



Begründung der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung (Beschlussvorlage in der 50. Sitzung, 2.6.2004)

Windpocken sind Folge einer primären Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV). Die Krankheit imponiert klinisch meist mit niedriggradigem Fieber, Krankheitsgefühl und einem juckenden Exanthem, das durch ein charakteristisches Nebeneinander von Papeln, Vesikeln und Krusten gekennzeichnet ist. Auch die Schleimhäute können betroffen sein. Nach dem klinischen Verlauf unterscheidet man hauptsächlich zwischen

- Windpocken beim Immunkompetenten (mit oder ohne Komplikationen),
- Windpocken bei angeborenem oder erworbenem T-Zelldefekt,
- Windpocken bei Schwangeren,
- Windpocken bei Neurodermitis,
- konnatalem Varizellen-Syndrom und
- kurz vor der Geburt erworbenen Windpocken.

Die Krankheit ist hoch infektiös und hat in Deutschland ihren Inzidenz-Gipfel im Kindesalter. Das VZV persistiert lebenslang in Ganglienzellen und kann im Alter, bei einem T-Zelldefekt oder aber auch ohne erkennbaren Grund als Zoster (Gürtelrose) wieder klinisch in Erscheinung treten.

Ziel der allgemeinen Varizellenimpfung

Mit den aktuellen Empfehlungen für 2004 erweitert die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) den Impfschutz um die generelle Windpocken-Impfung aller Kinder, diese wird zur Standardimpfung im Impfkalendar.

Bislang war die Varizellenimpfung eine Indikationsimpfung für spezielle Risikogruppen und deren Kontaktpersonen, für seronegatives Personal im Gesundheitsdienst und postexpositionell. Diese Empfehlungen waren in der Vergangenheit aus vielerlei Gründen kaum umgesetzt worden, sie hatten auch keinerlei messbaren Einfluss auf die Epidemiologie der Krankheit. Die generelle Impfempfehlung verfolgt das Ziel, die hohe Morbidität der Varizellen in Deutschland zu reduzieren. Damit werden sich auch die Rate der vielfältigen Varizellen-assoziierten Komplikationen, die Rate der Hospitalisierungen und möglicherweise auch die ökonomische Belastung reduzieren lassen. Es ist zu erwarten, dass bei sinkenden Erkrankungsraten infolge der Herdenimmunität auch Säuglinge, Schwangere und Patienten aus klinisch relevanten Risikogruppen, wie z. B. Patienten mit Leukämie bzw. Patienten unter intensiver immunsuppressiver Therapie, von der neuen Empfehlung profitieren werden.

Krankheitslast durch Varizellen

Gegenwärtig erkranken in Deutschland jährlich ca. 750.000 Personen an Varizellen, darunter ca. 310.000 (41,5%) im Alter von 0 bis 5 Jahren, ca. 320.000 (42,4%) im Alter von 6 bis 12 Jahren sowie ca. 65.000 (8,8%) im Alter von 12 bis 15 Jahren. In der Altersgruppe der 10- bis 11-Jährigen liegt die Durchseuchungsrate bei 94%. Bei Jugendlichen und Erwachsenen bis zu 40 Jahren bestehen noch Immunitätslücken von ca. 3 bis 4%³⁰.

In **Tabelle 1** sind die Häufigkeit von Komplikationen, von Hospitalisierung und die Mortalität wegen Varizellen nach den Angaben aus der Literatur zusammengefasst, in **Tabelle 2** finden sich Angaben über VZV-bedingte Komplikationen. Die Variabilität der Angaben zur Inzidenz von Komplikationen resultiert aus der Art der Erhebung wie auch aus der Definition des Begriffes „Komplikation“. In einer Studie der „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) wurden lediglich immunkompetente, hospitalisierte Kinder mit einer Windpocken-Komplikation erfasst. Die tatsächliche Fallzahl dürfte deutlich höher liegen als die berechnete Inzidenz von 0,85 pro 100.000 Kindern bis 15 Jahre, weil die Meldungen wie bei allen ESPED-Studien nicht zu 100% vollständig waren und weil viele Windpocken-Komplikationen bei älteren Kindern, Heranwachsenden oder Jugendlichen möglicherweise gar nicht in einer Kinderklinik behandelt wurden.³² Ein zweites Erfassungssystem zur Abschätzung der Untererfassung mittels *capture-recapture* Technik war nicht vorhanden.

Im Gegensatz dazu ergab sich eine mit 5,7% sehr hohe Komplikationsrate der Windpockenfälle in Deutschland aus einer Studie, in der auch weniger schwere Krankheiten – wie etwa die Otitis media – erfasst und anschließend auf die Gesamtpopulation hochgerechnet wurden.^{28,31} Nach der deutschen Hospitalstatistik liegt die Hospitalisierungsrate wegen Varizellen bei 2,5 pro 100.000 Einwohner, in einer Studie von Banz et al. bei ca. 2,5 bis 7 je 100.000 Personenjahre.³ Aus den USA werden Hospitalisierungsraten von 6,2 und aus Frankreich von 5,9 berichtet.^{5,20} Nach amerikanischen Studien betreffen nahezu 90% der Hospitalisierungen wegen Varizellen immunologisch gesunde Personen.¹¹ Die deutschen Daten zeigen, dass in der Mehrzahl der Fälle die Krankenhausbehandlung wegen einer Atemwegserkrankung (z. B. Pneumonie) oder wegen neurologischer Störungen (z. B. Meningitis, Zerebellitis, Enzephalitis, vaskuläre Komplikation) erfolgte.²⁸ Die Todesursachenstatistik erfasste in Deutschland für die Jahre 1996 bis 2000 lediglich vier Sterbefälle pro Jahr, für 2001 (nach ICD 10) 10 Sterbefälle. Die Mortalität der Varizellen liegt nach internationalen Untersuchungen zwischen 0,03 und 0,05 je 100.000 Personenjahre.^{5,9,17,21} Die tatsächliche Zahl der Varizellen-bedingten Todesfälle in Deutschland könnte danach bei jährlich 25 bis 40 Todesfällen liegen.

Erwartete Effekte einer generellen Varizellenimpfung

Die hohe Morbidität der Varizellen für primär Gesunde wie auch für Risikopersonen kann durch eine generelle Impfung aller Kinder wirksam reduziert werden.^{3,31} Mittel- bis langfristig lassen sich mit dieser Impfstrategie die Varizellen zurückdrängen, wobei zusätzlich eine Herdenimmunität aufgebaut wird, von der vor allem für Windpocken empfängliche Schwangere und nicht geimpfte Risikopersonen profitieren.

Die Validität dieser, anhand mathematischer Modelle auch für Deutschland getroffenen Vorhersagen wird durch Erfahrungen bestätigt, die in den USA mit der Varizellenimpfung seit ihrer Einführung im Jahr 1995 gesammelt wurden.¹ So ist im US-Landesdurchschnitt die Impfrate bis zum Jahr 2002 auf 81% angestiegen, wobei selbst in Bundesstaaten ohne Immunitätsnachweispflicht als Voraussetzung für den Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder eine Impfrate von durchschnittlich 71% erreicht werden konnte.^{8,18} Die Effektivität der Impfung wird durch Surveillance-Daten aus drei Regionen der USA eindrucksvoll bestätigt. So ging bis zum Jahr 2000 die Zahl der berichteten Varizellenfälle in der Gesamtbevölkerung um 71% bis 84% zurück. In der Altersgruppe der geimpften 1 bis 4 Jahre alten Kinder war der Rückgang mit 83% bis 90% am größten. Bemerkenswert ist die mit der Varizellenimpfung verbundene stark ausgeprägte Herdenimmunität, die dazu führte, dass die Erkrankungshäufigkeit in allen Altersgruppen, also auch in denen ohne Impfung, um ca. 63% abnahm.²³ Dass die Impfung zusätzlich auch positive Auswirkungen auf die Krankenhauseinweisungen wegen Varizellen hat, zeigt sich im rückläufigen Trend der Hospitalisierungsraten in allen Altersgruppen innerhalb der ersten drei Jahre nach Einführung der Impfung.²⁰ Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung dokumentiert einen signifikanten Rückgang der Hospitalisierungsraten bei Kindern mit Varizellen-assoziierten invasiven Streptokokken-Infektionen, der parallel zum Anstieg der Durchimpfungsraten verlief.¹⁹

Weitere Auswirkungen der generellen Varizellenimpfung auf die Epidemiologie der Varizellen

Durch eine generelle Impfung aller Kinder könnte es theoretisch zu einer Erhöhung des durchschnittlichen Infektionsalters Ungeimpfter kommen, wenn Varizellen bei Kleinkindern stärker reduziert werden als bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Dies ist allerdings unbedenklich, solange die Zahl an Erkrankungen in diesen Altersgruppen nicht absolut ansteigt. Eine Altersverschiebung wurde aber in den USA bisher nicht beobachtet. Die von der STIKO neben der Impfung aller Kleinkinder empfohlene Nachhol-Impfung (*catch up*) für ältere Kinder und Jugendliche (9 bis 17 Jahre) ist dennoch weiterhin geboten, denn mit dem Lebensalter steigen auch Häufigkeit und Schwere von Komplikationen einer Windpocken-Infektion.

Mit dem Rückgang der Varizellen-Inzidenz nimmt auch die Anzahl der Kontakte zu Personen mit Varizellen ab. Durch den Wegfall dieses „Boosters“ könnte die „natürliche Immunität“ gegen Windpocken nachlassen und rein theoretisch könnte das Risiko für Zoster steigen. Es gibt zwar einige empirische Daten, die diese Annahme stützen, tatsächlich wurde bislang jedoch ein solcher Effekt in den USA sieben Jahre nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung nicht beobachtet.^{6,12,15,26}

Die in den USA gesammelten Erfahrungen zeigen, dass gegen Varizellen geimpfte Personen einem geringeren Risiko unterliegen, später an Zoster zu erkranken, und dass ein durch das Impfvirus ausgelöster

Zoster meist leichter verläuft.²⁹ Gegenwärtig ist es aber noch nicht möglich, den Einfluss einer generellen Varizellenimpfung auf die Inzidenz des Zoster zu quantifizieren. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten brachte eine Expertengruppe der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in einer Stellungnahme zum Ausdruck, dass ein vorübergehender Anstieg der Zoster-Inzidenz derzeit weder bewiesen noch ausgeschlossen werden kann, dass dies aber keinesfalls rechtfertigt, Kleinkindern eine generelle Varizellenimpfung vorzuenthalten.¹⁰

Wirksamkeit von Varizellenimpfstoffen

Mit nur einer Impfdosis lassen sich bei gesunden Kindern bis zum vollendeten 13. Lebensjahr Sero-konversionsraten von mehr als 97 % erreichen. Ab einem Alter von 13 Jahren sind zwei Impfdosen für eine ausreichende Immunität notwendig.¹ Nach den bisherigen Erfahrungen kann davon ausgegangen werden, dass die Impfung eine lang anhaltende Immunität induziert. Eine japanische Studie, in der über 20 Jahre alte, im Kindesalter geimpfte Personen untersucht wurden, ergab keinen Hinweis auf einen Verlust der impfinduzierten Immunität.² Dies wird auch durch amerikanische Untersuchungen bestätigt, die sich über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren erstreckten²⁷ (s. o.).

Fallkontrollstudien zeigen, dass die Impfung mehr als 95 % der Geimpften vor schweren Varizellen schützt und dass sie bei 70 bis 90 % eine Erkrankung verhindert.

Sicherheit von Varizellenimpfstoffen

Eine Übertragung des Impfvirus von geimpften, immungesunden Personen auf empfängliche Kontaktpersonen kommt vor, wenn auch nur extrem selten.²⁵ Ein potenzielles Übertragungsrisiko besteht grundsätzlich auch nur dann, wenn nach der Impfung sogenannte „Impfvarizellen“ auftreten. Aus einigen Dutzend klinischer Studien mit mehreren 10.000 Probanden wie auch aus der amerikanischen Erfahrung nach Gabe von mehr als 40 Millionen Impfstoffdosen sind für die Windpocken-Impfung bisher keine Sicherheitsbedenken bekannt geworden.

Ökonomische Auswirkungen einer generellen Varizellenimpfung

Varizellen führen zur finanziellen Belastung der einzelnen Familien, des Gesundheitswesens und – wegen des Arbeitsausfalles der Eltern – auch der Wirtschaft. Die verschiedenen Studien zu Kosten und Nutzen einer generellen Windpocken-Impfung wurden kürzlich unter anderem in einem Konsensus-Artikel zusammengefasst.^{3,4,10,22} Die bis heute verfügbaren Daten aus dem In- und Ausland belegen im Kontext der jeweils zugrunde liegenden Annahmen in den unterschiedlichen Gesundheitssystemen, dass eine allgemeine Impfung von Kleinkindern gegen Windpocken auch aus ökonomischer Sicht eine kosteneffektive Intervention ist.

Zusammenfassung

Windpocken sind mit ca. 750.000 Fällen pro Jahr die häufigste impfpräventable Krankheit in Deutschland. Ursache ist das Varicella-Zoster-Virus, das nach einer Infektion lebenslang in Ganglienzellen des Menschen persistiert und das nach Reaktivierung – vor allem im Alter – den Zoster (Gürtelrose) hervorruft. Die Komplikationsrate von Windpocken lag in zwei Studien in Deutschland zwischen 0,85 pro 100.000 bzw. bei 5,7 % der Erkrankten, in Abhängigkeit vornehmlich von der Definition des Begriffes „Komplikation“. Ein Lebendimpfstoff ist seit Jahrzehnten verfügbar. Seine Wirksamkeit zur Verhinderung schwerer Verläufe liegt bei rund 95 %, für leichte Fälle bei 70 bis 90 %. In den USA ist die Impfung aller Kinder gegen Windpocken seit 1996 empfohlen und dort fand sich seither eine signifikante Reduktion der Fallzahlen, vor allem aber auch eine ausgeprägte Herdenimmunität. Gegen eine allgemeine Impfpflicht sprechen erstens die theoretische Möglichkeit einer impfbedingten Verschiebung der verbleibenden Windpocken-Fälle ins Jugendlichen- und Erwachsenenalter und mithin eine Zunahme der Komplikationen sowie zweitens eine aus dem Wegfall der Kontakte mit dem Wildvirus (= exogener Booster) resultierende transiente Zunahme von Zoster-Fällen. Beides ist bisher in den USA nicht beobachtet worden. Nach Abwägung aller Argumente empfiehlt die STIKO die Impfung gegen Windpocken als Standard-Impfung.

Referenzen

1. American Academy of Pediatrics: Committee on Infectious Diseases: Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000; 105: 135–141
2. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, et al.: Twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 94: 524–526
3. Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, et al.: The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine* 21; 2003: 1256–1267
4. Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, et al.: The burden of varicella in Germany: potential risk and economic impact. *Eur J Health Econ* 2004; in press
5. Boëlle PY, Hanslik T: Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 599–606
6. Bramley JC, Jones IG: Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998. *Comm Dis Public Health* 2000; 3: 282–287
7. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, et al.: Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 305–314
8. Centers for Disease Control and Prevention: National Immunization Survey (NIS). Available from URL: <http://www.cdc.gov/nip/coverage/default.htm#NIS> (Accessed 2003 Aug 14)
9. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, et al.: Varicella-zoster infection in Australia. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22: 413–418
10. DVV: Stellungnahme des Fachausschusses „Varizellen“ der DVV: Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Varizellen und zu den möglichen Auswirkungen der Varzellenschutzimpfung in Deutschland. *Epid Bull* 2003; 11: 80–82
11. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J: Hospitalization for varicella in the United States, 1988–1999. *Pediatric Infect Dis J* 2002; 21: 931–934
12. Gershon A: Varicella vaccination in the USA: an update. 7th meeting of the European Working Group on Varicella; 2002 Nov 8–9, Warsaw, Poland
13. In: Gershon A: Varicella-zoster Virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds.): *Textbook of Paediatric Infectious Diseases*. Saunders, Philadelphia, 2004; p. 1962
14. Gil A, Oyagüez I, Carrasco P, et al.: Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine* 2002; 20: 295–298
15. Jumaan AOA, Yu O, Bohlke K, Jackson L, Galil K, Seward J: Varicella and herpes zoster incidence before and after varicella vaccine licensure, 1992–2001. 43rd ICAAC Abstract, American Society for Microbiology, September, 2003, p. 286
16. McCoy L, Sorvillo F, Simon P: Varicella-related mortality in California, 1988–2000. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: 498–503
17. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M: Varicella Mortality: Trends before vaccine licensure in the United States 1970–1994. *J Infect Dis* 2000; 182: 383–390
18. National Partnership for Immunization (NIP), editors: Chickenpox Report Card. Available from URL: <http://www.partnersforimmunization.org/chickenpoxreportcard/> (Accessed 2003 Aug 12)
19. Patel RA, Binns HJ, Shulman ST: Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 2004; 144: 68–74
20. Ratner AJ: Varicella-related hospitalizations in the vaccine era. *Pediatric Infect Dis J* 2002; 21: 927–930
21. Rawson H, Crampin A, Noah N: Deaths from chickenpox in England and Wales 1995–7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001; 323: 1091–1093
22. Rentier B, Gershon AA: Consensus: varicella vaccination of healthy children, a challenge for Europe. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: 379–389
23. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al.: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA* 2002; 287: 606–611
24. Swingler G: Chickenpox. In: *Clinical Evidence* 2003. British Medical Journal, London 2003; p. 832
25. Takahashi M: 25 years experience with the Biken Oka strain varicella vaccine. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 285–292
26. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ: Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678–682
27. Vessey SJ, Chan CY, Kuter BJ, et al.: Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection and vaccine efficacy. *J Pediatr* 2001; 139: 297–304
28. Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P: Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clin Microbiol Epidemiol* (in press)
29. Watson B: A review of varicella vaccine. *Pediatr Ann* 2001; 30: 362–367

30. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, et al.: Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2002a; 20: 121–124
31. Wutzler P, Neiß A, Banz K, Tischer A: Ist die Elimination der Varizellen durch eine allgemeine Impfung möglich? Epidemiologische und gesundheitsökonomische Daten als Basis für eine zukünftige Varizellen-Impfstrategie in Deutschland. *Dtsch Ärztebl* 2002b; 99: A1024–A1029
32. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt H-J: Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108: E79–E85. Erratum: *Pediatrics* 113: 1470

Tabelle 1: Hospitalisierungen und Sterblichkeit durch Varizellen

Land	Hospitalisierung in der Bevölkerung (per 100.000/Jahr)	Mortalität in der Bevölkerung (per 100.000/Jahr)	
		1990 (vor Impf-Empfehlung)	0,1
England und Wales ^{21,7}	4,3	0,04–0,05	
Schottland ⁶	9,9	0,05	
Finnland ^A	3,8	0,02	
Frankreich ⁵	5,9	0,04	
Deutschland ³¹	6,8	0,03	
Italien ²²	0,2–3,5 % (of childhood cases) ²²	0,08 ²²	
Spanien ¹⁴	2,8 ¹⁴	0,01 ^B	
Schweden ^C	4,0		
Californien, USA ¹⁶		1990 (vor Impf-Empfehlung)	0,1
		1999 (nach Impf-Empfehlung)	0,02
USA ¹⁷ (vor Impf-Empfehlung)	3,3	0,04	

A. Peltola, personal communication 2004; B. Martí Campins personal communication 2002; C. Olcen personal communication 2003

Tabelle 2: Varizellen-Komplikationen nach 24

Komplikationen	Häufigkeit
Letalität (USA-Daten) ²⁴	
Säuglinge	1,2/100.000
Kinder	0,5–0,6/100.000
Erwachsene	31/100.000
Bakterielle Sepsis bei Varizellen, ausgehend von der Haut (<i>Kinder</i>) ²⁴	2–3/10.000
Akute zerebelläre Ataxia (<i>Kinder</i>) ²⁴	2–3/10.000
Varizellen-Pneumonie (<i>Erwachsene</i>) ²⁴	20–30/10.000
Weitere Komplikationen nach 13:	
Enzephalitis	
Aseptische Meningitis	
Myelitis	
Reye-Syndrom	
Arthritis	
Glomerulonephritis	
Myokarditis	
Retinafibrose und Erblindung	
Purpura fulminans	
Konnatales Varizellen-Syndrom	
Pränatal erworbene Varizellen	
andere	