



# Epidemiologisches Bulletin

31. August 2015 / Nr. 35

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2015

DOI 10.17886/EPIBULL-2015-002

Die STIKO hat im Epidemiologischen Bulletin (Epid. Bull.) 34/2015 die aktualisierten Impfempfehlungen (Stand: August 2015) veröffentlicht.

Die wissenschaftlichen Begründungen zu den geänderten Empfehlungen werden in dieser und in den beiden folgenden Ausgaben des Epid. Bull. publiziert. Im Folgenden sind Erläuterungen zu den wichtigsten Änderungen in den STIKO-Empfehlungen des Jahres 2015 zusammengefasst.

### Neuerungen in den Impfempfehlungen der STIKO 2015

- ▶ Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung: 2 + 1- statt 3 + 1-Impfschema für reifegeborene Säuglinge
- ▶ Indikationsimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe B
- ▶ Gelbfieber-Impfempfehlung nach Änderung der Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV)
- ▶ Passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG)
- ▶ Redaktionelle Überarbeitung der Masern-Impfempfehlung

### Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge

Die STIKO hat ihre Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge geändert. Demnach sollen reifegeborene Säuglinge insgesamt 3 Impfstoffdosen (statt bisher 4) eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs erhalten, die im Alter von 2, 4 und 11 bis 14 Monaten gegeben werden sollen (sogenanntes 2 + 1-Impfschema). Zu beachten ist, dass zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis ein Abstand von 2 Monaten und zwischen der 2. und 3. Dosis ein Mindestabstand von 6 Monaten eingehalten werden soll. Frühgeborene Säuglinge (Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche) sollen wie bisher insgesamt 4 Impfstoffdosen eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs erhalten, die im Alter von 2, 3, 4 und 11 bis 14 Monaten gegeben werden sollen (sogenanntes 3 + 1-Impfschema). Die abweichende Empfehlung für Frühgeborene ist dadurch begründet, dass in der Zulassung der Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe die Anwendung des 2 + 1-Impfschemas derzeit auf Reifegeborene beschränkt ist.

Um die bestmögliche Wirksamkeit der Impfung zu erreichen, sollen die einzelnen Impfstoffdosen unbedingt rechtzeitig, d.h. im jeweils empfohlenen Alter gegeben werden. Dies gilt auch für die letzte Dosis im Alter von 11 bis 14 Monaten, weil diese Dosis sowohl für die Aufrechterhaltung des individuellen Impfschutzes als auch für den Herdenschutz ausschlaggebend ist.

Die STIKO hat die Effektivität der Pneumokokken-Konjugatimpfung gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und gegen nasopharyngeales Trägertum mit den beiden Impfschemata untersucht. Dazu wurden Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien und Impact-Studien ausgewertet. In den durchgeführten Reviews und

Ausgabe

35/2015

**Geschäftsstelle der  
Ständigen Impfkommission  
(STIKO) am RKI**

- ▶ Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der STIKO 2015

**Ständige Impfkommission  
(STIKO) am RKI**

- ▶ Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur passiven Immunisierung mit VZIG
- ▶ Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Gelbfieber-Impfempfehlung aufgrund der Änderungen in den Regelungen der IGV

Aktuelle Statistik meldepflichtiger  
Infektionskrankheiten  
32. Woche 2015



Metaanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Effektivität des 2 + 1- und 3 + 1-Impfschemas gegen IPD und gegen nasopharyngeales Pneumokokken-Trägertum. So lag in 2 RCTs die Effektivität des 3 + 1-Impfschemas gegen IPD, ausgelöst durch Pneumokokken-Serotypen, die durch den Impfstoff abgedeckt sind (sog. Vakzine-Typen (VT)), bei 99 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 84–100 %). Die Effektivität des 2 + 1-Schemas wurde nur in einem dieser beiden RCTs untersucht und betrug 100 % mit einem ähnlichen 95 % KI (80–100 %).

Die Umstellung auf das 2 + 1-Impfschema hat den Vorteil, dass reifgeborenen Säuglingen eine Impfstoffdosis weniger verabreicht werden muss, um eine vergleichbar gute Schutzwirkung zu erzielen. Die STIKO folgt mit der Umstellung auf das 2 + 1-Impfschema dem Beispiel der meisten anderen EU-Länder, die mit wenigen Ausnahmen ebenfalls auf das 2 + 1-Impfschema umgestellt bzw. dies von vornherein empfohlen haben.

Die ausführliche wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge wird im *Epid. Bull.* 36/2015 publiziert.

#### Indikationsimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe B

Ein Impfstoff zur Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe B (Bexsero<sup>®</sup>), der auf Oberflächenproteinantigenen basiert, ist seit Dezember 2013 in Deutschland verfügbar. Es liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit von Bexsero<sup>®</sup> (4CMenB-Impfung) vor. Allein Daten zur Immunogenität konnten in einem orientierenden Review, das die Zulassungsstudien einschloss, bewertet werden. Basierend auf serologischen Surrogatparametern kann kurz nach der Impfserie mit Bexsero<sup>®</sup> von einer sehr guten Wirksamkeit gegen Erkrankungen mit suszeptiblen Stämmen für Säuglinge/Kleinkinder und Jugendlichen ausgegangen werden. Der Anteil der Impfungen mit schützenden Antikörpern nimmt bei ersteren im Verlauf von 12 Monaten jedoch deutlich ab; bleibt aber bei Jugendlichen über 18 bis 24 Monate vergleichsweise stabil. Die 4CMenB-Impfung wird vermutlich gegen etwa 80 % aller Meningokokken-B-Infektionen schützen, da nur dieser Anteil von den in Deutschland zirkulierenden Meningokokken-Stämmen mindestens eines der Impfantigene exprimiert und so ein protektiver Schutz aufgebaut werden kann. Die Daten der Zulassungsstudien zur Reaktogenität und Sicherheit des 4CMenB-Impfstoffs zeigen, dass nach 4CMenB-Impfung schwere lokale Schmerzen in allen Altersgruppen, Fieberreaktionen bei Säuglingen und Jugendlichen sowie Kopfschmerzen bei Jugendlichen und Erwachsenen signifikant häufiger in der Verum- als in der Placebogruppe auftraten. Sehr seltene potenziell gefährliche Nebenwirkungen konnten bei der eingeschlossenen Fallzahl in den Zulassungsstudien nicht bewertet werden.

**Die STIKO empfiehlt nun die Meningokokken-B-Impfung als Indikationsimpfung für gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz**

**bzw. -suppression.** Das Risiko für eine invasive Meningokokken-Erkrankung hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Das höchste Risiko haben Personen mit terminalen Komplementdefekten sowie Properdinddefizienz; es ist für diese Patientengruppe bis zu 10.000-fach höher als das der Allgemeinbevölkerung. Das Erkrankungsrisiko für Personen mit Asplenie ist dagegen lediglich ca. 20- bis 30-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung, und für Personen mit anderen Immundefekten, z. B. HIV-Infizierte oder Personen mit Hypogammaglobulinämie, liegt es noch niedriger. Neu in die Indikationsgruppe gesundheitlich Gefährdeter aufgenommen wurden Personen unter Eculizumab-Therapie. Bei Eculizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der die Aktivierung des Komplementsystems blockiert und vornehmlich zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie eingesetzt wird.

Die Entscheidung für eine Meningokokken-B-Impfung sollte nach individueller Risikoabschätzung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Zum Impfschema der Grundimmunisierung und zu evtl. notwendigen Auffrischimpfungen, die je nach Alter unterschiedlich sind, wird auf die Fachinformation zu Bexsero<sup>®</sup> verwiesen.

Auch für **Laborpersonal**, für das das Risiko besteht, im Rahmen seiner Tätigkeit einem *N.-meningitidis*-Aerosol ausgesetzt zu sein, wird die Meningokokken-B-Impfung empfohlen.

Die Meningokokken-B-Impfung wird als **postexpositionelle Impfung** zusätzlich zur Chemoprophylaxe ungeimpften Haushaltskontakten oder engen Kontakten mit haushaltsähnlichem Charakter empfohlen, wenn die Infektion des Indexpatienten durch Meningokokken der Serogruppe B verursacht wurde. Die Impfung sollte so bald wie möglich nach Kontakt und gesicherter Serogruppenbestimmung erfolgen.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass es zur Evaluation der Impfempfehlung sowie zur Beurteilung der Impfstoffwirksamkeit essenziell ist, Meningokokken-B-Stämme von Erkrankten zur weiteren Differenzierung an das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi) am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg zu schicken ([www.meningococcus.de](http://www.meningococcus.de)). Da nicht alle Meningokokken-B-Stämme durch den 4CMenB-Impfstoff abgedeckt sind, kann ein tatsächliches Impfversagen nur nach Stammdifferenzierung von einer nicht durch den Impfstoff abgedeckten Meningokokken-B-Erkrankung unterschieden werden.

Die ausführliche wissenschaftliche Begründung zur Indikationsimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe B wird im *Epid. Bull.* 37/2015 publiziert.

#### Gelbfieber-Impfempfehlung

Die STIKO hat aufgrund aktueller Änderungen in den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) ihre Gelbfieber-Impfempfehlung überarbeitet. Die Änderungen

der IGV, die im Juli 2016 in Kraft treten werden, basieren auf den Ergebnissen eines Reviews zur Effektivität und Dauer der Protektion nach Gelbfieber-Impfung, das die *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchgeführt hat. In dem Review konnte gezeigt werden, dass nach einmaliger Gelbfieber-Impfung ein lebenslanger Schutz besteht und keine Auffrischimpfung mehr erforderlich ist. Obwohl bis zum Inkrafttreten der IGV-Änderungen noch fast ein Jahr vergeht, hat die Umsetzung in den Ländern, die bei Einreise einen Gelbfieber-Impfnachweis fordern, bereits begonnen. Die STIKO hat daher beschlossen, ihre Gelbfieber-Impfempfehlung den neuen WHO-Empfehlungen schon jetzt anzupassen. Eine Gelbfieber-Impfung kann unter zwei Aspekten indiziert sein, (i) zum Schutz der Reisenden bei Aufenthalt in Gelbfieber-Endemiegebieten und (ii) bei Aufenthalt in Ländern, in denen der Nachweis einer Gelbfieber-Impfung als Einreisevoraussetzung besteht.

Die STIKO empfiehlt daher (i) vor Aufenthalt in bekannten Gelbfieber-Endemiegebieten im tropischen Afrika und Südamerika oder (ii) entsprechend den Anforderungen eines Gelbfieber-Impfnachweises der Ziel- oder Transitländer eine einmalige Gelbfieber-Impfung in einer von den Gesundheitsbehörden zugelassenen Gelbfieber-Impfstelle.

Bis zum Inkrafttreten der IGV-Änderung wird es hinsichtlich der nationalen Einreisebestimmungen zum Nachweis einer Gelbfieber-Impfung eine uneinheitliche Situation geben. Für manche Staaten wird der Nachweis einer einmaligen Gelbfieber-Impfung für die Einreise genügen, während andere Staaten weiterhin Auffrischimpfungen alle 10 Jahre verlangen werden. Für diese Übergangsphase bieten Informationsmaterialien (z. B. die WHO-Liste der Länder mit Gelbfieber-Impfanforderungen <http://www.who.int/entity/ith/2015-ith-annex1.pdf?ua=1>) einen Überblick über die aktuellen Einreisevoraussetzungen in den Ziel- und Transitländern.

Bei bestimmten Personengruppen ist die Immunantwort nach einmaliger Impfung nicht optimal und bietet möglicherweise keinen lebenslangen Schutz, so dass diese von einer Auffrischimpfung profitieren könnten. Zu dieser Gruppe gehören (1) Kinder, die im Alter < 2 Jahren erstmals geimpft wurden, (2) Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung schwanger waren, (3) HIV-Infizierte sowie (4) Personen, die gleichzeitig gegen Masern und Gelbfieber geimpft wurden.

Zusätzlich hat die STIKO ihre Empfehlungen für die berufliche Indikation der Gelbfieber-Impfung spezifiziert. Zum Schutz vor einer beruflich bedingten Gelbfieber-Infektion empfiehlt sie bei Tätigkeiten mit Kontakt zu Gelbfieber-Viren, wie z. B. in Forschungseinrichtungen oder Laboratorien, eine einmalige Impfung in einer von den Gesundheitsbehörden zugelassenen Gelbfieber-Impfstelle.

Die wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Gelbfieber-Impfung folgt in diesem Heft (*Epid. Bull.* 35/2015).

### Passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG)

Die STIKO erweitert ihre Empfehlung zur postexpositionellen Anwendung von Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) hinsichtlich des Personenkreises und des Zeitraumes der Anwendung. Zusätzlich zu den bisher genannten Gruppen (Schwangere und immunkompromittierte Personen ohne gesicherte Varizellen-Immunität, Neugeborene von Müttern mit perinataler Varizellen-Erkrankung) umfasst die Empfehlung nun auch Frühgeborene nach Exposition in der Neonatalperiode. Die passive Immunisierung ist empfohlen (i) bei Frühgeborenen, die vor der 28. Schwangerschaftswoche (< 28 SSW) geboren wurden, unabhängig vom Immunitätsstatus der Mutter sowie (ii) bei Frühgeborenen ab der 28. Schwangerschaftswoche ( $\geq$  28 SSW), deren Mütter keine Immunität aufweisen. VZIG soll entsprechend den Vorgaben der Fachinformation des angewandten Präparats möglichst früh innerhalb von drei Tagen und max. bis zu 10 Tage nach Exposition verabreicht werden.

Die wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur passiven Immunisierung mit VZIG folgt in diesem Heft (*Epid. Bull.* 35/2015).

### Redaktionelle Überarbeitung der Masern-Impfempfehlung

Der große Masern-Ausbruch in Berlin 2014/2015 gab den Anstoß dazu, dass die STIKO ihre Masern-Impfempfehlungen redaktionell überarbeitet hat. In dem Textabschnitt „Anmerkungen zu einzelnen Impfungen“ sind Impfindikationen in bestimmten Situationen (z. B. Ausbruchsgeschehen, Aufnahme in eine Kita) aufgelistet, die bisher nicht explizit in den Tabellen 2 und 3 der STIKO-Empfehlungen (siehe *Epid. Bull.* 34/2015) aufgeführt waren. Diese Empfehlungen sind daher möglicherweise bisher unzureichend wahrgenommen worden. Um die Sichtbarkeit dieser wichtigen ergänzenden Empfehlungen zu erhöhen, sind diese jetzt in die Tabellen 2 und 3 der STIKO-Empfehlungen aufgenommen worden. Parallel dazu wurde bei den Anwendungshinweisen in den Tabellen 2 und 3 ausführlich darauf hingewiesen, wann die Masern-Mumps-Röteln(MMR)-Impfung mit oder ohne Ko-Administration mit einer Varizellen(VZV)-Impfung erfolgen soll und wenn ja, ob ein Kombinationsimpfstoff (MMRV) oder ein MMR-Impfstoff in Ko-Administration mit einem VZV-Impfstoff verwendet werden soll.

In **Tabelle 2** der STIKO-Empfehlungen wurde die Indikation zur Masern-Impfung **bei bevorstehender Aufnahme bzw. bei Besuch einer Gemeinschaftseinrichtung** (z. B. Kita) für Säuglinge ab dem Alter von 9 Monaten ergänzt. Bei dieser Indikation ist ab diesem Alter eine zweimalige Impfung mit einem MMR/V-Impfstoff möglich, wobei für die 1. Dosis ein MMR-Impfstoff in Ko-Administration mit VZV-Impfstoff verwendet werden sollte und für die 2. Dosis ein MMRV-Kombinationsimpfstoff gegeben werden kann. Sofern die Erstimpfung im Alter von 9 bis 10 Monaten erfolgt, soll die 2. MMR/V-Impfung bereits zu Beginn des 2. Lebensjahres gegeben werden.

Bei der Indikation zur Masern-Impfung von nach 1970 Geborenen **im Rahmen eines Ausbruchs** wird explizit darauf hingewiesen, dass die Impfung bereits für Säuglinge ab dem Alter von 9 Monaten empfohlen ist und für 6 bis 8 Monate alte Säuglinge eine Impfung ausnahmsweise nach einer individuellen Risiko-Nutzen-Analyse in Erwägung gezogen werden kann. Auf den *Off-label-use* dieser Empfehlung, der aufgrund der Altersbeschränkung der zugelassenen Impfstoffe ab dem Alter von 9 (bzw. 11) Monaten besteht, wird hingewiesen. Für erstmals im Alter von 6 bis 8 Monaten geimpfte Säuglinge ist eine 3-malige Masern-Impfung empfohlen. Die 1. Impfung erfolgt mit einem MMR-Impfstoff, während bei der 2. und 3. Impfung, die im Alter von 11 bis 14 und 15 bis 23 Monaten empfohlen sind, MMRV- oder MMR-Impfstoffe in Ko-Administration mit einem VZV-Impfstoff gegeben werden können.

In **Tabelle 3** wurde die postexpositionelle Impfeempfehlung **nach Kontakt zu Masernkranken** von Personen mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit für unterschiedliche Altersgruppen aufgelistet. Bei den Anwendungshinweisen wird darauf eingegangen, ob die MMR-Impfung in den entsprechen-

den Altersgruppen mit oder ohne Ko-Administration mit der VZV-Impfung erfolgen soll und wieviele Impfungen zur Vervollständigung des Impfstatus insgesamt notwendig sind. Folgende vier Alters- bzw. Personengruppen sind zu berücksichtigen:

- ▶ Säuglinge im Alter von 6 bis 8 Monaten nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung (*Off-label-use* ist zu beachten),
- ▶ Säuglinge im Alter von 9 bis 10 Monaten,
- ▶ Kinder im Alter von 11 Monaten bis 17 Jahren,
- ▶ nach 1970 Geborene im Alter  $\geq 18$  Jahre.

Zusätzlich wurden die Hinweise zur **postexpositionellen Verabreichung von Immunglobulinen** bei kontraindizierter aktiver Impfung detaillierter beschrieben. Sie kann bis zu 6 Tage nach Exposition für ungeschützte Personen mit hohem Komplikationsrisiko wie z. B. Säuglinge unter 6 Monaten, Immungeschwächte und ggf. Schwangere erwogen werden. Nach Immunglobulingabe ist allerdings damit zu rechnen, dass die MMR-Impfung für 5 bis 6 Monate nicht sicher wirksam ist.