

# Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen  
zu Infektionskrankheiten

18/98

Diese Woche:

Zwei Studien zur Frage: Werden eine oder zwei Injektionen benötigt?

Entgegen allen Hoffnungen ist die Diphtherie in Europa noch nicht eliminiert. In Deutschland konnte sie in den letzten Jahrzehnten dank gezielter Impfungen unter Kontrolle gebracht werden; dabei haben insbesondere die Grundimmunisierung und die Auffrischimpfungen im Kindesalter zu einer deutlichen Senkung der Erkrankungen geführt. Immunitätslücken, d. h. Impflücken, sind in Deutschland vorwiegend bei Erwachsenen zu beobachten, wie Studien zur Immunitätslage klar zeigten.<sup>1,2,3,4</sup> Bei einer Bevölkerung mit einem hohen Durchimpfungsgrad kann gegen die epidemische Ausbreitung der Diphtherie eine Immunbarriere postuliert werden.<sup>5</sup> Der Auffrischimpfung von Erwachsenen kommt deshalb eine zentrale Bedeutung zu. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt eine Auffrischung gegen Diphtherie alle 10 Jahre,<sup>6</sup> vorzugsweise mit einem Diphtherie-Tetanus-Impfstoff. Einige Autoren<sup>7,8</sup> bezweifeln, daß nach lange zurückliegender Impfung eine einmalige Auffrischung für einen 10-Jahres-Schutz ausreichend ist. Das Erscheinen von Publikationen mit z. T. widersprüchlichen Aussagen hat trotz einer klaren Position der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI in der Fachwelt zu einer Verunsicherung geführt.

Zwei Studien aus jüngster Zeit, auf die aufmerksam gemacht werden soll und die nachfolgend zusammenfassend beschrieben werden, erscheinen geeignet, zur Klärung dieser Frage beizutragen. In beiden Studien wurde bei insgesamt 625 Probanden untersucht, ob eine einmalige Auffrischimpfung gegen Diphtherie ausreicht, um nach länger zurückliegender letzter Impfung der Grundimmunisierung einen wirksamen Diphtherie-Antitoxinspiegel zu erreichen. Alle serologischen Untersuchungen erfolgten im Zellkultur-Neutralisationstest.

**1.** Die erste vorzustellende Studie wurde von **Uwe Nicolay** (Centeon, Marburg), **Otto-Erich Girgsdies** (Chiron Behring, Marburg), **Angelika Banzhoff** (Chiron Behring, Marburg) und **Wolfgang Jilg** (Universität Regensburg) organisiert und ausgewertet. Hauptziel der Studie war, die Wirksamkeit einer einmaligen Diphtherie-Auffrischimpfung mit der Wirksamkeit zweier Auffrischungen im Abstand von vier Wochen zu vergleichen; Zielvariablen waren die Diphtherie-Antitoxinspiegel sowie deren Boosterfähigkeit. Von November 1995 bis Juni 1996 wurde im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten multizentrischen Studie – 6 Zentren in Deutschland, Österreich und Slowenien – bei insgesamt 422 gesunden Probanden die Diphtherie-Immunität aufgefrischt. Alle erhielten am Tag 0 eine erste Auffrischimpfung, 203 der Probanden erhielten 28 Tage später eine zweite Auffrischimpfung. Die Impfstoffe enthielten entsprechend der Europäischen Pharmakopoe mindestens 2 IE/ml gereinigtes Diphtherie-Toxoid. Die Probanden waren zwar im Mittel mit 28,5 Jahren relativ jung, jedoch lag die letzte dokumentierte Diphtherie-Impfung durchschnittlich 22,3 Jahre zurück. Die beiden Impfgruppen unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich der dokumentierten demographischen Daten oder anderer relevanter Hintergrundvariablen, so daß der Vergleich der Impfschemata valide war.

Blut zur Bestimmung des Diphtherie-Antitoxins wurde vor der ersten Auffrischimpfung (Tag 0), vier Wochen nach der Impfung (Tag 28) und zusätzlich bei denjenigen, die eine zweite Auffrischung erhalten hatten, weitere vier Wochen später (Tag 56) abgenommen. Im Rahmen weiterer Immunitätshebungen ist geplant, den Diphtherie-Antitoxinspiegel der Probanden nach einem, zwei und fünf Jahren zu bestimmen, um zu untersuchen, ob die zweite Auffrischimpfung einen länger anhaltenden Effekt hervorruft als eine lediglich einmalige Auffrischung. Der Diphtherie-Antitoxinspiegel wurde zum Zwecke der Bewertung in folgende Kategorien eingeteilt:

Zu Auffrischimpfungen  
gegen Diphtherie

Quartalsstatistik  
ausgewählter  
meldepflichtiger  
Krankheiten 1/98  
mit Bemerkungen zur  
aktuellen Situation

8. Mai 1998

ROBERT KOCH  
**RKI**  
INSTITUT

< 0,01	IE/ml	ungeschützt
≥ 0,01 – < 0,1	IE/ml	minimal geschützt
≥ 0,1 – < 1,0	IE/ml	aktueller Schutz
≥ 1,0	IE/ml	langfristiger Schutz

Nach den Einschlußkriterien der Studie gingen 415 der 422 Probanden, die eine Auffrischimpfung und 199 der 203 Probanden, die eine zweite Auffrischung erhalten hatten, in die Auswertung ein. Vor der ersten Auffrischung waren 97 (23,4 %) Probanden ungeschützt (<0,01 IE/ml), 106 (25,5 %) waren minimal geschützt (≥0,01–<0,1 IE/ml) und 212 (51,1 %) waren als serologisch geschützt (≥0,1 IE/ml) zu betrachten. – Nach der ersten Auffrischung waren nur noch 11 Probanden serologisch ungeschützt, 8 wiesen einen minimalen Schutz auf und 396 (95,4 %; 95 %-Konfidenzintervall: ≥ 93,4 %) der 415 Probanden hatten vier Wochen nach der ersten Impfung einen Diphtherie-Antitoxinspiegel von mindestens 0,1 IE/ml. Von den 203 Probanden, die prävakzinal serologisch ungeschützt bzw. nur minimal geschützt waren, hatten 184 (91 %) nach der ersten Auffrischimpfung einen Diphtherie-Antitoxinspiegel von 0,1 IE/ml oder höher. Insgesamt stieg nach der ersten Diphtherie-Auffrischimpfung der Anteil der serologisch geschützten Probanden von 51,1 % auf 95,4 % an. Von der zweiten, vier Wochen nach der ersten durchgeführten Impfung profitierten im wesentlichen nur diejenigen Probanden, die nach der ersten Auffrischung noch Antitoxinspiegel unter 1,0 IE/ml aufwiesen. Bei Probanden mit postvakzinalen Werten von 1,0 IE/ml oder höher waren die Antitoxin-Spiegel nach der zweiten Impfung im Mittel etwas niedriger als nach der ersten Impfung.

Insgesamt 11 Studienteilnehmer zeigten nach der ersten Impfung keinen serologischen Mindestschutz (<0,01 IE/ml) und wurden als »Impfversager« eingestuft. Sechs von ihnen erhielten eine zweite Impfung, von der drei Teilnehmer mit einem deutlichen Antitoxinanstieg profitierten. Bei einem Probanden wurde nach der zweiten Impfung ein deutlicher Antitoxinspiegel-Abfall auf einen Wert unter 0,01 IE/ml gefunden. Die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen Impfversagen und Geschlecht oder zeitlichem Abstand zur letzten Impfung, wie sie von Hasselhorn et al.<sup>3</sup> angedeutet wurde, konnte mit den Daten dieser Studie nicht bestätigt werden. Den größten Einfluß auf die Höhe des Diphtherie-Antitoxinspiegels nach erster Auffrischimpfung hatte der Antitoxinspiegel vor der Auffrischimpfung, unabhängig vom Geschlecht, vom Alter oder von anderen Hintergrundfaktoren.

Zusammenfassend hat die Studie gezeigt, daß bei den meisten Erwachsenen, deren letzte Diphtherie-Impfung mindestens 10 Jahre zurückliegt, eine einmalige Auffrischimpfung einen serologisch sicheren Diphtherieschutz induziert. Eine zweite Auffrischung vier Wochen später zeigt keine nachweisbare Erhöhung der Antikörperspiegel.

1. Thilo W: Die novellierten STIKO-Empfehlungen. *Der Allgemeinarzt* 1994; 5
2. Neifer S, Siebert B, Huzly D: Diphtherie-Immunität bei Erwachsenen in Berlin. *Dtsch. med. Wschr.* 1996; 121: 460–461
3. Hasselhorn HM, Nübling M, Tiller FW, Hofmann F: Diphtherie-Auffrischung bei Erwachsenen. *Dtsch. med. Wschr.* 1997; 122: 281–286

4. Stark K, Barg J, Molz B, Vornwald A, Bienze U: Immunity against diphtheria in blood donors in East Berlin and West Berlin. *Lancet* 1997; 350: 932
5. Thilo W: Die aktuelle Diphtherie-Epidemie. *Bundesgesundheitsbl.* 1995; 3: 82–83
6. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand März 1998. *RKI, Epid. Bull.* 15/98
7. Pitsch M, Martens H: *Epidemiologie des Impfschutzes in Deutschland: Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis. Impfmanagement: Qualitätssicherung in der Prävention.* Mittermayer H, Piefisch M (Hrsg.), Weller Verlag 1996

Wir danken den Autoren für die Überlassung eines Manuskriptes, dessen Publikation in der vollständigen Fassung im Bundesgesundheitsblatt vorgesehen ist und auf das bezüglich weiterer Einzelheiten der Methodik und der Ergebnisse verwiesen wird. Anfragen zu dieser Studie bitte an: Herrn Dr. O.-E. Girgsdies, Chiron Behring GmbH & Co, Postfach 1630, 35006 Marburg.

2. Die zweite in diesem Zusammenhang wichtige Studie wurde von **Siegwart Bigl, Rainer Drechsler, André Grosche und Marika Roch** (Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Standort Chemnitz) in Sachsen durchgeführt. – 1996 wurden zur Beurteilung der Immunität der sächsischen Bevölkerung gegen Diphtherie 1.378 Seren von Personen unterschiedlichen Alters im Zellkulturtest nach Miyamura auf neutralisierende Diphtherie-Antitoxingehalte untersucht (Immunitätskataster). Bei 203 Personen, bei denen eine Indikation zur Wiederimpfung vorlag, wurde die Boosterfähigkeit in Abhängigkeit von der dokumentierten Grundimmunisierung, der Anzahl der Wiederimpfungen und dem Abstand zur letzten Impfung mit gleicher Methodik beurteilt. Die Erfassung der notwendigen personenbezogenen Angaben, die Serumgewinnung und Impfdurchführung erfolgte durch die Gesundheitsämter nach einem vorgegebenen Programm.

Die Immunitätslage der Bevölkerung Sachsens war, wohl stellvertretend für alle neuen Bundesländer, dank der 1961–1990 praktizierten Pflichtimpfung 1996 insgesamt noch mit »ausreichend gut« zu bewerten: 70 % waren sicher (≥0,1 IE/ml), 17,7 % relativ (≥0,01 IE/ml) und nur 12,3 % nicht geschützt (<0,01 IE/ml). Unbefriedigend ist die Immunitätslage bei den über 40jährigen. Die Ergebnisse der Studie belegen bei immunkompetenten Personen eine gute Boosterfähigkeit auch nach Jahrzehnte zurückliegender vollständiger Grundimmunisierung. Es zeigte sich, daß 95 % der Probanden noch zehn Jahre nach vollständiger Grundimmunisierung sicher schützende Antitoxintiter von >0,1 IE/ml aufweisen, was die geltende Empfehlung einer Wiederimpfung gegen Diphtherie im Abstand von zehn Jahren weiter untermauert (*Epid. Bull.* 15/98).

Die Ergebnisse der Chemnitzer Studie stehen im Einklang mit einer klinischen Studie von Girgsdies, Nicolay et al. (s.o.). – Hasselhorn et al.<sup>3</sup> ermittelten von 100 Probanden mit einer nach ihren Angaben dokumentierten vollständigen Grundimmunisierung prävakzinal bei 46 von ihnen einen fehlenden Impfschutz (<0,01 IE/ml). Postvakzinal waren noch immer sieben völlig ungeschützt und ein etwa gleich großer Anteil war nur begrenzt geschützt. Diese Ergebnisse entsprechen den Werten der Chemnitzer Studie, allerdings nur bezogen auf die Probanden mit unvollständiger Grundimmunisierung bzw. mit Angaben aus dem Gedächtnis. Für eine notwendige Klärung der Ursachen der signifikanten Unterschiede zur Chemnitzer Studie wären Detailangaben zur Impfanamnese erforderlich.

Bigl und Mitarbeiter ziehen aus ihren Untersuchungen unter anderem folgende Schlußfolgerungen:

1. Personen, die keine **schriftliche Impfdokumentation** nachweisen können, müssen als ungeimpft betrachtet und behandelt werden.
2. Eine einmalige Boosterung bei vollständiger und dokumentierter Grundimmunisierung ist bei Immunkompetenten auch nach Jahrzehnte zurückliegender Grundimmunisierung voll wirksam.

3. Auch nach überstandener Diphtherie-Erkrankung ist grundsätzlich eine aktive Immunisierung erforderlich.
4. Eine routinemäßige Kontrolle nach Diphtherie-Impfung ist bei immunologisch Gesunden (Durchschnittsbevölkerung) nicht nötig, auch nicht bei Jahrzehnte zurückliegender Impfung.

Einzelheiten zur Methodik und den Ergebnissen sowie Literaturhinweise können der Originalarbeit entnommen werden: »Seroepidemiologische Studie zur Überwachung der Diphtherie-Immunität und Diphtherie-Schutzimpfung im Freistaat Sachsen 1996«. Bundesgesundhbl. 1998; 2: 55–61.

## Bemerkungen zur Quartalsstatistik ausgewählter meldepflichtiger Infektionskrankheiten I/98

In dieser Ausgabe erscheint die Quartalsstatistik ausgewählter meldepflichtiger Infektionskrankheiten I/98. Sie enthält zusätzlich auch die **Hepatitis C** als Teilmenge der übrigen Formen der Hepatitis. Das wurde möglich, weil diese Angaben jetzt aus der Mehrzahl der Bundesländer vorliegen. Der Vergleich mit dem Vorjahr zeigt, daß die Erfassung der Hepatitis C bereits ein weitgehend stabiles Niveau erreicht hat. Von den 13 differenziert meldenden Bundesländern liegt nur noch in einem (Rheinland-Pfalz) der Anteil der Hepatitis C deutlich unter 90%. Das ist aber darauf zurückzuführen, daß dort aus zwei Regierungsbezirken noch keine differenzierten Meldungen vorliegen. Bereits im Zusammenhang mit dem Jahresbericht 1997 zur Hepatitis (*Epid. Bull.* 13/98: 88–89) wurden die Schwierigkeiten bei der Interpretation der Meldungen zur Hepatitis C dargelegt, die daraus entstehen, daß es bei dieser Infektion zur Zeit noch nicht möglich ist, eine Trennung zwischen akuter und chronischer Infektion bzw. Erkrankung, d. h. zwischen der Inzidenz und der Prävalenz vorzunehmen. Ungeachtet dieses Problems sollen die Meldungen zu Hepatitis C gesondert erhoben und ausgewiesen werden. Wie bereits beschrieben wurde, hat sich der seit 1991 bestehende steigende Trend der Meldungen 1997 nicht weiter fortgesetzt. Im ersten Quartal 1998 zeigt sich nun sogar erstmals ein leichter Rückgang der Meldezahlen bei den »übrigen Formen« der Hepatitis gegenüber dem Vergleichsquartal 1997. Die epidemiologische Relevanz dieser Veränderung ist allerdings schwer einschätzbar. – Der Rückgang um 16% bei der **Hepatitis A** ist dagegen ein weiterer Beleg für einen sich bei dieser Krankheit abzeichnenden fallenden Trend der Morbidität, der wahrscheinlich auf die zunehmende Nutzung der Schutzimpfung vor allem bei Auslandsreisen zurückzuführen ist.

Die Zahl der **Meningokokken-Meningitiden** lag im I. Quartal 1998 um rund 26% unter dem Vergleichswert des Vorjahres. Einen besonders starken Rückgang gegenüber dem

Vergleichsquartal des Vorjahres zeigen einige der neuen Bundesländer. Ein Rückgang (–31%) ergibt sich aber auch in Bayern, und zwar trotz einer vorübergehend überhöhten Meldezahl im Zusammenhang mit dem stark von den Medien beachteten Cluster von 6 Erkrankungen durch die Serogruppe C in der 9. und 10. Woche im Regierungsbezirk Niederbayern. Infolge der allgemein erhöhten Aufmerksamkeit wurden in der 10. Woche auch aus anderen Bundesländern mehr Erkrankungsfälle gemeldet, so daß sich kurzzeitig – offensichtlich meldebedingt – ein insgesamt um das Doppelte erhöhter Wert ergab (s. Abb. 1). Deutliche Anstiege im Vergleich zum Vorjahr wurden nur aus den Ländern Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz gemeldet, aber auch dort ist ein auf der Basis mehrerer Meldeperioden ermittelter steigender Trend nicht erkennbar. Bei den Meningokokken-Erkrankungen wird der Gipfel der Inzidenz stets im ersten Quartal eines Jahres erreicht; so kann jetzt festgestellt werden, daß es trotz einer relativen Zunahme der Zirkulation von *N. meningitidis*-Stämmen der Serogruppe C in den vergangenen beiden Jahren nicht zu einer Änderung der vergleichsweise günstigen epidemiologischen Situation in Deutschland gekommen ist.

Der im I. Quartal ausgewiesene Anstieg der **Virusmeningitiden** um 40% ist epidemiologisch von nur geringer Relevanz, da in diesem Quartal die Inzidenz ihren Tiefpunkt erreicht und deshalb bereits relativ geringe Veränderungen der absoluten Werte zu erheblichen prozentualen Differenzen führen. Letztmalig war es im III. Quartal 1997 zu einer intensiven Enteroviruszirkulation (vorwiegend von ECHO-Virus 30) und im Zusammenhang damit zu einer Zunahme der serösen Meningitiden gekommen (s. *Epid. Bull.* 48/97: 339–340).

In der folgenden Ausgabe des Epidemiologischen Bulletins erscheinen eine Statistik und Bemerkungen zur aktuellen Entwicklung der Enteritis infectiosa. Es folgt eine Statistik zu Meldungen ausgewählter Infektionskrankheiten in bestimmten Bundesländern im I. Quartal 1998.

Zahl d. Erkr.

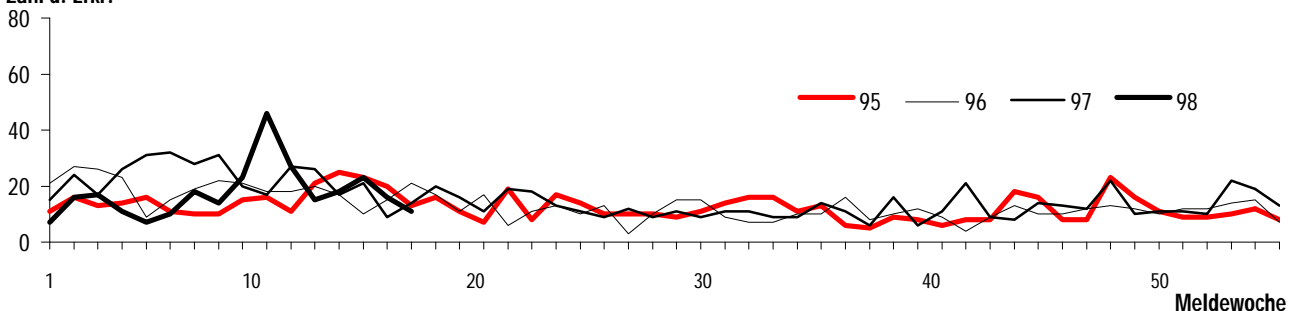


Abb. 1 Gemeldete Meningokokken-Meningitis in Deutschland in den Jahren 1995–1998 nach Wochen