine Auffrischimpfung erhalten
Project RETRO-CI, 1997 <sup>41</sup>	J	Kinder mit HIV	Impfung mit 10 Mon. (7 – 14 Mon.)	75	ID-Statuserhebung mit 15 Monaten	1	> 5 Monate	HIV +: 3/18 (17 %) pos. AK-Antwort HIV -: 42/57 (74 %) pos. AK-Antwort Interpretation limitiert, da auch gesunde Kinder rel. niedrige Serokonversion hatten
Valim et al., 2020 <sup>42</sup>	J	Erwachsene mit AI	51 Jahre	278	J	1	1 Monat	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA (n = 79), SpA (n = 59), SSC (n = 8), SLE (n = 27), SS (n = 54)</li> <li>▶ Seropositivitätsraten (PRNT <math>\geq 1</math>: 50) niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen (78 vs. 96 %, p = 0,01). Vergleichende Untergruppen-Analyse zeigt ähnliche Ergebnisse für RA, SSC und SS, aber niedrigere Seropositivitätsraten bei SpA (73 %, p = 0,02) und SLE (73 %, p = 0,03) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen</li> </ul>
Veit et al., 2017 <sup>48</sup>	N	Erwachsene mit HIV	19 – 67 Jahre	247	NV (83 % mediane CD4 <sup>+</sup> -T-Zellzahl von 536/ $\mu$ l)	27x2, 2x3, s. Ergebnis	10 Jahre	46 % pos. PRNT vor der 1. Impfstoffdosis (59 % der Teilnehmenden aus Endemie-ländern); auch wenn 82 % der Teilnehmenden nach 10 Jahren noch einen pos. PRNT haben, bleibt Studie kaum auswertbar (vermuteter Kontakt mit GF-Antigen im Vorfeld)

**Tab. 2** | Übersicht der Immundefizienz-Studien

ID = Immundefizienz; GF = Gelbfieber; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; CD = Cluster of differentiation; AK = Antikörper; ART = antiretrovirale Therapie; AI = Autoimmunerkrankung; J = Ja; N = Nein; PRNT = Plaque-Reduktions-Neutralisationstest; RA = rheumatoide Arthritis; SSC = systemische Sklerose; SLE = systemische Sklerose; SS = Sjögren's Syndrom; NV = nicht vermerkt

die verstärkten kreuzreaktive Antikörper die Interaktionen der Immunzellen, verlängerten die Virämie und provozierten stärkere entzündungsfördernde Reaktionen.

### 7.2.3.8 Subgruppenanalyse bei Koadministration mit anderen Impfstoffen

In 5 Studien wurde die Koadministration mit anderen Impfstoffen untersucht, die nicht gegen Flaviviren gerichtet waren.<sup>118,122,123,132,140</sup> Die GF-Impfung wurde zeitgleich oder zeitversetzt mit Impfungen gegen Malaria, Masern, Röteln, Hepatitis B oder Poliomyelitis (Totimpfstoff) appliziert oder zusammen mit Immunglobulin verabreicht. Details zu den Studien finden sich in Tabelle 3. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Seroprotektion gegen GF in den genannten Studien weder durch die Koadministration noch durch die zeitversetzte Gabe eines anderen Impfstoffs oder Immunglobulins wesentlich beeinträchtigt wurde.

### 7.2.3.9 Subgruppenanalyse bei Administration fraktionierter Impfstoffdosen

In 3 der eingeschlossenen Studien (alle RCT) wurde untersucht, inwieweit fraktionierte Impfstoffdosen mit verschiedenen Mengen IE an Impfantigen zu einer adäquaten Impfantwort führen.<sup>120,124,131</sup> Campi-Azevedo et al. untersuchten 6 verschiedene Antigen-dosierungen eines 17DD-GF-Impfstoffs von 31 IE bis 27.467 IE (Standard-Dosis 27.476 IE) und kamen zu dem Schluss, dass auch mit 587 IE eine ähnlich gute Impfantwort im Hinblick auf neutralisierende Antikörper ausgelöst werden kann, aber dass erst ab einer Dosis von 3.013 IE aufwärts auch hinsichtlich der Virämie- und der Interleukin-Produktionskinetik ähnliche Ergebnisse wie nach Verabreichung der Standard-Dosis zu messen sind.<sup>120</sup> In der Studie von Roukens et al. wurde die Standard-Dosis eines 17D-Impfstoffs (Stamaril) gegen 1/5 der Standard-Antigenmenge verglichen: Von 2 Wochen bis 1 Jahr nach der Impfung war bei beiden Gruppen der WHO-Standard der Seroprotektion erreicht.<sup>131</sup> In einer 2021 von Juan-Giner et al. publizierten, in Uganda und Kenia durchgeführten Studie, wurde 1/5 der von der WHO-empfohlenen Standard-Dosis verabreicht.<sup>124</sup> Es kamen 4 von der WHO präqualifizierte Impfstoffe aus verschiedenen Produktionen mit verschiedenen Standard-Dosierungen zum Einsatz (17D-204, 17D-213, 17DD). Fraktionierte Dosen aller

GF-Impfstoffe waren der jeweiligen Standard-Dosis 28 Tage nach der Verabreichung nicht unterlegen.

## 7.3 Sicherheit der Auffrischimpfung

Die Vakzine gegen GF gilt als einer der sichersten Impfstoffe der Welt.<sup>151,152</sup> Dies schließt Erst- und Auffrischimpfungen ein. Wichtig ist allerdings vor jeder Anwendung die Beachtung der Gegenanzeigen, s. Kapitel 7.1.

Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen gleichen denen anderer Impfstoffe (z. B. Kopfschmerz, Myalgie, Schmerzen/Empfindlichkeit an der Injektionsstelle, Erbrechen, Fieber). Schwere allergische Reaktionen bzw. anaphylaktische Reaktionen liegen im Häufigkeitsbereich anderer Impfstoffe (ca. 1–10 Fälle auf 1 Million Impfstoffdosen<sup>22,75,153</sup>). Zwei sehr seltene schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die fast ausschließlich bei der Erstimpfung auftreten, sind die **GF-vakzineassoziierte neurotrope Erkrankung** (*yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, YEL-AND*)<sup>154</sup> und die **GF-vakzineassoziierte viszerotrope Erkrankung** (*yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease, YEL-AVD*).<sup>155</sup> Diese beiden Erkrankungsbilder wurden erst 2001 in ihrer heutigen Form definiert, auch wenn bei Säuglingen schon in den 50er-Jahren Fälle von unerwünschten neurologischen GF-Impfstoffnebenwirkungen aufgetreten waren – zu einer Zeit, in der es noch nicht die untere Altersbeschränkung für die GF-Impfung gab.<sup>156</sup> Während bei Säuglingen fast nur die YEL-AND auftritt, gilt ein höheres Lebensalter (> 60 Jahre) als Risikofaktor für das Auftreten sowohl einer YEL-AND als auch einer YEL-AVD.<sup>43,91,98,155,157–159</sup>

Die **Melderate für YEL-AND** wird in England und den USA mit 0,4–5,9 pro 100.000 Impfstoffdosen angegeben.<sup>5,22,158</sup> Altersadjustierte Schätzungen zeigen für Personen  $\geq 60$ –69 Jahre eine Rate von 1,6 pro 100.000 Impfstoffdosen und für Personen  $\geq 70$  Jahre von 1,1 pro 100.000 Impfstoffdosen.<sup>159</sup> Klinisch manifestiert sich die YEL-AND z. B. in Form einer (Meningo-)Enzephalitis, seltener als akute disseminierte Enzephalomyelitis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Ataxie oder Optikusneuritis. In den meisten Fällen bleiben keine Residuen zurück.<sup>5</sup> Nur in sehr seltenen Einzelfällen kann

Studie	Koadministration mit	Studienteilnehmende (n)	Studienaufbau	Ergebnis
Asante et al., 2020 <sup>118</sup>	Malaria, Masern, Röteln	Kinder (709)	1. Arm (9 Mon.): 3. Ma-Impfstoffdosis + GF + MR 2. Arm (9 Mon.): 3. Ma-Impfstoffdosis → 10,5 Mon. GF + MR 3. Arm (9 Mon.): GF + MR → 10,5 Mon., 11,5 Mon., 12,5 Mon.: jeweils 1 Ma-Impfstoffdosis 1 Monat nach letzter Impfstoffdosis: Serologie aller Impfantikörper	Höhe der GF-Impfantikörper unabhängig vom Studienarm
Coursaget et al., 1995 <sup>122</sup>	Hepatitis B, Polio	Kinder (220)	1. Arm (2/3 der Kinder): 2,4 Mon: Hep B + DTP-Polio, 9 Mon.: 3. Hep B + Masern + GF 2. Arm (1/3 der Kinder): 2,4 Mon: Hep B + DTP-Polio, 9 Mon.; Masern + GF; 10 Mon.: 3. Hep B 1 Monat nach letzter Impfstoffdosis: GF-Serologie	Höhe der GF-Impfantikörper unabhängig vom Studienarm
Edupuganti et al., 2012 <sup>123</sup>	Immunglobuline	Erwachsene (40)	1. Arm: GF-Impfstoff und Ig 2. Arm: GF-Impfstoff und Placebo Tag 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 30, 91: Messung von Virämie, Antikörperstatus und T-Zellantwort	Virämie, Serologie der GF-Impfantikörper, CD8 <sup>+</sup> - und CD4 <sup>+</sup> -T-Zellantworten und der Zytokinantwort unabhängig vom Studienarm
Stefano et al., 1999 <sup>132</sup>	Masern	Kinder (294)	1. Arm: M, nach 1–6 Tagen GF 2. Arm: M, nach 7–13 Tagen GF 3. Arm: M, nach 14–21 Tagen GF 4. Arm: M, nach 22–27 Tagen GF 5. Arm: M, nach ≥28 Tagen GF (Kontrollarm) Jeweils 6 Wochen nach der GF-Impfung Serologie	Kürzliche Impfung gegen Masern ohne Beeinträchtigung der GF-Impfantwort
Michel et al., 2015 <sup>140</sup>	Masern	Kinder (284)	1. Arm: M, nach 7–28 Tagen GF 2. Arm: M und GF am gleichen Tag (Kontrollarm) Serologie zwischen 28 und 60 Tagen nach GF-Impfung	1. Arm: 90,7% neutralisierende Antikörper gegen GF 2. Arm: 92,9% neutralisierende Antikörper gegen GF

Tab. 3 | Übersicht über Koadministrations-Studien

Ma = Malaria; GF = Gelbfieber; M = Masern; R = Röteln; Ig = Immunglobulin

eine YEL-AND auch nach einer Auffrischimpfung auftreten.<sup>102,160</sup>

So wurden z. B. 2 Fälle einer **YEL-AND** nach Auffrischimpfung in Brasilien als wahrscheinlich impfstoffassoziiert klassifiziert.<sup>161</sup> Im Berichtszeitraum 2009–2012 waren im endemischen Setting 30.745.743 Dosen verimpft worden. Im ersten Fall einer YEL-AND war bei einer 62-jährigen Frau zu einem unbekanntem Zeitpunkt nach der Impfung ein Guillain-Barré-Syndrom diagnostiziert worden. Im zweiten Fall wurde ein 20-jähriger Mann 14 Tage nach der (2.) Impfstoffdosis mit einer akuten disseminierenden Enzephalomyelitis symptomatisch.

Cottin et al. hatten in einer 17 Jahre umfassenden Übersichtsarbeit von 1 Verdachtsfall einer YEL-AND nach einer Auffrischimpfung berichtet.<sup>152</sup> Im Berichtszeitraum 1993–2010 waren in einem gemischten nicht-endemischen/endemischen Setting 276.000.000 Impfstoffdosen verabreicht worden. Bei einer 45-jährigen Frau waren 13 Tage nach einer

GF-Auffrischimpfung klinische Merkmale als mögliches „Multiple-Sklerose-Syndrom“ bezeichnet worden. Auch hier waren keine GF-spezifischen Tests durchgeführt worden. Nach Kortikosteroidgabe waren die Symptome rückläufig.

Die **Melderate für YEL-AVD** wird in England und den USA mit 0,2–0,5 pro 100.000 Impfstoffdosen angegeben und ist damit deutlich seltener als die YEL-AND.<sup>5,22,158</sup> Ab einem Alter von 60 Jahren werden folgende Anstiege der YEL-AVD-Rate altersadjustiert geschätzt: ≥60–69 Jahre: 1,1 pro 100.000; ≥70 Jahre: 3,2 pro 100.000.<sup>159</sup> Die YEL-AVD kann klinisch einer GF-Erkrankung entsprechen und mit einer Letalität von bis zu 63% einhergehen.<sup>3</sup> In der oben erwähnten Übersichtsarbeit von Cottin et al. wurde auch 1 Verdachtsfall einer YEL-AVD 2 Tage nach einer GF-Auffrischimpfung berichtet: Ein 55-jähriger Mann stellte sich mit Polyarthralgie und Leberzytolyse ärztlich vor. GF-spezifische Tests wurden nicht durchgeführt. Er soll sich von seiner Krankheit erholt haben.<sup>152</sup>

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass **schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach GF-Auffrischimpfungen nur in äußerst seltenen Einzelfällen auftreten.**

## 8. Risiko-Nutzen-Bewertung der GF-Auffrischimpfung mit Stamaril

Bei der Entscheidungsfindung über eine GF-Auffrischimpfung bei Reisenden müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden:

- ▶ die mögliche GFV-Exposition mit dem Risiko einer GF-Erkrankung
- ▶ der Zeitpunkt der 1. GF-Impfung
- ▶ das Vorhandensein oder Fehlen von Gegenanzeigen für eine Impfung
- ▶ die Möglichkeit schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach einer erneuten GF-Impfung und
- ▶ ethische Aspekte wie die Verteilungsgerechtigkeit hinsichtlich eines möglicherweise reduzierten Impfstoffangebots in endemischen Ländern

### 8.1 Risiko-Nutzen-Bewertung für Erwachsene und Kinder

Die Ergebnisse des systematischen Reviews und der Meta-Analyse zeigen, dass der GF-Impfstoff nach der erstmaligen Immunisierung zu hohen Schutzraten führt. Zwischen 5 und 10 Jahre nach der Verabreichung 1 Impfstoffdosis wurden reduzierte Seroprotektionsraten bei **gesunden Erwachsenen** beobachtet. Bei **Kindern** trat eine signifikante Abnahme des Schutzes im Zeitraum von 3 Monaten bis 5 Jahren nach Gabe der GF-Impfung auf. Es gibt nur wenige Daten zur Persistenz der humoralen Immunität über 10 Jahre nach 1 einzigen GF-Impfstoffdosis. Über den Zeitraum von 20 Jahren hinaus wurden keine Studien bei gesunden Erwachsenen für die Analyse identifiziert.

**Aufgrund eines nur minimalen Risikos einer schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung nach einer GF-Auffrischimpfung und fehlender Daten, die einen Schutz über 10 Jahre hinaus bestätigen, fällt nach Auffassung der STIKO die Risiko-Nutzen-Bewertung positiv für eine Auffrischimpfung bei Kindern und Erwachsenen aus. Diese Einschätzung schließt auch Personen >60 Jahre ein.**

### 8.2 Risiko-Nutzen-Bewertung für Schwangere

Im durchgeführten systematischen Review wurden keine Studien mit Schwangeren identifiziert. Für Frauen, die ihre 1. Impfstoffdosis während einer Schwangerschaft erhalten haben – entweder in Unkenntnis der Schwangerschaft oder aufgrund einer bewussten Risiko-Nutzen-Abwägung – besteht bereits die Empfehlung einer Auffrischimpfung vor erneuter Exposition.<sup>96</sup> Diese Empfehlung kann in Analogie zu den Ergebnissen bei gesunden Erwachsenen aufrechterhalten werden. Bislang war in den Empfehlungen offen, ob ein Mindestabstand zur Erstimpfung eingehalten werden soll. Die STIKO empfiehlt Frauen, die ihre 1. Impfstoffdosis in einer Schwangerschaft erhalten haben, aufgrund einer erwartbar abgeschwächten Immunreaktion in der Schwangerschaft vor erneuter oder bei fortgesetzter Exposition eine weitere Impfstoffdosis, unabhängig vom Abstand zur Erstimpfung.

### 8.3 Risiko-Nutzen-Bewertung für Personen mit Immundefizienz

Für Personen mit Immundefizienz liegen nur für wenige mit einer Immundefizienz assoziierten Erkrankungen Daten vor. Auch für die in der Analyse erfassten Erkrankungen gibt es nur in begrenztem Umfang Studienergebnisse, sodass allgemeingültige Schlussfolgerungen erschwert sind. Unsere Subgruppenanalyse legt jedoch nahe, dass das Nachlassen der Immunität vermutlich alle Erkrankungen betrifft, die mit einer Immundefizienz vergesellschaftet sind. In den meisten Studien war das Abnehmen der Seroprotektion bei Personen mit Immundefizienz deutlich stärker ausgeprägt als bei gesunden Erwachsenen. **Bestehende Empfehlungen zu einer Auffrischimpfung bei HIV-PatientInnen können auf dieser Grundlage auf alle Gruppen mit Immundefizienz übertragen werden. Vor einer GF-Impfung von Personen mit Immundefizienz sind die Gegenanzeigen besonders kritisch zu prüfen.** Wenn keine Impfung möglich ist, sollte von der Reise abgeraten werden, da die Alternative eines Totimpfstoffes in Deutschland nicht besteht.

### 8.4 Risiko-Nutzen-Bewertung für Laborpersonal

Die für reisende Erwachsene, Schwangere und Personen mit Immundefizienz ausgeführten Empfehlungen treffen in gleichem Maße auf Laborpersonal zu. Die Exposition stellt in diesem Fall nicht die Rei-

se, sondern die Arbeit mit vermehrungsfähigen GFV-Wildtypstämmen dar.

Um eine umfassende, sinnvolle Risiko-Nutzen-Bewertung von GF-Auffrischimpfungen vornehmen zu können, muss die Datenlage zu Impfdurchbrüchen, eine mögliche Kreuzprotektion durch Antikörper anderer Flaviviren und die Immunogenität bei Koadministration eingeordnet werden. Da diese Aspekte alle vorgenannten Gruppen betreffen, werden sie hier im Anschluss an die einzelnen Risiko-Nutzen-Bewertungen besprochen.

### 8.5 Datenlage zu Impfdurchbrüchen

Das Risiko einer reiseassoziierten GFV-Erkrankung für Personen, die 1 Impfstoffdosis erhalten haben, lässt sich aufgrund der in „5.1 Epidemiologie in Endemieländern“ beschriebenen lückenhaften Surveillance und teilweise insuffizienten Laborkapazitäten bereits für die einheimische Bevölkerung in den Endemiegebieten nicht quantifizieren. Für Reisende kann aufgrund ungleich niedrigerer Fallzahlen ein potenzielles Risiko nicht eingeschätzt werden.

Die WHO hatte die Aufhebung von Auffrischimpfungen gegen GF u. a. damit begründet, dass keine Impfdurchbrüche nachgewiesen wurden. Diese Begründung muss kritisch hinterfragt werden, da Post-Marketing-Studien zu Impfversagen fehlen<sup>53</sup> und ein Impfversagen nur unter bestimmten Voraussetzungen festgestellt werden kann: Die geimpfte Person muss gegenüber dem GFV exponiert sein, wie es bei Ausbrüchen der Fall sein kann, symptomatisch erkranken und es muss eine zuverlässige Labordiagnostik zur Verfügung stehen. Wie oben ausgeführt, wurden bei entsprechenden Bedingungen wie z. B. bei Ausbrüchen in Südamerika und adäquater Labordiagnostik Fälle von Impfversagen bestätigt.<sup>52</sup> **Eine Unterschätzung von Impfdurchbrüchen kann aus unzureichender lokaler Überwachung, Fallerkennung und Meldung resultieren, insbesondere in endemischen Ländern in Afrika, wo 90 % aller GF-Fälle auftreten.<sup>7</sup> Fehlende Nachweise von Impfdurchbrüchen bei Reisenden können sich möglicherweise dadurch ergeben, dass immer noch viele Reisende aufgrund der bis 2016 geltenden Empfehlung für Auffrischimpfungen 1 GF-**

Impfstoffdosis in den letzten 10 Jahren erhalten haben. Außerdem haben vermutlich noch viele derzeit Reisende bereits mehr als 1 GF-Impfstoffdosis erhalten. Ein Risiko für Impfdurchbrüche kann nicht ausgeschlossen werden. **Die Datenlage zu Impfdurchbrüchen lässt daher nicht den Schluss zu, dass Auffrischimpfungen entbehrlich sind.**

### 8.6 Kreuzprotektion durch Antikörper gegen andere Flaviviren

Die WHO hat in ihrem Positionspapier 2013 festgehalten, dass eine vorangegangene Infektion mit einem anderen Flavivirus, v. a. mit dem Dengue-Virus, die Ausprägung und die Schwere der Erkrankung zu modulieren scheint.<sup>7</sup> Eine ähnliche Beobachtung war in Zusammenhang mit der Impfung gegen JE-Viren und einer Impfung gegen *tick-borne encephalitis virus* (TBEV) gemacht worden: Vorbestehende und insbesondere zeitnah zur JE-Impfung entstandene anti-TBEV-Antikörper können die Immunantwort auf die Impfung gegen JE offenbar verstärken, bzw. der Schutz gegen JE scheint länger anzuhalten.<sup>162</sup> Auch wenn in früheren Studien eine Kreuzprotektivität zwischen einzelnen Flaviviren festgestellt werden konnte,<sup>163,164</sup> lässt sich nicht immer sicher festlegen, ob die Antikörper nur kreuzreaktiv oder tatsächlich kreuzprotektiv sind. In Studien mit vorbestehenden Antikörpern gegen Dengue könnte die Seroprotektion gegen GF überschätzt werden, insbesondere in endemischen Settings mit hoher Rate an Dengue-Seropositivität der Studienteilnehmenden wie z. B. in GF-endemischen Regionen von Südamerika. Eine vorbestehende Impfung gegen andere Flaviviren kann, muss aber nicht den Schutz vor GFV positiv beeinflussen. **Eine GF-Auffrischimpfung wird also auch bei Personen mit Antikörpernachweis gegen andere Flaviviren empfohlen.**

### 8.7 Immunogenität bei Koadministration

In den in unsere Analyse eingeschlossenen Studien konnte kein Einfluss auf die Immunogenität der GF-Impfung bei einer Koadministration mit anderen Impfstoffen festgestellt werden. Dies deckt sich mit den bisher untersuchten Totimpfstoffen in einem Bericht der strategisch beratenden ExpertInnengruppe der WHO (WHO's Strategic Advisory Group of Experts, SAGE) von 2013.<sup>165</sup> Allerdings gibt es Studien, die die Einschlusskriterien unseres sys-

tematischen Review nicht erfüllten und abweichende Beobachtungen gemacht hatten: In einer brasilianischen Studie waren bei gleichzeitiger Verabreichung der Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln niedrigere Werte neutralisierender Antikörper für GF, Röteln und Mumps festgestellt worden.<sup>90</sup> In einer retrospektiven französischen Studie war bei 4 Kindern kein protektiver Antikörperwert erreicht worden, wenn die GF-Impfung zeitgleich mit der Masern-Impfung erfolgt war; an der Studie hatten insgesamt 131 Kinder teilgenommen.<sup>166</sup> **SAGE kam in einer Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz zu dem Schluss, dass eine Koadministration trotz eventuell eingeschränkter einzelner Antikörperantworten verantwortet werden kann**, da damit ein frühestmöglicher Schutz erreicht wird, Ressourcen effizient genutzt werden und verhindert wird, dass Kinder möglicherweise für fehlende Impfstoffdosen nicht mehr erscheinen.<sup>44</sup> **Falls bei der GF-Impfung zeitgleich andere Impfstoffe verabreicht wurden, ändert dies nicht die Empfehlung zu Auffrischimpfungen.**

### 8.8 Ausblick für die Verwendung fraktionierter Impfstoffdosen

Die WHO hat 2016 für den Fall einer Impfstoffknappheit im Rahmen eines Ausbruchs Empfehlungen für die Verwendung fraktionierter Impfstoffdosen veröffentlicht, wonach die minimal verabreichte Dosis vorzugsweise 3.000 IE/Dosis, jedoch nicht weniger als 1.000 IE/Dosis enthalten und das Mindestvolumen nicht weniger als 0,1 ml betragen sollte.<sup>167</sup> Diese Empfehlung ist aktuell auf Notfallsituationen im Rahmen eines GF-Ausbruchs und dadurch bedingte Impfstoffknappheit beschränkt. Auch wenn die ersten Ergebnisse nach Anwendung fraktionierter Impfstoffdosen ermutigend sind,<sup>168</sup> werden vor einer Routine-Anwendung weitere Studien zeigen müssen, z. B. wie langanhaltend der Schutz ist.

## 9. Zusammenfassung und abschließende Bewertung

Während als gesichert gilt, dass eine Infektion mit dem Wildvirus eine lebenslange Immunität hinterlässt, weiß man wenig über die Rolle der zellulären Immunität, die sich nach einer GF-Impfung aufbaut.<sup>7</sup> Zum heutigen Zeitpunkt sind die Seroprotek-

tionsraten in den genannten Studien das beste und weltweit akzeptierte Schutzkorrelat.<sup>31–33</sup> Die in unseren systematischen Review eingeschlossenen Studien untersuchten die durch eine Impfung hervorgerufenen neutralisierenden Antikörper zu verschiedenen Messzeitpunkten. **Die Auswertung lässt nicht auf eine lebenslange Immunität nach nur 1 Impfstoffdosis schließen.**<sup>14</sup>

In die Analyse flossen 36 Studien aus 20 Ländern mit über 17.000 Teilnehmenden im Alter von 6 Monaten bis 85 Jahren ein. Unterschiede zwischen endemischen und nicht-endemischen Populationen konnten wir nicht feststellen. Bei gesunden Erwachsenen und Kindern lagen die gepoolten Seroprotektionsraten nach 1 einzelnen Impfstoffdosis nach 3 Monaten bei nahezu 100 %, was für eine gutes primäres Impfansprechen spricht. Bei Erwachsenen blieben die Raten über den Zeitraum 5 bis 10 Jahre lang hoch. Bei Kindern, die vor dem 2. Lebensjahr geimpft worden waren, sank die gepoolte Seroprotektionsrate bereits innerhalb von 5 Jahren nach der Grundimmunisierung auf 52 %. Es gibt nur wenige Daten zur Persistenz der humoralen Immunität über 10 Jahre nach 1 einzelnen GF-Impfstoffdosis. Über 20 Jahre hinaus wurden keine Studien bei gesunden Personen veröffentlicht.

Bei immundefizienten Personen nahmen bei allen untersuchten Erkrankungen nach relativ gutem primärem Impfansprechen die gepoolten Seroprotektionsraten in allen beobachteten Zeitintervallen deutlich ab (auf 75 % im Zeitraum 5 bis 10 Jahre nach der Grundimmunisierung). Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass nicht in allen Gruppen bei allen Zeitintervallen eine repräsentativ hohe Zahl an Studienteilnehmenden vorhanden war, sodass vor allem in der Gruppe der immundefizienten Personen die Daten mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Zur Seroprotektion von **Auffrischungsimpfungen** liegen nur sehr wenige Daten vor. Für die Zeitspanne über 20 Jahre, entweder nach 1 einzelnen GF-Impfstoffdosis oder nach Auffrischimpfungen, stammen die einzigen verfügbaren Daten aus einer Studie mit immundefizienten Personen, die keine allgemeingültigen Schlüsse zulassen.

## PRO und CONTRA GF-Auffrischimpfung

### PRO

- ▶ Verhinderung einer potenziell tödlichen, nicht kausal behandelbaren Erkrankung
- ▶ keine gesicherte Evidenz für den Schutz jenseits der 10 Jahre
- ▶ unser aktueller systematischer Review zeigt ein signifikantes Nachlassen der Seroprotektion bei gesunden Erwachsenen und Kindern
- ▶ Risiko eines schwereren Verlaufs im höheren Lebensalter
- ▶ gutes Immunogenitätsprofil von Stamaril
- ▶ gute Impfstoffverfügbarkeit
- ▶ zur Verfügung stehende Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe vor Mückenstichen können keinen sicheren Schutz garantieren
- ▶ erhöhtes Erkrankungsrisiko durch längere Exposition bei Langzeitaufenthalten
- ▶ kumulativ erhöhtes Risiko bei mehrfachen Reisen in Endemiegebiete (z. B. Besuch von FreundInnen und Verwandten)
- ▶ Möglichkeit schwerer Erkrankungen auch im Rahmen von Kurzzeitreisen
- ▶ Möglichkeit des sporadischen Auftretens der Erkrankung
- ▶ vor Reiseantritt Unklarheit bzgl. der genauen Reiseroute/Dauer des Aufenthalts
- ▶ gutes Sicherheitsprofil des Impfstoffs Stamaril, v. a. auch bei Auffrischimpfungen
- ▶ keine gesicherte Kreuzprotektion durch Antikörper anderer Flaviviren
- ▶ Koadministration von Stamaril mit den meisten anderen Impfstoffen hat keinen negativen Einfluss auf die Immunogenität
- ▶ Verhinderung einer lokalen und internationalen Virusverbreitung

### CONTRA

- ▶ geringes Risiko für eine Infektion/einen schweren Krankheitsverlauf bei jedoch unzureichender Datenlage für eine konkrete Schätzung
- ▶ mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- ▶ Kosten der Auffrischimpfung
- ▶ Verständnis- sowie ggf. Akzeptanzprobleme bei zu impfenden Personen durch die notwendige Unterscheidung zwischen formal lebenslanger Gültigkeit einer Impfstoffdosis gemäß WHO

und individuellem Schutz durch 2 Impfstoffdosen

- ▶ Aspekte der internationalen Gerechtigkeit bei knapper Impfstoffverfügbarkeit (Impfstoffknappheit in endemischen Ländern steht vermutlich nicht in einem direkten Zusammenhang mit einer Empfehlung zu Auffrischimpfungen in Deutschland)

### Praktischer Hinweis

Bei der 1. GF-Impfung wird mit der Eintragung im internationalen Impfausweis die grundsätzlich lebenslange Gültigkeit der GF-Impfung eingestempelt („*life of person vaccinated*“). Dies bezieht sich auf die regulatorische Seite der IHR und ist so zu verstehen, dass keine Grenzkontrolle den Zutritt verwehren kann, sofern die Gabe 1 Impfstoffdosis (mindestens 10 Tage zuvor) nachgewiesen werden kann. Bei der Auffrischimpfung geht es um den Individualschutz der/s Reisenden. Jede/r Reisende sollte ausführlich beraten werden hinsichtlich des Risikos für eine GF-Infektion, einen möglicherweise schweren Verlauf der GF-Erkrankung und über Immunogenität und Sicherheit der GF-(Auffrisch-) Impfung.

**Für den Individualschutz empfiehlt die STIKO die Auffrischimpfung(en) für die genannten Gruppen wie oben ausgeführt.** Es ist denkbar, dass jemand im Laufe seines Lebens immundefizient wird. Dann ist zwar regulatorisch eine z. B. vor Beginn der Immundefizienz verabreichte Impfstoffdosis für eine Reise ausreichend, immunologisch besteht aber vermutlich kein ausreichender Schutz mehr. Bei jeder Impfberatung sollte darüber aufgeklärt werden, dass vor erneuter Exposition eine weitere Reiseimpfberatung sinnvoll ist, um zu klären, ob eine Empfehlung für eine Auffrischimpfung besteht.

Für die bessere Übersicht innerhalb des internationalen Impfausweises sollten alle GF-Impfungen möglichst auf der ersten Seite eingetragen werden.



## Literatur

- 1 WHO. International Travel and Health – Country List – 12 May 2021. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/travel-advice/ith2021\\_countrylist.pdf?sfvrsn=89c-c8663\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/travel-advice/ith2021_countrylist.pdf?sfvrsn=89c-c8663_3&download=true). [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 2 Hamer DH, Angelo K, Caumes E, van Genderen PJJ, Florescu SA, Popescu CP, et al. Fatal Yellow Fever in Travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(11):340-1.
- 3 Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2015;64:160-73.
- 4 Ho YL, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med.* 2019;26(5).
- 5 Gianhecchi E, Cianchi V, Torelli A, Montomoli E. Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines (Basel).* 2022;10(3).
- 6 Vasconcelos PF. Single shot of 17D vaccine may not confer life-long protection against yellow fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(2):135-7.
- 7 WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper – June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(27):269-83.
- 8 Amanna IJ, Slifka MK. Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(12):1519-33.
- 9 Campi-Azevedo AC, Costa-Pereira C, Antonelli LR, Fonseca CT, Teixeira-Carvalho A, Villela-Rezende G, et al. Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(2):491-502.
- 10 Plotkin SA. Ten yearly yellow fever booster vaccinations may still be justified. *J Travel Med.* 2018;25(1).
- 11 Staples JE, Barrett ADT, Wilder-Smith A, Hombach J. Review of data and knowledge gaps regarding yellow fever vaccine-induced immunity and duration of protection. *npj Vaccines.* 2020;5(1):54.
- 12 Patel D, Simons H. Yellow fever vaccination: is one dose always enough? *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5):266-73.
- 13 Grobusch MP, Goorhuis A, Wieten RW, Verberk JDM, Jonker EFF, van Genderen PJJ, et al. Yellow fever revaccination guidelines change – a decision too feverish? *Clinical Microbiology and Infection.* 2013;19(10):885-6.
- 14 Kling K, Domingo C, Bogdan C et al. Duration of Protection After Vaccination Against Yellow Fever – Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, 2022; ciac580. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac580>.
- 15 Staples JE, Monath TP. Yellow Fever: 100 Years of Discovery. *JAMA.* 2008;300(8):960-2.
- 16 Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. *Clin Lab Med.* 2010;30(1):237-60.
- 17 Barrett AD. Yellow fever vaccines. *Biologicals.* 1997;25(1):17-25.
- 18 Davis EH, Wang B, White M, Huang YS, Sarathy VV, Wang T, et al. Impact of yellow fever virus envelope protein on wild-type and vaccine epitopes and tissue tropism. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):39.
- 19 WHO. Chapter 6 – Vaccine-preventable diseases and vaccines (2019 update). Wilder-Smith DGPADA, editor: WHO; 2020. 274 p.
- 20 Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol.* 2007;52:209-29.
- 21 Mark D. Gershman ES. Yellow fever, Chapter 4. *Travel-Related Infectious Diseases: CDC; 2020.*
- 22 Commission on Human Medicines. Report of the Commission on Human Medicine's Expert Working Group on benefit-risk and risk minimisation measures of the yellow fever vaccine 2019 [25]. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/847858/Yellow-Fever-Vaccine-EWG-report\\_\\_002\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/847858/Yellow-Fever-Vaccine-EWG-report__002_.pdf). [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 23 Cracknell Daniels B, Gaythorpe K, Imai N, Dorigatti I. Yellow fever in Asia – a risk analysis. *Journal of Travel Medicine.* 2021;28(3).
- 24 Cook GC. Fatal yellow fever contracted at the Hospital for Tropical Diseases, London, UK, in 1930. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88(6):712-3.
- 25 Berry GP, Kitchen SF. Yellow Fever Accidentally Contracted in the Laboratory: A Study of Seven Cases. *The American Journal of Tropical Medicine.* 1931;1-11(6):365-434.

- 26 Hanson RP, Sulkin SE, Beuscher EL, Hammon WM, McKinney RW, Work TH. Arbovirus infections of laboratory workers. Extent of problem emphasizes the need for more effective measures to reduce hazards. *Science*. 1967;158(3806):1283-6.
- 27 Laboratory safety for arboviruses and certain other viruses of vertebrates. The Subcommittee on Arbovirus Laboratory Safety of the American Committee on Arthropod-Borne Viruses. *Am J Trop Med Hyg*. 1980;29(6):1359-81.
- 28 Marfin AA, Monath TP. Yellow Fever Virus. In: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV, editors. *Encyclopedia of Virology (Third Edition)*. Oxford: Academic Press; 2008. p. 469-76.
- 29 Servadio JL, Munoz-Zanzi C, Convertino M. Estimating case fatality risk of severe Yellow Fever cases: systematic literature review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):819.
- 30 Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber Gelbfieber: Robert Koch Institut; 2018 [updated 13.04.2018]. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Gelbfieber.html;jsessionid=E95E7064E3C548BED099F5C5F67076B2.internet072#doc2397758bodyText7](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gelbfieber.html;jsessionid=E95E7064E3C548BED099F5C5F67076B2.internet072#doc2397758bodyText7). [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 31 WHO. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications: Initiative for Vaccine Research (IVR) of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2013 [17.03.2022]. WHO/IVB/13.01. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84288/WHO\\_IVB\\_13.01\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84288/WHO_IVB_13.01_eng.pdf). [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 32 Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055-65.
- 33 Mason RA, Tauraso NM, Spertzel RO, Ginn RK. Yellow fever vaccine: direct challenge of monkeys given graded doses of 17D vaccine. *Appl Microbiol*. 1973;25(4):539-44.
- 34 Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res*. 2008;78(1):116-24.
- 35 Litvoc MN, Novaes CTG, Lopes M. Yellow fever. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(2):106-13.
- 36 Simon LV, Hashmi MF, Torp KD. Yellow Fever. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
- 37 Mayo Clinic. Yellow fever 2020. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/yellow-fever/symptoms-causes/syc-20353045>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 38 World Population Review. Yellow Fever Countries 2022 2022. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/yellow-fever-countries>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 39 Gaythorpe KAM, Hamlet A, Cibrelus L, Garske T, Ferguson NM. The effect of climate change on yellow fever disease burden in Africa. *eLife*. 2020;9:e55619.
- 40 Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castineiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(7):750-8.
- 41 WHO. Yellow fever – Key facts 2019 [updated 07.05.2019]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 42 Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Ronveaux O, Lewis RF, Staples JE, et al. Yellow Fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med*. 2014;11(5):e1001638.
- 43 Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(8):622-32.
- 44 SAGE. SAGE Evidence to recommendations framework 2018 [Rubella vaccine PICO question 2].
- 45 WHO. Yellow fever – Reported cases by WHO region WHO; 2021 [updated 13.07.2021]. [https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520\\_50?lang=en](https://apps.who.int/gho/data/view.main.1520_50?lang=en). [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 46 Dorigatti I, Morrison S, Donnelly CA, Garske T, Bowden S, Grills A. Risk of yellow fever virus importation into the United States from Brazil, outbreak years 2016-2017 and 2017-2018. *Sci Rep*. 2019;9(1):20420.
- 47 Rezende IM, Sacchetto L, Munhoz de Mello E, Alves PA, Iani FCM, Adelino TER, et al. Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006538.
- 48 WHO. Yellow Fever – West and Central Africa: WHO; 2021 [updated 23.12.2021]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/yellow-fever---west-and-central-africa>. [Abrufdatum: 28.06.2022]

- 49 WHO. Yellow Fever – Kenya: WHO; 2022 [updated 25.03.2022]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/yellow-fever-kenya>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 50 WHO. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies: WHO Africa; 2022 [updated 27.03.2022]. Week 13: 21 – 27 March 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352663/OEW13-2127032022.pdf>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 51 WHO. Yellow Fever – Uganda 2022 [updated 25.04.2022]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON367>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 52 Osorio FMF, Cancado GGL, Nardelli M, Vidigal PVT, Xavier MAP, Clemente WT. Hepatitis Relapse after Yellow Fever Infection: Is There Another Wave? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200152.
- 53 Visser LG, Veit O, Chen LH. Waning immunity after single-dose yellow fever vaccination: Who needs a second shot? *J Travel Med*. 2019;26(7).
- 54 Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, Brady OJ, Marinho F, Deshpande A, et al. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1209-17.
- 55 Santos JB. Inquérito clínico-epidemiológico no surto de febre amarela de 1973, em 19 municípios no Brasil Central. In: Tropical SBdM, editor. Anais do XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e II Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia; Brasília 1977. p. 300.
- 56 Camara FP, de Carvalho LM, Gomes AL. Demographic profile of sylvatic yellow fever in Brazil from 1973 to 2008. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107(5):324-7.
- 57 Martins R, Homma A. Há necessidade de doses de reforço para a vacina febre amarela? Levi GC GH, Kfourri RA, editor. São Paulo: Segmento Farma; 2013.
- 58 Araújo AL. Febre amarela e falha vacinal: o vírus está mudando? . In: Levi GC GH, Kfourri RA, editor. Controvérsias em imunizações. São Paulo: Segmento Farma; 2013. p. 95-7.
- 59 Elliott M. Yellow fever in the recently inoculated. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1944;38.
- 60 Nolla-Salas J, Saballs-Radresa J, Bada JL. IMPORTED YELLOWFEVER IN VACCINATED TOURIST. *The Lancet*. 1989;334(8674):1275.
- 61 Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA*. 1996;276(14):1157-62.
- 62 Petraglia T, Farias P, Sá G, Santos EMD, Conceição DAD, Maia MLS. Vaccine failures: assessing yellow fever, measles, varicella, and mumps vaccines. *Cadernos de saude publica*. 2020;36Suppl 2(Suppl 2):e00008520.
- 63 WHO. Eliminate yellow fever epidemics (EYE) strategy 2017-2026 2021. <https://www.who.int/initiatives/eye-strategy>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 64 Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1369-78.
- 65 Brent SE, Watts A, Cetron M, German M, Kraemer MU, Bogoch, II, et al. International travel between global urban centres vulnerable to yellow fever transmission. *Bull World Health Organ*. 2018;96(5):343-54B.
- 66 Gubler DJ. Pandemic yellow fever: a potential threat to global health via travelers. *J Travel Med*. 2018;25(1).
- 67 Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):850-6.
- 68 Wilder-Smith A. Yellow Fever in Travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(11):42.
- 69 Teichmann D, Grobusch MP, Wesselmann H, Temmesfeld-Wollbruck B, Breuer T, Dietel M, et al. A haemorrhagic fever from the Cote d'Ivoire. *Lancet*. 1999;354(9190):1608.
- 70 Colebunders R, Mariage JL, Coche JC, Pirenne B, Kempinaire S, Hantson P, et al. A Belgian traveler who acquired yellow fever in the Gambia. *Clin Infect Dis*. 2002;35(10):e113-6.
- 71 Bae HG, Drosten C, Emmerich P, Colebunders R, Hantson P, Pest S, et al. Analysis of two imported cases of yellow fever infection from Ivory Coast and The Gambia to Germany and Belgium. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;33(4):274-80.

- 72 Phan MVT, Mendonca Melo M, van Nood E, Aron G, Kreeft-Voermans JJC, Koopmans MPG, et al. Shedding of Yellow Fever Virus From an Imported Case in the Netherlands After Travel to Brazil. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2):ofaa020.
- 73 Newman AP, Becraft R, Dean AB, Hull R, Backenson B, Hale G, et al. Notes from the Field: Fatal Yellow Fever in a Traveler Returning From Peru – New York, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(34):914-5.
- 74 Gershman MD; Staples JE. Yellow fever. GW B, editor. New York: New York: Oxford University Press; 2016.
- 75 Barnett ED, Wilder-Smith A, Wilson ME. Yellow fever vaccines and international travelers. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(5):579-87.
- 76 Monath TP. Dengue and yellow fever – challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2222-5.
- 77 Robert Koch-Institut. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2021.
- 78 Boecken G. *Drei Deutsche nach Aufenthalt in Brasilien an Gelbfieber erkrankt*. *Epidemiologisches Bulletin*. 2018;15:147.
- 79 Theiler M, Smith H. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *J Exp Med*. 1937;65:787-800.
- 80 Whitmann L. Failure of *Aedes aegypti* to transmit yellow fever cultured virus (17D). *Am J Trop Med Hyg*. 1939;19:19-26.
- 81 Deubel V, Camicas JL, Pandare D, Robert V, Digoutte JP, Gemain M. Developpement de souches sauvages et vaccinales du virus de la fièvre jaune dans les cellules de *Aedes aegypti* et transmission au souriceau. *Ann Virol (Inst Pasteur)*. 1981;132E:41-50.
- 82 Macnamara FN. Reactions following neurotropic yellow fever vaccine given by scarification in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1953;47(3):199-208.
- 83 Beck AS, Barrett AD. Current status and future prospects of yellow fever vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(11):1479-92.
- 84 Waters TD, Anderson PS, Jr., Beebe GW, Miller RW. Yellow fever vaccination, avian leukosis virus, and cancer risk in man. *Science*. 1972;177(4043):76-7.
- 85 WHO. WHO Expert Committee on Biological Standardization [meeting Held in Geneva from 22 to 28 September 1981]: Thirty-second Report: World Health Organization; 1981.
- 86 WHO. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-seventh report. World Health Organization technical report series. 1987;760:1-203.
- 87 Camacho LA, Freire Mda S, Leal Mda L, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev Saude Publica*. 2004;38(5):671-8.
- 88 Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine. A randomised double-blind clinical trial of two yellow fever vaccines prepared with substrains 17DD and 17D-213/77 in children nine-23 months old. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(6):771-80.
- 89 Collaborative Group for Studies with Yellow Fever V. Randomized, double-blind, multicenter study of the immunogenicity and reactogenicity of 17DD and WHO 17D-213/77 yellow fever vaccines in children: implications for the Brazilian National Immunization Program. *Vaccine*. 2007;25(16):3118-23.
- 90 Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire Mde S, Castro YP, Maia Mde L, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011;29(37):6327-34.
- 91 Sanofi. Fachinformation Stamaril 2020 [updated December 2020]. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007467>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 92 Trovato M, Sartorius R, D'Apice L, Manco R, De Berardinis P. Viral Emerging Diseases: Challenges in Developing Vaccination Strategies. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2130-.
- 93 Casey RM, Harris JB, Ahuka-Mundeké S, Dixon MG, Kizito GM, Nsele PM, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak – Final Report. *N Engl J Med*. 2019;381(5):444-54.
- 94 Collins ND, Barrett AD. Live Attenuated Yellow Fever 17D Vaccine: A Legacy Vaccine Still Controlling Outbreaks In Modern Day. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(3):14.
- 95 Monath TP, Fowler E, Johnson CT, Balsler J, Morin MJ, Sisti M, et al. An inactivated cell-culture vaccine against yellow fever. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1326-33.

- 96 STIKO und DTG unter besonderer Mitarbeit von Kling K, Rothe C, Alberer M, Boecken G, Bogdan C, Feldt T, et al. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;14:1-184.
- 97 Public Health England. Yellow Fever – the disease. Green Book:352020 13. 01.2020. 12 p.
- 98 Public Health England – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Yellow fever vaccine: stronger precautions in people with weakened immunity and those aged 60 years or older 2019 [updated 21 November 2019]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-fever-vaccine-stronger-precautions-in-people-with-weakened-immunity-and-in-those-aged-60-years-or-older>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 99 Pulendran B, Miller J, Querec TD, Akondy R, Moseley N, Laur O, et al. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J Infect Dis*. 2008;198(4):500-7.
- 100 Hernandez N, Bucciol G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med*. 2019;216(9):2057-70.
- 101 Drugs and Lactation Database (LactMed). Yellow Fever Vaccine: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501139/>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 102 Ribeiro AF, Guedes BF, Sulleiman J, de Oliveira FTM, de Souza IOM, Nogueira JS, et al. Neurologic Disease after Yellow Fever Vaccination, Sao Paulo, Brazil, 2017-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6).
- 103 Roukens AH, Soonawala D, Joosten SA, de Visser AW, Jiang X, Dirksen K, et al. Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: a prospective controlled cohort study. *PLoS One*. 2011;6(12):e27753.
- 104 Monath TP. Yellow fever vaccine. Plotkin SA, Orenstein, W.A., editor. Philadelphia, USA: Saunders WB.; 2004.
- 105 Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(3):434-44.
- 106 Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ*. 1981;59(6):895-900.
- 107 Centers for Disease Control and Prevention. Gershman MD, Staples JE: Yellow fever, Chapter 4. *CDC Traveler's Health* 2020. [Page last reviewed: December 18, 2020]. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 108 Julander JG, Trent DW, Monath TP. Immune correlates of protection against yellow fever determined by passive immunization and challenge in the hamster model. *Vaccine*. 2011;29(35):6008-16.
- 109 Groot H, Riberiro RB. Neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. *Bull World Health Organ*. 1962;27:699-707.
- 110 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- 111 Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews: checklist for case series Adelaide, Australia: JBI; 2020. <https://joanna-briggs.org/critical-appraisal-tools>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 112 Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, Lafrenz M. Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and ELISA. *Trop Med Int Health*. 1999;4(12):867-71.
- 113 Akondy RS, Monson ND, Miller JD, Edupuganti S, Teuwen D, Wu H, et al. The yellow fever virus vaccine induces a broad and polyfunctional human memory CD8+ T cell response. *J Immunol*. 2009;183(12):7919-30.

- 114 Akondy RS, Johnson PLF, Nakaya HI, Edupuganti S, Mulligan MJ, Lawson B, et al. Initial viral load determines the magnitude of the human CD8 T cell response to yellow fever vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(10):3050-5.
- 115 Monath TP, McCarthy K, Bedford P, Johnson CT, Nichols R, Yoksan S, et al. Clinical proof of principle for ChimeriVax: recombinant live, attenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine*. 2002;20(7-8):1004-18.
- 116 Guirakhoo F, Kitchener S, Morrison D, Forrat R, McCarthy K, Nichols R, et al. Live attenuated chimeric yellow fever dengue type 2 (ChimeriVax-DEN2) vaccine: Phase I clinical trial for safety and immunogenicity: effect of yellow fever pre-immunity in induction of cross neutralizing antibody responses to all 4 dengue serotypes. *Hum Vaccin*. 2006;2(2):60-7.
- 117 Wieten RW, Jonker EFF, van Leeuwen EMM, Remmerswaal EBM, Ten Berge IJM, de Visser AW, et al. A Single 17D Yellow Fever Vaccination Provides Lifelong Immunity; Characterization of Yellow-Fever-Specific Neutralizing Antibody and T-Cell Responses after Vaccination. *PloS one*. 2016;11(3):e0149871-e.
- 118 Asante KP, Ansong D, Kaali S, Adjei S, Lievens M, Nana Badu L, et al. Immunogenicity and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine co-administered with measles, rubella and yellow fever vaccines in Ghanaian children: A phase IIIb, multi-center, non-inferiority, randomized, open, controlled trial. *Vaccine*. 2020;38(18):3411-21.
- 119 Belmusto-Worn VE, Sanchez JL, McCarthy K, Nichols R, Bautista CT, Magill AJ, et al. Randomized, double-blind, phase III, pivotal field trial of the comparative immunogenicity, safety, and tolerability of two yellow fever 17D vaccines (Arilvax and YF-VAX) in healthy infants and children in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(2):189-97.
- 120 Campi-Azevedo AC, de Almeida Estevam P, Coelho-Dos-Reis JG, Peruhype-Magalhaes V, Villela-Rezende G, Quaresma PF, et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infect Dis*. 2014;14:391.
- 121 Chan KR, Wang X, Saron WAA, Gan ES, Tan HC, Mok DZL, et al. Cross-reactive antibodies enhance live attenuated virus infection for increased immunogenicity. *Nat Microbiol*. 2016;1:16164.
- 122 Coursaget P, Fritzell B, Blondeau C, Saliou P, Diop-Mar I. Simultaneous injection of plasma-derived or recombinant hepatitis B vaccines with yellow fever and killed polio vaccines. *Vaccine*. 1995;13(1):109-11.
- 123 Edupuganti S, Eidex RB, Keyserling H, Akondy RS, Lanciotti R, Orenstein W, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of the 17D yellow fever virus vaccine given in combination with immune globulin or placebo: comparative viremia and immunogenicity. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(1):172-7.
- 124 Juan-Giner A, Kimathi D, Grantz KH, Hamaluba M, Kazooba P, Njuguna P, et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397(10269):119-27.
- 125 Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(6):1045-50.
- 126 Lopez P, Lanata CF, Zambrano B, Cortes M, Andrade T, Amemiya I, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine (Stamaril) When Administered Concomitantly With a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Toddlers at 12–13 Months of Age in Colombia and Peru: A Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1140-7.
- 127 Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(5):533-41.
- 128 Nasveld PE, Marjason J, Bennett S, Aaskov J, Elliott S, McCarthy K, et al. Concomitant or sequential administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine and yellow fever 17D vaccine: randomized double-blind phase II evaluation of safety and immunogenicity. *Hum Vaccin*. 2010;6(11):906-14.

- 129 Novartis. Study to evaluate the safety and immunogenicity of travel vaccines when administered concomitantly with meningococcal ACWY conjugate vaccine in healthy adults [Internet]. Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. 2011 [cited 02.11.2020]. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-000475-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000475-14). [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 130 Osei-Kwasi M, Dunyo SK, Koram KA, Afari EA, Odoom JK, Nkrumah FK. Antibody response to 17D yellow fever vaccine in Ghanaian infants. *Bull World Health Organ*. 2001;79(11):1056-9.
- 131 Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, van Dissel JT, Visser LG. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One*. 2008;3(4):e1993.
- 132 Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, Omoto TM, Mann G, Freire MS, et al. Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1999;17(9-10):1042-6.
- 133 Avelino-Silva VI, Miyaji KT, Hunt PW, Huang Y, Simoes M, Lima SB, et al. CD4/CD8 Ratio and KT Ratio Predict Yellow Fever Vaccine Immunogenicity in HIV-Infected Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(12):e0005219.
- 134 Avelino-Silva VI, Miyaji KT, Mathias A, Costa DA, de Carvalho Dias JZ, Lima SB, et al. CD4/CD8 Ratio Predicts Yellow Fever Vaccine-Induced Antibody Titers in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(2):189-95.
- 135 Burkhard J, Ciurea A, Gabay C, Hasler P, Muller R, Niedrig M, et al. Long-term immunogenicity after yellow fever vaccination in immunosuppressed and healthy individuals. *Vaccine*. 2020;38(19):3610-7.
- 136 Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhaes V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli LR, Costa-Pereira C, Speziali E, et al. 17DD Yellow Fever Revaccination and Heightened Long-Term Immunity in Populations of Disease-Endemic Areas, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(8):1511-21.
- 137 Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of immunity in recipients of two doses of 17DD yellow fever vaccine. *Vaccine*. 2019;37(35):5129-35.
- 138 Colin de Verdiere N, Durier C, Samri A, Meiffredy V, Launay O, Matheron S, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2018;32(16):2291-9.
- 139 Kerneis S, Launay O, Ancelle T, Iordache L, Naneix-Laroche V, Mechai F, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1522-8.
- 140 Michel R, Berger F, Ravelonarivo J, Dussart P, Dia M, Nacher M, et al. Observational study on immune response to yellow fever and measles vaccines in 9 to 15-month old children. Is it necessary to wait 4 weeks between two live attenuated vaccines? *Vaccine*. 2015;33(20):2301-6.
- 141 Sibailly TS, Wiktor SZ, Tsai TF, Cropp BC, Ekpini ER, Adjorlolo-Johnson G, et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(12):1177-9.
- 142 Valim V, Machado K, Miyamoto ST, Pinto AD, Rocha PCM, Serrano EV, et al. Planned Yellow Fever Primary Vaccination Is Safe and Immunogenic in Patients With Autoimmune Diseases: A Prospective Non-interventional Study. *Front Immunol*. 2020;11:1382.
- 143 Campi-Azevedo AC, Reis LR, Peruhype-Magalhaes V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli LR, Fonseca CT, et al. Short-Lived Immunity After 17DD Yellow Fever Single Dose Indicates That Booster Vaccination May Be Required to Guarantee Protective Immunity in Children. *Front Immunol*. 2019;10:2192.
- 144 Domingo C, Fraissinet J, Anseh PO, Kelly C, Bhat N, Sow SO, et al. Long-term immunity against yellow fever in children vaccinated during infancy: a longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1363-70.
- 145 Idoko OT, Domingo C, Tapia MD, Sow SO, Geldmacher C, Saathoff E, et al. Serological Protection 5–6 Years Post Vaccination Against Yellow Fever in African Infants Vaccinated in Routine Programmes. *Front Immunol*. 2020;11:577751.

- 146 Jia Q, Jia C, Liu Y, Yang Y, Qi J, Tong L, et al. Clinical evidence for the immunogenicity and immune persistence of vaccination with yellow fever virus strain 17D in Chinese peacekeepers deployed to Africa. *Antiviral Res.* 2019;162:1-4.
- 147 Kareko BW, Booty BL, Nix CD, Lyski ZL, Slifka MK, Amanna IJ, et al. Persistence of Neutralizing Antibody Responses Among Yellow Fever Virus 17D Vaccinees Living in a Nonendemic Setting. *J Infect Dis.* 2020;221(12):2018-25.
- 148 Veit O, Domingo C, Niedrig M, Staehelin C, Sonderegger B, Hequet D, et al. Long-term Immune Response to Yellow Fever Vaccination in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Individuals Depends on HIV RNA Suppression Status: Implications for Vaccination Schedule. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1099-108.
- 149 Rosenstein MD, de Visser AW, Visser LG, Roukens AHE. Long-term immunity after a single yellow fever vaccination in travelers vaccinated at 60 years or older: A 10-year follow-up study. *J Travel Med.* 2021;28(8).
- 150 Ständige Impfkommision. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022. *Epid Bull.* 2022;4:3-66.
- 151 Engel AR, C Vasconcelos PF, McArthur MA, T. Barrett AD. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine.* 2006;24(15):2803-9.
- 152 Cottin P, Niedrig M, Domingo C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12(11):1351-68.
- 153 Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(4):698-701.
- 154 Lecomte E, Laureys G, Verbeke F, Domingo Carrasco C, Van Esbroeck M, Huits R. A clinician's perspective on yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *J Travel Med.* 2020;27(7).
- 155 Seligman SJ. Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). *Vaccine.* 2014;32(44):5769-75.
- 156 Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(4):427-48.
- 157 Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C, et al. Short report: Incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(6):1141-3.
- 158 Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med.* 2016;23(5).
- 159 Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine.* 2005;23(25):3256-63.
- 160 Reno E, Quan NG, Franco-Paredes C, Chastain DB, Chauhan L, Rodriguez-Morales AJ, et al. Prevention of yellow fever in travellers: an update. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):e129-e37.
- 161 Martins Rde M, Pavao AL, de Oliveira PM, dos Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, et al. Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine.* 2014;32(49):6676-82.
- 162 Kling K, Harder T, Younger Z, Burchard G, Schmidt-Chanasit J, Wichmann O. Vaccination against Japanese encephalitis with IC51: systematic review on immunogenicity, duration of protection and safety. *Journal of Travel Medicine.* 2020;27(2).
- 163 Edelman R, Schneider RJ, Chieowanich P, Pornpibul R, Voodhikul P. The effect of dengue virus infection on the clinical sequelae of Japanese encephalitis: a one year follow-up study in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1975;6(3):308-15.
- 164 Gómez SY, Ocazonez RE. [Yellow fever virus 17D neutralising antibodies in vaccinated Colombian people and unvaccinated ones having immunity against dengue]. *Revista de salud publica (Bogota, Colombia).* 2008;10(5):796-807.
- 165 SAGE. Background Paper on Yellow Fever Vaccine 2013 [updated 19.03.2013]. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/yellow-fever/1-background-paper-yellow-fever-vaccines.pdf?sfvrsn=b8ed58a9\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/yellow-fever/1-background-paper-yellow-fever-vaccines.pdf?sfvrsn=b8ed58a9_2). [Abrufdatum: 28.06.2022]



- 166 Goujon C, Gougeon ML, Tondeur L, Poirier B, Seffer V, Despres P, et al. CHRONOVAC VOYAGEUR: A study of the immune response to yellow fever vaccine among infants previously immunized against measles. *Vaccine*. 2017;35(45):6166-71.
- 167 WHO. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response [WHO Secretariat information paper]. 2016 [updated 20.07.2016]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-YF-SAGE-16-1>. [Abrufdatum: 28.06.2022]
- 168 Roukens AHE, van Halem K, de Visser AW, Visser LG. Long-Term Protection After Fractional-Dose Yellow Fever Vaccination: Follow-up Study of a Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(11):761-5.

---

### Autorinnen und Autoren

<sup>a)</sup> Dr. Kerstin Kling | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Christian Bogdan |  
<sup>c)</sup> Dr. Cristina Domingo | <sup>a)</sup> Dr. Thomas Harder |  
<sup>b)</sup> Dr. Thomas Ledig | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Jörg Meerpohl |  
<sup>b)</sup> Prof. Dr. Thomas Mertens | <sup>b)</sup> Dr. Marianne Röbl-Mathieu | <sup>a)</sup> PD Dr. Ole Wichmann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Ursula Wiedermann | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Fred Zepp | <sup>b)</sup> Prof. Dr. Gerd Burchard

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

<sup>b)</sup> Mitglied der STIKO

<sup>c)</sup> Robert Koch-Institut, ZIG, Zentrum für Internationalen Gesundheitsschutz

**Korrespondenz:** [KlingK@rki.de](mailto:KlingK@rki.de)

---

### Vorgeschlagene Zitierweise

Kling K, Bogdan C, Domingo C, Harder T, Ledig T, Meerpohl J, Mertens T, Röbl-Mathieu M, Wichmann O, Wiedermann U, Zepp F, Burchard G: STIKO-Empfehlung zur Gelbfieber-Auffrischimpfung vor Reisen in Endemiegebiete und für exponiertes Laborpersonal

Epid Bull 2022;32:3-35 | DOI 10.25646/10363

---

### Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.