



# Epidemiologisches Bulletin

9. September 2013 Nr. 36/37

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI)

Die Ständige Impfkommission hat nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und betroffener Fachkreise Änderungen der Impfempfehlungen gegen Influenza und Hepatitis B beschlossen (s. *Epid. Bull.* 34/2013). In dieser Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* folgen die wissenschaftlichen Begründungen zu diesen Empfehlungänderungen.

## Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza

### Aktualisierte Empfehlung

Die bestehende Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Influenza-Impfung wurde in 2 Punkten geändert:

1. Hinsichtlich der zu verwendenden Impfstoffe wurde die bisherige Empfehlung („Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller von der Weltgesundheitsorganisation [WHO] empfohlener Antigenkombination“) durch folgenden Satz ergänzt: „Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte LAIV bevorzugt angewendet werden.“
2. In der Indikationskategorie B/I wurde bei der Indikation „Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können“ das bisher vor dem Wort „Risikopersonen“ stehende Wort „ungeimpfte“ gestrichen.

### Begründung

#### 1. Einfügung einer spezifischen Empfehlung zum Influenza-Lebendimpfstoff

##### Hintergrund

Bislang empfahl die STIKO zur Impfung gegen Influenza einen „Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination“ ohne Differenzierung nach Impfstofftypen. Seit September 2012 ist in Deutschland neben den trivalenten Influenza-Totimpfstoffen (*trivalent inactivated influenza vaccines*, TIV) erstmalig auch ein trivalenter attenuierter Influenza-Lebendimpfstoff (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV) unter dem Präparatenamen Fluenz<sup>®</sup> erhältlich. In den USA ist der gleiche Impfstoff unter dem Namen FluMist<sup>™</sup> bereits seit 2003 zugelassen. Die europäische Zulassung gilt für Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren. Gegenüber den Totimpfstoffen, die injiziert werden müssen, bietet LAIV den Vorteil der nasalen Applikation, was dazu beitragen könnte, die Akzeptanz der jährlich zu wiederholenden Influenza-Impfung bei Kindern und Eltern zu steigern.

Diese Woche 36/37 2013

### Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

- ▶ Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza
- ▶ Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis B

### Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen Juni 2013
- ▶ Aktuelle Statistik 33. Woche 2013

### ARE/Influenza

Zur Situation in der 31. bis 35. Woche 2013



Zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV liegen Daten aus randomisierten Placebo-kontrollierten Studien und aus randomisierten Vergleichsstudien mit inaktivierten Influenza-Impfstoffen vor. In 6 Placebo-kontrollierten Studien wurde die Schutzwirkung von trivalentem LAIV gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankungen bei Kindern im Alter von 6–71 Monaten untersucht. Die gepoolte Analyse dieser Daten zeigte eine Effektivität von LAIV gegen eine Influenza-Erkrankung, verursacht durch ein dem Impfstoff antigenisch ähnliches Virus, von 77 % (95% KI: 72–80 %).<sup>1</sup> In 3 weiteren randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von LAIV direkt mit der von nichtadjuvantiertem TIV bei Kindern und Jugendlichen verglichen (sog. „head-to-head“-Studien).

Die STIKO hat untersucht, ob auf Basis der verfügbaren Evidenz eine Impfstofftyp-spezifische Empfehlung für LAIV für Kinder und Jugendliche in den empfohlenen Indikationsgruppen gerechtfertigt erscheint. Da epidemiologische und virologische Merkmale der Influenza großen zeitlichen und geografischen Schwankungen unterliegen, haben Effektivitätsstudien von LAIV vs. Placebo bzw. TIV vs. Placebo, die in unterschiedlichen Populationen, in verschiedenen Saisons und mit variablen Studiendesigns durchgeführt wurden, für die vergleichende Bewertung von LAIV vs. TIV eine eingeschränkte Aussagekraft. Zur Beurteilung der relativen Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV hat die STIKO daher nur die direkten Vergleichsstudien zwischen LAIV und TIV detailliert analysiert und nach der GRADE-Methodik (s. [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)) bewertet. Da es sich nicht um die Entwicklung einer neuen Impfeempfehlung, sondern um die Präzisierung der bestehenden Empfehlung zur Influenza-Indikationsimpfung handelt, wurden nur die hierfür relevanten Punkte des Fragenkatalogs der Standardvorgehensweise der STIKO<sup>2</sup> bearbeitet; dies sind folgende Fragenkomplexe: III. Impfstoff, V. Implementierung und VI. abschließende Bewertung.

Die Empfehlung, im Kindes- und Jugendalter nur diejenigen gegen Influenza zu impfen, die infolge eines Grundleidens eine erhöhte gesundheitliche Gefährdung durch eine Influenza-Infektion aufweisen, bleibt weiterhin bestehen. Impfziel ist der Schutz dieser Zielgruppe vor schweren Erkrankungsverläufen und Todesfällen durch Influenza.

### **Impfstoff**

Aktuell ist Fluenz<sup>®</sup> der einzige in Deutschland verfügbare Influenza-Lebendimpfstoff. Es handelt sich um einen trivalenten Impfstoff mit einer Antigenzusammensetzung entsprechend der aktuellen Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO). In den USA ist LAIV inzwischen als quadrivalenter Impfstoff auf dem Markt, in Deutschland bislang nicht. Bei den 3 Impfvirus-Stämmen handelt es sich um Reassortanten aus einem als „Ann Arbor strain“ bezeichneten attenuierten Influenzavirus, in dem die Gene für Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) durch die entsprechenden Gene der aktuellen saisonalen Impfstämme ersetzt werden. Das „Ann Arbor strain“-Virus ist

ein kälteadaptiertes Influenzavirus. Dadurch vermehrt es sich nach Impfung durch Einsprühen in die Nase vorwiegend in den oberen Atemwegen und nur in geringem Ausmaß in den wärmeren unteren Atemwegen. Nach Impfung kommt es sowohl zu einer systemischen als auch zu einer lokalen mukosalen Immunantwort.<sup>3</sup>

Bezüglich der Kontraindikationen sind die Angaben in der Fachinformation von Fluenz<sup>®</sup> zu beachten. Da es sich um einen Lebendimpfstoff handelt, gelten Immundefizienz oder -suppression als Kontraindikationen. Allerdings kann LAIV bei niedrig dosierter systemischer oder topischer/inhalativer Kortikosteroid-Therapie gegeben werden. Geimpfte können das Impfvirus über einige Tage ausscheiden. Sie sollten deshalb engen Kontakt zu stark immungeschwächten Personen für 1–2 Wochen nach der Impfung meiden. Da der Impfstoff in Hühnereiern hergestellt wird, gilt auch eine Hühnereiweißallergie als Kontraindikation. Während einer Behandlung mit Salicylaten ist Fluenz<sup>®</sup> wegen des theoretischen Risikos eines Reye-Syndroms ebenfalls kontraindiziert. Bei Personen mit schwerem Asthma oder akutem Giemen soll LAIV nicht angewendet werden. Die Klassifikation von Asthma-Schweregraden bei Kindern und Jugendlichen kann anhand der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma<sup>4</sup> oder anhand der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma der deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.<sup>5</sup> erfolgen.

### **Literaturrecherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews durchgeführt. Es wurde die Frage untersucht, ob die Impfung mit LAIV im Kindes- und Jugendalter einen besseren Schutz vor Influenza bietet als TIV. Zudem wurde, um die Vor- und Nachteile einer Impfstofftyp-spezifischen Empfehlung abzuwägen, auch die Verträglichkeit beider Impfstofftypen verglichen. Eine gesundheitsökonomische Evaluation der beiden Impfstrategien wurde nicht durchgeführt. Suchkriterien waren die Worte „influenza“ + („vaccin“\* oder „immuniz“\*) im Titel plus die Worte „live“ und („efficacy“ oder „effectiveness“) an beliebiger Stelle im Text. Die resultierenden 589 Treffer wurden von 2 Mitarbeitern des RKI unabhängig voneinander anhand der Titel und in weiteren Schritten anhand der Abstracts und Volltexte auf Relevanz geprüft. Auswahlkriterien waren: Studienteilnehmer im Alter von 2–17 Jahren, Impfung mit trivalentem LAIV, basierend auf dem „Ann Arbor strain“-Virus (Interventionsgruppe) und trivalentem Totimpfstoff (Vergleichsgruppe).

Es wurden 3 randomisierte Vergleichsstudien von LAIV und TIV in der Altersgruppe der Zulassung (2–17 Jahre) identifiziert (siehe Tab. 1). Zusätzlich fanden sich mehrere Publikationen mit gepoolten und/oder Subgruppen-Analysen der Daten aus den genannten 3 RCTs hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, die in die Evidenzbewertung einbezogen

Studie	Alter (Mittelwert)	Studienteilnehmer (im Alter $\geq 2$ Jahre) <sup>a</sup>	Einschlusskriterien	Region, Saison	Frühere Influenza-Impfungen der Studienteilnehmer
Ashkenazi et al. 2006 <sup>10</sup>	6–71 Monate (39 Monate)	2.187 (1.609)	Kinder mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen	Europa, Israel 2002/2003	Nein
Belshe et al. 2007 <sup>11</sup>	6–59 Monate	8.352 (4.166)	Gesunde Kinder oder Kinder mit Giemen in der Vorgeschichte	USA, Europa, Mittlerer Osten 2004/2005	Ja, 22% der Teilnehmer
Fleming et al. 2006 <sup>12</sup>	6–17 Jahre (11 Jahre)	2.211 (2.211)	Kinder mit Asthma	Europa, Israel 2002/2003	Nicht berichtet

Tab. 1: In die Bewertung nach GRADE eingeschlossene randomisierte Vergleichsstudien LAIV vs. TIV

<sup>a</sup> laut Angaben in<sup>8</sup>

wurden.<sup>1,6–8</sup> Eine weitere nichtrandomisierte Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–18 Jahren<sup>9</sup> wurde nicht berücksichtigt, weil in dieser Studie gesunde Teilnehmer mit LAIV und Teilnehmer mit erhöhtem Influenza-Risiko aufgrund einer Grundkrankheit mit TIV geimpft worden waren.

### Wirksamkeit

Folgende Endpunkte zur Wirksamkeit wurden von der STIKO als „kritisch“ bzw. „wichtig“ im Sinne von GRADE eingestuft:

#### Kritisch:

- ▶ laborbestätigte Influenza-Erkrankung
- ▶ untere Atemwegserkrankung (*lower respiratory tract illness*, LRTI)
- ▶ Hospitalisierung (jeglicher Ursache)

#### Wichtig:

- ▶ Influenza-ähnliche Erkrankung (*influenza-like illness*, ILI)
- ▶ ambulante medizinische Behandlung (jeglicher Ursache)
- ▶ Tod (jeglicher Ursache)

#### Alter bis 6 Jahre

Zwei der drei direkten Vergleichsstudien schlossen insgesamt ca. 10.500 Kinder im Alter von 6–71 Monaten<sup>10</sup> bzw. 6–59 Monaten<sup>11</sup> ein. Es zeigte sich eine um 51% (95% Konfidenzintervall [KI]: 24–68%) bzw. 54% (95% KI: 45–62%) höhere Effektivität von LAIV im Vergleich zu TIV gegen eine laborbestätigte Influenza-Erkrankung. Die Meta-Analyse ist in Form eines *Forest plot* in Abbildung 1a dargestellt.

Gegen Hospitalisierung jeglicher Ursache war LAIV geringfügig, aber nicht signifikant besser wirksam als TIV; die gepoolte relative Effektivität lag bei 11% (95% KI: -16–32%). Angaben zum Endpunkt LRTI finden sich nur in der Studie von Belshe et al., 2007 ([berichtet als LRTI mit Influenzavirusnachweis](#)).<sup>11</sup> Hier war LAIV 45% (95% KI: 3–69%) effektiver als TIV. Es wurden keine Todesfälle berichtet.

In diesen Berechnungen sind Kinder im Alter unter 2 Jahren eingeschlossen, für die der Impfstoff wegen Sicherheitsbedenken (s. u.) nicht zugelassen wurde. Aus beiden

Studien wurden später die Daten von Kindern ab dem Alter von 24 Monaten separat analysiert.<sup>8</sup> Für den Endpunkt „laborbestätigte Influenza“ fand sich ein gepoolter Schätzer der relativen Effektivität von LAIV vs. TIV von 53% (95% KI: 42–62%), basierend auf 368 Fällen unter knapp 5.800 Kindern. Weitere Endpunkte wurden in dieser Re-Analyse nicht berichtet.

#### Alter 6 bis 17 Jahre

Für die Altersgruppe der 6- bis 17-Jährigen sind Daten aus nur einer randomisierten Vergleichsstudie mit ca. 2.200 Probanden, alle mit der Diagnose einer Asthma-Erkrankung, verfügbar.<sup>12</sup> Bezogen auf den Endpunkt einer laborbestätigten Influenza-Erkrankung war in dieser Studie der Effektivitätsunterschied LAIV vs. TIV mit 32% geringer als bei 2–6 Jahre alten Kindern, mit einem Konfidenzintervall, das fast an 0, d. h. kein Effektivitätsunterschied, heranreicht (95% KI: 3–52%), siehe auch Abbildung 1b. Eine später publizierte altersstratifizierte Analyse der Daten aus dieser Studie<sup>13</sup> zeigt eine gleich hohe relative Effektivität von LAIV vs. TIV in den Altersgruppen 6–11 Jahre und 12–17 Jahre (31% bzw. 30%), die allerdings statistisch nicht signifikant war (95% KI: -8–57% bzw. -43–66%). Hospitalisierungen waren sehr selten (nur 2 Fälle). Angaben zu LRTI finden sich nicht. Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Mehrere randomisierte Vergleichsstudien von LAIV und TIV bei Erwachsenen zeigen überwiegend eine schlechtere Effektivität von LAIV, siehe Meta-Analyse<sup>6</sup>. Auch in einer Studie mit jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter 23,3 Jahre, Spanne 18–49 Jahre) war TIV gegen eine laborbestätigte Influenza-Erkrankung effektiver als LAIV (Schutzwirkung 68% vs. 36%).<sup>14</sup> Bis zu welchem Alter genau LAIV besser wirkt als TIV, lässt sich auf Basis der verfügbaren Evidenz somit nicht bestimmen. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass diese Altersgrenze vermutlich zwischen 7 und ca. 18 Jahren liegt.

Aus immunologischer Sicht liegt die Vermutung nahe, dass LAIV umso besser wirkt, je weniger immunologische Erfahrung mit Influenzaviren der Impfling im Laufe seines Lebens gesammelt hat. Wie bei anderen Lebendimpfstoffen kommt es bei bereits bestehender Immunität wahrscheinlich zu einer raschen Inaktivierung der Impfviren.<sup>3</sup>

**Erratum:**  
Der blau gekennzeichnete Text wurde am 2.12.2013 online eingefügt (s. a. *Epid. Bull.* 48/2013, S. 491).  
– Red.

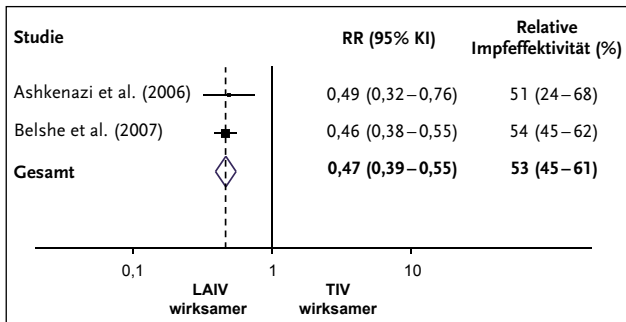


Abb. 1a: Impfeffektivität gegen laborbestätigte Influenza: Alter 6 Monate–6 Jahre

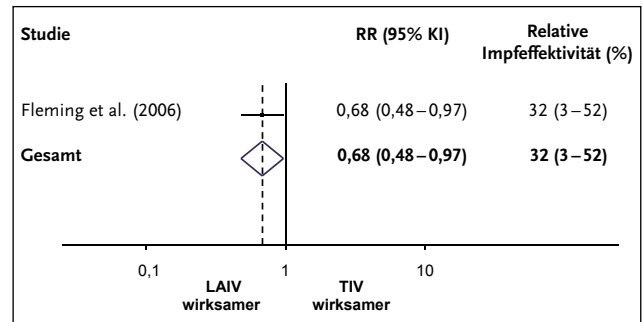


Abb. 1b: Impfeffektivität gegen laborbestätigte Influenza: Alter 6–17 Jahre

RR = Relatives Risiko      Relative Impfeffektivität =  $(1 - RR) \times 100$

Die angegebenen Effektschätzer beruhen auf eigenen Berechnungen aus den publizierten Rohdaten und weichen teilweise geringfügig von den in den Publikationen<sup>10–12</sup> angegebenen Effektschätzern ab.

Dies würde die mit dem Alter nachlassende Wirksamkeit von LAIV erklären.

#### Bewertung der Evidenz zur Wirksamkeit

Die beobachtete Überlegenheit von LAIV vs. TIV in den genannten 3 RCTs beruht vorwiegend auf der Effektivität gegen Viren des Subtyps A(H1N1) und Influenza B. In Placebo-kontrollierten Studien in verschiedenen Saisons fanden sich nur geringe Wirksamkeitsunterschiede von LAIV in Abhängigkeit vom Virus-(Sub)typ.<sup>1,8</sup> Der Analogieschluss, dass die beobachtete bessere Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV auch gegen Erkrankungen mit A(H3N2)-Viren besteht, erscheint daher plausibel. Nach der GRADE-Methodik kann die Einstufung der Qualität der Evidenz (d. h. des Vertrauens in den Effektschätzer) in Hinblick auf den Endpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankungen bei Kindern von 2–17 Jahren zwar als „hoch“ eingestuft werden, jedoch sind Aussagen zur Effektivität gegen schwere Influenza-Erkrankungen wegen geringer Fallzahlen von Hospitalisierungen und fehlender Todesfälle nur eingeschränkt möglich. Deshalb ergibt sich nach der GRADE-Methodik eine Einstufung der Qualität der gesamten Evidenz im Hinblick auf alle „kritisch“ gesehenen Endpunkte als „moderat“ für Kinder von 2–6 Jahren und als „niedrig“ für die Altersgruppe 7–17 Jahre.

#### Sicherheit und Verträglichkeit

Bei Kindern unter 2 Jahren wurde in der Studie von Belshe et al., 2007<sup>11</sup> innerhalb von 42 Tagen nach Impfung mit LAIV im Vergleich zu TIV eine signifikant erhöhte Inzidenz von Episoden mit ausgeprägter Bronchialobstruktion (*medically significant wheezing*, MSW) beobachtet (Relatives Risiko [RR] = 1,6; 95% KI: 1,1–2,5). LAIV-geimpfte Kinder < 12 Monate wurden im Nachverfolgungszeitraum von 180 Tagen auch signifikant häufiger hospitalisiert als TIV-Geimpfte (RR = 2,3; 95% KI: 1,3–3,9). Diese Ergebnisse führten letztlich zur Zulassung von Fluenz® erst ab dem Alter von 2 Jahren.

Hinsichtlich Sicherheit von LAIV hat die STIKO das Auftreten folgender Endpunkte in den ersten 2–6 Wochen nach Impfung als „kritisch“ bzw. „wichtig“ im Sinne von GRADE eingestuft:

#### Kritisch:

- ▶ Hospitalisierung
- ▶ signifikante Bronchialobstruktion (*medically significant wheezing*, MSW)
- ▶ untere Atemwegserkrankung (*lower respiratory tract illness*, LRTI)
- ▶ ungeplante Arztkonsultation

#### Wichtig:

- ▶ milde Bronchialobstruktion
- ▶ Fieber > 39,5 °C
- ▶ Muskel- oder Gelenkschmerzen

#### Alter 2 bis 6 Jahre

In den beiden Studien mit Kindern dieser Altersgruppe werden unterschiedliche Endpunkte zur Sicherheit für unterschiedliche Beobachtungszeiträume berichtet: Ashkenazi et al., 2006<sup>10</sup> teilweise 0–11 Tage, teilweise 0–42 Tage nach Impfung, Belshe et al., 2007<sup>11</sup> 0–42 Tage nach Impfung, Hospitalisierung 0–180 Tage nach Impfung. Hinsichtlich der oben genannten als „kritisch“ oder „wichtig“ eingestuft Endpunkte fanden sich – soweit berichtet – keine signifikanten Unterschiede zwischen LAIV und TIV.

#### Alter 6 bis 17 Jahre

In der einzigen Studie in dieser Altersgruppe<sup>12</sup> finden sich Angaben zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen in den Zeiträumen 0–15 Tage oder 0–28 Tage nach Impfung. Bronchialobstruktionen (*wheezing*) wurden nach LAIV seltener berichtet, hinsichtlich der übrigen unerwünschten Wirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen LAIV und TIV.

#### Bewertung der Evidenz zur Sicherheit und Verträglichkeit

Signale für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in diesen Studien bei Kindern über

2 Jahren und Jugendlichen im Vergleich zu TIV nicht beobachtet. Allerdings kann die Qualität der Evidenz nur als „moderat“ beurteilt werden, weil infolge der Seltenheit einiger als „kritisch“ eingestufte Endpunkte weite Konfidenzintervalle resultieren, die den Wert 1 einschließen, d. h. sowohl ein häufigeres als auch ein selteneres Auftreten nach LAIV im Vergleich zu TIV möglich ist.

Eine kombinierte Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit aus den oben genannten sowie aus Placebo-kontrollierten RCTs mit LAIV findet sich bei Ambrose et al.<sup>7</sup> Signifikant häufiger als nach TIV-Impfung oder Placebo wurde nach LAIV-Impfung eine laufende oder verstopfte Nase berichtet, was mit der nasalen Applikation von LAIV in Zusammenhang steht. Ferner wurden nach LAIV im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger Kopfschmerzen und eine herabgesetzte Aktivität bzw. Müdigkeit berichtet. Endpunkte bezüglich der lokalen Verträglichkeit der intramuskulär zu applizierenden TIV-Impfung (Rötung, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle) wurden in den vorliegenden Studien nicht berichtet.

Daten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aus den USA, wo LAIV bereits seit 2003 zugelassen ist, haben keine Sicherheitsprobleme von LAIV erkennen lassen, weder in der passiven UAW-Erfassung im *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), noch in einer Post-Marketing-Studie mit ca. 28.000 LAIV-geimpften Kindern.<sup>15</sup>

### Implementierung der Empfehlung

Die praktische Umsetzung der Empfehlung stellt im Vergleich zur bestehenden Empfehlung keine besonderen Anforderungen an die impfenden Ärzte und Ärztinnen. Der Aufwand für die Beratung könnte steigen, da über zwei alternative Impfmöglichkeiten aufgeklärt werden muss.

Um die mit der Umsetzung der Impfeempfehlung verbundenen Kosten zu berechnen, müsste zunächst die Anzahl der jährlich erfolgenden Impfungen ermittelt werden. Dies ist kaum möglich, weil weder zur Größe der Zielgruppe (Kinder und Jugendliche mit Grunderkrankungen) noch zur Impfquote in dieser Gruppe verlässliche Zahlen vorliegen.

Aufgrund des höheren Preises von LAIV im Vergleich zu TIV entstehen zunächst Mehrkosten bei der Impfung, denen Einsparungen an Behandlungskosten durch eine größere Zahl vermiedener Krankheitsfälle infolge der besseren Wirksamkeit von LAIV gegenüberstehen. Eine herstellerunabhängige Kosten-Effektivitätsanalyse liegt für Deutschland nicht vor. Entsprechende Modellierungen aus den USA<sup>16,17</sup> und Kanada<sup>18</sup> haben für Deutschland keine Aussagekraft, weil sie von einem generellen Impfprogramm für alle, auch gesunde Kinder, ausgehen. Auch sind weder die Impfstoffpreise noch die Behandlungskosten mit der deutschen Situation vergleichbar.

### Abschließende Bewertung

Für Kinder von 2–6 Jahren liegt eine hinsichtlich ihrer Qualität als „moderat“ einzustufende Evidenz für eine bes-

sere Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV vor. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 7–17 Jahren ist der Wirksamkeitsvorteil von LAIV deutlich geringer, nur grenzwertig signifikant, und beruht auf einer in ihrer Qualität als „niedrig“ eingestuften Evidenz. Signale zu relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der von der Zulassung umfassten Altersgruppe von 2–17 Jahren liegen nicht vor, wobei die Größe der Studien für verlässliche Aussagen über sehr seltene Ereignisse nicht ausreicht. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass LAIV schlechter verträglich ist als TIV.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz empfiehlt die STIKO deshalb, Kinder im Alter von 2–6 Jahren, bei denen eine Influenza-Impfung indiziert ist, bevorzugt mit dem Lebendimpfstoff zu impfen, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Für Kinder und Jugendliche von 7–17 Jahren lässt die aktuell vorhandene Evidenz keine präferentielle Empfehlung zu, d. h. inaktiverter oder Lebendimpfstoff können unter Beachtung möglicher Kontraindikationen und der Wünsche des Impflings bzw. dessen Eltern gleichermaßen verwendet werden.

**Die Indikationsgruppen für die Influenza-Impfung** (siehe Tab. 2, *Epid. Bull.* 34/2013) **bleiben unverändert – es handelt sich NICHT um eine Empfehlung zur generellen Impfung auch gesunder Kinder!** Es wäre zu begrüßen, wenn die im Vergleich zu einer Injektion ggf. größere Akzeptanz der nasalen Impfstoffapplikation zu einer Steigerung der Impfquote in der Zielgruppe der Kinder und Jugendlichen mit Risikofaktoren und damit zum Erreichen des Impfziels, diesen Personenkreis vor schweren Influenza-Erkrankungen zu schützen, beitragen könnte.

Die detaillierte Bewertung der einzelnen Endpunkte nach der GRADE-Methodik (GRADE-Evidenzprofile) wird in Kürze im Rahmen eines englischsprachigen Hintergrundpapiers im *Bundesgesundheitsblatt* veröffentlicht und auch über [www.rki.de/impfen](http://www.rki.de/impfen) > Impfungen A–Z verfügbar sein.

### 2. Streichen des Wortes „ungeimpfte“

In der Indikationskategorie B/I wird das Wort „ungeimpfte“ vor dem Wort „Risikopersonen“ gestrichen, weil die Impfung keinen 100%igen Schutz bietet, d. h. auch geimpfte Personen können für Influenza empfänglich sein. Dies gilt insbesondere für ältere oder immungeschwächte Personen, die zu der in diesem Abschnitt der Impfeempfehlung genannten Gruppe der „Risikopersonen“ gehören.

Eine Übersicht über publizierte Meta-Analysen zur Schutzwirkung von TIV in verschiedenen Altersgruppen wurde 2012 veröffentlicht.<sup>19</sup> Darin werden für die Altersgruppe ab 65 Jahren folgende Schutzwirkungen gegen laborbestätigte Influenza angegeben: 58% (95% KI: 34–73%) basierend auf RCT und 41% (95% KI: 15–70%) bzw. 63% (95% KI: 28–81%) basierend auf epidemiologischen Beobachtungsstudien (Daten aus zwei verschiedenen Meta-Analysen). In den ausgewerteten Studien war also etwa ein Drittel bis über die Hälfte der Geimpften über 65-Jährigen trotz Imp-

fung nicht vor einer Ansteckung mit Influenzaviren geschützt. Folglich sollte die Impfindikation für Kontaktpersonen unabhängig vom Impfstatus der gefährdeten Personen gestellt werden.

#### Literatur

1. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al.: Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009; 27:1 101–1110
2. Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfpfehlungen. [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben\\_Methoden/SOP.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?__blob=publicationFile)
3. Murphy BR, Coelingh K: Principles underlying the development and use of live attenuated cold-adapted influenza A and B virus vaccines. *Viral Immunol* 2002; 15: 295–323
4. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html>
5. Buhl R, Berdel D, Criée CP, et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60(3): 139–177
6. Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB: The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5(2): 67–75
7. Ambrose CS, Yi T, Falloon J: An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2–17 years. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5(6): 389–397
8. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P: The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine* 2012; 30(5): 886–892
9. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al.: Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003–2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics* 2007; 120: e553–64
10. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J et al.: Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 870–879
11. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T et al.: Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685–696
12. Fleming DM, Crovari P, Wahn U et al.: Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 860–869
13. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS: Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses* 2010; 4: 141–145
14. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG et al.: Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med* 2009; 361: 1260–1267
15. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, et al.: A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24–59 months of age. *Vaccine* 2013; 31: 1812–1818
16. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, et al.: Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24–59 months in the United States. *Vaccine* 2008; 26: 2841–2848
17. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, et al.: Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 112–118
18. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R: Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 287–298
19. Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, De Vito C, Villari P: Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults

## Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis B

### Aktualisierte Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat ihre Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Hepatitis B sowie zur Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach Kontakt mit Hepatitis-B-Virus-haltigem Material überarbeitet. Die Empfehlung zur Standardimpfung gegen Hepatitis B im Säuglingsalter war nicht Gegenstand der Überarbeitung. Hier gilt weiterhin die bisherige Empfehlung der STIKO (s. *Epid. Bull.* 34/2013, S. 315 u. 316).

Die aktualisierten Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Hepatitis B (Auszug aus Tabelle 2, *Epid. Bull.* 34/2013) und zur PEP lauten wie folgt:

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anwendungshinweise (Packungsbeilage/Fachinformationen beachten)
Hepatitis B (HB)	I	1. Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz bzw. -suppression oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist, z.B. HIV-Positive, Hepatitis-C-Positive, Dialysepatienten <sup>1</sup>	<p><b>Für die Indikationsgruppen 1–4 gilt:</b></p> <p>Eine routinemäßige serologische Testung zum Ausschluss einer vorbestehenden HBV-Infektion vor Impfung gegen Hepatitis B ist nicht notwendig. Eine Impfung von bereits HBV-infizierten Personen kann gefahrlos durchgeführt werden, ist allerdings wirkungslos. Eine serologische Testung kann in bestimmten Situationen sinnvoll sein (z. B. aus Kostengründen, zur Vermeidung unnötiger Impfungen, bei hohem anamnestischem Expositionsrisiko wie beispielsweise bei HBsAg-positivem Sexualpartner).<sup>2</sup></p> <p>Zur Kontrolle des Impferfolgs sollte 4–8 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis Anti-HBs bestimmt werden (erfolgreiche Impfung: Anti-HBs <math>\geq 100</math> IE/l).<sup>3</sup></p> <p>Bei „Low-Respondern“ (Anti-HBs 10–99 IE/l) wird eine sofortige weitere Impfstoffdosis mit erneuter Anti-HBs-Kontrolle nach weiteren 4–8 Wochen empfohlen. Falls Anti-HBs immer noch <math>&lt;100</math> IE/l, bis zu 2 weitere Impfstoffdosen jeweils mit anschließender Anti-HBs-Kontrolle nach 4–8 Wochen. Welches Vorgehen sinnvoll ist, falls nach insgesamt 6 Impfstoffdosen weiterhin Anti-HBs <math>&lt;100</math> IE/l, wird kontrovers diskutiert; siehe Erläuterungen im <i>Epidemiologischen Bulletin</i> 36/2013.</p> <p>Bei „Non-Respondern“ (Anti-HBs <math>&lt;10</math> IE/l) Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc zum Ausschluss einer bestehenden chronischen HBV-Infektion. Falls beide Parameter negativ sind, weiteres Vorgehen wie bei „Low-Respondern“ (s. o.).</p> <p>Nach erfolgreicher Impfung, d. h. Anti-HBs <math>\geq 100</math> IE/l, sind im Allgemeinen keine weiteren Auffrischimpfungen erforderlich. Ausnahme: Patienten mit humoraler Immundefizienz (jährliche Anti-HBs-Kontrolle, Auffrischimpfung wenn Anti-HBs <math>&lt;100</math> IE/l), ggf. Personen mit besonders hohem individuellem Expositionsrisiko (Anti-HBs-Kontrolle nach 10 Jahren, Auffrischimpfung wenn Anti-HBs <math>&lt;100</math> IE/l).</p> <p>Bei im Säuglingsalter gegen Hepatitis B geimpften Personen mit neu aufgetretenem Hepatitis-B-Risiko (Indikationen 1–4) und unbekanntem Anti-HBs sollte eine weitere Impfstoffdosis gegeben werden mit anschließender serologischer Kontrolle (s. o.).</p>
	B	2. Personen mit einem erhöhten nichtberuflichen Expositionsrisiko, z. B. Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i. v. Drogenkonsumenten, Gefängnisinsassen, ggf. Patienten psychiatrischer Einrichtungen <sup>1</sup>	
	R	3. Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko, z. B. expositionsgefährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Auszubildender, Labor- und Reinigungspersonal), Ersthelfer, Polizisten, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten zu erwarten ist (z. B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Behinderteneinrichtungen) <sup>1,2</sup>	
	P	4. Reiseindikation individuelle Gefährdungsbeurteilung erforderlich	
		<p><sup>1</sup> Die angeführten Personengruppen haben exemplarischen Charakter und stellen keine abschließende Indikationsliste dar. In jedem Fall ist eine individuelle Risikobeurteilung erforderlich (siehe <i>Epid. Bull.</i> 36/2013).</p> <p><sup>2</sup> Im Bereich der Arbeitsmedizin sind die Empfehlungen der ArbMedVV zu beachten.</p> <p><sup>3</sup> Bei zur Gruppe 4 (Reiseindikation) gehörigen Personen ist individuell abzuwägen, ob angesichts des konkreten Expositionsrisikos und des individuellen Risikos eines Impfversagens eine Impferfolgskontrolle erforderlich erscheint.</p>	
		Verletzungen mit möglicherweise HBV-haltigen Gegenständen (z. B. Nadelstich) oder Blutkontakt mit Schleimhaut oder nicht-intakter Haut	Siehe postexpositionelle Hepatitis-B-Immunitätsprophylaxe – S. 341 und 342
		Neugeborene HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status (unabhängig vom Geburtsgewicht)	Siehe Anmerkungen zum Impfkalender – S. 316

**Postexpositionelle Hepatitis-B-Immunprophylaxe bei Exposition gegenüber HBV-haltigem Material**

Im Falle einer Exposition gegenüber dem Hepatitis-B-Virus (HBV) ist eine schnelle Prophylaxe erforderlich. Die nachfolgenden Hinweise sind für die arbeitsmedizinische Anwendung formuliert und können analog auf andere Bereiche übertragen werden.

Ein Infektionsrisiko besteht bei Stich- und Schnittverletzungen (insbesondere mit Hohlnadeln) und bei Blutkontakt mit Schleimhaut oder nicht intakter Haut. Jedes Ereignis dieser Art (z. B. im Gesundheitsdienst bei der Tätigkeit am Patienten, nachfolgend als Indexpatient bezeichnet) sollte durch den Beschäftigten (nachfolgend als Exponierter bezeichnet) als Arbeitsunfall gemeldet werden. Der HBsAg-Status des Indexpatienten und der HBV-Impfstatus des Exponierten sollten ermittelt werden.

Die weiteren Maßnahmen hängen vom HBV-Status des Indexpatienten ab:

1. **Der Indexpatient ist HBsAg-negativ:** Weitere Maßnahmen bzgl. Hepatitis B erübrigen sich.<sup>1</sup> Ist der Exponierte ungeimpft oder unvollständig geimpft, sollte die Grundimmunisierung begonnen bzw. komplettiert werden.
2. **Der Indexpatient ist HBsAg-positiv:** Das weitere Vorgehen ist abhängig vom Impfstatus des Exponierten und ist weiter unten erläutert.
3. **Der HBsAg-Status des Indexpatienten ist unbekannt:** Hier sollte umgehend (innerhalb von 48 h) HBsAg beim Indexpatienten bestimmt werden. In Abhängigkeit vom Testergebnis sollte wie unter 1. bzw. 2. beschrieben vorgegangen werden. Ist eine Testung nicht innerhalb von 48 h oder gar nicht möglich (z. B. Stich erfolgte durch Kanüle im Müllsack), wird der Indexpatient grundsätzlich als HBsAg-positiv eingestuft, d. h. weiteres Vorgehen abhängig vom Impfstatus des Exponierten (wie 2.).

Das nachfolgend beschriebene Vorgehen ist zusätzlich in Form eines Fließschemas (Abb. 1) dargestellt.

<sup>1</sup> Sehr selten können auch HBsAg-negative Personen infektiös sein. Aus Kosten-Effektivitätsgründen scheint eine routinemäßige Testung aller Indexpatienten auf HBV-DNA nicht praktikabel.

<sup>2</sup> Ein isoliert positives Ergebnis des Anti-HBc-Tests erfordert u. U. weitere diagnostische Abklärung. Eine erforderliche Impfung darf dadurch nicht verzögert werden.

**Für vollständig geimpfte Exponierte gilt:**

Vorgehen in Abhängigkeit vom letzten Anti-HBs-Wert:

- ▶ **Anti-HBs wurde innerhalb der letzten 10 Jahre gemessen:**
  - Anti-HBs war  $\geq 100$  IE/l: keine Maßnahmen
  - Anti-HBs war  $10 - 99$  IE/l: Sofortige Bestimmung des aktuellen Anti-HBs-Wertes, das weitere Vorgehen ist vom Testergebnis abhängig (siehe Tab. 5).
  - Anti-HBs war  $< 10$  IE/l: Blutentnahme (Bestimmung von: HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs), danach sofort simultane Gabe von HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin (ohne das Testergebnis abzuwarten).<sup>2</sup>

*Ausnahme:* Wenn zu einem früheren, d. h. mehr als 10 Jahre zurückliegenden Zeitpunkt schon einmal ein Anti-HBs  $\geq 100$  IE/l gemessen wurde, sollte nur HB-Impfstoff (kein HB-Immunglobulin) gegeben werden (siehe auch Fließschema Abb. 1, S. 342).

- ▶ **Anti-HBs wurde zuletzt vor mehr als 10 Jahren oder noch nie gemessen (oder Ergebnis ist unbekannt):** Sofortige Bestimmung des aktuellen Anti-HBs-Wertes. Das weitere Vorgehen ist vom Testergebnis abhängig (siehe Tab. 5).

**Für unvollständig geimpfte Exponierte gilt:**

- ▶ Sofortige Bestimmung des aktuellen Anti-HBs-Wertes. Das weitere Vorgehen ist vom Testergebnis abhängig (siehe Tab. 5).
- ▶ Durchführung der fehlenden Impfungen (gegebenenfalls kann ein verkürztes Impfschema angewandt werden, siehe Fachinformation).

**Für ungeimpfte Exponierte und bekannte „Non-Responder“ (d. h. dauerhaft Anti-HBs  $< 10$  IE/l) gilt:**

- ▶ Blutentnahme (Bestimmung von: HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs), danach sofort simultane Gabe von HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin (ohne das Testergebnis abzuwarten).<sup>2</sup>
- ▶ Bei ungeimpften Personen sollten 2 weitere Impfdosen (im Anschluss an die Erstimpfung) nach dem üblichen Impfschema gegeben werden, um eine vollständige Grundimmunisierung zu erreichen. Die Antikörperantwort auf die HB-Impfung wird durch eine ggf. erfolgte simultane Immunglobulingabe nicht beeinträchtigt.

Aktueller Anti-HBs-Wert		Erforderlich ist die Gabe von	
		HB-Impfstoff	HB-Immunglobulin
$\geq 100$ IE/l		Nein	Nein
$10 - 99$ IE/l		Ja	Nein
$< 10$ IE/l oder nicht innerhalb von 48 Stunden zu bestimmen	und Anti-HBs war $\geq 100$ IE/l zu einem früheren Zeitpunkt	Ja	Nein
	und Anti-HBs war nie $\geq 100$ IE/l oder unbekannt	Ja	Ja

**Tabelle 5:** Hepatitis-B-Immunprophylaxe nach Exposition in Abhängigkeit vom aktuellen Anti-HBs-Wert (Fließschema Abb. 1 und Text beachten!)



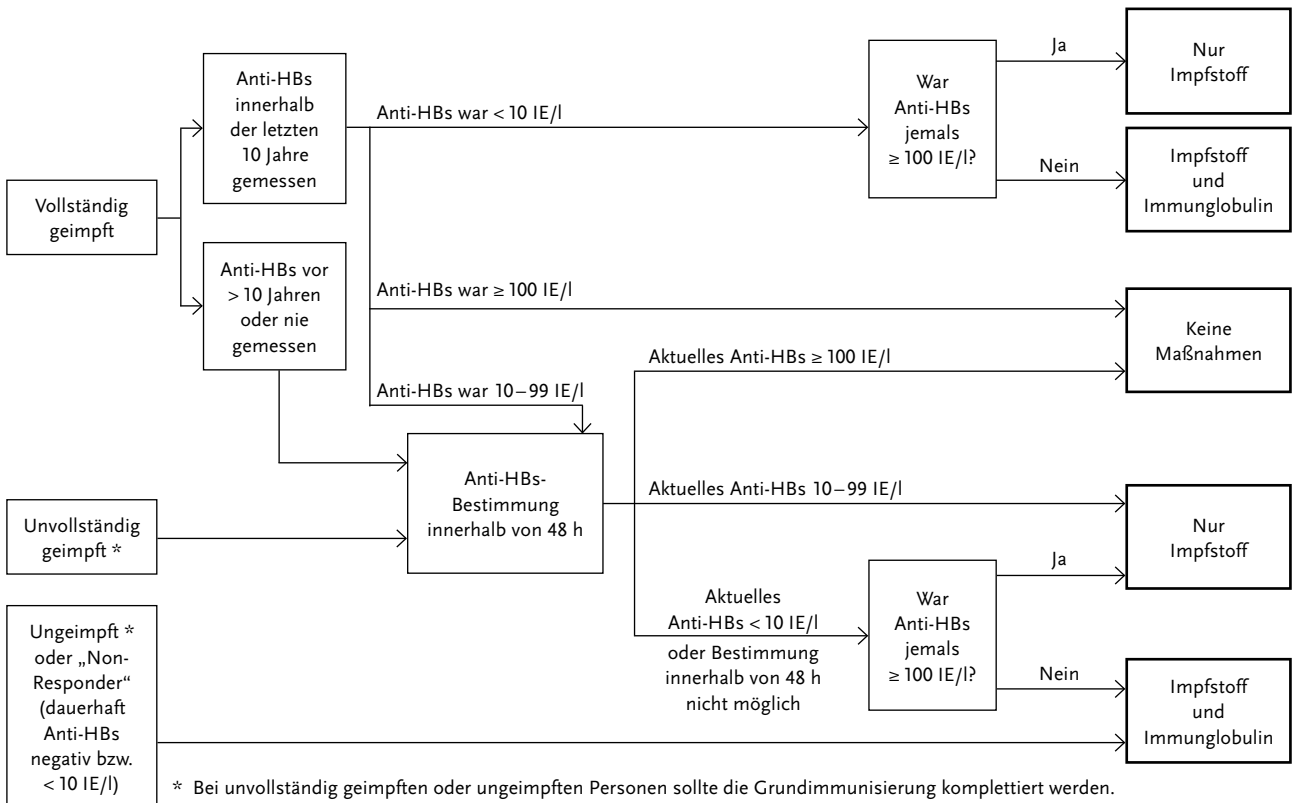


Abbildung 1: Vorgehen zur postexpositionellen Hepatitis-B-Immunprophylaxe (Einzelheiten siehe Text S. 341)

**Begründung**

**Hintergrund**

Ziel der Überarbeitung war es, die Praktikabilität der Empfehlung zur Hepatitis-B-Indikationsimpfung und PEP zu erhöhen und sie an den aktuellen Stand der Wissenschaft anzupassen. Zudem sollte die Frage beantwortet werden, ob nach einer nach dem Säuglingsalter erfolgten Grundimmunisierung Auffrischimpfungen notwendig sind.

Mittels orientierender bzw. systematischer Literaturrecherche wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche Personengruppen stellen Risikogruppen für eine Hepatitis-B-Infektion im Sinne der Indikationsgruppen der STIKO-Empfehlung dar?
2. Für welchen Zeitraum besteht nach erfolgreicher Grundimmunisierung gegen Hepatitis B Impfschutz, und liegt hierbei eine Abhängigkeit von der Höhe der Anti-HBs-Antwort auf die Grundimmunisierung vor?

Hieraus wurden Änderungen der Empfehlung zur Indikationsgruppeneinteilung, serologischen Vor- und Nachtestung, PEP sowie Auffrischimpfung abgeleitet, deren wissenschaftliche Grundlagen im Folgenden dargestellt werden. Zusätzlich wurde die Struktur der Empfehlung zur PEP verbessert und durch ein Fließschema ergänzt.

Im Bereich der beruflichen Indikationen der Hepatitis-B-Impfung sind die Empfehlungen der Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) zu beachten. Diese sind nicht Gegenstand des vorliegenden Dokuments.

**Impfziel**

Ziel der Impfung gegen Hepatitis B ist die Verhinderung der akuten klinischen Hepatitis und von chronischer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Darüber hinaus ist eine Verhinderung sämtlicher Infektionsformen (einschließlich okkulten Infektionen) erstrebenswert.

**Erreger und Krankheit**

Die Hepatitis B ist eine durch das weltweit vorkommende HBV ausgelöste Entzündung der Leber. Das Virus wird vorwiegend sexuell und durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Körperflüssigkeiten übertragen. Bei immunkompetenten Erwachsenen heilt die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle aus, in 5–10% der Fälle kann sie aber chronisch verlaufen und in eine Leberzirrhose oder ein Leberzellkarzinom übergehen. Im Kindesalter oder bei immunkompromittierten Personen liegt der Anteil der chronischen Verläufe deutlich höher.<sup>1</sup> Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist die akute Hepatitis B bei Verdacht, Erkrankung oder Tod meldepflichtig, nach § 7 IfSG besteht eine Labormeldepflicht für den direkten oder indirekten Nachweis des Erregers, sofern dieser für eine akute Infektion spricht.

**Epidemiologie in Deutschland**

Im Jahr 2012 wurden insgesamt 1.670 Hepatitis-B-Fälle an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt, von denen 679 der Referenzdefinition entsprachen. Im Vergleich zum Vorjahr (812 Fälle nach Referenzdefinition) ging die Zahl damit um 16% zurück.<sup>2</sup> Die Inzidenz der Hepatitis B in

Deutschland lag 2012 bei 0,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner, wobei Männer mit 1,2/100.000 Hepatitis-B-Erkrankungen häufiger betroffen waren als Frauen (0,5/100.000). Der Häufigkeitsgipfel zeigte sich bei Männern und Frauen in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen mit einer Inzidenz von 2,0/100.000 bzw. 0,9/100.000. Für die Altersgruppe der < 15-Jährigen wurden 2012 insgesamt 6 Fälle an das RKI übermittelt, was dem Median der letzten 5 Jahre entspricht. Die im Vergleich zu den Jahren 2001–2005 (Median 41 Fälle) niedrigere absolute Fallzahl bei unter 15-Jährigen ist vermutlich vor allem durch die Empfehlung der Hepatitis-B-Impfung aller Säuglinge seit 1995 bedingt.

Soweit anhand der an das RKI übermittelten Daten nachvollziehbar, wurde am häufigsten sexuelle Transmission als der wahrscheinlichste Übertragungsweg angegeben. Als zweithäufigster Übertragungsweg wurden Wohngemeinschaften mit einem Hepatitis-B-Virussträger angegeben, gefolgt von i. v. Drogenkonsumenten und Dialysepatienten. Insgesamt waren mehr als 90% der Erkrankten nicht gegen Hepatitis B geimpft.

Es gilt zu beachten, dass wegen symptomarmer oder symptomloser (einschließlich „okkult“) Infektionen<sup>3</sup> oder unterschiedlichem Melde- oder Diagnoseverhalten die tatsächliche Anzahl aller Hepatitis-B-Infektionen in Deutschland nicht vollständig erfasst wird und möglicherweise deutlich höher liegt.

### Risikogruppen

Es gibt Personengruppen, die beispielsweise aufgrund ihres Berufes, ihres Verhaltens oder aufgrund einer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko tragen, an einer Hepatitis B zu erkranken, oder im Fall einer Erkrankung eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren Krankheitsverlauf bzw. eine Chronifizierung haben. Neben der generellen Impfung aller Säuglinge empfiehlt die STIKO, solche Risikogruppen gezielt gegen Hepatitis B zu impfen (Indikationsimpfung), um sie vor einer Infektion zu schützen und die Gefahr einer Weiterverbreitung zu reduzieren.

Die in der bisherigen Hepatitis-B-Impfempfehlung<sup>4</sup> genannten 8 Gruppen werden neu in 3 Indikationsgruppen (zzgl. der Reiseindikation) zusammengefasst. Zu jeder dieser 3 Indikationsgruppen werden **exemplarisch** Beispiele für relevante Personen- bzw. Patientengruppen genannt. Die STIKO weist explizit darauf hin, dass diese Nennungen lediglich der Orientierung dienen sollen, jedoch keine abschließende Indikationsliste darstellen, da eine solche aufgrund der sich verändernden epidemiologischen Situation nicht praktikabel wäre und die Möglichkeit einer individuellen Risikobeurteilung gewahrt bleiben soll. In vielen der genannten Personengruppen sind sowohl Situationen mit erhöhtem als auch solche ohne erhöhtes Expositionsrisiko denkbar (z. B. Patienten psychiatrischer Einrichtungen mit unterschiedlichen Krankheitsbildern). Darüber hinaus wird ausdrücklich betont, dass das Fehlen von in der bisherigen Impfempfehlung genannten Personengruppen nicht impliziert, dass für diese Gruppen die Impfung nicht mehr

Personengruppe	Studie	Studiensetting	Zusammenfassung relevanter Ergebnisse
HIV-positive Personen	Konopnicki et al. (2005) <sup>5</sup>	Kohortenstudie (EuroSIDA-Kohorte, n = 9.802) aus 72 HIV-Zentren, Europa	HBsAG wurde in 498 (8,7%) der Patienten nachgewiesen. Eine chronische Hepatitis-B-Infektion erhöhte bei HIV-1-infizierten Patienten die leberassoziierte Mortalität, hatte aber keinen Einfluss auf die AIDS-Progression oder auf das Ansprechen einer antiretroviralen Therapie.
	Koziel et al. (2007) <sup>6</sup>	Review	HBV-Koinfektionen sind bei HIV-Patienten aufgrund der gleichartigen Transmissionsroute häufig und liegen zwischen 5–10% in den USA und 20–30% in Asien.
	Reuter et al. (2011) <sup>7</sup>	Kohortenstudie (n = 918), Deutschland	Eine aktuelle oder durchgemachte HBV-Infektion wurde in 43,4% der Patienten nachgewiesen. HBsAG konnte in 4,5% und HBV-DNA in 6,1% der Fälle identifiziert werden.
Hepatitis-C-Koinfektion	Chu et al. (2008) <sup>8</sup>	Review (n > 5.000), Europa und Asien	Die meisten Studien weisen bei Hepatitis-B/C-Koinfektionen auf eine schwerere Leberschädigung, eine höhere Leberzirrhose-Prävalenz und eine höhere Inzidenz von hepatozellulärem Karzinom (im Vergleich zu monoinfizierten Patienten) hin.
	Amin et al. (2006) <sup>9</sup>	Retrospektive Studie (Melde Daten, n > 120.000), Australien	Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hatten Personen mit einer viralen Hepatitis ein erhöhtes Risiko, an einer leberassoziierten Erkrankung zu sterben, wobei das Risiko bei Hepatitis-B/C-Koinfizierten am höchsten war.
Dialysepatienten	Burdick et al. (2003) <sup>10</sup>	Querschnittsstudie (n = 8.615) aus 308 Dialysezentren, Europa und USA	Die adjustierte Prävalenz der Hepatitis B (klinisch oder HBsAg-Positivität) lag bei 4,6% in Deutschland.
	Lanini et al. (2009) <sup>11</sup>	Systematischer Review von Ausbruchsgeschehen (n = 471 in 33 Ausbrüchen), USA und Europa	Insgesamt wurden Hepatitis-B-Ausbrüche am häufigsten in Dialyseeinheiten identifiziert.
	Kliem et al. (2008) <sup>12</sup>	Kohortenstudie (n = 1.633), Deutschland	Es zeigte sich ein Rückgang der HBsAg-Prävalenz von 4,6% zwischen 1995 und 1999 auf 2,0% zwischen 2000 und 2002, die aber immer noch deutlich über der Gesamtprävalenz in Deutschland liegt.

**Tab. 1 – Teil 1:** Literaturdaten zu exemplarischen Personengruppen aus Indikationsgruppe 1: Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz bzw. -suppression oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist

empfohlen wird. Vielmehr soll im Sinne einer individuellen Risikobeurteilung eingeschätzt werden, für wen eine der 3 neuen Indikationsgruppen zutrifft.

Durch eine orientierende Literaturrecherche wurde belegt, dass für die exemplarisch genannten Personengruppen entweder ein erhöhtes Expositionsrisiko oder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen schweren Krankheitsverlauf besteht. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Tabelle 1 detailliert dargestellt und die relevanten Quellen in der folgenden Kurzübersicht den entsprechenden Personengruppen zugeordnet:

- ▶ **Indikationsgruppe 1:** Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz bzw. -suppression oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist. **Exemplarische Personengruppen** hierfür sind HIV-Positive<sup>5-7</sup>, Hepatitis-C-Positive<sup>8,9</sup>, Dialysepatienten<sup>10-12</sup>.
- ▶ **Indikationsgruppe 2:** Personen mit einem erhöhten nichtberuflichen Expositionsrisiko. **Exemplarische Personengruppen** sind Personen mit Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft<sup>13-15</sup>, Personen mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko<sup>13,16,17</sup>, i. v. Drogenkonsumenten<sup>16,18,19</sup>, Gefängnisinsassen<sup>20-22</sup>, ggf. Patienten psychiatrischer Einrichtungen<sup>23,24</sup>.
- ▶ **Indikationsgruppe 3:** Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko. **Exemplarische Personengruppen** sind expositionsgefährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen (einschl. Auszubildende, Labor- und Reinigungspersonal)<sup>25-27</sup>, Ersthelfer<sup>28,29</sup>, Polizisten<sup>29</sup>, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten zu erwarten ist (z. B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Behinderteneinrichtungen)<sup>20-22,29-31</sup>.

#### **Dauer des Impfschutzes**

Zur Frage der Dauer des Impfschutzes nach erfolgreicher Grundimmunisierung wurde eine systematische Literaturübersicht erstellt. Ziel war es, Langzeitstudien zu identifizieren, welche die Häufigkeit von Impfdurchbrüchen, d. h. Hepatitis-B-Infektionen bei erfolgreich grundimmunisierten Personen (ohne Auffrischimpfung) untersucht haben. Hierbei wurde explizit der Studienendpunkt „Impfdurchbruch“ gewählt und nicht der Nachweis von als protektiv bewerteten Antikörperspiegeln (Anti-HBs) im Nachbeobachtungszeitraum, da einerseits die notwendige Höhe der Anti-HBs-Spiegel selbst Gegenstand einer Teilfragestellung der Recherche war (s. unten) und andererseits selbst bei Verlust von messbaren Anti-HBs-Spiegeln nach erfolgreicher Grundimmunisierung auf Grund des immunologischen Gedächtnisses noch Schutz gegen Hepatitis B bestehen kann.<sup>32</sup> Bei der Auswertung wurde berücksichtigt, in welcher Weise in den Studien der Impferfolg nach Grundimmunisierung gemessen wurde.

Die Aufarbeitung der Evidenz erfolgte auf der Basis der Standardvorgehensweise (SOP)<sup>33</sup> der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen. Der GRADE-Methodik<sup>34</sup> folgend wurden Patienten-relevante Endpunkte definiert und hinsichtlich ihrer Wichtigkeit für die Entscheidungsfindung bewertet.

Folgende Endpunkte, die Indikatoren für einen Impfdurchbruch nach erfolgreicher Grundimmunisierung darstellen, wurden als „kritisch“ bzw. „wichtig“ eingestuft:

#### **Kritisch:**

- ▶ Tod durch Hepatitis B
- ▶ jegliche klinische Hepatitis B
- ▶ akute Hepatitis B
- ▶ chronische Hepatitis B
- ▶ HBsAg-Positivität
- ▶ HBV-DNA-Positivität

#### **Wichtig:**

- ▶ Anti-HBc-Positivität

Unter Berücksichtigung der als „kritisch“ bzw. „wichtig“ bewerteten Endpunkte wurde ein systematischer Review der publizierten Literatur in relevanten Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, SciSearch, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) durchgeführt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse von 4 Cochrane-Reviews<sup>35-38</sup> sowie einer Meta-Analyse<sup>39</sup> zum Themenkomplex berücksichtigt.

Entsprechend der zugrunde liegenden Fragestellung wurden aus den erfassten 3.924 Publikationen alle Studien eingeschlossen, auf die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

1. randomisierte kontrollierte Studie (RCT) oder Beobachtungsstudie (alle Studiendesigns)
2. Alter der Probanden bei Beginn der Grundimmunisierung:  $\geq 1$  Jahr
3. keine vorangegangene Hepatitis-B-Infektion (Ausschluss durch Testung)
4. Immunisierung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff nach dem Impfschema 0-1-6 (-12) Monate
5. Impferfolg untersucht und dargestellt (Anti-HBs-Testung)
6. keine Auffrischimpfungen
7. Nachbeobachtungszeitraum:  $\geq 5$  Jahre
8. mindestens einer der o. g. Endpunkte wurde untersucht

Die Anwendung der Einschlusskriterien führte zur Identifikation eines RCT<sup>40</sup> und von 9 Beobachtungsstudien<sup>41-49</sup>. Nachfolgend sind die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und, sofern anwendbar, die Bewertung derselben nach der GRADE-Methodik dargestellt. Eine statistische Zusammenfassung im Sinne einer Meta-Analyse wurde aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns und -ergebnisse nicht durchgeführt.

Personengruppe	Studie	Studiensetting	Zusammenfassung relevanter Ergebnisse
Personen mit Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft	Robert Koch-Institut (2012) <sup>13</sup>	Melddaten, Deutschland	Eine Wohngemeinschaft mit einem Hepatitis-B-Virus-Träger wurde bei 35 Erkrankungen (5% aller Meldungen) als mögliche Infektionsquelle gemeldet.
	Craxi et al. (1991) <sup>14</sup>	Kohortenstudie, Italien	Eine Übertragung in Haushalten mit einem HBsAg-Träger spielt eine große Rolle in der Verbreitung der Hepatitis B und findet in besonderem Maße unter Geschwisterkindern statt.
	Franks et al. (1989) <sup>15</sup>	Kohortenstudie, USA	Eine Infektionsübertragung der Hepatitis B kann bei HBsAg-Trägern sowohl innerhalb eines Haushaltes als auch zwischen verschiedenen Haushalten (insbesondere bei Kindern) stattfinden.
Personen mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko	van Houdt et al. (2012) <sup>16</sup>	Kohortenstudie (n = 1.862), Niederlande	Zwischen 1984 und 2002 wurde die Hepatitis-B-Serologie von 1.862 Seren von Männern die Sex mit Männern haben (MSM) analysiert: 44% waren bereits bei Einschluss Anti-HBc positiv. 64 MSM zeigten eine Serokonversion im Verlauf der Studie und darunter entwickelten 23% eine chronische Infektion.
	Robert Koch-Institut (2012) <sup>13</sup>	Melddaten, Deutschland	Sexuelle Transmissionen wurden mit 43 Erkrankungen (49% der Erkrankungen mit belastbaren Angaben zum wahrscheinlichen Transmissionsweg) am häufigsten angegeben, darunter in 17 Fällen (40% der Erkrankungen mit Angabe sexueller Übertragung) durch gleichgeschlechtliche Kontakte unter Männern.
	Veldhuijzen et al. (2005) <sup>17</sup>	Melddaten, Niederlande	Die Mehrzahl der gemeldeten Fälle (59%) wurde durch sexuellen Kontakt übertragen, davon waren 52% gleichgeschlechtliche Kontakte unter Männern.
i. v. Drogenkonsumenten	Nelson et al. (2011) <sup>18</sup>	Systematischer Review	Für Deutschland wurde für die Jahre 2001–2003 die Anti-HBc-Prävalenz auf 53%, die HBsAg-Prävalenz auf 6,0–8,4% geschätzt.
	Brack (2002) <sup>19</sup>	Retrospektive Kohortenstudie (n = 1.791)	Die Hepatitis-B-Prävalenz (definiert als Antikörper gegen HBV) lag bei 41,4%.
	van Houdt et al. (2012) <sup>16</sup>	Kohortenstudie 1984–2002 (n = 1.862)	83 der i. v. Drogenkonsumenten zeigten eine Anti-HBc-Serokonversion im Verlauf der Studie und darunter entwickelten 28% eine chronische Infektion.
Gefängnisinsassen	Removille et al. (2011) <sup>20</sup>	Querschnittsstudie, Luxemburg	Die Prävalenz einer akuten oder durchgemachten Hepatitis-B-Erkrankung lag bei Gefängnisinsassen bei 34,8%.
	Gupta et al. (2009) <sup>21</sup>	Review, USA	In den USA ist die Hepatitis-B-Prävalenz bei Gefängnisinsassen 5-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung.
	Khan (2006) <sup>22</sup>	Serologische Querschnittsstudie (n = 1.124), USA	Bei Studieneinschluss wurde bei insgesamt 20,5% der Gefängnisinsassen eine aktive oder durchgemachte Hepatitis-B-Erkrankung nachgewiesen. Je 1% hatten eine akute bzw. chronische und 18,5% eine durchgemachte Hepatitis-B-Infektion.
Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen	Velinga et al. (1999) <sup>23</sup>	Review (n > 8.000), Europa, USA u. a.	Die Prävalenz von HBsAg war bei Personen mit geistiger Behinderung in fast allen Studiensettings erhöht und lag zwischen 0 und 53%.
	Asensio et al. (2000) <sup>24</sup>	Kohortenstudie (n = 171), Spanien	Insgesamt waren 46,8% der Patienten Anti-HBc- und Anti-HBs-positiv, 24,6% waren nur Anti-HBc-positiv, 8,8% waren HBsAg- und Anti-HBc-positiv. Nur 18,7% waren negativ für alle Hepatitis-B-Marker.

Tab. 1 – Teil 2: Literaturdaten zu exemplarischen Personengruppen aus Indikationsgruppe 2: Personen mit einem erhöhten nichtberuflichen Expositionsrisiko

### Randomisierte kontrollierte Studien

Die einzige sämtliche Einschlusskriterien erfüllende randomisierte Placebo-kontrollierte Studie<sup>40</sup> wurde mit einem plasmabasierten Impfstoff (nicht näher spezifiziert) an 649 Teilnehmern (Impfstoff: 308, Placebo: 341; Alter bei Impfung: 14 Monate) in China durchgeführt. Als Impferfolg wurde das Erreichen eines Anti-HBs-Spiegels von  $\geq 10$  IE/l nach Abschluss der Grundimmunisierung definiert. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 15 Jahren nachuntersucht, wobei ein großer Anteil beider Studiengruppen im Nachbeobachtungszeitraum ausschied (Impfung: 83%, Placebo: 72%). 15 Jahre nach Grundimmunisierung betrug die Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung einer chronischen Hepatitis B 96% (95% KI: 74–99%), einer HBsAg-Positivität 89% (95% KI: 12–99%) sowie einer isolierten Anti-HBc-Positivität 73% (95% KI: 57–84%).

Auf Grundlage dieser Studie wurde die Evidenzlage aus RCTs nach der GRADE-Methodik bewertet. Die hohen, zwischen den Teilnehmergruppen differierenden Verluste im Nachbeobachtungszeitraum wurden als hohes Risiko für Bias (Verzerrung der Studienergebnisse) bewertet. Außerdem wurde auf Grund des eingesetzten Impfstoffes (plasmabasierte Vakzine) und der Hepatitis-B-Endemiesituation in China (Hochendemiegebiet) die Evidenz als „indirekt“ nach GRADE bewertet. Zusammengefasst ergab die GRADE-Bewertung der vorliegenden Evidenz zur Dauer des Schutzes nach Impfung gegen Hepatitis B eine Evidenz von sehr geringer Qualität („very low“, d. h. sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer) dafür, dass nach erfolgreicher Grundimmunisierung (Impferfolg: Anti-HBs  $\geq 10$  IE/l) über einen Zeitraum von 15 Jahren Schutz gegen Hepatitis B mit den oben dargestellten Impfeffektivitätsdaten besteht.

Personengruppe	Studie	Studiensetting	Zusammenfassung relevanter Ergebnisse
Personal und Auszubildende im Gesundheitsdienst	Danzmann et al. (2013) <sup>25</sup>	Systematischer Review	In den insgesamt 152 eingeschlossenen nosokomialen Ausbrüchen gehörten Ausbrüche mit Hepatitis-B-Viren zu den häufigsten.
	Wicker et al. (2008) <sup>26</sup>	Kohortenstudie, Deutschland	Die Hepatitis-B-Prävalenz bei Patienten war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung neunfach erhöht und stellt für Arbeitende im Gesundheitsdienst – insbesondere durch Nadelstichverletzungen – ein erhöhtes Risiko dar.
	Janzen et al. (1978) <sup>27</sup>	Fall-Kontroll-Studie (n = 3.770), Deutschland	Die HBsAg-Prävalenz (vor Einführung der Impfung) lag bei 2,2% und die Anti-HBs-Prävalenz bei 11,7%. Ärzte (18,2%), Pflegepersonal (20,1%) und Reinigungspersonal (26,3%) waren am häufigsten betroffen.
Ersthelfer, Polizei	Rischitelli et al. (2001) <sup>28</sup>	Review, USA	Ersthelfer haben ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis-B-Infektion, welches dem Risiko von Arbeitenden im Gesundheitsdienst vergleichbar ist.
	Lorentz et al. (2000) <sup>29</sup>	Querschnittsstudie (n = 803), USA	Knapp 30% der Polizisten berichteten von mindestens einer Nadelstichverletzung im Rahmen ihrer Tätigkeit und nur 39% der Verletzten begaben sich in medizinische Behandlung.
Ausbildende/Lehrer an Förderschulen, Behindertenwerkstätten oder bei Kontakt mit HBsAg-Trägern	Breuer et al. (1985) <sup>30</sup>	Kohortenstudie, USA	Lehrer und Mitschüler haben ein erhöhtes Hepatitis-B-Infektionsrisiko, wenn sie Kontakt zu einem HBsAg-Träger in ihrer Klasse haben.
	Remis et al. (1987) <sup>31</sup>	Kohortenstudie, Kanada	Lehrer an Schulen für geistig Behinderte können ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis-B-Infektion haben.

Tab. 1 – Teil 3: Literaturdaten zu exemplarischen Personengruppen aus Indikationsgruppe 3: Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko

### Beobachtungsstudien

Bei allen 9 eingeschlossenen Beobachtungsstudien handelt es sich um einarmige Kohortenstudien<sup>41,43–45,48,49</sup> bzw. um als Kohortenstudien ausgewertete Studienarme von RCTs<sup>42,46,47</sup>. Keine der Studien wies eine ungeimpfte Vergleichsgruppe auf.

In 7 Kohortenstudien wurde der Impferfolg als Erreichen eines Anti-HBs  $\geq 10$  IE/l nach abgeschlossener Grundimmunisierung definiert.<sup>41–44,46,48,49</sup> Kerndaten dieser Studien sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Studie von But et al.<sup>42</sup> wurde in 2 Teilstudien ausgewertet, da die Teilnehmer entweder einen plasmabasierten oder einen rekombinanten Impfstoff erhalten hatten. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 5 bis maximal 22 Jahre. In keiner der Studien traten

Fälle von klinischer Hepatitis B oder HBsAg-Positivität auf. In 5 Studien wurden Fälle von isolierter Anti-HBc-Positivität beobachtet, welche bei 1,7% bis 26% der Teilnehmer auftrat, vor allem in Studien aus Ländern mit mittlerer bis hoher HBsAg-Prävalenz (z. B. China, Indien, Iran).

Von den analysierten 7 Kohortenstudien wurden 2 als hinsichtlich der Expositionssituation mit Deutschland vergleichbar bewertet. In der in Kanada durchgeführten Studie von Gilca et al.<sup>46</sup> wurden 326 Kinder im Alter von 8–10 Jahren mit einer rekombinanten Vakzine (Engerix B®, GSK) geimpft und über einen Zeitraum von 10 Jahren nachuntersucht, wobei 15% der Teilnehmer aus der Studie ausschieden. Bis zum Ende der Nachuntersuchungsperiode traten keine Fälle von HBsAg-Positivität oder isolierter Anti-HBc-

Studie	n (final)	Alter bei Impfung (Jahre; Median)	Land	Teilnehmer	Impfstoff-Typ	Nachbeobachtungsdauer (Jahre)	Teilnehmerverlust im Nachbeobachtungszeitraum	Anteil der Teilnehmer mit isolierter Anti-HBc-Positivität
Alavian et al. (2008) <sup>41</sup>	113	32	Iran	medizinisches Personal	rekombinant	16	43%	26%
But et al. (2008) (I) <sup>42</sup>	17	5,6	China	Kinder	rekombinant	22	84%	5,9%
But et al. (2008) (II) <sup>42</sup>	21	5,3	China	Kinder	plasmabasiert	22	80%	4,8%
Chadha et al. (2000) <sup>43</sup>	30	37	Indien	Laborpersonal	rekombinant	10	12%	0%
Durlach et al. (2003) <sup>44</sup>	114	37	Argentinien	Krankenhauspersonal	rekombinant	10	57%	1,7%
Gilca et al. (2009) <sup>46</sup>	276	9	Kanada	Schulkinder	rekombinant	10	15%	0%
Mintai et al. (1993) <sup>48</sup>	95	14	China	Kinder	plasmabasiert	5	0%	9,5%
Van Herck et al. (1998) <sup>49</sup>	40	23	Belgien	Allgemeinpopulation	rekombinant	8	79%	0%

Tab. 2: Kohortenstudien zur Dauer des Impfschutzes nach Grundimmunisierung gegen Hepatitis B (Impferfolg: Anti-HBs  $\geq 10$  IE/l)

Positivität auf. Die Studie von Van Herck et al.<sup>49</sup> schloss 188 erwachsene Teilnehmer ein (mittleres Alter: 23,3 +/- 0,28 Jahre), welche mit einem in der Publikation nicht näher spezifizierten rekombinanten Impfstoff geimpft und über 8 Jahre nachverfolgt worden waren, wobei 79 % der Teilnehmer im Nachuntersuchungszeitraum unterschieden. Bei den verbliebenen Studienteilnehmern traten keine Fälle von HBsAg-Positivität oder isolierter Anti-HBc-Positivität auf. In beiden genannten Publikationen wurden keine Fälle von akuter oder chronischer Hepatitis B berichtet.

Zusätzlich wurde in die Bewertung der Evidenzlage eine von Zanetti et al.<sup>50</sup> publizierte Beobachtungsstudie einbezogen, welche die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllte (fehlende Definition des Impferfolgs in der Publikation), aber auf Grund der untersuchten Population, der Länge des Beobachtungszeitraums und der erhobenen Parameter als informativ eingeschätzt wurde. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche in Italien an 446 männlichen Teilnehmern (Rekruten) durchgeführt wurde. Alle Studienteilnehmer waren im Kindesalter mit einem rekombinanten Impfstoff (Engerix B®, GSK) grundimmunisiert worden, hatten keine Auffrischimpfung erhalten und wurden 10 Jahre nach der Grundimmunisierung nachuntersucht. Hierbei wurden keine Fälle von HBsAg-Positivität beobachtet. Bei 0,9 % der Teilnehmer wurde eine isolierte Anti-HBc-Positivität diagnostiziert; keiner der Studienteilnehmer war HBV-DNA positiv.

Die Evidenzlage aus den analysierten einarmigen Kohortenstudien kann nicht nach der GRADE-Methodologie bewertet werden, da in keiner der Studien eine ungeimpfte Vergleichsgruppe untersucht worden ist. Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass unter mit der Situation in Deutschland vergleichbaren Expositionsbedingungen (Niedrigendemiegebiet) bei Verwendung rekombinanter Impfstoffe und Anwendung des Impferfolgskriteriums Anti-HBs  $\geq 10$  IE/l über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren ohne Auffrischimpfung keine Fälle von klinischer Hepatitis oder HBsAg-Positivität auftraten, wobei allerdings die geringen Teilnehmerzahlen der Studien berücksichtigt werden müssen. Bei weniger als 1 % der geimpften Studienteilnehmer aus europäischen bzw. nordamerikanischen Studien wurde in diesem Zeitraum eine isolierte Anti-HBc-Positivität beobachtet.

In den 2 verbleibenden Studien wurden die Ergebnisse nach der Höhe des Anti-HBs-Spiegels stratifiziert (10–99 IE/l vs.  $\geq 100$  IE/l).<sup>45,47</sup> In Kanada untersuchten Duval et al.<sup>45</sup> 328 Teilnehmer, die einem Studienarm einer randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie entstammten und bei Studienbeginn 8–10 Jahre alt waren, über einen Zeitraum von 5 Jahren. Alle Studienteilnehmer waren mit einem rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff (Recombivax-HB®, Merck) geimpft worden. 17 % der initial eingeschlossenen Teilnehmer schieden im Nachbeobachtungszeitraum aus der Studie aus. Bei Studienende traten weder bei Teilnehmern, welche eine Anti-HBs-Konzentration von 10–99 IE/l nach Grundimmunisierung aufwiesen (7 Teilnehmer), noch

bei jenen, welche Anti-HBs-Spiegel von  $\geq 100$  IE/l zeigten (268 Teilnehmer), Fälle von klinischer Hepatitis B, HBsAg-Positivität oder Fälle von isolierter Anti-HBc-Positivität auf.

Eine Studie von Hadler et al.<sup>47</sup> in den USA schloss 773 Teilnehmer ein, welche dem geimpften Studienarm einer randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studie an homosexuellen Männern entstammten und bei Grundimmunisierung ca. 30 (29,7 +/- 7,6) Jahre alt waren. Die Probanden waren mit einem plasmabasierten Impfstoff (ohne Handelsname; Merck) geimpft worden und wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren nachuntersucht. Der Anteil von Probanden, der aus der Studie ausschied, konnte aufgrund unklarer Berichterstattung in der Publikation nicht ermittelt werden. Die Studienendpunkte „HBsAg-Positivität“ und „isolierte Anti-HBc-Positivität“ wurden anhand des Anti-HBs-Spiegels nach Grundimmunisierung, gemessen in *sample ratio units* (SRU), stratifiziert. Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere Inzidenz von isolierter Anti-HBc-Positivität bei Teilnehmern mit Anti-HBs  $\geq 100$  SRU (425 Teilnehmer), im Vergleich zu jenen mit einem Anti-HBs zwischen 10–99 SRU (210 Teilnehmer) nach Grundimmunisierung (RR: 0,14; 95% KI: 0,06–0,30), bei nicht signifikant verminderter Inzidenz von HBsAg-Positivität (RR: 0,49; 95% KI: 0,03–7,86). Die Aussagen dieser Studie unterliegen mehreren Einschränkungen: Neben der Verwendung eines plasmabasierten Impfstoffs, einer Studienpopulation mit hoher HBV-Exposition (13 % HBsAg-Positive in der Population vor Implementierung der Impfung) und einer unklaren Verlustrate im Nachbeobachtungszeitraum ist zu berücksichtigen, dass die in der Studie verwendeten SRU sich im oberen Messbereich nicht linear zur heute verwendeten Einheit (IE/l) verhalten.

Die GRADE-Bewertung der vorliegenden Evidenz aus Anti-HBs-stratifizierten Kohortenstudien zur Dauer des Schutzes nach Impfung gegen Hepatitis B ergab eine Evidenz von sehr geringer Qualität („very low“, d.h. sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer) dafür, dass die Verwendung des Impferfolgskriteriums Anti-HBs  $\geq 100$  IE/l zu einer geringeren Häufigkeit von Impfdurchbrüchen (gemessen als Anti-HBc-Positivität) im Langzeitverlauf (Nachbeobachtungsdauer: 5 Jahre) führt als die Verwendung des Kriteriums Anti-HBs  $\geq 10$  IE/l.

#### Interpretation der Datenlage

Die Studienlage wird von einer Reihe internationaler Kommissionen und Expertengremien als ausreichend dafür angesehen, um von einem langjährigen, z. T. sogar lebenslangen Schutz gegen Hepatitis B nach Grundimmunisierung (ohne weitere Auffrischimpfungen) auszugehen, wenn beim Impfling 4–8 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung ein Anti-HBs von  $\geq 10$  IE/l vorlag.<sup>51–54</sup>

Allerdings sollte nach Ansicht der STIKO bei der Gesamtbewertung der Datenlage auch die diagnostische Güte der Anti-HBs-Testverfahren berücksichtigt werden. In einer Studie von Huzly et al.<sup>55</sup> wurden insgesamt 9 kommerziell

erhältliche Assays, die zur quantitativen Bestimmung von Anti-HBs verwendet werden, untersucht. Hierbei fanden sich erhebliche Unterschiede zwischen den Assays bei der Analyse identischer Proben, mit einem Variationskoeffizienten von 47%. Die Autoren schlussfolgerten, dass alle untersuchten Tests ungeeignet sind, im Messbereich zwischen 5 und 20 IE/l verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse zu generieren, was die Wahl eines Anti-HBs-Wertes von  $\geq 10$  IE/l als Impferfolgskriterium problematisch erscheinen lässt.

Vor diesem Hintergrund sowie angesichts der oben dargestellten Studienlage wird durch die STIKO eine erfolgreiche Impfung gegen Hepatitis B als Erreichen eines Anti-HBs von  $\geq 100$  IE/l definiert. Dieses Vorgehen wird auch von anderen nationalen Impfkommisionen in Europa empfohlen.<sup>56–58</sup> Da nur eine nachgewiesenermaßen erfolgreiche Impfung Schutz gegen Hepatitis B bietet und zudem das Ansprechen auf die Hepatitis-B-Impfung durch eine Reihe von individuell differierenden Faktoren bestimmt wird, wie z. B. Alter, Körpergewicht, Rauchverhalten, Immunstatus sowie genetische Einflüsse,<sup>59–63</sup> sollte nach Indikationsimpfung im Allgemeinen eine Impferfolgskontrolle erfolgen.

Kontrovers wird international das Vorgehen bei Personen diskutiert, welche auch nach 2 kompletten Impfserien (d. h. insgesamt 6 Impfstoffdosen) weiterhin „Low-“ bzw. „Non-Responder“ sind, d. h. Anti-HBs-Werte von 10–99 IE/l bzw.  $< 10$  IE/l zeigen. Während die US-amerikanische Impfkommision in solchen Fällen keine weiteren Impfstoffdosen empfiehlt<sup>53</sup>, wurden von anderen Autoren bis zu 14 Impfstoffdosen als notwendig beschrieben, um einen Impferfolg zu erzielen.<sup>64</sup> Da unklar ist, welches Vorgehen in dieser Situation sinnvoll ist, weist die STIKO lediglich auf diese Alternativen hin, ohne eine Vorgehensweise zu empfehlen.

Aus den oben dargestellten Daten folgert die STIKO, dass vor dem Hintergrund der epidemiologischen Situation in Deutschland nach einer nach dem Säuglingsalter erfolgreich durchgeführten Grundimmunisierung im Allgemeinen keine Auffrischimpfung notwendig ist. Diese Einschätzung wird von anderen internationalen Gesundheitsbehörden und Expertengremien geteilt. So schlussfolgert die WHO, dass keine Evidenz dahingehend besteht, dass im Rahmen von Routineimpfungen eine Auffrischimpfung gegen Hepatitis B notwendig ist.<sup>52</sup> Diese Position wird auch von den US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>53</sup>, dem *Canadian National Advisory Committee on Immunization*<sup>65</sup>, der *European Consensus Group on Hepatitis B Immunity*<sup>51</sup> und dem *Viral Hepatitis Prevention Board*<sup>66</sup> vertreten.

Hiervon getrennt muss die Situation bei Vorliegen einer humoralen Immundefizienz beurteilt werden. Hierbei kann es zu einem raschen Abfall der Anti-HBs-Spiegel und zum Verlust des Impfschutzes kommen<sup>67,68</sup>, so dass jährliche Anti-HBs-Kontrollen empfohlen werden (z. B. bei Hämodialyse).

Die STIKO geht außerdem davon aus, dass es innerhalb der Indikationsgruppen einzelne Personen gibt, welche ein besonders hohes individuelles Expositionsrisiko tragen, z. B. bei permanent anhaltenden oder ständig wiederkehrenden übertragungsrelevanten Kontakten zu HBsAg-Trägern oder Gruppen mit hoher Hepatitis-B-Prävalenz. Da diese Personen einerseits ein hohes kumulatives Risiko für eine HBV-Infektion tragen und andererseits auf der Basis der oben dargestellten Evidenz ein Nachlassen des Impfschutzes über die Zeit nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, sollte im Sinne eines konservativen Vorgehens bei diesen Personen nach 10 Jahren eine Kontrolle des Anti-HBs-Spiegels und ggf. Auffrischimpfung (wenn Anti-HBs  $< 100$  IE/l) erfolgen. Analog wird der Empfehlung zur postexpositionellen Immunprophylaxe eine Schutzdauer von 10 Jahren nach erfolgreicher Grundimmunisierung zugrunde gelegt.

#### **Abschließende Bewertung**

Aufgrund der vorliegenden Evidenz hat die STIKO folgende Schlussfolgerungen gezogen, die in der Änderung der Empfehlung zur Indikations- und Auffrischimpfung gegen Hepatitis B einschließlich der postexpositionellen Hepatitis-B-Immunprophylaxe bei Exposition mit HBV-haltigem Material berücksichtigt wurden:

- ▶ Die bisherigen Indikationsgruppen werden durch eine vereinfachte Gruppeneinteilung ersetzt. Zu jeder Indikationsgruppe werden Beispiele für relevante Personen- bzw. Patientengruppen genannt. Diese dienen der Orientierung, stellen jedoch keine abschließende Indikationsliste dar, da eine solche aufgrund der sich verändernden epidemiologischen Situation nicht praktikabel wäre und die Möglichkeit einer individuellen Risikobeurteilung gewahrt bleiben soll.
- ▶ Eine routinemäßige serologische Testung zum Ausschluss einer vorbestehenden Hepatitis-B-Infektion vor Impfung ist nicht notwendig.
- ▶ Für alle Personengruppen wird die serologische Kontrolle des Impferfolgs empfohlen, da nur eine nachgewiesenermaßen erfolgreiche Impfung (Anti-HBs  $\geq 100$  IE/l) Schutz gegen Hepatitis B bietet. Bei der Reiseindikation ist individuell abzuwägen, ob eine Impferfolgskontrolle erforderlich erscheint.
- ▶ Nach einer in der Kindheit oder im Erwachsenenalter erfolgreich durchgeführten Grundimmunisierung sind weitere Anti-HBs-Bestimmungen und Auffrischimpfungen im Allgemeinen nicht erforderlich.
- ▶ Ausnahmen hiervon stellen Personen mit humoraler Immundefizienz dar, bei denen jährliche Kontrollen der Anti-HBs-Spiegel (Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs  $< 100$  IE/l) empfohlen werden, sowie Personen mit besonders hohem individuellem Expositionsrisiko, bei denen nach 10 Jahren Anti-HBs bestimmt werden sollte (Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs  $< 100$  IE/l).

► Bei der postexpositionellen Hepatitis-B-Immuno-  
prophylaxe wird, wie auch im Falle des besonders hohen indi-  
viduellen Expositionsrisikos, von einer Schutzdauer von  
10 Jahren nach erfolgreicher Grundimmunisierung aus-  
gegangen. Die Empfehlung wurde dementsprechend  
angepasst und hinsichtlich ihres formalen Aufbaus prak-  
tikabler gestaltet.

Die detaillierte Bewertung der einzelnen Endpunkte nach  
der GRADE-Methodik (GRADE-Evidenzprofile) wird in  
Kürze im Rahmen eines englischsprachigen Hintergrund-  
papiers im *Bundesgesundheitsblatt* veröffentlicht und auch  
über [www.rki.de/impfen](http://www.rki.de/impfen) > Impfungen A–Z verfügbar sein.

#### Literatur

- WHO: Introduction of hepatitis b vaccine into childhood immunization services. 2001
- RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2012
- Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, et al.: Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Digestive Diseases* 2010; 28(1): 116–125
- Ständige Impfkommission: Empfehlungen der STIKO am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012. *Epid Bull* 2012; 30: 290–291
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al.: Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *Aids* 2005; 19(6): 593–601
- Koziel MJ, Peters MG: Viral hepatitis in HIV infection. *NEJM* 2007; 356(14): 1445–1454
- Reuter S, Oette M, Wilhelm FC, Beggel B, et al.: Prevalence and characteristics of hepatitis B and C virus infections in treatment-naïve HIV-infected patients. *Med Microbiol Immunol* 2011; 200(1): 39–49
- Chu CJ, Lee SD: Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(4): 512–520
- Amin J, Law MG, Bartlett M, et al.: Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; 368(9539): 938–945
- Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods et al.: Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63(6): 2222–2229
- Linani S, Puro V, Lauria FN, et al.: Patient to patient transmission of hepatitis B virus: a systematic review of reports on outbreaks between 1992 and 2007. *BMC Medicine* 2009; 7: 15
- Kliem V, Burg M, Haller H, et al.: Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplantation Proceedings* 2008; 40(4): 909–914
- RKI: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. *Epid Bull* 2012; 38: 371–385; [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin > 2012 > 38
- Craxi A, Tine F, Vinci M, et al.: Transmission of hepatitis B and hepatitis delta viruses in the households of chronic hepatitis B surface antigen carriers: a regression analysis of indicators of risk. *Am J Epidemiol* 1991; 134(6): 641–650
- Franks AL, Berg CJ, Kane MA, et al.: Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. *NEJM* 1989; 321(19): 1301–1305
- van Houdt R, Bruisten SM, Speksnijder AG, Prins M: Unexpectedly high proportion of drug users and men having sex with men who develop chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2012; 57(3): 529–533
- Veldhuijzen IK, Smits LJ, van de Laar M: The importance of imported infections in maintaining hepatitis B in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2005; 133(1): 113–119
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al.: Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378(9791): 571–583
- Brack J: Die Hepatitiden B und C bei drogenabhängigen Patienten: Eine epidemiologische Studie. *Suchttherapie (Suppl)*. 2002
- Removille N, Origer A, Couffignal S, et al.: A hepatitis A, B, C and HIV prevalence and risk factor study in ever injecting and non-injecting drug users in Luxembourg associated with HAV and HBV immunisations. *BMC public health* 2011; 11: 351
- Gupta S, Altice FL: Hepatitis B virus infection in US correctional facilities: a review of diagnosis, management, and public health implications. *J Urban Health* 2009; 86(2): 263–279
- Khan AJ, Simard EP, Bower WA, et al.: Ongoing transmission of hepatitis B virus infection among inmates at a state correctional facility. *Am J Public Health* 2005; 95(10): 1793–1799
- Vellinga A, Van Damme P, Meheus A: Hepatitis B and C in institutions for individuals with intellectual disability. *JIDR* 1999; 43 (Pt 6): 445–453
- Asensio F, Bayas JM, Bertran MJ, Asenjo MA: Prevalence of hepatitis B infection in long-stay mentally handicapped adults. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(8): 725–729
- Danzmann L, Gastmeier P, Schwab F, Vonberg RP: Health care workers causing large nosocomial outbreaks: a systematic review. *BMC infectious diseases* 2013; 13: 98
- Wicker S, Cinatl J, Berger A, et al.: Determination of risk of infection with blood-borne pathogens following a needlestick injury in hospital workers. *Ann Occup Hyg* 2008; 52(7): 615–622
- Janzen J, Tripatzis I, Wagner U, et al.: Epidemiology of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg in hospital personnel. *JID* 1978; 137(3): 261–265
- Rischitelli G, Harris J, McCauley L, et al.: The risk of acquiring hepatitis B or C among public safety workers: a systematic review. *AJPM* 2001; 20(4): 299–306
- Lorentz J, Hill L, Samimi B: Occupational needlestick injuries in a metropolitan police force. *AJPM* 2000; 18(2): 146–150
- Breuer B, Friedman SM, Millner ES, et al.: Transmission of hepatitis B virus to classroom contacts of mentally retarded carriers. *JAMA* 1985; 254(22): 3190–3195
- Remis RS, Rossignol MA, Kane MA: Hepatitis B infection in a day school for mentally retarded students: transmission from students to staff. *Am J Publ Health* 1987; 77(9): 1183–1186
- Bauer T, Jilg W: Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24(5): 572–577
- Ständige Impfkommission (STIKO): Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen 2011
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al.: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454): 1490
- Chen W, Gluud C: Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4): CD000100
- Mathew JL, El Dib R, Mathew PJ, et al.: Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(3): CD006481
- Poorolajal J, Mahmoodi M, Haghdoost A, et al.: Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(11): CD008256
- Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, et al.: Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004(3): CD003775
- Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, et al.: Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine* 2010; 28(3): 623–631
- Liao SS, Li RC, Li H, Yet al.: Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17(20–21): 2661–2666
- Alavian SM, Mansouri S, Abouzari M, et al.: Long-term efficacy of hepatitis B vaccination in healthcare workers of Oil Company Hospital, Teheran, Iran (1989–2005). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(2): 131–134
- But DY, Lai CL, Lim WL, et al.: Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report. *Vaccine* 2008; 26(51): 6587–6591
- Chadha MS, Arankalle VA: Ten-year serological follow up of hepatitis B vaccine recipients. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19(4): 168–171
- Durlach R, Laugas S, Freuler CB, et al.: Ten-year persistence of antibody to hepatitis B surface antigen in healthcare workers vaccinated against hepatitis B virus, and response to booster vaccination. *ICHE* 2003; 24(10): 773–776
- Duval B, Gilca V, Boulianne N, et al.: Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3): 213–218. Epub 2005/03/08
- Gilca V, De Serres G, Boulianne N, et al.: Antibody kinetics among 8–10 years old respondents to hepatitis B vaccination in a low endemic country and the effect of a booster dose given 5 or 10 years later. *Vaccine* 2009; 27(43): 6048–6053



47. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al.: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *NEJM* 1986; 315(4): 209–214

48. Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, Smego RA, Jr.: Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis* 1993; 16(1): 165–167

49. Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S, Meheus A: Long-term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine: 8-year results. *Vaccine* 1998; 16(20): 1933–1935

50. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, et al.: Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366(9494): 1379–1384

51. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355(9203): 561–565

52. Hepatitis B Vaccines. Releve epidemiologique hebdomadaire/Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2009; 84(40): 405–419

53. Advisory Committee on Immunization P, CDC: Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Report: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/ Centers for Disease Control* 2011; 60(RR-7): 1–45

54. Puro V, De Carli G, Cicalini S, et al.: European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Eurosurveillance* 2005; 10(10): 260–264

55. Huzly D, Schenk T, Jilg W, Neumann-Haefelin D: Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4): 1298–1306

56. Department of Health: Immunisation against infectious disease: Department of Health, London, UK; 2006

57. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen: Schweizerischer Impfplan 2012; 2012

58. National Immunisation Advisory Committee of the Royal College of Physicians of Ireland: Immunisation Guidelines for Ireland. 2008

59. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, et al.: Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *NEJM* 1989; 321(11): 708–712

60. Averbhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al.: Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *AJPM* 1998; 15(1): 1–8

61. Shaw FE, Jr., Guess HA, Roets JM, et al.: Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7(5): 425–430

62. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, et al.: Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985; 254(22): 3187–3189

63. Wood RC, MacDonald KL, White KE, et al.: Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993; 270(24): 2935–2939

64. Heining U, Gambon M, Gruber V, Margelli D: Successful hepatitis B immunization in non- and low responding health care workers. *Human Vaccines* 2010; 6(9)

65. Canadian National Advisory Committee on Immunization: Canadian Immunization Guide. 2012 [10 April 2013]; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php>

66. Viral Hepatitis Prevention Board: Conclusions (Meeting News). *Viral Hepatitis* 2012; 20(2): 26–27

67. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et al.: Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine* 2011; 29(52): 9618–9623

68. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al.: Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *NEJM* 1984; 311(8): 496–501

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten										Berichtsmonat: Juni 2013 (Datenstand: 1.9.2013)					
Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern															
(Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314)															
Land	Syphilis		HIV-Infektion*				Malaria		Echinokokkose		Toxoplasm., konn.				
	2013		2012		2013		2012		2013		2012				
	Juni	Jan.–Juni	Juni	Jan.–Juni	Juni	Jan.–Juni	Juni	Jan.–Juni	Juni	Jan.–Juni	Juni	Jan.–Juni			
Baden-Württemberg	35	219	154	5	137	158	7	49	22	1	9	9	0	2	0
Bayern	48	296	264	3	161	224	8	39	36	1	17	11	0	1	1
Berlin	50	344	376	3	211	222	1	17	10	0	4	1	0	0	2
Brandenburg	8	31	28	0	33	30	0	3	5	0	0	0	0	2	3
Bremen	5	25	31	2	19	17	1	4	7	0	0	1	0	0	1
Hamburg	27	148	122	0	72	112	3	13	30	0	2	0	0	0	0
Hessen	25	202	173	0	94	107	5	32	21	1	4	6	0	2	1
Mecklenburg-Vorpommern	2	15	27	0	20	11	0	1	2	0	0	0	0	1	0
Niedersachsen	32	166	115	1	76	90	5	20	21	0	1	2	0	0	0
Nordrhein-Westfalen	90	552	573	4	261	348	7	57	32	0	9	12	0	0	3
Rheinland-Pfalz	16	85	48	0	41	26	2	9	6	0	2	5	0	0	1
Saarland	6	34	17	0	17	11	0	5	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen	16	115	100	1	52	66	0	3	9	0	1	0	0	0	1
Sachsen-Anhalt	7	41	37	0	26	22	1	6	1	0	0	1	0	0	0
Schleswig-Holstein	6	36	41	1	39	50	1	7	4	0	4	1	0	0	0
Thüringen	8	34	34	0	13	16	0	2	2	0	1	2	0	0	0
<b>Deutschland</b>	<b>381</b>	<b>2.343</b>	<b>2.140</b>	<b>20</b>	<b>1.275</b>	<b>1.510</b>	<b>41</b>	<b>267</b>	<b>208</b>	<b>3</b>	<b>54</b>	<b>51</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>13</b>

\* Hinweis zu den „Nichtnamentlichen Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gem. § 7 (3) IfSG nach Bundesländern“  
 Auf Grund eines Personalengpasses kommt es vorübergehend zu Verzögerungen bei der Bearbeitung und Eingabe von HIV-Meldungen. Sowohl die Zahl der für den aktuellen Monat ausgewiesenen Meldungen als auch die für den Gesamtjahreszeitraum 2013 stimmen daher nicht mit den tatsächlich erfolgten Meldungen überein, die in ihrer Größenordnung in etwa der der Vormonate entsprechen. Das RKI ist bemüht, die Daten so bald als möglich auf den aktuellen Stand zu bringen.

**Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland**

33. Woche 2013 (Datenstand: 4.9.2013)

and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. Hum Vaccin Immunother 2012;

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmeopathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.
Baden-Württemberg	178	3.626	3.960	7	81	61	6	141	194	37	800	941	3	31	33
Bayern	163	4.251	4.397	3	158	165	21	434	463	63	1.433	1.367	2	60	53
Berlin	80	1.686	1.857	2	50	37	33	356	229	16	355	409	1	40	56
Brandenburg	67	1.268	1.288	3	21	20	13	224	151	14	391	457	1	9	5
Bremen	19	247	265	0	6	4	1	6	11	2	59	66	0	1	2
Hamburg	47	1.131	1.063	7	37	48	17	136	50	10	282	247	0	25	24
Hessen	125	2.237	2.319	3	24	38	3	70	83	32	694	806	0	31	23
Mecklenburg-Vorpommern	89	1.152	1.135	1	23	16	27	287	340	11	286	319	0	1	1
Niedersachsen	183	2.922	2.919	10	110	97	16	314	369	49	1.195	1.211	0	11	11
Nordrhein-Westfalen	401	9.420	9.967	6	172	192	24	589	685	73	2.303	2.741	2	31	39
Rheinland-Pfalz	103	1.989	2.252	1	61	69	6	133	139	19	487	670	1	37	16
Saarland	21	720	679	0	6	7	1	23	21	4	101	117	0	2	1
Sachsen	155	2.883	3.279	1	91	70	17	471	544	36	1.008	1.083	2	21	15
Sachsen-Anhalt	50	988	1.041	1	43	23	19	410	327	20	829	661	1	5	4
Schleswig-Holstein	103	1.427	1.307	4	35	46	6	48	60	15	414	310	1	9	5
Thüringen	45	1.053	1.212	1	23	36	12	201	246	45	802	982	0	9	10
<b>Deutschland</b>	<b>1.829</b>	<b>37.000</b>	<b>38.940</b>	<b>50</b>	<b>941</b>	<b>929</b>	<b>222</b>	<b>3.843</b>	<b>3.912</b>	<b>446</b>	<b>11.439</b>	<b>12.387</b>	<b>14</b>	<b>323</b>	<b>298</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung <sup>+</sup>			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.	2013	2012	1.-33.
Baden-Württemberg	4	89	101	58	4.737	6.064	10	2.223	3.215	8	314	342	2	32	17
Bayern	6	192	248	73	6.435	11.325	23	4.510	4.027	9	508	471	1	56	54
Berlin	1	54	48	17	1.608	2.618	4	1.834	1.701	5	256	254	6	49	66
Brandenburg	2	59	59	18	2.182	3.431	9	3.448	1.621	2	60	59	4	44	21
Bremen	1	11	7	4	309	558	1	240	88	0	11	14	2	4	1
Hamburg	4	46	52	13	1.728	2.365	5	1.632	1.129	3	99	99	1	10	15
Hessen	1	103	100	23	4.167	4.557	15	1.452	1.629	3	168	175	4	36	45
Mecklenburg-Vorpommern	0	26	30	26	3.074	2.655	18	1.546	1.305	4	72	85	4	40	39
Niedersachsen	7	126	121	41	5.599	7.730	24	3.988	2.573	5	126	129	8	43	48
Nordrhein-Westfalen	12	279	320	73	13.287	14.601	30	8.728	5.649	10	443	517	13	101	132
Rheinland-Pfalz	1	90	107	21	3.173	3.927	12	1.650	2.098	7	111	100	1	19	16
Saarland	1	7	19	6	1.115	1.351	2	379	530	0	12	14	0	4	1
Sachsen	7	207	197	72	5.901	8.066	18	4.543	2.596	2	178	190	5	85	59
Sachsen-Anhalt	3	96	106	37	3.178	4.460	17	1.871	1.966	2	56	64	17	71	26
Schleswig-Holstein	0	65	45	16	1.662	2.167	5	1.233	1.022	1	37	43	2	12	6
Thüringen	1	157	165	30	2.778	4.511	23	3.211	1.824	1	51	45	3	15	29
<b>Deutschland</b>	<b>51</b>	<b>1.607</b>	<b>1.725</b>	<b>528</b>	<b>60.933</b>	<b>80.386</b>	<b>216</b>	<b>42.488</b>	<b>32.973</b>	<b>62</b>	<b>2.502</b>	<b>2.601</b>	<b>73</b>	<b>621</b>	<b>575</b>

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, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben heraus-

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

33. Woche 2013 (Datenstand: 4.9.2013)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B <sup>++</sup>			Hepatitis C <sup>++</sup>		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	5	55	35	0	42	40	11	563	534
Bayern	2	52	51	2	71	72	10	644	656
Berlin	1	31	29	1	42	37	13	332	356
Brandenburg	0	15	12	1	8	8	0	39	50
Bremen	0	23	3	0	11	6	1	18	18
Hamburg	1	15	17	3	23	23	0	79	99
Hessen	4	33	26	1	42	33	7	257	225
Mecklenburg-Vorpommern	0	17	5	0	7	13	1	34	44
Niedersachsen	0	35	45	3	28	19	4	183	200
Nordrhein-Westfalen	2	88	95	3	88	89	7	433	439
Rheinland-Pfalz	4	41	22	2	39	33	6	159	132
Saarland	0	5	1	0	7	14	1	37	55
Sachsen	1	13	8	0	25	22	7	196	191
Sachsen-Anhalt	1	16	12	0	18	13	1	84	69
Schleswig-Holstein	0	11	6	0	8	8	4	89	105
Thüringen	0	11	8	0	10	7	1	43	81
<b>Deutschland</b>	<b>21</b>	<b>461</b>	<b>375</b>	<b>16</b>	<b>469</b>	<b>437</b>	<b>74</b>	<b>3.190</b>	<b>3.254</b>

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.	33.	1.–33.	1.–33.
Baden-Württemberg	0	26	28	3	47	17	6	384	321
Bayern	0	33	33	19	680	63	10	364	434
Berlin	0	19	13	4	485	17	11	246	206
Brandenburg	0	3	3	1	58	0	2	67	58
Bremen	0	3	3	0	2	2	0	30	31
Hamburg	0	5	5	1	11	3	4	119	95
Hessen	0	16	14	1	10	15	11	285	258
Mecklenburg-Vorpommern	0	4	2	0	1	0	3	52	58
Niedersachsen	0	18	24	1	12	6	12	214	183
Nordrhein-Westfalen	0	50	47	8	109	16	15	654	687
Rheinland-Pfalz	0	17	17	0	7	3	7	100	103
Saarland	0	6	3	0	0	0	1	26	18
Sachsen	0	11	8	0	45	0	0	93	104
Sachsen-Anhalt	0	2	11	0	11	0	2	70	70
Schleswig-Holstein	0	19	8	0	8	2	2	56	62
Thüringen	0	8	5	0	1	0	0	40	54
<b>Deutschland</b>	<b>0</b>	<b>240</b>	<b>224</b>	<b>38</b>	<b>1.487</b>	<b>144</b>	<b>86</b>	<b>2.800</b>	<b>2.742</b>

gegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend.

++ 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, Deutschland**

33. Woche 2013 (Datenstand: 4.9.2013)

Krankheit	2013	2013	2012	2012
	33. Woche	1.–33. Woche	1.–33. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	26	1.449	985	2.146
Brucellose	1	15	18	28
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	3	63	85	123
Dengue-Fieber	16	535	287	615
FSME	18	240	140	195
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	8	42	39	69
Hantavirus-Erkrankung	1	87	2.381	2.825
Hepatitis D	1	20	7	18
Hepatitis E	6	290	244	388
Influenza	1	69.888	10.613	11.564
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	0	228	196	323
Legionellose	21	427	379	654
Leptospirose	9	45	29	85
Listeriose	7	278	238	429
Ornithose	0	8	8	16
Paratyphus	0	36	27	43
Q-Fieber	2	68	135	200
Trichinellose	0	10	1	2
Tularämie	1	11	7	21
Typhus abdominalis	2	53	36	58

\* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

**Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung****Erreger anderer hämorrhagischer Fieber – Chikungunya-Fieber**

Schleswig-Holstein, 46 Jahre, weiblich (Infektionsland Philippinen; 10. Chikungunya-Fall 2013)

**Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung****Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 31. bis 35. Kalenderwoche 2013**

Die Werte des Praxisindex und der Konsultationsinzidenz sind von der 31. bis zur 35. KW 2013 leicht gestiegen. Die Aktivität der ARE lag insgesamt im Bereich der Hintergrund-Aktivität auf einem für die Jahreszeit üblichen Niveau. Weitere Informationen unter: <http://influenza.rki.de/>.

**Ergebnisse der europäischen Influenza-Surveillance durch EISN**

Von den 19 Ländern, die für die 33. und 34. KW 2013 Daten an EISN sandten, berichteten alle Länder über eine geringe Influenza-Aktivität. Weitere Informationen unter: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-surveillance-overview-30-aug-2013.pdf>.

**Humane Erkrankungsfälle mit in Tieren zirkulierenden Influenza A-Viren (Zoonosen)****a) Humane Erkrankungen mit Influenza A(H7N9)-Infektion in China**

Nach dem letzten Bericht der WHO am 12.8.2013 hat sich die Anzahl der mit Influenza A(H7N9)-Viren Erkrankten um einen weiteren Fall erhöht. Eine 51-Jährige aus Huizhou aus der Provinz Guangdong erkrankte am 27.7.2013 und wurde einen Tag später hospitalisiert. Damit wurden bisher insgesamt 135 Erkrankungsfälle bestätigt, darunter 44 Todesfälle bis zum 11.8.2013. 87 bestätigte Fälle sind genesen und 4 Fälle wurden noch in Krankenhäusern behandelt. Der Rückgang der Anzahl der Fälle in den letzten Wochen ist wahrscheinlich der Saisonalität der Influenza geschuldet, mit einem erneuten Anstieg im Herbst muss deshalb gerechnet werden. Weitere Informationen unter: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/Aviaerelnfluenza/Aviaerelnfluenza\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/A/Aviaerelnfluenza/Aviaerelnfluenza_node.html).

**b) Humane Erkrankungen mit Influenza A(H3N2)v-Infektion in den USA**

Aus den USA wurden bis zum 29.8.2013 16 humane Erkrankungen mit porcinen Influenza-viren A(H3N2)v gemeldet, eine erkrankte Person wurde hospitalisiert. Es wurde kein Todesfall gemeldet. Die Infektionen waren meist mit einem Kontakt zu Schweinen assoziiert. Weitere Informationen unter: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm>.

**Impressum****Herausgeber**

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

**Redaktion**

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: [Seedatj@rki.de](mailto:Seedatj@rki.de)

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)

► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann  
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)

**Vertrieb und Abonentenservice**

E.M.D. GmbH  
European Magazine Distribution  
Birkenstraße 67, 10559 Berlin  
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825  
E-Mail: [EpiBull@emd-germany.de](mailto:EpiBull@emd-germany.de)

**Das Epidemiologische Bulletin**

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen 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 allgemeiner interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

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

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

**Druck**

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

**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)  
PVKZ A-14273