



Epidemiologisches Bulletin

9. August 2010 / Nr. 31

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 67. Sitzung am 18. und 19. Mai 2010 und auf ihrer 68. Sitzung am 6. Juli 2010 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Fachkreise Änderungen bzw. Erweiterungen der Impfeempfehlungen beschlossen (veröffentlicht im *Epidemiologischen Bulletin* 30/2010). In dieser Ausgabe folgen die Begründungen dieser Beschlüsse zu den Impfeempfehlungen gegen Influenza, Cholera und Tollwut, in Ausgabe 32/2010 zu Masern, Röteln und Meningokokken.

Änderung der Empfehlungen zur Impfung gegen Influenza

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 68. Sitzung am 06.07.2010 die Aktualisierung der Empfehlung zur Impfung gegen die saisonale Influenza beschlossen. Gleichzeitig hat die STIKO ihre gesonderte „Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)“ bis auf Weiteres zurückgezogen.

Aktualisierte Empfehlung

Zusätzlich zu den bisherigen Indikations- und Berufsgruppen empfiehlt die STIKO die Impfung aller Schwangeren gegen saisonale Influenza. Gesunde Schwangere sollen die Impfung vorzugsweise ab dem 2. Trimenon erhalten. Für Schwangere mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens wird die Impfung ab dem 1. Trimenon empfohlen. Zudem wurde als weiteres Beispiel für Krankheiten, die mit einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung durch Influenza einhergehen, die Gruppe der chronischen neurologischen Krankheiten neu aufgenommen.

Impfziel

Ziel der Empfehlung ist es, die Anzahl schwerer Krankheitsverläufe und Todesfälle durch Influenza – einschließlich der Influenza A (H1N1) 2009 – in allen Altersgruppen zu senken.

Begründung

Präambel

Die zurückliegende Influenzasaison 2009/2010 war geprägt durch ein neues Influenza-A-(H1N1)-Virus, das erstmals im April 2009 auf dem amerikanischen Kontinent nachgewiesen wurde. In der Folge breitete es sich rasch global aus, so dass im Juni 2009 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Pandemiestufe 6 ausgerufen wurde. Die verschiedenen verwendeten Bezeichnungen wie z. B. „Schweinegrippe“, „Neue Influenza A (H1N1)“, „pandemische Influenza (H1N1) 2009“ sollten jetzt sinnvollerweise ersetzt werden durch eine Bezeichnung, welche die Antigenformel und das Jahr des ersten Auftretens enthält: „Influenza A (H1N1) 2009“. Analog wird der neue Virustyp als „Influenza-A-Virus (H1N1)v-2009“ – abgekürzt „A-(H1N1)v-2009-Virus“ – bezeichnet.

Aus epidemiologischer Sicht war die Situation im Frühsommer 2009 dadurch charakterisiert, dass aufgrund der ersten verfügbaren Daten von einer hohen Infektiosität des neuen Virus bei gleichzeitig praktisch nicht vorhandener schützender Immunität in der menschlichen Bevölkerung auszugehen war,

Diese Woche

31/2010

Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Begründungen zu den aktualisierten Empfehlungen vom Juli 2010

- ▶ Impfung gegen Influenza
- ▶ Impfung gegen Cholera
- ▶ Impfung gegen Tollwut



was die Einstufung als pandemisches Influenzavirus begründete. Zusätzlich gab es anfangs Berichte, die darauf hindeuteten, dass es häufiger als bei bekannten saisonalen Influenzaviren zu schweren bzw. tödlichen Krankheitsverläufen kommt. Zu diesem Zeitpunkt konnten die für die Influenzasaison 2009/2010 hergestellten Impfstoffe nicht mehr an den neuen Virustyp angepasst werden. Andererseits erschien es aufgrund der bereits mehrere Jahre laufenden intensiven Vorbereitung auf eine mögliche Pandemie realistisch, rechtzeitig zur Saison 2009/2010 einen monovalenten Impfstoff gegen das A-(H1N1)v-2009-Virus zu produzieren.

In Folge dieser bisher einmaligen Situation beschloss die STIKO, die sich bereits ab April 2009 intensiv mit dem neuen Erreger befasst hatte, eine spezielle „Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)“ (*Epid. Bull.* 41/2009, aktualisiert: 50/2009). Auf der Basis verfügbarer Daten und unter der begründeten Annahme, dass im Rahmen einer Pandemie jeder von einer Impfung profitieren könnte und dass es bei beschränkter Produktionskapazität des Impfstoffs vorübergehend zu einer eingeschränkten Verfügbarkeit desselben kommen könnte, wurde die Impfung für die gesamte Bevölkerung empfohlen, allerdings mit einer zeitlichen Reihenfolge und Abstufung verschiedener Indikationsgruppen. Die beiden ersten vorrangig zu impfenden Gruppen (Beschäftigte im Gesundheitsdienst und chronisch Kranke ab einem Alter von 6 Monaten) sind auch Indikationsgruppen der Empfehlung zur Impfung gegen die saisonale Influenza.

Letztlich verlief die Influenza-A-(H1N1)-2009-Pandemie in Deutschland – wie auch in anderen Ländern – weniger schwerwiegend als befürchtet, und zwar sowohl im Hinblick auf die Fallzahlen als auch auf den Schweregrad der Erkrankungsverläufe. Dennoch kam es in Deutschland zu einer erheblichen Krankheitslast. Bis zum 20. April 2010 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 226.137 laborbestätigte Infektionen mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus gemeldet, darunter 253 Todesfälle. Von 237 Verstorbenen mit auswertbaren Angaben hatten 203 (86 %) einen Risikofaktor (d. h. Vorliegen eines chronischen Grundleidens oder einer Schwangerschaft) und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren Krankheitsverlauf (Daten des RKI). Es ist davon auszugehen, dass sich insgesamt eine weitaus größere Zahl von Menschen infiziert hat, die vom Meldesystem nicht erfasst wurden, z. B. weil bei asymptomatischer Infektion oder mild verlaufender Krankheit kein Arztbesuch erfolgte oder keine spezifische Diagnostik durchgeführt wurde. Nach Modellberechnungen des RKI ist anzunehmen, dass im Frühjahr 2010 nunmehr insgesamt 26–44 % der Bevölkerung schützende Antikörper gegen das A-(H1N1)v-2009-Virus aufweisen, entweder nach abgelaufener Infektion, aufgrund vorbestehender Kreuzimmunität (vorwiegend über 60-Jährige) oder nach Impfung. Eine Beschreibung des Berechnungsmodells findet sich in Literaturstelle 1.

Die Saison 2009/2010 wurde durch das A-(H1N1)v-2009-Virus dominiert. Bei mehr als 99 % aller am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) bis zum 16. April 2010 charakterisierten Influenzaviren handelte es sich um das A-(H1N1)v-2009-Virus. Seitens internationaler Organisationen wie

dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und der WHO wird erwartet, dass das A-(H1N1)v-2009-Virus in der kommenden Saison 2010/2011 erneut zirkulieren und wahrscheinlich auch dominieren wird, allerdings kann eine Zirkulation anderer Influenzaviren nicht ausgeschlossen werden.¹ Auf Empfehlung der WHO enthält der trivalente saisonale Influenza-Impfstoff für 2010/2011 daher das A-(H1N1)v-2009-Virus in Kombination mit einem A-(H3N2)- und einem Influenza-B-Virus.²

Aus den oben erwähnten epidemiologischen Gründen und wegen des nun zur Verfügung stehenden saisonalen Impfstoffs mit A-(H1N1)v-2009-Komponente zieht die STIKO die gesonderte „Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)“ (veröffentlicht im *Epidemiologischen Bulletin* 41/2009, aktualisiert in Ausgabe 50/2009) bis auf Weiteres zurück.

Die vorliegende aktualisierte Impfeempfehlung wurde auf den STIKO-Sitzungen vom 17./18.02.2010, 18./19.05.2010 und 06.07.2010 ausführlich diskutiert und verabschiedet. In Übereinstimmung mit einer Empfehlung des ECDC³ sah es die STIKO als sinnvoll an, die bisherige Empfehlung entsprechend der aktualisierten Datenlage zur saisonalen Influenza und der während der Influenza-A-(H1N1)v-2009-Pandemie gewonnenen Erfahrungen auf Schwangere auszuweiten. Alle Frauen, die während der Influenzasaison schwanger sind, sollten eine Impfung gegen saisonale Influenza erhalten. Da es sich bei den in Deutschland zugelassenen Influenza-Impfstoffen um Totimpfstoffe handelt, ist eine Impfung grundsätzlich in jedem Stadium der Schwangerschaft unbedenklich. Für gesunde Schwangere empfiehlt die STIKO die Impfung dennoch erst ab dem 2. Trimenon, vor allem um zu verhindern, dass die im 1. Trimenon häufiger auftretenden Spontanaborte mit der Impfung fälschlicherweise in Verbindung gebracht werden und so im Einzelfall für die Betroffenen zu einer besonderen psychischen Belastung werden. Frauen, bei denen auch aufgrund einer chronischen Grundkrankheit eine Indikation zur Influenza-Impfung besteht, sollten unabhängig davon geimpft werden, ob sie schwanger sind bzw. in welchem Schwangerschaftsstadium sie sich befinden. Zudem wurde in die Liste der Beispiele von Grundkrankheiten, die im Rahmen einer Influenza-Infektion zu einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung führen können, neurologische Grundkrankheiten aufgenommen, die insbesondere im Kindesalter mit einer erhöhten Influenza-Letalität assoziiert sind.

In die Aktualisierung der STIKO-Empfehlung sind die Erfahrungen aus dem pandemischen Geschehen 2009/2010 eingeflossen, wo sich – im Einklang mit Daten zur saisonalen Influenza – zusätzlich zu den bereits aufgeführten Indikationsgruppen auch für Schwangere und für Personen mit neurologischer Grundkrankheit ein erhöhtes Risiko für schwere und tödliche Krankheitsverläufe gezeigt hat. Es soll in diesem Rahmen darauf hingewiesen werden, dass in Deutschland bei Kindern mit tödlichem Influenza-A-(H1N1)-2009-Krankheitsverlauf in 85 % der Fälle Grundlei-

den vorlagen und diese somit ebenfalls in eine der von der STIKO genannten Indikationsgruppen für die saisonale Influenza-Impfung fallen.

Eine Besonderheit des während der letzten Saison überwiegend verabreichten monovalenten A-(H1N1)v-2009-Virus-Impfstoffs war, dass diesem ein Wirkverstärker (sog. Adjuvanz) beigefügt war. Dies erfolgte aus zwei Gründen: Erstens wird für einen adjuvantierten Impfstoff weniger Antigen benötigt als für einen nichtadjuvantierten, was bei begrenzten Produktionskapazitäten die Verfügbarkeit einer höheren Zahl von Impfstoffdosen ermöglichte. Zweitens wird durch die Adjuvantierung eine stärkere Immunantwort induziert, wodurch man sich eine bessere und rascher eintretende Immunität und einen gewissen Schutz auch gegen eventuell auftretende Driftvarianten des A-(H1N1)v-2009-Virus versprach. Die millionenfache Anwendung des Impfstoffs zeigte, dass es aufgrund der (erwünschten) verstärkten Aktivierung des Immunsystems zwar öfter zu lokalen Reaktionen und milden Allgemeinsymptomen kam, in Bezug auf vereinzelte gravierende unerwünschte Wirkungen sich aber kein Unterschied zu Impfstoffen ohne Wirkverstärker zeigte.⁴

Die STIKO weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass sie die Entwicklung und Evaluierung neuer Impfstoffe, die zu einem besseren Schutz vor einer Influenza-Erkrankung führen, für absolut notwendig hält. Dies ist insbesondere für Personengruppen bedeutsam, die häufiger nicht ausreichend hohe Antikörpertiter nach Influenza-Impfung ausbilden, wie ältere Menschen oder Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt bzw. unter immunsuppressiver Therapie. Inwieweit diese Personengruppen von einer zweiten Impfung oder einer Impfung mit anderen Impfstofftypen bezüglich klinischer Effektivität profitieren, kann mangels ausreichender Daten aktuell nicht beurteilt werden. In mehreren Studien zeigte sich nach Impfung mit adjuvantierten Impfstoffen im Vergleich zu nicht adjuvantierten Impfstoffen eine deutlich bessere Antikörper-Antwort (Immunogenität) mit teilweiser Kreuzreaktivität gegen Driftvarianten des Impfvirus-typs. Es fehlen jedoch eindeutige Belege, dass adjuvantierte Impfstoffe auch zu einem besseren Schutz vor klinischer Erkrankung (Effektivität) führen.⁵ Die STIKO wird die Datenlage hierzu auch in Zukunft genau verfolgen und ggf. in eine Aktualisierung der Empfehlung einfließen lassen.

Methodik

Die Erarbeitung der Datengrundlage erfolgte durch Mitarbeiter der STIKO-Geschäftsstelle sowie der Abteilung für Infektionsepidemiologie am RKI. Berücksichtigt für die Analyse wurden deutschlandbezogene Daten, die im Rahmen der Meldepflicht von Influenza nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) am RKI zusammengeführt und ausgewertet wurden, Daten der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) sowie Daten aus nationalen und internationalen Veröffentlichungen (Datenstand: 20.04.2010). Es wurden Literaturrecherchen in den Datenbanken der *Cochrane Library*, *Embase* und *Medline* anhand verschiedener Suchstrategien in DIMDI und PubMed durchgeführt sowie per Handsuche

weitere Artikel identifiziert. Gesucht wurde nach den folgenden Schlüsselwörtern: *influenza*, *grippe*, *flu*, *pregnan**, *schwanger**, *gestation**, *vaccin**, *immuni#ation*, *impf**.

Erreger

Influenzaviren gehören zur Familie der *Orthomyxoviridae*, welche ein segmentiertes Genom (8 Segmente bei Influenza-A- und -B-Viren) besitzen. Sie gehören zu den umhüllten Viren und sind damit wenig umweltresistent. Auf ihrer Oberfläche tragen sie Glykoproteine. Den überwiegenden Teil dieser Glykoproteine macht das Hämagglutinin aus. Verschiedene Influenzavirus-Hämagglutinine besitzen unterschiedliche Fähigkeiten, sich an neuraminsäurehaltige Rezeptoren des Bronchialsystems von Mensch oder Tieren zu binden und so die Infektion der befallenen Zellen einzuleiten.⁶ Gegen Hämagglutinin gerichtete Antikörper können das Virus neutralisieren. Ihnen kommt somit eine Schlüsselfunktion bei der Immunabwehr gegen Influenzaviren zu.⁷ Neben dem Hämagglutinin befindet sich mit der Neuraminidase ein zweites wichtiges Glykoprotein an der Virusoberfläche. Dieses Enzym vermittelt die Freisetzung neugebildeter Viren aus der infizierten Zelle und ist Zielmolekül der therapeutisch verwendeten Neuraminidasehemmer.⁸ Man unterscheidet grundsätzlich drei verschiedene Influenzavirustypen (A, B und C). Lediglich Viren der Typen A und B sind für den Menschen relevant. Wegen ihres breiten Wirtsspektrums können nur Influenza-A-Viren mit Hilfe ihres segmentierten Genoms durch Reassortment neue pandemische Stämme bilden.^{6,9}

Influenza – Krankheitsausprägung und mögliche Komplikationen

Die typische Symptomatik einer Influenzavirus-Infektion ist gekennzeichnet durch einen plötzlichen Erkrankungsbeginn mit Fieber, trockenem Reizhusten sowie Muskel- und/oder Kopfschmerzen. Als weitere Symptome können allgemeine Schwäche, Schweißausbrüche und Halsschmerzen auftreten.^{7,8} Die Krankheitsdauer liegt in der Regel bei 5–7 Tagen, kann jedoch insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen deutlich länger sein.^{7,10}

Eine Influenza-Infektion kann mit schweren, mitunter tödlichen Komplikationen einhergehen. Zu den schwersten Verlaufsformen zählen der tödliche Verlauf innerhalb weniger Stunden sowie die primäre Influenzapneumonie. Ferner treten auch Influenzavirus-bedingte Enzephalitiden und Myokarditiden auf. Als Komplikation einer Influenzavirus-Infektion können sich bakterielle Superinfektionen (z. B. mit Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* oder Staphylokokken) oder Exazerbationen einer bakteriellen Besiedlung entwickeln. Vor allem für ältere Personen und Personen mit Grundkrankheiten (wie beispielsweise chronischen Herz- oder Lungen-Krankheiten, Stoffwechselkrankheiten, Immundefekten) ist das Risiko einer schweren Verlaufsform einer Influenzavirus-Infektion erhöht.^{7,10,11} Im Vergleich zur saisonalen Influenza wurden bei der Influenza A (H1N1) 2009 häufiger primäre virale Pneumonien mit ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) beobachtet.¹²

Immunologische Besonderheiten und Pathogenese schwerer Verläufe in der Schwangerschaft

Die Toleranz des Fetus durch das mütterliche Immunsystem ist eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Schwangerschaft. Bei Schwangeren erfolgt eine Verlagerung von zellvermittelter hin zu humoraler Immunität, die sich in einer Dominanz von Th2-Helferzellen im Th1/Th2-Verhältnis widerspiegelt.^{13,14} Der damit verbundene Rückgang der Aktivität zytotoxischer Lymphozyten kann zu einer Schwächung der mütterlichen Immunabwehr gegen virale Pathogene wie das Influenzavirus führen.¹⁵

Aus diesen Gründen stellt die Schwangerschaft einen wesentlichen Risikofaktor für schwere oder letale Krankheitsverläufe bei einer Influenzavirus-Infektion dar. Zusätzlich zu den oben beschriebenen immunologischen Veränderungen hängt das erhöhte Risiko mit weiteren schwangerschaftsbedingten physiologischen Veränderungen zusammen, u. a. einer Erhöhung der Herzfrequenz, des Schlagvolumens, des Sauerstoffverbrauchs sowie einer Abnahme des Lungenvolumens.¹⁵⁻¹⁸

Epidemiologie der Influenza bei Schwangeren

Daten zur Morbidität und Mortalität der saisonalen Influenza bei Schwangeren werden in Deutschland nicht systematisch erhoben. Die nachfolgenden Ausführungen basieren daher im Wesentlichen auf Daten aus den USA und Kanada bzw. auf internationalen Daten zur Influenza A (H1N1) 2009, zum Beispiel zur letzten Saison auf der Südhälfte sowie auf deutschen Surveillancedaten.

Saisonale Influenza

Todesfälle unter Schwangeren, die der saisonalen Influenza zugeschrieben werden können, werden in der Fachliteratur nur selten beschrieben.¹⁹ Andererseits wurde in mehreren Studien gezeigt, dass Schwangere ein erhöhtes Risiko für eine influenzaabedingte Hospitalisierung aufweisen.

In einem 2009 von Skowronski et al. veröffentlichten Review wurden englischsprachige Studien verglichen, deren Autoren die influenzaabedingte Krankheitslast sowie die Effektivität, Sicherheit und Immunogenität von saisonalen Influenza-Impfstoffen bei Schwangeren untersuchten.²⁰ Alle in den nachfolgenden Absätzen angeführten Studien gingen in diese Übersichtsarbeit ein. Skowronski et al. kommen zu dem Schluss, dass für gesunde Schwangere ab

dem 2. Schwangerschaftstrimenon ein signifikant höheres Risiko für eine influenzaabedingte Hospitalisierung besteht. Für Schwangere mit Vorerkrankungen besteht dieses Risiko schon ab dem 1. Trimenon.²⁰ Ein weiterer, von Mak et al. 2008 veröffentlichter Review kommt zu den gleichen Ergebnissen.²¹

Die Autoren einer US-Studie (Cox et al. 2006) werteten Daten des HCUP (*Healthcare Cost and Utilization Project*) und NIS (*Nationwide Inpatient Sample*) hinsichtlich der Hospitalisierung von Schwangeren aus. Während der vier untersuchten Influenzasaisons (1998/1999 bis 2001/2002) lag die Inzidenz von nicht entbindungsbedingten Hospitalisierungen mit der Diagnose einer Atemwegserkrankung mit 22,3/1.000 etwa doppelt so hoch wie außerhalb der Influenzasaisons (11,7/1.000). Cox et al. empfehlen daher die Influenza-Impfung als primäre Maßnahme zur Prävention der influenzaabedingten Morbidität von Schwangeren.²²

Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung von Medicaid-Daten aus Tennessee (1974 bis 1993) versuchten Neuzil et al. 1998 die durch kardiopulmonale Erkrankungen verursachten Hospitalisierungen und Todesfälle bei Schwangeren in vordefinierten Influenzasaisons zu quantifizieren. Die Studienpopulation schloss Frauen zwischen 15 und 44 Jahren ein. Die Auswertung von Neuzil et al. umfasste sowohl eine Fall-Kontroll-Studie – die im Wesentlichen dazu diente, Risikofaktoren zu identifizieren – als auch eine retrospektive Kohortenstudie. In der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurden 4.369 Frauen im gebärfähigen Alter, die aufgrund eines studienrelevanten Ereignisses (= Pneumonie, Influenza, akute respiratorische Erkrankungen, Herzversagen oder Myokarditis) hospitalisiert wurden oder verstarben, mit 21.845 Frauen aus derselben Population (= Kontrollgruppe) verglichen. Die Odds Ratio für ein studienrelevantes Ereignis während der Influenzasaison stieg von 1,44 (95% KI 0,97–2,15) für Frauen zwischen der 14. bis 20. Schwangerschaftswoche auf 4,67 (95% KI 3,42–6,39) für Frauen zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche im Vergleich zu Frauen nach der Geburt an (vgl. Abb. 1).²³

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden während 1.393.166 beobachteten Frauenjahren (von Schwangeren und Nichtschwangeren) 22.824 studienrelevante Ereignisse (= Pneumonie, Influenza, akute respiratorische Erkrankungen, Herzversagen oder Myokarditis) identifiziert. Frauen

Odds Ratio

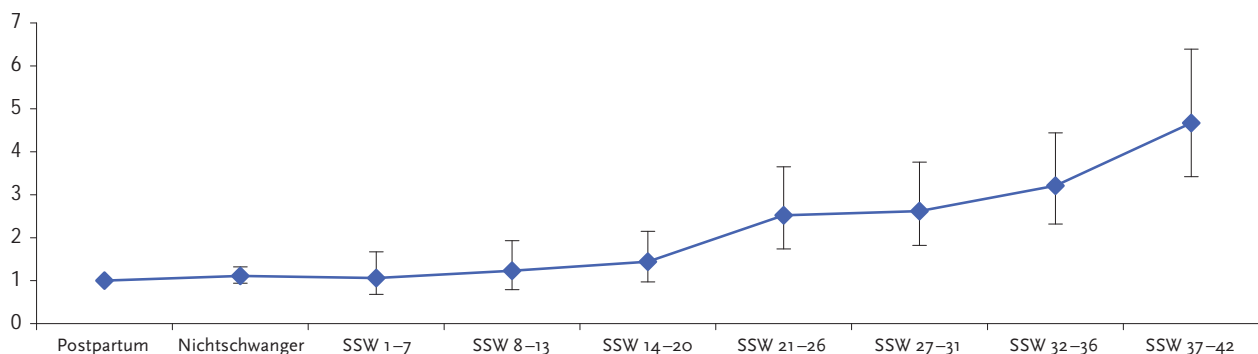


Abb. 1: Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle für kardiopulmonale Ereignisse während einer Influenzasaison bei Schwangeren, Nichtschwangeren und Frauen post partum im Alter von 15–44 Jahren (nach Daten aus Literaturstelle 23); SSW = Schwangerschaftswoche

im 3. Trimenon ohne bekannte Vorerkrankungen hatten eine Ereignishäufigkeit von 21,7 pro 10.000 Frauenmonate während der Influenzasaison. Ungefähr die Hälfte der studienrelevanten Ereignisse (10,5 pro 10.000 Frauenmonate; 95% KI 6,7–14,3) konnte bei dieser Gruppe der Influenza zugeschrieben werden. Die Ereignishäufigkeit für Influenza war somit bei Frauen im 3. Trimenon gegenüber vergleichbaren Nichtschwangeren etwa 5-fach (1,91/10.000 Frauenmonate (95% KI 1,51–2,31)) beziehungsweise gegenüber Frauen post partum etwa 9-fach (1,16/10.000 Frauenmonate (95% KI 0,09–2,42)) erhöht. Die Daten lassen darauf schließen, dass von 10.000 gesunden schwangeren Frauen im 3. Trimenon, die eine durchschnittliche Influenzasaison von 2,5 Monaten durchlebten, 25 influenzabedingt hospitalisiert wurden.²³

In einer von Schanzer et al. 2007 veröffentlichten retrospektiven Studie wurden Patientenakten von kanadischen Schwangeren, die zwischen 1994 und 2000 wegen Atemwegserkrankungen hospitalisiert wurden, analysiert. Entbindungsbedingte Krankenhausaufenthalte wurden nicht miteinbezogen. Die Hospitalisierungsrate (aufgrund einer Atemwegserkrankung) entsprach 15 (95% KI 14–17) Hospitalisierungen pro 10.000 schwangere Frauen pro Jahr. Geschätzt wurde, dass 10 von 10.000 Schwangeren ohne Vorerkrankungen wegen Influenza hospitalisiert wurden (95% KI 9–11). Eine Asthmaerkrankung der Schwangeren stellte den bedeutendsten Risikofaktor dar: Geschätzt wurden 45 (95% KI 30–60) Einweisungen pro 10.000 Schwangere, die ein Asthmaleiden aufwiesen. Während der vierwöchigen Influenzahauptsaison konnten 60% der atemwegserkrankungsbedingten Einweisungen der Influenza zugeschrieben werden.²⁴

Influenza A (H1N1) 2009

Daten zum Schweregrad von Infektionen mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus bei Schwangeren liegen aus mehreren Industrieländern vor, sind für Deutschland jedoch aufgrund eines fehlenden flächendeckenden Krankenhaus-Meldesystems beschränkt.

Bis zum 23.03.2010 wurden in Deutschland die Daten von 33.300 Frauen zwischen 17 und 49 Jahren mit einer laborbestätigten A-(H1N1)v-2009-Virusinfektion und Angaben zu einer Krankenhausbehandlung gemeldet. Von diesen wurde bei 496 Frauen eine Schwangerschaft als Risikofaktor angegeben. Von den 496 Schwangeren wiederum wurden 134 Frauen als hospitalisiert gemeldet (s. Tab. 1). Dem RKI sind bisher zwei mit Influenza A (H1N1) 2009 assoziierte Todesfälle von Schwangeren bekannt geworden. Beide Frauen wurden zuvor aufgrund von Influenza hospi-

	Meldungen laborbestätigter A-(H1N1)v-2009-Virusinfektionen	davon hospitalisiert (Anteil)
Schwangere	496	134 (27%)
Nichtschwangere	32.804	1.312 (4%)
Gesamt	33.300	1.446 (4,3%)

Tab. 1: Hospitalisierungen bei Frauen (17–49 Jahre) mit laborbestätigter A-(H1N1)v-2009-Virusinfektion (auf Basis von IfSG-Melddaten; Datenstand 23.03.2010)

talisiert. Eine Frau wies – zusätzlich zur Schwangerschaft – Adipositas als weiteren Risikofaktor auf.

Aus den Meldezahlen ergibt sich somit, dass Schwangere mit einer 6,5-fach (95% KI 5,6–7,6) höheren Wahrscheinlichkeit als Nichtschwangere bei Vorliegen einer Influenza A (H1N1) 2009 in einem Krankenhaus behandelt werden mussten. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Schwangere mit einer Erkrankung per se häufiger in ein Krankenhaus eingewiesen werden, ohne dass die Einweisung als ein Indikator für eine schwere influenza-bedingte Erkrankung bewertet werden kann. Dem RKI liegen jedoch auch Meldedaten zum Auftreten von Pneumonien bei gleichzeitigem Vorliegen einer laborbestätigten Infektion mit Influenza-A-(H1N1)v-2009-Virus für Schwangere vor (s. Tab. 2). So hatten Schwangere ein knapp 3-fach höheres Risiko bei einer Infektion mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus eine Pneumonie zu entwickeln (Relatives Risiko 2,9 (95% KI 1,7–5,2)).

	Meldungen laborbestätigter A-(H1N1)v-2009-Virusinfektionen	davon mit Pneumonie (Anteil)
Schwangere	451	12 (2,66%)
Nichtschwangere	23.706	213 (0,90%)
Gesamt	24.157	255 (0,93%)

Tab. 2: Pneumonien bei Frauen (17–49 Jahre) mit laborbestätigter A-(H1N1)v-2009-Infektion (auf Basis von IfSG-Melddaten; Datenstand 23.03.2010)

Ferner belegen Daten aus Ländern der südlichen Hemisphäre, den USA sowie Kanada, dass die Schwangerschaft einen bedeutenden Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Infektion mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus darstellt:

Bereits im ersten Monat des Ausbruchs der Influenza A (H1N1) 2009 ergab eine Untersuchung von Surveillancedaten labordiagnostisch bestätigter Fälle bei Schwangeren in den USA eine signifikant erhöhte Inzidenz an Hospitalisierungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (0,32 pro 100.000 schwangere Frauen, 95% KI 0,13–0,52 vs. 0,08 pro 100.000 der Bevölkerung, 95% KI 0,07–0,09). Die Hospitalisierungsrate lag bei 32% (11 von 34 gemeldeten Schwangeren). Schwangere hatten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein mehr als 4-fach erhöhtes Risiko, aufgrund von Influenza A (H1N1) 2009 hospitalisiert zu werden (Relatives Risiko = 4,3; 95% KI 2,3–7,8).²⁵ Dieses Risiko war höher als das geschätzte Risiko bei einer Infektion mit einem saisonalen Influenzavirus.^{12,25} In einer aktuellen Studie aus den USA²⁶ wurden die Daten von 788 Schwangeren mit Influenzavirus-A-(H1N1)v-2009-Infektion und Symptombeginn zwischen April bis August 2009 ausgewertet. Infolge der Influenzavirus-Infektion verstarben 30 Schwangere; dies entsprach 5% aller in diesem Zeitraum gemeldeten Todesfälle in Zusammenhang mit Influenza A (H1N1) 2009. Knapp ein Viertel (115 von 509; 22,6%) der hospitalisierten Schwangeren wurde auf eine Intensivstation aufgenommen. In einer Erweiterung des Auswertungszeitraums auf April bis Dezember 2009 wurden zusätzlich 165 Schwangere mit Influenza-A-(H1N1)v-2009-

Infektion identifiziert, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Von diesen insgesamt 280 Schwangeren verstarben 56 (20%). 7,1% dieser Schwangeren waren im 1., 26,8% im 2. und 64,3% im 3. Schwangerschaftstrimenon verstorben.²⁶

Die Autoren einer australischen Untersuchung schätzten das Relative Risiko für Schwangere gegenüber der Gesamtbevölkerung, aufgrund einer Infektion mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus in ein Krankenhaus eingewiesen, auf eine Intensivstation verlegt zu werden oder zu versterben auf 5,2, 6,5 und 1,4 (Daten von Mai 2009 bis Oktober 2009).²⁷ Insgesamt waren 32% der Frauen zwischen 20 und 39 Jahren, die in Australien in ein Krankenhaus eingewiesen werden mussten, schwanger.²⁸ In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie²⁹ wurden 64 schwangere Frauen oder Frauen post partum mit laborbestätigter Influenza A (H1N1) 2009 identifiziert, die zwischen dem 1. Juni und 31. August 2009 in Australien oder Neuseeland auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Verglichen mit nicht schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter hatten Schwangere oder Frauen post partum ein signifikant erhöhtes Risiko, auf eine Intensivstation aufgenommen zu werden (Relatives Risiko 7,4; 95% KI 5,5–10,0). Das Risiko für Schwangere ab der 20. Schwangerschaftswoche war 13-fach erhöht (13,2; 95% KI 9,6–18,3). Das entsprechende Risiko lag für Frauen post partum bei 6,4 (95% KI 2,6–15,7) und für Schwangere bis einschließlich 19. Schwangerschaftswoche bei 2,4 (95% KI 1,3–4,6). Sieben (11%) der auf eine Intensivstation aufgenommenen Frauen starben an den Folgen der Influenzavirus-Infektion.²⁹

Untersuchungen aus Kanada und den USA zufolge haben Schwangere im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein bis zu 4-fach höheres Risiko, aufgrund einer Infektion mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden und ein etwa 6-fach höheres Risiko zu versterben. Das Risiko, auf einer Intensivstation behandelt zu werden, scheint insgesamt etwa 10-fach erhöht gewesen zu sein (Literatur 12,30, Berechnungen des RKI). Von 272 zwischen April und Juni 2009 hospitalisierten Patienten in den USA verstarben 19 Personen (7%). Eine Schwangerschaft als Risikofaktor lag bei 16% der Todesfälle vor.³¹ In Großbritannien waren dagegen nur 5 von 138 Verstorbenen (3,6%) schwanger.³²

Zusammenfassend implizieren die vorhandenen Daten zur Influenza A (H1N1) 2009, aber auch zur saisonalen Influenza, dass Schwangere insbesondere ab dem 2. Trimenon ein höheres Risiko für schwere Krankheitsverläufe und Hospitalisierung haben.^{28,33,34}

Wirksamkeit der Influenza-Impfung

Influenza-Impfstoffe

In Deutschland sind mit Stand April 2010 insgesamt 21 trivalente Impfstoffe (20 inaktivierte Spaltimpfstoffe, davon 2 adjuvantiert und 18 nichtadjuvantiert; 1 Influenza-Impfstoff auf Basis von gereinigtem Oberflächenantigen) gegen saisonale Influenza zugelassen. Die Stammmzusammensetzung der trivalenten Influenza-Impfstoffe beinhaltet aktu-

elle Varianten der zirkulierenden Influenzaviren mit einer A(H3N2)-Komponente, einer A(H1N1)-Komponente sowie einer B-Komponente und wird jedes Jahr gemäß WHO-Empfehlung an die aktuelle epidemiologische Situation angepasst. In der Saison 2010/2011 ersetzt die Influenza-A-(H1N1)v-2009-Komponente die bis dahin enthaltene saisonale H1N1-Komponente.³⁵ Die H3N2-Komponente wurde ebenfalls aktualisiert, die Influenza-B-Komponente aus der Victoria-Linie wird wie in Saison 2009/2010 beibehalten.

Immunantwort nach Influenza-Impfung

Das Ausmaß der humoralen Immunantwort ist abhängig vom Alter, von immunmodulierenden Grundkrankheiten oder Therapien und von vorhergehendem Kontakt mit dem Antigen. Bei gesunden, bereits immunologisch geprägten Personen wird 2 bis 4 Wochen nach Impfung eine maximale Serumantikörperkonzentration erreicht, bei immunologisch naiven Individuen erst nach vier Wochen oder später.^{36–39} Hämagglutinin auf der Oberfläche der Viren ist verantwortlich für die Anbindung der Viren an die Körperzellen und somit für den Anstoß des zellulären Infektionszyklus. Spezifische Antikörper gegen das Hämagglutinin gelten somit als die primären Immunmodulatoren gegen eine Infektion bzw. eine Erkrankung. Der Hämagglutinations-test gilt als ein Surrogat zur Einschätzung der Neutralisationsfähigkeit der Viren. Ein Titer im Hämagglutinations-Hemmtest (HHT) von mindestens 1:32 bis 1:40 wird als Korrelat für Schutz angesehen.^{40–44} Neben einer humoralen Immunantwort wird darüber hinaus eine zelluläre Immunantwort induziert. Diese scheint eine höhere kreuzreaktive Potenz zu haben.⁴⁵ Diese Immunantwort wird besonders durch Ganzkeim-Impfstoffe, weniger durch Sub-Unit-Impfstoffe induziert.^{46–48} Es gibt Hinweise darauf, dass die zellvermittelte Immunantwort einen großen Anteil an der Protektion älterer Personen hat.^{44,49,50} Daher – und aufgrund wenig standardisierter Laborverfahren – kann der für das Zulassungsverfahren relevante HHT-Antikörpertiter allenfalls als ein relatives Korrelat für Schutz angesehen werden; die Erhebung von Effektivitätsdaten in koordinierten Begleitstudien nach Markteinführung ist unerlässlich.⁷

Effektivität der Influenza-Impfung bei gesunden Erwachsenen

Die Effektivität saisonaler Influenza-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen wird auf Basis des entsprechenden *Cochrane Reviews* („*Vaccines for preventing influenza in healthy adults*“) dargestellt.⁵¹ In dem Review wurde die Effektivität saisonaler Influenza-Impfstoffe (inaktivierte parenteral applizierte Impfstoffe, lebendattenuierte über Aerosol verabreichte Impfstoffe, inaktivierte über Aerosol verabreichte Impfstoffe) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 16 bis 65 Jahren untersucht. Insgesamt flossen 48 Studien (randomisiert oder quasi-randomisiert) in die Metaanalyse ein; 37 Datensätze wurden hinsichtlich der Effektivität ausgewertet.

Die Effektivität gegen das Auftreten von ILI (*influenza like illness*) lag bei 30% (95% KI 17–41%). Jedoch ist anzumerken, dass die ILI-Symptomatik auch von einer Reihe anderer Pathogene verursacht werden kann, gegen die der

Influenza-Impfstoff keine Wirksamkeit besitzt. Die Effektivität gegen laborbestätigte Influenza lag bei 80 % (95% KI 56–91%), wenn die Übereinstimmung zwischen Impfstoff und zirkulierendem Virus-Stamm hoch war. Bei geringer Übereinstimmung zwischen zirkulierendem Stamm und Impfstoff-Stamm lag die Effektivität gegen laborbestätigte Influenza bei 50 % (95% KI 27–65%). Bezüglich influenza-bedingter Arbeitsausfälle (in 5 Studien untersucht) konnte kein statistisch signifikanter Effekt nachgewiesen werden.⁵¹

Effektivität der saisonalen Influenza-Impfung bei Schwangeren
Hinsichtlich der Effektivität der Influenza-Impfung sind die für Schwangere zur Verfügung stehenden Daten limitiert.¹⁹ In mehreren kleineren Studien konnte gezeigt werden, dass Schwangere mit einem ähnlich hohen Anstieg der Antikörpertiter nach der Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff reagieren wie Nichtschwangere.^{52–54} In einer aktuellen Studie von Steinhoff et al., der das gleiche Studienkollektiv wie der Effektivitätsstudie von Zaman et al. 2008 zugrunde lag (s. unten), hatten 88 % der gegen Influenza geimpften Schwangeren einen protektiven Antikörpertiter ($\geq 1 : 40$) gegen den im Impfstoff enthaltenen Virus-Stamm A/New Caledonia (H1N1), 98 % gegen A/Fujian (H3N2) und 45 % gegen den B/Hong-Kong-Subtyp.⁵⁵

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zur Effektivität der Influenza-Impfung wurden bei Schwangeren aus ethischen Gründen im Rahmen der Zulassungsverfahren nicht durchgeführt. Eine randomisierte, kontrollierte Begleitstudie nach Markteinführung zur klinischen Effektivität wurde jedoch 2008 von Zaman et al. veröffentlicht. In dieser Studie wurde 340 Schwangeren im 3. Trimenon in Bangladesch entweder trivalenter inaktivierter Influenza-Impfstoff oder Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff verabreicht. 300 Studienteilnehmerinnen wurden über einen Zeitraum von zwei Wochen nach der Impfung bis zur Geburt beobachtet, 316 Frauen vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Wochen nach Geburt. Während der verlängerten tropischen Influenzasaison lag die Effektivität der Impfung gegen den unspezifischen Endpunkt „akute respiratorische Erkrankung mit Fieber“ bei 36 % (95% KI 4–57%) und gegen den Endpunkt „akute respiratorische Erkrankung mit Fieber über 38 °C“ bei 43 % (95% KI –9–70,3%). Die Effektivität gegen laborbestätigte Influenza wurde nicht berechnet, die Autoren der Studie gehen aber davon aus, dass diese entsprechend höher lag. Informationen zur Übereinstimmung von Impfvirus und zirkulierendem Influenzavirus lagen nicht vor.⁵⁶ Die erhobene Effektivität liegt somit im Bereich der im *Cochrane Review* berichteten Effektivität gegen ILI.

Die weitere publizierte Evidenz für den Nutzen der Influenza-Impfung für Schwangere, die auf Beobachtungsstudien basiert und entsprechend weniger verlässlich ist, ist sehr heterogen. So berichteten Hulka et al. von einem Trend zu einer geringeren Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege bei geimpften Schwangeren in der Saison 1962/1963 im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren.⁵⁷ Munoz et al. hingegen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens

von MAARI (*medically attended acute respiratory illness*) zwischen geimpften und nicht geimpften Schwangeren finden.⁵⁸ Ausgewertet wurden in dieser retrospektiven Studie die Daten von 7.183 Mutter-Kind-Paaren (darunter 252 in der Schwangerschaft gegen Influenza geimpfte Mütter), die in der Patientendatenbank einer großen US-Klinik verzeichnet waren. Die Auswertung erfolgte für fünf Influenzasaisons (1998–2003). Ferner zeigte eine Studie von Black et al.⁵⁹ keinen Einfluss der Impfung von Schwangeren gegen saisonale Influenza auf ambulante Behandlungen aufgrund von ILI (Risikoquotient (*hazard ratio*) geimpfte Schwangere/ungeimpfte Schwangere: 1,151 (95% KI 0,98–1,35); $p=0,088$). Als Basis dienten bei dieser Studie die Daten einer großen US-amerikanischen *Managed-Care*-Organisation (n=49.585 Frauen, die in den Influenzasaisons 1997/1998 bis 2001/2002 eine Lebendgeburt hatten). Die Impfquote unter den Schwangeren war in dieser Studie jedoch niedrig (4,7%–11,9%), so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.⁵⁹

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine Hinweise gibt, dass Schwangere einen schlechteren Schutz nach Influenza-Impfung aufbauen als Nichtschwangere. Der Grad des Schutzes hängt vielmehr von der Übereinstimmung des Impfvirus mit dem zirkulierenden Wildvirus ab.

Weitere Effekte der Impfung Schwangerer

Neben dem individuellen Schutz spielt bei der Impfung von Schwangeren die Überlegung eine Rolle, das Neugeborene gegen Influenza zu schützen. Bei unter 1-jährigen treten besonders häufig schwere Verläufe einer Influenzavirus-Infektion auf. Das zeigen nicht nur die Daten zur saisonalen Influenza, die im Rahmen der IfSG-Meldepflicht für Deutschland gewonnen wurden (s. Abb. 2), sondern auch eine Vielzahl anderer nationaler und internationaler Untersuchungen.^{60–73} Häufige influenza-bedingte Komplikationen bei Säuglingen sind Mittelohrentzündungen oder Pneumonien.⁷⁴ Zudem gilt die Influenza auch bei Kindern als Wegbereiter für sekundäre bakterielle Infektionen, wie Pneumokokken- oder Meningokokken-Infektionen^{71,73} oder die akute Otitis media⁶⁶.

Influenza-Impfstoffe sind erst ab einem Lebensalter von sechs Monaten zugelassen. Der Schutz des Neugeborenen kann aber durch eine so genannte Kokonstrategie, also die Impfung der Kontaktpersonen des Säuglings insbesondere im Haushalt, erzielt werden. Ein weiterer Effekt der Influenza-Impfung Schwangerer ist die Induktion einer so genannten Leihimmunität beim Neugeborenen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Neugeborene durch diaplastar von der Mutter übertragene Antikörper gegen eine Influenza-Infektion geschützt werden können. Die Leihimmunität wird sowohl nach einer natürlichen Influenza-Infektion als auch nach der Impfung der Mutter gegen Influenza induziert.^{59,75,76}

In einer 2010 publizierten Studie von Steinhoff et al. wurde die Höhe diaplastar übertragener Antikörpertiter untersucht. Bei Neugeborenen, deren Mütter bei der Geburt einen protektiven Antikörpertiter ($\geq 1 : 40$) aufwie-

sen, konnte ebenfalls im Nabelschnurblut ein protektiver Antikörpertiter festgestellt werden. Nach 10 Wochen wiesen noch 61% der Neugeborenen einen protektiven Antikörpertiter gegen die im Impfstoff enthaltenen Influenzavirus-Subtypen A/New Caledonia (H1N1), 93% gegen A/Fujian (H3N2) und 9% gegen B/Hong Kong auf.^{55,56}

Auch Sumaya et al. konnten einen ähnlichen Effekt nachweisen. Zum Zeitpunkt der Geburt war bei 54% der Neugeborenen von Müttern, die zuvor gegen Influenza geimpft wurden, im Nabelschnurblut ein Influenza-Antikörpertiter $\geq 1:20$ vorhanden (73% der mütterlichen Blutseren wiesen entsprechende Antikörpertiter auf). Der Antikörpertiter nahm bei den Neugeborenen jedoch nach der Geburt rasch ab. So wurde nach 3 Monaten lediglich bei 12% der Kinder ein Antikörpertiter $\geq 1:20$ gefunden.⁵² Auch Englund et al. konnten nachweisen, dass nach der Impfung von Schwangeren influenzaspezifisches Immunglobulin G (IgG) diaplantar auf das Kind übertragen wird.⁵⁴ So wiesen alle Neugeborenen, deren Mütter mit trivalentem Influenza-Impfstoff geimpft worden waren ($n = 13$), im Vergleich zu Neugeborenen, deren Mütter mit Tetanustoxoid-Impfstoff geimpft worden waren ($n = 17$), direkt nach der Geburt signifikant erhöhte Antikörpertiter gegen alle drei im Impfstoff enthaltenen Influenza-Virusstämme auf. Im Alter von 2 Monaten war der Antikörpertiter noch gegen zwei Virusstämme signifikant erhöht.

Sicherheit von Influenza-Impfstoffen in der Schwangerschaft

Sicherheit saisonaler Influenza-Impfstoffe für Schwangere

Die Sicherheit der Influenza-Impfung in der Schwangerschaft wurde in einem von Tamma et al. im Jahr 2009 publizierten Review untersucht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass inaktivierter Influenza-Impfstoff in der Schwangerschaft sicher und effektiv verabreicht werden kann.⁷⁷ Alle nachfolgend dargestellten Studien sind auch in den Review eingeflossen.

In einer retrospektiven Studie von Munoz et al. wurden für 5 Influenzasaisons Daten einer elektronischen Patientendatenbank einer großen Klinik ausgewertet. Die Schwangerschaftsverläufe einer Kohorte von 225 im 2. oder 3. Trimenon gegen Influenza geimpften Frauen wurden mit denen von 826 gesunden ungeimpften Schwangeren

(Kontrollgruppe) verglichen. Es traten keine schwerwiegenden Impfreaktionen während des Beobachtungszeitraumes 0–42 Tage nach Impfung auf. Ebenfalls konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Kaiserschnitten, Frühgeburten sowie hinsichtlich des Gesundheitszustandes der Kinder von der Geburt bis zum 6. Lebensmonat festgestellt werden.⁵⁸ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Verfasser einer Reihe kleinerer Studien.^{52,54,78}

Passive Surveillance: Im Zeitraum von 2000 bis 2003 wurden in den USA ca. 2 Millionen Schwangere mit einem inaktivierten Influenza-Impfstoff geimpft.⁷⁹ Während dieser Zeit gingen 26 Meldungen beim VAERS-System (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) ein, die die Influenza-Impfung bei Schwangeren betrafen. Bei sechs dieser Meldungen handelte es sich um irrtümlicherweise oder falsch verabreichte Impfungen, die jedoch nicht mit unerwünschten Impfreaktionen assoziiert waren. In 9 Fällen wurde über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und in 8 Fällen über systemische Reaktionen (wie z. B. Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien) berichtet. Ferner wurden 3 Fehlgeburten im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gemeldet.⁷⁹ Fehlgeburten treten, insbesondere im 1. Trimenon, häufig spontan auf und können somit rein zufällig im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung stehen. Es muss hervorgehoben werden, dass das VAERS-System auf die Meldung von unerwünschten Impfwirkungen durch die Bevölkerung angewiesen ist und nicht als systematische und verlässliche Erhebungsquelle betrachtet werden kann.

Sicherheit saisonaler Influenza-Impfstoffe für den Fetus

In einer longitudinalen bevölkerungsbezogenen Studie, die in den Jahren 1959 bis 1965 in den USA durchgeführt wurde, wurden mehr als 2.000 Schwangere gegen saisonale Influenza geimpft. Fast ein Drittel dieser Frauen befand sich zum Zeitpunkt der Impfung im 1. Schwangerschaftstrimenon. Der Gesundheitszustand der Kinder der geimpften Frauen wurde 7 Jahre lang nachbeobachtet. In der Studie wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kongenitale Fehlbildungen, Krebserkrankungen oder neurokognitive Störungen gefunden.⁸⁰ Deinard und Ogburn fanden in einer prospektiven Longitudinalstudie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer Influenza-Impfung der Mutter und Komplikationen bei der Mutter selbst, in der Perinatal-

Anteil hospitalisierter Fälle an allen gemeldeten Fällen der jeweiligen Altersgruppe

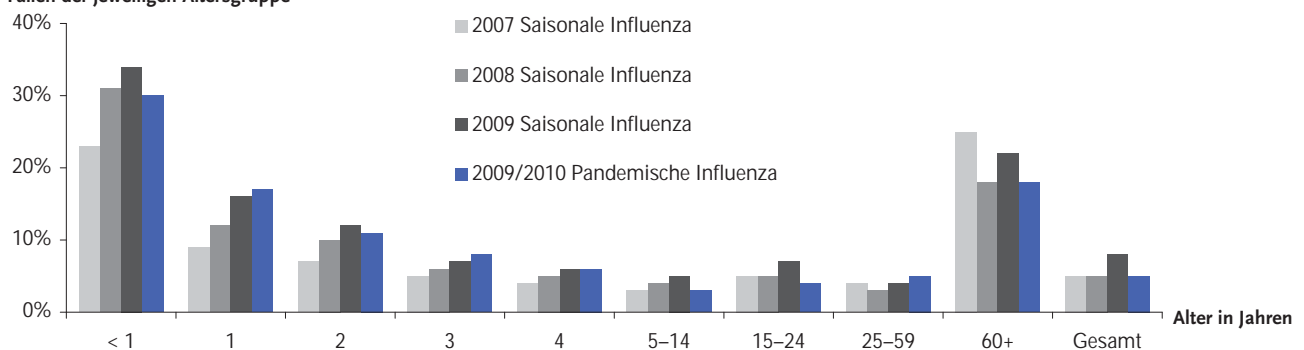


Abb. 2: Anteil hospitalisierter Fälle an Gesamtfällen nach Altersgruppen auf Basis von IfSG-Meldedaten, Datenstand: 02.02.2010

phase oder beim Säugling. Die Studie schloss 189 gegen Influenza geimpfte Schwangere und 517 nicht geimpfte Schwangere (Kontrollgruppe) ein. Es wurden keine teratogenen Effekte der Impfung beobachtet. Ferner zeigten die Kinder aus beiden Gruppen bei körperlichen und neurologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Geburt und im Alter von 8 Wochen keine Unterschiede.⁷⁸ Eine weitere große retrospektive Kohortenstudie, die 3.160 Kinder von während der Schwangerschaft gegen Influenza geimpften Müttern und 37.969 Kinder von ungeimpften Müttern einschloss, zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Geburtsgewicht, Dauer der Schwangerschaft oder der Länge des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen der Geburt.⁸¹ Die Sicherheit von inaktiviertem Influenza-Impfstoff wurde ferner in sieben weiteren Studien nachgewiesen, in denen mehr als 4.500 Schwangere geimpft wurden und keine signifikanten negativen Auswirkungen auf den Fetus festgestellt werden konnten.^{52,54,56–59}

Sicherheit von Impfstoffen gegen Influenza A (H1N1) 2009

Zu unerwünschten Wirkungen der Impfstoffe gegen die Influenza A (H1N1) 2009 liegt der 7. Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) vom 19.01.2010 vor.⁴

Bis zum 30.12.2009 wurden dem PEI aus den Kalenderwochen 44 bis 53 von 1.377 Personen Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix® und fünf Verdachtsfälle nach Impfung mit Celvapan® gemeldet. Diese 1.382 Meldungen umfassen insgesamt 3.518 unerwünschte Ereignisse bei Personen zwischen 6 Monaten und 94 Jahren. Das RKI schätzt nach Daten eines Surveys (bisher unveröffentlicht), dass in Deutschland etwa 7,5% der Bevölkerung (95% KI 5,6–9,9%) über 14 Jahre bis einschließlich der Kalenderwoche 53 geimpft worden sind. Das PEI sieht in den zum aktuellen Zeitpunkt vorliegenden Daten keinen Hinweis auf eine geänderte Nutzen-Risiko-Abwägung für Pandemrix®.⁴

Sicherheit der Influenza-A-(H1N1)-2009-Impfstoffe für Schwangere: Daten zu unerwünschten Reaktionen nach der Impfung Schwangerer mit Pandemrix® liegen aus Schweden vor. Hier wurden bis zum 16.04.2010 nach Schätzungen des *Swedish Institute for Infectious Disease Control (SMI)* über 30.000 Schwangere mit Pandemrix® geimpft. Es wurden insgesamt 50 Verdachtsfälle von unerwünschten Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung von den Ärzten gemeldet. Bei 31 Frauen kam es zu Fehlgeburten, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftraten. Von diesen traten 23 im 1. und acht im 2. Trimenon auf. Zusätzlich wurde von sieben Fällen von intrauterinem Fruchttod ab der 24. Schwangerschaftswoche berichtet. Die angegebenen Fälle liegen unter der Anzahl der in dieser Gruppe für diesen Zeitraum normalerweise erwarteten Fehlgeburten. Überprüfungen der einzelnen Meldungen führten zu dem Schluss, dass die Impfungen nicht in einem kausalen Zusammenhang zu den Fehlgeburten oder Totgeburten standen. Das Muster der weiteren aufgetretenen unerwünschten Reaktionen weicht nicht vom dem Muster mit Pandemrix® geimpfter Nicht-

schwangerer ab. Insgesamt wurden in Europa etwa 220.000 schwangere Frauen mit Pandemrix® geimpft. Auch europaweit konnte kein Anhalt festgestellt werden, dass eine Impfung das Risiko einer Fehlgeburt oder Totgeburt erhöht.⁸² Zum aktuellen Zeitpunkt liegen naturgemäß noch keine Langzeitdaten aus der Nachbeobachtung der Kinder vor, deren Mütter Influenza-A-(H1N1)-2009-Impfstoff erhalten hatten.

Zusammenfassende Beurteilung

Sowohl bei Influenza A (H1N1) 2009 als auch saisonaler Influenza ist der Nutzen der Impfung – insbesondere für Schwangere im 2. und 3. Trimenon – gut belegt. Schwangere wurden in diversen Erhebungen nicht nur häufiger aufgrund einer Influenzavirus-Infektion hospitalisiert. Es zeigte sich auch, dass Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, eine influenzabedingte Pneumonie zu entwickeln, intensivmedizinische Behandlung zu benötigen oder zu versterben. Darüber hinaus wurde keine Evidenz für die Annahme gefunden, dass die Effektivität des Impfstoffes bei Schwangeren niedriger sei als bei Nichtschwangeren. Die saisonale Effektivität wird vornehmlich von der Übereinstimmung der im Impfstoff enthaltenen Virusstämme mit den zirkulierenden Wildviren abhängen. Auf der Risikoseite gibt es keine Hinweise, dass eine Impfung von Schwangeren mit einem trivalenten Influenza-Spaltimpfstoff einen Einfluss auf die Häufigkeit von Kaiserschnitten, Frühgeburten oder auf den Gesundheitszustand der Kinder hat. Nach aktueller Datenlage überwiegt der Nutzen einer Influenza-Impfung von Schwangeren somit das Risiko von unerwünschten Wirkungen.

Neurologische Grundkrankheiten als Risiko für schwere Influenza-Krankheitsverläufe

Zu den Personen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität durch die Infektion mit saisonaler Influenza gehören Menschen mit einer chronischen neurologischen Grundkrankheit. Diese Personengruppe war auch durch eine Infektion mit dem A-(H1N1)v-2009-Virus besonders gefährdet. Es wurden hohe Hospitalisierungsraten, oft mit intensivpflichtigem Verlauf und/oder letalem Ausgang beobachtet. Während der Influenzapandemie 2009/2010 zeigte sich in Analogie zur saisonalen Influenza, dass Personen mit neurologischen bzw. neuromuskulären Erkrankungen häufiger schwer erkrankten und auch häufiger verstarben.^{31,83,84} Entsprechend dem Krankheitsverlauf von neuromuskulären Erkrankungen fallen nach einer Definition des *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* des CDC überwiegend Kinder in diese Hochrisikogruppe.¹⁰ Auch für die saisonale Influenza wurde bei Kindern mit neurologischen bzw. neuromuskulären Erkrankungen vermehrt über schwere Influenza-Verläufe mit Todesfolge berichtet.^{85,86}

In einer Publikation wurden die bis Ende August in den USA gemeldeten pädiatrischen mit der Influenza A (H1N1) 2009 assoziierten Todesfälle zusammengefasst⁸⁷: Bis zu diesem Zeitpunkt waren 36 Todesfälle bei Kindern unter 18 Jahren beobachtet worden, davon waren 19% jünger als

5 Jahre. Höher als bei saisonaler Influenza war in dieser Population der Anteil an Kindern mit Grundkrankheiten: Insgesamt wiesen 67% der Verstorbenen eine Grundkrankheit auf, wobei neurologische Grundkrankheiten überwiegen (61%).

Literatur

- ECDC: ECDC Forward Look Risk Assessment: Likely scenarios for influenza in 2010 and the 2010/2011 influenza season in Europe and the consequent work priorities. 2010. http://www.ecdc.europa.eu/en/health-topics/H1N1/Documents/1003_RA_forward_look_influenza.pdf
- WHO: Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. 2010. http://www.who.int/csr/disease/influenza/201002_Recommendation.pdf
- Nokleby H, Nicol A: Risk groups and other target groups – preliminary ECDC guidance for developing influenza vaccination recommendations for the season 2010–11. *Euro Surveill* 2010; 15(12)
- PEI: Information zu Verdachtsfallberichten von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Anwendung der in Deutschland zugelassenen Schweinegrippe (H1N1)-Impfstoffe. 2010. http://www.pei.de/cln_180/nn_1721690/DE/infos/fachkreise/impffach/schweineinfluenza/bewertung-uaw-meldungen/verdachtsfallbericht-7-nebenwirkungen.html
- Durando P, Icardi G, Ansaldi F: MF59-adjuvanted vaccine: a safe and useful tool to enhance and broaden protection against seasonal influenza viruses in subjects at risk. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(4): 639–651
- Bouvier NM, Palese P: The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4: D49–D53
- Bridges CB, Katz JM, Levandowski RA, Cox NJ: Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Elsevier, 2008: p. 259–290
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J: Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160(21): 3243–3247
- Taubenberger JK, Kash JC: Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe* 2010; 7(6): 440–451
- Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al.: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007 Jul 13; 56 (RR-6): 1–54
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB: Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121(4): 258–264
- ECDC: ECDC Risk Assessment: 2009 influenza A(H1N1) pandemic. 2009. Report No.: Version 7. http://ecdc.europa.eu/en/health-topics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf
- Saito S: Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000; 47(2): 87–103
- Tsuda H, Michimata T, Hayakawa S, et al.: A Th2 chemokine, TARC, produced by trophoblasts and endometrial gland cells, regulates the infiltration of CCR4+ T lymphocytes into human decidua at early pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48(1): 1–8
- Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, et al.: Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009; 81(11): 1923–1928
- Goodnight WH, Soper DE: Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33 (10 Suppl): S390–S397
- Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA: Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(11): 1638–1643
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS: Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(1): 95–100
- McNeil S, Halperin R, MacDonald N: Influenza in pregnancy: the case for prevention. *Adv Exp Med Biol* 2009; 634: 161–183
- Skowronski DM, De SG: Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009; 27(35): 4754–4770
- Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D: Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(1): 44–52
- Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S: Influenza and pregnant women: hospitalization burden, United States, 1998–2002. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15(8): 891–893
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1094–1102
- Schanzer DL, Langley JM, Tam TW: Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(8): 622–629
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al.: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374(9688): 451–458
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al.: Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303(15): 1517–1525
- Kelly H, Mercer G, Cheng A: Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and Indigenous people in Australia in 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(50)
- Australian Government-Department of Health and Ageing. Australian Influenza Surveillance Summary Report. 2009. Report No.: 20. [http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/18D06BAC4644C98DCA25763E00823442/\\$File/ozflu-no20-2009.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/18D06BAC4644C98DCA25763E00823442/$File/ozflu-no20-2009.pdf)
- Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1279
- Public Health Agency of Canada. Canadian Influenza Report (FluWatch). 2009. Report No.: 32. http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w32_09/pdf/fw2009-32-eng.pdf
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al.: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1935–1944
- Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al.: Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009; 339: b5213
- Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA: Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362(1): 27–35
- Pratt RJ: Pandemic A (H1N1) 2009 influenza—an enhanced hazard during pregnancy. *Midwifery* 2010; 26(1): 13–17
- PEI: Influenza-Impfstoffe (Impfstoffe gegen die saisonale Grippe). 2010. http://www.pei.de/cln_180/nn_158126/DE/arzneimittel/impfstoffe/influenza/influenza-node.html?__nnn=true
- Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, Jonsson R, Haaheim LR: Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis* 1995; 171(1): 198–203
- Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, Wood JM, Haaheim LR, Oxford JS: An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. *Vaccine* 1994; 12(11): 993–999
- el-Madhun AS, Cox RJ, Soreide A, Olofsson J, Haaheim LR: Systemic and mucosal immune responses in young children and adults after parenteral influenza vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178(4): 933–999
- Gross PA, Russo C, Dran S, Cataruozolo P, Munk G, Lancey SC: Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4(4): 491–492
- Coudeville L, Bailleux F, Riche B, Megas F, Andre P, Ecochard R: Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza: development and application of a bayesian random-effects model. *BMC Med Res Methodol* 2010; 10: 18
- de Jong JC, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD: Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol (Basel)* 2003; 115: 63–73
- Hannoun C, Megas F, Piercy J: Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004; 103(1–2): 133–138
- Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A: The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)* 1972; 70(4): 767–777
- Plotkin SA: Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 1055–1065
- Jameson J, Cruz J, Ennis FA: Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses. *J Virol* 1998; 72(11): 8682–8689
- Ennis FA, Rook AH, Qi YH, et al.: HLA restricted virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccines. *Lancet* 1981; 2(8252): 887–891
- McMichael AJ, Gotch F, Cullen P, Askonas B, Webster RG: The human cytotoxic T cell response to influenza A vaccination. *Clin Exp Immunol* 1981; 43(2): 276–284
- Powers DC, Belshe RB: Effect of age on cytotoxic T lymphocyte memory as well as serum and local antibody responses elicited by inactivated influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 1993; 167(3): 584–592
- McElhane J, Xie D, Hager WD, et al.: T cell responses are better correlates of vaccine protection in the elderly. *J Immunol* 2006; 176(10): 6333–6339
- Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, et al.: Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol* 2002; 37(2–3): 427–439

51. Jefferson TO, Rivetti D, Di PC, Rivetti A, Demicheli V: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD001269
52. Sumaya CV, Gibbs RS: Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979; 140(2): 141–146
53. Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St GJ, Jr: Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1979; 10(2): 184–187
54. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP: Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993; 168(3): 647–656
55. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al.: Influenza immunization in pregnancy--antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1644–1646
56. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al.: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1555–1564
57. Hulka JF: Effectiveness of polyvalent influenza vaccine in pregnancy. Report of a controlled study during an outbreak of Asian influenza. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 830–837
58. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al.: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 1098–1106
59. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D: Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004; 21(6): 333–339
60. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ: The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 2002; 129(3): 525–533
61. D'Onise K, Raupach JC: The burden of influenza in healthy children in South Australia. *Med J Aust* 2008; 188(9): 510–513
62. Gasparini R, Durando P, Ansaldi F, et al.: Influenza and respiratory syncytial virus in infants and children: relationship with attendance at a paediatric emergency unit and characteristics of the circulating strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(9): 619–628
63. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al.: The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 31–40
64. Grijalva CG, Craig AS, Dupont WD, et al.: Estimating influenza hospitalizations among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 103–109
65. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al.: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289(2): 179–186
66. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al.: Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004; 190(8): 1369–1373
67. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al.: Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185(2): 147–152
68. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR: The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342(4): 225–231
69. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al.: Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342(4): 232–239
70. Grijalva CG, Weinberg GA, Bennett NM, et al.: Estimating the undetected burden of influenza hospitalizations in children. *Epidemiol Infect* 2007; 135(6): 951–958
71. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al.: Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1): 585–593
72. Principi N, Esposito S, Gasparini R, et al.: Burden of influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Child* 2004; 89(11): 1002–1007
73. Iskander M, Booy R, Lambert S: The burden of influenza in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(3): 259–263
74. Laundry M, Jayi-Obe E, Hawrami K, Aitken C, Breuer J, Booy R: Influenza A community-acquired pneumonia in East London infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(10 Suppl): S223–S227
75. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR: Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980; 142(6): 844–849
76. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA: Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(4): 398–403
77. Tamma PD, Ault KA, del RC, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(6): 547–552
78. Deinard AS, Ogburn P, Jr: A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(3): 240–245
79. Pool V, Iskander J: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 1200
80. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D: Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973; 2(3): 229–235
81. France EK, Smith-Ray R, McClure D, et al.: Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(12): 1277–1283
82. Medical Products Agency: Final summary of ADR reports in Sweden with Pandemrix through October 2009 – mid April 2010. 2010. <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2010/Final-summary-of-ADR-reports-in-Sweden-with-Pandemrix/>
83. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) – New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 58(51): 1436–1440
84. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al.: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302(17): 1896–1902
85. Keren R, Zautis TE, Bridges CB, et al.: Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005; 294(17): 2188–2194
86. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al.: Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008; 122(4): 805–811
87. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection – United States, April–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(34): 941–947

Änderung der Empfehlungen zur Impfung gegen Cholera

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 67. Sitzung am 18. und 19. Mai 2010 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Fachkreise eine Änderung der Empfehlung zur Cholera-Impfung verabschiedet.

Bisherige Empfehlung

Eine Cholera-Impfung wurde bisher als Reiseimpfung empfohlen, wenn sie auf Verlangen des Ziel- oder Transitlandes erforderlich war. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen, dass keine Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Impfung gegen Cholera besteht.

Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt Reisenden die Impfung gegen Cholera bei Aufenthalten in Infektionsgebieten, speziell unter mangelhaften Hygienebedingungen bei aktuellen Ausbrüchen, z. B. in Flüchtlingslagern oder bei Naturkatastrophen.

Impfziel der aktualisierten Impfeempfehlung

Ziel der Empfehlung ist es, Reisende oder Personen, die sich über einen längeren Zeitraum unter mangelhaften Hygienebedingungen in Endemiegebieten aufhalten, individuell vor einer Cholera-Erkrankung zu schützen.

Begründung

Methodik

Die Erarbeitung der Datengrundlage für die Diskussion eines Beschlusswurfes erfolgte durch Mitglieder der STIKO und Mitarbeiter der STIKO-Geschäftsstelle sowie des Fachgebiets Impfprävention am Robert Koch-Institut. Es gingen Erkenntnisse nationaler und internationaler Veröffentlichungen in die Begründung ein; ferner wurden Daten, die im Rahmen der Meldepflicht von Cholera nach IfSG am RKI erhoben werden, berücksichtigt.

Erreger

Vibrio (V.) cholerae ist ein gramnegatives, polar begeißeltes Stäbchenbakterium. Aufgrund der Oberflächenantigene (O-Antigene) können mehr als 200 Serogruppen unterschieden werden. Nur *V. cholerae* der Serogruppen O1 und O139 können, vermittelt über das Enterotoxin, eine Cholera hervorrufen. Innerhalb der O1-Gruppe werden aufgrund biochemischer Merkmale der klassische und der El-Tor-Biotyp unterschieden. Das Cholera-toxin bindet an Rezeptoren der Dünndarmzellen, aktiviert die Adenylatzyklase und bewirkt eine Hypersekretion von Elektrolyten und Wasser in das Dünndarmlumen. Der Mensch ist das einzige Reservoir. Die Übertragung erfolgt als fäkal-orale Schmierinfektion oder über die Aufnahme von fäkal kontaminiertem Trinkwasser oder Lebensmitteln. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet nur selten statt. Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden bis zu 5 Tagen plötzlich mit Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall. Aufgrund massiver wässriger Durchfälle (sogenannte Reiswasserstühle) kann es zu Flüssigkeitsverlusten von bis zu 20 l/Tag kommen. Die Erkrankung kann aufgrund einer schweren Exsikkose und des damit einhergehenden Nierenversagens unbehandelt innerhalb kürzester Zeit (24 h) einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Die Diagnose erfolgt über den kulturellen Nachweis des Erregers aus dem Stuhl oder aus Erbrochenem.

Die WHO schätzt, dass etwa 90 % der Cholera-Erkrankungen einen milden oder moderaten Krankheitsverlauf haben und klinisch schlecht von anderen Ursachen akuter Durchfallerkrankungen zu unterscheiden sind. Von den Erkrankten mit schwerer Exsikkose und Elektrolytentgleisung sterben unbehandelt etwa 50 %. Die Therapie erfolgt in der Regel symptomatisch durch Ersatz von Elektrolyten und Flüssigkeit. Unter adäquater medizinischer Therapie kann die Letalität auf < 1 % gesenkt werden.¹ Bei etwa 75 % der Cholera-Infizierten verläuft die Erkrankung asymptomatisch. Auch asymptomatisch Infizierte scheiden den Erreger etwa 7 bis 14 Tage nach Infektion mit dem Stuhl aus und sind damit potenziell infektiös. Personen mit einer gastrischen Hypazidität haben ein erhöhtes Risiko, an einer Cholera-Infektion zu erkranken.

Epidemiologie der Cholera

Cholera kommt in vielen Ländern Südostasiens, Afrikas sowie Süd- und Mittelamerikas endemisch vor. Die Erkrankung tritt häufig in Gebieten mit unzureichenden hygieni-

schen Bedingungen auf, wo Trinkwasser- und Abwassersysteme nicht voneinander getrennt sind. Risikogebiete für Cholera-Ausbrüche sind daher insbesondere Elendsviertel, Flüchtlingscamps oder andere Aufnahmelager.² In Endemiegebieten ist die Inzidenz unter Kindern am höchsten und nimmt mit steigendem Alter aufgrund erworbener Immunität ab. Nach aktuellen Untersuchungen beträgt die jährliche Inzidenz bei 2- bis 4-jährigen Kindern in Endemiegebieten Indiens, Indonesiens und Mosambiks zwischen 1,2–8,8 pro 1.000 Kinder.¹² In Industrienationen ist die Cholera eine ausgesprochen seltene, fast ausschließlich importierte Reiseerkrankung.²

Die jährliche weltweite Prävalenz der Cholera-Erkrankung hat sich in den letzten 50 Jahren nicht wesentlich verändert. Jährlich werden der WHO zwischen 100.000 und 300.000 Cholera-Fälle bekannt, vor allem aus Afrika (> 90%). Im Jahr 2006 wurden an die WHO 136.896 Erkrankungen aus 52 Ländern gemeldet; darunter waren 6.311 Todesfälle.³ Die WHO geht jedoch von einer sehr hohen Dunkelziffer aus und vermutet, dass nur etwas 5–10 % der tatsächlich aufgetretenen Fälle überhaupt gemeldet werden. Die WHO schätzt daher, dass jährlich 3–5 Millionen Cholera-Fälle auftreten und 100.000 bis 130.000 Menschen an Cholera sterben.^{6,12} Große Cholera-Ausbrüche waren zuletzt in Simbabwe, Angola, Äthiopien, Somalia, dem Sudan und Nordvietnam aufgetreten.¹²

Selten können auch Reisende an einer Cholera erkranken und die Krankheit in Nichtendemiegebiete importieren. Für 2004 und 2005 wurden der WHO 100 bzw. 68 importierte Cholera-Fälle gemeldet. Die Mehrzahl der importierten Cholera-Fälle war auf Infektionen auf dem indischen Subkontinent und in Südostasien (Indien, Philippinen, Thailand) zurückzuführen.⁴

Epidemiologie der Cholera-Erkrankungen in Deutschland

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG), das in der Bundesrepublik Deutschland am 1. Januar 2001 in Kraft getreten ist, sind der Verdacht auf Cholera, die Erkrankung, der Tod sowie der direkte und indirekte Nachweis des Erregers namentlich zu melden. Im Zeitraum von 2001 bis 2009 sind insgesamt 8 importierte Cholera-Erkrankungen übermittelt worden. Die Erkrankten hatten sich in Pakistan, Thailand und Indien infiziert. Autochthone Fälle sind in den letzten Jahren nicht gemeldet worden.⁵

Infektionsrisiko für Reisende

Das Risiko, an einer Cholera zu erkranken, wird für Touristen aus Europa und Nordamerika auf 2 bis 3 Fälle pro 1.000.000 Reisende geschätzt.² In den Jahren 1995 bis 2001 wurden aus Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland und Japan jährlich ca. 100 Fälle (Spannweite: 61–1.276) gemeldet, wobei es sich bei dem überwiegenden Teil um importierte Fälle handelte.² Die Letalität importierter Cholera-Fälle beträgt nach retrospektiver Analyse der Surveillance-Daten < 2%.^{7,8,9}

Auch im Hinblick auf die Anzahl von Cholera-Erkrankungen bei Reisenden muss man von einer hohen Dunkelziffer ausgehen, da zum einen milde Erkrankungsformen

Studienort	Jahr	Dosierungsverordnung	Anzahl (Altersgruppe)	Überwachung nach Impfung
Bangladesch	1985–1988	3 Dosen in Abständen von 6 Wochen	89.152 (2–65 Jahre)	6 Monate – 5 Jahre
Peru, Militär	1994	2 Dosen in Abständen von 7–11 Tagen	1.563 (18–65 Jahre)	5 Monate
Peru, Pampas	1993–1995	2 Dosen in Abständen von 2 Wochen, mit Auffrischung nach 1 Jahr	21.924 (2–65 Jahr)	2 Jahre

Tab. 1: Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Dukoral®¹⁰

nicht diagnostiziert werden und zum anderen die Erkrankung aufgrund der kurzen Inkubationszeit eher während der Reise und nicht nach Reiserückkehr auftritt. Im Gegensatz zum normal reisenden Touristen haben Hilfskräfte, die in Endemiegebieten oder Flüchtlingslagern eingesetzt werden, ein erhöhtes Infektionsrisiko. Für Langzeitreisende (Auslandsentsandte, *Expatriates*), die Gebiete besuchen, wo sich aktuell Cholera-Ausbrüche ereignen, wird das Risiko auf 5 Fälle pro 1.000 Reisende geschätzt.^{6,18}

Prävention und Prophylaxe

Die allgemeinen Empfehlungen zum Schutz vor Cholera, die von der WHO veröffentlicht wurden, haben sich in den letzten Jahrzehnten nicht geändert.¹⁶ Die beste Prävention besteht in der gewissenhaften Einhaltung allgemeiner Hygieneregeln, der Bereitstellung von sauberem Wasser und einer sorgfältigen Lebensmittelhygiene. Im Rahmen eines Cholera-Ausbruchs sollte man den Erregerkontakt gezielt vermeiden und auf eine besonders sorgfältige persönliche Hygiene sowie strikte Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene achten (entsprechend der Regel „Cook it, boil it, peel it, or forget it“). Ergänzend kann bei besonderem Erkrankungsrisiko eine Impfung durchgeführt werden.^{1,6,14,15} Cholera kommt in vielen Entwicklungsländern endemisch vor. Reisende sollten sich vor Reiseantritt sorgfältig darüber informieren, welche Maßnahmen notwendig sind, um eine Cholera-Infektion zu vermeiden.

Cholera-Impfstoff

In Deutschland gibt es einen zugelassenen Cholera-Impfstoff (Dukoral®). Hierbei handelt es sich um einen Schluckimpfstoff mit abgetöteten Cholera-Erregern. Er enthält als Wirkstoffe vier verschiedene inaktivierte Stämme des Bakteriums *Vibrio cholerae* Serotyp O1 und einen Teil eines Toxins eines dieser Stämme.¹⁰

Die Grundimmunisierung mit Dukoral® gegen Cholera besteht bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren aus 2 Dosen. Kinder von 2 bis 6 Jahren sollten 3 Dosen erhalten. Die Dosen sind in Abständen von mindestens einer Woche zu verabreichen. Wenn zwischen den Dosisgaben mehr als 6 Wochen liegen, muss die Grundimmunisierung von neuem begonnen werden. Die Immunisierung

sollte mindestens 1 Woche vor einer potenziellen Exposition gegen *V. cholerae* O1 abgeschlossen sein. Ein Zeitabstand zu anderen Impfungen ist nicht erforderlich. Um einen kontinuierlichen Schutz bei weiterhin bestehendem Infektionsrisiko gegen Cholera zu erreichen, wird für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren eine einzelne Auffrischung nach 2 Jahren und für Kinder von 2 bis 6 Jahren eine Auffrischung nach 6 Monaten empfohlen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in Zusammenhang mit Dukoral® sind selten. Folgende UAW werden bei 1 bis 10 von 1.000 geimpften Personen beobachtet: Kopfschmerzen, Durchfall und Bauchschmerzen sowie Bauchkrämpfe. Seltene UAW (< 1/1.000) sind Appetitverlust, Schwindel, respiratorische Symptome, Erbrechen, Übelkeit, Fieber und Unwohlsein.

Die Wirksamkeit von Dukoral® gegen Cholera wurde in drei randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien geprüft, die in Bangladesch und in Peru durchgeführt wurden.^{19–21} In allen drei Studien wurde die Wirksamkeit von Dukoral®, verabreicht in 2 oder 3 Dosen, mit der eines Plazebos über mindestens 6 Monate verglichen. An den Studien nahmen insgesamt fast 113.000 Menschen teil. Die Anzahl der beteiligten Patienten in den einzelnen Studien, die Dosierungsverordnungen und Überwachungszeiträume nach der Impfung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.¹⁰

In der in Bangladesch durchgeführten Studie betrug die klinische Wirksamkeit von Dukoral® in allen Altersgruppen in den ersten 6 Monaten der Nachuntersuchung 85% (95% KI: 56–95). Die Dauer des Impfstoffschutzes war bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich, d. h. bei Kindern betrug sie 6 Monate, bei Erwachsenen 2 Jahre (s. Tab. 2). Bei Erwachsenen erwiesen sich 2 Impfstoffdosen als genauso wirksam wie 3 Dosen. In der ersten der zwei Studien in Peru betrug die klinische Wirksamkeit von Dukoral® in den ersten 5 Monaten der Nachuntersuchung 85%. Die zweite Studie in Peru ergab eine klinische Wirksamkeit von Dukoral® nach einer Auffrischungsdosis im 2. Jahr der Nachuntersuchung von 61%.

Es wurden keine eindeutigen immunologischen Korrelate des Schutzes gegen Cholera nach einer Schluckimpfung identifiziert. Es besteht eine schwache Korrelation zwischen den Serum-Antikörperreaktionen einschließlich einer vibrio-

Zeit nach Impfung	Erwachsene und Kinder > 6 Jahre	Kinder 2–6 Jahre
6 Monate	76 (30, 92)	100
1 Jahr	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2 Jahre	60 (36, 76)	33 (–23, 64)

Tab. 2: Wirksamkeit von Dukoral® gegen Cholera in der Bangladesch-Studie, Schutzwirksamkeit, % (95% KI)¹⁰

ziden Antikörperreaktion. Lokal erzeugte sekretorische IgA-Antikörper im Darm vermitteln wahrscheinlich den Immunschutz. Der Impfstoff induzierte bei 70–100 % der geimpften Personen IgA-Antitoxin-Reaktionen im Darm. Vibriozide Serum-Antikörper gegen die bakteriellen Komponenten wurden bei 35–55 % der geimpften Personen und antitoxische Antikörper bei 78–87 % der geimpften Personen beobachtet. Eine Auffrischimpfung löste eine erneute Immunreaktion aus, die auf ein Immungedächtnis hinweist. Es wurde geschätzt, dass dieses immunologische Gedächtnis bei Erwachsenen mindestens 2 Jahre anhält.¹⁰

Cholera-Impfung und internationaler Reiseverkehr

Die WHO erklärte 2007, dass der Nachweis einer Cholera-Impfung bei Einreise in ein Land keine sinnvolle Maßnahme sei, um die internationale Ausbreitung der Cholera zu verhindern und stellte fest, dass diese Anforderung einen unnötigen Eingriff in den internationalen Reiseverkehr darstellt.¹¹ Der Nachweis einer Cholera-Impfung als notwendige Voraussetzung bei Einreise in ein Land wurde 1973 aus den Internationalen Gesundheitsvorschriften (IHR) gestrichen. Nach Angaben der WHO fordert nun weltweit kein Land mehr bei Einreise den Nachweis einer Cholera-Impfung, im internationalen Impfausweis wird kein Feld zur Dokumentation der Cholera-Impfung mehr aufgeführt.¹²

Nationale und internationale Empfehlungen zur Cholera-Impfung von Reisenden

Es ist wichtig, bei jedem Reisenden individuell zu entscheiden, ob eine Cholera-Exposition zu erwarten und ggf. eine Cholera-Impfung angebracht ist.^{1,13} Das Auswärtige Amt rät, dass eine Cholera-Impfung ergänzend zu den allgemeinen Prophylaxe-Empfehlungen für Personen mit besonderem Infektionsrisiko durchgeführt werden kann: Dies besteht z. B. bei Mitarbeitern in der Flüchtlings- und Katastrophenhilfe, in der Wasseraufbereitung während Cholera-Epidemien, bei Reisen in abgelegene Gebiete ohne zeitnahen Zugang zu medizinischer Versorgung.¹⁴ Von der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e. V. (DTG) wird die Cholera-Impfung für Reisende empfohlen, die sich in Infektionsgebieten, speziell unter mangelhaften Hygienebedingungen bei aktuellen Ausbrüchen z. B. in Flüchtlingslagern oder bei Naturkatastrophen aufhalten.¹⁵ Wiederholt wird darauf hingewiesen, dass bestimmte Risikopersonen bei Reisen in Endemiegebiete eine Cholera-Impfung erhalten sollten. Dazu zählen Personen mit einer möglichen Prädisposition aufgrund einer Hypazidität des Magens (medikamentös oder operativ bedingt) sowie Personen mit der Gefahr protrahierter Verläufe aufgrund chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) oder einer Immunsuppression.^{2,6,17} Diese Empfehlungen stehen im Einklang mit den Leitlinien der WHO (*International and Health Guidelines*).¹³ Diese konstatieren, dass für die meisten Touristen eine Cholera-Impfung nicht notwendig ist und allgemeine Präventionsmaßnahmen, wie das Vermeiden potenziell kontaminierter Lebensmittel und kontaminierten Wassers, zum Schutz vor Cholera ausreichen. Eine Cholera-Impfung soll-

ten ausschließlich Reisende mit einer erhöhten Infektionsgefahr bei Aufenthalt in Gebieten mit endemischer oder epidemischer Ausbreitung der Cholera erhalten; das gilt insbesondere für Notfallhelfer und in der medizinischen Versorgung Beschäftigte in Flüchtlingslagern und Krisengebieten.

Zusammenfassung

Die STIKO hat sich für eine Änderung der bestehenden Empfehlungen zur Reiseimpfung gegen Cholera ausgesprochen. Sie empfiehlt Reisenden die Impfung gegen Cholera bei Aufenthalt in Infektionsgebieten, speziell unter mangelhaften Hygienebedingungen bei aktuellen Ausbrüchen z. B. in Flüchtlingslagern oder bei Naturkatastrophen. Diese Empfehlung stimmt mit dem Wortlaut der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e. V. (DTG) zur Cholera-Impfung überein.¹⁵

Da sich die Bedingungen im internationalen Reiseverkehr verändert haben und kein Land weltweit mehr den Nachweis einer Cholera-Impfung fordert, wurde die bisherige Indikation („Auf Verlangen des Ziel- oder Transitlandes; nur im Ausnahmefall; eine WHO-Empfehlung besteht nicht“) überarbeitet und den aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen angepasst. Das Risiko, an einer Cholera-Infektion zu erkranken, ist für gewöhnliche Urlaubsreisende sehr gering. Für Touristen aus Europa und Nordamerika wird das Risiko, an einer Cholera zu erkranken, auf 2 bis 3 Fälle pro 1.000.000 Reisende geschätzt. Die Cholera-Impfung sollte daher nur Personen empfohlen werden, die ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Dies besteht zum einem bei Touristen mit engem Kontakt zu Einheimischen, die in abgelegene Gebiete reisen, wo Cholera endemisch vorkommt und denen der zeitnahe Zugang zu medizinischer Versorgung nicht möglich ist, und zum anderen bei Mitarbeitern aus der Flüchtlings- und Katastrophenhilfe während Cholera-Epidemien. Für Reisende mit dieser Risikoexposition wird das Risiko auf 5 Fälle pro 1.000 Reisende geschätzt.^{6,18}

Literatur

1. WHO: Fact sheet on cholera. Last up-date September 2007: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/>
2. Steffen R: Cholera: assessing the risk to travellers and identifying protection, *Travel Med Infect Dis* 2003; 1: 80–88
3. WHO: Cholera surveillance and number of cases: <http://www.who.int/topics/cholera/surveillance/en/index.html>
4. WHO: Cholera, 2005. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 297–308
5. Robert Koch-Institut: Situationsbericht Reiseassoziierte Erkrankungen im Jahr 2008. *Epid Bull* 2009; 39: 385–393; http://www.rki.de/cln_178/nn_466824/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/39_09.template1d=raw,property=publicationFile.pdf/39_09.pdf
6. Zuckerman JN, Rambo L, Fisch A: The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 521–530
7. Taylor DN, Rizzo J, Meza R, et al.: Cholera among Americans living in Peru. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1108–1109
8. Wittlinger F, Steffen R, Watanabe H, et al.: Risk of cholera among western and Japanese travelers. *J Travel Med* 1995; 2: 154–158
9. Hill DR, Ford L, Lalloo DG: Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 361–373
10. European Medicines Agency (EMA): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Dukoral: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf

11. WHO statement relating to international travel and trade to and from countries experiencing outbreaks of cholera (2007); <http://www.who.int/cholera/cholera/travelandtrade/advice161107.pdf>
12. WHO: Cholera Vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2010; 85: 117–128; <http://www.who.int/wer>
13. WHO: International Travel and Health; <http://www.who.int/ith/en/>
14. Cholera-Merkblatt für Beschäftigte und Reisende, Gesundheitsdienst, Auswärtiges Amt: <http://www.auswaertiges-amt.de/diplo/de/Laenderinformationen/01-Laender/Gesundheitsdienst/download/CholeraMerkblatt.pdf>
15. Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft: Informationen zu Impfungen: Cholera <http://www.dtg.org/index.php?id=130>
16. WHO: Global Task Force on Cholera; http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf
17. Neilson AA, Mayer CA: Cholera – recommendations for prevention in travellers. Aust Fam Physician 2010; 4: 220–226
18. Sack DA, Sack RB, Nair GB: Siddique AK, Cholera. Lancet 2004; 363(9404): 223–233
19. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, et al.: Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. Lancet 1994; 344(8932): 1273–1276
20. Taylor DN, Cárdenas V, Sanchez JL, et al.: Two-year study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. J Infect Dis 2000; 181(5): 1667–1673
21. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al.: Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. Lancet 1990; 335(8684): 270–273

Änderung der Empfehlungen zur Impfung gegen Tollwut

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 67. Sitzung am 18. und 19. Mai 2010 nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer betroffener Fachkreise eine Aktualisierung der Impfempfehlung gegen Tollwut verabschiedet.

Aktualisierte Empfehlung

Tierärzten, Jägern, Forstpersonal u. a. Personen mit Umgang mit Tieren in Gebieten mit neu aufgetretener Wildtier-Tollwut wird eine Impfung gegen Tollwut empfohlen. Zusätzlich gilt eine Empfehlung zur Impfung gegen Tollwut ausdrücklich für Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen.

Begründung

Erreger

Die Tollwut – eine Zoonose – wird durch neurotrope Viren der Familie der Rhabdoviren, Genus Lyssaviren, verursacht. Innerhalb des Genus Lyssaviren existieren verschiedene Serotypen und Genotypen. Die klassische Tollwut (Synonym: Fuchs-Tollwut oder Wildtier-Tollwut) wird durch das Rabiesvirus übertragen. In Europa (auch in Deutschland) gibt es neben dem Fuchs auch ein Tollwutvirus-Reservoir bei Fledermäusen. Die Fledermaus-Tollwut wird durch andere Genotypen (Europäische Fledermaus-Tollwutviren (EBLV) 1 und 2) hervorgerufen. Diese sind eng mit den klassischen Tollwutviren verwandt. Von ihnen geht bei einer Übertragung auf den Menschen eine prinzipiell gleiche Gefahr aus wie von der klassischen Fuchs-Tollwut.

Vorkommen

Die Tollwut ist in weiten Teilen der Welt verbreitet. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben weltweit jährlich rund 55.000 Menschen an Tollwut. Vermutlich ist die Dunkelziffer hoch, insbesondere in Asien und Afrika. Deutschland gehört zu den Ländern Europas, in denen durch systematische Bekämpfungsmaßnahmen, vor allem durch die orale Immunisierung der Füchse, Tollwut bei Wild- und Haustieren eliminiert werden konnte. Der letzte Tollwutfall in Deutschland trat im Februar 2006 bei einem Fuchs in der Nähe von Mainz auf. Die orale Im-

munisierung wurde noch bis einschließlich Frühjahr 2008 durchgeführt; nach internationalen Kriterien sind weitere Impfkationen in Deutschland nicht mehr erforderlich. Eine Tollwut-Surveillance wird bei Haus- und Wildtieren, insbesondere bei Füchsen, weiterhin durchgeführt (<http://www.who-rabies-bulletin.org/#>).

Die meisten Länder Westeuropas erlangten den Status „frei von Fuchs-Tollwut“. In Polen, der Slowakischen Republik, in Ungarn und Estland sind in den letzten Jahren nur noch sporadisch Einzelfälle von Tollwut gemeldet worden. In osteuropäischen Ländern, wie z. B. Weißrussland, Ländern der Balkanregion, wie z. B. Bosnien, und der Türkei stellt die klassische Tollwut nach wie vor ein Problem dar.

Für in Deutschland lebende Menschen bestehen gegenwärtig erhöhte Infektionsrisiken bei Reisen in Länder mit endemischen Vorkommen der Tollwut oder bei Kontakt mit infizierten Tieren aus Endemiegebieten. Der letzte Tollwutfall bei einem Menschen in Deutschland trat 2007 auf. Es handelte sich um einen Mann, der in Marokko von einem streunenden Hund gebissen worden war (*Epid. Bull.* 24/07).

Wirtsspektrum

Träger des klassischen Tollwutvirus waren in der Vergangenheit hauptsächlich wild lebende Tiere (Füchse, Dachse, Marder, Rehe) und bei den Haustieren Weidetiere (Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde) sowie Hunde und Katzen. Die häufigste Infektionsquelle der Tiere ist der Fuchs, der das hauptsächlich Virusreservoir darstellt. Hunde und Katzen spielen vor allem als Expositionstiere für den Menschen eine wichtige Rolle. Nagetiere (z. B. Eichhörnchen, Ratten und Mäuse) haben als Reservoir grundsätzlich keine Bedeutung.

Risiko-Nutzen-Abwägung

Die bestehenden Empfehlungen zur präexpositionellen Impfung gegen Tollwut aufgrund eines beruflichen Risikos und zur postexpositionellen Prophylaxe (PEP) nach Tierbiss bzw. Verletzung durch ein Tier in Deutschland werden an die veränderte epidemiologische Situation angepasst. Tiere, die sich sicher ausschließlich in einem tollwutfreien Gebiet aufgehalten haben und sich klinisch unauffällig verhalten, können als epidemiologisch unbedenklich (im Sinne potenzieller Überträger von Tollwut) angesehen werden.

Ob ein Gebiet aktuell amtlich als frei von Tollwut gilt, kann im Zweifelsfall immer durch umgehende Nachfrage beim örtlichen Veterinäramt in Erfahrung gebracht werden.

Das Risiko für einen Förster oder Waldarbeiter, von einem tollwutkranken Wildtier attackiert und infiziert zu werden, ist derzeit praktisch nicht gegeben. Das Risiko, dass die Wildtier-Tollwut wieder nach Deutschland eingeschleppt wird, besteht zwar, ist aber als sehr gering zu bewerten. Breite Impfgürtel zum Osten Europas in Polen, der Slowakischen Republik und Ungarn können als wirksam gelten, um das Einschleppen durch ein tollwutkrankes Wildtier z. B. aus Weißrussland zu verhindern. Sollte dies trotzdem geschehen, würde es in der Rabies-Surveillance auffallen und gemeldet werden. Für den möglichen, wenn auch unwahrscheinlichen Fall einer Verletzung durch ein tollwutkrankes Wildtier in Deutschland besteht die Möglichkeit der Gabe einer sicheren und wirksamen PEP.

Ein schwerer zu kalkulierendes Risiko ist die illegale Einfuhr von Haustieren aus Tollwut-Endemiegebieten. In den letzten 15 Jahren sind einige Fälle bekannt geworden, in denen Tollwut-infizierte Hunde nach Deutschland verbracht wurden (s. *Epid. Bull.* 15/09). In diesem Zusammenhang wurde zeitgerecht eine Postexpositionsprophylaxe bei den Betroffenen angewandt, zu einer Infektion eines Menschen ist es in diesem Zusammenhang nicht gekommen. Auch eine Übertragung in die Wildtierpopulation ist nicht beschrieben.

Eine Übertragung von Fledermaus-Tollwutviren (EBLV 1 und 2) auf andere Tiere, eine sog. „spill-over“-Infektion, ist selten.¹ Darauf weist zum einen die sehr niedrige Fallzahl an Erkrankungen außerhalb der Fledermaus² hin, zum anderen wird die Annahme durch experimentelle Studien an Fuchs³, Frettchen⁴, Hund/Katze und Schaf gestützt. Es kann davon ausgegangen werden, dass für EBLV 1 und 2 eine hohe Speziespezifität bei geringerer Virulenz besteht. Eine Übertragung von EBLV 1 oder 2 auf einen Menschen durch ein Tier, das durch eine Fledermaus infiziert wurde, ist nicht beschrieben.

Zusammenfassung

Zusammengefasst wird das Risiko einer in Deutschland erworbenen Infektion an klassischer Tollwut durch ein Wild- oder Haustier als sehr gering eingestuft. Dies gilt auch für die bislang genannten Berufsgruppen der Tierärzte, Jäger, Forstpersonal u. a., für die eine Impfpflicht präexpositionell bestand. Nur wenn die Wildtier-Tollwut erneut in einer Region auftreten sollte, wird eine präexpositionelle Impfung in der betroffenen Region empfohlen. Ausgenommen von der veränderten Empfehlung sind Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen. Für diese Personengruppe wird, ebenso wie für Laborpersonal mit Expositionsrisiko gegenüber Tollwutviren, eine prophylaktische Impfung gegen Tollwut empfohlen.

Literatur

1. Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, et al.: European bat lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(2): 280–284
2. Takumi K, Lina PH, van der Poel WH, et al.: Public health risk analysis of European bat lyssavirus infection in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2009; 137(6): 803–809
3. Cliquet F, Picard-Meyer E, Barrat J, et al.: Experimental infection of foxes with European Bat Lyssaviruses type-1 and 2. *BMC Vet Res* 2009; 19(5): 19
4. Vos A, Müller T, Cox J, Neubert L, Fooks ARJ: Susceptibility of ferrets (*Mustela putorius furo*) to experimentally induced rabies with European Bat Lyssaviruses (EBLV). *Vet Med B Infect Dis Public Health* 2004; 51(2): 55–60

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030.18754-0
Fax: 030.18754-2328
E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Redaktion

► Dr. med. Jamela Seadat (v. i. S. d. P.)
Tel.: 030.18754-2324
E-Mail: Seadatj@rki.de

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

► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann
Claudia Paape (Vertretung)
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

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

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemeiner interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins*** kann über die **Fax-Abruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: www.rki.de > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273