



Epidemiologisches Bulletin

4. August 2006 / Nr. 31

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut: Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006

Die STIKO gibt nach § 20 Infektionsschutzgesetz (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten heraus. Diese bilden die Grundlage der Impfeempfehlungen der Länder. Die Impfeempfehlungen der STIKO werden regelmäßig angepasst, wenn neue wissenschaftliche oder epidemiologische Erkenntnisse zum Einsatz etablierter Impfstoffe oder neu entwickelte Impfstoffe dies erfordern. Im Jahr 2006 wird von der STIKO erstmals eine allgemeine Empfehlung für die generelle Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken im Säuglings- und Kindesalter ausgesprochen. Nachfolgend werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse aufgeführt, die diese Empfehlungen begründen.

Pneumokokken-Impfung mit 7-valentem Konjugatimpfstoff für Kinder unter 2 Jahren

Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Einführung einer **generellen Impfung gegen Pneumokokken** für alle Kinder **bis 24 Monate**.

Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod zu reduzieren. Die Empfehlung zur Impfung wurde mit betroffenen Kreisen und Fachgesellschaften abgestimmt. Die vorliegende Begründung berücksichtigt die Stellungnahmen der betroffenen Kreise und Fachgesellschaften.

Begründung

Hintergrund

Nach dem Zurückdrängen invasiver Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Kapseltyp b durch eine generelle Impfung aller Säuglinge und Kinder in den frühen 1990er Jahren ist heute *Streptococcus pneumoniae* vor *Neisseria meningitidis* der häufigste Erreger schwer verlaufender invasiver bakterieller Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern.¹³ Das einzige bekannte Reservoir von *S. pneumoniae* ist der besiedelte Nasopharynx des Menschen, von dem ausgehend Pneumokokken invasive Infektionen verursachen können.⁵ Ein Kapseltypen-spezifischer Konjugatimpfstoff mit dokumentierter Wirksamkeit bereits in den ersten zwei Lebensjahren ist seit dem Jahr 2001 auch in Europa zugelassen.

Inzwischen liegen längerfristige Erfahrungen mit der Einführung dieses Impfstoffes in nationale Impfprogramme vor (z. B. USA, Kanada u. a.). Wegen der auch für Europa relevanten Krankheitslast und einer positiven epidemiologischen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgte die Einführung dieses Impfstoffes in die Standard-Impfprogramme derzeit in vielen Ländern Europas (UK, Norwegen, Schweden, Schweiz, Niederlande).

Diese Woche 31/2006

Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI (Stand Juli 2006):

Begründungen zur allgemeinen Empfehlung der Impfungen gegen Pneumokokken- und Meningokokken im Säuglings- und Kindesalter

Salmonellose:

Überregionaler Ausbruch von *Salmonella* (S.) Hadar

Meldepflichtige Infektionskrankheiten:

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Mai 2006 (Stand: 1. August 2006)
- ▶ Aktuelle Statistik 28. Woche 2006 (Stand: 2. August 2006)

Lassa-Fieber:

Zu einer importierten Erkrankung



Erreger

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) gehören zum Genus *Streptococcus*. Sie haben eine charakteristische Morphologie (ovoide bis lanzettförmige Diplokokken), sind grampositiv und von einer Kapsel umgeben. Die Kapsel enthält Polysaccharide, deren unterschiedliche Antigen-eigenschaften eine Differenzierung in verschiedene Serotypen erlauben. Bisher werden gemäß dem dänischen Klassifizierungssystem ca. 90 Serotypen unterschieden, von denen nur ein Teil invasive Erkrankungen verursacht. Partiiell kreuzreagierende Serotypen werden in Serogruppen zusammengefasst (z. B. 6A und 6B, 19A und 19F).

Klinik

Pneumokokken sind in jeder Altersgruppe die häufigsten bakteriellen Erreger lokaler Infektionen wie Otitis media, Sinusitis und Pneumonie. Gemeinsam mit den Meningokokken sind die Pneumokokken auch die häufigsten Erreger einer eitrigen Meningitis; Pneumokokken-Erkrankungen sind mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert. Weitere Krankheitsbilder im Rahmen einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung sind eitrige Arthritis, eitrige, primäre Peritonitis, hämolytisch-urämisches Syndrom, Pneumonien mit und ohne Bakteriämie und Sepsis. Invasive Pneumokokken-Erkrankungen wiesen nach der Erfassung der „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED) im Zeitraum von 1997 bis 1998 eine Letalität von 9,8% (Meningitiden) bzw. 1,2% (nicht Meningitiden) auf.¹³ Bei 15% der Erkrankungen wurde über Folgeschäden berichtet, darunter Hörstörungen (8%) und zerebrale Residuen (6%), wie z.B. Hydrozephalus, Hirnatrophie, Hygrom, Empyem, Anfallsleiden, Hemiparese und Entwicklungsverzögerung.

Epidemiologie

Daten zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern aus Deutschland liegen durch das Erfassungssystem zu Pneumokokken der ESPED, das RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erreger im Kindes- und Jugendalter sowie aus dem Nationalen Referenzzentrum für Pneumokokken vor. Diese Daten sind in den letzten Jahren bezüglich Qualität und Validität weiter verbessert worden und zeigen eine stabile epidemiologische Situation. Die folgenden Angaben beziehen sich daher auf Ergebnisse aus der gemeinsamen Auswertung der verschiedenen Meldesysteme.¹⁴

Tabelle 1 präsentiert Daten aus dieser gemeinsamen Auswertung und erlaubt sichere Abschätzungen zur Krankheitslast invasiver Pneumokokken-Erkrankungen für Kinder in Deutschland. Wegen der vermutlich erheblichen Untererfassung (Beginn einer antibiotischen Therapie ohne vorherige Entnahme von Blutkulturen) im deutschen Gesundheitswesen ist möglicherweise sogar von einer etwa 3fach höheren Erkrankungshäufigkeit insbesondere bei Bakteriämien auszugehen.⁹

Alter	Invasive Pneumokokken-Erkr./ 100.000 der Altersgruppe pro Jahr	Meningitiden/ 100.000 der Altersgruppe pro Jahr
0 bis 5 Monate	17,3	8,5
6 bis 11 Monate	29,4	12,6
1 Jahr	16,3	4,6
2 bis 4 Jahre	5,4	1,8
5 bis 15 Jahre	1,1	0,4
unter 5 Jahren	11,1	4,1

Tab. 1: Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in Deutschland im Zeitraum von 1/1997 bis 6/2003. ESPED-Studie, Inzidenzschätzungen pro Jahr nach Capture-Recapture-Analyse (CRC) der Fallmeldungen aus Klinik- und Laborerhebung⁷; **Quelle:** ESPED¹⁴ und RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erkrankungen für Kinder und Jugendliche

Die Inzidenz von IPD ist stark altersabhängig und weist Gipfel in den ersten beiden Lebensjahren sowie bei älteren Personen auf. Kinder unter zwei Jahren zeigen die höchste Inzidenz (im Alter von 1–5 Monaten: 17,3/100.000 d. Altersgruppe, 6–11 Monate: 29,4/100.000 d. Altersgruppe, 1–unter 2 Jahre: 16,3/100.000 d. Altersgruppe). Die Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis beträgt bei Kindern unter 2 Jahren 7,6 pro 100.000 der Altersgruppe. Zwei- bis vierjährige Kinder zeigen Inzidenzen von 5,4 IPD bzw. 1,8 Meningitiden pro 100.000 der Altersgruppe.¹⁴

Die Inzidenz für IPD bei Kindern unter 5 Jahren zeigt sich mit 11,1 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe in den letzten Jahren stabil. Insgesamt erkranken in Deutschland jährlich etwa 430 Kinder an einer IPD, davon 270 an einer Pneumokokken-Bakteriämie und 160 an Meningitis. Unter Berücksichtigung der besonderen Untererfassung von Bakteriämien wegen nicht durchgeführter Blutentnahmen (um den Faktor 3, s. o.) ergeben sich stabile Schätzungen von etwa 970 invasiven Pneumokokken-Erkrankungen pro Jahr für Kinder unter 5 Jahren, von denen etwa 680 pro Jahr durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen verursacht werden (s. Tab. 2).

Alter	Invasive Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) (inkl. Meningitis)	Meningitiden	Verursachte Fälle pro Jahr durch im Impfstoff enthaltene Serotypen	
			Alle IPD n (inkl. 6A*)	Meningitiden n (inkl. 6A*)
0 bis 5 Monate	65	35	30 (30)	15 (15)
6 bis 11 Monate	110	50	70 (80)	35 (40)
1 Jahr	125	35	90 (95)	25 (30)
2 bis 4 Jahre	130	40	95 (100)	30 (30)
5 bis 15 Jahre	110	40	30 (35)	15 (15)
unter 5 Jahren	430	160	285 (305)	105 (115)

Tab. 2: Absolute Erkrankungszahlen pro Jahr in Deutschland 1/1997 bis 6/2003; ESPED-Studie, Fallzahlschätzungen pro Jahr nach Capture-Recapture-Analyse (CRC) aus Klinik- und Laborerhebung⁷; **Quelle:** ESPED¹⁴ und RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen
* Nicht im Impfstoff enthalten

Alter	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
0 bis 5 Monate	47	49	58	40	47	56	46	40
6 bis 11 Monate	77	79	75	78	66	79	68	78
1 Jahr	91	93	78	118	90	99	87	105
2 bis 4 Jahre	80	79	64	91	106	106	91	103
5 bis 15 Jahre	77	68	65	60	82	66	71	64
unter 5 Jahren	295	300	275	327	309	340	292	326

Tab. 3: Anzahl invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) in Deutschland bei Kindern unter 16 Jahren; **Quelle:** RKI-Laborsentinel für ausgewählte bakterielle Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder unter 2 Jahren werden entsprechend 660 invasive Pneumokokken-Erkrankungen pro Jahr, davon 420 durch Impfstoff abgedeckte Serotypen geschätzt.

Durch IPD sterben den Erhebungen durch die ESPED zufolge 19 Kinder unter 5 Jahren (14 unter 2 Jahre) pro Jahr; 38 (29) Kinder pro Jahr erleiden bleibende Sekundärschäden.

Auch die Serotypenverteilung der Pneumokokken-Erkrankungen ist altersabhängig. Die Abdeckung der Serotypen durch den Impfstoff liegt bei 67%, in der besonders interessierenden Altersgruppe unter 2 Jahren bei 72% (Tab. 2).

Die jährlichen Fallzahlschätzungen aus Capture-Recapture-Analysen waren bis zum Ende der Erhebung der klinischen Erkrankungen im Juni 2003 stabil. Der Vergleich der Fallzahlen über die Zeit aus der seit 1997 unverändert durchgeführten Laborerhebung zeigt, dass auch für das Jahr 2004 die Fallzahlen und ihre Verteilung bezüglich der Altersgruppen unverändert geblieben sind (s. Tab. 3).

Daten zur Häufigkeit von Erkrankungen jenseits des Kindes- und Jugendalters fehlen.

Auswirkungen der bisherigen Impfstrategie

Die STIKO hatte im Jahr 2001 eine Impfung gegen Pneumokokken für Kinder ≤ 24 Monate mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen und diese Empfehlung im Jahr 2005 entsprechend der Zulassungserweiterung des Impfstoffes auf Kinder bis zum vollendeten 5. Lebensjahr ausgedehnt.

Diese Empfehlung zur Impfung von Risikogruppen führte weder zu einer Verringerung der Inzidenz der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern noch zu einem Rückgang der Erkrankungsraten in den die Indikation erfüllenden „Risikogruppen“ (Ausnahme Frühgeborene; s. Tab. 4).¹⁵ Da die „Risiko-Indikationen“ für eine Pneumokokken-Impfung häufig erst im Verlauf der ersten 2 Lebensjahre erkennbar werden, bietet die derzeit empfohlene Risikostrategie kaum Möglichkeiten, neben Frühgeborenen andere Kinder mit hohem Erkrankungsrisiko zu erreichen. Des Weiteren kann mit dieser Strategie kein Effekt auf Bevölkerungsniveau erreicht werden.

Aktuelle Untersuchungen zeigen ferner relevante Inzidenzunterschiede invasiver Pneumokokken-Erkrankungen zwischen alten (ABL) und neuen Bundesländern (NBL). Die Inzidenz liegt bei Kindern im Alter von 1 bis 2 Jahren in den NBL höher als in den ABL: 15,8 (95%-CI: 13,7–18,8) versus 11,0 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe

(95%-CI: 10,3–11,7), wohingegen insgesamt im Alter von 0 bis 15 Jahren die Inzidenz in den ABL höher (4,1/100.000; 95%-CI: 4,0–4,3) als in den NBL ist (3,0/100.000; 95%-CI: 2,7–3,3). Dieser Unterschied könnte im Zusammenhang mit dem in den NBL häufigeren und früheren Besuch von Kindertageseinrichtungen und der damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit der Erregerbesiedlung und größeren Übertragungsmöglichkeit in den ersten Lebensjahren stehen.¹¹

Diese genannten Aspekte bleiben durch Strategien der ausschließlichen Impfung von Risikogruppen unberücksichtigt. Das unterstreicht die Notwendigkeit einer generellen Impfpflicht, um relevante Auswirkungen auf die Erkrankungshäufigkeit sowohl bei Risikogruppen als auch bei Gesunden erreichen zu können.

Der Freistaat Sachsen hat seit dem Jahr 2003 die Impfung gegen Pneumokokken mit einem Konjugatimpfstoff (in Ergänzung zur Impfung der Risikopersonen) für alle Säuglinge öffentlich empfohlen. In zunehmendem Umfang wird die generelle Impfung dort von den Kassen finanziell getragen.

Erhebungszeitraum Fälle gesamt	7/2000–6/2001 N = 238	7/2001–6/2003 N = 489
Risiko:	n % (95%-CI)	n % (95%-CI)
Angeborener Herzfehler	2 0,8 (0,1; 3,0)	10 2,0 (1,0; 3,7)
Angeborener Immundefekt (V.a.)	2 0,8 (0,1; 3,0)	7 1,4 (0,6; 2,9)
Erworbener Immundefekt (auch ALL)	3 1,3 (0,3; 3,6)	7 1,4 (0,6; 2,9)
Asplenie	0 0 (0,0; 1,5)	4 0,8 (0,2; 2,1)
Neurologische Erkrankung	6 2,5 (0,9; 5,4)	14 2,9 (1,6; 4,8)
Fehlbildungssyndrome	1 0,4 (0,0; 2,3)	6 1,2 (0,5; 2,7)
Sonstiges	12 5,0 (2,6; 8,6)	7 1,4 (0,6; 2,9)
Mehrere Risikofaktoren	4 1,7 (0,5; 4,3)	6 1,2 (0,5; 2,7)
Gesamt	30 12,6 (8,7; 17,5)	61 12,5 (9,7; 15,7)

Tab. 4: Anzahl und Anteil von Risikokindern (ohne Frühgeborene) an allen Patienten mit invasiven Pneumokokken-Infektionen (IPD) unter 16 Jahren (n=727) im Zeitraum 7/2000 bis 6/2001 (vor der Risikogruppen-Impfpflicht) im Vergleich zum Zeitraum 7/2001 bis 6/2003 (nach Einführung der Impfpflicht); **Quelle:** ESPED¹⁴

Antibiotikaresistenz

Antibiotika gegen Pneumokokken stehen seit Jahrzehnten zur Verfügung. Sie können bei rechtzeitiger Behandlung in vielen Fällen den Schweregrad der Erkrankung mindern und die Prognose der IPD verbessern. Sie haben aber keinen Einfluss auf die Inzidenz von IPD. Die in den letzten Jahren in Deutschland im Vergleich zu den USA zu verzeichnende geringere Zunahme von Isolaten, gegen die Penicilline oder Makrolide nur noch eingeschränkt wirksam oder die gar resistent sind, vermindert auch in Deutschland die Behandlungsoptionen.

Waren von den in der ESPED-Studie untersuchten Pneumokokken-Stämmen im Jahr 1997 noch 1,4% nur eingeschränkt gegen Penicillin empfindlich und keiner resistent, so erhöhte sich dieser Anteil im Jahr 2004 bis auf 9% (darunter 6 resistente Stämme).¹⁴ Ein weiteres relevantes, deutlich zunehmendes Problem stellt die Makrolidresistenz dar. Im Untersuchungszeitraum stieg die Resistenz gegenüber Erythromycin von 13% im Jahr 1997 bis auf 33% (2003) an und lag 2004 bei 31%.

Verminderte Penicillin-Empfindlichkeit und Antibiotika-Resistenzen zeigten sich besonders häufig bei den Serotypen 14, 23F und 6B, die ihrerseits häufige Auslöser von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern sind.⁸ Diese Serotypen sind im 7-valenten Konjugatimpfstoff enthalten.

Impfstrategien

Primäres Ziel einer allgemeinen Impfeempfehlung für Kinder ist die Reduktion der Morbidität und der damit verbundenen Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod.

Die STIKO diskutierte 3 verschiedene Impfstrategien:

- A: 3 Dosen im 1. Lebensjahr und 1 Boosterimpfung im 2. Lebensjahr,
- B: wie A und Nachholimpfungen für alle Kinder bis 24 Monate,
- C: wie A und Nachholimpfungen für alle Kinder bis 59 Monate.

Erwartete Auswirkungen einer generellen Pneumokokken-Impfung

Bei Einführung der Strategie B und einer angenommenen Durchimpfung von 80% sowie einer Impfstoffwirksamkeit von 97% gegen die im Impfstoff enthaltenen Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ist unter Berücksichtigung der Epidemiologie und der Serotypenverteilung (*coverage*) für Deutschland ein Rückgang aller IPD in den ersten 2 Lebensjahren um 53% (58% mit Berücksichtigung von kreuzreaktiven Serotypen) zu erwarten. Auch bei einem Durchimpfungsgrad von 50% könnten noch 34% aller IPD bei Kindern unter 2 Jahren verhindert werden. Diese Berechnungen sind konservativ und lassen eine mögliche Herdenimmunität außer Acht. Aktuelle Daten und Studien aus den USA belegen einen ausgeprägten Effekt der Impfung von Kindern unter 2 Jahren auf die Erkrankungshäufigkeit in der ungeimpften Bevölkerung.⁴ Dort ist aktuell neben der Reduktion der Erkrankungs-

häufigkeit in der Gruppe der Kinder < 5 Jahren um 94% auch ein Rückgang der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, die durch im Konjugatimpfstoff enthaltene Serotypen verursacht werden, für alle ungeimpften Altersgruppen jenseits des 5. Lebensjahres um 62% (95% CI: 59%–66%) zu beobachten. Dies wird durch Ergebnisse von Lexau und Mitarbeitern⁶ bestätigt, die bei der Surveillance von IPD unter knapp 19 Millionen US-Einwohnern vor und nach Einführung der allgemeinen Impfung mit dem 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff für Kinder bis zum Alter von 2 Jahren auch deren Effektivität auf die Erwachsenenbevölkerung im Sinne einer Herdenimmunität darstellen konnten.⁶ So sank die Inzidenz der IPD bei Erwachsenen ab dem Alter von 50 Jahren von 40,8 auf 29,4 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe (–28%). Die Inzidenz der IPD, die durch Serotypen verursacht werden, die im 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff enthalten sind, sank von insgesamt 22,4 Erkrankungen auf 10,2 Erkrankungen pro 100.000 der Altersgruppe (–55%).

Die gleichzeitig zu beobachtende Zunahme von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen, die auf nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen zurückzuführen waren, von 6,0 pro 100.000 auf 6,8 pro 100.000 ist demgegenüber geringfügig. In den USA ist in geringem Umfang seit der Einführung der Impfung ein Replacement von im Impfstoff enthaltenen Serotypen durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen bei Kindern mit invasiver Pneumokokken-Erkrankung beobachtet worden. Allerdings überwiegt bis heute die Zahl der insgesamt durch Impfung verhinderten Fälle bei weitem die Zahl der Fälle, die durch nicht im Impfstoff enthaltene Kapseltypen ausgelöst wurde.⁴

Die Analyse der US-amerikanischen Surveillancecedaten zeigt, dass in **allen** Altersgruppen seit Einführung der generellen Pneumokokken-Impfung für Kinder bis zum Alter von 2 Jahren ein signifikanter Rückgang invasiver Pneumokokken-Erkrankungen zu verzeichnen war.

Herdeneffekte werden in Abhängigkeit vom erreichten Durchimpfungsgrad auch in Deutschland eine Rolle spielen. Hierbei sind die unterschiedliche Bevölkerungsstruktur gegenüber den USA und die geringere Serotypen-Abdeckung durch den Impfstoff in Deutschland zu berücksichtigen. Indirekte Effekte des Schutzes ungeimpfter Personen durch die Impfung von Kindern unter 2 Jahren sind aber auch für Deutschland zu vermuten, wobei deren Ausmaß derzeit nicht in Prozentzahlen abzuschätzen ist, da hierzu auch Ausgangsdaten über die Erkrankungen in anderen Altersgruppen als bei Kindern fehlen. Erst mit der dringend auszubauenden Surveillance könnten die quantitativen Effekte einer allgemeinen Impfeempfehlung auch in Bezug auf die Wirkung auf Bevölkerungsniveau valide erhoben werden. Diese sind jedoch auch für Deutschland wahrscheinlich, ohne dass derzeit eine quantitative Schätzung auf Grund gesicherter Daten möglich ist. Diese Effekte sind zum Erreichen des individuellen Impfzieles –Verminderung der Erkrankungslast und gesundheitlicher Folgeschäden durch IPD bei Kleinkindern – jedoch unerheblich und deshalb nicht Schwerpunkt der Begründung der Impfeempfehlung.

Die Ausführungen belegen aber, dass es wünschenswert ist, gleichzeitig mit der Einführung der allgemeinen Pneumokokken-Impfung für Kinder unter 2 Jahren ein adäquates Surveillance-System zu installieren bzw. das bestehende so auszubauen, dass die Auswirkungen der Impfung auf die Epidemiologie von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden können.

Eine generelle Impfpflicht für Säuglinge und Kinder bis zum 2. Lebensjahr wird vermutlich auch in Deutschland weitere Effekte erzielen. In diesem Zusammenhang sind der mögliche Rückgang von Antibiotikaresistenten Pneumokokken-Isolaten sowie die Reduktion von lokalen Infektionen wie Otitis media oder Pneumonie zu nennen.

Diese differenzierte Betrachtungsweise der möglichen Wirkung der Impfung und die Ergebnisse der neueren nationalen und internationalen Studien sowie Daten aus den Impfprogrammen waren in einem 2003 durchgeführten HTA-Bericht¹ noch nicht berücksichtigt, weshalb der Bericht zu anderen Schlussfolgerungen kommt. Die in der Begründung aufgeführten Ergebnisse und aktuellen Studien belegen die ausgeführte positive epidemiologische Risiko-Nutzen-Abwägung, die zu der veränderten Gesamtbewertung durch die STIKO geführt hat.

Sicherheit der Impfung

Nach Anwendung des bisher einzig verfügbaren Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs in den USA sind bisher nur sehr selten oder in Einzelfällen schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen bekannt geworden, so dass auch nach langjähriger Erprobung im Impfprogramm mit mehreren Millionen verimpften Dosen keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung des Impfstoffes bestehen.¹⁶ Untersuchungen der Postmarketing-Überwachung während der ersten beiden Jahre nach Einführung der allgemeinen Impfung in den USA ergaben bei geschätzten 31,5 Millionen verkauften Impfstoffdosen 1 Nebenwirkungsmeldung pro 7.576 Impfungen. Es handelt sich bei mehr als der Hälfte der Fälle um Lokalreaktionen und/oder Fieber. Als schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden unter anderem allergische Reaktionen (1 pro 25.000), Fieberkrämpfe (1 pro 100.000), hypoton-hyporesponsive Episoden (1 pro 650.000), anaphylaktische Reaktionen (1 pro 2.500.000) und Thrombozytopenie (1 pro 2.500.000) in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung gemeldet.

Synchrone Verabreichung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoff und anderen Impfstoffen

Die gleichzeitige Gabe ist für einen Teil der in Deutschland derzeit zur Verfügung stehenden Impfstoffe bezüglich Immunogenität und Sicherheit geprüft.

Bei synchroner Anwendung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen mit hexavalenten Impfstoffen in den ersten beiden Lebensjahren wurde in zwei Studien eine Zunahme von Fieberreaktionen verzeichnet.¹² Die vermehrten Fieberreaktionen betreffen fast ausschließlich den Temperaturbereich unter 39 °C und gehen mit einem er-

höhten Antipyretikaverbrauch für die gleichzeitig mit hexavalenten DTaP-Kombinationen und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff geimpften Kinder einher (hexavalent allein: bis 10 % der Impflinge, bei gleichzeitiger Gabe von konjugiertem Pneumokokken-Impfstoff: 13 bis 19 % der Impflinge).

Die gleichzeitige Anwendung von Impfstoffen sollte grundsätzlich nur dann erfolgen, wenn diese durch klinische Studien belegt ist und die gleichzeitige Gabe in die Fachinformation aufgenommen wurde. Die jeweiligen Fachinformationen der verwendeten Impfstoffe sind deshalb dringend zu beachten.

Ergänzende Ausführungen zur gleichzeitigen Gabe sind klinischen Studien zu entnehmen.^{2,3,10} Erläuterungen zur synchronen Gabe von Pneumokokken-Konjugatimpfstoff und anderen Impfstoffen sind im *Epidemiologischen Bulletin* 32/2006 publiziert.

Schlussfolgerung

Die Risiko-Nutzen-Abwägung einer generellen Impfung gegen Pneumokokken in den ersten beiden Lebensjahren ist insgesamt positiv. Durch eine entsprechende Empfehlung lassen sich schwere Erkrankungsverläufe mit bleibenden Gesundheitsschäden und Todesfälle in beträchtlicher Anzahl verhindern. Dies wird schnell zur Akzeptanz der Empfehlung bei Ärzten und Eltern führen. Es konnte gezeigt werden, dass mit der bestehenden Risikoempfehlung weder eine Reduktion der Krankheitslast in der Risikogruppe zu erzielen noch das Erreichen eines Herdeneffektes möglich ist. Ein solcher konnte in den USA als Folge der Einführung einer generellen Impfung aller Kinder unter 2 Jahren eindrucksvoll belegt werden. Die derzeit gültige Risikostrategie begegnet außerdem nicht dem zunehmenden Problem der Antibiotika-Resistenz.

Die STIKO empfiehlt auf Grund der ausführlich dargestellten epidemiologischen Risiko-Nutzen-Abwägung die Erweiterung der bisherigen Indikationsimpfempfehlung mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoff hin zu einer generellen Impfpflicht für Kinder im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren.

Literatur

1. Antony K, Pichlbauer E, Stürzlinger H: Medizinische und ökonomische Effektivität der Pneumokokkenimpfung für Säuglinge und Kleinkinder, HTA Bericht 21 1. Auflage 2005 DAHTA@DIMDI
2. Black SB, Cimino CO, Hansen J et al.: Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and haemophilus influenza Type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 306–311
3. BATTERY JP, Riddell A, McVernon J et al.: Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants. *JAMA* 2005; 293: 1751–1758
4. CDC: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and incidence of invasive pneumococcal disease United States 1998–2003. *MMWR* 2005; 54: 893
5. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R: Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). *Vaccines*. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004, S. 589–624

6. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG: Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043–2051
7. McCarty DJ, Tull ES, Moy CS, Kwok CK, LaPorte RE: Ascertainment corrected rates: applications of capture-recapture methods. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 559–65
8. Reinert RR, van der Linden M, Al-Lahham A, Siedler A, Toschke M, von Kries R: Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with invasive pneumococcal disease in Germany, submitted CID 2006
9. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, Von Kries R, Reinert RR, Schrotten H.: Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection* 2004; 32: 78–81
10. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N: The safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003; 21 (25–26): 3653–3662
11. Siedler A, Reinert RR, Toschke M, Al-Lahham A, von Kries R and the ESPED Clinic and Laboratory Study Group. Regional Differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease in toddlers in Germany. *Pediatric Infect Dis J* 2005; 24: 1114–1115
12. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Gildberg PK, Sengespeik HC, Meurice F, Sanger R: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2005; 23: 3272–3279.
13. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ: Epidemiologie von Pneumokokken-Infektionen bei Kindern. *Kinderärztliche Praxis* 2000; 71: 435–438
14. von Kries R Toschke M , Siedler A, Reinert R: Final Report: Population-based Nationwide Study on Invasive Pneumococcal Infections among Children in Germany (1997–2004), Aachen, Dezember 2005
15. von Kries R, Reinert RR, Siedler A, Arenz M, Toschke M, Kalies H: 7-valent pneumococcal vaccination: impact of the German at risk strategy. Abstract und Poster zur ESPID 2005
16. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM: Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 1702–1710

Impfung der Kinder im 2. Lebensjahr mit konjugiertem Meningokokken-Impfstoff der Serogruppe C

Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Einführung einer generellen Impfung von Kindern im 2. Lebensjahr gegen Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe C.

Primäres Impfziel ist es, die Morbidität invasiver Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe C und die resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod zu reduzieren. Die Empfehlung zur Impfung wurde mit betroffenen Kreisen und Fachgesellschaften abgestimmt. Die vorliegende Begründung berücksichtigt die Stellungnahmen der betroffenen Kreise und Fachgesellschaften.

Begründung

Hintergrund

Die Entwicklung und Einführung konjugierter Impfstoffe gegen invasive bakterielle Erkrankungen (*Haemophilus influenzae* Typ b, Pneumokokken- und Meningokokken-Erkrankungen) stellt einen Meilenstein der Impfstoffentwicklung dar. In den 1990er Jahren haben generelle Impfprogramme für Säuglinge und Kinder in den industriell entwickelten Ländern *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Erkrankungen erfolgreich zurückgedrängt. Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) und Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) sind seitdem die häufigsten Erreger invasiver bakterieller Erkrankungen bei Säuglingen jenseits der Neugeborenenperiode und bei Kleinkindern. Für Meningokokken-Erkrankungen besteht zusätzlich ein zweiter, kleinerer Krankheitsgipfel im Jugendalter. Anders als *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken können Meningokokken zu ausgedehnten und protrahiert verlaufenden Epidemien führen. Global am häufigsten sind diesbezüglich Meningokokken der Serogruppe A (neuerdings auch der Serogruppe W135), die vor allem im afrikanischen Meningitisgürtel für große Epidemien verantwortlich sind. Dort erkranken bis zu 1% der Bevölkerung.¹⁴ Bestimmte Feintypen der Serogruppe B haben jedoch auch in westlichen Ländern, wie z. B. den Niederlanden⁶ in den 1980er

und -90er Jahren sowie in Neuseeland seit Anfang der 1990er Jahre²¹ zu ausgedehnten Epidemien geführt. Ein hyperendemischer Serogruppe-C-Klon des Sequenztyps (ST) 11 führte in Kanada und nachfolgend in einigen europäischen Ländern, darunter Großbritannien, Irland und den Niederlanden, zu einer erhöhten Krankheitslast an Meningokokken-Erkrankungen der Gruppe C.^{11,29}

Ein konjugierter Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe C wurde erstmals 1999 in Großbritannien zugelassen. Zulassungen für andere Länder der europäischen Union und für außereuropäische Regionen bestehen seit mehreren Jahren. In Deutschland sind konjugierte Meningokokken-C-Impfstoffe seit 2001 zugelassen. Im Jahr 2005 wurde ein konjugierter Meningokokken-Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, W135, Y in den USA lizenziert. Ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B steht bisher nicht kommerziell zur Verfügung.

Die im November 1999 erfolgte Einführung der allgemeinen Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C in Großbritannien hat zu einem Rückgang der Inzidenz von 2,9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner auf 0,2 Erkr. pro 100.000 Einwohner im Jahr 2003⁹ bzw. auf 0,12 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2004 (vorläufige Daten, siehe unter: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/meningo/data_quarters.htm) geführt. Allgemeine Impfprogramme in Belgien, Holland, Irland, Island und Spanien verlaufen ebenfalls erfolgreich.²⁹ Inzwischen wurde die Impfung auch in die Impfkalender Australiens, Griechenlands, Luxemburgs, Portugals, der USA, verschiedener Provinzen Kanadas¹ und seit Anfang des Jahres 2006 auch der Schweiz aufgenommen, wo die Inzidenz etwas höher liegt als in Deutschland. In Deutschland hat die STIKO bisher Impfungen gegen Meningokokken als Indikationsimpfung für Risikopersonen empfohlen. Nachfolgend wird die Einführung der Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für Kinder im 2. Lebensjahr in den Impfkalender begründet.

Erreger

Meningokokken-Erkrankungen werden durch Neisserien (*Neisseria meningitidis*) verursacht, die unter dem Mikroskop als gramnegative Diplokokken sichtbar gemacht werden können. Meningokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Sie wachsen aerob und besitzen eine Polysaccharidkapsel. Die Familie *Neisseria* unterteilt sich in mehr als 10 Spezies. Von klinischer Bedeutung ist neben *N. meningitidis* nur noch *N. gonorrhoea*, der Erreger der Gonorrhoe.^{3,4,13,14} Eine dritte Species, *N. lactamica*, kann im Ausnahmefall eine Meningitis hervorrufen. Wesentlicher dürfte aber deren Rolle bei der Entstehung einer natürlichen Immunität gegen Meningokokken-Infektionen sein.²⁴ Die unterschiedliche Struktur der Kapselpolysaccharide erlaubt die Unterscheidung in mindestens 13 verschiedene Serogruppen: A, B, C, D, E29, H, I, K, L, W135, X, Y, Z. Die Mehrzahl der klinischen Erkrankungen wird durch die Serogruppen A, B, C sowie in geringerem Umfang durch die Serogruppen W135 und Y verursacht. Bisher wurden Epidemien nur mit den Serogruppen A, B, C und W135 bekannt. Die Immunität nach Impfung – wie auch nach Erkrankung – ist Serogruppen-spezifisch.

Klinik

Die Meningokokken-Infektion verläuft häufig asymptomatisch, der Erreger bleibt auf den besiedelten Nasopharynx begrenzt (asymptomatischer Keimträger). Wird jedoch die Schleimhautbarriere durchbrochen und breitet sich der Erreger auf dem Blutweg aus, so resultieren in Abhängigkeit vom befallenen Organsystem unterschiedliche klinische Bilder. Das Spektrum der invasiven Meningokokken-Erkrankungen variiert von vorübergehenden Bakteriämien bis zu akuten Erkrankungen, die binnen weniger Stunden zum Tode führen können. Klinisch bedeutsam sind die Meningokokken-Sepsis und die Meningokokken-Meningitis.^{1,3-5,13,14,17,20,22,28,34}

Bei oftmals fehlenden Prodromi tritt eine **Meningokokken-Sepsis** akut, meist aus völliger Gesundheit, auf und führt zu einem schweren klinischen Krankheitsbild. Die Letalität der Meningokokken-Sepsis ist hoch, die Angaben schwanken zwischen 18 und 53 %. Fünf bis zehn Prozent al-

ler invasiven Meningokokken-Erkrankungen verlaufen als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, eine fulminante Sepsisform. Spätschäden septischer Erkrankungen reichen von begrenzten Nekrosen bis zu ausgedehnter Gangrän der Akren und Gliedmaßen, die eine Amputation des befallenen Körperteils nötig machen können, mit nachfolgenden schweren Behinderungen. Auch Knochenschäden und Störungen des Skelettwachstums werden beobachtet.^{1,3,5,14,17,28}

Die **Meningokokken-Meningitis** verläuft etwas weniger dramatisch und ist therapeutisch besser beeinflussbar. Unbehandelt ist die Letalität der Meningokokken-Meningitis aber ebenfalls hoch. Rechtzeitige Diagnostik und Therapie verringert die Letalität im Kindesalter auf 1 bis 3 %, im Erwachsenenalter und besonders beim alten Menschen steigt die Letalität deutlich an. Bei etwa 10 % der Meningitis-Erkrankungen kommt es zu zentralnervösen Spätschäden (1 bis 10 % psychosomatische Entwicklungsstörungen, 1 % Hirnnervenlähmungen, ferner Hemiplegie, Krampfanfälle, Hydrozephalus, Einschränkungen des Intellekts und Lernschwierigkeiten) sowie bei etwa 3 % zu Schädigungen des Innenohrs mit resultierender Taubheit.^{3,4,14,19,20,22}

Seltener Manifestationen einer Meningokokken-Erkrankung sind die chronische Bakteriämie sowie eine, meist im Rahmen einer meningitischen oder septischen Erkrankung auftretende Arthritis, Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis, Pneumonie, Vaskulitis, Urethritis, Endophthalmitis, Hautgangrän oder ein akutes Nierenversagen.^{3-5,14,17}

Auch in Deutschland ist die Letalität der invasiven Meningokokken-Erkrankung trotz moderner Behandlungsmethoden noch immer sehr hoch. Die durch die gegenwärtig zirkulierenden Meningokokkenstämme der Serogruppe C verursachten Erkrankungen weisen eine Letalität von durchschnittlich 11 % auf, bedingt durch den gegenüber Erkrankungen durch die Serogruppe B (Letalität 8,0 %) höheren Anteil schwerer septischer Verlaufsformen.²⁶ Abbildung 1 zeigt die höhere Letalität durch Serogruppe-C- im Vergleich zu Serogruppe-B-Erkrankungen. Die im Erwachsenen- und Seniorenalter deutlich höhere Letalität bei Meningokokken-Erkrankungen muss im Kontext der sehr viel niedrigeren Morbidität in diesen Altersgruppen betrachtet werden.

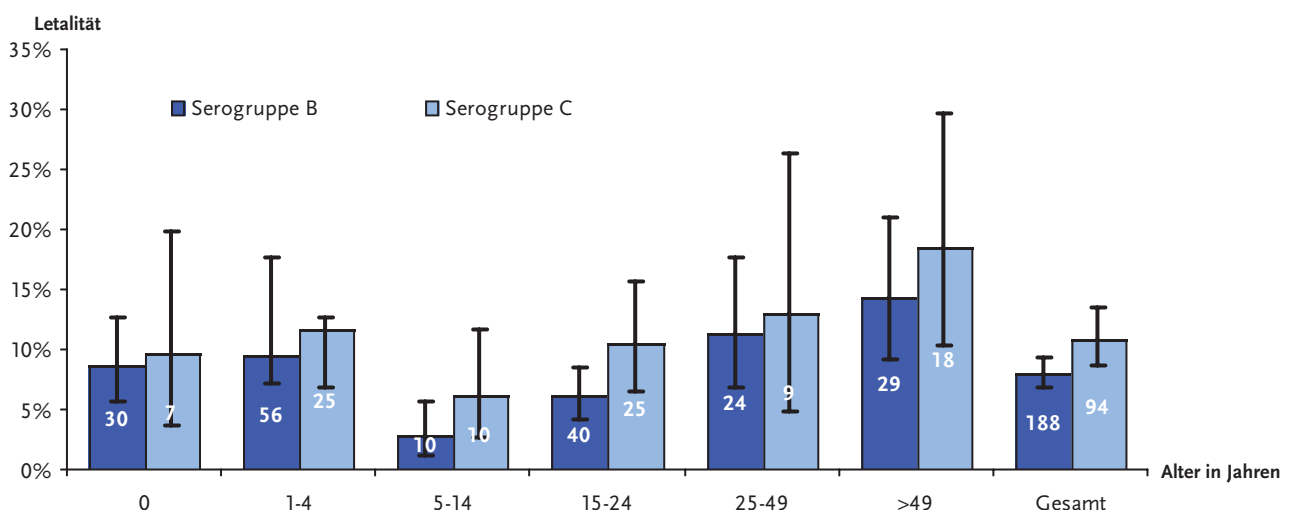


Abb. 1: Letalität invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Alters- und Serogruppen (B/C), IfSG-Daten, Deutschland 2001–2005

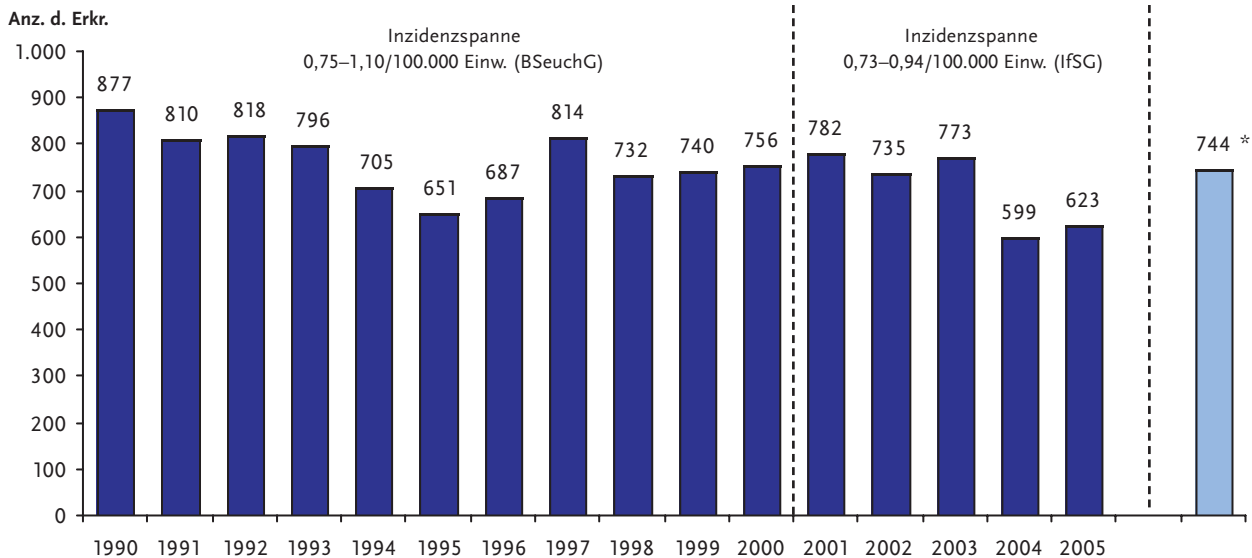


Abb. 2: Meningokokken-Erkrankungen, Deutschland 1990–2005; **Quelle:** BSeuchG-Daten (1990–2000), IfSG-Daten (ab 2001)
 * Durchschnittliche Anzahl der Erkrankungen in den Jahre 1990–2005

Therapie

Antibiotika gegen Meningokokken-Erkrankungen stehen seit Jahrzehnten zur Verfügung. Die Möglichkeit zur Auswahl wirksamer Antibiotika hat sich durch moderne Präparate erweitert. Antibiotika tragen zur Verminderung der Schwere insbesondere meningitischer Verlaufsformen und zur Verbesserung der Prognose der Erkrankungen wesentlich bei. Zwar werden Isolate mit einer verminderten Penicillin-Empfindlichkeit auch in Deutschland beobachtet (2005: 10% der am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken untersuchten Isolate); ein Behandlungsproblem ergibt sich daraus bisher jedoch nicht, da alternative Behandlungsmöglichkeiten für den Einzelfall (z. B. Cephalosporine der 3. Generation) zur Verfügung stehen. Von Bedeutung ist der Umstand, dass die septischen Verläufe der Erkrankung häufig foudroyant sind und trotz unverzüglicher intensivmedizinischer Behandlung tödlich verlaufen können. Einen bevölkerungsmedizinisch relevanten

Einfluss auf die Inzidenz der Erkrankungen haben Antibiotika nicht. Eine solche Wirkung ist nur von einer vorbeugenden Impfung zu erwarten. Antibiotika haben außerdem eine Bedeutung für die Durchführung der postexpositionellen Chemoprophylaxe (s.a. *Epid. Bull.* 30/06, S. 244).

Epidemiologie

Daten zu invasiven Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland liegen aus zwei Quellen vor:

- ▶ Einzelfallmeldungen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) (invasive Meningokokken-Erkrankungen) bzw. bis zum Jahr 2000 aus dem Bundesseuchengesetz (BSeuchG) (Meningokokken-Meningitis)
- ▶ Informationen über Labormeldungen aus dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Meningokokken (mit Materialeinsendungen verbundene Einzelfalldaten)

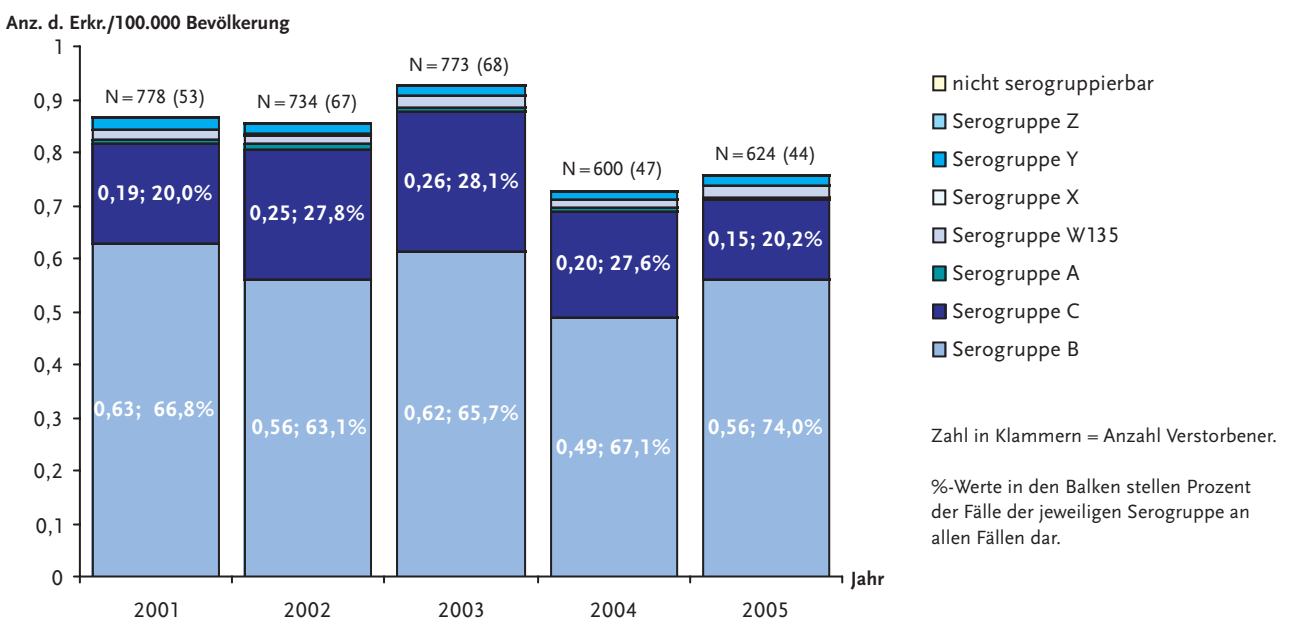


Abb. 3: Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppen (hochgerechnet), IfSG-Daten, Deutschland 2001–2005

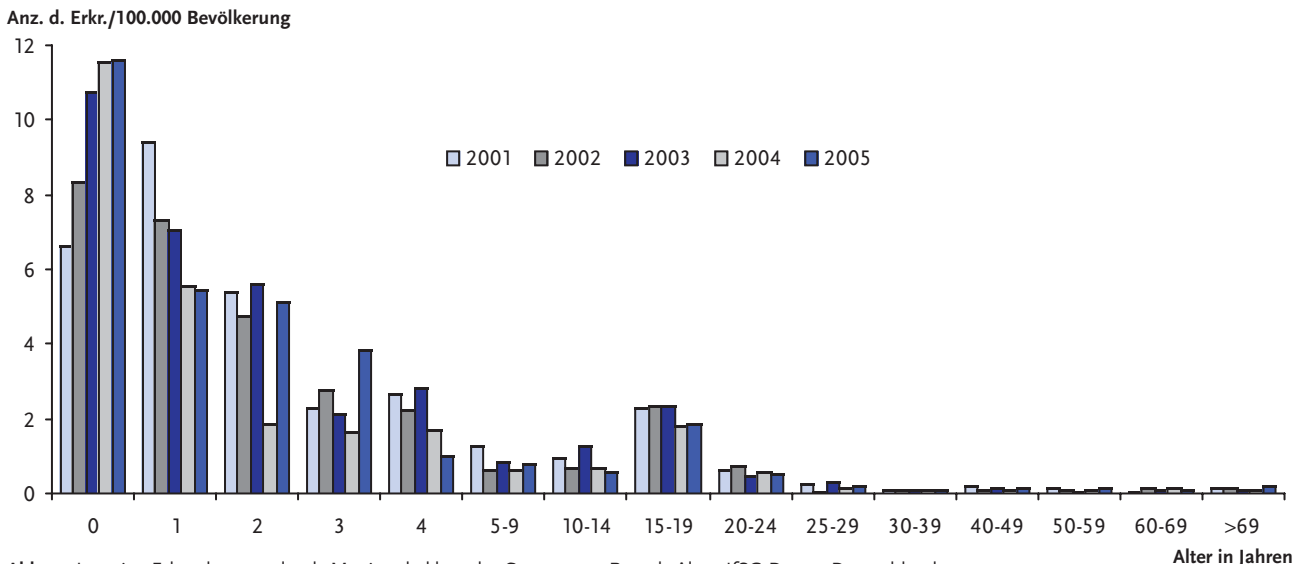


Abb. 4: Invasive Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B nach Alter, IfSG-Daten, Deutschland 2001–2005

Anzumerken ist zum einen, dass nach IfSG im Gegensatz zum BSeuchG nicht nur Meningitiden, sondern auch septische Verläufe gemeldet werden und zum anderen, dass nach Schätzungen aus Deutschland und anderen industriell entwickelten Staaten etwa 20% der Erkrankungen nicht zur Meldung gelangen (fehlende Meldung der behandelnden Ärzte, fehlende ätiologische Abklärung septischer oder meningitischer Krankheitsbilder). Fallmeldepflicht und Erfassung der Labordaten gestatten dennoch eine gute Bewertung der epidemiologischen, klinischen und mikrobiologischen Situation von Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland.

Im Durchschnitt der Jahre 1990 bis 2005 lag die gemeldete Inzidenz aller invasiven Meningokokken-Erkrankungen bei 0,9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (s. Abb. 2), die Inzidenz der Meningokokken-C-Erkrankungen bei 0,2 bis 0,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Mehr als 90% der Erkrankungen waren durch *N. meningitidis* der Serogruppen B und C bedingt; auf Meningokokken-B-Erkrankungen entfielen im Durchschnitt der Jahre 2001 bis 2005 67% der Erkrankungen, auf die prinzipiell

impfpräventablen Meningokokken-C-Erkrankungen durchschnittlich 25% (s. Abb. 3). 77% der in den Jahren 2001 bis 2005 gemeldeten Meningokokken-C-Erkrankungen traten bei Kindern und Jugendlichen unter 19 Jahren auf. Ähnlich wie bei Meningokokken-B-Erkrankungen (s. Abb. 4) ist die Inzidenz von Meningokokken-C-Erkrankungen (s. Abb. 5) am höchsten bei den sehr jungen Kindern (3 Erkr./100.000 Einw.) und zeigt einen zweiten, niedrigeren Gipfel bei den Jugendlichen im Alter von 15 bis 19 Jahren (1 Erkr./100.000 Einw.).

Fasst man die dargelegten Daten zusammen, so sind folgende Aussagen hinsichtlich der Bedeutung impfpräventabler Meningokokken-C-Erkrankungen zu machen:

- Seit dem Jahr 2001 werden an das RKI jährlich etwa 702 invasive Meningokokken-Erkrankungen gemäß IfSG übermittelt, davon entfallen etwa 176 auf Meningokokken-C-Erkrankungen; eine Untererfassung von etwa 20% berücksichtigend, kann eine jährliche Erkrankungszahl von etwa 211 Meningokokken-C-Erkrankungen (0,26 Erkr./100.000 Einw.) geschätzt werden.

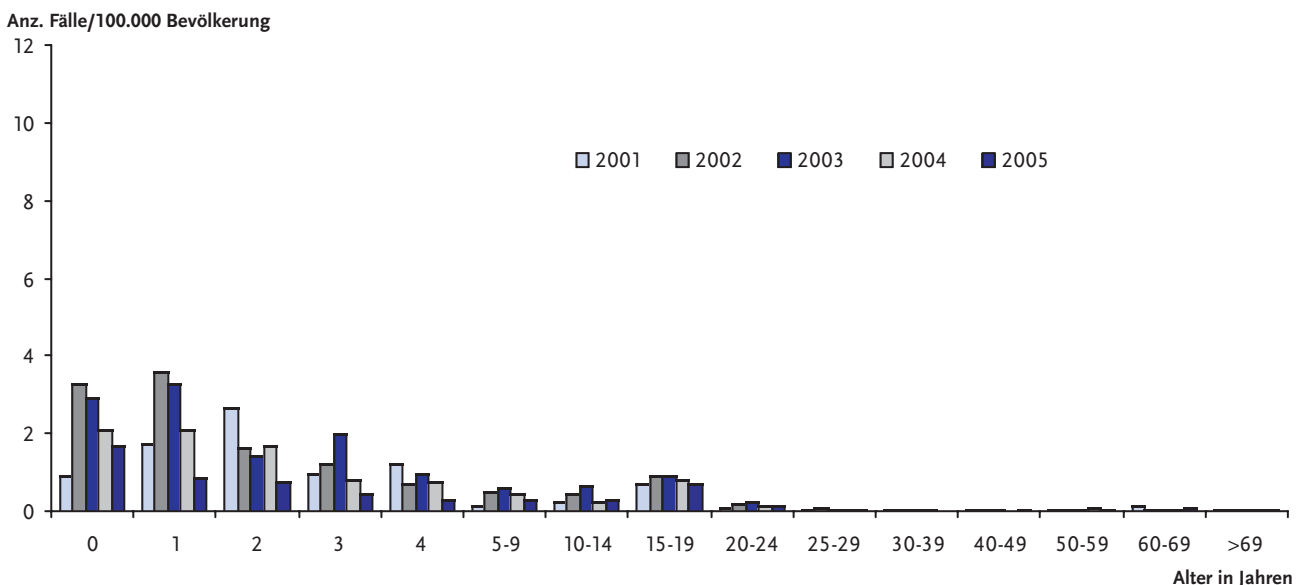


Abb. 5: Invasive Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe C nach Alter, IfSG-Daten, Deutschland 2001–2005

- ▶ Nahezu alle Fälle invasiver Erkrankungen werden hospitalisiert (schwere und lebensbedrohliche Krankheitsbilder, die überwiegend intensivmedizinische Behandlung erfordern), einzelne Patienten mit besonders fulminanten Verläufen versterben bereits vor der Krankenhausaufnahme.
- ▶ Die Letalität der Meningokokken-C-Erkrankungen liegt gegenwärtig bei 10 bis 12 %, das entspricht 21 bis 25 Todesfällen mit Meningokokken-C-Erkrankungen pro Jahr (s. Abb. 1).
- ▶ Folgeschäden invasiver Meningokokken-C-Erkrankungen (ZNS, Taubheit, Amputationsfolgen) sind in etwa genauso häufig wie Todesfälle (s. o.).

Bisherige Impfstrategien und ihre Auswirkungen

Deutschland

In Deutschland wurde 1988 erstmals die Impfung mit Polysaccharidimpfstoffen gegen Meningokokken für bestimmte Risikogruppen (Reisende, Beschäftigte in bestimmten Laboratorien) empfohlen. Mit der Zulassung von konjugierten Impfstoffen gegen Meningokokken der Serogruppe C im Jahr 2001 wurden die Impfindikationen erweitert. Dabei wurde berücksichtigt, dass konjugierte Impfstoffe gegenüber Polysaccharidimpfstoffen drei wesentliche Vorteile aufweisen: Die Immunität und Wirksamkeit ist auch bei sehr jungen Kindern vorhanden, die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses wird erreicht und das sogenannte *hyporesponsiveness*-Phänomen fehlt (bei Verwendung von Polysaccharidimpfstoff ungenügende Immunantwort bei Wiederimpfung).

Die bisherige STIKO-Empfehlung (zuletzt vom Juli 2005) sah die Anwendung von Impfstoffen gegen Meningokokken für bestimmte gesundheitlich Gefährdete, für Reisende in gefährdete Länder und Regionen, für Pilger sowie für Studenten und Austauschschüler in Länder mit entsprechender Impfempfehlung und für gefährdete Mitarbeiter von Laboratorien vor. Ferner können die zuständigen Gesundheitsbehörden bei Krankheitsausbrüchen Impfkampagnen empfehlen.

Der leichte Rückgang der gemeldeten Erkrankungszahlen in den letzten beiden Jahren ist am ehesten auf natürliche Schwankungen zurück zu führen. Die geringe Umsetzung der Impfempfehlung für Risikopersonen kann diesen Rückgang nicht erklären. Auch die durchgeführten Impfkampagnen im Landkreis Unna in Nordrhein-Westfalen und im Landkreis Oberallgäu in Bayern im Jahr 2004 können für einen entsprechenden Rückgang nicht verantwortlich sein.¹⁶ Die niedrigen Verkaufszahlen von Meningokokken-Impfstoffen (im Jahr 2005 laut Angaben der drei Herstellerfirmen insgesamt ca. 100.000 Impfdosen, in den Vorjahren niedriger) schließen einen wesentlichen Effekt der Impfung auf die Inzidenz der letzten Jahre aus.

Der Freistaat Sachsen hat seit 2003 die Meningokokken-C-Impfung (in Ergänzung zur Impfung der Risikopersonen) für alle Kinder und Jugendlichen vom vollendeten 2. Lebensmonat bis zum 18. Lebensjahr öffentlich empfohlen.

In zunehmendem Umfang wird die generelle Impfung dort von den Kassen finanziell getragen.

Erfahrungen aus anderen Ländern

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Zulassung konjugierter Meningokokken-Impfstoffe bisher zur Einführung genereller Impfprogramme in acht Mitgliedsländern der Europäischen Union sowie in Island, Australien, der Schweiz, den USA und einigen Provinzen Kanadas führte.

In den USA wird aufgrund der dortigen altersgruppen- und serogruppenspezifischen Epidemiologie eine Impfung von Jugendlichen mit einem konjugierten ACW135Y-Impfstoff empfohlen. Die Programme der anderen genannten Länder beginnen entweder nach dem vollendeten 2. Lebensmonat (z. B. Großbritannien, Irland, Island, Portugal, Spanien) oder im 2. Lebensjahr (z. B. Belgien, Holland, Schweiz). Die Impfungen wurden zu Beginn der Programme meist bis zum Jugendalter empfohlen, und nicht erfolgte Impfungen wurden für alle Altersgruppen nachgeholt.²⁹ Sowohl die Programme mit einem Beginn im 1. als auch Programme mit Beginn im 2. Lebensjahr führten binnen 1 bis 2 Jahren zu einem dramatischen Absinken der Meningokokken-C-Erkrankungen. Bemerkenswert ist der Umstand, dass Erkrankungen im Säuglingsalter auch durch Impfstrategien mit im 2. Lebensjahr beginnenden Programmen deutlich verringert werden konnten, insbesondere, wenn auch ältere Kinder zu Beginn des Programms geimpft wurden. Dies wird als Hinweis auf eine Herdenimmunität (Schutz der Ungeimpften unter dem Schirm der geimpften Population) gewertet.²⁹

Bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Impfung älter als ein Jahr waren, konnte noch mehr als 1 bis 3 Jahre nach Beginn der Impfkampagne in Großbritannien eine hohe Impfeffektivität festgestellt werden; ein Verlust der Impfeffektivität bereits nach einem Jahr wurde hingegen beobachtet, wenn ausschließlich im Säuglingsalter (mit 3 Dosen im Alter von 2,3,4 Monaten) geimpft worden war.³¹ Dies hat in England zu einer Anpassung der Impfstrategie mit Empfehlung einer weiteren Impfung im 2. Lebensjahr geführt.⁸

Untersucht wurden im Zusammenhang mit der Einführung von Impfprogrammen in anderen Ländern auch Fragen eines eventuellen Serogruppen-Replacements (Führt der Rückgang von Meningokokken der Serogruppe C eventuell zu einem Anstieg anderer Serogruppen von *N. meningitidis*, insbesondere von Meningokokken der Serogruppe B?), eines Kapselwechsels von ‚C‘ nach ‚B‘ (*capsule switching*), der Induktion einer Herdenimmunität und der Reduktion des Keimträgerturns. In keinem Land wurde bislang nach Einführung der Impfung ein signifikantes Serogruppen-Replacement beobachtet. Das *capsule switching* wurde bis auf eine Ausnahme bei einem Ausbruch in Spanien im Jahr 2002²³ ebenfalls nicht beobachtet. Ein Beleg für einen bedeutsamen Rückgang des Keimträgerturns bei Jugendlichen liegt aus England vor. Das Keimträgerturn bei 15- bis 17-jährigen Jugendlichen ging von 0,45 % auf 0,15 % im 1. Jahr nach Einführung der Impfung zurück.¹⁸ Eben-

falls aus England liegen Hinweise für die Induktion einer Herdenimmunität vor.^{25,29} So war die Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen 2 Jahre nach Einführung der Impfung auch bei nicht geimpften Kindern um 67% niedriger als vorher.

Impfstrategien für Deutschland

Zum Erreichen eines Impfschutzes im 1. Lebensjahr sind deutlich mehr Impfdosen als bei einer Impfung im 2. Lebensjahr notwendig. Ein vollständiger Impfschutz wird nach Gabe von 3 bzw. 2 Dosen im Säuglingsalter frühestens im Alter von 5 bis 6 Monaten erreicht. Die erneute Applikation einer Dosis im 2. Lebensjahr ist bei Impfschemata im Säuglingsalter zur Sicherung der Effektivität der Impfung notwendig. Damit könnten selbst bei optimaler, rechtzeitiger Durchimpfung in den ersten Lebensmonaten maximal nur die Hälfte der auftretenden Fälle im ersten Lebensjahr verhindert werden. Ab dem Alter von einem Jahr kann bereits mit einer Impfdosis eine ausreichende Immunität erreicht werden. Ungeschützte Personen werden bei einem hohen Durchimpfungsgrad wahrscheinlich durch eine Herdenimmunität in einem gewissen Ausmaß mit geschützt (z. B. Säuglinge in Krippen oder Kindertagesstätten). Die STIKO begründet die Einführung der Standardimpfung gegen Meningokokken C ab vollendeten 12 Lebensmonaten im 2. Lebensjahr mit einer Impfung wie folgt:

Das Erreichen des Impfzieles – Reduktion der individuellen Morbidität invasiver Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe C und deren Folgen, schwere Komplikationen, Behinderung und Tod sowie Reduktion von Hospitalisierung – erscheint durch eine Impfung der Altersgruppe im 2. Lebensjahr, in der zusammen mit den Säuglingen der höchste Inzidenzspitzen beobachtet wird, möglich. Wünschenswert wäre zusätzlich die gleichzeitige Einführung einer Standardimpfung bei Jugendlichen gewesen, da in dieser Altersgruppe die Inzidenz (zwar in geringerem Ausmaß) ebenfalls erhöht ist, besonders aber, da diese wegen ihres hohen Trägertums eine wichtige Rolle bei der Verbreitung spielen.

Welche Rolle eine solche Impfstrategie für das Erreichen einer Herdenimmunität und die Wirksamkeit auf Bevölkerungsniveau spielen könnte, zeigen Modellrechnungen basierend auf britischen Daten.³² Unabhängig von Fragen der Kostenübernahme durch die Krankenkassen und damit der Realisierung von Impfempfehlungen fehlen in Deutschland für die Impfung von Jugendlichen jedoch vorerst die logistischen Voraussetzungen (unzureichender Zugang zu Jugendlichen im Gesundheitssystem). Die epidemiologische Auswirkung einer Standardimpfung für alle Kinder im 2. Lebensjahr gilt es sorgfältig zu überwachen und ggf. die Empfehlung zur Impfung neueren epidemiologischen Entwicklungen anzupassen. Im Rahmen der Evaluationen der Impfstrategie wird die Notwendigkeit weiterer Impftermine gegen Meningokokken C im Impfkalender für Deutschland zu prüfen sein. Da die Impfung mit einem Konjugatimpfstoff erfolgt, ist von einer lang dauernden Immunität auszugehen. Studien aus England haben vor allem bei Kindern,

die im Alter von unter einem Jahr, aber auch zu einem geringeren Grad bei Kindern, die im Alter von 1 bis 2 Jahren geimpft wurden, eine Abnahme der Impfeffektivität beobachtet.³¹ Weitere Studien und Langzeitbeobachtungen aus den Ländern mit etablierten Impfprogrammen sind erforderlich, um die Notwendigkeit und ggf. den Zeitpunkt für Auffrischimpfungen zu bestimmen.^{12,33}

Die STIKO empfiehlt die Impfung möglichst zu Beginn des 2. Lebensjahres. Zur zeitgleichen Gabe anderer Impfstoffe sind die entsprechenden Hinweise in den Fachinformationen zu berücksichtigen. Zum Erreichen eines individuellen Schutzes wird von der STIKO das Nachholen nicht erfolgter Impfungen jenseits des 2. Lebensjahres entsprechend den allgemeinen Regeln der STIKO – frühzeitiges Schließen von Impflücken – empfohlen.

Erwartete Auswirkungen einer Standardimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe C im 2. Lebensjahr

Bei Einführung der Standardimpfung im 2. Lebensjahr und einem angenommenen Durchimpfungsgrad von ca. 80% sowie einer Impfstoffwirksamkeit von mindestens 90% würden 72% der binnen 3 Jahren bei den geimpften Jahrgängen zu erwartenden ca. 98 Fälle, also 71 Fälle, und knapp 8 Todesfälle verhindert werden können.

Von den in allen Altersgruppen in diesem Zeitraum insgesamt ca. 633 zu erwartenden Meningokokken-C-Erkrankungen und etwa 69 Todesfällen in den ersten 3 Jahren nach Einführung der Impfung würden demnach 11% (insgesamt 71 Erkrankungen bzw. knapp 8 Todesfälle) durch eine Impfung der Kinder im 2. Lebensjahr verhindert werden können. Diese Modellrechnungen berücksichtigen ausschließlich direkte Wirkungen. Betrachtet man einen Zeitraum von 20 Jahren, so werden ohne Impfung ca. 4.200 invasive Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppe C erwartet. Bei einer Impfung der 12 Monate alten Kinder unter den gleichen Annahmen würden 1.164 oder 28% dieser Fälle, darunter 127 Todesfälle, verhindert werden. Ein Rückgang der Folgeschäden ist in etwa gleichem Umfang wie bei den Todesfällen zu erwarten.

Diese Berechnungen sind konservativ und lassen eine wahrscheinliche Herdenimmunität vollständig außer Acht. Diese wird sich ohne das Nachholen der Impfung bei älteren Kindern in Deutschland jedoch voraussichtlich erst nach einigen Jahren etablieren.

Surveillance-System

Wie bereits ausgeführt, besteht in Deutschland ein gutes Surveillance-System für Meningokokken-Erkrankungen, welches eine etwa 80%ige Erfassung aller Erkrankungen gewährleistet. Die auch international sehr gut vernetzte Arbeit des NRZ Meningokokken an der Universität Würzburg garantiert die notwendige Überwachung eines allgemeinen Impfprogramms hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen durch eventuelle Replacement- oder *capsule switching*-Phänomene. Differenzierte Erfassungen zum Durchimpfungsgrad bei Schuleingang und im Jugendlichenalter, aber auch zu früheren Zeitpunkten wie bei Aufnahme in eine Kindertagesstätte und zum Impfstatus bei Erkrankten gehören

ebenfalls zur Routinesurveillance einer solchen Impfstrategie in Deutschland.

Sicherheit der Impfung

Nach Anwendung von etwa 50 Millionen Dosen von konjugiertem Meningokokken-Impfstoff der Serogruppe C sind bisher keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken bekannt geworden. Klinische Studien im Rahmen der Zulassungsverfahren und die Postmarketing-Überwachung ergaben beispielsweise in England und Wales in Häufigkeit und Ausprägung der DPT-, und HB-Impfung vergleichbare Lokal- und Allgemeinreaktionen.²⁷ Basierend auf der Surveillance der ersten 18 Millionen verabreichter Impfdosen in Großbritannien¹⁰ wurde 1 Fieberkrampf pro 60.000 Dosen sowie 1 anaphylaktoide Reaktion pro 500.000 Dosen berichtet. Es wurden keine Todesfälle in ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung berichtet. Im Jahr 2003 wurde erstmalig aus England² berichtet, dass bei gegen Meningokokken C geimpften Kindern mit nephrotischem Syndrom mehr Rückfälle bei geimpften als bei ungeimpften Kindern auftraten; die Kausalität dieser Beobachtung ist fraglich.

Synchrone Verabreichung konjugierter Meningokokken-C-Impfstoffe und anderer Impfstoffe

Studien in Spanien und Kanada weisen aus, dass der Meningokokken-C-Impfstoff mit guter Immunogenität und ohne wesentliche Reaktogenitätszunahme mit 5- und 6-fach-Impfstoffen^{15,30} sowie MMR-Impfstoffen (Fachinformationen der in Deutschland erhältlichen Meningokokken-C-Impfstoffe) zeitgleich verabreicht werden kann. Eine Studie mit gleichzeitiger Gabe eines in Entwicklung befindlichen 9-valenten Pneumokokken- mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff zeigte eine verminderte Immunogenität des Pneumokokken-Impfstoffs bei einigen Serotypen.⁷ Die Relevanz der beobachteten erniedrigten Antikörpertiter auf den Impfschutz ist unklar. Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf in Deutschland verwendete Impfstoffe kann daher nicht ohne weiteres vorgenommen werden. Größere Untersuchungen zur gleichzeitigen Gabe von Meningokokken-C-Konjugatimpfstoffen und dem verfügbaren 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff liegen noch nicht abschließend vor. Erfahrungen über die gleichzeitige Gabe mit Varizellen-Impfstoff liegen ebenfalls noch nicht vor, da in keinem anderen Land mit genereller Meningokokken-Impfung die Varizellen-Impfung allgemein empfohlen ist. Erfahrungen zur gleichzeitigen Gabe des konjugierten Meningokokken-C-Impfstoffs mit MMR- und monovalentem Varizellen- bzw. MMRV-Impfstoff fehlen.

Schlussfolgerung

Die STIKO befürwortet auf Grund der dargestellten Fakten die Einführung der Meningokokken-Impfung mit konjugiertem Meningokokken-C-Impfstoff in den Impfkalender als einmalige Impfung im 2. Lebensjahr. Die Impfung sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen. Die hohe Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung wurde in mehreren westeuropäischen Ländern nachgewiesen. Es handelt sich um eine Impfung, die schwere Erkrankungen, schwere

Krankheitsfolgen und tödliche Verläufe verhindert. Die Einführung der Impfung zu Beginn des 2. Lebensjahrs berücksichtigt die Altersgruppe mit der höchsten Krankheitslast und stellt wegen der Notwendigkeit von nur einer Impfung eine gut umzusetzende und kostengünstige Strategie dar.

Die Versorgung mit Impfstoff ist in Deutschland mit drei Anbietern gesichert. Eine Akzeptanz bei Eltern und Ärzten dürfte auf Grund der bekannten Schwere der Erkrankung und der Möglichkeit ihrer Verbreitung auf Kontaktpersonen gewährleistet sein.

Literatur

1. 6th meeting of the International Scientific Working Group on Meningococcal Vaccination, May 15–17, 2005, Valencia, Spain
2. Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS: Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 449–450
3. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In: Pickering LK, ed. Red Book. Elk Grove Village: Academy of Pediatrics, p. 30–436, 2003
4. American Public Health Association. Meningococcal Infection. In: Chin J, ed. Control of Communicable Diseases Manual. Washington, DC: American Public Health Association, p. 340, 2000
5. Bannister B: Clinical aspects of meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1988; 26: 161–163
6. Bart A, Dankert J, van der Ende A: Antigenic Variation of the Class I Outer Membrane Protein in Hyperendemic Neisseria meningitidis Strains in The Netherlands. *Infect Immun* 1999; 67: 3842–3846
7. Buttery JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, Diggle L, Morris R, Harnden A, Lockhart S, Pollard AJ, Cartwright K, Moxon ER: Immunogenicity and Safety of a Combination Pneumococcal-Meningococcal Vaccine in Infants: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*: 2005; 293: 1751–1758
8. Cameron C, Pebody R: Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. *Eurosurveillance* 2006; 11: Eo60302.4.
9. Campbell H, Ramsay M, Gungabissoon U, MILLER E, Andrews N, Mistry A, Mallard R, Gray S, Ward C, Kaczmarski EB: Impact of the meningococcal C conjugate vaccination programme in England. Summary surveillance report from the Health Protection Agency Communicable Disease Surveillance Centre Immunisation Division. 2004
10. Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on Meningococcal Group C Conjugate Vaccines. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on Meningococcal Group C Conjugate Vaccines. 2002. London, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. 26-1-2006
11. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van DA: Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 79–80
12. De Wals P, Trottier P, Pepin J: Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: A model-based evaluation. *S92* 24: 3500–3504, 2006
13. Dittmann S: Meningokokkenerkrankungen. Thieme Verlag Stuttgart 2003. S. 2–3; S. 32–38; S. 21–29
14. Granoff DM, Feavers IM, Norrow R: Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004
15. Halperin SA, McDonald J, Samson L, Danzig L, Santos G, Izu A, Smith B, MacDonald N: Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. *Clin Investig Medicine* 2002; 25: 243–251
16. Hautmann W, Harms I, Vogel U, Wildner M: Cluster von Meningokokkenerkrankungen im Allgäu – Interventionsstrategien. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 853–857
17. Kaczmarski EB, Cartwright KAV: Control of meningococcal disease: guidance for microbiologists. *CDR* 1995; 13R: 196–198
18. Maiden MC, Stuart JM: Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829–1831
19. National Advisory Committee on Immunization: Canadian immunization guide. Sixth edition ed. Canadian Medical Association, 2005

20. Noack R: Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitiden bei Kindern. *Kinder und Jugendmedizin* 2001; 1: 161–164
21. O'Hallahan J, Lennon D, Oster Ph, Lane R, Reid St, Mulholland K, Stewart J, Penney L, Percival T, Martin D: From secondary prevention to primary prevention: a unique strategy that gives hope to a country ravaged by meningococcal disease. *S92* 23: 2197–2201, 2005.
22. Peltola H: Meningococcal disease: Still with us. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 71–91
23. Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R: Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2002; 360: 953
24. Pollard AJ, Frasch C: Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *S92* 19: 1327–1346, 2001
25. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E: Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365–366
26. Robert Koch-Institut: Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland: Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Jahr 2004. *Epid Bull* 2005; 34: 307–313
27. Rueggeberg J, Heath PT: Safety and efficacy of meningococcal group C conjugate vaccines. Expert opinion on drug safety 2003; 2: 7–19
28. Schrotten H, Ehrhard I, Frosch M, Guggenbichler JP, Meyer TF, Noack R, Sonntag H-G, Spencker F-B: Meningokokkeninfektionen. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, ed. *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. München: Futuramed Verlag, p. 437–442, 2005
29. Snape MD, Pollard AJ: Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 21–30
30. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdaguer J, Van ED, Esporin C, Molina V, Muro M, Mares J, Enruba M, Moraga F, Garcia-Corbeira P, Dobbelaere K, Schuerman L: Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1109–1115
31. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME: Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365–367
32. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ: Dynamic Models of Meningococcal Carriage, Disease, and the Impact of Serogroup C Conjugate Vaccination. *Am J Epid* 2005; 162: 89–100
33. Vu DM, Kelly D, Heath PT, McCarthy ND, Pollard AJ, Granoff DM: Effectiveness Analyses May Underestimate Protection of Infants after Group C Meningococcal Immunization. *J Inf Dis* 2006; 194: 231–237
34. World Health Organization: Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. WHO/EMC/BAC/98.3. 1998

Überregionaler Ausbruch von Salmonella (S.) Hadar: Fall-Kontroll-Studie noch nicht abgeschlossen

Seit der 20. Meldeweche 2006 wurden an das RKI insgesamt 113 durch S. Hadar verursachte Gastroenteritiden und 5 asymptomatische Infektionen übermittelt (Stand: 1.8.2006). Weitere 12 Fälle ohne Labornachweis wurden in S.-Hadar-assoziierten Ausbrüchen übermittelt, und zusätzliche in den Referenzlaboren als S. Hadar typisierte Isolate gehören zu Erkrankungsfällen, die im Survnet als Salmonellen der Gruppe C übermittelt wurden. Damit bewegen sich die Fallzahlen auf einem deutlich höheren Niveau als in den Vergleichswochen der Vorjahre, in dem ca. 5 Erkrankungsfälle pro Woche gemeldet wurden. Aktuell werden pro Woche 10–15 Erkrankungsfälle übermittelt, so dass der Ausbruch noch nicht als beendet gelten kann.

Die Erkrankungen traten in 15 der 16 Bundesländer auf, die meisten in Nordrhein-Westfalen (n=25). Die Inzidenz ist am höchsten in Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen. Beide Geschlechter und alle Altersgruppen sind betroffen, vor allem ältere Erwachsene (46% der Erkrank-

ten sind 50 Jahre und älter). Zwei 59 und 75 Jahre alte Personen starben bisher an ihrer Erkrankung.

Seit Anfang Juli koordiniert das RKI eine überregionale Fall-Kontroll-Studie, um die Ursachen der Häufung zu ergründen. Dabei sollen 75 an S. Hadar erkrankte Personen (Fallpersonen) und 148 Kontrollpersonen standardisiert befragt werden. Bislang gingen knapp 90 ausgefüllte Fragebögen beim RKI ein. Der Beginn der Auswertung ist für Ende August vorgesehen.

Besonderer Dank gilt allen beteiligten Gesundheitsämtern und Landesstellen, deren bisherige und zukünftige Mitarbeit diese Studie möglich macht.

Ansprechpartner am RKI sind Herr Dr. Chris Williams (E-Mail: WilliamsC@rki.de) und Frau Dr. Christina Frank (E-Mail: FrankC@rki.de).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Diagnosemonat: Mai 2006 (Stand v. 1.8.2006)

Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter akuter Infektionen gem. § 7 (3) IfSG nach Bundesländern

(Hinweise zu dieser Statistik s. *Epid. Bull.* 41/01: 311–314)

Land	Syphilis		HIV-Infektionen			Malaria			Echinokokkose		Toxoplasm., konn.				
	Mai	Jan.–Mai	Mai	Jan.–Mai	Mai	Jan.–Mai	Mai	Jan.–Mai	Mai	Jan.–Mai	Mai	Jan.–Mai			
Baden-Württemberg	17	118	99	17	108	118	10	46	38	2	10	9	0	1	0
Bayern	28	134	134	29	132	141	11	42	55	4	22	9	0	0	0
Berlin	45	238	268	34	154	148	5	22	18	2	5	1	0	0	0
Brandenburg	3	15	21	1	13	15	2	6	6	0	1	1	0	0	0
Bremen	2	12	18	0	11	18	0	1	5	0	0	1	0	0	0
Hamburg	16	58	60	18	84	80	9	21	17	0	1	0	0	0	0
Hessen	24	123	125	20	90	87	3	19	13	0	2	4	0	0	1
Mecklenburg-Vorpommern	3	20	15	1	11	8	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Niedersachsen	13	61	65	15	67	39	7	18	8	0	3	1	0	1	1
Nordrhein-Westfalen	72	320	311	52	228	242	6	30	42	0	9	20	0	1	1
Rheinland-Pfalz	4	35	39	11	28	34	0	5	6	0	0	3	0	0	0
Saarland	0	12	12	3	9	10	0	1	2	0	1	1	0	0	0
Sachsen	7	50	77	4	20	30	3	12	8	0	0	2	0	0	0
Sachsen-Anhalt	4	22	24	1	8	8	0	1	1	0	2	0	0	0	0
Schleswig-Holstein	2	18	28	2	22	22	0	5	7	0	0	0	0	0	0
Thüringen	2	10	13	1	5	16	0	1	2	0	0	0	0	0	1
Deutschland	242	1.246	1.309	209	991	1.016	56	231	230	8	56	52	0	3	4

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 2.8.2006 (28. Woche 2006)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darm-pathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.
	2006		2005	2006		2005	2006		2005	2006		2005	2006		2005
Baden-Württemberg	122	2.323	2.978	2	61	62	3	168	137	188	2.266	2.328	2	57	66
Bayern	159	2.310	3.456	6	92	142	27	439	425	261	2.569	2.969	1	89	111
Berlin	31	878	1.489	0	8	20	0	44	94	47	689	776	1	27	55
Brandenburg	49	799	1.061	2	17	28	5	170	110	47	770	791	0	6	16
Bremen	9	149	307	0	2	3	0	22	17	5	86	128	0	2	0
Hamburg	41	710	979	0	12	12	0	14	16	18	323	392	0	15	17
Hessen	68	1.232	1.779	2	14	8	5	81	63	108	1.320	1.419	1	22	45
Mecklenburg-Vorpommern	57	707	885	0	3	6	13	194	164	42	548	523	0	4	1
Niedersachsen	112	1.836	2.583	4	70	66	3	129	109	90	1.729	1.983	0	12	23
Nordrhein-Westfalen	296	5.904	8.125	3	125	109	17	662	562	242	3.868	4.094	0	22	45
Rheinland-Pfalz	55	1.078	1.435	1	16	30	3	127	148	87	1.259	1.507	0	10	34
Saarland	28	411	485	0	4	7	1	24	21	41	299	306	0	1	1
Sachsen	125	1.877	2.503	2	35	28	22	455	378	83	1.448	1.756	1	27	59
Sachsen-Anhalt	34	657	883	0	16	18	17	261	327	54	877	939	1	7	19
Schleswig-Holstein	31	850	1.153	2	31	27	1	42	68	14	486	638	0	3	11
Thüringen	41	669	849	0	14	7	9	204	245	96	994	965	1	16	28
Deutschland	1.258	22.390	30.950	24	520	573	126	3.036	2.884	1.423	19.531	21.514	8	320	531

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B ⁺			Hepatitis C ⁺		
	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.
	2006		2005	2006		2005	2006		2005
Baden-Württemberg	3	43	46	3	66	81	19	715	614
Bayern	1	83	78	1	57	84	19	804	1.028
Berlin	4	68	51	1	36	46	17	503	528
Brandenburg	1	12	17	0	13	4	2	52	54
Bremen	0	8	9	0	1	6	0	12	20
Hamburg	0	12	16	3	26	10	1	38	32
Hessen	2	71	59	1	48	56	6	240	276
Mecklenburg-Vorpommern	0	11	5	0	7	13	2	52	49
Niedersachsen	0	42	52	1	52	57	18	330	416
Nordrhein-Westfalen	3	99	137	5	170	150	13	573	768
Rheinland-Pfalz	0	35	29	1	43	57	3	249	349
Saarland	1	6	5	0	8	8	1	26	27
Sachsen	0	12	17	2	23	18	6	134	160
Sachsen-Anhalt	1	8	12	1	13	43	3	122	116
Schleswig-Holstein	1	22	20	0	18	14	8	142	134
Thüringen	0	11	14	1	27	16	3	97	96
Deutschland	17	543	567	20	608	663	121	4.089	4.667

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen,

Stand v. 2.8.2006 (28. Woche 2006)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Darmkrankheiten														Land	
Yersiniose			Norovirus-Erkrankung			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose			
28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.		1.–28.
2006		2005	2006		2005	2006		2005	2006		2005	2006			2005
6	123	168	20	4.252	3.581	16	4.224	2.634	16	333	329	2	51	44	Baden-Württemberg
21	288	286	67	3.607	3.350	37	6.951	5.352	6	301	472	1	28	23	Bayern
1	70	91	5	2.014	3.351	5	1.943	2.082	3	155	186	3	37	23	Berlin
6	106	131	6	1.963	3.699	8	3.917	3.356	0	23	44	2	16	23	Brandenburg
0	9	17	1	265	450	2	299	225	0	14	33	1	11	11	Bremen
3	38	63	7	2.187	1.017	0	1.306	911	0	45	69	1	5	4	Hamburg
4	148	131	5	1.238	2.235	7	2.333	1.831	5	122	129	0	8	10	Hessen
2	92	93	20	1.493	3.007	16	3.611	3.178	2	75	113	6	69	55	Mecklenburg-Vorpommern
15	282	272	11	3.612	4.620	19	4.988	2.977	5	106	140	2	43	36	Niedersachsen
13	389	462	77	6.768	8.452	33	9.559	6.516	8	324	441	7	69	78	Nordrhein-Westfalen
4	146	184	17	1.512	3.164	3	2.988	2.103	1	110	97	0	7	7	Rheinland-Pfalz
8	50	62	5	88	726	8	587	462	0	19	22	0	1	1	Saarland
26	337	398	35	5.400	6.699	39	8.784	8.184	1	105	235	4	41	86	Sachsen
9	188	175	31	2.021	1.995	10	3.504	4.278	1	47	100	0	14	27	Sachsen-Anhalt
4	92	107	7	1.007	1.114	2	1.193	888	2	35	35	0	3	4	Schleswig-Holstein
11	260	285	30	3.137	3.069	23	4.259	3.154	0	37	60	1	13	10	Thüringen
133	2.618	2.925	344	40.564	50.529	228	60.446	48.131	50	1.851	2.505	30	416	442	Deutschland

Weitere Krankheiten										Land
Meningokokken-Erkr., invasiv			Masern			Tuberkulose				
28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.	28.	1.–28.	1.–28.		
2006		2005	2006		2005	2006		2005		
0	33	41	7	111	16	13	318	420	Baden-Württemberg	
1	63	62	0	64	289	12	416	572	Bayern	
1	14	16	0	50	31	6	189	180	Berlin	
1	13	14	0	9	7	0	49	93	Brandenburg	
0	3	4	0	1	1	1	46	36	Bremen	
0	4	7	0	12	6	12	111	102	Hamburg	
0	14	24	1	61	253	15	264	325	Hessen	
1	8	9	0	2	1	0	44	80	Mecklenburg-Vorpommern	
1	32	48	5	61	32	3	233	265	Niedersachsen	
0	108	104	11	1.650	22	27	783	813	Nordrhein-Westfalen	
0	11	14	3	47	16	4	107	160	Rheinland-Pfalz	
0	7	8	0	0	0	1	42	45	Saarland	
0	19	19	0	1	12	3	89	120	Sachsen	
0	15	11	0	4	2	2	79	97	Sachsen-Anhalt	
0	10	12	2	56	6	2	63	75	Schleswig-Holstein	
0	9	23	0	6	1	1	85	77	Thüringen	
5	363	416	29	2.135	695	102	2.918	3.460	Deutschland	

jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das Jahr werden detailliertere statistische Angaben herausgegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

Stand v. 2.8.2006 (28. Woche 2006)

Krankheit	28. Woche 2006	1.–28. Woche 2006	1.–28. Woche 2005	1.–52. Woche 2005
Adenovirus-Erkr. am Auge	13	304	92	138
Brucellose	0	19	14	31
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	30	44	88
Dengue-Fieber	1	81	62	144
FSME	36	155	137	432
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	3	29	43	79
Hantavirus-Erkrankung	1	22	285	448
Hepatitis D	1	12	10	15
Hepatitis E	0	26	30	54
Influenza	1	3.736	12.662	12.735
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	1	67	44	70
Legionellose	8	257	237	556
Leptospirose	2	20	18	58
Listeriose	8	239	213	510
Ornithose	0	18	28	33
Paratyphus	2	29	25	56
Q-Fieber	5	171	284	416
Trichinellose	0	19	0	0
Tularämie	0	0	0	15
Typhus abdominalis	1	40	44	80

* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

Neu erfasste Erkrankungsfälle von besonderer Bedeutung**Erreger anderer hämorrhagischer Fieber – Chikungunya:**

Niedersachsen, 31 Jahre, weiblich (Infektionsland Mauritius, 25. MW 2006; (47. Chikungunya-Fall 2006)

Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung**Zu einer importierten Lassa-Fiebererkrankung**

Am 21. Juli 2006 wurde bei einem aus Sierra Leone stammenden Patienten im Labor des Bernhard-Nocht-Instituts mittels RNA-PCR Nachweis zunächst im Liquor, später auch in Blut, Urin und Sputum eine Lassa-Virus-Infektion diagnostiziert. Der Patient war 10 Tage vorher aus Sierra Leone, wo die Erkrankung endemisch ist, mit dem Flugzeug über Belgien (Brüssel) nach Deutschland (Frankfurt) gekommen. Er wurde von Flughafen ins Universitätsklinikum Münster gebracht und zunächst wegen hohem Fieber und unklaren neurologischen Beschwerden behandelt worden. Die nachfolgende Verschlechterung des Allgemeinzustands und respiratorische Symptome erforderten eine Intubation und Beatmung. Nach Bekanntwerden der Diagnose wurde der bereits auf der Isolierstation behandelte Patient unverzüglich ins Behandlungszentrum (Sonderisolerstation) der Uniklinik in Frankfurt verlegt.

Seitens des RKI erfolgte die sofortige **Information der zuständigen Behörden** der Bundesländer, die Mitgliedsstaaten der EU wurden über das *European Early Warning and Response System* (EWRS) informiert.

Insgesamt hatten während der Flüge, auf den Flughäfen und in der Klinik in Münster mehr als 200 Personen **Kontakt zu dem Erkrankten**, die große Mehrheit dieser Personen konnte ermittelt und kontaktiert werden. Die Nachbeobachtungszeit von **Kontaktpersonen im Flugzeug** endet am 2. August 2006, die von **Kontaktpersonen im Krankenhaus** am 6. August. Bisher sind mit Stand vom 1. August sowohl international als auch in Deutschland keine Infektionen von Kontaktpersonen bekannt geworden. Zwei Kontaktpersonen hatten zwar zwischenzeitlich Fieber entwickelt, eine Infektion konnte aber labordiagnostisch ausgeschlossen werden. Mittlerweile sind beide Personen wieder fieberfrei.

In den vergangenen 36 Jahren wurden insgesamt 16 nach Europa und in die USA importierte Erkrankungen an Lassa-Fieber bekannt, die jedoch allesamt nicht zu weiteren Erkrankungen geführt haben.

Ansprechpartner am RKI ist Dr. Tim Eckmanns, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Surveillance (E-Mail: EckmannsT@rki.de).

Impressum**Herausgeber**

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin

Tel.: 030 18.754-0
Fax: 030 18.754-2628
E-Mail: EpiBull@rki.de

Redaktion

Dr. med. Ines Steffens, MPH (v. i. S. d. P.)
unter Mitarbeit von
Dr. sc. med. Wolfgang Kiehl und
Dr. med. Ulrich Marcus
Tel.: 030 18.754-2324 (Dr. med. I. Steffens)
E-Mail: SteffensI@rki.de;
KiehlW@rki.de; MarcusU@rki.de

Sylvia Fehrmann

Tel.: 030 18.754-2455
Fax: 030 18.754-2459
E-Mail: FehrmannS@rki.de

Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff
Bucher Weg 18, 16321 Lindenberg
Abo-Tel.: 030.948781-3

Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektions-epidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention.

Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird dabei vorausgesetzt.

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

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abruffunktion** (Polling) unter 030 18.754-2265 abgerufen werden. – Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung unter www.rki.de, Rubrik „Infektionsschutz“, dort im linken Fenster „Epidemiologisches Bulletin“.

Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A 14273