



Epidemiologisches Bulletin

2. November 2001/Nr. 44

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Influenza-Impfung bei medizinischem Personal

Ärzte der AGI gehen mit gutem Beispiel voran

Unter den Personengruppen, bei denen eine jährliche Schutzimpfung gegen Influenza besonders indiziert ist, soll das medizinische Personal noch einmal besonders hervorgehoben werden. Die aus den Ergebnissen klinisch-epidemiologischer Studien abgeleitete, von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI bekräftigte Impfpflicht für medizinisches und Pflegepersonal hat zwei Gründe: Zum einen ist das Risiko, selbst zu erkranken, beträchtlich erhöht, zum anderen werden zu betreuende Patienten durch infizierte oder erkrankte Ärzte, Schwestern oder Pflegekräfte gefährdet.

Nicht immunisierte Ärzte und Pflegekräfte können inapparent mit dem Influenzavirus infiziert sein bzw. in der Inkubationszeit ohne ihr Wissen zu Überträgern werden. Elder et al. fanden auch heraus, dass sich bis zu 59 % der Beschäftigten im Gesundheitswesen, bei denen eine Influenza-Erkrankung serologisch bestätigt wurde, ihrer Influenza-Erkrankung gar nicht bewusst waren.¹ Darüber hinaus gehört gerade medizinisches Personal zu den Berufsgruppen, die trotz Erkältung oder Grippe weiter pflichtbewusst zur Arbeit erscheinen. Leider stellt aber genau dieses Verhalten die Hauptgefährdung für die Klientel von Krankenhäusern und Altenheimen dar. In einer britischen Studie wurde nachgewiesen, dass die Influenza-Impfung von medizinischem Personal der entscheidende Faktor war, um die Mortalität in Altenheimen während der Wintermonate zu senken.² Bei der gegenwärtigen demographischen Entwicklung nimmt der Anteil der Patienten in Krankenhäusern, die zu einer der Influenza-Risikogruppen gehören, erheblich zu. Sowohl für über 60-Jährige als auch für chronisch Kranke sind nosokomiale Influenza-Infektionen eine besondere Gefahr.

In den vergangenen Jahren hat sich zwar die Einstellung gegenüber der Influenza-Impfung deutlich im Sinne einer stärkeren Inanspruchnahme verändert, doch war die Beteiligung gerade im Gesundheitswesen – sicher aus verschiedenen Gründen – immer noch unbefriedigend gering (siehe z. B. die Ergebnisse einer bundesweiten repräsentativen Umfrage des Robert Koch-Instituts im November 1999, *Epid. Bull.* 50/99: 377–380).

Hier sind Ergebnisse einer aktuellen Umfrage unter den Ärzten interessant, die in der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) mitarbeiten und wöchentlich Daten für die Abschätzung der Influenza-Situation erheben. Im Rahmen der Neugestaltung der AGI (s. a. *Epid. Bull.* 36/01: 274–275) war die »alte« AGI evaluiert worden. Bestandteil dieser durch das RKI geführten Untersuchung waren auch Fragen nach Influenza-Impfungen bei Patienten, die über 60 Jahre alt bzw. chronisch erkrankt sind sowie bei Praxismitarbeitern in der letzten Saison. Von 519 an AGI-Ärzte versandten Fragebögen wurden 434 (84 %) wieder zurückgeschickt (80 % Allgemeinmediziner, 20 % Pädiater). Die Ärzte gaben an, dass in der Klientel ihrer Praxis 65 % der über 60-Jährigen und 70 % der chronisch Kranken geimpft worden waren. Beim medizinischen Personal wird die vorbildliche Einstellung der AGI-Ärzte besonders deutlich: Von 2.009 beteiligten Ärzten bzw. ihren Mitarbeitern waren in der letzten Saison 1.342 (67 %) gegen Influenza geimpft. Dies ist deutlich und erfreulich höher als der sonst bei medizinischem Personal festgestellte Anteil (nur selten über 10 %). Interessierten und informierten Ärzten gelingt es offensichtlich recht gut, die in dieser Frage national und international gegebenen Empfehlungen umzusetzen und das medizinische Personal und die anvertrauten Patienten durch Impfung zu schützen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass es auch in dieser Saison notwendig ist, noch einmal mit Nachdruck auf die Bedeutung der Influenza-Impfung für medizinisches Personal hinzuweisen.

Diese Woche

44/2001

Influenza:

- ▶ Schutzimpfung für medizinisches Personal von besonderer Bedeutung
- ▶ Surveillance saisonal verstärkt – aktuelle Situation

Gelbfieber:

Schutzimpfung – STIKO zu vereinzelt Komplikationen



Für Krankenhäuser und Altenheime wäre eine konzertierte Aktion, die z. B. von der Einrichtungsleitung, Pflegedienstleitung, dem Hygienebeauftragten, dem Sicherheitsbeauftragten, dem Betriebsrat und Personalrat getragen wird, für die Erzielung einer höheren Impfquote unter den Beschäftigten erfolgversprechend. Für die praktische Umsetzung geeignet wären z. B. die Einrichtung von speziellen Impftagen für das Personal oder ein aktiv aufsuchendes Impfen seitens des Betriebsarztes/der Betriebsärztin, z. B. mittels eines mobilen Impfteams.

1. Elder AG, O'Donnell B, McCrudden EAB et al.: Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993–4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *British Medical Journal* 1996; 313 (7067): 1241–1242
2. Potter J, Stott DJ, Roberts MA et al.: Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Inf Dis* 1997; 175 (1): 1–6

Akute respiratorische Erkrankungen (ARE) /Influenza – aktuelle Situation

Die **Surveillance der ARE und der Influenza** wurde saisonal verstärkt. Zum System der Surveillance der Influenza in Deutschland wird auf die Übersicht in der Ausgabe 36/01 des *Epid. Bull.* (S. 274–275) verwiesen. Unter Federführung des RKI (Zentrum für Infektionsepidemiologie) werden die erhobenen Daten wöchentlich von der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) analysiert und publiziert. Wichtige Komponenten des nationalen Überwachungssystems sind

- ▶ das vom Deutschen Grünen Kreuz (DGK) geleitete Netzwerk von Sentinelärzten, die Daten zu neu aufgetretenen ARE erheben,
- ▶ das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Influenza (mit seinen Arbeitsgruppen am Robert Koch-Institut, Berlin, und am Niedersächsischen Landesgesundheitsamt, Hannover),
- ▶ die Meldungen auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG).

Situation: Gegenwärtig ist nach den Beobachtungen in den Meldepraxen der AGI die Aktivität der ARE in allen Regionen Deutschlands auf einem für die Jahreszeit normalen, niedrigen Niveau (die Beteiligung der Melde-

praxen ist noch recht niedrig). Zwar wurden bis zur 42. Kalenderwoche einige Influenza-Nachweise gemäß IfSG übermittelt, allerdings gelang es bundesweit noch nicht, einen Fall durch molekulare Methoden (PCR) oder Viruskultur zu bestätigen. Auch in den Nachbarländern gibt es keine Anzeichen einer ungewöhnlichen Influenza-Aktivität.

Hinweis: Bis Ende Dezember besteht für Ärzte, die über einen Schnelltest o. a. Antigennachweis bei einem Patienten Influenza diagnostiziert haben, die Möglichkeit, zur Bestätigung einen Rachenabstrich an das NRZ zu schicken (Beratung zur Einsendung: Tel.: 030.45472456 – Berlin, Tel.: 0511.4505201 – Hannover). Diese Labordiagnostik ist kostenfrei.

Ausführlichere Berichte der AGI werden ab sofort wöchentlich im Internet bereitgestellt (<http://www.rki.de/INFEKT/INFEKT.HTM> – »Influenza, Arbeitsgemeinschaft Influenza«, dann »Aktueller Wochenbericht« anklicken oder direkt zu <http://www.dgk.de/agi/aktuell/aktuell.htm>). Im Falle einer deutlichen Erhöhung der Morbidität wird – wie in den Vorjahren – aktuell im *Epidemiologischen Bulletin* berichtet.

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI:

Zu Nebenwirkungen und vereinzelt Komplikationen nach Gelbfieber-Impfung

Kürzliche Veröffentlichungen zu bisher unbekanntenen Komplikationen der Gelbfieber-Impfung haben speziell in Gelbfieber-Impfstellen zu Fragen geführt, deren Beantwortung Anliegen der nachfolgenden Mitteilung der STIKO ist.

Während Gelbfieber-Impfstoffe auf der Grundlage des alten Dakar-Impfstammes als sehr reaktogen und insbesondere enzephalitogen galten, hat die Einführung von Gelbfieber-Impfstoffen auf der Basis des Impfstammes 17D ab 1936 die Wirksamkeit und Sicherheit der Immunprophylaxe dieser schweren Infektionskrankheit entscheidend verbessert und zu der Auffassung geführt, dass Gelbfieber-Impfstoff einer der wirksamsten und sichersten Impfstoffe ist.

Die international am häufigsten verwendeten, vom originalen 17D-Gelbfieber-Impfstamm abgeleiteten Impfstämme sind der attenuierte Lebendimpfstamm 17DD und 17D-204. In Deutschland sind zwei Gelbfieber-Impfstoffe zugelassen: ein Gelbfieber-Impfstoff des Robert Koch-Instituts und Stamaril, hergestellt von Aventis Pasteur MSD. Beide Impfstoffe enthalten das in Hühnerembryonen vermehrte Gelbfieber-Impfvirus 17D-204.

Das Schrifttum zu **Nebenwirkungen und Komplikationen von 17D-Impfstoffen** wies bisher folgendes aus:

- ▶ 10 klinische Erprobungen, durchgeführt zwischen 1953 und 1994, ließen bei 10–30 % der Geimpften **leichte Lokal- und Allgemeinreaktionen** binnen 1–7 Tagen nach der Impfung erkennen.^{1,2}
- ▶ Gelbfieber-Impfstoffe enthalten Hühnereiweiß und können in Einzelfällen **allergische Sofortreaktionen** einschließlich Anaphylaxie (auch tödliche Einzelfälle) hervorrufen. Auch im Impfstoff als Stabilisator enthaltene Substanzen (Gelatine) können eine Rolle als auslösendes Agens spielen. Die Inzidenz allergischer Reaktionen wird in der Literatur mit 5–20/1 Mio. Impfungen angegeben.¹

- ▶ Im Zeitraum von 40 Jahren wurden 21 **Enzephalitiden** nach Gelbfieber-Impfung berichtet: 12 bei Säuglingen unter 4 Monaten, 4 bei Säuglingen im Alter von 4–7 Monaten und eine Enzephalitis bei einem 13-Jährigen; der einzige Todesfall betraf ein 3-jähriges Kind.² Bei Erwachsenen wurde 1993 über 2 Enzephalitiden und eine Meningoenzephalitis im möglichen Zusammenhang mit der Gelbfieber-Impfung berichtet.^{3,4}

In diesem Jahr (2001) wurden bisher nicht berichtete Komplikationen der Gelbfieber-Impfung veröffentlicht:

Aus **Brasilien**⁵ kommt ein Bericht über die Erkrankung eines 5-jährigen Mädchens, welches 3 Tage nach Gabe (Okt. 1999) von Gelbfieber-(Impfvirus 17DD)- und MMR-Impfstoff erkrankte, sowie einer 22-jährigen Frau, die 4 Tage nach der Gelbfieber-Impfung (Febr. 2000; Impfvirus 17DD) erste Krankheitssymptome verzeichnete. Nach anfänglich unspezifischem fieberhaftem Verlauf schloss sich unmittelbar ein schweres Krankheitsbild mit Gelbsucht, Hypotonie, Schocksymptomen und Nierenversagen an. Die Verläufe ähnelten weitgehend einer natürlich erworbenen Gelbfieber-Erkrankung. Trotz Intensivtherapie verstarben beide am 5. bzw. 6. Tag nach Auftreten der ersten Symptome. Bei beiden Erkrankten konnte das Gelbfieber-Virus aus Blut und verschiedenen Organen isoliert werden; die Sequenzanalyse wies die Isolate als identisch mit dem 17D-Stamm aus. Die Vorgeschichte beider Patienten wies keine Besonderheiten auf. Die Autoren des Berichts halten den kausalen Zusammenhang mit der Gelbfieber-Impfung für gesichert, zumal es auch keinerlei Hinweise auf Gelbfieber in den Wohnorten der Patienten gab und keine Reisen in Gelbfieber-Infektionsgebiete unternommen worden waren.⁵

Aus **Australien**⁶ wird der tödliche Verlauf der Erkrankung eines 56-jährigen Mannes berichtet, der 2 Tage nach Gelbfieber-Impfung (Impfvirus 17D-204) und Impfung gegen Meningokokken-Erkrankung erste unspezifische Symptome verzeichnete und am 10. Tag nach Krankheitsbeginn trotz Intensivtherapie unter dem Zeichen multiplen Organversagens verstarb. Der Obduktionsbericht ging von einer Gelbfieber-Infektion als Ursache aus. Ein Gelbfieber-Virus wurde aus Patientenproben isoliert, Sequenzanalysen ergaben Übereinstimmung mit dem Impfstamm 17D-204 und Differenzen zum Wildvirus. Bei 20 am gleichen Tag mit dem gleichen Impfstoff Geimpften traten keine Nebenwirkungen auf. Die Vorgeschichte des Patienten war unauffällig, es gab keine Hinweise auf eine bestehende Immundefizienz, es bestand keinerlei Exposition zu Gelbfieber-Infektionsgebieten. Die Autoren des Berichts gehen von einer Kausalität der Gelbfieber-Impfung für Erkrankung und Tod aus.

Aus den **USA** liegen 4 Berichte über schweres multiples Organversagen nach Gelbfieber-Impfung (Impfstamm 17D-204) vor.⁷ Drei Patienten (67, 76 und 79 Jahre) waren 1998 und ein Patient (63 Jahre) war 1996 geimpft worden. Die ersten Symptome im Sinne einer unspezifischen fieberhaften Erkrankung traten am 2., 3., 4. und 5. Tag nach der Impfung auf mit schnellem Übergang zu einem schweren, mehrere Organsysteme (Funktionsstörungen von Leber, Nieren, Lungen, ZNS) einbeziehenden Verlauf. Ein Patient überlebte, 3 Patienten verstarben (3, 19 und 24 Tage nach Auftreten der ersten Symptome). Von 2 Patienten konnte das Gelbfieber-Virus isoliert werden, in einem Fall ergab die Sequenzanalyse Übereinstimmung mit dem Impfstamm 17D-204, im anderen Fall wich das Isolat vom Referenzstamm 17D-204 ab; überraschenderweise zeigte das aus dem Impfstoff kultivierte Virus die gleiche Abweichung vom Referenzstamm. Die Autoren stellten Ähnlichkeiten der Erkrankungen mit natürlichem Gelbfieber fest, wiesen aber auch auf Unterschiede hin: keine Bradykardie, keine Hämorrhagien, Eiweiß im Urin und Aminotransferase nur gering erhöht, fehlende Leukopenie und Neutropenie. Ein Patient hatte vor der Gelbfieber-Impfung noch oralen Typhus-Impfstoff erhalten, ein zweiter Patient gleichzeitig mit der Gelbfieber-Impfung noch Impfstoffe gegen Meningokokken-Erkrankungen und Poliomyelitis (oral) und wurde nach der Gelbfieber-Impfung auch gegen Hepatitis A geimpft. Die Geimpften wiesen eine Reihe von Vorschädigungen auf (leichte Nieren-Insuffizienz, degenerative Gelenkerkrankung, Rheuma, Hypothyreose, Hochdruck, ulzerative Colitis, Thymektomie wegen maligner Erkrankung des Thymus).

Eine Arbeitsgruppe des **Advisory Committee for Immunization Practices** (ACIP) analysierte die beschriebenen 7 Erkrankungen und hielt den kausalen Zusammenhang der in Brasilien und Australien berichteten Erkrankungen mit der Gelbfieber-Impfung auf Grund der histopathologischen und virologischen Untersuchungen für gegeben, dies wurde ebenfalls für 2 der 4 in den USA beobachteten Erkrankungen angenommen. Bei den weiteren 2 Fällen lagen keine Materialien zur histopathologischen Untersuchung vor, ein kausaler Zusammenhang wird dennoch auch bei diesen für möglich gehalten. Die Arbeitsgruppe weist

darauf hin, dass bei 2 der 5 in den USA und Australien geimpften Personen keine Indikation für die Gelbfieber-Impfung vorlag, da Reisen in nicht Gelbfieber-endemische Länder geplant waren.⁸ Die **WHO**⁹ hält eine verstärkte Aufmerksamkeit für mögliche Folgen der Impfung für notwendig. Sie weist aber auch auf das hohe Risiko des natürlichen Gelbfiebers hin, welches beim Aufenthalt eines Ungeimpften im Gelbfieber-Gebiet weit höher als das Risiko der Impfung zu veranschlagen ist. In jedem Falle ist die Indikation für eine Gelbfieber-Impfung streng zu stellen.

Schlussfolgerungen:

1. Die erst jüngst veröffentlichten Berichte über schwere und sogar tödliche Komplikationen der Gelbfieber-Impfung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit kausal bedingt sind, zwingen zu verstärkter Aufmerksamkeit hinsichtlich der Sicherheit der Gelbfieber-Impfung.
2. Festzustellen ist ebenfalls, dass dem Risiko einer natürlichen Gelbfieber-Erkrankung beim Aufenthalt in einem Gelbfieber-Infektionsgebiet nur durch die Impfung sicher vorgebeugt werden kann und dass das Risiko eines Ungeimpften durch eine natürliche Erkrankung ungleich größer als das Risiko der Impfung ist.
3. Die Indikation zur Gelbfieber-Impfung ist unter Berücksichtigung der Notwendigkeit der Impfung und des individuellen Risikos streng zu stellen.
4. Vor der Gelbfieber-Impfung von Personen mit einer Vorgeschichte allergischer Reaktionen (Urtikaria, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Atemnot-/Erstickungsanfälle) nach oraler Aufnahme von Hühner-eiweiß oder allergischer Reaktionen nach früheren Gelbfieber-Impfungen ist eine Intrakutantestung durchzuführen.
5. Asymptomatisch HIV-Infizierte können bei strenger Indikationsstellung gegen Gelbfieber geimpft werden, die Immunantwort kann reduziert sein. Die Impfung symptomatischer HIV-Infizierter ist kontraindiziert.
6. Die Schwangerschaft ist eine Kontraindikation gegen alle Lebendimpfstoffe. Ein Ausnahmefall kann vorliegen, wenn das unmittelbare Expositionsrisiko gegenüber Gelbfieber sehr hoch erscheint und damit auch die ungleich größere Gefährdung durch die natürliche Erkrankung; ein solcher Ausnahmefall ist bei Reisenden aus Deutschland erfahrungsgemäß kaum zu erwarten.
7. Die Gelbfieber-Impfung kann gleichzeitig (simultan) mit anderen Impfungen durchgeführt werden. Bei nicht simultaner Verabreichung sollte zu anderen Lebendimpfstoffen ein Abstand von 4 Wochen eingehalten werden.

Ansprechpartner zu diesem Beitrag ist in der STIKO Herr Prof. Dr. S. Dittmann, Hatzenporter Weg 19, 12681 Berlin; Tel.: 030. 54 70 35 39, Fax: 030. 54 70 35 38, E-Mail: sd.internat.immun.consult@t-online.de.

1. Adverse events following yellow fever vaccine. In: Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. WHO, Geneva 2000 (WHO/V&B/00.36)
2. Dittmann S: Vaccines. In: Meyler's Side Effect of Drugs (eds. Dukes MNG, Aronson JK). 14th ed., Elsevier Amsterdam 2000; pp 1097-1098
3. Merlo C, Steffen R, Landis T, Tsai T: Possible association of encephalitis and 17D yellow fever vaccination in a 29-year-old traveller. *Vaccine* 1993; 11: 691
4. Drouet A, Chagnon A, Valance J et al.: Meningoencephalitis after immunization with 17D yellow fever virus. *Rev Med Interne* 1993; 14: 257-259
5. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R et al.: Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91-97
6. Chan RC, Penney DJ, Little D et al.: Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358: 121-122
7. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al.: Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001; 358: 98-104
8. Fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17-derived yellow fever vaccination, 1996-2001. *Morb Mortal Weekly Rep* 2001; 50: 643-645
9. Adverse events following yellow fever vaccination. *Weekly Epid Rec* 2001; 76: 217-218