



# Epidemiologisches Bulletin

10. August 2009 / Nr. 32

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFZEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO

Seit 2006 steht ein Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV) der Typen 6, 11, 16 und 18 und seit 2007 ein Impfstoff gegen HPV der Typen 16 und 18 zur Verfügung. Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat im März 2007 eine Empfehlung zur Impfung gegen HPV für alle 12 bis 17 Jahre alten Mädchen ausgesprochen.<sup>1</sup> Als Impfziel hat die STIKO die Reduktion der Krankheitslast durch den Gebärmutterhalskrebs definiert.

Nach der Veröffentlichung der Impfeempfehlung der STIKO sind weitere Fachpublikationen zur HPV-Impfung in *peer-reviewed*-Zeitschriften erschienen, u. a. Ergebnisse von drei randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung und eine systematische Review.<sup>2-6</sup> Weiterhin wurden mehrere HTA-Berichte (*Health Technology Assessment*) verschiedener europäischer Länder (z. B. Belgien 2007, Deutschland 2009), ein WHO-Positions-Papier (2009) sowie eine Leitlinie des *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) und eine S3-Leitlinie zur HPV-Impfung publiziert.<sup>7-11</sup> In der aktuellen Diskussion über den Nutzen der HPV-Impfung haben mehrere deutsche Wissenschaftler unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen im November 2008 den Nutzen der Impfung in Frage gestellt.<sup>12</sup> Es gehört zu den Aufgaben der STIKO, neue Aspekte zu Impfeempfehlungen zu verfolgen und zu bewerten. Dies erfolgt nach Bedarf regelmäßig für jede bestehende Impfeempfehlung.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), der die Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) festlegt, hat die STIKO um eine erneute Bewertung der HPV-Impfung gebeten. In der folgenden fachlichen Stellungnahme hat die STIKO diese Bewertung unter Berücksichtigung aktueller Veröffentlichungen aus der wissenschaftlichen Fachliteratur vorgenommen.

### Literaturrecherche

Es wurde eine elektronische Literaturrecherche in der Datenbank der Cochrane Library, in PubMed und EMBASE für den Zeitraum ab dem 1. Januar 2007 bis zum 7. Juli 2009 zur Identifizierung aktueller Publikationen zu HPV durchgeführt. Je nach Thematik kamen dabei unterschiedliche Suchstrategien unter Verwendung der MeSH-Datenbank mit Schwerpunkt auf publizierte, randomisierte, kontrollierte Studien, Metaanalysen, Reviews, epidemiologische Studien und HTA-Berichte zur Anwendung. Besonders beachtet wurden Daten zur Wirksamkeit der Impfung gegen HPV für die Verhinderung von Gebärmutterhalskrebsvorstufen. Zusätzlich wurde eine Handsuche der Literaturangaben der gefundenen Publikationen zur Identifizierung weiterer aktueller Artikel vorgenommen. Ebenso wurden Veröffentlichungen der *European Medicines Agency* (EMA, Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde) und der *Food and Drug Administration* (FDA, Amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde) berücksichtigt. Detaillierte Angaben zum Suchmodus sind auf Anfrage bei der Geschäftsstelle der STIKO erhältlich.

### HPV und die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs

Bei der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs werden mehrere Schritte durchlaufen. Die notwendige Voraussetzung ist nach derzeitigem Wissensstand eine Infektion mit mindestens einem von 15 Hochrisiko-HPV-Typen.<sup>13-15</sup> Der hauptsächliche Übertragungsweg für HPV-Infektionen am Gebärmutterhals sind Sexualkontakte. Die meisten Menschen infizieren sich im Laufe ihres sexuell aktiven Lebens. Normalerweise wird eine HPV-Infektion nach im Mittel 6 bis 18 Monaten durch zelluläre Immunmechanismen überwunden. Eine überwundene Infektion mit einem HPV-Typ hinterlässt aber keine lebenslange Immunität – eine Reinfektion mit demselben Typ ist möglich.<sup>15</sup>

Ein geringer Teil der HPV-Infektionen wird nicht überwunden und kann chronisch verlaufen (ca. 10%). Chronische Infektionen über 12 bis 24 Monate

Diese Woche 32/2009

### Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

zu den aktuellen Empfehlungen vom Juli 2009

- ▶ Bewertung der HPV-Impfung
- ▶ Begründung einer zweiten Varizellenimpfung im Kindesalter
- ▶ Begründung zur Anpassung der Pneumokokken-Impfeempfehlung



stellen ein sehr großes Risiko für die Entstehung von Krebsvorstufen am Gebärmutterhals dar. Dabei sind chronische Infektionen mit dem HPV-Typ 16 am häufigsten mit der Entstehung von Krebsvorstufen assoziiert (Risiko von 40% im Verlauf von 5 Jahren).<sup>15</sup> Krebsvorstufen am Gebärmutterhals (sog. CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia) können nach ihrem Schweregrad eingestuft werden. Während leichte Zellveränderungen (CIN 1) noch nicht als Krebsvorstufe gelten, steigt das Risiko für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs an, wenn mäßige oder schwere Zellveränderungen (CIN 2+=CIN 2, CIN 3 und Carcinoma in situ=CIS) vorliegen. Das Risiko zur Entstehung von Gebärmutterhalskrebs ausgehend von einer Krebsvorstufe des Schweregrads CIN 2+ liegt bei ca. 20 bis 30% innerhalb von 5 bis 10 Jahren und ist u. a. abhängig von dem verursachenden HPV-Typ.<sup>15</sup> Werden nur Krebsvorstufen des Schweregrads CIN 3 betrachtet, die über einen Zeitraum von 2 Jahren bestehen bleiben, liegt das Risiko zur Entstehung von Gebärmutterhalskrebs bei ungefähr 50%.<sup>16</sup>

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie empfiehlt in einer Leitlinie, CIN 3 und über 12 Monate persistierende CIN 2 operativ zu behandeln.<sup>32</sup> Das Ziel der operativen Therapie ist die vollständige Entfernung aller tumorverdächtigen Läsionen. Dieses Vorgehen entspricht internationalem Konsens (WHO 2006: *Comprehensive Cervical Cancer Control*).

### Vorkommen der HPV-Typen

In Gewebe aus Krebsvorstufen (CIN 1–3) und Gebärmutterhalskrebsgeschwüren wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Verteilungen der HPV-Typen nachgewiesen.<sup>17–21</sup> Ergebnisse aus Metaanalysen zeigen, dass Erbmaterial (DNA) der HPV-Hochrisiko-Typen 16 oder 18 in durchschnittlich einem Drittel der leichtgradigen (CIN 1) und durchschnittlich der Hälfte der höhergradigen (CIN 2+) Krebsvorstufen nachgewiesen werden kann (s. Abb. 1).<sup>17–18</sup> In soliden invasiven Tumoren des Gebärmutterhalses steigt der Anteil an HPV 16- oder 18-DNA auf durchschnittlich 70%, wobei HPV 16 in ungefähr der Hälfte aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs nachweisbar ist.<sup>20–22</sup>

### HPV-Infektionen und weitere assoziierte Krankheiten

HPV-Infektionen können auch mit anderen Tumoren assoziiert sein. Dazu gehören z. B. Malignome der äußeren Genitale (Vulva, Penis), des Anus und des Mundrachenraumes. Bösartige Tumore des Mundrachenraumes sind ca. in der Hälfte der Fälle mit HPV-Infektionen assoziiert.<sup>23</sup> Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) werden vermutlich zu 100% durch HPV-Infektionen verursacht.<sup>24,25</sup>

### Krankheitslast

In Deutschland erkranken jährlich ca. 12–14 von 100.000 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs.<sup>26</sup> Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben 2007 in Deutschland 1.566 Frauen an dieser Erkrankung. Daten zur Einschätzung der Krankheitslast von Krebsvorstufen des Gebärmutterhalskrebses werden in Deutschland nicht systematisch erhoben. Nach einer Hochrechnung von Daten der Techniker Krankenkasse werden ca. 140.000 operative

Eingriffe (Konisationen) am Gebärmutterhals und nach Auswertungen der *Diagnosis Related Groups* etwa 2.200 Totaloperationen der Gebärmutter pro Jahr in Deutschland durchgeführt, um krebverdächtige Befunde abzuklären oder zu behandeln.<sup>27</sup> Nach diesen Daten erlebt jede fünfte Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens einen operativen Eingriff am Gebärmutterhals.<sup>28</sup> Die Aktualisierung einer Metaanalyse von 2006 sowie eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie aus Norwegen haben die Folgen operativer Behandlungen von Krebsvorstufen am Gebärmutterhals untersucht.<sup>29–31</sup> Dabei wurde festgestellt, dass besonders die Messerkonisation, aber auch die Laser- und Schlingenkonisation, mit einem erhöhten Risiko schwerer Komplikationen während einer nachfolgenden Schwangerschaft (perinatale Mortalität, Frühgeburt vor der 37. Woche, niedriges Geburtsgewicht oder die Notwendigkeit eines Kaiserschnitts) assoziiert sind. Langzeitstudien zu weiteren Symptomen operierter Frauen, wie z. B. Dyspareunien (schmerzhafter Sexualverkehr), liegen nicht vor.

### Ergebnisse der Impfstudien

Zwischen einer HPV-Infektion und dem Auftreten von schweren Zellveränderungen, die nach internationalem Konsens als behandlungsbedürftige Krebsvorstufen gelten, können Monate bis Jahre vergehen. Die Wirksamkeit der Impfstoffe wurde vorrangig anhand der Verhinderung von Gebärmutterhalskrebsvorstufen mäßiger und schwerer Ausprägung (CIN 2, CIN 3 und CIS) beurteilt, die mit Infektionen durch HPV (Typen 16 und 18) assoziiert sind. Es entsprach Empfehlungen eines Expertengremiums der WHO, als klinischen Endpunkt nicht das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs, sondern den Nachweis von mäßigen und schweren Zellveränderungen zu verfolgen.<sup>47</sup> Um eine hohe Aussagekraft der Studien zu gewährleisten, musste während der dreijährigen Studiendauer eine hohe Zahl an Studienteilnehmerinnen rekrutiert werden. So konnte eine ausreichend hohe Anzahl an CIN 2, CIN 3 und CIS diagnostiziert werden. Eine Wirksamkeit der Impfung wurde definiert als ein signifikant selteneres Auftreten von CIN 2, CIN 3 und CIS in der geimpften Gruppe der Studienteilnehmerinnen verglichen mit der ungeimpften Gruppe.

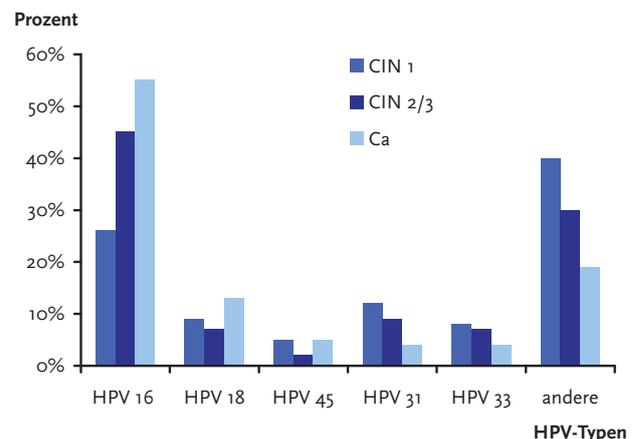


Abb. 1: Häufigkeit des Nachweises verschiedener HPV-Typen in Gewebeproben mit Cervical Intraepithelial Neoplasia und Gebärmutterhalskrebs<sup>17,18</sup>

Studiengruppe	HPV-Status (DNA) bei Einschluss	HPV-Status (DNA) 1 Monat nach der 3. Dosis	Serostatus bei Einschluss	Anzahl Impfdosen	PAP bei Einschluss	Protokollverletzung
Per-Protocol susceptible population (PPE)	negativ für HPV 16 und/oder 18	negativ für maßgeblichen* HPV-Typ	negativ für maßgeblichen* HPV-Typ	3 (innerhalb eines Jahres)	kein Einschlusskriterium	nicht erlaubt
Unrestricted susceptible population	negativ für HPV 16 und/oder 18	kein Einschlusskriterium	negativ für maßgeblichen* HPV-Typ	≥1	kein Einschlusskriterium	erlaubt
Intention-to-treat population (ITT)	kein Einschlusskriterium	kein Einschlusskriterium	kein Einschlusskriterium	≥1	kein Einschlusskriterium	erlaubt

Tab. 1a: Übersicht der Studienpopulationen FUTURE I und II in den Veröffentlichungen des *New England Journal of Medicine*<sup>2,3</sup>

\*Definition maßgeblich: Patienten konnten negativ für HPV 16 und 18 bzw. für HPV 16 oder 18 sein, um in diese Gruppe eingeschlossen zu werden. Wenn die Studienteilnehmerin z. B. negativ für HPV 16 (und positiv für HPV 18) war, wurde nur der Verlauf einer mit HPV 16-assoziierten Zellveränderung beobachtet.

## 1. Gardasil®

Gardasil® ist ein quadrivalenter rekombinanter HPV-Impfstoff (d.h. er enthält Antigene der vier HPV-Typen 6, 11, 16, 18), der im September 2006 zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs und -vorstufen, die mit den HPV-Typen 16 und 18 assoziiert sind, von der EMEA zugelassen wurde.

### 1.1 Klinische Studien

Seit März 2007 wurden Ergebnisse von zwei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, klinischen Studien (FUTURE I und II) im *New England Journal of Medicine* publiziert.<sup>2,3</sup> In beiden Studien wird die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes Gardasil® untersucht. Die Einschlusskriterien der Studien sind vergleichbar, so dass die angewendeten Methoden hier zusammen beschrieben werden. Diese Ergebnisse wurden der STIKO bereits im Dezember 2006 vorgestellt und bei der Erarbeitung der Impfeempfehlung berücksichtigt.

### 1.2 Studienpopulation und Einschlusskriterien FUTURE I u. II

Insgesamt wurden mehr als 15.000 Probandinnen im Alter von 15 bis 26 Jahren in die Studie einbezogen.<sup>2,3</sup> Ca. zwei Drittel der Studienteilnehmerinnen stammen aus Europa. Die Studienteilnehmerinnen durften bereits sexuell aktiv gewesen sein, allerdings mit der Einschränkung nicht mit mehr als vier Partnern Sexualkontakte gehabt zu haben. Weiteres Einschlusskriterium war eine unauffällige Krankengeschichte im Hinblick auf Genitalwarzen, CIN oder Operationen am Gebärmutterhals. Das Vorliegen einer Immunschwäche war ein Ausschlusskriterium.

Für die Auswertung der Studiendaten wurden die Teilnehmerinnen je nach erhobenen Befunden in den Kontrolluntersuchungen in unterschiedliche Gruppen eingeteilt (s. Tab. 1a). Folgende Befunde fanden bei der Einteilung in die Studiengruppen Berücksichtigung:

- ▶ HPV-Status: DNA-Nachweis der HPV-Typen 16 oder 18 in einem Abstrich des Gebärmutterhalses?
- ▶ Serostatus: Lagen spezifische HPV-Antikörper gegen die Typen 16 oder 18 im Blut vor?
- ▶ PAP-Test: Lagen auffällige zytologische Befunde in der Früherkennungsuntersuchung vor?
- ▶ Protokollverletzung: Wurden die vorher festgelegten Kontrolluntersuchungen termingerecht wahrgenommen? Wurde den Auflagen (z.B. zur Verhütung) entsprochen? Wurden alle drei Impfungen verabreicht?

Bei Teilnehmerinnen in der vorrangig zu untersuchenden Studiengruppe (*per-protocol susceptible population*, PPE)

mussten Untersuchungen auf spezifische HPV-Antikörper im Blut und Abstrichproben vom Gebärmutterhals auf HPV-DNA 16 und 18 vor Beginn der Studie und ein Monat nach der dritten Impfung mindestens für einen der beiden Typen 16 oder 18 negativ sein. Zudem mussten alle drei Impfungen innerhalb eines Jahres verabreicht und die vorher vereinbarten Untersuchungstermine zuverlässig wahrgenommen worden sein (keine Protokollverletzung).

In einer zweiten Gruppe (*unrestricted susceptible population*) wurden Frauen eingeschlossen, die nicht alle Impfungen erhalten und evtl. nicht alle vorher vereinbarten Kontrolluntersuchungen wahrgenommen hatten. Untersuchungen auf spezifische HPV-Antikörper im Blut und Abstrichproben vom Gebärmutterhals auf HPV-DNA 16 und 18 mussten vor Beginn der Studie aber ebenso wie in der PPE-Gruppe für mindestens einen der beiden Typen negativ gewesen sein. Diese Gruppe wurde gebildet, um die Auswirkungen einer schlechteren Patientenzuverlässigkeit und variabler Impfabstände zu untersuchen.

In einer dritten Gruppe wurden alle Studienteilnehmerinnen eingeschlossen ohne Rücksicht auf HPV-Status, Serostatus, Anzahl der Impfdosen (aber mindestens eine Dosis) oder Wahrnehmung der Kontrolluntersuchungen. Diese sogenannte *intention-to-treat*-Analyse wurde durchgeführt, um abschätzen zu können, welche Wirksamkeit die Impfung auf Frauen ohne weitere spezifische Einschlusskriterien in dieser Altersgruppe hat.

### 1.3 Nachträgliche Bildung einer Studiengruppe

Die Einschlusskriterien für die definierte Studiengruppe (PPE) sahen nicht vor, dass bei den Teilnehmerinnen nicht bereits eine Infektion mit einem anderen als dem HPV-Typ 16 oder 18 am Gebärmutterhals stattgefunden haben konnte. D.h. diese Studiengruppe konnte nicht als HPV-naiv betrachtet werden. Als HPV-naiv kann eine junge Frau dann gelten, wenn bei ihr noch keine Infektion mit irgendeinem HPV-Typ am Gebärmutterhals stattgefunden hat. Dies ist in der Regel bei Mädchen und jungen Frauen vor Aufnahme der sexuellen Aktivität der Fall. Um die Wirksamkeit der HPV-Impfung in einer HPV-naiven Studiengruppe bewerten zu können, wurden daher Abstrichproben von Studienteilnehmerinnen, die vor Beginn der Studie abgenommen wurden, nachträglich auf zehn weitere onkogene HPV-Typen (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59) untersucht. Auf Grundlage dieser Untersuchungen konnte dann nachträglich eine weitere Studienuntergruppe gebildet werden: Studienteilnehmerinnen, die bei Studien-

Studiengruppe	HPV-Status (DNA) bei Einschluss	HPV-Status (DNA) 1 Monat nach der 3. Dosis	Serostatus bei Einschluss	Anzahl Impfdosen	PAP bei Einschluss	Protokollverletzung
Restricted modified intention-to-treat population (nachträglich gebildete Gruppe = RMITT) <sup>2</sup>	negativ für HPV 6, 11, 16 und 18, zusätzlich negativ für 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	kein Einschlusskriterium	negativ für HPV 16 und 18	≥1	negativ	erlaubt

Tab. 1b: Charakteristika der nachträglich gebildeten Studienpopulation aus FUTURE I+II in einer Veröffentlichung der EMEA<sup>34</sup>

beginn für HPV 6, 11, 16 und 18 sowie für die o.g. zehn onkogenen HPV-Typen negativ waren und bei denen die Ergebnisse einer zytologischen Untersuchung auf Zellveränderungen des Gebärmutterhalses unauffällig waren, wurden in diese „neue“ Studienuntergruppe (*restricted modified intention-to-treat population*, RMITT)<sup>2</sup> eingeschlossen. In Tabelle 1b werden die Einschlusskriterien für diese Studienuntergruppe analog zur Tabelle 1a zusammengefasst.

1.4 Ergebnisauszug der Studien FUTURE I und II

1.4.1 FUTURE I<sup>2</sup>

In der PPE von FUTURE I wurde eine Wirksamkeit von 100% (95% KI: 81–100%) gegen HPV 16- und 18-assozierte CIN 2 und eine Wirksamkeit von 100% (95% KI: 76–100%) gegen HPV 16- und 18-assozierte CIN 3 berichtet (s. Tab. 3). In dieser Gruppe befanden sich 2.241 Teilnehmerinnen in der Impfstoffgruppe und 2.258 in der Placebogruppe. In der Impfstoffgruppe traten keine CIN 2 oder 3, in der Placebogruppe dagegen 21 CIN 2, 17 CIN 3 und 6 CIS auf. Zur Wirksamkeit der Impfung gegen CIN 2, CIN 3 und CIS, **unabhängig vom HPV-Typ**, lagen nur Ergebnisse aus der *intention-to-treat*-Analyse vor. In diesem zum Teil mit HPV-infizierten Kollektiv konnte keine Wirksamkeit der Impfung gezeigt werden.

1.4.2 FUTURE II<sup>3</sup>

Für die PPE von FUTURE II ergab sich eine Wirksamkeit von 100% (95% KI: 86–100%) gegen HPV 16- und 18-assozierte CIN 2 und eine Wirksamkeit von 97% (95% KI: 79–100%) gegen HPV 16- und 18-assozierte CIN 3. In dieser Gruppe befanden sich 5.305 Teilnehmerinnen in der Impfstoffgruppe und 5.260 Teilnehmerinnen in der Placebogruppe. In der Impfstoffgruppe trat eine CIN 3, in der Placebogruppe traten 28 CIN 2, 29 CIN 3 und ein CIS auf. Zur Wirksamkeit gegen CIN 2 und CIN 3, **unabhängig vom HPV-Genotyp**, liegen aus dieser Publikation Daten der *intention-to-treat*-Analyse aller eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen vor. Hier wurde eine Wirksamkeit, bezogen auf alle aufgetretenen CIN 2 und 3, **unabhängig vom HPV-Typ**, von 22% (95% KI: 3–38%) gegen CIN 2 und von 21% (95%

KI: <0–38%) gegen CIN 3 beschrieben. In dieser Gruppe befanden sich 6.087 Teilnehmerinnen in der Impfstoff- und 6.080 Teilnehmerinnen in der Placebogruppe (s. Tab. 3). Des Weiteren wird im Text der Publikation (<sup>3</sup>S. 1.922) eine Wirksamkeit von 27% (95% KI: 4–44%) gegen CIN 2 und CIN 3, **unabhängig vom HPV-Genotyp**, bei Frauen erwähnt, die bei Einschluss negativ für beide HPV-Typen, sowohl 16 als auch 18 waren.<sup>3</sup> In dieser Gruppe befanden sich 4.693 Teilnehmerinnen in der Impfstoff- und 4.703 Teilnehmerinnen in der Placebogruppe. Detaillierte Informationen werden zu dieser Gruppe von Studienteilnehmerinnen in der Publikation nicht angegeben. Der Unterschied zu der zu Beginn der Studie definierten Gruppe (PPE) liegt darin, dass die Frauen der PPE-Gruppe nur für einen der beiden Typen, also für 16 oder 18, negativ sein mussten.

1.4.3 Kombinierte Ergebnisse beider Studien aus Veröffentlichungen von EMEA und FDA<sup>33,34</sup>

Neben den Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften, die einen Gutachterprozess durchlaufen haben (*peer-review*), stehen zahlreiche Daten aus Publikationen der Zulassungsbehörden zur Verfügung.<sup>33–36</sup> Die Hersteller müssen den zulassenden Behörden je nach Anforderung ausführliches Datenmaterial der Studien zur Prüfung überlassen. Nachfragen oder fehlende Daten zu bestimmten Aspekten, z. B. der Wirksamkeit oder der Sicherheit, müssen innerhalb bestimmter Fristen beantwortet oder nachgereicht werden. Die FDA hatte gerade hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit gegenüber allen Krebsvorstufen, unabhängig vom HPV-Typ, konkrete zusätzliche Analysen der Daten gefordert.

Die häufig zitierte Wirksamkeitsangabe von 16,9% (95% KI: <0–40%) gegen CIN 2 und CIN 3, **unabhängig vom HPV-Genotyp**, entstammt der Analyse einer nachträglich gebildeten Subgruppe der PPE aus einer kombinierten Auswertung von FUTURE I, II und einer weiteren Studie (007: Phase II-Studie). Betrachtet wurden CIN 2, CIN 3 und CIS verursacht **durch alle HPV-Typen**. Diese Angaben können einem Protokoll des *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee* vom Mai 2006 entnommen werden.<sup>33</sup> In dieser Gruppe befanden sich 5.685 geimpfte und

Studiengruppe	Wirksamkeit HPV 16- u. 18-assozierte CIN (95% KI)	Wirksamkeit HPV 16- u. 18-assozierte CIN 3 (95% KI)	Wirksamkeit CIN 2 unabhängig vom HPV-Typ (95% KI)	Wirksamkeit CIN 3 unabhängig vom HPV-Typ (95% KI)
Per-Protocol susceptible population n = geimpft: 2.241; n = ungeimpft: 2.258	100% (81–100%)	100% (76–100%)	nicht genannt	nicht genannt
Unrestricted susceptible population n = geimpft: 2.667; n = ungeimpft: 2.684	100% (86–100%)	100% (83–100%)	nicht genannt	nicht genannt
Intention-to-treat population n = geimpft: 2.723; n = ungeimpft: 2.732	30% (<0–56%)	12% (<0–44%)	13% (<0–34%)	-9% (<0–22%)

Tab. 2: Auszug Ergebnisse FUTURE I\* zur Wirksamkeit der Vakzine gegen HPV 16- und 18-assozierte CIN 2 und 3<sup>2</sup>

\* Die gezeigten Tabellen stellen Auszüge aus den genannten Publikationen dar.

Studiengruppe	Wirksamkeit HPV 16- u. 18-assozierte CIN (95% KI)	Wirksamkeit HPV 16- u. 18-assozierte CIN 3 (95% KI)	Wirksamkeit CIN 2 unabhängig vom HPV-Typ (95% KI)	Wirksamkeit CIN 3 unabhängig vom HPV-Typ (95% KI)
<b>Per-Protocol susceptible population</b> n = geimpft: 5.305; n = ungeimpft: 5.260	100% (86–100%)	97% (79–100%)	nicht genannt	nicht genannt
<b>Unrestricted susceptible population</b> n = geimpft: 5.865; n = ungeimpft: 5.863	97% (85–100%)	95% (82–99%)	nicht genannt	nicht genannt
<b>Intention-to-treat population</b> n = geimpft: 6.087; n = ungeimpft: 6.080	57% (38–71%)	45% (23–61%)	22% (3–38%)	21% (<0–38%)
<b>HPV 16 u. 18 negative Frauen bei Einschluss</b> n = geimpft: 4.693; n = ungeimpft: 4.703	nicht genannt	nicht genannt	27% (4–44%)	

Tab. 3: Auszug Ergebnisse FUTURE II\* zur Wirksamkeit der Vakzine gegen HPV 16- und 18-assozierte CIN 2 und 3 und zu CIN 2 und 3 unabhängig vom HPV-Typ<sup>3\*</sup>. Die gezeigten Tabellen stellen Auszüge aus den genannten Publikationen dar.

5.457 ungeimpfte Teilnehmerinnen. In der Impfstoffgruppe sind 75 und in der Placebogruppe 87 CIN2+ aufgetreten.

Daten zur Wirksamkeit gegen CIN 2 und CIN 3, **unabhängig vom HPV-Typ**, bei Frauen, die keine HPV-Infektion aufwiesen, weder mit 16, noch mit 18, noch mit zehn weiteren onkogenen Typen, wurde nachträglich analysiert. Aus einer kombinierten Auswertung u. a. von FUTURE I und II für diese im Nachhinein gebildete Gruppe von Studienteilnehmerinnen (RMITT<sup>2</sup>, Definition s. Tab. 1b) wurde eine Wirksamkeit zur Verhinderung von CIN 2, CIN 3 und CIS von 46% angegeben (95% KI: 24–62%). Eingeschlossen wurden 4.616 Teilnehmerinnen in der Impfstoff- und 4.675 Teilnehmerinnen in der Placebogruppe. In der Impfstoff- traten 52 und in der Placebogruppe 97 CIN 2+ auf.<sup>34</sup>

#### Zusammenfassung

- ▶ Die Ergebnisse der klinischen Studien FUTURE I und II zeigen eine Wirksamkeit der Impfung von 97 bis 100% hinsichtlich einer **Verhinderung von HPV 16- oder 18-assozierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen** (CIN 2, CIN 3, CIS) bei Frauen, die HPV 16 und/oder 18 DNA-negativ waren und eine volle Impfschritte (3 Impfungen) erhielten.
- ▶ Die Inzidenz an **Gebärmutterhalskrebsvorstufen verursacht durch alle HPV-Typen** wird durch die Impfung reduziert, wenn vor der Impfung keine HPV-Infektion vorliegt.
- ▶ Der Nutzen der Impfung wird geringer, wenn vor der Impfung bereits eine HPV-Infektion mit einem HPV-Typ besteht.

## 2. Cervarix®

Cervarix® ist ein bivalenter HPV-Impfstoff gegen die Typen 16 und 18. Er wurde von der EMA im Juli 2007 zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs und -vorstufen, die mit den HPV-Typen 16 und 18 assoziiert sind, zugelassen.

### 2.1 Klinische Studien

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Cervarix® wurden der EMA Ergebnisse von zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Phase II und III) vorgelegt.<sup>36</sup> Im Juli 2009 wurden Ergebnisse der Phase III-Studie (PATRICIA) im *Lancet* publiziert.<sup>5</sup>

### 2.2 Studienpopulation und Einschlusskriterien PATRICIA<sup>5</sup>

Insgesamt wurden mehr als 18.000 Teilnehmerinnen im Alter von 15 bis 25 Jahren untersucht. Wie bei den klinischen

Studien zu Gardasil® stammen ungefähr zwei Drittel der Studienteilnehmerinnen aus Europa. Die Teilnehmerinnen konnten sexuell aktiv sein, mit der Einschränkung nicht mit mehr als sechs Sexualpartnern Kontakt gehabt zu haben. Weiteres Einschlusskriterium war eine unauffällige Krankengeschichte für Operationen am Gebärmutterhals und kein Vorliegen einer Immunschwäche.

Für die Auswertung der Studiendaten wurden die Teilnehmerinnen je nach erhobenen Befunden in den Kontrolluntersuchungen in unterschiedlichen Gruppen zusammengefasst (s. Tab. 4, S. 324). Folgende zusätzliche Befunde fanden für die Einteilung in die Studiengruppen Berücksichtigung:

- ▶ HPV-Status: Konnte DNA der onkogenen HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 im Abstrich des Gebärmutterhalses nachgewiesen werden?
- ▶ Serostatus: Lagen spezifische HPV-Antikörper gegen 16 und 18 im Blut vor?
- ▶ PAP-Test: Lagen auffällige zytologische Befunde in der Früherkennungsuntersuchung vor?
- ▶ Protokollverletzung: Wurden die vorher festgelegten Kontrolluntersuchungen termingerecht wahrgenommen? Wurde den Auflagen (z. B. zur Verhütung) entsprochen? Wurden alle drei Impfungen verabreicht?

Folgende Untersuchungsgruppen wurden für die Untersuchung definiert:<sup>5</sup>

- ▶ In der TVC-Gruppe (*total vaccinated cohort*) sind alle Studienteilnehmerinnen eingeschlossen, die mindestens eine Impfung erhalten haben. Diese Gruppe erfasst die Wirksamkeit der Impfung bei einem Durchschnitt der Frauen in dieser Altersgruppe.
- ▶ Die TVC-E Gruppe (*total vaccinated cohort for efficacy*) umfasst alle Teilnehmerinnen, die mindestens eine Impfung erhalten haben und in der zytologischen Abstrichuntersuchung vor Beginn der Studie einen Normalbefund oder nur leichtgradige Zellveränderungen aufwiesen.
- ▶ Die TVC-naive-Gruppe (*total vaccinated naive cohort*) schließt Frauen ein, die vor Beginn der Studie in einer Abstrichuntersuchung des Gebärmutterhalses DNA-negativ für die onkogenen HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 waren und zusätzlich keinen Nachweis von Antikörpern gegen HPV 16 und 18 im Blut aufwiesen. Sie haben mindestens eine Impfung erhalten und in der zytologischen Abstrichuntersuchung lag ein Normalbefund vor.

Studiengruppe	HPV-Status (DNA) bei Einschluss	HPV-Status (DNA) 1 Monat nach d. 3. Dosis	Serostatus bei Einschluss	Anzahl Impfdosen	PAP bei Einschluss	Protokoll- verletzung
Total vaccinated cohort (TVC)	kein Einschluss- kriterium	kein Einschluss- kriterium	kein Einschluss- kriterium	≥1	kein Einschluss- kriterium	erlaubt
Total vaccinated cohort for efficacy (TVC-E)	kein Einschluss- kriterium	kein Einschluss- kriterium	kein Einschluss- kriterium	≥1	Normalbefund o. leicht- gradige Zellveränderung	erlaubt
Total vaccinated naive cohort (TVC naive)	negativ f. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 u. 68	kein Einschluss- kriterium	negativ für HPV 16 und 18	≥1	Normalbefund	erlaubt
According to protocol cohort for analysis of efficacy (ATP-E)	kein Einschluss- kriterium	kein Einschluss- kriterium	kein Einschluss- kriterium	3	Normalbefund oder leichtgradige Zell- veränderung	nicht erlaubt

Tab. 4: Übersicht der Studienpopulationen PATRICIA<sup>5</sup>

► In der ATP-E Gruppe (*according to protocol cohort for analysis of efficacy*) erhielten die Studienteilnehmerinnen drei Impfungen. Sie konnten in der zytologischen Abstrichuntersuchung vor Beginn der Studie einen Normalbefund oder leichtgradige Zellveränderungen aufweisen.

### 2.3 Ergebnisse zur Wirksamkeit gegen CIN 2+ in den verschiedenen Gruppen<sup>5</sup>

In der Auswertung der ATP-E Gruppe wurden Studienteilnehmerinnen einbezogen, die seronegativ und HPV DNA-negativ zu Beginn der Studie und sechs Monate nach Beginn der Studie für den entsprechenden HPV-Typ waren. Es lag eine Wirksamkeit von 93 % (96,1 % KI: 80–98 %) gegen HPV 16- und 18-assoziierte CIN 2+ vor. In der Gruppe befanden sich insgesamt 7.344 Teilnehmerinnen in der Impfstoff- und 7.312 in der Placebogruppe. In der Impfstoff- sind vier CIN 2+, in der Placebogruppe sind 56 CIN 2+ aufgetreten.

In der TVC-Gruppe lag die Wirksamkeit gegen HPV 16- und 18-assoziierte CIN 2+ bei 53 % (96,1 % KI: 38–65 %). Diese Auswertung wurde unabhängig vom HPV-Status der Studienteilnehmerinnen bei Studienbeginn durchgeführt, wobei ungefähr 3 von 4 Frauen keine Hinweise für eine aktuelle oder zurückliegende Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 boten. In dieser Gruppe befanden sich insgesamt 8.667 Teilnehmerinnen in der Impfstoffgruppe und 8.682 in der Placebogruppe. 92 % der Frauen aus der TVC-Gruppe hatten eine vollständige Impfserie mit drei Impfungen erhalten. Die Wirksamkeit der Impfung in der TVC-Gruppe gegen CIN 2+, unabhängig vom HPV-Genotyp, wird mit 30 % (96,1 % KI: 16–42 %) angegeben.

Eine Auswertung der Daten der Studienteilnehmerinnen der TVC-naiven-Gruppe ergab eine Wirksamkeit gegen HPV 16- und 18-assoziierte CIN 2+ von 98 % (96,1 % KI: 90–100 %) und eine Wirksamkeit gegen CIN 2+, unabhängig vom HPV-Genotyp, von 70 % (96,1 % KI: 55–81 %). In dieser Gruppe befanden sich 5.449 Teilnehmerinnen in

der Impfstoff- und 5.436 Teilnehmerinnen in der Placebogruppe. Einen Auszug der Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

### 2.4 Ergebnisauszug der PATRICIA-Studie zur Kreuzprotektion aus der Publikation im Lancet<sup>5</sup>

Ergebnisse für das Vorliegen einer Kreuzprotektion gegenüber weiteren, nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, liegen aus der Auswertung von Studienteilnehmerinnen vor, die vor Beginn der Studie für mindestens einen nicht im Impfstoff enthaltenen onkogenen HPV-Typ negativ waren. Für den HPV-Typen 31 wird ein Schutz vor einer chronischen Infektion über sechs Monate (79 %; 96,1 % KI: 70–85 %) und zwölf Monate (79 %; 96,1 % KI: 66–88 %) und dem Auftreten von CIN 2+ (92 %; 96,1 % KI: 66–99 %) angegeben. Für den HPV-Typen 45 lag ein signifikantes Ergebnis für einen Schutz vor einer sechs Monate (76 %; 96,1 % KI: 60–86 %) andauernden Infektion vor. Eine Wirksamkeit insgesamt gegen CIN 2+, verursacht durch die nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58, wurde mit 53 % (96,1 % KI: 25–71 %) angegeben. In diese Auswertung wurden 7.862 geimpfte und 7.853 nicht mit dem HPV-Impfstoff geimpfte Frauen eingeschlossen.

### Zusammenfassung

- Die Ergebnisse der klinischen Studie PATRICIA zeigen eine Wirksamkeit der Impfung von 93 % hinsichtlich einer Verhinderung von HPV 16- oder 18-assoziierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen (CIN 2+) bei Frauen, die HPV 16 und/oder 18 negativ waren.
- Bei Frauen, die gegen die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 DNA-negativ waren und keine Antikörper gegen HPV 16 und 18 im Blut aufwiesen und somit als HPV-naiv gelten können, lag die Wirksamkeit der Impfung gegen alle CIN 2+, unabhängig vom HPV-Typ, bei 70 %.

Studiengruppe	Wirksamkeit HPV 16- u. 18-assoziierte CIN 2+ (96,1 % KI)	Wirksamkeit CIN 2 unabhängig vom HPV-Typ (96,1 % KI)
ATP-E n=geimpft: 7.344 n=ungeimpft: 7.312	93 % (8–98 %)	nicht genannt
TVC n=geimpft: 8.667 n=ungeimpft: 8.682	53 % (38–65 %)	30 % (16–42 %)
TVC-naive n=geimpft: 5.449 n=ungeimpft: 5.436	98 % (90–100 %)	70 % (55–81 %)

Tab. 5: Auszug von Ergebnissen der PATRICIA-Studie\* zur Wirksamkeit der Vakzine gegen HPV 16- und 18-assoziierte CIN 2+ und zu CIN 2+ unabhängig vom HPV-Typ<sup>5</sup> (\* Die gezeigten Tabellen stellen Auszüge aus den genannten Publikationen dar.)

- ▶ Eine Kreuzprotektion gegen weitere onkogene HPV-Typen kann anhand der vorliegenden Daten angenommen werden.
- ▶ Der Nutzen der Impfung wird geringer, wenn vor der Impfung bereits eine HPV-Infektion mit einem HPV-Typ besteht.

### Diskussion und Bewertung

DNA der HPV-Typen 16 und 18 kann in durchschnittlich 50 % der CIN 2+ und in durchschnittlich 70 % der soliden Tumore am Gebärmutterhals nachgewiesen werden.<sup>20,21</sup> Die Häufigkeit des Vorkommens dieser HPV-Typen in den verschiedenen Krebsvorstufen (CIN 1–3) und in Malignomen am Gebärmutterhals ist entscheidend für die Beurteilung der Wirksamkeit der Impfstoffe. Bei einer 100 %igen Wirksamkeit müsste mindestens der Anteil an Krebsvorstufen durch eine Impfung verhindert werden, der durch im Impfstoff enthaltene HPV-Typen verursacht wird.

### Wirksamkeit der Impfung gegen HPV

Die verfügbaren Impfstoffe gegen HPV sind zu nahezu 100 % wirksam zur Verhinderung von Infektionen mit HPV 16 und 18 und damit assoziierten Krebsvorstufen (CIN 2+) am Gebärmutterhals. Dies gilt unter der Bedingung, dass Mädchen und junge Frauen geimpft werden, die naiv für den entsprechenden HPV-Typen sind. Wird die Wirksamkeit der Impfung nicht nur für im Impfstoff enthaltene HPV-Typen geprüft, sondern wird die Betrachtung auf CIN 2+, verursacht durch alle HPV-Typen erweitert, verringert sich wie zu erwarten die Wirksamkeit.

Eine Wirksamkeit insgesamt, also bezogen auf die Verringerung von Krebsvorstufen (CIN 2+) verursacht durch alle HPV-Typen, lag für den Impfstoff Cervarix® bei 70 % bei HPV-naiven Frauen. HPV-naive Frauen sind die Zielgruppe der Impfpflicht der STIKO und eine Wirksamkeit von 70 % spricht für eine Kreuzprotektivität des Impfstoffes, da durchschnittlich 50 % der CIN 2+ durch HPV 16 und 18 verursacht werden (s. o.). Durch eine Kreuzprotektion wird ein relativer Schutz vor weiteren, auch nicht im Impfstoff enthaltenen, onkogenen HPV-Typen erreicht. Dies kann als ein zusätzlicher Erfolg der Impfung gewertet werden.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes Gardasil® bei der Verhinderung von CIN 2+, verursacht durch alle onkogenen HPV-Typen, konnte mit 46 % (95 % KI: 24–62 %) angegeben werden, wenn Daten von Frauen, die vor der Impfung als HPV-naiv gelten konnten, ausgewertet wurden. Diese Zahl entstammt einer nachträglich durchgeführten Auswertung zusammengefasster Daten aus mehreren Studien (u. a. FUTURE I und II). Diese Gruppe entspricht der Zielgruppe der Impfpflicht der STIKO zwar am ehesten, da sie aber kein ursprünglicher Bestandteil des Studienprotokolls war, sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden.

In einigen kritischen, deutschsprachigen Publikationen der letzten Monate wurden niedrigere Zahlen zur Wirksamkeit genannt (zwischen 16,9 % und 27 %). Die Verwirrung um die Prozentangaben der Wirksamkeit

entsteht, wenn unterschiedliche Studienpopulationen betrachtet werden (s. Tab. 1a, 1b, 4). Sobald Frauen mit einer bestehenden, wenn auch klinisch unauffälligen HPV-Infektion oder geringfügigen Zellveränderung am Gebärmutterhals in die Studienpopulation einbezogen werden, verschlechtert sich in der Auswertung die Wirksamkeit der Impfung gegen mäßige und schwere Krebsvorstufen am Gebärmutterhals (CIN 2+). D. h. die Impfung gegen HPV wirkt bei bereits HPV-infizierten Frauen deutlich schlechter als bei nicht HPV-infizierten. Diese Ergebnisse werden durch die Studiendaten zu beiden Impfstoffen bestätigt. Zusätzlich ist dies ein Hinweis darauf, dass die Impfung keinen therapeutischen Effekt auf bestehende Infektionen oder bereits aufgetretene Zellveränderungen am Gebärmutterhals hat.<sup>37</sup>

### Zielgruppe und Erreichbarkeit

Die Empfehlung der STIKO zur HPV-Impfung richtet sich an junge Mädchen und Frauen vor Beginn der sexuellen Aktivität. Das empfohlene Impfalter von 12 bis 17 Jahren entspricht Erkenntnissen aus nationalen Daten zur Jugendsexualität. In der Begründung zur HPV-Impfpflicht von 2007 ist die STIKO darauf ausführlich eingegangen.<sup>1</sup> Die Erreichbarkeit von Mädchen und jungen Frauen durch Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen (z. B. Allgemeinmediziner, Frauenärzte, Hautärzte, Internisten oder Kinder- und Jugendärzte) ist in Deutschland prinzipiell gegeben.

### Sicherheit

Bislang wurden weltweit mehr als 40 Millionen Dosen Gardasil® verabreicht. Ein erhöhtes Auftreten von schweren Impfkomplicationen oder bleibenden Impfschäden konnte seither nicht dokumentiert werden. Die beobachteten Häufigkeiten von Erkrankungen, die durch eine Impfung ausgelöst sein könnten, liegen im Bereich der Häufigkeiten des spontanen Auftretens.<sup>38</sup> Durch verschiedene Systeme wird in unterschiedlichen Ländern die Sicherheit von Impfstoffen überwacht (z. B. in Deutschland durch Meldungen von Ärzten über die Gesundheitsämter an das Paul-Ehrlich-Institut und in den USA durch Meldungen, auch von medizinischen Laien, an das *Vaccine Adverse Event Reporting System*, <http://vaers.hhs.gov/>). Bis zum 1. Mai 2009 wurden an das VAERS 13.758 unerwünschte Impfstoffwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung mit Gardasil® gemeldet, bei mehr als 24 Millionen verabreichten Dosen in den USA. Von diesen Meldungen wurden 7 % als schwerwiegend eingeschätzt (s. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>). In der Auswertung dieser schwerwiegenden Fälle konnte kein kausaler Zusammenhang mit der Impfung festgestellt werden. Bei zwei im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung aufgetretenen Todesfällen in Deutschland und in Österreich konnte ebenfalls keine Kausalität zur Impfung mit Gardasil® ermittelt werden ([http://www.pei.de/nn\\_992504/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/obduktion.html](http://www.pei.de/nn_992504/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/obduktion.html)). Jüngste Meldungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu fünf Fällen entzündlicher Erkrankungen des ZNS, die innerhalb von 28 Tagen

nach einer Impfung mit Gardasil® in **Australien** aufgetreten sind, werden derzeit als im zeitlichen Zusammenhang stehend bewertet. Drei der Patientinnen beklagten bereits vor der Impfung erstmals klinische Symptome einer demyelinisierenden Erkrankung.<sup>39</sup>

Von dem Impfstoff Cervarix® wurden seit der Zulassung in Europa ungefähr 7,5 Millionen Dosen verabreicht. Hinweise zu schweren unerwünschten Wirkungen im kausalen Zusammenhang mit einer Impfung wurden ebenfalls bislang nicht dokumentiert.

Nach derzeitiger Datenlage bieten die beiden Impfstoffe gegen HPV eine vergleichbare Sicherheit wie andere seit langem verwendete Impfstoffe, wie etwa gegen Tetanus, Diphtherie oder Hepatitis B. Das konsequente Fortführen der systematischen Überwachung zu dem Auftreten von unerwünschten Impfwirkungen bleibt weiterhin erforderlich, um Informationen zu langfristigen oder sehr seltenen unerwünschten Wirkungen zu erhalten.

### Früherkennungsuntersuchung

Die Impfung gegen HPV kann und soll die Teilnahme am Früherkennungsprogramm nicht ersetzen. Allerdings ist die Verzahnung beider Präventionsmaßnahmen wichtig, um einen optimalen Schutz für Frauen vor Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen zu erreichen. Das bestehende Früherkennungsprogramm in Deutschland allein bietet bei einer jährlichen Teilnehmerate von ca. 50 % und einer Sensitivität der Untersuchungen (konventionelle Zytologie nach Papanicolaou) von ungefähr 50 % keinen optimalen Schutz.<sup>40-42</sup> So haben in Deutschland bis zu 50 % der Frauen, bei denen Gebärmutterhalskrebs festgestellt wurde, an Früherkennungsuntersuchungen teilgenommen.<sup>43,44</sup> Ausgehend von diesen Daten wird von der STIKO ein organisiertes Früherkennungskonzept favorisiert, das für Frauen die Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität mit daran anschließenden Früherkennungsuntersuchungen in festen Zeitintervallen bis ins Senium bei bestmöglicher Qualität garantiert.

### Informationskampagnen zu Impfungen

Die STIKO befürwortet Informationskampagnen, die zu einer objektiven und verständlichen Information der Bürgerinnen und Bürger über Impfungen beitragen. Unabhängige öffentliche Einrichtungen sind besonders gefragt, wenn es um umfassende und verständliche Informationen über die Impfung gegen HPV geht. Die Informationen müssen dabei den aktuellen Wissensstand widerspiegeln. Informationsmedien, die den Eindruck erwecken, dass eine HPV-Impfung zu 100 % gegen Gebärmutterhalskrebs schützt, sind nachzeitigem Wissensstand als unseriös einzuschätzen.

### Kosten-Nutzen-Analyse

Die Frage, ob die in der Öffentlichkeit geäußerte Kritik an dem Preis der Impfung berechtigt ist, kann durch die STIKO nicht beantwortet werden. Die Aufgabe der STIKO besteht in der Durchführung einer epidemiologischen Nutzen-Risiko-Bewertung und ausdrücklich nicht in der Beur-

teilung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Es liegen jedoch Publikationen zur Beurteilung von Kosten-Nutzen-Relationen für die HPV-Impfung für unterschiedliche Länder vor (z. B. UK, die Niederlande, Frankreich, Deutschland).<sup>45</sup> Unabhängig davon wurde bislang in 19 europäischen Staaten eine HPV-Impfempfehlung eingeführt – die Kosten-Nutzen-Relation der Impfung wurde jeweils als positiv eingestuft. Dies gilt insbesondere für Länder, in denen der Zugang zu Impfungen über Schulimpfungsprogramme gewährleistet ist (z. B. Schweden, UK, die Niederlande).

### Offene Fragen

Es bestehen derzeit noch offene Fragen zur Impfung, die durch eine koordinierte Begleitforschung weiter geklärt werden müssen. Dies entspricht auch einer gemeinsamen Forderung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP e. V.) und des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM e. V.).<sup>46</sup>

Dazu gehören unter anderem:

- ▶ Dauer des Impfschutzes bzw. Notwendigkeit einer Auffrischimpfung,
- ▶ Einfluss der Impfung auf die Reduktion der Krankheitslast an Gebärmutterhalskrebs,
- ▶ Entstehen eines Replacement-Phänomens durch andere HPV-Typen,
- ▶ Erreichen einer Herdenimmunität durch die Impfung junger Mädchen bzw. Klärung der Frage, unter welchen Voraussetzungen eine Impfung von Jungen sinnvoll sein könnte,
- ▶ Wirksamkeit der zwei verschiedenen Impfstoffe hinsichtlich Verhinderung von CIN 2+, unabhängig vom HPV-Typ,
- ▶ Sicherheit der Impfstoffe hinsichtlich seltener unerwünschter Wirkungen,
- ▶ Einfluss der Impfung auf die Wahrnehmung und die Qualität von Früherkennungsuntersuchungen.

Es ist von Bedeutung, dass Konzepte zur Klärung der offenen Fragen entwickelt werden. Möglichkeiten zur Implementierung der Begleitforschung zu Impfempfehlungen hat die STIKO nicht. Es wäre sinnvoll, neben Studienprojekten in Deutschland eine Kooperation der Surveillance innerhalb Europas zu fördern. Projekte der Europäischen Kommission, wie z. B. „Venice“ ([http://venice.cineca.org/the\\_project.html](http://venice.cineca.org/the_project.html)), unterstützen und erleichtern einen Erfahrungsaustausch und können Grundlage einer EU-weiten Koordination sein.

### Zusammenfassung

In den bisher durchgeführten klinischen Studien zu den HPV-Impfstoffen konnte eine hohe Wirksamkeit der Impfstoffe in der Verhinderung von HPV 16- und 18-assoziierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen mäßiger und schwerer Ausprägung nachgewiesen werden. Dabei entfaltet die

Impfung gegen HPV den besten Schutz, wenn Mädchen und junge Frauen geimpft werden, die noch nie mit einem HPV-Typ am Gebärmutterhals infiziert waren (HPV-naiv) und eine vollständige Impfsrie erhalten haben. Aufgrund der Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Impfstoffe gegen HPV wurde seit 2007 neben Deutschland in 18 weiteren europäischen Ländern, den USA, Kanada und Australien eine Empfehlung zur Impfung gegen HPV ausgesprochen.

Auch wenn der Nutzen hinsichtlich der Verhinderung von Fällen an Gebärmutterhalskrebs erst in vielen Jahren zum Tragen kommen wird, kann kurzfristig mit einem Rückgang von behandlungsbedürftigen Krebsvorstufen am Gebärmutterhals in Deutschland gerechnet werden, wenn hohe Impfquoten erreicht werden. Dies wäre eine vorteilhafte Entwicklung gerade für junge Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch. Eine sachgerechte Bewertung des Nutzens der HPV-Impfung kann nur unter einer Gesamtschau aller genannten Aspekte gelingen und sollte für Mädchen und junge Frauen, die von einer Impfung gegen HPV am meisten profitieren können, verständlich kommuniziert werden. Es wäre unverantwortlich, wenn Mädchen und junge Frauen, die bereits eine Impfsrie begonnen haben oder beginnen möchten, diese jetzt aufgrund widersprüchlicher Informationen und Fehlinformationen nicht weiterführen oder beginnen würden. Ein Nachholen der Impfung im späteren Lebensalter stellt für die meisten Frauen keine sinnvolle Alternative dar. Wenn der Impfzeitpunkt vor dem Start eines sexuell aktiven Lebens verpasst wurde, sinkt der Nutzen der Impfung erheblich.

In Zusammenschau der zur Verfügung stehenden Literatur unter Einbeziehung neu veröffentlichter Daten hält die STIKO die Impfung gegen HPV für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahre unverändert für empfehlenswert.

#### Literatur

- Mitteilung der STIKO am RKI: Impfung gegen HPV für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epid Bull* 2007; 12: 97–103
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1928–1943
- The FUTURE II Study Group: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1915–1927
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9580): 2161–2170
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccines against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; published online: 7. Juli 2009
- Rambout L, Hopkins L, Hutton B et al.: Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177 (5): 469–479
- Damm O, Nocon M, Roll S et al.: Impfung gegen HPV zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. *Schriftenreihe Health Technology Assessment* 2009; DIMDI Vol. 83 (1. Auflage)
- Thiry N, Lambert ML, Cleemput I et al.: HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. *KCE reports* 64C; 2007
- ECDC Guidance: Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. [http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/o801\\_HPV\\_guidance.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/o801_HPV_guidance.pdf)
- WHO Position Paper: Human papilloma vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 10 2009; 84 (15): 118–131
- Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU et al.: Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. *Vaccine*, Article in press, 2009 AWMF-Leitlinien Register Nr. 082/002. Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien (<http://leitlinien.net/>)
- Gerhardus A: Wie wirksam ist die HPV-Impfung? *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106 (8): A330–A334
- Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G et al.: Type specific persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow-up study. *BMJ* 2002; 325 (7364): 572
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al.: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al.: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370 (9590): 890–907
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al.: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (5): 425–434
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al.: HPV Genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (5): 1157–1164
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al.: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121 (3): 621–632
- Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediksdottir KR et al.: HPV genotypes in CIN 2–3 lesions and cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007; 15 ; 121 (12): 2682–2687
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al.: HPV Types in Invasive Cervical Cancer worldwide: a Meta-Analysis. *Br J Cancer* 2003; 88 (1): 63–73
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al.: International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–527
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M et al.: Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic disease. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S26–34
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al.: Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (2): 467–75
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al.: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324 (1): 17–27
- Garland AM, Steben M, Sings HL et al.: Jour. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine 2009; *JID*; 199: 805–814
- Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Ausgabe; Berlin 2008
- Mühlhauser I, Filz M: Screening auf Zervixkarzinom. *arznei-telegramm* 2008; 39: 29–38
- Mühlhauser I: Gründe, die gegen eine HPV-Impfung sprechen. *Berliner Ärzte* 2009; 6: 30
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337 (sept18.1): a1284
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006. 367: 489–498
- Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S et al.: Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1343
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms, August 2008, Gültigkeit bis August 2010. [http://www.dggg.de/\\_download/unprotected/g\\_01\\_02\\_06\\_diagnostik\\_therapie\\_zervixkarzinoms.pdf](http://www.dggg.de/_download/unprotected/g_01_02_06_diagnostik_therapie_zervixkarzinoms.pdf). Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektionsimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, Berufsverband der Frauenärzte, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche STD-Gesellschaft, Frauenselbsthilfe nach Krebs: Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen der weiblichen Genitale. AWMF 015/027 (S2k), 2008, Gültigkeit bis Ende 2010.

- www.dggg.de/\_download/unprotected/g\_01\_04\_04\_praevention\_diagnostik\_therapie\_hpvinfektion.pdf
33. VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>
  34. EMEA: ASSESSMENT REPORT FOR GARDASIL. EMEA/H/C/000703/II/0013, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/EMEA-H-703-II-13-AR.pdf>
  35. FDA: Clinical Review of Biologics License Application Supplement for Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant (Gardasil®) to extend indication for prevention of vaginal and vulvar cancers related to HPV types 16 and 18. BLA STN# 125126/419. Table 20 ff <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094042.htm>
  36. EMEA: European Public Assessment Report (EPAR) about Cervarix, EMEA/ H/C/721, 2007; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>
  37. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S et al.: Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. JAMA 2007; 298 (7): 743–753
  38. Siegrist CM, Lewis AM, Eskola J et al.: HPV immunization in adolescent and young adults. Pediatr Infect Dis J 2007; (11): 979–984
  39. Sutton I, Lahoria R, Tan IL et al.: CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. Multiple Sclerosis 2009; 15: 116–119
  40. Schenk U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. Eur J Cancer 200; 36 (17): 2221–2226
  41. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al.: Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. N Engl J Med 2007; 357 (16): 1579–1588
  42. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L et al.: Evaluation of cervical cytology. Evidence Report / Technology Assessment (Summ) 1999; 5: 1–6
  43. Schneider A, Schwarz TF, Hammerschmidt T et al.: Vorgehen und Kosten bei der Abklärung und Behandlung unklarer und abnormaler zytologischer Befunde des Pap-Abstrichs im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Geburtsh Frauenheilk 2007; 67: 859–865
  44. Marquardt K, Broschewitz U: Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. Analyse von Teilnahmeraten und Tumorstadium. Frauenarzt 2007; 48 (11): 1086–1088
  45. Hillemanns P: HPV-Impfung: Kosten-Nutzen-Analysen in Europa. Public Health Forum 2009; 17 (63): 16.e1–16.e4
  46. Klug SJ, Hense HW, Giersiepen K et al.: Stellungnahme der DGepi, gmds, DGSMP und DNEbM HPV-Impfung: Notwendigkeit der Begleitforschung und Evaluation. Public Health Forum 2009; 17: 29.e1–29.e4; [http://www.dgepi.de/pdf/infoboard/stellungnahme/HPV-Stellungnahme\\_final.pdf](http://www.dgepi.de/pdf/infoboard/stellungnahme/HPV-Stellungnahme_final.pdf)
  47. Pagliusi SR, Teresa Aguado M: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. Vaccine 2004; 16; 23 (5): 569–78

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut

### Impfung gegen Varizellen im Kindesalter: Empfehlung einer zweiten Varizellenimpfung Empfehlung und Begründung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 61. Sitzung am 21. April 2009 unter Berücksichtigung von Stellungnahmen der obersten Landesgesundheitsbehörden, des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie weiterer betroffener Kreise die Empfehlung zu einer zweiten Varizellenimpfung im Kindesalter verabschiedet.

#### Empfehlung

Die STIKO empfiehlt die Einführung einer zweiten Varizellenimpfung in Ergänzung zu der in der 48. und 49. Sitzung beschlossenen Empfehlung einer allgemeinen Varizellenimpfung. Angesichts derzeit lückenhafter Daten, insbesondere zur Impfquote und zum Auftreten von Impfdurchbrüchen in Deutschland, wird die STIKO die Varizellen-Impfempfehlung – wie bisher üblich – intensiv weiter beobachten und fortlaufend bewerten. Die STIKO wird diese Empfehlung in spätestens drei Jahren auf der Grundlage dann zur Verfügung stehender wissenschaftlicher Daten (s. u.) erneut beraten und darüber Beschluss fassen:

- ▶ Zeitpunkt der zweiten Varizellenimpfung: in einem Alter von 15 bis 23 Lebensmonaten,
- ▶ auch bei Kindern und Jugendlichen, die bisher nur eine Varizellenimpfung erhalten haben, soll eine zweite Impfung erfolgen,
- ▶ beide Impfungen können sowohl mit einem monovalenten Varizellenimpfstoff als auch mit einem Kombinationsimpfstoff (MMRV) durchgeführt werden.

#### Begründung einer zweiten Varizellenimpfung im Kindesalter

##### Hintergrund

Im Juli 2004 hat die STIKO die Empfehlung einer generellen Impfung gegen Varizellen im Kindesalter verabschiedet und begründet.<sup>1</sup> Zu diesem Zeitpunkt waren zwei monovalente Varizellenimpfstoffe in Deutschland zugelassen und verfügbar, die bei Kindern unter 13 Jahren mit einer Impfdosis – vorzugsweise im Alter von 11–14 Monaten – verabreicht werden sollten.<sup>2</sup> Seit Juli 2006 ist in Deutschland ein **Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff** verfügbar, der in zwei Dosen gegeben werden soll; in Anlehnung an die Impfempfehlung für MMR möglichst mit der

ersten Dosis im Alter von 11–14 Monaten und der zweiten Dosis im Alter von 15–23 Monaten. Auf keinen Fall sollte der Abstand zwischen den beiden Dosen weniger als vier Wochen betragen.<sup>3,4</sup> Auf der Basis von Immunogenitätsdaten nach einer bzw. zwei Dosen Varizellenimpfstoff und einer Studie aus den USA wurden im August 2008 die Fachinformationen beider monovalenter Varizellenimpfstoffe (Varilrix®, Varivax®) bezüglich eines 2-Dosen-Schemas für Kinder unter 13 Jahren geändert.<sup>5,6,7</sup> Die STIKO hat zu dieser Thematik während ihrer 59. Sitzung am 24./25. September 2008 beraten und mitgeteilt, dass sie erst nach intensiver Prüfung der vorliegenden epidemiologischen und immunologischen Daten zu einer begründeten Modifizierung der bestehenden Varizellen-Impfempfehlung kommen könne.<sup>8</sup> Die Arbeitsgruppe Varizella-zoster-Virus (AG VZV) der STIKO hat in den nachfolgenden Monaten eine Analyse und Bewertung der zur Verfügung stehenden Daten durchgeführt, die in die Empfehlung einer zweiten Varizellenimpfung im Kindesalter eingegangen sind.

#### Impfziele der generellen Varizellenimpfung, 2004

Die STIKO hat in ihrer Begründung zur allgemeinen Impfung gegen Varizellen u. a. folgende Impfziele benannt:<sup>2</sup>

- ▶ Reduktion der Morbidität von Varizellen in Deutschland,
- ▶ Reduktion von Varizellen-assoziierten Komplikationen und Hospitalisierungen,
- ▶ Abnahme von Erkrankungsfällen bei Säuglingen, Schwangeren und Patienten aus klinisch relevanten Risikogruppen infolge einer Herdenimmunität.

#### Epidemiologie der Varizellen seit Einführung der generellen Impfung im Kindesalter

Für Deutschland stehen derzeit folgende Überwachungssysteme zur Verfügung, um die Impfempfehlung gegen Varizellen zu evaluieren:

- ▶ Sentinelerhebung der Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen (AGMV),<sup>9</sup>
- ▶ Varizellen-Ausbruchsuntersuchungen in Kindertagesstätten (Kitas),
- ▶ Erweiterte Meldeverordnung in den Bundesländern Brandenburg (BB), Mecklenburg-Vorpommern (MV), Sachsen-Anhalt (SA), Sachsen (SN) und Thüringen (TH) bzgl. Varizellen,
- ▶ KV-Sentinel-Projekt: Auswertung von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) am Robert Koch-Institut (RKI).<sup>10</sup>

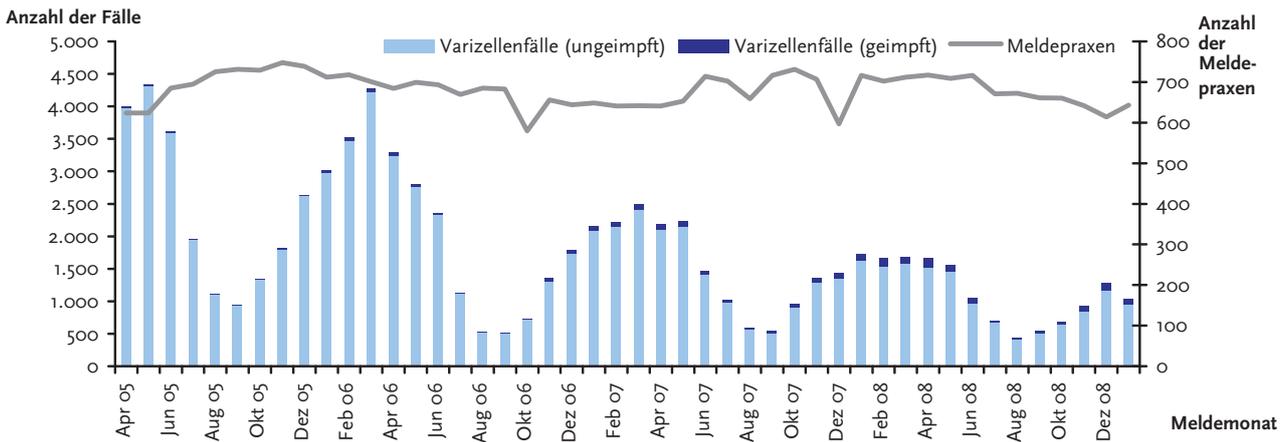


Abb. 1: Berichtete Varzellenerkrankungen im Sentinel im zeitlichen Verlauf: April 2005 bis Januar 2009 (n=80.664); Deutschland, AGMV-Sentinel<sup>12</sup>

**Das AGMV-Sentinel**

Seit April 2005 werden aus diesem bundesweiten Praxisnetzwerk der AGMV Varzellenerkrankungen und Anzahl verimpfter Dosen Varzellenimpfstoff von niedergelassenen Ärzten monatlich an das Deutsche Grüne Kreuz in Marburg gemeldet. Die Daten werden für die Analyse an das RKI übermittelt, bei dem die wissenschaftliche Federführung für das Sentinel-Projekt liegt.<sup>9,11</sup> Von April 2005 bis Januar 2009 haben sich insgesamt – mit mindestens einer Meldung – 670 pädiatrische und 507 nicht-pädiatrische Praxen an der Erhebung beteiligt. Bei den nicht-pädiatrischen Praxen handelt es sich um allgemeinmedizinische oder internistische Praxen für die hausärztliche Versorgung. Insgesamt wurden von April 2005 bis Januar 2009 über 80.000 Varzellenerkrankungen von den am Sentinel teilnehmenden Arztpraxen gemeldet, davon die Mehrzahl der Fälle (76.000) von den pädiatrischen Praxen. Etwa 3% (2.350) der Varzellenerkrankungen wurden bei zuvor Geimpften diagnostiziert. Im gleichen Zeitraum wurden über 350.000 Impfungen mit Varzellenantigen (d.h. monovalente Varzellenimpfstoffe oder MMRV-Impfstoff) von den AGMV-Ärzten verabreicht, größtenteils in den pädiatrischen Praxen.

Von April 2005 bis Januar 2009 war ein deutlicher Rückgang an Varzellenerkrankungen innerhalb des Sentinels zu beobachten (s. Abb. 1).<sup>12</sup> Seit Herbst 2006 erreicht die Anzahl verimpfter Varzellenimpfdosen in den Sentinelpraxen die Anzahl verimpfter Masernimpfdosen.

Mit steigender Anzahl geimpfter Personen nahm und nimmt die Anzahl der von den Sentinelärzten diagnostizierten Durchbruchserkrankungen – definiert als Varzellenerkrankung >42 Tage nach einer Varzellenimpfung – zu (s. Abb. 2). Durchbruchserkrankungen traten dabei vornehmlich bei einmal gegen Varzellen-Geimpften auf, jedoch wurden auch Impfdurchbrüche bei zweimal Geimpften beobachtet. So wurden von Juli 2006 bis Dezember 2008 von den Sentinelärzten 184.921 Varzellenimpfungen als erste Dosis und 67.564 als zweite Dosis verabreicht. Demgegenüber wurden von ihnen von September 2006 bis Februar 2009 (Zeitraum: mind. 42 Tage) n=1.516 Fälle bei einmal Geimpften (~8 Fälle pro 1.000 erste Impfdosen) und n=30 Fälle bei zweimal Geimpften (~0,4 Fälle pro 1.000 zweite Impfdosen) gemeldet.<sup>12</sup>

In den Daten des AGMV-Sentinels konnte ein Signal beobachtet werden, dass die verfügbaren Varzellenimpfstoffe unterschiedlich häufig mit Durchbruchserkrankungen assoziiert sein könnten, da für Durchbruchserkrankungen Informationen zum verwendeten Impfstoff erfragt werden.<sup>12</sup> Ansonsten wird im Sentinel nur die Anzahl verabreichter Varzellenimpfdosen pro Arzt erfasst, jedoch nicht, welcher spezifische Impfstoff verimpft wird, so dass keine validen Daten bzgl. der Impfstoffeffektivität der verfügbaren Varzellenimpfstoffe aus dem Sentinel generiert werden können.

Da es sich bei den Sentineldaten nicht um bevölkerungsbezogene Surveillancedaten handelt, können keine Inzidenzen für Varzellen berechnet und somit nicht die

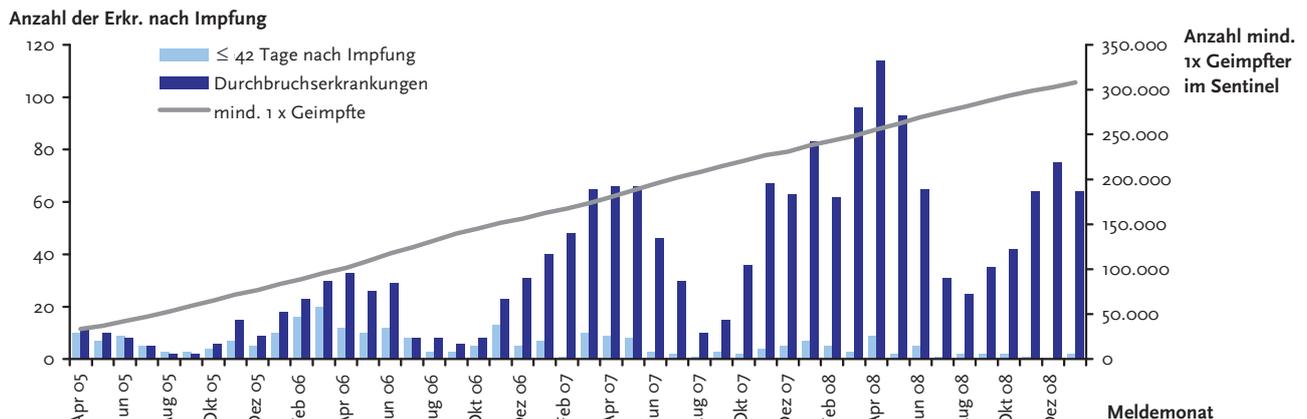


Abb. 2: Anzahl berichteter Varzellen-Durchbruchserkrankungen im Sentinel im zeitlichen Verlauf: April 2005 bis Januar 2009 (n ≤ 42 Tage nach Impfung = 265; n > 42 Tage = 1.708); Deutschland, AGMV-Sentinel<sup>12</sup>

tatsächliche populationsbezogene Varizellenmorbidity in Deutschland bestimmt werden. Das bedeutet auch, dass eine Rechtsverschiebung des Erkrankungsalters, die als möglicher epidemiologischer Effekt der generellen Varizellenimpfung im Kindesalter diskutiert wird, nicht direkt erfasst werden kann. Bezogen auf die Zahl der Meldepraxen zeigte sich bisher jedoch in allen Kinderaltersgruppen ein Rückgang der relativen Fallzahlen (Fälle pro Praxis). Bisher konnte im Sentinel auch keine Zunahme von Herpeszoster-Erkrankungen beobachtet werden.<sup>12</sup>

#### **Ausbruchsuntersuchungen in Kindertagesstätten**

In sechs Kitas in Berlin und Potsdam wurden Varizellenausbrüche, die zwischen Februar und Juli 2008 aufgetreten waren, hinsichtlich folgender Fragestellungen untersucht:<sup>13</sup>

- ▶ Bestimmung der Varizellenimpfquote bei den Kindern in den betroffenen Kitas,
- ▶ Berechnung der Effektivität der Varizellenimpfung generell und stratifiziert nach Anzahl verabreichter Dosen, Schwere der Durchbruchserkrankung sowie verwendetem Impfstoff,
- ▶ Risikoanalyse für das Auftreten von Durchbruchserkrankungen.

Von 69 % der 971 Kinder in den sechs Kitas konnten Informationen zu möglichen Varizellenerkrankungen und zum Impfstatus mittels eines Fragebogens gewonnen werden. Von 58 % der Kinder lag der Impfpass für die Kontrolle des Impfstatus vor. Bei insgesamt 135 (20 %) von 668 Kindern mit Angaben zur Erkrankung waren die klinischen Symptome einer Varizellenerkrankung aufgeführt.

Die Impfquote für mindestens eine Varizellenimpfung lag in den sechs Kitas bei 64 %, wobei die Impfquote bei den 1- und 2-jährigen insgesamt höher lag (72 % bzw. 78 %). In die Effektivitätsanalyse gingen die Angaben zu 314 Kindern ein; zu diesen lagen Informationen zum Alter sowie zum Impf- und Erkrankungsstatus vor. Zudem wurden einige Kinder aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie z. B. schon vor dem Ausbruch (vor 2008) an Varizellen erkrankt waren oder erst im Zeitfenster des Ausbruchs gegen Varizellen geimpft wurden. Für die Varizellenimpfung konnte insgesamt eine Effektivität von 72 % berechnet werden (95 % Konfidenzintervall (KI): 56–82 %). Es zeigte sich, dass die Varizellenimpfung gegen schwere und moderate Verläufe von Varizellen schützt (Effektivität: 89 % gegen moderate Verläufe; 95 % KI: 77–95 %). Dabei wurden moderate Verläufe als Varizellen mit mehr als 50 Effloreszenzen und ein schwerer Verlauf als Hospitalisierung aufgrund der Varizellenerkrankung definiert. Es trat kein schwerer Varizellenfall in diesem Ausbruch auf. Die Effektivität für eine Dosis Varizellenimpfstoff lag bei 62 % (95 % KI: 43–75 %), die Effektivität für zwei Dosen bei 100 %, d. h. es trat kein Fall bei zweimalig geimpften Kindern auf. Bezüglich der verwendeten Varizellenimpfstoffe zeigte sich – wie auch im AGMV-Sentinel – bei den einmal gegen Varizellen geimpften Kindern ein Signal, dass Unterschiede in den Effektivitäten der verfügbaren Impfstoffe vorliegen könnten. Hierzu laufen weitergehende epidemiologische Untersu-

chungen; zusätzlich werden die impfstoffspezifischen Unterschiede auch molekulargenetisch aufgearbeitet.

#### **Erweiterte Meldeverordnung in den Bundesländern Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen bzgl. Varizellen**

Seit 2009 liegt für die erweiterte Meldeverordnung in den Bundesländern BB, MV, SA, SN und TH eine einheitliche Falldefinition für Varizellen vor.<sup>14</sup> In Brandenburg wurde zu Beginn des Jahres 2009 die namentliche Meldepflicht für Varizellen und Herpes zoster durch Ärzte und Labore etabliert. In MV besteht eine Pflicht zur nichtnamentlichen Meldung für Varizellen durch Ärzte und Labore. In SN basiert die Meldepflicht von Varizellenerkrankungen primär auf einer laborgestützten Diagnose; nur Varizellen bei Neugeborenen sind durch den Arzt zu melden. Aussagekräftige Daten liegen aus SA und TH vor, da hier eine namentliche Meldepflicht für Varizellen durch Ärzte und Labore besteht und eine detaillierte Erfassung aller gemeldeten Varizellenfälle erfolgt. Die bisherigen Meldedaten aus SA und TH zeigen, dass seit Empfehlung der generellen Varizellenimpfung im Kindesalter im Jahr 2004 eine deutliche Reduktion der Varizellenmorbidity – v. a. im Kleinkindesalter – beobachtet werden konnte.<sup>15</sup>

Die erweiterte Meldepflicht in den fünf genannten Bundesländern wird in den kommenden Jahren – angesichts der insgesamt zu erwartenden rückläufigen Fallzahlen an Varizellen – ein wichtiges Surveillanceinstrument darstellen, da hier ein Bevölkerungsbezug besteht, d. h. es können altersspezifische Inzidenzen für Varizellen bestimmt werden.

#### **KV-Sentinel-Projekt**

Seit 2004 führt das RKI in Zusammenarbeit mit den KVen das KV-Sentinel durch. Hierfür übermitteln die KVen pseudonymisierte Abrechnungsdaten niedergelassener, KV-ermächtigter Ärzte zu impfpräventablen Erkrankungen und Impfleistungen.<sup>10,16</sup> Da die Daten zur Durchimpfung der Kinder bei Schuleingang, die nach § 34 Absatz 11 IfSG deutschlandweit erhoben und dem RKI übermittelt werden,

#### **Zusammenfassung der aktuellen Varizellenepidemiologie in Deutschland**

- ▶ Die Impfquote für die Varizellenimpfung bei zweijährigen Kindern war in den untersuchten Geburtskohorten mit 34 % bzw. 56 % nicht zufriedenstellend.
- ▶ Es konnte aber seit 2004/2005 ein deutlicher Rückgang der Varizellenmorbidity dokumentiert werden.
- ▶ Die Anzahl an Durchbruchserkrankungen steigt mit zunehmender Durchimpfung der Kinder gegen Varizellen. Durchbruchserkrankungen treten signifikant häufiger bei einmal als bei zweimal gegen Varizellen Geimpften auf (bezogen auf den kurzen Zeitraum von 2006–2009; erst seit Sommer 2006 ist ein MMRV-Impfstoff in Deutschland verfügbar, der mit einem 2-Dosen-Schema zugelassen ist).
- ▶ Bisher ergibt sich kein Hinweis auf negative epidemiologische Effekte durch die generelle Varizellenimpfung im Kindesalter (Rechtsverschiebung des Erkrankungsalters, Zunahme von Herpeszoster-Erkrankungen).
- ▶ Die Effektivität der Varizellenimpfung, die im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung in Berliner und Potsdamer Kitas bestimmt wurde, deckt sich mit Angaben aus der Literatur (Metaanalyse von Bayer et al.: Effektivität (eine Dosis) = 72,5%<sup>19</sup>; Review von Seward et al.: Effektivität (eine Dosis) = 84,5%<sup>20</sup>).

bzgl. Varizellen noch nicht belastbar sind, bietet es sich an, die KV-Abrechnungsdaten zu erbrachten Impfleistungen heranzuziehen.<sup>17</sup> In Deutschland sind ungefähr 85% der Bevölkerung in den gesetzlichen Krankenversicherungen versichert, so dass Impfquoten für einen Großteil der Bevölkerung ermittelt werden können. Bezogen auf die ersten Geburtskohorten, die von der Varizellen-Impfempfehlung profitieren konnten, wurden jeweils bis zum Alter von 24 Monaten aus dem KV-Sentinel folgende Impfquoten bzgl. Varizellen geschätzt: 34% für die Geburtskohorte 2004 und 56% für die Geburtskohorte 2005.<sup>18</sup>

### **Varizellenepidemiologie bei bestehender Impfempfehlung in den USA**

Umfangreiche Erfahrungen mit einem Varizellenimpfprogramm sowie der Surveillance der Varizellenepidemiologie bestehen in den USA, wo seit 1996 die Impfung gegen Varizellen für alle Kleinkinder empfohlen ist; zunächst wurde eine Dosis Varizellenimpfstoff möglichst im Alter von 12–18 Lebensmonaten empfohlen. Seit 2006/07 sollten zwei Dosen Varizellenimpfstoff gegeben werden, mit der ersten Dosis im Alter von 12–15 Lebensmonaten und der zweiten im Alter von 4–6 Jahren.<sup>21</sup> Zudem wird eine Nachholimpfung für alle Personen empfohlen, die bisher nur eine Dosis Varizellenimpfstoff erhalten haben. In den USA sind bisher nur Varizellenimpfstoffe der Firma Merck zugelassen und verfügbar.

Die Varizellenimpfquote stieg bei Kindern im Alter von 19–35 Monaten von 26% im Jahr 1997 auf 88% im Jahr 2005. Für das Erreichen stabiler und hoher Impfquoten war entscheidend, dass die Impfung gegen Varizellen in der Mehrzahl der US-Staaten für die Aufnahme in Kitas obligatorisch wurde.<sup>22</sup> Daten und Informationen zur Varizellenepidemiologie und zur Durchimpfung werden in den USA vornehmlich in zwei aktiven, bevölkerungsbezogenen Surveillance-Orten (Antelope Valley und West Philadelphia) gewonnen.<sup>23</sup> Von 1995 bis 2005 konnte in den beiden Surveillance-Orten eine deutliche Absenkung der Varizelleninzidenz in allen Altersgruppen verzeichnet werden. Diese war in den Altersgruppen, die ohne Impfschutz besonders betroffen wären (1- bis 9-Jährige), am deutlichsten ausgeprägt mit einer Reduktion der Inzidenz um über 90%. Aber auch bei den Jugendlichen und Erwachsenen  $\geq 20$  Jahren konnte die Varizelleninzidenz in diesem 10-Jahreszeitraum um 57–88% gesenkt werden. Insgesamt ergeben sich demnach aus den Surveillance-daten bisher keine Hinweise dafür, dass in den USA die absoluten Zahlen von Varizellenerkrankungen oder die Varizelleninzidenz im Erwachsenenalter zunehmen.<sup>23</sup> Weiterhin konnte in den USA nicht widerlegt oder bestätigt werden, dass mit einer generellen Varizellenimpfung von Kindern ein Anstieg der Herpes-zoster-Inzidenz assoziiert ist. Bisher ergeben sich keine Hinweise auf einen Anstieg der Herpes-zoster-Inzidenz in der Bevölkerung der beiden Surveillance-Orte. Dieses Thema wird in den USA – wie auch international – kontrovers diskutiert.<sup>24</sup>

Trotz hoher Varizellenimpfquoten und der Verwendung eines Varizellenimpfstoffs (Varivax<sup>®</sup>, Merck), für

den in eine Review eine Effektivität nach einer Dosis von 84,5% beschrieben wurde, kommt es in den USA immer wieder zu Varizellenausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen.<sup>20</sup> Um Ausbrüche und Durchbruchserkrankungen zu reduzieren und die Transmission von Varicella-zoster-Virus (VZV) auf empfängliche Personen weiter einzudämmen, empfiehlt das *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) seit 2006/07 die zweimalige Varizellenimpfung für alle Kinder.<sup>21</sup> Wissenschaftliche Grundlage für die Modifizierung der bestehenden Empfehlung waren die Erfahrungen aus Ausbruchsgeschehen, die Surveillance-daten sowie eine vergleichende Studie aus den USA, bei der ein 1-Dosen-Schema über einen 10-Jahreszeitraum mit einem 2-Dosen-Schema verglichen wurde.<sup>7</sup>

### **Zusammenfassung der Situation in den USA**

- ▶ Auch mit einer Dosis Varizellenimpfstoff konnte das formulierte Impfziel von einer 90%igen Reduktion der Varizellenmorbidity in den USA erreicht werden.
- ▶ In den USA liegt eine hohe Impfquote von über 90% (für eine Impfdosis) vor.
- ▶ Die Surveillance der Varizellenepidemiologie ist bevölkerungsbezogen organisiert, so dass altersspezifische Inzidenzen bestimmt werden können.
- ▶ Trotz hoher Durchimpfung treten weiterhin Ausbrüche und Durchbruchserkrankungen auf – diese Effekte sollen durch die Gabe einer zweiten Dosis Varizellenimpfstoff im Alter von 4–6 Jahren limitiert werden.

Da in den USA bisher nur der Varizellenimpfstoff eines Herstellers eingesetzt wird und weil in Deutschland wahrscheinlich noch eine deutlich niedrigere Impfquote gegen Varizellen besteht als in den USA, erscheint die aktuelle epidemiologische Situation in den USA nicht direkt auf Deutschland übertragbar.

### **Varizellenimpfstoffe**

In Deutschland sind derzeit drei verschiedene Impfstoffe, die Vakzine-VZV (Oka-Stamm) enthalten, zugelassen und verfügbar. Dabei handelt es sich um zwei monovalente Varizellenimpfstoffe (Varilrix<sup>®</sup>, Varivax<sup>®</sup>) und einen MMRV-Kombinationsimpfstoff (Priorix-Tetra<sup>®</sup>). Seit August 2008 wird für alle Varizellenimpfstoffe ein 2-Dosen-Schema in den Fachinformationen empfohlen.

Der MMRV-Impfstoff (Priorix-Tetra<sup>®</sup>) sollte schon aufgrund der MMR-Komponente zweimalig verimpft werden, so dass die zweite Dosis MMRV-Impfstoff zum gleichen Zeitpunkt wie die zweite MMR-Impfung (in einem Alter von 15–23 Lebensmonaten) verimpft werden kann.<sup>3,25</sup>

### **Wirksamkeit der Varizellenimpfstoffe**

Immunogenitätsdaten nach der ersten und zweiten Dosis Priorix-Tetra<sup>®</sup> zeigen, dass VZV-Antikörper durch eine zweite Dosis stark ansteigen, d.h. die Höhe der VZV-Antikörpertiter ist mit einer zweiten Dosis boosterbar. In einer randomisierten, kontrollierten Studie bei initial seronegativen Kindern im Alter von 10–21 Monaten, die entweder zweimalig Priorix-Tetra<sup>®</sup> im Abstand von 42 Tagen erhal-

ten hatten oder einmalig zeitgleich mit einem MMR- und einen Varizellenimpfstoff sowie nach 42 Tagen allein mit einem MMR-Impfstoff geimpft worden waren, konnte bei den zweimalig mit Priorix-Tetra® geimpften Kindern ein Anstieg des geometrischen mittleren VZV-Antikörpertiters (GMT) um einen Faktor >20 beobachtet werden (s. Tab. 1 und 2).<sup>26</sup> Über den gleichen Effekt der Boosterfähigkeit der VZV-Antikörperantwort nach einer zweiten Dosis MMRV-Impfstoff wurde in weiteren Studien mit anderen Impfabständen (>42 Tage) und auch mit dem MMRV-Kombinationsimpfstoff der Firma Merck/Sanofi-Pasteur MSD (ProQuad®) berichtet.<sup>27,28</sup> Da für die Protektion gegen VZV neben den VZV-spezifischen Antikörpern insbesondere der T-zellulären Immunität eine bedeutende Rolle zukommt, sind Daten zur T-zellulären Immunität nach Impfung gegen Varizellen essenziell, um die Wirksamkeit der Varizellenimpfstoffe bewerten zu können. Leider liegen nur wenige Studien – mit z.T. kleinen Fallzahlen – vor, in denen die T-zelluläre Immunreaktion nach Varizellenimpfung gemessen wurde. In einer Studie wurden die humorale und zelluläre VZV-spezifische Immunität ein Jahr und fünf Jahre nach einmaliger Varizellenimpfung bei 60 Kindern und 18 Erwachsenen bestimmt.<sup>29</sup> Eine T-zelluläre Immunität gegen VZV konnte ein Jahr nach Impfung bei 89,7% der Kinder und 94,1% der Erwachsenen nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass sowohl die VZV-Antikörpertiter als auch der mittlere Stimulationsindex der T-zellulären Immunität auch noch fünf Jahre nach Varizellenimpfung stabil oder sogar höher als ein Jahr nach Impfung waren. In wie fern die natürliche Boosterung durch zirkulierende VZV-Wildviren die Stabilität der humoralen und zellulären Immunität beeinflusst hat, ist unbekannt. Die Studie wurde in den 1990er-Jahren in den USA durchgeführt, in einem Zeitraum in dem noch von bedeutsamer VZV-Wildvirus-Zirkulation ausgegangen werden kann. In dem gleichen Zeitraum lief eine Studie mit 2.216 Kindern im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren in den USA.<sup>7</sup> Die Kinder wurden in zwei Gruppen randomisiert: die eine Gruppe erhielt eine Dosis Varizellenimpfstoff (Varivax®) (n=1.114), die andere Gruppe zwei Dosen Varivax® im Abstand von drei Monaten (n=1.102). Über 10 Jahre hin-

weg wurden Varizellen-Durchbruchserkrankungen bei den geimpften Kindern erfasst. Zudem wurde regelmäßig der VZV-Antikörperstatus im Serum bestimmt (s. Tab. 3). Bei den einmalig geimpften Kindern wurden 60 Durchbruchserkrankungen beobachtet, bei den zweimalig Geimpften hingegen nur 17. Dies bedeutet, dass einmal geimpfte Kinder in den 10 Jahren ein über 3-fach höheres Risiko hatten, an Durchbruchserkrankungen zu erkranken als Kinder, die zwei Dosen Varizellenimpfstoff erhalten hatten (Relatives Risiko (RR)=3,3; 95% KI: 1,9–5,5; Berechnung in StatCalc, EpiInfo, Version 3.3.2, 2005). In der Studie wurde die Effektivität der Varizellenimpfungen berechnet, indem ein historischer Kontrollarm hinzugezogen wurde, d.h. im Rahmen der Studie wurde keine Kontrollgruppe etabliert und ebenfalls über 10 Jahre hinweg beobachtet. Die Effektivität für eine Dosis Varivax® wurde mit 94,4% (95% KI: 92,9–95,7%) angegeben, die Effektivität für zwei Dosen Varivax® mit 98,3% (95% KI: 97,3–99,0%). Aus diesen Zahlen ergibt sich – bezogen auf die Konfidenzintervalle – dass es sich sowohl bei dem Risiko für eine Durchbruchserkrankung als auch bei den unterschiedlichen Effektivitäten um statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem 1-Dosen- und 2-Dosen-Schema handelt. Da in der Studie von Kuter et al. das 1-Dosen- und 2-Dosen-Schema nicht nur auf Basis von Immunogenitätsdaten sondern auch bzgl. klinischer Endpunkte (Durchbruchserkrankungen) verglichen wurde, wird diese Arbeit für die Bewertung einer geeigneten Impfstrategie gegen Varizellen herangezogen und diente auch der Änderung der Zulassung beider monovalenten Varizellenimpfstoffe als Referenz. In Tabelle 3 sind die GMT im zeitlichen Verlauf nach einer Dosis und zwei Dosen Varivax® aufgeführt. Es zeigte sich auch hier, dass sechs Wochen nach der zweiten Dosis Varizellenimpfstoff ein deutlicher Anstieg des GMT zu verzeichnen ist – hier um einen Faktor >10. Über den Beobachtungszeitraum sinkt der GMT bei den zweimalig Geimpften aber wieder deutlich ab und nähert sich nach wenigen Jahren dem GMT von einmalig geimpften Kindern an. Trotzdem wiesen die zweimal geimpften Kinder ein deutlich niedrigeres Risiko für einen Impfdurchbruch auf, so dass die Interpretation von VZV-Antikörpertitern bzgl. eines protektiven Schutzes

Antikörper (Grenzwert für SK)	MMRV-Gruppe					MMR + V-Gruppe				
	Anzahl	SK (%)	(95% KI)	GMT	(95% KI)	Anzahl	SK (%)	(95% KI)	GMT	(95% KI)
Masern (≥150 IU/ml)	670	94,5	(92,5–96,1)	2.584,7	(2.364,7–2.825,2)	213	93,4	(89,2–96,4)	1645,4	(1.399,2–1.935,0)
Mumps (≥28 ED <sub>50</sub> )	558	96,1	(94,1–97,5)	157,9	(143,0–174,4)	187	93,6	(89,1–96,6)	124,1	(103,6–148,7)
Röteln (≥4 IU/ml)	667	99,7	(98,9–100,0)	62,9	(59,1–67,0)	212	98,1	(95,2–99,5)	83,2	(73,4–94,3)
Varizellen (≥4 dilution <sup>-1</sup> )	624	95,5	(93,6–97,0)	80,4	(72,6–89,0)	204	95,6	(91,8–98,0)	84,0	(70,3–100,3)

Tab. 1: Serokonversionsraten (SK) und geometrische mittlere Antikörpertiter (GMT) bei initial seronegativen Kindern im Alter von 10–21 Monaten 42 Tage nach der ersten Impfung (Masern-Mumps-Röteln-Varizellen) MMRV bzw. MMR und V. (KI: Konfidenzintervall)<sup>26</sup>

Antikörper (Grenzwert für SK)	MMRV-Gruppe					MMR + V-Gruppe*				
	Anzahl	SK (%)	(95% KI)	GMT	(95% KI)	Anzahl	SK (%)	(95% KI)	GMT	(95% KI)
Masern (≥150 IU/ml)	657	98,3	(97,0–99,2)	3.755,9	(3.473,2–4.061,6)	209	97,6	(94,5–99,2)	2.176,0	(1.878,2–2.520,9)
Mumps (≥28 ED <sub>50</sub> )	541	99,4	(98,4–99,9)	589,4	(542,9–640,0)	182	99,5	(97,0–100,0)	449,0	(390,4–516,5)
Röteln (≥4 IU/ml)	653	99,7	(98,9–100,0)	122,6	(116,4–129,3)	209	100,0	(98,3–100,0)	135,6	(124,4–147,9)
Varizellen (≥4 dilution <sup>-1</sup> )	615	99,7	(98,8–100,0)	1.903,3	(1.716,3–2.110,7)	199	97,5	(94,3–99,2)	80,3	(66,0–97,6)

Tab. 2: Serokonversionsraten (SK) und geometrische mittlere Antikörpertiter (GMT) bei initial seronegativen Kindern im Alter von 10–21 Monaten 42 Tage nach der zweiten Impfung MMRV bzw. MMR. (\*diese Studiengruppe erhielt keine zweite Dosis Varizellenimpfstoff; KI: Konfidenzintervall)<sup>26</sup>

	Varivax® 1-Dosen-Schema (n = 1.114) 6 Wochen nach Impfung (n = 881)	Varivax® 2-Dosen-Schema (n = 1.102) 6 Wochen nach 2. Dosis (n = 768)
Anteil % mit VZV-AK-Titer ≥ 5 gpELISA units/ml	85,7%	99,6%
GMT (gpELISA units/ml)	12,5	142,6
	5 Jahre nach Impfung (n = 400)	5 Jahre nach 2. Dosis (n = 376)
Anteil % mit VZV-AK-Titer ≥ 5 gpELISA units/ml	95,5%	98,1%
GMT (gpELISA units/ml)	50,3	44,3
	9 Jahre nach Impfung (n = 277)	9 Jahre nach 2. Dosis (n = 237)
Anteil % mit VZV-AK-Titer ≥ 5 gpELISA units/ml	95,3%	97,0%
GMT(gpELISA units/ml)	57,8	61,0

Tab. 3: VZV-Antikörpertiter (AK-Titer) und geometrische mittlere VZV-AK-Titer (GMT) im zeitlichen Verlauf bei einmalig und zweimalig Varizellen geimpften Kindern, 1991/93 bis 2001/03, USA. Es wird der prozentuale Anteil der Kinder angegeben, die bzgl. des VZV-AK-Titers einen Grenzwert von 5 gpELISA units/ml erreicht oder überschritten haben; aus Kuter et al., PIDJ 2004<sup>7</sup>

gegen VZV fraglich erscheint. Die Messung von VZV-Antikörpern kann allein als Surrogatmarker dienen und spiegelt keine direkte Evidenz für eine Protektion gegen VZV wider.

Publizierte Daten zur Effektivität der Varizellenimpfung liegen für die beiden monovalenten Varizellenimpfstoffe vor. Zumeist wurde die Effektivität im Rahmen von Varizellenausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder bestimmt. Es liegen auch Daten zur Effektivität aus Fall-Kontroll-Studien und Haushaltskontakt-Studien vor; bei letzterem Studiendesign wird untersucht, wie effektiv die Varizellenimpfung bei Geimpften ist, wenn ein Familienmitglied an Varizellen erkrankt. Für Varivax® konnte in eine Review eine Effektivität nach einer Dosis von 84,5 % (Spanne: 44–100 %) gegen alle Schweregrade von Varizellen bestimmt werden.<sup>20</sup> Für Varilrix® (eine Dosis) liegen drei publizierte Studien aus Israel vor: Im Rahmen eines Ausbruchs konnte eine Effektivität nach einmaliger Impfung mit Varilrix® von 20 % (95% KI: 0–40%) festgestellt werden und in einer Fall-Kontroll-Studie eine Effektivität von 88 % (95% KI: 77–94 %).<sup>30,31</sup> Eine Analyse von Daten zur Varizellenimpfung und klinischem Auftreten von Varizellen bei 161.557 Kindern zwischen 1–10 Jahren, die im Rahmen eines regional organisierten Gesundheitsversorgungsmodells in Israel betreut wurden, zeigte eine Kurzzeit-Effektivität für eine Dosis Varilrix® von 92 % (95% KI: 91,0–92,7%).<sup>32</sup> Limitierende Faktoren dieser Studie waren, dass nur 16 % der Kinder gegen Varizellen geimpft waren, dass der Beobachtungszeitraum für die Effektivitätsanalyse maximal 2,5 Jahre nach Impfung betrug (2000–2002) und dass – ggf. mild verlaufende – Durchbruchserkrankungen nicht aktiv gesucht wurden. Insgesamt zeigt sich aber, dass mit einer Dosis beider monovalenter Varizellenimpfstoffe signifikant moderate (definiert als Varizellenerkrankte mit >50 Effloreszenzen) und schwere Verläufe von Varizellen verhindert werden können.<sup>20,33</sup> Klinische Daten zur Effektivität der MMRV-Kombinationsimpfstoffe liegen bzgl. Priorix-Tetra® aus der Ausbruchsuntersuchung in Berliner und Potsdamer Kitas im Jahr 2008 vor: Nach zwei Dosen Priorix-Tetra® wurde – in einem relativ kurzen Beobachtungsintervall von maximal zwei Jahren – keine Durchbruchserkrankung beobachtet.<sup>13</sup>

Weiterhin wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob die Durchbruchserkrankungen auf primäres Impfversa-

gen oder auf ein nicht abgeschlossenes Priming nach einer Dosis oder auf eine kontinuierlich abnehmende Immunität über die Jahre nach Impfung (sekundäres Impfversagen oder *waning immunity*) zurückzuführen sind. Daten zu Durchbruchserkrankungen aus einem der Surveillance-Orte der USA zeigten über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren, dass die Häufigkeit von Durchbruchserkrankungen mit zeitlichem Abstand zur Varizellenimpfung zunahm.<sup>34</sup> In einer nachfolgenden Korrespondenz zwischen den Autoren dieser Studie und anderen Wissenschaftlern aus den USA werden Argumente für die verschiedenen Hypothesen – primäres Impfversagen, nicht abgeschlossenes Priming, *waning immunity*=sekundäres Impfversagen – für das Auftreten von Impfdurchbrüchen aufgeführt.<sup>35</sup> Die Immunogenitätsstudien zu den MMRV-Impfstoffen könnten darauf hinweisen, dass erst mit der zweiten Dosis das Priming für eine protektive Immunität gegen VZV abgeschlossen wird.<sup>26</sup> Derzeit liegen aber für keine der genannten Hypothesen hoch evidente wissenschaftliche Daten vor. In der Literatur wird diskutiert, ob das Auftreten von Durchbruchserkrankungen durch eine Kombination aller drei genannten Phänomene erklärt werden könnte.

#### Sicherheit der Varizellenimpfstoffe

Die monovalenten Varizellenimpfstoffe werden in der Literatur als gut verträglich beschrieben. Sehr häufig kann es nach Impfung zu Rötung und Schwellung am Injektionsort sowie häufig zu Fieber ≥38 °C kommen. Zudem kann ein varizellenartiger Hautausschlag etwa 15–42 Tage nach Impfung auftreten. In sehr seltenen Fällen wurde eine Übertragung des Impfvirus von einer geimpften Person mit einem varizellenartigen Ausschlag auf eine empfängliche Kontaktperson beschrieben.<sup>5,6,33,36</sup> Ein ähnliches Spektrum für mögliche Nebenwirkungen wird bei den MMRV-Kombinationsimpfstoffen genannt.<sup>3,37</sup> Nach Anwendung des MMRV-Impfstoffes ProQuad® in den USA wurden vorwiegend bei Kindern im zweiten Lebensjahr Fieberkrämpfe berichtet.<sup>38</sup> Daraufhin wurden in den USA Postmarketing-Beobachtungen zur Sicherheit von ProQuad® bei Kindern im zweiten Lebensjahr (99 % der eingeschlossenen Kinder waren 12 bis 23 Monate alt) durchgeführt, und zwar eine epidemiologische Studie vom Impfstoffhersteller Merck

und eine weitere vom *Vaccine Safety Datalink (VSD) Project*, einer Kooperation des *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, Atlanta, und acht medizinischen Versorgungszentren in den USA, die mehr als acht Millionen Patienten jährlich versorgen.<sup>38</sup> In beiden Kohortenstudien wurde das Risiko für das Auftreten von Fieberkrämpfen im zeitlichen Zusammenhang mit der MMRV-Impfung beobachtet. Als Kontrollen wurden historische Daten von Kindern herangezogen, die im Alter von 12–23 Monaten zeitgleich eine Impfung gegen MMR und gegen Varizellen erhalten hatten. In einem Zeitraum von 7–10 Tagen nach MMRV-Impfung konnte in der VSD-Studie eine Odds Ratio (OR) von 2,3 (95% KI: 1,6–3,2) für das Auftreten von Fieberkrämpfen und ein attributables Risiko (AR) von 5,2 Fällen pro 10.000 verimpfter Dosen (95% KI: 2,2–8,1) bestimmt werden (40 Fieberkrämpfe (FK) bei 43.353 mit ProQuad® geimpften Kindern und 128 FK bei 314.599 zeitgleich gegen MMR und Varizellen (monovalent) geimpften Kindern; jeweils bezogen auf die Tage 7–10 nach Impfung). In der Merck-Studie zeigte sich für den Beobachtungszeitraum von 5–12 Tagen nach MMRV-Impfung ein RR von 2,2 (95% KI: 1,0–4,7) und ein AR von 3,8 (95% KI: 0,3–7,4) (22 FK bei 31.298 mit ProQuad® geimpften Kindern und 12 FK bei 31.298 zeitgleich gegen MMR und Varizellen (monovalent) geimpften Kindern; jeweils bezogen auf die Tage 5–12 nach Impfung). Für den Beobachtungszeitraum von 0–30 Tagen nach MMRV-Impfung deutet sich ein geringeres RR und AR an (RR 1,1, 95% KI: 0,7–1,7; AR 1,3, 95% KI: -4,5–7,0). Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant und eine abschließende Interpretation der Relevanz dieser Daten steht noch aus. Derzeit wird im *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* diskutiert, ob der Einsatz von MMRV-Impfstoffen für die erste MMRV-Impfung explizit nicht empfohlen werden sollte. Die Gabe der zweiten MMRV-Impfung mit ProQuad® im Alter von 4–6 Jahren scheint nach den bisherigen Analysen der durchgeführten Studien nicht mit einem Auftreten von Fieberkrämpfen assoziiert zu sein.

In der Fachinformation des in Deutschland verfügbaren MMRV-Impfstoffs Priorix-Tetra® wird auf ein sehr häufiges – d. h. bei  $\geq 10\%$  der Geimpften – Auftreten von Fieber  $\geq 38^\circ\text{C}$  als mögliche Nebenwirkung nach Gabe von Priorix-Tetra® hingewiesen. In der Fachinformation wird zudem darauf hingewiesen, dass Fieberkrämpfe in klinischen Studien selten auftraten.<sup>3</sup>

#### Zusammenfassung der Beurteilung der Varizellenimpfstoffe

- ▶ Die Effektivität einer Dosis monovalenten Varizellenimpfstoffs liegt bei etwa 72% (s. Metaanalyse von Bayer et al.).<sup>19</sup> Die Impfung schützt hoch effektiv gegen moderate und schwere Varizellenerkrankungen.
- ▶ Die gemessene Effektivität der verschiedenen Varizellenimpfstoffe unterscheidet sich in den durchgeführten Studien, die sich bezüglich verwendetem Studiendesign, Größe und Charakteristika der Studienpopulation unterscheiden. Es ist derzeit nicht abschließend geklärt, ob sich die in Deutschland verfügbaren Varizellenimpfstoffe hinsichtlich ihrer Effektivität unterscheiden.

- ▶ Für Varizellen- bzw. MMRV-Impfstoffe liegen Immunogenitätsdaten vor, die zeigen, dass nach zwei Dosen vielfach höhere VZV-Antikörpertiter erreicht werden als nach einer Dosis. Die Titer fallen jedoch in den nachfolgenden Jahren wieder deutlich ab. Da es sich bei Antikörpermessungen nur um einen Surrogatmarker mit begrenztem Prädiktionswert für die Schutzwirkung gegen Varizellen handelt, liegt für die angenommene höhere Wirksamkeit von zwei Dosen MMRV-Impfstoff, überwiegend keine direkte Evidenz vor.
- ▶ Allein in der Studie von Kuter et al. wurde der klinische Endpunkt: Durchbruchserkrankung randomisiert und kontrolliert in zwei Vergleichsgruppen (eine Dosis versus zwei Dosen monovalenten Varizellenimpfstoff) getestet.<sup>7</sup> Es ergab sich ein großer Effekt zwischen den Vergleichsgruppen (RR für einen Impfdurchbruch von 3,3 bei den einmalig Geimpften). Da die Studie in den USA durchgeführt und nur Varivax® eingesetzt wurde, lassen sich die Studienergebnisse nicht vollständig auf die deutsche Situation übertragen.
- ▶ Ergebnisse aus Beobachtungsstudien in Deutschland: Die Ausbruchsuntersuchungen in Berliner und Potsdamer Kitas sowie aus dem AGMV-Sentinel zeigen, dass – betrachtet für einen Beobachtungszeitraum von etwa 2 bis 2,5 Jahren – zweimalig gegen Varizellen geimpfte Kinder signifikant weniger Durchbruchserkrankungen aufweisen als einmalig Geimpfte.<sup>12,13</sup> Der Grad der Evidenz dieser beiden Datenquellen kann jedoch nicht so hoch wie eine randomisierte kontrollierte Studie bewertet werden.
- ▶ Für keinen der zugelassenen und verfügbaren Varizellen- bzw. MMRV-Impfstoffe liegen klinisch-epidemiologische Daten bzgl. des idealen Zeitpunktes für die zweite Dosis vor (möglichst im zweiten Lebensjahr oder mit 4–6 Jahren). Die Immunogenitätsdaten zeigen, dass sich die VZV-Antikörpertiter mit fortlaufenden Jahren nach Impfung bei Personen, die einmalig oder zweimalig geimpft wurden, immer mehr angleichen.
- ▶ Weiterhin ist unklar, welches Phänomen für das Auftreten von Durchbruchserkrankungen verantwortlich ist: primäres Impfversagen oder nicht abgeschlossenes Priming nach einer Impfdosis oder abnehmende Immunität über die Zeit.
- ▶ Das Auftreten von Fieberkrämpfen im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von ProQuad® bei Kindern im zweiten Lebensjahr bedarf weitergehender Beobachtung. Ob die Häufigkeit von Fieberkrämpfen in einem bestimmten Zeitraum nach der Impfung mit dem in Deutschland verfügbaren MMRV-Impfstoff Priorix-Tetra® im Vergleich zu der gleichzeitigen Impfung von MMR- und Varizellenimpfstoff an unterschiedlichen Injektionsorten ebenfalls erhöht ist, ist derzeit unbekannt.

#### Diskussion der Varizellen-Impfstrategie in Deutschland

Auf Grundlage der hier vorgestellten wissenschaftlichen Basis hat die STIKO über die geeignete Impfstrategie gegen Varizellen in Deutschland beraten und einen Beschluss gefasst. In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Durchbruchserkrankungen bei zweimal gegen Vari-

zellen geimpften Personen weniger häufig auftreten als bei einmal Geimpften.<sup>7,13</sup> Immunogenitätsdaten weisen darauf hin, dass nach zwei Dosen Varizellenimpfstoff passager deutlich höhere VZV-Antikörpertiter aufgebaut werden können als nach einer Dosis.<sup>26,27,28</sup> Zwar konnten die im Jahr 2004 definierten Impfziele der generellen Varizellenimpfung im Kindesalter mit dem 1-Dosen-Schema erreicht werden, jedoch soll zukünftig mit einer geeigneten Impfstrategie gegen Varizellen die Häufigkeit von Durchbruchserkrankungen reduziert werden, um die Zirkulation von VZV weiter einzudämmen, empfängliche Personen und Personen mit einem erhöhten Risiko für schwer verlaufende Varizellen (z. B. Immunsupprimierte) zu schützen und die Akzeptanz der Impfpflichtung zu gewährleisten. Die Änderung der Zulassungen beider monovalenter Varizellenimpfstoffe bzgl. eines 2-Dosen-Schemas im August 2008 kann von der STIKO nachvollzogen werden. Gleichwohl weist die STIKO darauf hin, dass die vorliegenden Daten in der Qualität der Evidenz bzgl. einer höheren Effektivität der Varizellenimpfung nach zwei Impfdosen bei Kindern unter 13 Jahren nicht als hoch eingestuft werden können und dass zum derzeitigen Zeitpunkt, die klinische Effektivität der zweimaligen Varizellenimpfung im Kindesalter nicht abschließend beurteilt werden kann. Auch fehlen Daten für die Bestimmung des idealen Zeitpunktes für die zweite Dosis Varizellenimpfstoff. Die Entscheidung der STIKO, die zweite Varizellenimpfung in einem Lebensalter von 15–23 Lebensmonaten zu empfehlen, beruht auf der Überlegung, die Impfstrategie gegen Varizellen an die Empfehlungen für die Impfung gegen MMR anzugleichen. Seit 2001 wird empfohlen, die zweite MMR-Impfdosis möglichst im zweiten Lebensjahr zu verabreichen.<sup>39</sup> Mit dieser Änderung im Impfkalendar konnte eine deutliche Steigerung der Impfquote für die zweite MMR-Impfung erzielt werden; – bei den Kontrollen der Impfausweise im Rahmen der Schuleingangsuntersuchungen konnte eine Steigerung der Impfquote der zweiten MMR-Impfung bei den untersuchten Kindern von 33 % im Jahr 2002 auf 88 % im Jahr 2007 dokumentiert werden.<sup>40</sup>

Ergänzend ist anzumerken, dass der Gemeinsame Bundesausschuss schon im Oktober 2008 in seiner Schutzimpfungs-Richtlinie die zweimalige Impfung gegen Varizellen auch bei Kindern unter 13 Jahren aufgenommen hat. Dies bedeutet, dass die Übernahme der Kosten durch die Gesetzlichen Krankenkassen auch für das 2-Dosen-Schema gesichert ist.<sup>41</sup>

Die STIKO hat den Satz: “Die STIKO wird diese Empfehlung in spätestens drei Jahren auf der Grundlage dann zur Verfügung stehender wissenschaftlicher Daten (s. u.) erneut beraten und darüber Beschluss fassen“ in die Empfehlung aufgenommen, um auf die aus ihrer Sicht nicht zufriedenstellende Datengrundlage der VZV-Epidemiologie in Deutschland hinzuweisen. Wie schon dargestellt, konnte mit der Gabe einer Dosis Varizellenimpfstoff im Kindesalter ein deutlicher Effekt – die Reduktion von Varzellenerkrankungen bei Geimpften – erzielt werden. Schon in der Begründung zur allgemeinen Varizellenimpfung

im Jahr 2004 beschreibt die STIKO, welche weiteren Auswirkungen die generelle Varizellenimpfung auf die VZV-Epidemiologie haben könnte.<sup>2</sup> Es werden sensitive Surveillanceinstrumente benötigt, um

- ▶ eine mögliche Rechtsverschiebung von Varizellen in höhere Altersgruppen – v. a. im Hinblick auf eine nur moderate Impfquote gegen Varizellen in Deutschland – erkennen zu können. Varzellenerkrankungen bei (ungeimpften) Jugendlichen und Erwachsenen verlaufen häufig schwerer und komplikationsreicher als bei Kindern; zudem zeichnen sie sich bei Erwachsenen durch eine höhere Letalität aus.<sup>42</sup> Mit vermehrten Varzellenerkrankungen im Erwachsenenalter könnten konsekutiv Varizellen bei Schwangeren sowie kongenitale Varzellensyndrome zunehmen.<sup>43</sup>
- ▶ Daten zu erhalten, ob – auch nach Gabe von zwei Dosen Varizellenimpfstoff – weitere Wiederholungsimpfungen im Jugendlichen- und/oder Erwachsenenalter notwendig werden. Auch in Zukunft wird die VZV-Zirkulation in Deutschland nicht völlig eingedämmt werden können, da weiterhin Varizellen bei nicht-geimpften und geimpften Kindern (Durchbruchserkrankungen) auftreten werden und Herpes-zoster-Erkrankungen und importierte VZV-Erkrankungen (z. B. aus nicht-impfenden Nachbarländern) zusätzliche Quellen für die Viruszirkulation darstellen.
- ▶ die Frage möglicher Auswirkungen der generellen Varizellenimpfung im Kindesalter auf die Epidemiologie von Herpes zoster beschreiben zu können.
- ▶ im Rahmen von mathematischen Modellen abschätzen zu können, wie hoch die Impfquote bei den Kindern mindestens sein sollte, um negative Effekte bei Jugendlichen und Erwachsenen möglichst unterbinden zu können.

#### **Surveillance von Varizellen und Herpes zoster in Deutschland**

Die STIKO hält folgende Ansätze einer VZV-Surveillance in Deutschland für wünschenswert:

- ▶ Fortführung und Ausbau der Sentinel-Surveillance der AGMV, um den Trend der Verimpfung von Varizellenimpfstoffen und die Häufigkeit von Varizellen und Herpes zoster vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen beobachten zu können. Zudem bietet das Sentinel die Möglichkeit, Durchbruchserkrankungen und die im jeweiligen Fall durchgeführte Varizellenimpfung zu dokumentieren. Die Sentinel-Surveillance sollte regulär vom RKI organisiert und durchgeführt werden. Zudem sollte versucht werden, für das Sentinel vermehrt Nicht-Pädiater zu gewinnen, um die Auswirkungen der generellen Varizellenimpfung insbesondere auch bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachten zu können (Rechtsverschiebung des Erkrankungsalters von Varizellen, Häufigkeit von gemeldeten Herpes-zoster-Erkrankungen im Sentinel).
- ▶ Erhebung von bevölkerungsbezogenen Daten zu VZV-Erkrankungen (altersspezifische Inzidenzen): Hier könnte in Zukunft die erweiterte Meldeverordnung für Varizellen in den Bundesländern BB, MV, SA, SN und TH eine zentrale Rolle spielen. Zudem wäre es wünschenswert,

Surveillance-Orte – wie in den USA schon etabliert – aufzubauen. Diese Surveillance-Orte könnten auf kleinere Regionen als in den USA konzentriert sein. Um eine möglicherweise langsam erfolgende Inzidenzzunahme von Varizellen im Erwachsenenalter erfassen zu können, sollte eine langfristige Surveillance sichergestellt werden. Mit einer bevölkerungsbezogenen Surveillance könnten die dem RKI übermittelten Abrechnungsdaten zu Varizellen und Herpes zoster im Rahmen des KV-Sentinel evaluiert werden und somit das KV-Sentinel ggf. für die Surveillance von Varizellen und Herpes zoster nutzbar gemacht werden. Ein weiteres Ziel der bevölkerungsbezogenen Surveillance könnte die Bestimmung der Effektivität der eingesetzten Varizellenimpfstoffe sein.

- ▶ Weiterführen von Ausbruchsuntersuchungen in Gemeinschaftseinrichtungen durch lokale Gesundheitsbehörden unter Einbeziehung des RKI. Die durchgeführte Ausbruchsuntersuchung in Berliner und Potsdamer Kitas gibt wichtige Informationen zur Effektivität der verwendeten Impfstoffe und Impfschemata sowie zur Krankheitslast und zu den Impfquoten in umschriebenen Populationen.
- ▶ Ggf. Durchführung ergänzender epidemiologischer Studien (Fall-Kontroll-Studien), um gezielte Fragestellungen (z. B. Risikoanalysen für das Auftreten von Durchbruchserkrankungen) beantworten zu können.
- ▶ Nutzung des KV-Sentinel für die Ermittlung der Impfquote gegen Varizellen bei Klein- und Kindergartenkindern, um die Akzeptanz der Varizellenimpfstrategie zeitnah, d. h. vor Erhebung des Impfstatus bei Schuleingang, abschätzen zu können.
- ▶ Mathematische Modellierung der VZV-Epidemiologie in Deutschland auf Basis der erhobenen Parameter zur Impfquote, aktuellen VZV-Morbidität und VZV-Zirkulation, um mögliche negative epidemiologische Effekte rechtzeitig erkennen und neue Maßnahmen erwägen zu können.

#### Literatur

1. RKI: Empfehlungen der STIKO am RKI/Stand Juli 2004. *Epid Bull* 2004; 30: 235–250
2. RKI: Zur Varizellenimpfung. *Epid Bull* 2004; 49: 421–426
3. Glaxo Smith Kline: Fachinformation zu Priorix-Tetra®. Stand: 10/2007
4. RKI: Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der STIKO am RKI vom Juli 2006. *Epid Bull* 2006; 32: 271
5. Sanofi Pasteur MSD: Fachinformation zu Varivax®. Stand: 8/2008
6. Glaxo Smith Kline: Fachinformation zu Varilrix®. Stand: 8/2008
7. Kuter B, Matthews H, Shinfield H et al.: Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 132–137
8. RKI: Mitteilung der STIKO am RKI zur Impfung gegen Varizellen. *Epid Bull* 2008; 41: 355
9. Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen: Startseite der Internetseiten, Stand 2008. <http://www.agmv.de/>
10. RKI: Das „KV-Sentinel“ – Analyse von KV-Daten, Stand 2.4.2008. [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Sentinels > KV-Sentinel
11. RKI: Zur Sentinel-Surveillance der Varizellen in Deutschland. *Epid Bull* 2008; 8: 61–64
12. RKI: Aktuelle Daten aus dem AGMV-Sentinel; April 2009
13. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M et al.: Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day care centres. Deutschland, 2008. Eingereicht
14. RKI: Falldefinitionen übertragbarer Krankheiten für den ÖGD: Krankheiten, für die gemäß LVO eine erweiterte Meldepflicht zusätzlich zum IfSG besteht (Stand 2009). *Epid Bull* 2009; 5: 33–49
15. RKI: Übermittelte Varizellenerkrankungen in Sachsen-Anhalt und Thüringen; *Surv-Net@RKI* Abfrage des RKI; April 2009
16. RKI: Zum Vergleich der Häufigkeit von Varizellenimpfungen anhand von Erhebungen im Rahmen des KV-Sentinel des RKI und des Varizellen-Sentinel der AGMV. *Epid Bull* 2008; 8: 64–65
17. Bales S, Baumann HG, Schnitzler N (Hrsg.): Kommentar und Vorschriftensammlung. In: §34 Absatz 11 Infektionsschutzgesetz, 2. Auflage 2003. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart
18. RKI: aktuelle Daten aus dem KV-Sentinel; April 2009
19. Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C et al.: Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine* 2007; 25: 6655–6660
20. Seward JF, Marin M, Vázquez M: Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *JID* 2008; 197 (Suppl 2): S82–S89
21. CDC: Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56
22. Lopez AS, Kolasa MS, Seward JF: Status of school entry requirements for varicella vaccination coverage 11 years after implementation of the varicella vaccination program. *JID* 2008; 197 (Suppl 2): S76–S81
23. Guris D, Jumaan AO, Mascola L et al.: Changing varicella epidemiology in active surveillance sites – United States, 1995–2005. *JID* 2008; 197 (Suppl 2): S1–S75
24. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R et al.: The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *JID* 2008; 197 (Suppl 2): S224–S227
25. RKI: Empfehlungen der STIKO am RKI/Stand Juli 2008. *Epid Bull* 2008; 30: 235–254
26. Schuster V, Otto W, Maurer L et al.: Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *PIDJ* 2008; 27: 724–730
27. Vesikari T, Baer M, Willems P: Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *PIDJ* 2007; 26: 153–158
28. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J et al.: Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin* 2006; 2: 205–214
29. Zerboni L, Nader S, Aoki K et al.: Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. *JID* 1998; 177: 1701–1704
30. Miron D, Lavi I, Kitov R et al.: Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *PIDJ* 2005; 24: 233–236
31. Sheffer R, Segal D, Rahamani S et al.: Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel. *PIDJ* 2005; 24: 434–437
32. Passwell JH, Hemo B, Levi Y et al.: Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine. *PIDJ* 2004; 23: 221–226
33. Chiu SS, Lau Y-L: Review of the Varilrix varicella vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 629–643
34. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX et al.: Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *NEJM* 2007; 356: 1121–1129
35. Gershon AA, Arvin AM, Shapiro E: Letter to the editor: varicella vaccine. Response of Chaves SS, Seward JF. *NEJM* 2007; 356: 2648–2649
36. Galea SA, Sweet A, Beninger P et al.: The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *JID* 2008; 197 (Suppl 2): S165–S169
37. Sanofi Pasteur MSD: Fachinformation zu ProQuad®. Stand 3/2009; [www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/proquad/proquad.htm](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/proquad/proquad.htm)
38. CDC: Advisory committee on immunization practices (ACIP): ACIP Presentation Slides: October 2008 Meeting: MMRV vaccine safety. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/slides-octo08.htm#mmrv>
39. RKI: Zu den Neuerungen in den Impfeempfehlungen der STIKO. *Epid Bull* 2001; 29: 219–220
40. RKI: Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2007. *Epid Bull* 2009; 16: 143–145
41. G-BA: Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 Sozialgesetzbuches (SGB) V, geänderte Fassung vom 16.10.2008: 27–29; [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) > Informationsarchiv > Richtlinien > Schutzimpfungen
42. Choo PW, Donahue JG, Manson JE et al.: The epidemiology of varicella and its complications. *JID* 1995; 172: 706–712
43. Daley AJ, Thorpe S, Garland SM: Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008; 48: 26–33

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut

**Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung – Anpassung der Empfehlung und Begründung**

Die Ständige Impfkommission hat auf ihrer 61. Sitzung am 21. April 2009 unter Berücksichtigung von Stellungnahmen der obersten Landesgesundheitsbehörden, des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie weiterer betroffener Kreise die Empfehlung zur Wiederholung einer Pneumokokken-Polysaccharidimpfung (PPS23) auf definierte Risikogruppen eingeschränkt.

**Empfehlung**

Die STIKO empfiehlt weiterhin eine Standardimpfung mit dem PPS23 für Personen ab 60 Jahre und eine Indikationsimpfung für Personen unabhängig vom Alter mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung. Eine Wiederholungsimpfung wird für Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und B-zellulärer Restfunktion und chronischen Nierenkrankheiten empfohlen.

**Begründung****Historie der Impfeempfehlung**

Eine Impfeempfehlung mit einem Polysaccharid-Impfstoff (PPS23) gegen Pneumokokken bestand in Westdeutschland seit Anfang der 1980er-Jahre für Personen mit chronischen Grundkrankheiten, wie z. B. chronische Lungen- und Herzkrankheiten, Diabetes, Leberzirrhose, Krankheiten der Nieren, der Milz und der blutbildenden Organe. Seit 1998 empfiehlt die STIKO die Impfung zusätzlich für Personen ab 60 Jahre. Wiederholungsimpfungen nach frühestens drei Jahren bei Kindern und sechs Jahren bei Erwachsenen wurden bis zum Jahr 2007 empfohlen.

Im Jahr 2007 hat die STIKO die Impfeempfehlung einer Neubewertung unterzogen. Grund der Neubewertung waren Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über vermehrte Verdachtsfälle ausgeprägter Lokalreaktionen nach Wiederholungsimpfungen. Studienergebnisse zeigten außerdem eine geringere Immunogenität einer Wiederholungsimpfung bei älteren Personen.<sup>1</sup> Nach Prüfung der zur Verfügung stehenden Daten aus dem PEI in Abwägung zu dem nur wenig belegten Nutzen wurde eine Wiederholungsimpfung nur noch für Personen mit erhöhtem Risiko für schwere Pneumokokken-Erkrankungen empfohlen. D. h. vor einer Wiederholungsimpfung sollte die Gefährdung des zu Impfenden, an einer **invasiven Pneumokokken-Erkrankung (IPD)** zu erkranken, gegen die Möglichkeit, eine verstärkte Impfreaktion zu erleiden, abgewogen werden (Risiko-Nutzen-Abwägung).

**Aktuelle Fragestellung**

Zwischenzeitlich wurden nicht nur Fragen zur Sicherheit des PPS23 nach Wiederholungsimpfung weiter diskutiert. Aktuelle Publikationen zur Wirksamkeit erforderten eine erneute, kritische Auseinandersetzung der STIKO zum epidemiologischen Nutzen der Impfung und insbesondere der Wiederholungsimpfung für die empfohlenen Personengruppen (z. B.<sup>2,3,4</sup>). Dies hat zur Anpassung der Impfeempfehlung mit dem PPS23 geführt.<sup>14</sup>

**Erreger und Epidemiologie**

*Streptococcus (S.) pneumoniae* ist ein grampositives, bekapseltes Bakterium. Die Polysaccharidkapsel stellt ein entscheidendes Kriterium für die Virulenz des Erregers dar. Anhand der Struktur der Kapsel können mehr als 90 Serotypen unterschieden werden. *S. pneumoniae* siedeln im menschlichen Nasenrachenraum und können Krankheiten u. a. des oberen und unteren Respirationstraktes verursachen. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Als IPD werden Krankheitsbilder definiert, bei denen ein Nachweis von *S. pneumoniae* im Blut, im Liquor oder in anderen sterilen Körperflüssigkeiten gelingt (z. B. Pleuraflüssigkeit). Diese meist sehr

schweren Krankheitsverläufe verursachen nach Angaben der Weltgesundheitsbehörde (WHO) jährlich weltweit ungefähr 1,6 Millionen Todesfälle bevorzugt bei Kleinkindern und älteren Erwachsenen.<sup>5</sup> In den Industrieländern wird eine Inzidenz von IPD von 8 bis 34 Erkr./100.000 Einw. angenommen.<sup>2</sup> Bei Personen ab einem Alter von 65 Jahren steigt die Inzidenz auf 24 bis 85 Erkr./100.000 Einwohner. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht zusätzlich bei Personen mit chronischen Grundkrankheiten, insbesondere bei Personen mit primärer oder sekundärer Immundefizienz.<sup>5</sup>

Das zunehmende Vorkommen von Antibiotika-Resistenzen gegenüber *S. pneumoniae*, z. B. gegen Penicillin und Cephalosporine, ist ein ernstzunehmendes Problem und unterstreicht die Notwendigkeit einer effektiven primären Prävention durch eine Impfung.<sup>6,7</sup>

Zur Epidemiologie der invasiven IPD in Deutschland liegen nur aus den Bundesländern Daten vor, die eine erweiterte Meldepflicht für IPD etabliert haben (eine Labormeldepflicht besteht in den Ländern Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Sachsen-Anhalt). Ein bundesweites Erhebungswerkzeug stellt das Pneumoweb am RKI dar. In diesem webbasierten Laborsentinel werden von freiwillig mitarbeitenden Laboren Fälle von Erkrankten mit IPD aus allen Altersgruppen gemeldet und Isolate an das NRZ für Streptokokken in Aachen zur Feintypisierung geschickt, um eine Verteilung der Serotypen zu ermitteln.

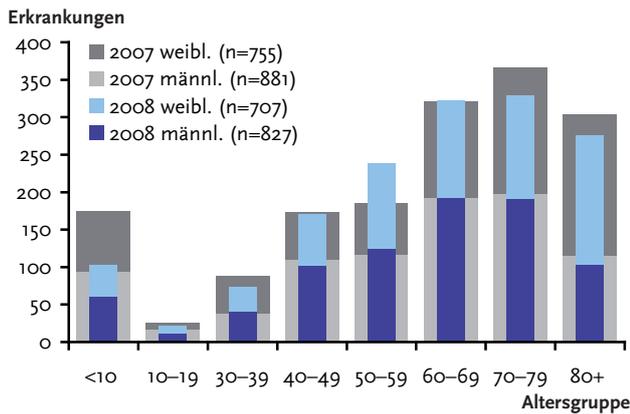
Abbildung 1 (s. S. 338) stellt die Verteilung der gemeldeten Fälle an IPD in den unterschiedlichen Altersgruppen in den Jahren 2007 und 2008 dar. Nach diesen Daten erkranken Kleinkinder häufiger an IPD als Jugendliche und junge Erwachsene. Die Zahl der Erkrankungsfälle nimmt mit zunehmendem Alter zunächst ab 40 Jahre und in einer weiteren Stufe ab 60 Jahre wieder zu. Da das Meldesystem nicht bevölkerungsbezogen arbeitet (nicht alle mikrobiologischen Labore, die Befunde von IPD haben, beteiligen sich an den Meldungen und die Einzugsbereiche der Meldelabore sind nicht bekannt) sind Inzidenzen damit nicht darstellbar.

**Impfstoffe**

Derzeit steht zur Impfung für Erwachsene nur ein Polysaccharid-Impfstoff zur Verfügung (Pneumovax® 23). Er enthält 23 Serotypen (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F und 33F). Bereits in der Fachinformation ist ein Hinweis enthalten, dass der Impfstoff nicht gegen akute Otitis media, Sinusitis oder andere Infektionen der oberen Atemwege schützt. Dem PEI liegen vermehrt Verdachtsmeldungen zu ausgeprägten Lokalreaktionen nach einer Impfung vor. Eine Assoziation mit der Wiederholungsimpfung des PPS23 kann nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sich dieses Phänomen nicht in der internationalen Literatur widerspiegelt (z. B.<sup>8</sup>).

**Wirksamkeit**

Ziel der Impfeempfehlung stellt eine Reduktion der Krankheitslast an IPD dar. Obwohl zahlreiche Studien innerhalb



**Abb. 1:** Im PneumoWeb gemeldete Fälle an IPD nach Altersgruppe und Geschlecht, 2007 und 2008

der letzten Jahrzehnte durchgeführt wurden, bleiben Fragen zur Wirksamkeit des Impfstoffes offen.<sup>3,4</sup> Während eine Schutzwirkung gegen IPD bei Erwachsenen von 50–80% beschrieben wird,<sup>3</sup> konnte eine Wirksamkeit gegen Pneumonien insgesamt nicht gezeigt werden. Zur Wirksamkeit der Impfung bei gesundheitlich gefährdeten Personen, die 55 Jahre oder älter sind, wird eine Wirksamkeit gegen IPD von 50% angegeben.<sup>9</sup>

Der Aspekt der Wirksamkeit der Wiederholungsimpfung fand in den o.g. Metaanalysen keine Berücksichtigung. In einer Immunogenitätsstudie wurde 4 bis 7 Jahre nach Erstimpfung ein Abfall der serotypischen Antikörper (AK) auf das Ausgangsniveau und darunter gemessen.<sup>1</sup> Nach einer Wiederholungsimpfung stiegen die Titer ca. halb so hoch an wie nach der ersten Impfung.<sup>10</sup> Zusätzlich bestehen altersspezifische und serotypenspezifische Unterschiede im Anstieg der AK-Titer.<sup>11,12</sup> Die AK-Antwort ist bei älteren Erwachsenen deutlich niedriger als bei jüngeren.<sup>13</sup> Da nach einer PPS23-Impfung auch keine T-Zellantwort und somit kein immunologisches Langzeitgedächtnis induziert wird, kann ein Nachlassen der Schutzwirkung trotz Wiederholungsimpfung angenommen werden. Inwieweit eine Wiederholungsimpfung mit PPS23 Personen mit chronischen Grundkrankheiten einen tatsächlichen Nutzen erbringt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht hinreichend beurteilt werden.

Nach Expertenmeinung ist es jedoch vorstellbar, dass für bestimmte Personen, die durch eine IPD besonders gesundheitlich gefährdet sind, Wiederholungsimpfungen vorteilhaft sein könnten.<sup>14</sup> Bei diesen Personengruppen kann angenommen werden, dass weniger funktionelle Antikörper oder sehr schnell abfallende AK-Titer vorliegen,<sup>15,16</sup> so dass hier eine oder mehrere Wiederholungsimpfungen mit einem PPS23 die AK-Antwort verlängern und möglicherweise damit die Schutzwirkung verbessern können. Die Entscheidung zu einer wiederholten Impfung sollte jedoch immer unter Berücksichtigung einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

#### Literatur

1. Töring J, Hedlund J, Konradsen HB et al.: Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003; 22 (1): 96–103
2. WHO position paper: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83: 373–384

3. Moberley SA, Holden J, Tatham DP et al.: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). 2008; 2008/3, 1–44 Ref Type: Report
4. Huss A, Scott P, Stuck MD et al.: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180.1: 48–58
5. Butler J: Epidemiology of Pneumococcal disease In: Tuomanen E, Mitchell T, Morrison D et al.: *The pneumococcus*. 1st Edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2004; 10: 148–168
6. Reacher MH, Shah A, Livermore DM et al.: Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000; 320: 213–216
7. Tomasz A: The pneumococcus at the gates. *NEJM* 1995; 333: 514–515
8. Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG et al.: Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Safety Datalink population. *Vaccine* 2006; 24 (2): 151–156
9. Conaty S: The effectiveness of pneumococcal infection in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004; 22: 3214–3224
10. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE et al.: Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9 (6): 403–407
11. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS et al.: Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (2): 281–288
12. Ortqvist A, Henckaerts I, Hedlund J et al.: Non-response to specific serotypes likely cause for failure to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly. *Vaccine* 2007; 25 (13): 2445–2450
13. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D: Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007; 7 (9): 597–606
14. RKI: Empfehlungen der STIKO am RKI Stand Juli 2009. *Epid Bull* 2009; 30: 289–290
15. Giebink GS, Le CT, Cosio FG et al.: Serum antibody responses of high-risk children and adults to vaccination with capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Infect Dis*. 1981; 3 Suppl: 168–178
16. Rytel MW, Dailey MP, Schiffman G et al.: Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986, 182 (4): 468–473

## 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;  
Frau C. Paape, Frau F. Bading (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455; Fax: -2459; E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)

### Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff  
Bucher Weg 18, 16356 Ahrensfelde  
Tel.: 030.9487813; Fax: 030.948781-50  
E-Mail: [info@pvsberlin.de](mailto:info@pvsberlin.de)

### Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

### Nachdruck

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

ISSN 1430-0265 (Druck); ISSN 1430-1172 (Fax); PVKZ A-14273