

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung zur Impfung gegen Japanische Enzephalitis bei Reisen in Endemiegebiete und für Laborpersonal

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 95. Sitzung am 4. März 2020 die Empfehlung der Impfung gegen Japanische Enzephalitis bei Reisen in Endemiegebiete und für Laborpersonal beschlossen. Hierzu erfolgten Diskussionen auf mehreren Sitzungen, wobei auch Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer sowie betroffener Fachgesellschaften Berücksichtigung fanden.

Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen Japanische Enzephalitis (JE) als Reiseimpfung (R) für alle Reisenden bei Aufenthalten in den unten genannten Verbreitungsgebieten (fortlaufend Endemiegebiete genannt) unter bestimmten Bedingungen und als beruflich indizierte Impfung (B) für Laborpersonal, das gezielt mit vermehrungsfähigen Japanische-Enzephalitis-Virus-(JEV-)Wildtypstämmen arbeitet. In Deutschland ist derzeit nur ein inaktivierter Ganzvirusimpfstoff zugelassen, der den Stamm SA14-14-2 (Genotyp III) enthält, und unter dem Namen Ixiaro vertrieben wird. Die Grundimmunisierung mit diesem Impfstoff besteht bei Erwachsenen aus 2 Dosen à 6 µg/0,5 ml im Abstand von 4 Wochen (klassisches Schema: d 0 und d 28)

oder im Abstand von 1 Woche (Schnellschema: d 0 und d 7, zugelassen für die Anwendung von 18–65 Jahren). Bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren sind 2 Dosen à 3 µg/0,25 ml im Abstand von 4 Wochen erforderlich. Ab dem 3. Lebensjahr erhalten Kinder bei jeder Impfung die Erwachsenendosis, können jedoch nicht nach dem Schnellschema geimpft werden. Eine dritte Dosis (erste Auffrischimpfung) sollte bei einem fortgesetzten oder wiederholten Expositionsrisko 12–24 Monate nach der Grundimmunisierung gegeben werden. Auch bei einer späteren Impfindikation (> 24 Monate nach Grundimmunisierung) ist von einem ausreichenden Impfschutz nach einmaliger Auffrischimpfung auszugehen. Bei fortbestehender Indikation zur Impfung wird die Verabreichung der zweiten Auffrischimpfung 10 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung empfohlen. Ziel der Impfung ist die Verhinderung von schweren Erkrankungen und Tod aufgrund einer JEV-Infektion bei Aufenthalten in Endemiegebieten oder bei Arbeit mit vermehrungsfähigen JEV-Wildtypstämmen.

Ergänzende Abbildungen und Tabellen zu diesem Dokument finden Sie im Anhang unter:
www.rki.de/JE_18_20

Auszug aus Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen – Japanische Enzephalitis

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
Japanische Enzephalitis	R	Aufenthalte in Endemiegebieten (Südost-Asien, weite Teile von Indien, Korea, Japan, China, West-Pazifik, Nordaustralien) während der Übertragungszeit, insbesondere bei: <ul style="list-style-type: none"> • Reisen in aktuelle Ausbruchsgebiete • Langzeitaufenthalt (> 4 Wochen) • wiederholten Kurzzeitaufenthalten • voraussehbarem Aufenthalt in der Nähe von Reisfeldern und Schweinezucht (nicht auf ländliche Gebiete begrenzt) 	Grundimmunisierung mit 2 Dosen gemäß Fachinformation; eine Auffrischungsdosis vor erneuter Exposition, frühestens 12 Monate nach der Grundimmunisierung
	B	Laborpersonal, das gezielt mit vermehrungsfähigen JEV-Wildtypstämmen arbeitet	

Wissenschaftliche Begründung

1. Einleitung

Die Japanische Enzephalitis (JE) ist eine Viruserkrankung, die durch vornehmlich nachtaktive Stechmücken übertragen wird. Sie ist endemisch in vielen Ländern Asiens, dem West-Pazifik und im nördlichen Australien. Es wird geschätzt, dass in den Endemiegebieten jährlich etwa 67.900 symptomatische Fälle von JE auftreten (Gesamtinzidenz 1,8 pro 100.000 Einwohner), wobei schätzungsweise nur ca. 10 % der tatsächlich aufgetretenen symptomatischen Fälle der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übermittelt werden.¹

Die meisten Infektionen mit dem JE-Virus (JEV) verlaufen bei der lokalen Bevölkerung in den Endemiegebieten asymptomatisch. Von den Patienten, die eine Symptomatik entwickeln, erkranken wiederum die meisten an einer milden Form (grippeähnliche Symptome) und nur ca. einer von 250 symptomatischen Patienten erkrankt schwer (neurologische Symptomatik).² Bei schwerem Verlauf stirbt ca. 1/3 der Patienten und bei 30–50 % der Überlebenden persistieren psychiatrisch-neurologische Schäden.²

Reisende können sich bei Aufenthalten in Endemiegebieten infizieren. In der Literatur findet sich keine einheitliche Risikoberechnung für Reisende. Dem insgesamt niedrigen Risiko für den Einzelnen steht der möglicherweise schwere Verlauf der Erkrankung gegenüber.

Aufgrund der Verfügbarkeit eines gut verträglichen und wirksamen Impfstoffs in Deutschland hat sich die STIKO eingehend mit der Risiko-Nutzen-Bewertung dieses Impfstoffs (IXIARO) beschäftigt. Der Totimpfstoff ist bereits seit 2009 als einziger Impfstoff in Deutschland für Erwachsene und seit 2013 für Kinder > 2 Monate zugelassen. In den letzten Jahren sind zusätzlich Studien zur Langzeitimmunogenität erschienen, die einen Anhaltspunkt für den optimalen Zeitpunkt der Auffrischimpfung liefern können. Die STIKO hat die Bewertung nach ihrer Standardvorgehensweise (SOP) vorgenommen³ und in diesem Rahmen einen systematischen Review zur Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffs IXIARO durch-

geführt, wobei die gesamte bis zum 31. August 2019 verfügbare Literatur berücksichtigt wurde.⁶³

2. Erreger und Übertragung

Das JEV gehört wie das Gelbfiebervirus (YFV), das Denguevirus (DENV), das West-Nil-Virus (WNV), das Zika-Virus (ZIKV) und das Tick-Borne-Encephalitis-Virus (TBEV) zur Familie der *Flaviviridae*; das Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSMEV) gehört zur Gruppe der TBEV. Das JEV ist ein behülltes Virus mit einem Durchmesser von ca. 50 nm und enthält einzelsträngige RNA mit positiver Polarität (+ssRNA) bei einer Genomgröße von ca. 11 kB und nur geringfügigen Längenunterschieden zwischen den Genotypen. Es sind 5 verschiedene Genotypen bekannt, von denen Genotyp I und III epidemiologisch relevant sind.⁴ Genotyp IV wurde in Indonesien und Malaysia isoliert.⁵ Genotyp V wurde bislang nur sehr selten nachgewiesen;⁶ er gilt als der älteste der Genotypen, der sich von seinem Ursprungsgebiet in der Region Indonesien-Malaysia aus in die heute bekannten Endemiegebiete verbreitet und dabei genetisch verändert hat.⁷ Alle Genotypen gehören zum gleichen Serotyp und ihre Virulenz ist vergleichbar.⁸ Die Impfstoffe der neuesten Generation richten sich gegen den Genotyp III. Neuere Daten zeigen allerdings, dass in mehreren Regionen Genotyp I den Genotyp III ersetzt hat.^{9,12} Diese Problematik wird in 7.2.2.1. ausführlich diskutiert.

Wat- und Zugvögel sind natürliche Wirte und Träger des JEV. Durch saisonale Wanderung verbreiten sie das JEV zwischen tropischen, subtropischen und gemäßigten Klimazonen. Wilde und domestizierte Schweine spielen als Träger und Amplifikatoren eine besondere Rolle in der Infektionskette, da sie auch ohne Vektoren das Virus untereinander übertragen können. Auch aus Fledermäusen konnte bereits das JEV isoliert werden. Ihre Rolle bei der Übertragung ist allerdings noch nicht geklärt.¹³

Die Übertragung des JEV zwischen den Spezies findet saisonabhängig in den Endemiegebieten über eine Vielzahl von Stechmücken-Spezies statt, wobei Culex-Mücken der *Culex vishnui*-Gruppe, insb. *Culex tritaeniorhynchus*, die kompetentesten Vektoren sind.¹⁴ Culex-Mücken brüten in Reisfeldern und stechen hauptsächlich kurz nach Sonnenuntergang und nach

Mitternacht. Eine Übertragung am Tag ist nicht ausgeschlossen.¹⁵⁻¹⁷ Der Mensch ist nicht nur ein Fehl-, sondern auch ein Blindwirt, der epidemiologisch keine Rolle spielt. Die Virämie reicht üblicherweise nicht aus, um Mücken zu infizieren und zu einer Übertragung auf andere empfängliche Wirte beizutragen.^{18,19}

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch über Bluttransfusionen ist prinzipiell möglich.²⁰

In Europa gibt es bisher keine autochthonen Infektionen trotz des eventuellen Vorkommens einzelner für die Übertragung notwendiger Faktoren (wie z. B. stehende Gewässer, Culex-Arten oder anderer Vektoren,²¹ Schweinezucht).

Bei der Laborarbeit mit vermehrungsfähigen JEV-Wildtypstämmen kann es ebenfalls zu einer Übertragung kommen.

3. Krankheitsbild

Infektionen mit dem JEV sind in der Region Asien-Pazifik die Hauptursache für Enzephalitiden beim Menschen.¹⁹ Nach dem Stich einer infizierten Mücke und einer Inkubationszeit von 5–15 Tagen kommt es zu einer plötzlich auftretenden fieberhaften Erkrankung, zu der auch Symptome wie Kopfschmerzen, Schnupfen, Husten, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gehören können.²² Ein kleiner Teil dieser symptomatisch erkrankten Patienten kann im Rahmen einer Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems neurologische Symptome entwickeln: Meningismus, Verwirrtheit, Verhaltensänderungen, Lähmungen, parkinsonähnliche Symptome, Krampfanfälle oder Bewusstseinsstörungen.^{22,23} Ebenfalls häufig sind Hirnstammschädigungen.¹⁸

Der diagnostische Nachweis des Virus ist durch molekularbiologische Methoden möglich. Der Antikörpernachweis im Serum oder Liquor kann durch verschiedene Verfahren erfolgen, ist aber teilweise durch kreuzreagierende Flavivirusantikörper erschwert. JEV-Antikörper können spezifisch mittels IgM-capture-ELISA und Plaque-Neutralisationstests nachgewiesen werden.²⁴

In der MRT finden sich bei Infektion mit Arboviren oft ein asymmetrischer Stammganglienbefall²⁵ so-

wie bilaterale, nicht selten hämorrhagische Läsionen im Thalamus.²⁶

Ungefähr 30 % der Patienten mit schwerer JEV-Infektion sterben und die Hälfte der Überlebenden leidet an persistierenden neurologischen Defiziten. Dazu gehören schwere motorische Defizite (ca. 30 % der Überlebenden), kognitive und sprachliche Defizite (ca. 20 %) oder rezidivierende Krampfanfälle (ca. 20 %).²⁷ Eine wirksame spezifische Therapie gegen die Infektion mit JEV ist bisher nicht verfügbar.²⁸ Im Falle einer Rekonvaleszenz kann diese Wochen bis zu mehreren Monaten andauern und einhergehen mit Konzentrationsschwäche, rascher Ermüdbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen und z. B. einem Tremor.²⁹ Nach einer durchgemachten Infektion sind lebenslang Antikörper nachweisbar.¹⁸ Es ist allerdings nicht gesichert, ob diese einen lebenslangen Schutz vermitteln.

4. Risikofaktoren für eine Infektion und einen schweren Krankheitsverlauf

Die Möglichkeit für eine Infektion des Reisenden ist in tropischen Gebieten aufgrund des Vorhandenseins von Vektor und natürlichen Wirten zwar ganzjährig gegeben, jedoch steigt das Risiko während der Regenzeit.³⁰ Während bislang das Risiko einer Infektion auf ländliche Gebiete begrenzt galt, zeigen zahlreiche Studien aus Endemieländern, dass sich die Verbreitung auf periurbane und urbane Gebiete ausgebreitet hat.³¹⁻³⁴ Entscheidend für eine Übertragung ist das Vorhandensein von Reservoirwirten (Schweinezucht) und Brutstätten von Vektoren (Reisfelder). Bei erhöhter Exposition zum Vektor steigt das Infektionsrisiko und deshalb sind weitere Risikofaktoren für eine JEV-Infektion der Aufenthalt im Freien, kein Auftragen von Repellents oder keine Benutzung von Mückennetzen. Außerdem erhöhen fehlende JEV-spezifische Antikörper (bei Menschen, die weder die Infektion durchgemacht haben noch geimpft sind) das Risiko einer symptomatischen Infektion.^{18,30,35} Bei Laborpersonal gilt die Exposition gegenüber vermehrungsfähigen JEV-Wildtypstämmen als Risikofaktor.

Es ist bisher nicht bekannt, welche Faktoren dazu führen, dass der überwiegende Teil der infizierten Menschen keine Erkrankung und nur eine Minder-



Abb. 1 | Geografische Ausbreitung des Japanische Enzephalitis Virus 2019*

*Quelle: Robert Koch-Institut, adaptiert nach CDC, 2019²⁴

heit einen schweren Krankheitsverlauf entwickelt. Grundsätzlich gehören zu den **Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf** verschiedene Wirtschaftsfaktoren wie z. B. höheres Alter,^{35,36} Schwangerschaft^{37,38} und fehlende Immunität (JE-naiv), auch gegen andere Flaviviren, wie z. B. dem Denguevirus.^{36,39,40} Infektionen und Erkrankungen kommen deutlich häufiger im Kindesalter vor, während das Risiko für eine neuroinvasive schwere JEV-Erkrankung mit dem Alter steigt. Das Vorhandensein zerebraler Läsionen bei einer Infektion mit dem Schweinebandwurm zählt in Endemieländern als weiterer Risikofaktor für einen schweren Verlauf.⁴¹ Bei tödlich verlaufenden JE-Fällen wurde in einer Studie in Indien eine erhöhte Prävalenz von zerebraler Zystizerkose beobachtet.⁴²

5. Epidemiologie

5.1. Epidemiologie in Endemieländern

Abbildung 1 zeigt die geografische Verbreitung des JEV. Betroffen sind fast alle Länder Südost-Asiens sowie weite Teile von Indien, Korea, Japan und China. Mehr als 3 Milliarden Menschen leben in Endemiel- oder Epidemiegebieten und haben damit ein permanentes oder sporadisches Infektionsrisiko.⁴³ In den letzten Jahrzehnten hat sich die JEV-Aktivität bis nach Nord-Australien (Torres Strait, Queensland) ausge-

dehnt.⁴⁴⁻⁴⁶ Kürzlich wurde ein erster autochthones Fall in Afrika (Angola) registriert.⁴⁷ Des Weiteren konnte das Virus aus *Culex pipiens* Stechmücken sowie aus Knochenmarkszellen von Vögeln in Italien isoliert werden.⁴⁸ Es erscheint demnach möglich, dass sich das JEV sogar noch weiter auf andere Kontinente ausbreiten könnte.¹⁹ JEV-Infektionen wurden früher nicht in Gebieten beobachtet, die 1.200 m oder höher liegen. Neuere Studien zeigten jedoch, dass es dem Virus auch in großen Höhen wie zum Beispiel in Tibet (2.900 m) gelingt, zwischen Moskitos und Vertebraten zu zirkulieren.⁴⁹

Durch das Zusammenspiel von Vektoren, Wirten, Umwelt und Wetter kommen humane Infektionen insbesondere in Gegenden bzw. Zeiten mit hoher Vektordichte, stehenden Gewässern und Schweinezucht vor.⁵⁰ Während früher die Erkrankung fast ausschließlich mit einem Infektionsrisiko im ländlichen Raum assoziiert war, wurde durch die Zunahme an Schweinezucht sowie die rasche Größenzunahme von Städten in vielen asiatischen Ländern ein erhöhtes Risiko in periurbanen oder urbanen Gebieten festgestellt.³¹⁻³⁴ Abhängig von der geografischen Lage findet die Übertragung in den Tropen ganzjährig und in den subtropischen und gemäßigten Klimazonen saisonal statt.⁵¹

Die Jahreszeit mit den höchsten JEV-Inzidenzen ist von Region zu Region unterschiedlich: In den gemäßigten Klimazonen von Japan und Korea liegt sie zwischen Mai und September, in Thailand, Kambodscha und Vietnam zwischen April und Oktober, in Nepal und Nord-Indien zwischen September und Dezember.¹⁸

Die Inzidenz von JEV-Infektionen und JEV-Enzephalitiden ist in den einzelnen Endemiegebieten sehr unterschiedlich. Da die Surveillance der Erkrankung in vielen Ländern nicht gut etabliert ist und auch die Labordiagnostik eine Herausforderung darstellt, kann die tatsächliche Krankheitslast nicht sicher eingeschätzt werden.⁴³ Es ist davon auszugehen, dass nur etwa 10 % der in den JEV-endemischen Ländern auftretenden Erkrankungen der WHO gemeldet werden.¹

In einer Übersichtsarbeit wurden 12 geeignete Studien ausgewertet, die 7 von 10 Inzidenzgruppen in 24 JEV-endemischen Ländern repräsentieren (Studienzeitraum 1985–2008).¹ Die geschätzten jährlichen Inzidenzraten zwischen den einzelnen Endemieländern variieren stark, wobei die Spannbreite von 0,003/100.000 Einwohnern in Japan bis zu 25,6/100.000 in Thailand reicht. Ca. 67.900 Fälle traten dabei im Studienzeitraum im Jahresdurchschnitt auf (Gesamt-Inzidenz 1,8 pro 100.000/Jahr). Ungefähr 33.900 (50 %) dieser Fälle traten in Festlandchina auf und ca. 51.000 (75 %) bei Kindern im Alter von 0–14 Jahren (Inzidenz: 5,4 pro 100.000). Geschätzte 55.000 Fälle (81 %) traten in Gebieten auf, in denen Impfprogramme bereits gut etabliert oder in Entwicklung sind, während ca. 12.900 (19 %) der Fälle in Gebieten festgestellt wurden, in denen minimale oder keine Impfprogramme etabliert waren.¹ Dies verdeutlicht, dass die Durchführung der bestehenden Impfprogramme noch weiter verbessert werden muss, um die Krankheitslast in den am stärksten betroffenen Ländern wirkungsvoll zu senken.

In einer Analyse für 14 Länder mit endemischer JE wurde für die Jahre 2007–2021 geschätzt, dass durch Impfkampagnen und Routineimpfungen die Anzahl der Erkrankungen um 193.676 Fälle, 43.446 Tote, 77.470 Fälle mit bleibenden Schäden, 6.622.932 *disability-adjusted life years* (DALYS) sinken würde.⁵²

Da der Mensch ein Fehl- und ein Blindwirt ist, wird die Präsenz des Virus im Tierreservoir durch humane Impfprogramme nicht wesentlich beeinflusst. Das bedeutet auch, dass das JEV-Infektionsrisiko für nicht-immune Personen (inklusive Reisende) durch das Vorhandensein eines nationalen Impfprogramms in einer endemischen Region nicht beeinflusst wird.

Vor Implementierung eines Impfprogramms lag die altersspezifische Inzidenz von JEV-Erkrankungen in Thailand zwischen 8–11/100.000 für Kinder unter 4 Jahren, 7–10/100.000 für Kinder im Alter von 5–9 Jahren, 5–9/100.000 für Kinder im Alter von 10–14 Jahren und unter 2/100.000 für Erwachsene.¹⁸ Die Seroprävalenz für die JE steigt mit dem Alter und liegt zum Beispiel bei den 13- bis 14-Jährigen in Indonesien, Vietnam und den Philippinen bei > 70 %.³² Diese Altersverteilung beruht vermutlich auf immunologischen Aspekten, möglicherweise auch auf einer Kreuzprotektivität durch anti-DENV Antikörper, die einen Einfluss auf die Schwere von JEV-Infektionen haben können.^{39,40} Zu betonen ist, dass es sich bei diesen Inzidenzen um die Erkrankungshäufigkeit handelt. Der überwiegende Anteil von Infektionen mit dem Virus verläuft jedoch asymptomatisch und es findet nur eine Antikörper-Serokonversion statt. In einer Studie in Nord-Thailand wurde ein Verhältnis von symptomatischer zu asymptomatischer Infektion von 1:300 beobachtet.⁵³

5.2. Epidemiologische Daten zu Reisenden

Während in den Endemiegebieten ca. 75 % der JE-Fälle bei Kindern ≤ 14 Jahren festgestellt werden¹ und daher in der frühen Erwachsenenzeit nahezu bei allen eine natürliche Immunität besteht, geht man davon aus, dass diese fehlende Immunisierung durch frühere Infektion(en) bei erwachsenen Reisenden zu einem erhöhten Risiko im Vergleich zur lokalen Bevölkerung gleichen Alters für eine symptomatische Erkrankung beiträgt. Unter immunologisch JEV-naiven amerikanischen Soldaten in Korea entwickelte zum Beispiel einer von 25 infizierten Erwachsenen eine symptomatische Erkrankung.⁵⁴ Außerdem verläuft unabhängig davon, ob man im Endemiegebiet dauerhaft oder nur kurzzeitig exponiert war, die Erkrankung im Alter schwerwiegender. Das Durchschnittsalter der Reisenden liegt bei > 50 Jahren.^{35,36} Die Angaben zum JEV-

Referenz/Literaturangabe	JEV-Erkrankungsrisiko	Bemerkungen
CDC Yellow Book, 2019 ²⁴	6–11/10.000/Jahr für Langzeitreisende und Auswanderer; sonst < 1/1 Mio. im Durchschnitt	Annahme, dass das Risiko dem Risiko von Kindern in Endemiegebieten entspricht
Halstead, Plotkin 2018 ⁵⁵	1/50.000–1/200.000 pro Woche	Extrapoliert von jährl. Inzidenzraten der päd. Bev. im Endemiegebiet während Transmissionszeit: 0,1-2/10.000
Buhl et al., 2009 ³⁵	Minimale Ereignisrate pro Reise: ca. 1/400.000 Reisen auch außerhalb der Regenzeit, unabhängig von Art oder Dauer der Reise	Hochgerechnet von 14-Jahres-Beobachtungsperiode bei schwedischen Reisenden (die Hälfte der Reisenden hatte einen Aufenthalt im Endemiegebiet von < 4 Wochen)
Hatz et al., 2009 ⁵⁶	1,3/Jahr/7,1 Millionen Reisen (bei 17 Mio. europäischen Reisenden)	Hochrechnung aus 40 weltweit gemeldeten Fällen zwischen 1972 und 2008 und Daten von Reisenden aus UK und der Schweiz
Lehtinen et al., 2008 ⁵⁷	1/257.000/Reisen (durchschnittlich 1–2 Wochen)	Hochrechnung nach Beobachtungszeitraum von 5 Jahren und Anzahl finnischer Reisender nach Thailand
CDC Yellow Book, 1993 ⁵⁸	1/5.000/Woche–1/200.000/Woche	Extrapoliert von jährl. Inzidenzraten der gesamten Bev. im Endemiegebiet während Transmissionszeit: 10/10.000

Tab. 1 | Schätzungen des JEV-Erkrankungsrisikos bei Reisenden

Erkrankungsrisiko für Reisende schwanken in der Literatur beträchtlich und sind untereinander schwer vergleichbar aufgrund verschiedener Messverfahren (Extrapolation auf der Basis von Inzidenzraten der lokalen Bevölkerung, Hochrechnung nach Anzahl gemeldeter und sicher diagnostizierter Fälle bei Reisenden in verschiedenen Zeiträumen, Erkrankungsfälle pro 10.000/Woche, Erkrankungsfälle pro Reise ohne Zeitangabe oder pro Million Reisende, Berechnung für Reisende im ländlichen Bereich während der JE-Saison; s. Tab. 1). Die Gesamtinzidenz für eine symptomatische JE für Menschen, die nicht aus Endemiegebieten stammen und nach Asien reisen, wurde 1993 von den US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (US-CDC) auf < 1 pro 1 Million Reisende geschätzt. Allerdings muss einschränkend festgestellt werden, dass vermutlich Kurzzeitreisende in urbane Gegenden mit niedrigerem Infektionsrisiko zum größten Teil des Nenners beigetragen haben.²² Es ist davon auszugehen, dass Auswanderer und Reisende, die sich eine längere Zeit (> 4 Wochen) in Gegenden mit andauernder Transmission aufhalten, vermutlich ein ähnlich hohes Risiko haben wie die empfängliche pädiatrische Population im Endemiegebiet (6–11 Fälle/100.000 Kinder pro Jahr²⁴ bzw. 0,1–2 Fälle/10.000/Jahr⁵⁵).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Erkrankungsrisiko für Reisende insgesamt sehr niedrig ist. Da JEV-Infektionen in den meisten Fällen asymptomatisch verlaufen und nicht alle Ärzte in Europa differentialdiagnostisch eine JE-Erkrankung in Betracht ziehen, stellen die in Text und Ta-

belle 1 genannten Zahlen wahrscheinlich eine Unterschätzung dar. Umso wichtiger ist es, alle Faktoren einer Impfempfehlung zu berücksichtigen, um im Vorfeld diejenigen Reisenden zu identifizieren, die von einer Impfung profitieren.

Faktoren, die einen Einfluss speziell auf das Infektionsrisiko von Reisenden haben, sind das Ziel, der Zeitpunkt, die Dauer und die Art der Reise, das individuelle Risikoverhalten (Aufenthalt in Endemiegebieten, Exposition durch Aktivitäten im Freien oder mangelnder Mückenschutz) und der Serostatus in Bezug auf Flaviviren. Generell kann man davon ausgehen, dass aufgrund der Kumulation der Expositionszeit Langzeitreisende ein höheres Risiko für eine JEV-Infektion haben als Kurzzeitreisende, das Risiko in der Regenzeit aufgrund erhöhter Vektordichte größer ist, Infektionen dort gehäuft auftreten, wo Wirt und Vektor vorkommen (auch in peripheren oder urbanen Gebieten, wenn sie in der Nähe von Schweinezucht und Reisfeldern liegen), wenn kein adäquater Mückenschutz erfolgt.³⁵ Allerdings konnte in einer Fallserie von 21 reiseassoziierten JEV-Fällen in den Jahren 1992–2008 gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte der Fälle Kurzzeitreisende betraf (d. h. Aufenthalt im Endemiegebiet < 1 Monat), mehrere Reisende sich außerhalb der Regenzeit infiziert haben und kein Fall durch einen Ausbruch bedingt war.³⁵ Von diesen 21 Fällen hatten 13 Reisende einen schwerwiegenden Verlauf (dauerhafte neurologische Folgeschäden oder Tod). Auch bei einigen in den letzten Jahren beschriebenen Importfällen nach Deutschland handelte es sich um

zum Teil kürzere touristische Aufenthalte in Ost- bzw. Südostasien.^{59,60}

Es muss betont werden, dass auch innerhalb eines Landes aufgrund unterschiedlicher ökologischer Bedingungen das Risiko für eine JEV-Infektion nicht in allen Gebieten gleich hoch ist. So ist zum Beispiel der Norden Thailands (und hier typischerweise die Täler) weitaus mehr betroffen als der Süden.¹⁸ Aus der Anzahl an gemeldeten Erkrankungsfällen im jeweiligen Land kann nicht auf das Risiko für den einzelnen Reisenden geschlossen werden, da u. a. nationale Impfprogramme in vielen Ländern zur deutlichen Reduktion der Krankheitslast geführt haben, das Virus aber weiterhin im Tierreservoir zirkuliert.

6. Impfziel

Ziel einer Impfung gegen das JEV ist die Verhinderung von schweren Erkrankungen und Tod durch eine JEV-Infektion bei Reisen in Endemiegebieten oder bei beruflicher Exposition im Labor. Die Verhinderung von milden Erkrankungen zählt zwar nicht zum Impfziel, ist aber ein zusätzlicher positiver Effekt.

7. Impfstoffe gegen Japanische Enzephalitis

7.1. Übersicht Impfstoffe gegen Japanische Enzephalitis

Neben der Expositionssprophylaxe in Form eines konsequenten Mückenschutzes stehen verschiedene Impfstoffe zum Schutz vor einer JEV-Infektion zur Verfügung. In Deutschland kamen bis 2009 vornehmlich zwei Totimpfstoffe in der Reisemedizin zur Anwendung, die beide auf Grundlage des Nakayama Erregerstamms vom Genotyp III hergestellt wurden: Der Impfstoff JE-VAX (produziert durch BIKEN, Japan und vertrieben durch Sanofi Pasteur, Lyon, Frankreich) und der Impfstoff Japanese Encephalitis Vaccine GCC der südkoreanischen *Green Cross Corporation* (GCC). Beide enthalten formalinaktivierte Viren, die in Mäusehirnen gezüchtet und anschließend aufgereinigt wurden. Japan beendete jedoch im Mai 2005 das Routine-Impfprogramm mit JE-VAX aufgrund eines im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung aufgetretenen Falls von akuter disseminierter Enzephalomyelitis und eines gehäuften Risikos von Überempfind-

lichkeitsreaktionen (17/10.000 Geimpften).⁶¹ Beide Impfstoffe waren zwar über Importapotheke verfügbar, aber in Deutschland formal nicht zugelassen.

Im März 2009 wurde durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA der erste JEV-Impfstoff in Europa zugelassen: Der Impfstoff wurde von der österreichischen Intercell AG entwickelt und erhielt daher in Studien den firmeninternen Namen IC51. Da dieser Name auch in der Literatur gebräuchlich ist, wird er hier an einigen Stellen verwendet. Später wurde der Impfstoff von Novartis Behring unter dem Handelsnamen IXIARO vertrieben. Initial bestand die Zulassung des Impfstoffs nur für Erwachsene. Seit 2013 ist er auch für Kinder ab einem Alter von 2 Monaten zugelassen, wobei für Kinder von 2 Monaten bis 3 Jahren besondere Dosierungsvorschriften gelten.⁶² (s. 7.2.1). Seit 2015 wird der Impfstoff durch die Firma GlaxoSmithKline (GSK) vertrieben.

7.2. IXIARO

7.2.1. Zusammensetzung und Applikation

Eine Dosis des inaktivierten Impfstoffs (0,5 ml) enthält 6 µg des JE-Virusstamms SA14-14-2, der zum Genotyp III gehört. Im Gegensatz zu den oben genannten JEV-Impfstoffen werden die in IXIARO enthaltenen Viren in Verozellen (Affennierenzellen) hergestellt. Aluminiumhydroxid (0,25 mg) ist in diesem Impfstoff als Adjuvans enthalten. Sonstige Bestandteile sind: Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke.⁶²

Die Grundimmunisierung von Erwachsenen besteht aus zwei Dosen (jeweils 0,5 ml), die im Abstand von vier Wochen intramuskulär in den Oberarm injiziert werden. Wenn nur noch wenig Zeit bis zur Abreise zur Verfügung steht, kann bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren auch auf ein Schnellimmunisierungsschema ausgewichen werden. Die beiden genannten Dosen werden hierbei in einem (Mindest-)Abstand von 7 Tagen verabreicht. Kinder im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren erhalten zwei Dosen von je 0,25 ml in den lateralen Oberschenkel, ab dem dritten Lebensjahr entspricht die Impfstoffmenge pro Dosis der von Erwachsenen (0,5 ml). Unabhängig vom angewendeten Schema sollte die Grundimmunisierung ca. 1 Woche vor

Erreichen des Endemiegebietes abgeschlossen sein, um einen optimalen Schutz zu gewährleisten.

In Ausnahmefällen kann IXIARO bei Patienten mit Thrombozytopenie oder Blutungsstörungen auch subkutan verabreicht werden, da nach intramuskulärer Verabreichung vermehrt Blutungen auftreten können. Eine subkutane Verabreichung kann zu einer verringerten Immunantwort auf den Impfstoff führen.⁶²

Eine dritte Dosis (erste Auffrischimpfung) sollte bei einem fortgesetzten Expositionsrisko im Jahr nach der Grundimmunisierung gegeben werden (also zwischen Monat 12 und 24 nach Abschluss der Erstvakzination). Entsprechend wird die Verabreichung der zweiten Auffrischimpfung 10 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung empfohlen.

Es bestehen folgende Gegenanzeigen:⁶² Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Protaminsulfat). Personen, die nach der ersten Dosis Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, soll keine zweite Dosis verabreicht werden. Bei Personen mit akuten, fieberhaften Infektionen muss die Verabreichung verschoben werden.⁶²

7.2.2. Immunogenität und Sicherheit

Zur Untersuchung der Immunogenität und Sicherheit von IXIARO wurde durch die Geschäftsstelle der STIKO in enger Abstimmung mit der STIKO AG Reiseimpfungen ein systematischer Review durchgeführt.⁶³ Hierzu wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken Medline, Embase und Pubmed durchgeführt (Datum der letzten Suche: 31.8.2019).

Entsprechend der PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) – Fragen wurden Studien unabhängig vom Design eingeschlossen, welche Grundimmunisierungen oder Auffrischimpfungen mit IXIARO (alle Altersgruppen) alleine oder im Vergleich zu anderen JEV-Impfstoffen untersuchten bzw. seine Immunogenität oder Verträglichkeit in Co-Administration mit anderen reisemedizinisch relevanten Impfstoffen verglichen. Einzig individuelle Falluntersuchungen wurden nicht berücksichtigt. Relevante Endpunkte waren die Immunogenität und die Sicherheit des Impfstoffs. Aus den iden-

tifizierten, die Einschlusskriterien erfüllenden Studien, wurden die relevanten Daten extrahiert und in tabellarischer Form zusammengefasst. Das Verzerrungsrisiko wurde mit Hilfe der *Cochrane Risk of Bias Tools* für randomisierte und nicht-randomisierte Studien bewertet.^{64,65} Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der eingeschlossenen Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die systematische Literatursuche führte zur Identifikation von 32 Studien (s. PRISMA-Chart im Anhang). In 22 Studien wurde die Immunogenität untersucht, in 27 die Sicherheit und Verträglichkeit des Impfstoffs. Insgesamt gab es bei den Studien zur Immunogenität nur 2 randomisierte klinische Studien (*randomised clinical trials, RCT*) mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko, während bei 18/27 Studien zur Sicherheit (RCT und Beobachtungsstudien) ein hohes Verzerrungsrisiko vorlag. Details können aus den beigefügten Tabellen 3 und 4 ersehen werden. Studien zur Wirksamkeit oder Effektivität des Impfstoffs in Bezug auf die Verhinderung einer JE wurden nicht gefunden.

7.2.2.1. Immunogenität

Im Folgenden werden die Daten zur Immunogenität des Impfstoffes IXIARO aus den in unseren Review eingeschlossenen Studien dargestellt. Als qualitativ hochwertiger Surrogatmarker für den Impfschutz wurde die Serokonversion nach IXIARO-Gabe verwendet,^{66,67} die in der Regel 3–8 Wochen nach der letzten Impfung der Grundimmunisierung bzw. nach Applikation der Auffrischimpfung im Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) bestimmt wurde. Die PRNT-Antikörperkonzentration wird berechnet, indem Serumverdünnungen mit Standardviruskonzentrationen gemischt und die Neutralisation anhand der Plaquereduktion bestimmt wird. Ein anti-JEV Antikörperwert $\geq 1:10$ gilt als protektiv. Wegen der allgemein niedrigen Inzidenz symptomatischer Erkrankungen sind keine Daten aus IXIARO-Wirksamkeitsstudien verfügbar, weshalb man auf die Serokonversionsraten nach Impfung mit IXIARO zurückgreifen muss, um auf die Verhinderung schwerer klinischer Infektionen zu schließen.

Tabelle 2 im Anhang gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien. Die Studien zur Immunogenität sind nicht einheitlich strukturiert, so

dass eine Vergleichbarkeit untereinander erschwert ist. In einigen Studien wurde die Immunogenität von IXIARO im Vergleich zu anderen JEV-Impfstoffen gemessen,⁶⁸⁻⁷³ in anderen Studien wurde die Immunogenität von IXIARO bei Co-Administration mit anderen Impfstoffen (Hepatitis A, Tollwut, Meningokokken) verglichen⁷⁴⁻⁷⁶ und/oder die Immunogenität der Auffrischimpfung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Grundimmunisierung bestimmt.^{68,69,77-80} Die meisten publizierten Studien zu IXIARO wurden unter Einschluss von Teilnehmern aus Nichtendemieländern durchgeführt,^{68,69,71,78,80-91} einige wenige auch mit Probanden aus Endemieländern.^{70,79,92-94}

Im Kontext unserer Übersichtsarbeit fiel auf, dass 18 von 20 Studien (90 %), die die Immunogenität des Impfstoffs untersuchen, für ihre Analyse ausschließlich den JEV-Stamm SA14-14-2 vom Genotyp III (GIII) benutzten, der auch in IXIARO enthalten ist. Dies wirft die Frage auf, ob die hierdurch getroffenen Aussagen auf alle Fälle von JEV-Infektionen übertragbar sind, da inzwischen in den meisten endemischen Regionen der JEV-Genotyp I (GI) vorherrschend ist.

Nur in zwei Studien wurde eine mögliche Kreuzprotektion von GIII-Impfstoffen gegen GI-Genotypen untersucht.^{69,83} Ergebnisse der zweiten *Follow-up*-Studie zeigten bei einer kleinen Anzahl Probanden (n = 15), dass 2 Jahre nach Grundimmunisierung mit IXIARO eine ca. 73 %-ige Kreuzprotektion gegen GI besteht.⁶⁹ Daraus wurde geschlossen, dass bei fortgesetztem Expositionsrisiko eine Auffrischimpfung nicht später als nach 2 Jahren gegeben werden sollte. Auch wenn es in mehreren Studien bereits Bedenken gab, dass die Immunogenität der lebendattenuierten GIII-basierten Impfstoffe gegenüber GI-Viren vermindert sein könnte,⁹⁵⁻⁹⁷ ist bei der aktuellen Datenlage davon auszugehen, dass ein GIII-basierter Impfstoff wie IXIARO eine gute kurzzeitige Kreuzprotektivität zwischen den Genotypen induziert.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Daten zur Langzeitprotektion sind noch ausstehend, bislang gibt es nur eine einzige (bereits erwähnte) Studie, die die Kreuzprotektivität bis 2 Jahre nach Grundimmunisierung untersucht.⁶⁹

Es ist vorstellbar, dass eine Kreuzreakтивität zwischen einzelnen Genotypen für einen vollständigen

Schutz ausreicht bzw. dass eine ausreichende Teilimmunität zu einem abgeschwächten Krankheitsverlauf führt und evtl. auftretende subklinische Infektionen nicht diagnostiziert und demzufolge nicht registriert werden.

Kontrollierte Studien zur Immunogenität und/oder Sicherheit der Impfung bei Stillenden oder Schwestern stehen nicht zur Verfügung. Ebenso ist bisher nicht untersucht, ob der Impfstoff in die Muttermilch gelangt. Präklinische Studien bei schwangeren Ratten zeigten keinen schädigenden Einfluss auf Reproduktion, Geburtsgewicht, Überleben und Entwicklung beim Nachwuchs. Allerdings wurde eine unvollständige Ossifikation des Skeletts in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Dosen beobachtet, deren klinische Relation zum Impfstoff unklar ist.⁶²

7.2.2.1.1. Immunogenität bei Erwachsenen

In insgesamt 7 Studien wurde die Immunogenität von IXIARO bei Erwachsenen untersucht.^{68,72,75,76,85,87,91} In den betreffenden Studien wurden entweder verschiedene Dosierungen bzw. Schemata angewandt oder IXIARO wurde mit einem anderen Impfstoff gegen die JE verglichen. In zwei Studien wurde die Immunogenität bei Co-Administration mit Hepatitis A bzw. Tollwut untersucht. In den genannten 7 Studien wurde letztendlich nur jeweils ein Studienarm als bestverfügbare Evidenz zur Immunogenität ausgewertet, da kein Placebo-Arm inkludiert war (s. Tab. 2, S. 12).

Die Zulassung des Impfstoffs beruht im Wesentlichen auf einer Phase-3-Vergleichsstudie (sog. *non-inferiority* Studie) mit 867 Probanden, von denen 430 den neuen JEV-Impfstoff IXIARO (an den Tagen 0 und 28) und 437 den außerhalb Europas lizenzierten Impfstoff JE-VAX erhielten (an den Tagen 0, 7 und 28).⁷² Der primäre Endpunkt der Studie war die Immunogenität, die durch den Nachweis von JEV-spezifischen Antikörpern im PRNT nachgewiesen wurde. Die Serokonversionsrate (SCR) zum Tag 56 lag nach der Applikation von IXIARO bei 98 % und bei der Vergleichsvakzine bei 95 % (95 % Konfidenzintervall (KI) des Unterschiedes: -1,33 – 3,43). Der geometrische Mittelwert (GMT) der Antikörperkonzentrationen für JEV-Antikörper unter Probanden, die IXIARO verabreicht bekamen,

lag im Neutralisationstest signifikant höher als bei Probanden mit JE-VAX (244 vs. 102).⁷²

In einer früheren randomisierten, *open-label* Phase-2-Dosisfindungs-Studie⁸⁵ waren bei 68 Probanden mit verschiedenen Dosierungen folgende Serokonversionsraten 4 Wochen nach der Gabe von 2 Impfstoffdosen IXIARO nachgewiesen worden: 2 Dosen mit jeweils 6 µg im Vergleich zu 2 Dosen mit jeweils 12 µg führten nach 56 Tagen bei 95 % bzw. 100 % der Probanden zur Serokonversion, nach 365 Tagen waren in beiden Vergleichsgruppen in 100 % JEV-spezifische neutralisierende Antikörper nachweisbar.⁸⁵

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie hatte untersucht, ob eine Einzeldosis mit doppelter Antigenmenge (12 µg) einen ähnlichen Effekt hat wie das Standard-Regime mit 2 Impfstoffdosen von jeweils 6 µg.⁸⁷ Die hochdosierte Einzelapplikation führte innerhalb von 28 Tagen bei 66 % der Probanden (n = 114) zu einer Serokonversion im Vergleich zu 40 % nach der 6 µg-Applikation vor der zweiten Dosis (n = 113). Nach der Verabreichung der zweiten Dosis im Standard-Regime am Tag 28 wiesen 97 % (95 % KI: 94,4–100,0) der Probanden am Tag 35 nach Beginn der Immunisierung eine Serokonversion auf, während in der Gruppe mit einer hochdosierten Einzelimpfung diese signifikant niedriger bei 59 % (95 % KI: 49,7–67,8 %) lag.⁸⁷

In einer vom Militär durchgeführten Studie war 103 US-Marine-Soldaten IXIARO verabreicht worden, wobei 44 Soldaten bereits vorherige Impfungen mit

in Mäusehirn gezüchtetem Impfstoff gegen JEV erhalten hatten und 59 seronaiv waren.⁹¹ In der Gruppe der bereits früher gegen JEV geimpften Probanden zeigte sich sowohl an Tag 28 (nach der ersten Dosis) als auch an Tag 56 (nach der zweiten Dosis) eine Serokonversion zu 100 %. Im Vergleich dazu wiesen 46 % (27/59) der seronaiven Probanden nach der ersten Dosis eine schützende Antikörperkonzentration auf, nach der zweiten Dosis waren es 93 % (53/57). Hier konnte auch gezeigt werden, dass eine Auffrischimpfung mit dem Verozell-Impfstoff bei vorheriger Impfung mit einem anderen Impfstoff gegen JEV hohe Serokonversionsraten zur Folge hat.⁹¹

In einer finnischen Studie mit 4 Armen wurden in einem Arm 31 seronaiven Erwachsenen 2 Dosen IXIARO verabreicht. Die Bestimmung der Antikörperkonzentration 4–8 Wochen nach der zweiten Dosis ergab für den JEV-Stamm SA14-14-2 eine Serokonversion bei 97 % (30/31) und für den Nakayama-Stamm bei 95 % (29/31).⁶⁸

In zwei Studien wurde die Immunogenität von IXIARO bei Co-Administration mit Hepatitis-A-Vakzine (Havrix 1440) bzw. mit einer Tollwutvakzine (Rabipur) untersucht.^{75,76} Aus diesen Studien werden hier ausschließlich die Daten derjenigen Arme berichtet, in denen IXIARO alleine verabreicht wurde. In der Studie mit Co-Administration mit Hepatitis A⁷⁵ lag die Serokonversionsraten für IXIARO alleine bei 98,2 % (57/58), in der Studie mit Co-Administration mit Tollwutimpfstoff die Rate für IXIARO alleine bei 100 % (56/56).⁷⁶

Studie	Probanden § (n)	Serokonversionsrate (%)	GMT
			(Bestimmung 28 Tage nach 2. Impfung)
Tauber et al., 2007 ⁷²	361	352 (98 %)	244 (Spanne 5–19.783)
Lyons et al., 2007 ⁸⁵	22	21 (95 %)	327 (95 % KI: 253,3–422,8)
Schuller et al., 2009 ⁸⁷	113	110 (97,3 %)	218 (95 % KI: 179,81–264,41)
Woolpert et al., 2012 ⁹¹	57	57 (93 %)	79 (95 % KI: 54–114)
Erra et al., 2012 ⁶⁸	31	29 (94 % Nakayama), 30 (97 % SA14-14-2)	120 Nakayama, 499 SA14-14-2 ^a
		(beide 4–8 Wochen nach letzter Impfung gemessen)	
Kaltenböck et al., 2009 ⁷⁵	58	57 (98,2 %)	192 (95 % KI: 147,9–249,8)
Jelinek et al., 2015 ⁷⁶	49	49 (100 %)	> 300 (Daten nur in Abbildung)

Tab. 2 | Immunogenität von IXIARO (2 x 6 µg an d o, 28) bei Erwachsenen aus Nicht-Endemiegebieten ohne Co-Administration anderer Impfstoffe

§ verwendet wurden die „*per protocol populations*“; GMT = Geometric Mean Titre; KI = Konfidenzintervall; ^aWeder Spanne noch KI angegeben

Falls bei einer Basisimmunisierung die zweite Dosis vergessen wurde, konnte in einer Studie gezeigt werden, dass auch bei Gabe der zweiten Dosis 23 Monate nach der ersten Dosis eine fast 100 %-ige SCR erreicht werden kann.⁷⁷

7.2.2.1.2. Immunogenität bei Kindern

Zur Immunogenität bei Kindern aus einem Nicht-Endemiegebiet wurde in der systematischen Literatursuche nur eine Studie gefunden:⁸⁴ In dieser einarmigen Studie wurde bei Probanden von 2 Monaten – 18 Jahren die Immunogenität zu den beiden Zeitpunkten 2 Wochen und 7 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung mit 2 Dosen IXIARO untersucht. Bei Kindern > 2 Monaten bis 3 Jahren wurden im Abstand von 28 d jeweils 0,25 ml (3 µg), ab 3 Jahren je 0,5 ml (6 µg) pro Dosis verabreicht. Die Daten zur Immunogenität zeigten 2 Wochen nach Grundimmunisierung bei allen 62 Probanden (100 %) eine ausreichende Anzahl protektiver Antikörper (PRNT₅₀ Antikörperkonzentration ≥ 10); nach 7 Monaten bestand diese noch bei 31/34 Probanden (91,2 %).

Im Vergleich dazu zeigten Studien aus Verbreitungsgebieten, dass bei fast allen Kindern 28 Tage nach Abschluss der Grundimmunisierung mit 2 Dosen eine ausreichende Seroprotektion erreicht werden konnte (in 2 Studien SCR > 95 %)^{70,94}.

7.2.2.1.3. Immunogenität bei Älteren

Zur Immunogenität bei Älteren gibt es nur eine Studie in einer Bevölkerungsgruppe eines Nicht-Endemiegebietes von 2016.⁸² In dieser multizentrischen einarmigen Studie erhielten 200 Probanden im Alter von 64 – 83 Jahren 2 Dosen IXIARO im Abstand von 28 Tagen. Die 42 Tage nach der zweiten Dosis gemessene Serokonversionsrate (SCR) betrug 65 %, der GMT lag bei 37 (95 % KI: 29,2 – 47,8). In dieser Studie wurde eine Subgruppe von 29 Probanden analysiert, die in den 5 Jahren vor der JEV-Impfung eine Vakzination gegen TBEV erhalten hatten (FSME immun oder Encepur als Impfung gegen FSME). Das FSME-Virus gehört wie das JE-Virus ebenfalls zur Familie der *Flaviviridae*, und anti-FSME Antikörper können potenziell die Immunantwort eines JEV-Impfstoffes beeinflussen. Die Serokonversionsrate der FSME-vorgeimpften Subgruppe lag bei 90 %. Somit werden nach vorangegangener

Impfung gegen FSME SCR wie bei Kindern oder jüngeren Erwachsenen erreicht.⁸² Ohne vorherige positive Impfanamnese gegen FSME ist die SCR der älteren Generation nach JE-Impfung vergleichbar mit derjenigen nach Impfungen gegen Hepatitis A (Hep A), Hepatitis B (Hep B) oder Influenza.

7.2.2.1.4. Immunogenität bei Co-Administration mit anderen Impfstoffen

In drei Studien wurde die gleichzeitige Anwendung von IC51 mit MenACWY-Konjugatimpfstoff, Tollwutimpfstoff und Impfstoff gegen Hep A oder einer Kombination davon untersucht.⁷⁴⁻⁷⁶ In einer Studie nach gleichzeitiger Anwendung von Tollwutimpfstoff mit oder ohne quadrivalenten Meningitisimpfstoff betrug die SCR für JEV 99 % bei gleichzeitiger Tollwut- und 98 % bei gleichzeitiger Tollwut- und quadrivalenter Meningitis-Impfung.⁷⁴ Die Studie, die nicht nur die gleichzeitige Verabreichung von IC51 und Tollwutimpfstoff untersuchte, sondern auch das klassische mit dem fortgeschrittenen Impfschema beider Impfstoffe verglich, ergab, dass 28 Tage nach der zweiten Impfdosis für JEV 99 % der Standardschemagruppe und 100 % der Gruppe mit dem beschleunigten Schema PRNT-Antikörperkonzentrationen ≥ 10 erreichten.⁷⁶ Die Studie mit Co-Administration von IC51 und Hep-A-Impfstoff ergab eine SCR von 100 % für die Gruppe mit Impfung gegen Hep A und IC51 und 98 % für die Gruppe mit IC51 und Placebo.⁷⁵

7.2.2.1.5. Einfluss von Antikörpern gegen andere Flaviviren auf die Immunogenität

In 6 Publikationen, die auf 5 Studien basierten, wurde der Einfluss einer vorherigen Impfung gegen TBEV auf die Immunantwort bei JEV-Impfung untersucht.^{69,71,73,80,82,89} Eine multizentrische Phase-4-Studie⁸² fand bei Probanden > 65 Jahren eine Serokonversionsrate von 61 % (n = 168) ohne vorherige TBEV-Impfung und von 90 % (n = 29) bei vorheriger TBEV-Impfung (wie bereits unter 7.2.2.1.3. berichtet).

In einer Phase-3-Studie wurde die SCR bei Probanden mit vorbestehenden, Impfstoff-induzierten Antikörpern gegen TBEV nach Gabe der ersten und der zweiten Dosis IXIARO getrennt untersucht.⁷³ Eingeschlossen wurden 81 Probanden mit und 339 Probanden ohne vorbestehende anti-TBEV Antikörper im Serum. Nach Verabreichung der ersten Dosis

IXIARO waren signifikant mehr neutralisierende anti-JEV Antikörper unter Probanden mit vorbestehenden TBEV-Antikörpern nachweisbar (77 % vs. 49 %, $p < 0,0001$), allerdings bestand diese Signifikanz nicht mehr nach der zweiten JEV-Dosis (96 % vs. 91%).⁷³

In einer späteren Follow-up-Analyse dieser Studie⁷³ zur Erfassung der Langzeitimmunogenität lag die SCR in den Monaten 12, 24, 36, 48 und 60 in der Gruppe mit früherer TBEV-Impfung bei 92,1%, 90,7%, 91,7%, 90,1%, und 85,9%, die entsprechenden Raten in der Gruppe der Probanden ohne vorherige TBEV-Impfung waren 75 %, 67,9 %, 71,9 %, 69,1% und 63,8 %.⁸⁹ Eine Subgruppenanalyse hatte gezeigt, dass die SCR bei der Gruppe, bei der die TBEV-Impfungen während der Studie gegeben worden waren, zu allen Studienzeitpunkten höhere Serokonversionsraten aufwiesen als bei der Gruppe, bei der die TBEV-Impfung vor Studienbeginn erfolgt war (SCR 100 % in den ersten 4 Jahren, 94,4 % nach 5 Jahren bei Administration von TBEV-Impfung während der Studie).⁸⁹

In zwei Publikationen wurde ein deutlich positiver, in 1 Studie ein partieller (nach 1. Impfung) und in drei Veröffentlichungen kein Einfluss einer vorherigen Impfung gegen TBEV auf die SCR nach Impfung gegen JEV gesehen. Hierbei ist anzumerken, dass in zwei der drei Studien, die keinen Einfluss festgestellt hatten, die Anzahl der Probanden sehr klein war (TBEV-Impfung $n = 9$,⁶⁹ $n = 31$,⁸⁰ Impfung gegen Flaviviren (TBEV, YFV oder JEV während der Studie) [$n = 4$]).⁷¹ In keiner Studie wurde ein negativer Einfluss einer TBEV-Impfung auf die SCR bei JEV festgestellt. Vorbestehende und insbesondere zeitnah zur JEV-Impfung entstandene anti-TBEV Antikörper können die JEV-Immunantwort offenbar verstärken bzw. die Protektion hält länger an. Dies erscheint plausibel, da man auch in früheren Studien positive kreuzprotektive Effekte bei Vorhandensein anderer Antikörper gegen Flaviviren wie Dengue- oder Gelbfieberviren dokumentieren konnte.^{40,93}

7.2.2.1.6. Langzeitimmunogenität

Langzeitimmunogenität nach Grundimmunisierung

Zur Langzeitimmunogenität jenseits der 12 Monate nach Grundimmunisierung mit IXIARO gibt es 8 Studien.^{69,71,77-79,85,89,101}

In einer unveröffentlichten Folgestudie¹⁰¹ einer Phase-3-Studie bei Kindern von 9 Monaten bis 21 Jahren⁸⁴ wurde 12 Monate nach der Grundimmunisierung eine SCR von 89,5 % festgestellt (17/19). Eine weitere Studie zur Langzeitimmunogenität bei Kindern wurde in den Philippinen durchgeführt und zeigte nach 6, 12 und 24 Monaten SCR von 83 %, 58 % und 48 % nach der Grundimmunisierung ($n = 116$).⁷⁷ Eine weitere Studie, die in den Philippinen durchgeführt wurde, zeigte bei 300 Kindern eine Abnahme der SCR auf Werte zwischen 85–100 % nach einem Jahr.⁷⁹ Hierbei zeigte sich eine Altersabhängigkeit mit tendenziell niedrigeren Werten bei der Gruppe der 1- bis 3-Jährigen. In einer Subgruppenanalyse wurden 142 Kinder ohne Auffrischungsdosis über 3 Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung weiterverfolgt und im Durchschnitt lag die SCR nach 3 Jahren bei 90 %.⁷⁹

Die 5 Studien bei Erwachsenen zeigten folgende SCR nach der Grundimmunisierung: 69,2 % (137/198 Probanden) nach 15 Monaten,⁷⁸ 87,5 % (7/8 Probanden) nach 2 Jahren.⁸⁵ Eine andere Studie untersuchte die SCR gegen einzelne Genotypen (z. B. 73 % SCR gegen Genotyp I nach 2 Jahren, 87–93 % SCR gegen G II-IV nach 2 Jahren)⁶⁹. Bei einer kleineren Studie lag die SCR bei 87,5 % nach 2 Jahren (7/8).⁸⁵ In einer weiteren Studie lag die SCR bei 83 % nach 1 Jahr (150/180).⁷¹ Diese letzte Studie⁷¹ wurde weitergeführt und ermöglichte Langzeittaten bis zu 5 Jahren nach Grundimmunisierung: Die SCR lag bei 85,9 % bei Probanden, die zuvor eine Impfung gegen TBEV erhalten hatten und bei 63,8 % ohne vorhergehende Impfung gegen TBE (n = 102).⁸⁹

Immunogenität und Langzeitimmunogenität der Auffrischungsdosis

Mit der Immunogenität der Auffrischungsdosis befassten sich 6 Studien, die zum Teil bereits in anderem Zusammenhang beschrieben wurden,^{68,69,77-79,91} wobei in 3 Studien ausschließlich die Boosterfähigkeit einer Dosis IC₅₀ nach vorhergehender Grundimmunisierung mit *mouse-brain derived* JE-Impfstoff untersucht wurde.^{68,69,91} Aussagen zur Langzeitimmunogenität gibt es nur in 3 Studien.^{77,78,80} In 2

Studien bei Erwachsenen und einer Studie bei Kindern lag die SCR bei 100 %, wobei der Booster 15 Monate⁷⁸ oder 11 bzw. 23 Monate⁷⁷ oder 12 Monate⁷⁹ nach der Grundimmunisierung mit IC51 gegeben worden war. Die 3 Studien, bei denen eine Grundimmunisierung mit *mouse-brain derived* JE-Impfstoff erfolgt war, zeigten gleichfalls gute SCR durch eine einzelne Auffrischungsdosis mit IC51. Die SCR lag bei 100 % bei Militärangehörigen, wobei die Grundimmunisierung zwischen 18 Monaten und 11 Jahren vor Studienbeginn gegeben worden war.⁹¹ In einer anderen Studie wurde die Kreuzprotektion gegen den Nakayama *strain* und den SA 14-14-2 *strain* untersucht, die SCR lagen bei einer nach 2 Jahren gegebenen Boosterdosis bei 100 % (42/42) bzw. bei 98 % (41/42).⁶⁸ Bei einer Studie zur Kreuzprotektion zwischen den einzelnen Genotypen fand sich eine SCR gegen GI von 98 % (16/18) und gegen G II-IV von 95–100 % (18/19 bzw. 19/19).⁶⁹

Die SCR für die Langzeitimmunogenität der Auffrischungsdosis nach 12 Monaten lag bei 98,5 %⁷⁸ und nach 25 Monaten bei ≥ 88,2 %.⁷⁷ Die zurzeit längste Nachbeobachtung der Immunogenität der Auffrischungsdosis liegt bei 6 Jahren und hier beträgt die SCR 96 % (64/67).⁸⁰

7.2.2.2. Sicherheit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von IXIARO wurde in insgesamt 27 Studien untersucht. Dabei wurden 4 Studien in Endemieländern,^{70,79,92,93} 19 bei Erwachsenen,^{71-78,85-89,91,93,102-105} 6 bei Kindern,^{70,79,81,84,92,101} eine bei Kindern und Erwachsenen⁹⁰ und eine bei Älteren⁸² durchgeführt. Vier Studien untersuchten die Sicherheit einer Auffrischimpfung⁷⁷⁻⁸⁰ und 3 die Sicherheit bei Co-Administration mit anderen Impfstoffen.⁷⁴⁻⁷⁶ Insgesamt gibt es nur 2 Studien, die die Sicherheit mit einem Placebo verglichen,^{71,88} beide wurden bei Erwachsenen durchgeführt. Eine Studie untersuchte die Sicherheit in den ersten 4 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung und die andere den Zeitraum 1–6 Monate nach der Grundimmunisierung. Eine zusammenfassende Bewertung der Sicherheit von IXIARO wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die Definitionen für leichte und schwere unerwünschte systemische/lokale Arzneimittelwirkungen (UAW und SUAW) zwischen den Studien stark variieren und teilweise auch notwendige Angaben bezüglich eines vermuteten ur-

sächlichen Zusammenhangs mit der Impfung fehlen. Letzteres gilt vor allem für die 5 unveröffentlichten Studien und für die 2 retrospektiven Analysen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Post-Marketing-Daten (reine Beobachtungsstudien, keine Placebokontrollen) sind aus Tabelle 3 (s. S. 18) ersichtlich.

7.2.2.2.1. Sicherheit bei Erwachsenen

In 17 der 27 genannten Studien wurden die am häufigsten gemeldeten lokalen Reaktionen wie Rötung, Schwellung, Verhärtung, Empfindlichkeit, Juckreiz und Schmerz an der Einstichstelle berichtet. In 23 der 27 Studien gab es Angaben zu den überwiegend berichteten systemischen UAW wie Kopfschmerz, Myalgie, Fieber, grippeähnliche Symptome und allgemeine Erschöpfung.

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie zur Sicherheit von IXIARO in den ersten 4 Wochen nach der zweiten Impfstoffdosis wurden 1.993 Probanden der Verumgruppe 2 Dosen IXIARO und 657 Kontrollen 2 Dosen Placebo jeweils im Abstand 0 und 28 Tagen verabreicht.⁸⁸ In der Impfstoffgruppe wurden bei 10 (0,5 %), in der Kontrollgruppe bei 6 (0,9 %) SUAW dokumentiert. Bei keinem Ereignis wurde ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung vermutet.

In der Verumgruppe bestand bei 1.173 (58,9 %) eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, in der Placebo-Gruppe war dies bei 372 (56,6 %) der Fall. Am häufigsten traten in beiden Gruppen Kopfschmerzen auf, 559 (28 %) in der Verumgruppe respektive 173 (26,3 %) in der Placebogruppe. Die lokalen Reaktionen nach der ersten bzw. der zweiten Impfstoffdosis sind aus Tabelle 1 im Anhang ersichtlich.

Die zweite placebokontrollierte Studie untersuchte die Sicherheit und Verträglichkeit zum Zeitpunkt 1 Monat bis 5 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung.⁷¹ Die Anzahl an SUAW und UAW war zwischen den Gruppen vergleichbar (IXIARO: 1,9 % SUAW, 22 % UAW; Placebo: 2,4 % SUAW, 24 % UAW), wobei es keine Aussage zur Relation zwischen der Impfung und den (S)UAW gab. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren ebenfalls zwischen den beiden Gruppen ver-

Studie (Beobachtungszeitraum)	Ausgegebene Dosen IXIARO	Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (%)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (%)	Kommentar
Rabe et al., 2015 ⁸⁶ (Mai 2009 – Apr. 2012)	275.848	5 (0,002 %)	37 (0,013 %)	Erwachsene und Kinder
Taucher 2017 ¹⁰⁵ (Juli 2010 – Mai 2017)	36.358	46 (0,127 %); 17 (0,047 %) in Zusammenhang mit IXIARO, keine Angabe zum Schweregrad		Erwachsenes Militärpersonal
Walker et al., 2018 ⁹⁰ (Mai 2012 – Apr. 2016)	802.229	9 (0,001 %)	110 (0,014 %)	Erwachsene und Kinder

Tab. 3 | Retrospektive Analysestudien aus den USA zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 2009 – 2017

gleichbar: Nasopharyngitis (IXIARO 3,4 %, Placebo 4,9 %, Influenza-ähnliche Erkrankung (IXIARO 1,1 %, Placebo 0,6 %), Kopfschmerzen (IXIARO 1,8 %, Placebo 1,1 %).

7.2.2.2.2 Sicherheit bei Kindern

Nur eine Phase-3-Studie hat bei 100 Kindern und Adoleszenten sowohl schwere als auch lokale und systemische leichte unerwünschte Arzneimittelwirkungen untersucht.⁸⁴ Es traten 3 SUAW auf (3 %), die alle als nicht Impfstoff-bezogen eingeschätzt wurden (Diabetes mellitus Typ I, Schwindel und absichtliche Selbstverletzung). Leichte UAW wurden in der Gruppe, die 0,25 ml/Dosis erhalten hatte, bei 83,3 % (10/12) der Probanden gesehen (6 [50 %] standen in Zusammenhang mit der Impfung). In der Gruppe, die 0,5 ml/Dosis erhalten hatte, gab es bei 76,1 % (67/88) UAW, wobei ein Zusammenhang mit der Impfung in 62 Fällen angenommen wurde (70,5 %). Die häufigsten lokalen Reaktionen waren Rötung, Verhärtung und Empfindlichkeit nach Verabreichung von 0,25 ml IXIARO und Empfindlichkeit, Verhärtung und Schmerz nach Verabreichung von 0,5 ml IXIARO. Systemische unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Durchfall, Appetitverlust bei der geringeren Dosis und Muskelschmerzen und ausgeprägte Erschöpfung bei der höheren Dosis.⁸⁴

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 92 Patientenakten zwischen November 2011 und August 2014 auf Krankenhausbesuche in den 3 Monaten nach Grundimmunisierung untersucht, in denen keine SUAW, aber 7 UAW (7,6 %) dokumentiert waren; hiervon wurde ein 3 Tage nach der zweiten Impfdosis aufgetretenes Fieber als möglicherweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung stehend eingestuft.⁸¹

7.2.2.2.3 Sicherheit bei Älteren

Es gibt eine Studie, die gezielt die Sicherheit und Verträglichkeit von IXIARO bei älteren Menschen > 65 Jahren untersucht.⁸² Von insgesamt 200 Personen traten bei 5 (2,5 %) SUAW bis Tag 70 und bei 13 (6,5 %) insgesamt 14 SUAW bis Tag 208 nach Impfstoffgabe auf, wobei in keinem der Fälle ein Zusammenhang mit der Impfung vermutet wurde. Es wurden darüber hinaus 122 weitere UAW bis Tag 70 und insgesamt 126 (63 %) bis Tag 208 berichtet, von denen 4 (2 %) als schwerwiegend eingestuft und bei denen eine Impfstoffassoziation vermutet wurde.⁸² Genauere Angaben zu den schwerwiegenden UAW wurden nicht gemacht.

7.2.2.2.4. Sicherheit bei Co-Administration mit anderen Impfstoffen

In der Studie mit gleichzeitiger Verabreichung von IC51 mit Tollwutimpfstoff allein oder zusätzlichem MenACWY-Konjugatimpfstoff wurde für jede Gruppe 1 SUAW gemeldet (1/99 bzw. 1/101), die beide nicht ursächlich mit dem Studienimpfstoff in Zusammenhang gebracht wurden.⁷⁴ Die Anzahl an UAW betrugen 31,3 % in der erstgenannten und 27,7 % in der zweiten Gruppe.

In der Studie, in der das klassische und das Schnellimpfschema sowie die gleichzeitige Verabreichung von IC51- und Tollwutimpfstoff untersucht wurde, betrug der prozentuale Anteil an SUAW in jeder Gruppe 1 % (n = 166 im Standard und n = 217 in der Gruppe mit dem Schnellimpfschema).⁷⁶ In der Standardgruppe betrug der UAW Anteil 73 % für die lokale und 60 % für die systemischen UAW, in der Gruppe mit dem Schnellimpfschema 74 % bzw. 66 %.

In der Studie mit gleichzeitiger Anwendung von Hepatitis-A-Impfstoff und IC51 waren 62 Proban-

den in der Gruppe mit der Co-Administration und 65 in der Gruppe mit IC51-Gabe und Placebo.⁷⁵ Es traten keine SUAW in der Co-Administrationsgruppe auf, jedoch eine SUAW (1,5 %) in der Gruppe, in der IC51 mit Placebo verabreicht wurde. Es handelte sich um einen Krampfanfall, wobei kein Bezug zum Studienimpfstoff hergestellt wurde, da bei dem Probanden ein Krampfleiden bekannt war und keine diesbezüglich notwendige Medikation eingenommen wurde. Weiterhin zählte die Studie 24 (38,7 %) behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse für die Co-Administrationsgruppe und 27 (41,5 %) für die Gruppe IC51 und Placebo.⁷⁵

7.2.2.2.5. Sicherheit der Auffrischimpfung

Die Sicherheit und Verträglichkeit von IXIARO als Auffrischimpfung wurde in 3 Studien bei Erwachsenen untersucht.^{77,78,91} Die Häufigkeit an systemischen UAW in den 7 Tagen nach Verabreichung lag in der Gruppe, die die Auffrischungsdosis nach 11 Monaten erhalten hatte bei 17,1 % (35/205) und bei 27,9 % (12/43), wenn die Auffrischungsdosis nach 23 Monaten gegeben worden war.⁷⁷ Mit jeweils 7,3 % waren Kopf- und Muskelschmerzen die häufigsten systemischen UAW. In einer anderen Studie wurde von 8 nicht mit der Impfung assoziierten SUAW berichtet (4,0 %, 4/198).⁷⁸ In der dritten Studie trat eine schwere UAW auf: Ein Proband konnte aufgrund starker Armschmerzen und -rötung seinen gewohnten Tätigkeiten nicht mehr nachgehen. Diese Symptome traten nach der zweiten Dosis IC51 bei einem Proband auf, der zuvor bereits mit JE-MB grundimmunisiert war.⁹¹

8. Risiko-Nutzen-Bewertung der Impfung mit dem JEV-Impfstoff IXIARO

Auch wenn die Mehrzahl der JEV-Infektionen asymptomatisch bleibt, so kann die Erkrankung schwer verlaufen und einen fatalen Ausgang nehmen.¹⁰⁶ Eine manifeste Erkrankung ist nur symptomatisch behandelbar. Zur Prävention stehen Maßnahmen zum Mückenschutz zur Verfügung, deren Anwendung nicht nur in der Nacht, sondern auch am Tag empfohlen wird. Dennoch kann selbst bei größtmöglicher Sorgfalt nicht immer ein vollständiger Schutz vor der Infektion garantiert werden. Der individuelle Schutz sollte bei entsprechender Exposition bzw. ent-

sprechenden Risikofaktoren durch eine Impfung gegen JEV optimiert werden.

Keine der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien untersuchte die Effektivität des IXIARO-Totimpfstoffs durch klinische Endpunkte, da die Anzahl der zu erwartenden Fälle selbst in einer sehr großen Kohorte von Reisenden zu gering wäre. Als Annäherung für einen Nachweis der Wirksamkeit ist die Nutzung serologischer Endpunkte international akzeptiert und wurde auch in der vorliegenden Bewertung gewählt. Daten aus Studien mit attenuiertem SA 14-14-2-Lebendimpfstoff oder aus Maushirn isolierten inaktivierten Impfviiren (kein Teil des systematischen Reviews) belegen, dass die durch die Impfung induzierten Antikörper einen Schutz gegen JEV verleihen.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Dies gilt für Reisende und selbstverständlich auch für Laborpersonal, das mit vermehrungsfähigen JEV-Wildtypstämmen arbeitet.

Erwachsene

Der derzeit in Deutschland zugelassene Impfstoff IXIARO weist ein gutes Immunogenitätsprofil für den Genotyp III auf; die Ergebnisse des vorliegenden Reviews⁶³ ergaben eine hohe Serokonversionsrate von > 93 % bei Erwachsenen nach der Gabe von 2 Dosen IXIARO à 6 µg im klassischen Schema mit einem Abstand von 28 Tagen oder im Schnellschema mit einem Abstand von 7 Tagen zwischen den beiden Impfungen.^{68,72,85,87,91,111} Die Verträglichkeit des Impfstoffs bei Erwachsenen war insgesamt gut. Bei 0,74 % (25/3370) der Geimpften trat in den ersten 7 Tagen nach Impfung eine SUAW auf, wobei nur bei 0,09 % (3/3370) der Fälle ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung nicht ausgeschlossen werden konnte. In der Langzeitnachbeobachtung traten bei 2,6 % der Probanden SUAW auf (62/2385), bei welchen jedoch kein Zusammenhang mit der Impfung vermutet wurde. Die Spannbreite der berichteten leichten UAW beträgt je nach Studie 27–76 %. Dies mag dadurch begründet sein, dass die Definitionen für lokale und systemische Reaktionen zwischen den Studien stark differieren. Da auch die Angaben zum Zusammenhang mit der Impfstoffgabe fehlen, ist es schwierig, eine Einschätzung der Häufigkeit von leichten UAW z. B. im Vergleich zu anderen Impfstoffen zu treffen.

Kinder

Eine Studie bei Kindern im Nicht-Endemiegebiet zeigte, ähnlich wie bei Erwachsenen, eine gute Immunogenität (100 %) und Verträglichkeit (3/100 SUAW, kein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung vermutet).⁸⁴ In dieser Studie mit 100 Kindern im Nicht-Endemiegebiet wurden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen prospektiv untersucht. Die Häufigkeiten leichter Reaktionen lagen je nach verabreichter Dosis zwischen 83,3 % (0,25 ml) und 76,1 % (0,5 ml). In einer retrospektiven Studie wurde hingegen nur von 7,6 % (7/92) UAW berichtet.⁸⁵ Es ist schwierig, aus wenigen Studien allgemeine Schlussfolgerungen für die pädiatrische Population zu ziehen. Für eine annähernde Einschätzung können die Daten mit denen in Endemieländern verglichen werden. Hier zeigten sich bei insgesamt 1.735 Kindern 25 SUAW (1,4 %) und 748 UAW (43,1 %),^{70,79,92} wobei auch hier letztendlich für keine SUAW ein Zusammenhang mit der Impfung hergestellt wurde. Obwohl zu berücksichtigen ist, dass die Studienlage im Vergleich zu derjenigen bei Erwachsenen deutlicher schlechter ist, wird von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen.

Ältere Erwachsene (> 65 Jahre)

In der bislang einzigen Studie, die sich gezielt mit der Immunogenität und Sicherheit bei älteren Erwachsenen befasst hat, wurde die Immunogenesenz bei Menschen > 65 Jahren (ohne vorherige FSME-Impfung) bestätigt,⁸² wobei kein Unterschied der Serokonversionsraten zwischen der Altersgruppe 65–74 Jahre und der > 75-Jährigen bestand. Bei Betrachtung der Gruppen mit oder ohne vorherige FSME-Impfung fiel auf, dass bei vorheriger FSME-Impfung die Serokonversionsrate bei 90 % und ohne vorherige Impfung bei 61 % lag. Ein verminderter Ansprechen auf Impfungen bei älteren Menschen konnte bislang bei mehreren Impfstoffen beobachtet werden.⁸² Das Sicherheitsprofil der JEV-Impfung ist bei jüngeren und älteren Menschen vergleichbar. Auch wenn ältere Menschen aufgrund von Immunogenesenz deutlich schlechter auf eine Grundimmunisierung ansprechen als Jüngere,¹¹² können sie wegen der möglichen schwereren Erkrankungsverläufe aber von der Impfung profitieren. Da vermutet werden kann, dass aufgrund niedrigerer Ausgangswerte die Konzentration der Antikörper schneller unter den als protektiv

geltenden Grenzwert sinkt, kann erwogen werden, älteren Menschen > 65 Jahre bei erneuter Exposition eine Auffrischimpfung vor Einreise in ein Endemiegebiet zu verabreichen (auch vor Ablauf der ersten 12 Monate, nach denen im Normalfall eine Auffrischimpfung empfohlen wird).

Allgemein

Aus neuen Erkenntnissen zum Risiko reiseassozierter JEV-Erkrankungen, wonach 70 % der publizierten JEV-Fälle Kurzzeitreisende waren und 35 % sich außerhalb der Saison in Endemiegebieten aufhielten,³⁵ resultiert, dass bei Anwendung der bisherigen Empfehlung, vornehmlich Langzeitreisende während der Hauptübertragungszeit der JE zu impfen, ein signifikanter Anteil von JEV-Fällen nicht verhindert wird. Andererseits würde eine generelle Empfehlung unabhängig von der Länge und Zeitraum des Aufenthalts nicht dem äußerst geringen Erkrankungsrisiko gerecht. Daher sollten im Rahmen einer reisemedizinischen Beratung individuell mit jedem Reisenden die Punkte besprochen werden, die für oder gegen eine Impfung sprechen.

Generelle Punkte, die FÜR oder GEGEN eine Impfung sprechen:

FÜR eine Impfung spricht:

- ▶ Verhinderung einer schweren, potenziell tödlichen Erkrankung, die nicht behandelbar ist
- ▶ erhöhtes Erkrankungsrisiko durch längere Exposition bei Langzeitaufenthalten
- ▶ kumulativ erhöhtes Risiko, wenn der Reisende plant, mehrfach in Endemiegebiete zu reisen (z. B. Besuch von Verwandten oder Freunden in gefährdeten Gebieten)
- ▶ Risiko eines schwereren Verlaufs bei älteren Menschen > 65 Jahren
- ▶ Möglichkeit schwerer Erkrankungen auch im Rahmen von Kurzzeitreisen, Reisen außerhalb der JEV-Saison und bei Reisen mit überwiegendem Badeaufenthalt
- ▶ Möglichkeit des sporadischen Auftretens der Erkrankung
- ▶ mögliche Unklarheit bzgl. der genauen Reiseroute und Dauer des Aufenthalts in gefährdeten Gebieten vor Reiseantritt

- ▶ Nutzung von Unterkünften, die einen baulichen Schutz vor Vektoren nicht gewährleisten
- ▶ gutes Immunogenitäts- und Sicherheitsprofil des Impfstoffs IXIARO
- ▶ weder die Co-Administration von IXIARO mit anderen Impfstoffen noch die Gabe als Auffrischimpfung lassen eine verminderte Immunogenität vermuten oder stellen ein erhöhtes Sicherheitsrisiko dar

GEGEN eine Impfung spricht

- ▶ geringes Risiko für eine schwere Erkrankung
- ▶ mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- ▶ Kosten der Grundimmunisierung und ggf. der Auffrischimpfung(en)

9. Zusammenfassung und abschließende Bewertung

Jeder Reisende sollte ausführlich beraten werden hinsichtlich der geringen Wahrscheinlichkeit und der möglichen Schwere der Erkrankung, der Risikofaktoren für eine JEV-Infektion bzw. einen schweren Verlauf und die zu erwartende Immunogenität und Sicherheit der JEV-Impfung. Auch aufgrund der gleichzeitigen Exposition gegenüber anderen durch Stechmücken übertragenen Erkrankungen sollte jedem Reisenden ein umfassender Mückenschutz sowohl in der Nacht als auch am Tag empfohlen werden. Dies bedeutet im Einzelnen: Übernachtung in Unterkünften mit Klimaanlage, Fenster-Mücken-Netz und/oder Moskitonetz über dem Bett und adäquater Mückenschutz am Tag (Imprägnieren der Kleidung und Repellents für die unbedeckte Haut).

Die verfügbaren klinischen Daten zu IXIARO belegen eine gute Immunität nach 2 Impfstoffdosen und liefern keine Hinweise auf häufig auftretende wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bislang sind weder Todesfälle nach Impfung mit IXIARO noch tödlich verlaufende JEV-Erkrankungen bei Geimpften bekannt.

Grundsätzlich wird eine JEV-Impfung **Reisenden in ein Endemiegebiet während der Übertragungszeit** empfohlen, insbesondere bei:

- ▶ Reisen in aktuelle Ausbruchsgebiete
- ▶ Langzeitaufenthalt (> 4 Wochen)
- ▶ Wiederholten Kurzzeitaufenthalten
- ▶ voraussehbarem Aufenthalt in der Nähe von Reisfeldern und Schweinezucht (nicht auf ländliche Gebiete begrenzt)

Der JEV-Impfstoff ist nicht vorrangig empfohlen für Kurzzeitreisende (< 1 Monat), die sich in Endemiegebieten **außerhalb der JE-Saison** aufhalten.

Bei Reisenden, die sich < 1 Monat in Endemiegebieten **während der Übertragungszeit** aufhalten, muss durch sorgfältige Anamnese eruiert werden, ob und welche sonstigen Risikofaktoren bestehen. Zwar kommen Infektionen und Erkrankungen deutlich häufiger im Kindesalter vor, das Risiko für eine neuroinvasive schwere JEV-Erkrankung steigt jedoch mit dem Alter, vermutlich wegen struktureller Veränderungen, die einen viralen Transfer über die Blut-Hirn-Schranke begünstigen, oder wegen einer unspezifisch reduzierten Immunität im Alter oder dem Fehlen einer natürlich erworbenen Immunität im Kindesalter. Deshalb kann eine Impfung zusätzlich zu den oben genannten Indikationen auch bei Reisenden ≥ 65 Jahre erwogen werden.

Die Gefahr einer JE-Erkrankung bei Reisenden ist nach wie vor äußerst gering. Mit der Einführung des neuen, gut verträglichen Impfstoffs IXIARO hat sich in der Risiko-Nutzen-Bewertung eine Verminderung des Risikos für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung durch den Impfstoff bei gleichbleibendem Risiko der Erkrankung ergeben. Aufgrund der guten Verträglichkeit des Impfstoffs kann deshalb auch bei Reisenden, die einen bestmöglichen Schutz wünschen, die Indikation großzügig gestellt werden.

Außerdem wird eine JEV-Impfung auch für **Laborpersonal** empfohlen, das gezielt mit vermehrungsfähigen JEV-Wildtypstämmen arbeitet.

Literatur

- 1 Campbell GL, Hills SL, Fischer M et al.: Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2011;89:766–774, 774A–774E
- 2 Amicizia D, Zangrillo F, Lai PL, et al.: Overview of Japanese encephalitis disease and its prevention. Focus on IC51 vaccine (IXIARO((R))). *Journal of preventive medicine and hygiene* 2018;59:E99–e107
- 3 Harder T, Koch J, Von Kries R, Wichmann O: [The new standard operating procedure of the German standing committee on vaccination (STIKO): history, structure, and implementation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019;62:392–399
- 4 Maeki T, Tajima S, Kyaw AK et al.: Comparison of Neutralizing Antibody Titers against Japanese Encephalitis Virus Genotype V Strain with Those against Genotype I and III Strains in the Sera of Japanese Encephalitis Patients in Japan in 2016. *Jpn J Infect Dis* 2018;71:360–364
- 5 Solomon T, Ni H, Beasley DW, et al.: Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in southeast Asia. *Journal of virology* 2003;77:3091–3098
- 6 Takhampunya R, Kim HC, Tippayachai B, et al.: Emergence of Japanese encephalitis virus genotype V in the Republic of Korea. *Virology journal* 2011;8:449
- 7 Le Flohic G: When Japanese Encephalitis Virus Invaded Eastern Hemisphere – The History of the Spread of Virus Genotypes. In: Ruzek D (ed) *Flavivirus Encephalitis*. intechopen 2011
- 8 Griffiths MJ, Turtle L, Solomon T: Japanese encephalitis virus infection. *Handb Clin Neurol* 2014;123:561–576
- 9 Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR: Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004;10:98–109
- 10 Nitatpattana N, Dubot-Peres A, Goulih MA et al.: Change in Japanese encephalitis virus distribution, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1762–1765
- 11 Chen YY, Fan YC, Tu WC et al.: Japanese encephalitis virus genotype replacement, Taiwan, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2354–2356
- 12 Karna AK, Bowen RA: Experimental Evaluation of the Role of Ecologically-Relevant Hosts and Vectors in Japanese Encephalitis Virus Genotype Displacement. *Viruses* 2019;11
- 13 Liu S, Li X, Chen Z, et al.: Comparison of genomic and amino acid sequences of eight Japanese encephalitis virus isolates from bats. *Archives of virology* 2013;158:2543–2552
- 14 Van Den Hurk AF, Ritchie SA, Mackenzie JS: Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. *Annu Rev Entomol* 2009;54:17–35
- 15 Kawada H, Takagi M: Photoelectric sensing device for recording mosquito host-seeking behavior in the laboratory. *J Med Entomol* 2004;41:873–881
- 16 Oliveira ARS, Strathe E, Etcheverry L, et al.: Assessment of data on vector and host competence for Japanese encephalitis virus: A systematic review of the literature. *Prev Vet Med* 2018;154:71–89
- 17 Tns TI, Nf AK, A AR, Yahya K, Webb CE: Day Biting Habits of Mosquitoes Associated with Mangrove Forests in Kedah, Malaysia. *Trop Med Infect Dis* 2018;3
- 18 Endy TP, Nisalak A: Japanese encephalitis virus: ecology and epidemiology. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;267:11–48
- 19 Filgueira L, Lannes N: Review of Emerging Japanese Encephalitis Virus: New Aspects and Concepts about Entry into the Brain and Inter-Cellular Spreading. *Pathogens* 2019;8
- 20 Cheng VCC, Sridhar S, Wong SC et al.: Japanese Encephalitis Virus Transmitted Via Blood Transfusion, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis* 2018;24
- 21 De Wispelaere M, Despres P, Choumet V: European *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* Are Competent Vectors for Japanese Encephalitis Virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005294
- 22 Shlim DR, Solomon T: Japanese encephalitis vaccine for travelers: exploring the limits of risk. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;35:183–188
- 23 Meyding-Lamadé U, Craemer E, Schnitzler P: Emerging and re-emerging viruses affecting the nervous system. *Neurological Research and Practice* 2019;1:20

- 24** Hills S: Japanese Encephalitis 2019
- 25** Meyding-Lamadé U: Virale Meningoenzephalitis, S1-Leitlinie. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2018. www.dgn.org/leitlinien
- 26** Kumar S, Misra UK, Kalita J, et al.: MRI in Japanese encephalitis. *Neuroradiology* 1997;39:180–184
- 27** Solomon T, Vaughn DW: Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;267:171–194
- 28** Solomon T: Control of Japanese encephalitis-within our grasp? *N Engl J Med* 2006;355:869–871
- 29** Meyding-Lamade U, Craemer EM: [Winners of globalization: dengue viruses and Japanese encephalitis virus-Diseases in neurology]. *Nervenarzt* 2018;89:1338–1343
- 30** Vaughn DW, Hoke CH Jr.: The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention. *Epidemiol Rev* 1992;14:197–221
- 31** Lindahl JF, Stahl K, Chirico J, et al.: Circulation of Japanese encephalitis virus in pigs and mosquito vectors within Can Tho city, Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2153
- 32** Nealon J, Taurel AF, Yoksan S, et al.: Serological Evidence of Japanese Encephalitis Virus Circulation in Asian Children From Dengue-Endemic Countries. *J Infect Dis* 2019;219:375–381
- 33** Lee DW, Choe YJ, Kim JH, et al.: Epidemiology of Japanese encephalitis in South Korea, 2007–2010. *Int J Infect Dis* 2012;16:e448–452
- 34** Rogers B, Bunn WB, Connor BA: An Update on Travel Vaccines and Issues in Travel and International Medicine. *Workplace Health Saf* 2016;64:462–468
- 35** Buhl MR, Lindquist L: Japanese encephalitis in travelers: review of cases and seasonal risk. *Journal of travel medicine* 2009;16:217–219
- 36** Burchard GD, Caumes E, Connor BA, et al.: Expert opinion on vaccination of travelers against Japanese encephalitis. *Journal of travel medicine* 2009;16:204–216
- 37** Mathur A, Tandon HO, Mathur KR, et al.: Japanese encephalitis virus infection during pregnancy. *Indian J Med Res* 1985;81:9–12
- 38** Chaturvedi UC, Mathur A, Chandra A: Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1980;141:712–715
- 39** Saito Y, Moi ML, Takeshita N, et al.: Japanese encephalitis vaccine-facilitated dengue virus infection-enhancement antibody in adults. *BMC Infect Dis* 2016;16:578
- 40** Edelman R, Schneider RJ, et al.: The effect of dengue virus infection on the clinical sequelae of Japanese encephalitis: a one year follow-up study in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975;6:308–315
- 41** Handique SK, Das RR, Saharia B, et al.: Coinfection of Japanese encephalitis with neurocysticercosis: an imaging study. *AJR Am J Neuroradiol* 2008;29:170–175
- 42** Desai A, Shankar SK, Jayakumar PN, et al.: Co-existence of cerebral cysticercosis with Japanese encephalitis: a prognostic modulator. *Epidemiol Infect* 1997;118:165–171
- 43** Who: Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper – February 2015;9:69–88
- 44** Williams DT, Wang LF, Daniels PW, et al.: Molecular characterization of the first Australian isolate of Japanese encephalitis virus, the FU strain. *The Journal of general virology* 2000;81:2471–2480
- 45** Hanna JN, Ritchie SA, Phillips DA, et al.: Japanese encephalitis in north Queensland, Australia, 1998. *Med J Aust* 1999;170:533–536
- 46** Milton A, Stirzaker S, Trungove M, et al.: Australia's notifiable disease status, 2010: annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Communicable diseases intelligence quarterly report* 2012;36:1–69
- 47** Simon-Loriere E, Faye O, Prot M, et al.: Autochthonous Japanese Encephalitis with Yellow Fever Coinfection in Africa. *N Engl J Med* 2017;376:1483–1485
- 48** Prezioso S, Mari S, Mariotti F, Rossi G: Detection of Japanese Encephalitis Virus in bone marrow of healthy young wild birds collected in 1997–2000 in Central Italy. *Zoonoses Public Health* 2018;65:798–804
- 49** Li YX, Li MH, Fu SH, et al.: Japanese encephalitis, Tibet, China. *Emerg Infect Dis* 2011;17:934–936

- 50** Connor B, Bunn WB: The changing epidemiology of Japanese encephalitis and New data: the implications for New recommendations for Japanese encephalitis vaccine. *Tropical diseases, travel medicine and vaccines* 2017;3:14
- 51** Lord JS, Gurley ES, Pulliam JR: Rethinking Japanese Encephalitis Virus Transmission: A Framework for Implicating Host and Vector Species. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0004074
- 52** Suraratdecha C: Demand-driven and affordable next generation vaccines for preventing Japanese encephalitis in Asia and meningococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. In: Presented at: Sixth International Health Economics Association World Congress; Explorations in health economics. Copenhagen, Denmark 2007
- 53** Grossman RA, Edelman R, Willhight M, et al.: Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmai Valley, Thailand. 3. Human seroepidemiology and inapparent infections. *Am J Epidemiol* 1973;98:133–149
- 54** Halstead SB, Grosz CR: Subclinical Japanese encephalitis. I. Infection of Americans with limited residence in Korea. *Am J Hyg* 1962;75:190–201
- 55** Halstead SB: Japanese Encephalitis Vaccines. Elsevier, Philadelphia 2018
- 56** Hatz C, Werlein J, Mutsch M, et al.: Japanese encephalitis: defining risk incidence for travelers to endemic countries and vaccine prescribing from the UK and Switzerland. *Journal of travel medicine* 2009;16:200–203
- 57** Lehtinen VA, Huhtamo E, Siikamaki H, et al.: Japanese encephalitis in a Finnish traveler on a two-week holiday in Thailand. *J Clin Virol* 2008;43:93–95
- 58** Anonymous: Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 1993;42:1–15
- 59** Tappe D, Nemecek A, Zipp F, et al.: Two laboratory-confirmed cases of Japanese encephalitis imported to Germany by travelers returning from Southeast Asia. *J Clin Virol* 2012;54:282–285
- 60** Reppel M, Landreh L, Gottschalk S, et al.: (2009) Japanese encephalitis in Western Europe. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:373–375
- 61** Batchelor P, Petersen K: Japanese encephalitis: a review of clinical guidelines and vaccine availability in Asia. *Tropical diseases, travel medicine and vaccines* 2015;1:11
- 62** Ema: EMA Ixiaro – Japanese-encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed). In, p Product information. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ixiaro-epar-product-information_en.pdf. 2.9.2019
- 63** Kling K, Harder T, Younger Z, et al.: Vaccination against Japanese encephalitis with IC51: systematic review on immunogenicity, duration of protection and safety. *Journal of travel medicine* 2020;27
- 64** Sterne Jac HM, Reeves Bc, Savović J, et al.: RO-BINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355
- 65** Higgins Julian P T ADG, Gøtzsche Peter C, Jüni Peter, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343
- 66** Van Gessel Y, Klade CS, Putnak R, et al.: Correlation of protection against Japanese encephalitis virus and JE vaccine (IXIARO(R)) induced neutralizing antibody titers. *Vaccine* 2011;29:5925–5931
- 67** Hombach J, Solomon T, Kurane I, et al.: Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO, Geneva, 2-3 September, 2004. *Vaccine* 2005;23:5205–5211
- 68** Erra EO, Askling HH, Rombo L, et al.: A single dose of vero cell-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine (Ixiaro) effectively boosts immunity in travelers primed with mouse brain-derived JE vaccines. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:825–834
- 69** Erra EO, Askling HH, Yoksan S, et al.: Cross-protection elicited by primary and booster vaccinations against Japanese encephalitis: a two-year follow-up study. *Vaccine* 2013;32:119–123
- 70** Kaltenbock A, Dubischar-Kastner K, Schuller E, et al.: Immunogenicity and safety of IXIARO (IC51) in a Phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age. *Vaccine* 2010;28:834–839
- 71** Schuller E, Jilma B, Voicu V, et al: Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC51. Six and

- 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study. *Vaccine* 2008;26:4382–4386
- 72 Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, et al.: Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1847–1853
- 73 Schuller E, Klade CS, Heinz FX, et al.: Effect of pre-existing anti-tick-borne encephalitis virus immunity on neutralising antibody response to the Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine candidate IC51. *Vaccine* 2008;26:6151–6156
- 74 Alberer M, Burchard G, Jelinek T, et al.: Co-administration of a meningococcal glycoconjugate ACWY vaccine with travel vaccines: a randomized, open-label, multi-center study. *Travel medicine and infectious disease* 2014;12:485–493
- 75 Kaltenbock A, Dubischar-Kastner K, Eder G, et al.: Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled Phase 3 study. *Vaccine* 2009;27:4483–4489
- 76 Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, et al.: Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen With Japanese Encephalitis Vaccine in Combination With a Rabies Vaccine: A Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study. *Journal of travel medicine* 2015;22:225–231
- 77 Dubischar-Kastner K, Eder S, Buerger V, et al.: Long-term immunity and immune response to a booster dose following vaccination with the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO, IC51. *Vaccine* 2010;28:5197–5202
- 78 Eder S, Dubischar-Kastner K, Firbas C, et al.: Long-term immunity following a booster dose of the inactivated Japanese Encephalitis vaccine IXIARO(R), IC51. *Vaccine* 2011;29:2607–2612
- 79 Kadlec V, Borja-Tabora CF, Eder-Lingelbach S, et al.: Antibody Persistence up to 3 Years After Primary Immunization With Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine IXIARO in Philippine Children and Effect of a Booster Dose. *The Pediatric infectious disease journal* 2018;37:e233–e240
- 80 Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Kundi M, et al.: Persistence of antibodies six years after booster vaccination with inactivated vaccine against Japanese encephalitis. *Vaccine* 2015;33:3600–3604
- 81 Butler S, Sutter D, Maranich A: Tolerability of Japanese Encephalitis Vaccine in Pediatric Patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2017;6:149–152
- 82 Cramer JP, Dubischar K, Eder S, et al.: Immunogenicity and safety of the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO(R) in elderly subjects: Open-label, uncontrolled, multi-center, phase 4 study. *Vaccine* 2016;34:4579–4585
- 83 Erra EO, Askling HH, Yoksan S, et al.: Cross-protective capacity of Japanese encephalitis (JE) vaccines against circulating heterologous JE virus genotypes. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56:267–270
- 84 Jelinek T, Cromer MA, Cramer JP, et al.: Safety and immunogenicity of an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine (IXIARO(R), JESPECT(R)) in a pediatric population in JE non-endemic countries: An uncontrolled, open-label phase 3 study. *Travel medicine and infectious disease* 2018;22:18–24
- 85 Lyons A, Kanessa-Thasan N, Kuschner RA, et al.: A Phase 2 study of a purified, inactivated virus vaccine to prevent Japanese encephalitis. *Vaccine* 2007;25:3445–3453
- 86 Rabe IB, Miller ER, Fischer M, et al.: Adverse events following vaccination with an inactivated, Vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine in the United States, 2009–2012. *Vaccine* 2015;33:708–712
- 87 Schuller E, Klade CS, Wölfel G, et al.: Comparison of a single, high-dose vaccination regimen to the standard regimen for the investigational Japanese encephalitis vaccine, IC51: A randomized, observer-blind, controlled Phase 3 study. *Vaccine* 2009;27:2188–2193
- 88 Tauber E, Kollaritsch H, Von Sonnenburg F, et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 2008;198:493–499
- 89 Taucher C, Kollaritsch H, Dubischar KL: Persistence of the immune response after vaccination with the Japanese encephalitis vaccine, IXIARO(R) in healthy

- adults: A five year follow-up study. *Vaccine* 2019;37:2529–2531
- 90 Walker WL, Hills SL, Miller ER, et al.: Adverse events following vaccination with an inactivated, Vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine in the United States, 2012–2016. *Vaccine* 2018;36:4369–4374
- 91 Woolpert T, Staples JE, Faix DJ, et al.: Immunogenicity of one dose of Vero cell culture-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine in adults previously vaccinated with mouse brain-derived JE vaccine. *Vaccine* 2012;30:3090–3096
- 92 Dubischar KL, Kadlec V, Sablan B Jr., et al.: Safety of the Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine IXIARO in Children: An Open-label, Randomized, Active-controlled, Phase 3 Study. *The Pediatric infectious disease journal* 2017;36:889–897
- 93 Chan KR, Wang X, Saron WA, et al.: Cross-reactive antibodies enhance live attenuated virus infection for increased immunogenicity. *Nat Microbiol* 2016;1:16164
- 94 Dubischar KL, Kadlec V, Sablan JB, et al.: Immunogenicity of the Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine IXIARO in Children From a Japanese Encephalitis Virus-endemic Region. *The Pediatric infectious disease journal* 2017;36:898–904
- 95 Hu Q, Chen B, Zhu Z, et al.: Recurrence of Japanese encephalitis epidemic in Wuhan, China, 2009–2010. *PloS one* 2013;8:e52687
- 96 Zhang JS, Zhao QM, Guo XF, et al.: Isolation and genetic characteristics of human genotype 1 Japanese encephalitis virus, China, 2009. *PloS one* 2011;6:e16418
- 97 Sarkar A, Banik A, Pathak BK, et al.: Envelope protein gene based molecular characterization of Japanese encephalitis virus clinical isolates from West Bengal, India: a comparative approach with respect to SA14-14-2 live attenuated vaccine strain. *BMC Infect Dis* 2013;13:368
- 98 Erra EO, Kantele A: The Vero cell-derived, inactivated, SA14-14-2 strain-based vaccine (Ixiaro) for prevention of Japanese encephalitis. *Expert review of vaccines* 2015;14:1167–1179
- 99 Wu SC, Lin CW: Neutralizing peptide ligands selected from phage-displayed libraries mimic the conformational epitope on domain III of the Japanese encephalitis virus envelope protein. *Virus research* 2001;76:59–69
- 100 Beasley DW, Li L, Suderman MT, et al.: Protection against Japanese encephalitis virus strains representing four genotypes by passive transfer of sera raised against ChimeriVax-JE experimental vaccine. *Vaccine* 2004;22:3722–3726
- 101 Ayad: Long Term Immunity and Safety Following Vaccination with the Japanese Encephalitis Vaccine IC51 (IXIARO, JESPECT) in a Pediatric Population in Non Endemic Countries. Uncontrolled, Phase 3 Follow-Up Study. In: NCT01246479. 2015
- 102 Eder: Comparison of Three Batches of the Japanese Encephalitis Vaccine IC51. Double Blind, Randomized, Controlled Phase 3 Study. In: NCT00594958. 2008
- 103 Haas: Comparison of Three Commercial Batches of the Japanese Encephalitis Vaccine 15C1. Double Blind, Randomized Controlled Phase 3 Study. In: NCT00595465, 2008
- 104 Hatzenbichler: Immunogenicity of a Commercial Batch of the Japanese Encephalitis Vaccine IC51 up to Twenty-four Months Post Filling. An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study. In: NCT00776230. 2014
- 105 Taucher C: VLA-401: JE-VC post-marketing adverse event surveillance among U.S. military personnel. 2017
- 106 Hegde NR, Gore MM: Japanese encephalitis vaccines: Immunogenicity, protective efficacy, effectiveness, and impact on the burden of disease. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2017;13:1–18
- 107 Tandale BV, Khan SA, Kushwaha KP, et al.: Effectiveness of Japanese encephalitis SA 14-14-2 live attenuated vaccine among Indian children: Retrospective 1:4 matched case-control study. *J Infect Public Health* 2018;11:713–719
- 108 Kumar R, Tripathi P, Rizvi A: Effectiveness of one dose of SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis. *N Engl J Med* 2009;360:1465–1466
- 109 Muangchana C, Henprasertthae N, Nurach K, et al.: Effectiveness of mouse brain-derived inactivated Japanese encephalitis vaccine in Thai National Immunization Program: a case-control study. *Vaccine* 2012;30:361–367

- 110** Marks F, Nguyen TT, Tran ND, et al.: Effectiveness of the Viet Nam produced, mouse brain-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine in Northern Viet Nam. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1952
- 111** Jelinek T, Cramer JP, Dieckmann S, et al.: Evaluation of rabies immunogenicity and tolerability following a purified chick embryo cell rabies vaccine administered concomitantly with a Japanese en-
- cephalitis vaccine. *Travel medicine and infectious disease* 2015;13:241–250
- 112** Wagner A, Garner-Spitzer E, Jasinska J, et al.: Age-related differences in humoral and cellular immune responses after primary immunisation: indications for stratified vaccination schedules. *Sci Rep* 2018;8:9825

Autorinnen und Autoren

AG Reiseimpfungen der Ständigen Impfkommission (STIKO): ^{a)}Dr. Kerstin Kling | ^{b)}Prof. Dr. Christian Bogdan | ^{b)}Prof. Dr. Gerd Burchard | ^{a)}Dr. Thomas Harder | ^{b)}Prof. Dr. Rüdiger von Kries | ^{b)}Dr. Thomas Ledig | ^{c)}Prof. Dr. Thomas Löscher | ^{b)}Prof. Dr. Thomas Mertens | ^{d)}Dr. Burkhard Rieke | ^{b)}Dr. Marianne Röbl-Matthieu | ^{e)}Prof. Dr. Jonas Schmitt-Chanasit | ^{a)}PD Dr. Ole Wichmann | ^{b)}Prof. Dr. Ursula Wiedermann

^{a)} Robert Koch-Institut | Abteilung 3 Infektionsepidemiologie | Fachgebiet 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Privatpraxis für Reise- und Tropenmedizin | München

^{d)} Praxis Dres. Rieke | Düsseldorf

^{e)} Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Korrespondenz: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

AG Reiseimpfungen der Ständigen Impfkommission (STIKO): Kling K, Bogdan C, Burchard G, Harder T, von Kries R, Ledig T, Löscher T, Mertens T, Rieke B, Röbl-Matthieu M, Schmitt-Chanasit J, Wichmann O, Wiedermann U: Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung zur Impfung gegen Japanische Enzephalitis bei Reisen in Endemiegebiete und für Laborpersonal.

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Gerd Burchard war Studienleiter bei vier Phase III/IV-Impfstudien gegen Japanische Enzephalitis, die von Novartis bzw. Intercell Austria finanziert wurden. Frau Prof. Dr. Ursula Wiedermann war Studienleiterin einer Studie zur Evaluation des JEV-Impfstoffs bei älteren Personen (Sponsor MedUniWien; Impfstoff und Impfantigen-Donation: Novartis) und ist Studienleiterin einer Studie zur Koadministration von Impfstoffen gegen die Japanische Enzephalitis und gegen Tollwut (Sponsor: Novartis bzw. GSK).

Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.