Skriptum zum Seminar „Schutzimpfungen“ im Rahmen der Lehrveranstaltung Ökologischer Kurs im WS 01/02 (Samstag, 19.01.2002, 8.00 ct)

überarbeitete Version mit Erweiterungen und Ergänzungen!
Neue Empfehlungen der STIKO (ab 07/2004) berücksichtigt!
Stand: 20.08.2004/Version 3

Autor: Dr. Oliver Nolte

Hygiene Institut
Abteilung Hygiene & Medizinische Mikrobiologie
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg
oliver_nolte@med.uni-heidelberg.de

Dieses Skript soll einen **Überblick** (!) über das in dem Seminar behandelte Stoffgebiet geben.
Für die Richtigkeit der Angaben im Impfkalender, spezifischer Angaben zu Impfungen, zur Postexpositionsprophylaxe oder zu allen weiteren, direkt oder indirekt die Impfungen betreffenden Daten wird keine Gewähr übernommen. Dieses Skript ist **nicht als Referenz** für den praktischen Umgang mit Impfstoffen gedacht.

Begleitend bzw. zur Vertiefung werden Standardlehrbücher der Mikrobiologie oder Medizinischen Mikrobiologie empfohlen.
Im vorliegenden Skript finden sich Hyperlinks, die es ermöglichen im Gesamtstoff zu querverweisenden Informationen zu „springen“.

Fragen, Anregungen, Wünsche und Kritik an oliver_nolte@med.uni-heidelberg.de

Copyrights: Dr. Oliver Nolte, 2001, 2004

Inhaltsverzeichnis

I.) BESCHREIBUNG ---- 3

II.) LERNZIELE ---- 3

III.) GRUNDLAGEN ---- 3

TEIL I: ALLGEMEINE INFORMATIONEN ZU IMPFUNGEN ---- 4

0. EINFÜHRUNG ---- 4
1.1. IMPFREAKTIONEN ---- 4
1.2. IMPFKOMPLIKATION ---- 5
1.3. IMPFSCHÄDEN ---- 5
1.4. AKTIVE IMMUNISIERUNG ---- 5
1.5. PASSIVE IMMUNISIERUNG ---- 6
1.6. POSTEXPOSITIONSPROPHYLAXE ---- 6
1.7. THERAPEUTISCHE IMPFUNGEN ---- 6

TEIL II. STÄNDIGE IMPFKOMMISSION (STIKO) UND DER IMPFKALENDER ---- 7

2.1. IMPFKALENDER DER STIKO FÜR KINDER UND JUGENDLICHE (GEMÄß STAND VOM JULI 2001) ---- 8

TEIL III. EPIDEMIOLOGIE DER IMPFPRÄVENTABLEN ERKRANKUNGEN (NUR BEZOGEN AUF DEN IMPFKALENDER KINDER UND JUGENDLICHE) IN DEUTSCHLAND/USA ---- 9

3.1. DIPHTHERIE ---- 10
3.2. TETANUS: ---- 11
3.3. PERTUSSIS (KEUCHHUSTEN) ---- 12
3.4. HIB ---- 13
3.5. IPV (INAKTIVIERTE POLIOVAKZINE) ---- 13
3.6. HEPATITIS B ---- 14
3.7. MASERN ---- 15
3.8. MUMPS ---- 17
3.9. RÖTELN ---- 17

4. WELCHE IMPFUNGEN SIND „INDIKATIONSIMPFUNGEN“? ---- 18

5. WELCHE REISEIMPFUNGEN GIBT ES? ---- 19

6. SONSTIGE IMPFUNGEN IM GEBIET DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND ---- 20

6.1. NEISSERIA MENINGITIDIS (MENINGOKOKKEN) ---- 20
6.2. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS; BCG-IMPFUNG ---- 20
6.3. INFLUENZA ---- 21

7. IMPFEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT ---- 21

8. UNTERSCHIEDLICHE DISKUSSIONSPUNKTE: ---- 22

ANHANG: IMPFRATEN IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND ---- 23

ANHANG II: PHASEN DER IMPFSTOFFENTWICKLUNG ---- 23

ANHANG III: IMPFEMPFEHLUNGEN CDC (USA) STAND APRIL 2004 ---- 24

9. WEITERFÜHRENDE LITERATUR: ---- 25

10. NÜTZLICHE INTERNETSEITEN: ---- 26

i.) Beschreibung

Anthrax als biologischer Kampfstoff?
Ebola als Reisekrankheit?
Impfungen gegen AIDS?

Das Seminar soll einen Überblick über das breite Thema Impfstoffe geben. Es soll erarbeitet werden, welche Möglichkeiten der Immunisierung es gibt, welche Empfehlungen zur Impfung wie zustande kommen und welche Impfungen unter welchen Umständen sinnvoll sind.
Es soll aber auch einen Überblick geben, welche Impfstoffe in Zukunft gebraucht werden und wie solche Impfstoffe entwickelt werden.
Von den teilnehmenden Studenten wird erwartet, dass sie sich über das Thema „Impfen“ soweit vorinformieren, das eine aktive Teilnahme an Diskussionen während des Seminars möglich ist.

ii.) Lernziele

- Impfreaktionen; Impfkomplikationen
- Übersicht über Impfstoffe und Möglichkeiten des Impfens (aktiv/passiv)
- Übersicht über die Arbeit der Ständigen Impfkommission (STIKO)
- Impfkalender
- Ätiologie und Epidemiologie Impf-präventabler Infektionskrankheiten
- Sonderimpfungen für bestimmte Berufsgruppen
- Reiseimpfungen
- Impfstoffentwicklung: wie, wofür, was ist notwendig?

iii.) Grundlagen

Folgende immunologische Grundlagen sollten vorhanden sein: Kenntnis über
humorale Immunität
    Antigen
    Antikörper
    protektive Antikörper
zelluläre Immunität
    T-Zellen
    B-Zellen
    Makrophagen
    Monocyten
Schleimhautimmunität
Primär-, Sekundärantwort, *boosterung*

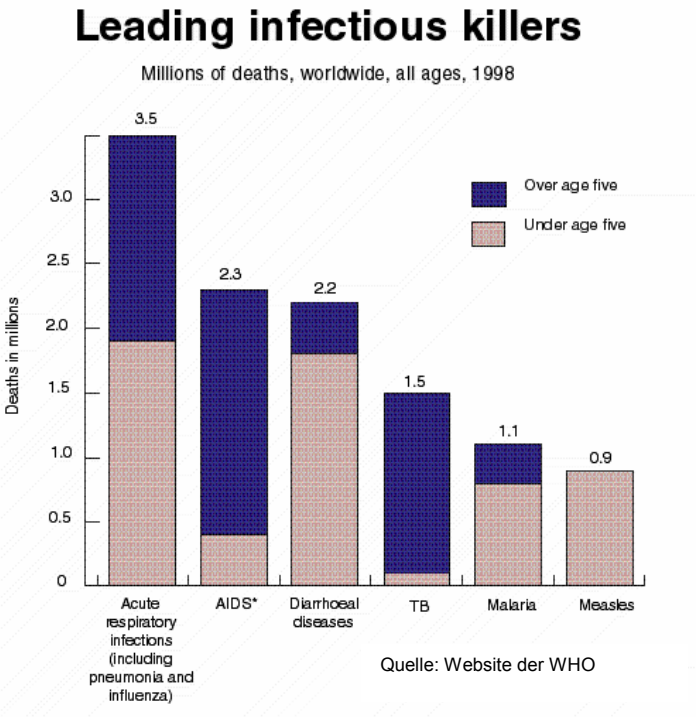
Teil I: Allgemeine Informationen zu Impfungen

0. Einführung

Die Geschichte der Impfungen beginnt bereits vor mehr als 200 Jahren mit der „Impfung des Jungen JAMES PHIPPS durch den englischen Arzt EDWARD JENNER. PHIPPS erhielt am 14.05.1796 Material aus einer Pustel der *dairy maid* (Melkerin) SARAH NELMES. Die Pusteln gingen auf eine Infektion mit den für den Menschen relativ harmlosen Kuhpocken (Variola-Virus) zurück. Nach Einbringen des Materials in die Haut entwickelte sich bei PHIPPS zunächst eine Läsion, die nach Applikation einer zweiten „Dosis“ dieser Vakzine nicht mehr auftrat (→ Immunität). JENNER beschrieb in den folgenden Jahren 23 Fälle solcher Immunisierungen mit dem Kuhpocken (Variolation) und nannte die Behandlung fortan *vaccinae*.

Seit man die Grundlagen des Immunsystems und der immunologischen Reaktionen auf Antigene verstanden hat, erleben Vakzinen einen wahrhaften Aufschwung. Alleine in den USA sind zwischen 1990 und 2001 10 neue Impfstoffe lizenziert worden und in Produktion gegangen. Neueste Entwicklungen in Sachen Vakzinen nutzen DNA als Antigen zur Vakzinierung oder Lebensmittel als Träger für Impfstoffe zur problemlosen Applikation.

Nichtsdestoweniger stellen Infektionskrankheiten weltweit immer noch knapp die Hälfte aller Todesursachen und 2/3 aller Erkrankungen mit tödlichem Ausgang sind zurzeit noch nicht impfpräventabel.



Quelle: Website der WHO

! In den entwickelten Ländern stellen Impfstoffe die effektivsten Arzneimittel des Gesundheitswesens dar. Die Kosten für ein gerettetes Lebensjahr durch Impfung mit den empfohlenen Impfstoffen liegen in den USA bei 1 US$. Die Gesamtkosten bei flächendeckender Gabe aller empfohlenen Impfungen in der BRD würden Kosten in Höhe von 20 DEM pro Versichertem und Jahr verursachen, weniger als 0,3% der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen im Jahr 1996! !

1.1. Impfreaktionen

auch Nebenwirkungen; es handelt sich um kurze, mehrere Stunden bis zu ein bis zwei Tagen anhaltende Reaktionen des Impflings, die keine Residuen hinterlassen. Zu den üblichen Nebenwirkungen gehören Anschwellen der regionalen Lymphknoten, Fieber und ein allgemeines Krankheitsgefühl (in der Regel Ausdruck einer anlaufenden Reaktion des Immunsystems in Reaktion auf das Antigen) oder lokale Effekte

wie Rötungen, Schwellungen und Schmerzen an der Stichstelle. Grundsätzlich sind die Reaktionen Patienten-spezifisch und bei Anwendungen von Impfungen wohl nicht zu vermeiden! Moderne Impfstoffe mit definiertem Antigengehalt reduzieren in der Regel die Häufigkeit der Impfreaktionen.

1.2. Impfkomplikation

Diese Form der unerwarteten Reaktion auf Impfungen werden unterteilt in Impferkrankungen, Impfdurchbrüche und Impfschäden (siehe nachstehenden Punkt). Impfkomplikationen wurden bei vielen der verfügbaren Vakzinen beobachtet, sind im Allgemeinen aber sehr selten (weit unter 0,01 % der ausgegebenen Impfdosen).
Bei Impferkrankungen handelt es sich um postvaccinale Zwischenfälle, die auf Grund mangelhaft attenuierter Impfstämme, mangelhaft inaktivierter Erreger oder mangelhaft entgifteter Toxine resultieren (*in Toxoide überführte Toxine werden mit Agentien wie Formaldehyd behandelt, ein zu geringer Anteil an Formaldehyd führt zu einer mangelnden Toxoid-Bildung, zu viel Formaldehyd hinterlässt einen zu hohen Anteil nicht umgesetzten Agenz in der Vakzine*). Obwohl solche Zwischenfälle auf Grund gestiegenen Qualitätsmanagements nicht mehr auftreten sollten, sind sie nicht auszuschließen. Dies wird durch die sogenannten Impfdurchbrüche illustriert, die durch eine zu geringe oder nicht belastbare Immunität des Impflings und damit mit einer Erkrankung trotz vorhergehender Impfung charakterisiert sind. So wurde jüngst bei einem Hepatitis A Impfstoff festgestellt, dass sorgfältigen Qualitätskontrollen zum Trotz bei einer Reihe von Impflingen kein ausreichender Impfschutz erreicht worden war.

1.3. Impfschäden

Impfschäden sind sehr heterogener Natur und werden unterteilt in Schäden, die direkt durch den Impfstoff selber verursacht werden und sogenannte technische Schäden.
Zu den wichtigsten durch die Impfstoffe selbst ausgelösten Schäden gehören Allergien (Soforttyp oder verzögerter Typ) sowie der anaphylaktische Schock, Störungen der Schwangerschaft und Störungen am Zentralnervensystem.
Abzugrenzen hiervon sind (wenn auch nicht immer klar) Schäden technischer Natur, die auf Grund einer Stresssituation beim Impfen selbst, auf Grund durch die Impfung aktivierter latenter oder persistierender Infektionen oder durch Infektionen, die beim Impfen selbst entstehen, verursacht werden können.
Zumindest letztes kann durch ausreichende Hygiene durch den impfenden Arzt bzw. durch das impfende Personal verhindert werden.

1.4. Aktive Immunisierung

Ansprechen der spezifischen Immunabwehr mit dem Ziel der Bildung von Antikörpern bzw. einer zellulären Immunität und Etablierung eines immunologischen Gedächtnis.
Zur Verwendung kommen vermehrungsfähige —attenuierte oder avirulente— Erreger (Lebendimpfstoffe), abgetötete (Bakterien) bzw. inaktivierte (Viren) Erreger, also Vollkeim Totimpfstoffe, oder Antigene ((Oberflächen-)Antigen der Erreger (Extraktimpfstoffe, Subunitvakzinen oder in Toxoide überführte Toxine, bezeichnet als Toxoidimpfstoffe). Es handelt sich bei Präparaten zur aktiven Immunisierung immer um Arzneimittel!

Aktive Immunisierungen mit sogenannten *subunit vaccines* (also Vakzinen, die nur einzelne Antigene oder Antigenextrakte des Erregers enthalten) sind im Allgemeinen mit deutlich weniger → Impfreaktionen (Nebenwirkungen) behaftet, dafür ist der Impfstoff oft von etwas geringerer Immunogenität und die schützende Wirkung von kürzerer Dauer als z.B. bei attenuierten (abgeschwächte) Erreger. Letztere haben eine bedeutend höhere Rate an Nebenwirkungen.
Voraussetzungen zur Herstellung bzw. Entwicklung von Vakzinen zur aktiven Immunisierung ist, das der betreffende Erreger überhaupt immunogene Antigene hat, die eine schützende Immunität induzieren, das diese Antigene nicht einer übermäßig hohen Variabilität unterliegen und das es von dem betreffendem Erreger nicht zu viele Serogruppen oder –typen gibt.

1.5. Passive Immunisierung

Bei der passiven Immunisierung handelt es sich um die Gabe von spezifischen Immunglobulinen (Immunseren, Gammaglobuline), welche über einen gewissen Zeitraum einen Schutz gegen einen Erreger oder ein Toxin geben sollen. Entwickelt wurde die passive Immunisierung von EMIL V. BEHRING, der sie als Serumtherapie bezeichnete und zur Behandlung bzw. Prophylaxe (Postexpositionsprophylaxe, siehe unten) der Diphtherie und des Tetanus einsetzte. Während man gegen beiden Erkrankungen heute mit modernen aktiven Toxoid-Impfstoffen impft, finden entsprechende Immunseren noch in der Therapie der Diphtherie wie auch des durch das Botulinum Toxin ausgelösten Wurstvergiftung (Botulismus) Anwendung! Die entsprechenden Immunseren stammen von Tieren.

1.6. Postexpositionsprophylaxe

Bei der Postexpositionsprophylaxe handelt es sich ebenfalls um die Gabe von Antikörpern bzw. Immunseren mit dem Ziel, eine suspekte, nur sehr kurz zurückliegend stattgefundene Infektion zu begrenzen. Beispiele hierfür sind die Hepatitis B Postexpositionsprophylaxe bei medizinischem Personal nach Nadelstichverletzungen oder die post partum Hepatitis B Postexpositionsprophylaxe bei Säuglingen von HBsAG positiven Müttern.

1.7. Therapeutische Impfungen

Hierbei handelt es sich um Impfungen zur Therapie bereits bestehender Erkrankungen (siehe auch 1.5. Passive Immunisierung). Die klassischen therapeutischen Impfungen sind sogenannte Autovakzinen, die streng Individuen- und Erreger-spezifisch hergestellt werden. Solche Impfstoffe werden entweder aus den für eine gegebene Krankheit ätiologisch verantwortlichen Bakterien bzw. Viren oder im Fall der Krebstherapie aus Patienteneigenen Tumorzellen hergestellt. Sinn und Zweck dieser bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts verbreiteten „Vakzinetherapie“ ist es, die spezifische Immunität gegen einen bestimmten Erreger so zu modulieren, das ein bis dahin chronischer Infekt erfolgreich bekämpft werden kann. (In der Veterinärmedizin weit verbreitet, in der Humanmedizin nur selten, hauptsächlich zur Therapie von durch *Staphylococcus aureus* vermittelten Eiterungen angewandt). Der tatsächliche Nutzen der Autovakzine in der Humanmedizin ist unklar, Grundlagenforschung wird zurzeit am Hygiene Institut der Universität Heidelberg betrieben (http://www.autovaccine.de)
Therapeutische Impfungen werden seit neuestem von einigen Firmen in Form Patienten-eigener Dendritischer Zellen vertrieben, welche *in vitro* mit Antigen der zu the-

rapierenden Krankheitserreger oder Tumoren stimuliert werden (siehe z.B. http://www.idm-biotech.com.

Teil II. Ständige Impfkommission (STIKO) und der Impfkalender

In der Bundesrepublik Deutschland existiert keine generelle Impfpflicht. Die einzige Impfpflicht (Pockenimpfung) bestand seit 1874 und endete im Jahr 1982.
Von der ständigen Impfkommission (STIKO) werden in Form des Impfkalender Impfempfehlungen ausgesprochen. Diese Empfehlungen repräsentieren Impfungen, mit denen die Gesundheit des Einzelnen wie auch die „Volksgesundheit“ sichergestellt werden soll. Diese Impfungen sind daher möglichst für den Einzelnen kostenfrei zu Verfügung zu stellen [1]. Daneben besteht ein Entschädigungsanspruch auf Grund erwiesener Impfschäden für solche Schäden, die aus einer der empfohlenen Impfungen herrühren. Der Impfkalender wird durch die STIKO laufend aktualisiert und angepasst. Grundlage sind u.a. epidemiologische Daten, die über das Robert Koch Institut (RKI, Nachfolgeeinrichtung des Bundesgesundheitsamtes) in Berlin erfasst und ausgewertet werden.
Im derzeit aktuellen Impfkalender mit Stand Juli 2001 wird die Impfung gegen die impfpräventablen Kinderkrankheiten und einige andere aus epidemiologischer Sicht wichtiger Erkrankungen empfohlen. Hierzu gehören die Diphtherie, Tetanus, der Keuchhusten (mittels der $\text{Pertussis}_{(\text{azellulär})}$ Vakzine), die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* (Kapseltyp b; Hib), die Impfung gegen Poliomyelitis (Kinderlähmung) und die gegen Hepatitis B (HBV), der vergleichsweise jüngsten der empfohlenen Impfungen.
Die HBV-Impfung ist seit 1995 in der Bundesrepublik Deutschland Bestandteil des Impfkalenders auf Grund Empfehlungen der WHO von 1992, bis zum Jahr 1997 den Impfkalender in allen Ländern entsprechend anzupassen. Mittlerweile haben 110 Länder die HBV-Impfung in ihre jeweiligen standardisierten Impfprogramme aufgenommen.
Bei Müttern mit bekannt HBsAG positivem Titer wird *post partum* (also zum Zeitpunkt der Niederkunft bis spätestens 12 Stunden danach) eine postexpositionelle Prophylaxe vorgeschrieben.

Neben den empfohlen Impfungen des Impfkalenders gibt es sogenannte Regelimpfungen, die jeder Erwachsene bekommen sollte. Hier gibt es zwar grundsätzlich die Möglichkeit von Festlegungen auf Länderseite, im Großen und Ganzen entsprechen die Regelimpfungen aber denen, die auch im Impfkalender festgelegt sind.
Zur Frage der Indikationsimpfungen: siehe dort! Siehe auch Reiseimpfungen.

[1] beachte aber: Impfungen sind **keine** Pflichtleistung der Krankenkassen, die Kostenübernahme für empfohlenen Impfungen der STIKO erfolgt durch die Krankenkassen daher immer noch uneinheitlich!

2.1. Impfkalender der STIKO für Kinder und Jugendliche (gemäß Stand vom Juli 2004)

Quelle:Epidemiologisches Bulletin No. 28 vom 13.07.2001 (Robert Koch Institut, Berlin).
(http://www.rki.de)

Tabelle 1:

Impftstoff bzw. Anti-genkombination	Geburt	Alter in Monaten (vollendet)					Alter in Jahre (vollendet)		
		2	3	4	11-14	15-23	4-5	9-17	≥60
D/T/aP		1.	2.	3.	4.				
D/T oder T/d							A	A	
aP								A	
Hib		1.	2.**	2.	3.***	***			
IPV		1.	2.**	2.	3.			A	
HBV	PE.*	1.	2.**	2.	3.			G	
M/M/R					1.	2.			
Varizella					1.			ggf.****	
Influenza									S
Pneumokokken									S

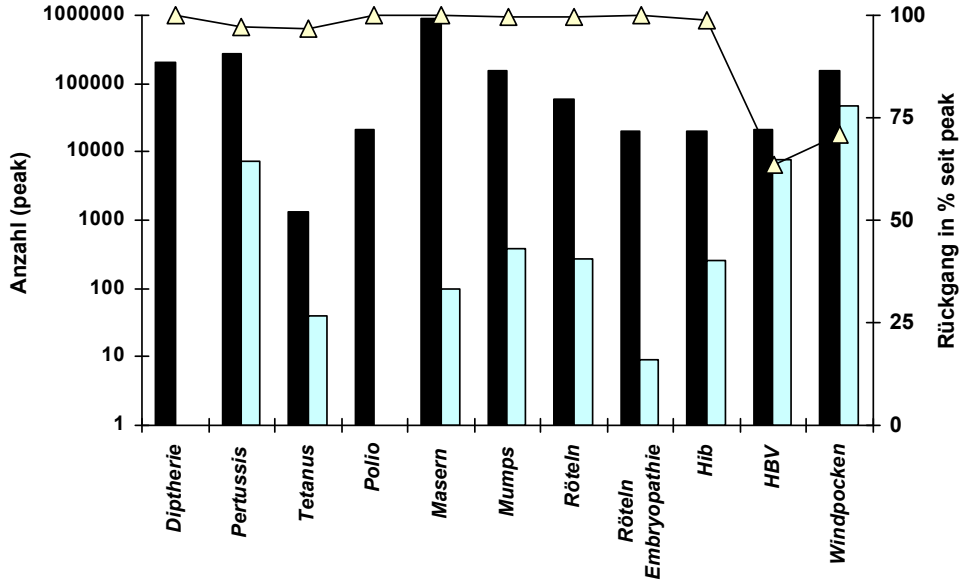
* Postexpositionsprophylaxe
** in Verbindung mit Pertussis$_{(azellulär)}$ folgen dem Schema für DTaP!
*** ab dem 12. bzw. 15 Monat reicht eine einfache Dosis

A = Auffrischung nach > 5 Jahren
G = Grundimmunisierung, ggf. Komplettierung
****ungeimpfte ohne Anamnese

Abkürzungen: D/T/aP (Diphtherie, Tetanus, Pertussis$_{(azellulär)}$)
T/d (Tetanus, Diphtherie mit reduziertem Toxoidgehalt)
Hib (*Haemophilus influenzae* Typ b)
IPV (Poliomyelitis)
HBV (Hepatitis B Virus)
M/M/R (Masern/Mumps/Röteln)
S (Regel- oder Standardimpfung)

Teil III. Epidemiologie der impfpräventablen Erkrankungen (nur bezogen auf den Impfkalender Kinder und Jugendliche) in Deutschland/USA

Die folgende Abbildung soll den *impact* von Vakzinen auf das Infektionsgeschehen in den entwickelten Ländern geben. Die Daten stellen die Entwicklung ausgewählter



impfpräventabler Erkrankungen in den USA (unabhängig vom unten vorgestellten Impfkalender für die Bundesrepublik Deutschland) vor (**beachte** die logarithmische Darstellung!). Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Fälle im sogenannten *peak*-Jahr (schwarze Balken; das peak-Jahr ist für die jeweiligen Erkrankungen unterschiedlich, siehe unten), die Anzahl der in den USA im Jahr 1999 durch das CDC (Centers for Disease Control) in Atlanta registrierten Fälle (helle Balken) und den daraus bis 1999 errechneten prozentualen Rückgang (helle Dreiecke).
Die *peak*-Jahre für die Erkrankungen sind die folgenden (in der Reihenfolge der Abbildungsbeschriftung): 1921, 1934, 1922-1926, 1952, 1941, 1968, 1969, 1964/65, vor 1987, 1990 und 1992. (Daten aus DENNEHY 2001)

Im Folgenden werden die Infektionskrankheiten, die durch Immunisierung gemäß dem zurzeit für die Bundesrepublik Deutschland gültigem Impfkalender der STIKO bereits im Kindesalter wirksam durch Prävention bekämpft werden sollen, näher vorgestellt.

3.1. Diphtherie

Erreger: *Corynebacterium diphtheriae* (nur wenn lysogenisiert durch einen Phagen), wenn nicht lysogenisiert, dann nur Erreger von milden Atemwegserkrankungen.
Pathogenese: Die Diphtherie wird durch das phagencodierte Diphtherie-Toxin (*tox*$^+$) verursacht (für Zellen letales Toxin, da es den für die Proteinbiosynthese essentiellen Elongationsfaktor 2 hemmt).
Das Toxin wird nur unter Eisenmangel exprimiert (ansonsten Reprimierung über DNA-Bindeprotein *Dtx*R welches durch die Anwesenheit von Eisen kontrolliert wird). Der Eisenmangel soll über die Freisetzung von Eisen aus den absterbenden Zellen substituiert werden.
Epidemiologie: Die Diphtherie ist eine der sogenannten Weltseuchen. Erstmalig Erwähnung findet sie bereits bei Hippocrates, die ersten urkundlich erwähnten Epidemien fanden im 6. Jahrhundert statt. Aus den historischen Epidemien wurde der Begriff des „Würgeengel der Kinder“ abgeleitet. Nach Einführung des Heilserums durch E. V. BEHRING bzw. der Toxoid-Impfung in den 20er Jahren des 20 Jahrhunderts kam es zur weitgehenden Elimination *tox*+ Stämme und damit der Diphtherie. Im letzten Jahrzehnt des 20 Jahrhunderts kam es in Folge des Zusammenbruchs der Sowjetunion und einer damit einhergehenden Vernachlässigung der Durchimpfung zu einer mehrere Jahre andauernden Epidemie in Osteuropa (> 50.000 Fälle mit 1.500 Todesfällen in den GUS-Nachfolgestaaten im Jahr 1995) mit einzelnen Einschleppungsfällen nach Mitteleuropa und Deutschland. Der Impfschutz bei der erwachsenen Bevölkerung ist mittlerweile alarmierend gering. Eine Untersuchung von 321 Blutproben in Deutschland ergab für das Jahr 1994 eine Rate von 66,4% an Individuen ohne Impfschutz bzw. 32,1 % mit unzureichendem Impfschutz (Blutspender). Im Jahr 1997/98 lagen die entsprechenden Werte nur geringfügig niedriger (55,0% bzw. 41,5%). Der Anteil an geschützten Individuen innerhalb des untersuchten Kollektivs der Blutspender lag damit bei 1,5 bzw. 3,5% (Aue et al (2002).
Inzidenz (D/USA): In Deutschland und in den USA werden seit einigen Jahren nur noch Einzelfälle registriert (USA <5/Jahr).
Auf dem **südamerikanischen Kontinent** wurden in der ersten Hälfte 2002 25 bestätigte Fälle von Diphtherie in Paraguay erfasst. 68% der Patienten mit bestätigter Diphtherie waren nicht geimpft (EPI Newsletter 2002b)
Übertragungswege für den Erreger: Es handelt sich im Regelfall um eine von Mensch zu Mensch über den Respirationstrakt übertragene Infektion (Tröpfcheninfektion)!
Natur des verwendeten Impfstoffes: Es handelt sich um ein Toxoid. Der immunologische Effekt besteht in der Antikörperbildung gegen das Diphtherie-Toxin. Die Impfung verhindert also nicht (!) die Infektion. Impflinge erkranken aber nicht mehr an der Diphtherie.
Besonderheit:
(i) Ein Vakzin mit reduziertem Toxoidgehalt wird für Kinder älter als 5 bzw. 6 Jahre (Hersteller-abhängig) empfohlen.
(ii) Ein Serum mit Antikörpern wird zur Behandlung der Diphtherie eingesetzt. Diese Antikörper fangen zwar zirkulierendes Toxin ab, sind jedoch gegenüber bereits gebundenem Toxin völlig wirkungslos (Behandlung mit Serum daher bereits im Verdachtsfall!).
(iii) In der nicht geimpften Bevölkerung haben *tox*$^+$ Stämme von *C. diphtheriae* einen Überlebensvorteil gegenüber *tox*$^-$ Stämmen. Die Durchimpfung der Bevölkerung hat zu einem umgekehrten Selektionsdruck geführt. Die *tox*$^-$ Stämme von *C. diphtheriae*

scheinen in der geimpften Bevölkerung eine höhere Gesamtfitness zu haben als die *tox*$^+$ Stämme. Dieses Phänomen hat zu einem wesentlichen Rückgang der *tox*$^+$ Stämme in der Gesamtbevölkerung Mitteleuropas geführt.

zurück zur STIKO

3.2. Tetanus:

Erreger: *Clostridium tetani*; (→ Tetanus als durch das Tetanustoxin (Tetanospasmin) hervorgerufene Erkrankung

Pathogenese: Infektion wohl ausschließlich durch Verletzung und Eindringen von Sporen, welche im Erdreich bzw. in der Umwelt weit verbreitet sind, in die Wunde. Das Auskeimen der Sporen geschieht nur unter anaeroben Bedingungen bzw. in Wundmilieus mit reduziertem Sauerstoffpartialdruck. Während der Germination werden mehrere Toxine abgegeben. Das Tetanospasmin ist ein neurotropes Toxin, welches an den motorischen Endplatten der Nerven hemmende Signale durch Interferenz mit Neurotransmittern, die eigentlich blockierend wirken sollen, unterdrückt. Dadurch entwickeln sich die bekannten Krämpfe (*Risus sardonicus* und „Wundstarrkrampf“). Die geschätzte letale Dosis an Tetanus-Toxin für den Menschen liegt bei 150 ng!

Epidemiologie: Der Tetanus ist weltweit verbreitet.

Inzidenz (D/USA): Der Tetanus ist mittlerweile extrem selten geworden. In den USA wurden 1999 gerade noch 33 Fälle beobachtet, fast alle in nachweislich nicht geimpften Individuen oder solchen, bei denen nach der primären Immunisierung kein *booster* innerhalb der nächsten 10 Jahre erfolgte.

Zeitgenössische Darstellung eines Tetanuspatienten.

Übertragungswege des Erregers: Wundinfektionen! Die Sporen gelangen ausschließlich durch Wunden in den Körper. Der Tetanus selbst ist **nicht** kontagiös!

Natur des verwendeten Impfstoffes: Toxoidimpfstoff

Besonderheit:

In den USA sind zwei Impfstoffe zugelassen, von denen der eine mit Aluminiumsalzen kopräzipitiert wird. Beide Impfstoffe sind zwar vergleichbar effizient im Hinblick auf eine Serokonversion der Impflinge, der Impfschutz mit den adsorbierten Vakzinen ist allerdings länger anhaltend, die Impftiter höher.

zurück zur STIKO

3.3. Pertussis (Keuchhusten)

Erreger: Erreger ist ***Bordetella pertussis*** (seltener *B. parapertussis*)
Die Erkrankung wird durch Toxine vermittelt, der Erreger ist kaum invasiv und bleibt auf die Epithelien beschränkt.
Pathogenese: Zu den Pathogenitätsfaktoren des Erregers gehören das eigentliche Pertussis-Toxin (PT), filamentöses Hämagglutinin (FHA), Adenylatcyclase und ein tracheales Cytotoxin. Der Erreger bindet an die Cilien des Respirationstraktes und setzt Toxine frei. Der Cilienschlag wird dadurch gehemmt, was nachfolgend zur Entzündung und zum Husten auf Grund mangelnder Sekretabfuhr führt (Gefahr der Pneumonie)!
Epidemiologie: Vor Einführung der Pertussis-Vakzine wurden in den USA im Mittel 175.000 Fälle pro Jahr (1945 bis 1950) verzeichnet (Inzidenz von ca. 150/100.000). Nach Einführung der Impfung sank die Inzidenz sukzessive auf ca. 1/100.000 im Jahr 1990 ab.
Inzidenz (D/USA): In den USA seit etwa 10 Jahren wieder ansteigend (etwa 2,5 bis 3 Fälle auf 100.000).
Übertragungswege für den Erreger: Die Ansteckung erfolgt im Wesentlichen über Tröpfcheninfektion (anhusten etc.). Der Erreger ist hoch kontagiös, unter nicht geimpften Personen beobachtet man eine Ansteckungsquote bis ca. 80%.
Natur des verwendeten Impfstoffes: Früher wurde ein zellulärer Impfstoff verwendet, welcher aber mit häufigen Nebenwirkungen und evtl. Impfschäden behaftet war (geschätzt bis zu 10 Fälle von Encephalopathie pro 1 Million Impfdosen). Sicherheitsüberlegungen führten zur Lizenzierung eines azellulären Impfstoffs mit weniger Nebenwirkungen in den 90er Jahren.
Besonderheit:
Die Symptomatik entwickelt sich erst richtig, wenn der Erreger im Makroorganismus schon kaum noch nachweisbar ist (daher schwierige Prävention ohne die Möglichkeit der Vakzinierung)

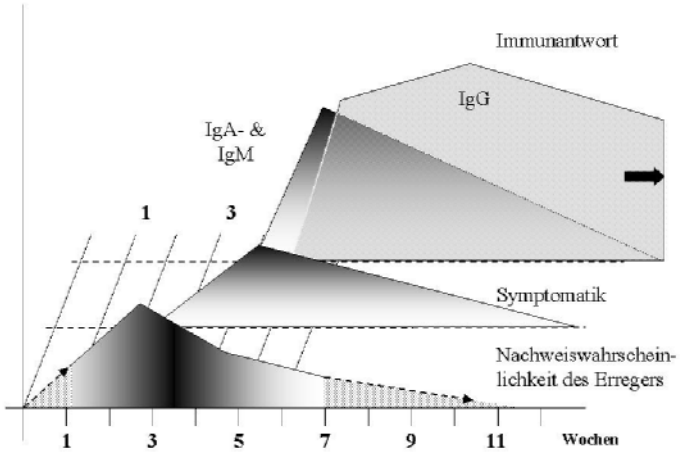


Abbildung über den Verlauf der Symptomatik, die Immunantwort und die Wahrscheinlichkeit, den Erreger des Keuchhustens, *B. pertussis*, kulturell nachzuweisen.

zurück zur STIKO

3.4. Hib

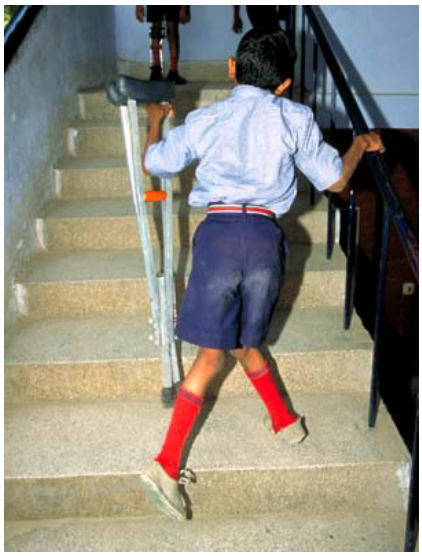
Erreger: *Haemophilus influenzae*. Die Impfung erfolgt gegen *Haemophilus influenzae* Kapseltyp (b), sechs Kapseltypen sind bei *H. influenzae* bekannt, die Impfung richtet sich nicht gegen die anderen fünf Kapseltypen.
Pathogenese: Bei 0,5 bis 3% (ausnahmsweise bis 15%) der Kleinkinder bzw. Kinder findet man asymptomatisches Keimträgertum von Hib. Diese Keimträgertum vermittelt auch die natürliche Immunität bei den über 5 jährigen Kindern. Die Erreger verfügen über Fimbrien zur Adhärenz und über eine IgA1-Protease (Serin-Protease) als wichtigste Pathogenitätsmechanismen. Unter noch nicht verstandenen Umständen kann der Erreger invasiv werden und eine Reihe schwerer Erkrankungen auslösen. Säuglinge genießen während der ersten Lebensmonate einen Nestschutz.
Epidemiologie: Lange Zeit war Hib einer der wichtigsten Erreger von eitrigen Meningitiden im Kindesalter.
Inzidenz (D/USA): Nach Lizenzierung des Konjugatimpfstoffes 1985 sank die Inzidenz der Hib Infektionen in den entwickelten Ländern (!) um >99% ab. Zum Vergleich: Weltweit erkranken nach Schätzungen der WHO jährlich mehr als 3.000.000 Kinder schwer an Hib, 400.000 bis 700.000 sterben an Infektionen verursacht durch *Haemophilus influenzae* Typ b.
Übertragungswege für den Erreger: Wahrscheinlich ausschließlich über Tröpfcheninfektionen.
Natur des verwendeten Impfstoffes: Polysaccharid Konjugatimpfstoff (erhältlich sind Konjugate mit Diphtherie Toxoid (WT und mutant), Tetanus Toxoid oder Meningokokken Serogruppe B Outer membrane protein)
Besonderheit:

zurück zur STIKO

3.5. IPV (inaktivierte Poliovakzine)

Erreger: Poliovirus (gehört zu den Enteroviren innerhalb der Picornaviren; RNA-Viren). Drei serologische Typen mit minimaler Kreuzimmunität sind bekannt.
Pathogenese: Die Aufnahme der Polioviren erfolgt über die Tonsillen oder den Dünndarm. Einer Vermehrung der Viren durch die Wirtszellen in Lymphknoten (Zervikal und/oder mesenterial) folgt eine primäre virämische Phase mit Ausbreitung der Viren über den Körper. Nach einer weiteren Vermehrungsphase erfolgt eine zweite virämische Phase sowie die Ausbreitung in das Zentralnervensystem mit intraneuraler Vermehrung. Es folgt die Parese etwa 10 bis 11 Tage nach der Infektion. Die Ausscheidung des Virus erfolgt bereits frühzeitig im Verlauf der Infektion über den Stuhl. Die Anfälligkeit des Kindes, an einer Poliomyelitis zu erkranken, steigt mit dem Alter! Nur etwa 1-2% (maximal) aller Infektionen mit dem Poliovirus (bzw. mit Enteroviren im Allgemeinen) verlaufen als apparente Infektionen. Bereits ein geringer Antikörpertiter ist zur Verhinderung der apparenten Erkrankung (Kinderlähmung) ausreichend!
Epidemiologie: Die westliche Hämisphäre wurde 1991 als frei von Polio bezeichnet, tatsächliche gab es die letzten endemischen Polio-Erkrankungen in Deutschland 1992, in der Türkei 1998. Der letzte bekannte endemische Poliofall in den USA war 1979 bei einem Ausbruch unter (nicht geimpften?) *Amish-People*.
Inzidenz (D/USA): Keine aktuellen endemischen Fälle!
Übertragungswege für den Erreger: Im Wesentlichen fäkal-oral.

Natur des verwendeten Impfstoffes: Es existieren zwei verschiedene Formulierungen: Die **SABIN**-Vakzine (**d i e** Schluckimpfung!, auch OPV) besteht aus attenuierten Viren aller drei serologischen Virustypen und imitiert die natürliche Infektion (incl. Ausscheidung der vermehrungsfähigen Viren). OPV induziert —wie die natürliche Infektion— einen T_{H1} *response* und IgA Antikörper. Die **SALK**-Vakzine (IPV) enthält Formalin-inaktivierte Viren aller drei Typen und wird injiziert (dreimalig für Grundimmunisierung, Auffrischung alle 10 Jahre). Die induzierte Immunantwort ist vom Typ T_{H2} und schützt vor Paralyse!



Polio patient at Amar Jyoti Research & Rehabilitation Center Delhi, India, Asia, November 2002;COPYRIGHT - WHO / P. VIROT http://www.who.org

Besonderheiten:

(I) Die Schluckvakzine trägt das Risiko der Rückmutation der Virenstämme. Die Häufigkeit solcher Rückmutationen liegt bei 10^{-6} bis 10^{-7}, als Folge droht jedoch in solchen Fällen dem Impfling die Kinderlähmung (144 Fälle in den USA zwischen 1980 und 1999; 14 Fälle in der BRD seit 1991)! Empfohlen nach STIKO ist daher seit 1998 die „Spritz-Vakzine“, die nach derzeitigem Kenntnisstand ohne Risiko ist! Patienten, die sich dennoch für die Schluckvakzine entscheiden, tragen also das Risiko alleine! In den USA wurde mit Beginn des Jahres 2000 auf die „Spritz-Vakzine“ umgestellt.

(II) Eine Impfung mit IPV verhindert nicht, das der Impfling nicht noch gastrointestinaler Träger mit dem Risiko der Ausscheidung werden kann (keine Schleimhaut-Immunität)! Die erste IPV-Dosis induziert praktisch kaum messbare Antikörper-Titer, während nach der 3. Impfung mehr als 99% der Impflinge Immunschutz genießen.

(III) Im Mai 1998 wurde durch die WHO das Ziel der globalen Eradikation bekannt gegeben. Die Eradikation bis zum Jahr 2000 gelang nicht, jedoch wurde in vielen Ländern ein dramatischer Rückgang erreicht. Da Polio vornehmlich noch in den ärmsten Ländern und oft auch unter politisch instabilen Systemen die höchsten Prävalenzen hat, wird die Kampagne mit Schluckvakzinen geführt; bis zur globalen Eradikation dürfte noch ein längerer Zeitraum vergehen, da nicht alle Länder dieser Kampagne positiv gegenüber stehen.

(IV) In Brasilien hat man über Jahre versucht, Polio mit Hilfe der „Spritz-Vakzine“ zu eradizieren, jedoch ohne Erfolg. Erst die Umstellung auf OPV (Sabin- oder Schluckvakzine) brachte einen stetigen Rückgang in der Prävelenz.

zurück zur STIKO

3.6. Hepatitis B

Erreger: Hepatitis B Virus (HBV) in der Gruppe der Hepadna-Viren (DNA-Viren mit Hülle). Als Koinfektion oder Superinfektion findet man solche mit dem „defekten“ Delta-Agens (HDV).

Pathogenese: Das Krankheitsbild wird geprägt durch die Immunantwort auf den Erreger. Die Viren werden durch Hepatocyten vermehrt. Die Hepatocyten werden daraufhin durch die NK-Zellen bzw. cytotoxische CD8-Zellen eliminiert. Die Ausgangslage des Immunsystems determiniert daher die Schwere der Erkrankung!

In etwa 5-10% der ikterischen Verläufe beobachtet man chronische Erkrankungen (bei infizierten Säuglingen bis 90%, aber häufig symptomlos) mit der Gefahr der Leberzirrhose und der Notwendigkeit zur LTX. Nur bei etwa 0,5 bis über 1% der ikterischen Verläufe entstehen akute bzw. hyperakute Erkrankungen mit sofortiger Notwendigkeit für eine LTX bzw. einer extrem hohen Letalität von bis zu 80%.
Epidemiologie: Weltweite Verbreitung mit Häufung in bestimmten Gegenden Asiens und Afrikas. Nach Angaben der WHO auf dem vierten Platz der durch Infektionskrankheiten bedingten Todesfälle (nach TB, Malaria und AIDS).
Inzidenz (D/USA): Für den Bereich der BRD schätzt man etwa 50.000 Neu**infektionen** pro Jahr. Man geht von ca. 0,5 Mio chronisch infizierten Menschen aus. In den USA beobachtet man seit etwa 1988 einen Rückgang der HBV-assoziierten Hepatitiden mit einem Minimum von <7.000 Fällen für 1999 jedoch mit einer geschätzten Rate von 100.000 Neu**infektionen** pro Jahr. Weltweit schätzt man etwa 1.000.000 Todesfälle auf Grund von HBV-assoziierter Leberzellcarcinome und Leberversagen. die WHO geht von geschätzt 350.000.000 chronischen Keimträgern weltweit aus.
Übertragungswege für den Erreger: Über alle Virus-haltigen Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Sperma, Muttermilch oder Speichel. Kontaminierte Nadeln bei Drogenabhängigen. Der Erkrankungsgipfel zwischen 16 und 25 Jahre (1/4 aller Erkrankungen) ist charakteristisch für eine **sexuell übertragene Infektion**!
Natur des verwendeten Impfstoffes: Totimpfstoffe mit HbsAG (Erstgeneration: HbsAG aus Plasma chronisch infizierter, weltweit immer noch die häufigste HBV-Impfung, Zweitgeneration, lizenziert 1986 in den USA: gentechnisch hergestelltes HbsAG → wird u.a. in D/USA benutzt)!
Besonderheiten:
Postexpositionsprophylaxe (passive Immunprophylaxe) mit HBV Immunglobulinen für Neugeborene und Menschen ohne Immunschutz nach Kontakt.
Eine Übersicht über die Impfempfehlungen in den USA während der 20 Jahre nach erstmaliger Einführung 1982 gibt MMWR 5125 (2002).
Es gibt Hinweise (Dtsch. Med. Wochenschr. vom 26.07.2002), dass nach Verabreichung der Kombinationsimpfung gegen HAV und HBV bei älteren Erwachsenen (Twinrix®-Erwachsene) Impfversager gegen HAV auftreten. Hierbei handelt es sich um Einzelfälle, im Zulassungsverfahren und in Studien konnte gezeigt werden, dass ältere Erwachsenen zwar einen geringeren Impftiter realisieren, dieser aber trotzdem eine Protektion gegen eine natürliche Infektion erwarten lässt.

zurück zur STIKO

3.7. Masern

Erreger: Masern-Virus (Morbillivirus (Fam. *Paramyxoviridae*) mit Hülle und einzelsträngiger RNA)
Pathogenese: In den regionalen Lymphknoten erfolgt eine Vermehrung der Viren mit nachfolgender virämischer Phase und Ausbreitung in das retikuloendotheliale System. Die Infektion der Haut und des oberen Respirationstraktes erfolgt nach einer zweiten virämischen Phase. Die Immunabwehr erfolgt zellulär (Kinder mit T-Zell Defekten zeigen oft schwere Verläufe mit tödlichem Ausgang. Es gibt mehrere Verlaufsformen der Masern sowie Komplikationen wie die Masernenzephalitis (in 0,05 bis 0,1% der Fälle mit einer Letalität von bis zu 40%) sowie die persistierende Maserninfektion mit fast obligater Todesfolge (extrem seltene Erkrankung, mit einem Auftreten der charakterisierenden Panenzephalitis etwa 5-7 Jahre nach den akuten Masern).
Epidemiologie: weltweite Verbreitung

Inzidenz (D/USA): In der BRD liegt die (sinkende) Inzidenz derzeit bei geschätzt 50.000 bis 60.000 Fälle pro Jahr. USA: Nach einem Rückgang von über 98% in den USA zwischen 1963 und 1978 wurde die Ausrottung der Masern im US-Territorium für 1982 erwartet. Die Eradizierung fand nicht statt, sondern es kam zu einem erneuten dramatischen Anstieg der Inzidenz in den Jahren 1989 bis 1991 (Σ = *55.622 Fälle*). Danach war der Trend wieder stark rückläufig mit aktuellen 86 Maser-Fällen im Jahr 1999.
Übertragungswege für den Erreger: Kontakt und Tröpfcheninfektion. Die Ansteckungsrate (Manifestationsindex) ist einer der höchsten die man kennt: 95-98,5%!
Natur des verwendeten Impfstoffes: attenuiertes Virus (EDMONSTON-ENDERS-Stamm), üblicherweise verabreicht in Kombination als MMR-Impfstoff (Maser-Mumps-Röteln).
Besonderheiten:
(I) Ein leichter Hautausschlag an der Impfstelle (sogenannte Impf-Masern) ist nicht infektiös und stellt nur eine lokale Impfreaktion dar.
(II) (gültig für die MMR-Impfstoffe) Grundimmunisierungen werden erst ab dem 12. Lebesmonat empfohlen (maternale Antikörper gegen Impfvirus verhindern guten Impferfolg bei unter 12 Monate alten Säuglingen).
(III) Ein früher zugelassener Totimpfstoff wurde mittlerweile von der Zulassung zurückgezogen, da kein allgemeiner Impfschutz erreicht werden konnte.
(IV) Der Impfschutz nach Verabreichung der „Lebendvakzine“ hält möglicherweise nicht Lebenslang an (→ Indikation für **Wiederholungsimpfungen**!), schützt jedoch vor der Masernenzephalitis und der persistierenden Maserninfektion.
(V): In der Region „The Americas“ (Mittel- und Südamerika) versucht man über Impfprogramme die Masern komplett zu eradizieren. Die Anzahl der bestätigten Masern-Fälle in der gesamten Region ging von ca. 250.000 im Jahre 1990 zunächst auf 2109 im Jahre 1996, stieg dann durch eine Epidemie in Brasilien wieder auf ca. 54.000 Fälle und lag 2002 in Folge eines Ausbruchs eines europäischen Stammes in Venezuela bei etwas über 2.500 Fälle (Stand August 2002; Quelle EPI Newsletter (2002c)).

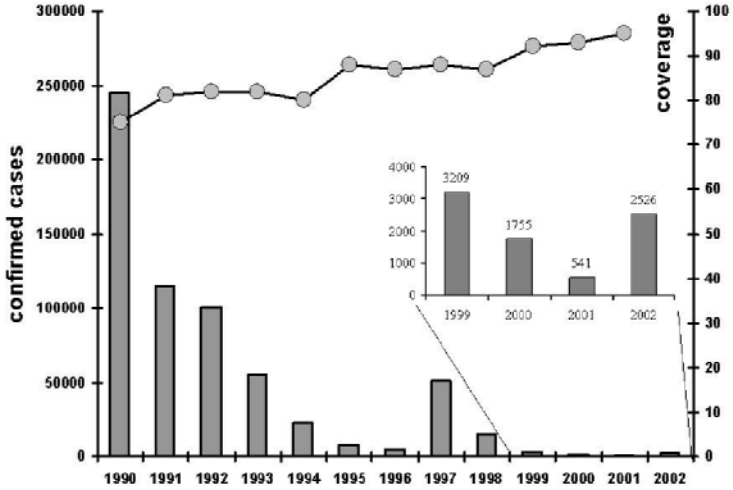


Abb.: Entwicklung der Masern-Inzidenz (Balken) und coverage (Impfraten bei Säuglingen < 1 Jahr) in der Region „The Americas“.(Quelle: EPI Newsletter (2002c) und Pan American Health Organisation – PAHO; verändert).

zurück zur STIKO

3.8. Mumps

Erreger: Mumpsvirus (Fam. Paramyxoviridae)
Pathogenese: bei ca. 4% der Mumpsfälle kommt es mehr oder minder ausgeprägten Beeinträchtigungen des Hörvermögens. Neben der Parotitis können andere Organe Symptome zeigen (Hodenschwellungen bei 25% der erkrankten Jungen/Männern, bei Frauen Eierstockentzündungen, in etwa 10% aller Fälle Meningitiden, die aber im Regelfall abgesehen von Kopfschmerzen komplikationslos ausheilen).
Epidemiologie: weltweite Verbreitung
Übertragungswege für den Erreger: Kontakt und Tröpfcheninfektion; geringe Kontagiosität des Virus
Natur des verwendeten Impfstoffes: attenuierte „Lebendvakzine“
Besonderheiten:

zurück zur STIKO

3.9. Röteln

Erreger: Rubivirus (Fam. Togaviridae, umhülltes Virus mit einzelsträngiger RNA)
Pathogenese: Eindringen des Virus über Epithelzellen des Respirationstrakts und nachfolgende Virämie. Exanthembildung. Größtes Problem der Rötelninfektion ist die Entwicklung der konnatalen Röteln durch plazentare Übertragung der Viren während der virämischen Phase der Mutter auf den Embryo. Innerhalb der ersten 16 Schwangerschaftswochen ist das Risiko der Infektion des Embryo nahezu 100%, die Schädigungsrate liegt in der Frühphase der Schwangerschaft bei bis zu 60% und sinkt bis zur 16. Woche auf weniger als 10% ab. Bei später stattfindenden Infektionen erfolgt meist keine Schädigung des Embryos mehr. Als Folge der konnatalen Röteln unterscheidet man vorübergehende Veränderungen und bleibende Schäden bis hin zu Fehlgeburten. (→ Notwendigkeit des vollständigen Impfschutzes bei Frauen; Eintragung der Rötelnserologie in den Mutterpass)
Epidemiologie: weltweite Verbreitung.
Inzidenz (D/USA): In den USA jährlich 5-6 Fälle konnataler Rötelninfektion mit nachfolgender Embryopathie.
Übertragungswege für den Erreger: Tröpfcheninfektion und konnatal. Im Gegensatz zu den anderen Mitgliedern der Familie Togaviridae keine Übertragung durch Insekten.
Natur des verwendeten Impfstoffes: attenuierte „Lebendvakzine“ Stamm RA27/3 (humane diploide Fibroblasten als Zelllinie).
Besonderheiten:
Saisonale Häufung im Winter und Frühjahr.

zurück zur STIKO

4. Welche Impfungen sind „Indikationsimpfungen“?

Indikationsimpfungen werden für bestimmte exponierte Personenkreise in Erwägung gezogen (häufig: berufliche Exposition). Berufsgruppen, die für Indikationsimpfungen in Frage kommen sind z.B. medizinisches Personal, Prostituierte, Forstarbeiter oder Patienten mit definierten Immunsuppressionen.

Tabelle 2: Auswahl von Indikationsimpfungen (weitere Indikationsimpfungen sind gegen Influenza, MMR, Polio, *N. meningitidi*s B und Varizellen)

Impfung gegen	***Art der Impfung***	***Personengruppe***	***Besonderheiten***
HBV	Subunit, gentechnisch	Ärzte, Pfleger/Schwestern, MTA etc.	gehört mittlerweile zu den empfohlenen Impfungen; siehe STIKO
HAV	inaktivierte Viren	Mitarbeiter in Klärwerken Homosexuelle Männer * Drogenabhängige *	siehe auch Reiseimpfungen
Streptococcus pneumoniae (nur gegen eine Teil der >80 Serotypen)	Polysaccharid-Vakzinen (→ 23 Serotypen) Polysaccharid-Konjugat-Vakzinen (→ 7 Serotypen)	Patienten nach Splenektomie Personen >65 Jahre * Personen mit Immundefizienzen oder HIV * Patienten mit chronischen Erkrankungen * Kinder mit Sichelzellanämie *	Impfung wird in den USA an Kinder verabreicht, hierdurch erreicht man gleichzeitig eine Reduktion der Inzidenz der *Otitis media*!
Tollwut (Rhabdoviren)	inaktiviertes Tollwutvirus [2]	Tierärzte, Jäger, Forstpersonal u.ä.	→ **Postexpositionsprophylaxe siehe Reiseimpfungen**
FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis)	formalininaktiviert Ganzvirus Vakzine	Forstarbeiter Reisende (siehe unten)	• 3 Subtypen: Europäischer, Sibirischer & Fernöstlicher Subtyp. • Übertragung durch Zeckenbiss, auch durch Genuss unpasteurisierter (Ziegen-) Milch beschrieben!
Borrelia burgdorferi s.str. (Lyme Borreliose)[3]	*Osp*A Protein (gentechnisch)	Endemiegebieten der USA	• Übertragung durch Zecken • nur in den USA zugelassen, da in ME andere Genospecies vorkommen (*B. burgdorferi garinii* und *B. burgdorferi afzelii)*. • Vakzinewirkung beruht auf einer Transmissionshemmung • Autoimmunreaktionen durch *Osp*A???

* Empfehlungen nach ATKINSON *et al* für die USA

[2] inaktivierte Viren bei Humanimpfstoffen, attenuierte Viren in der Veterinärmedizin, hier auch als Impfköder (Kontakt vermeiden!)
[3] Nachdem der Impfstoff zunächst durch einen amerikanischen Konzern lizenziert wurde, ist er mittlerweile wg. (unbewiesener) Gefahr schwerer Nebenwirkungen vom Markt genommen!

5. Welche Reiseimpfungen gibt es?

Reiseimpfungen sind im Grunde ebenfalls Indikationsimpfungen, deren Indikation in der Reise in Länder mit prävalenten Infektionskrankheiten liegt. Die Empfehlungen für Reiseimpfungen sind sehr heterogen und beziehen sich immer auf bestimmte Regionen. Die Kosten für diese Impfungen werden i.d.R. nicht von den Krankenkassen übernommen. Grundsätzlich sollte bei Patienten, die mit dem Wunsch nach Reiseimpfungen vorstellig werden, auch der empfohlenen Impfschutz nach STIKO überprüft und ggf. ergänzt werden, da gerade im Erwachsenenbereich bei den empfohlenen Impfungen erhebliche Defizite vorhanden sind. Einige Impfungen wie etwa die Gelbfieberimpfung dürfen nur von dafür zugelassenen Impfstellen verabreicht werden.

Tabelle 3: Übersicht über einige wichtige Impfungen für Reisende.

Impfung gegen	*Art der Impfung*	*Übertragung der Erreger*	*Besonderheiten*
HAV	inaktivierte Viren	fäkal-orale Übertragung, oft über kontaminierte Lebensmittel oder Getränke.	Impfschutz nach vier Wochen einmalige Immunisierung: Impfschutz für 1 Jahr nach *boosterung*: Impfschutz 10 Jahre
Typhus	Lebendimpfstoff (*Salmonella typhi*) Totimpfstoff	Verzehr kontaminierter Lebensmittel incl. Wasser; Endemiegebiete (nach WHO): Regionen in Zentral- und Südamerika, Afrika und Südostasien (Großstädte!)	Lebendimpfstoff: Auffrischung nach 1 Jahr Totimpfstoff: Einzeldosis (i.m./s.c.): Impfschutz für 2-5 Jahre (Impferfolg nur bei 60%)
Gelbfieber	attenuierter „Lebendimpfstoff“ Stamm 17D	*Arthropod borne disease*, Übertragung über Mücken.	Zwei Formen (Impfung zur Prävention beider Formen!): sylvatisches und urbanes Gelbfieber: • sylvatisch: (Dschungelgelbfieber) Primaten und Menschen als Wirt, *Aedes* und *Haeagogus* Arten als Vektor • urban: Mensch als einziger Wirt, *Aedes aegypti* als Vektor
Tollwut	inaktivierte Viren	Biss- und Kratzwunden durch tollwütige Tiere, Tröpfchen (Speichelspritzer auf Schleimhäute)	Impfstoff kann auch als Postexpositionsprophylaxe eingesetzt werden. Bei jeglichem Biss, bei Kratzern oder Speichelkontakt durch ein tollwütiges oder Tollwutverdächtiges Tier muss zur ersten Impfung **gleichzeitig Tollwut-Hyperimmunglobulin** (20IE/kg Körpergewicht) gegeben werden [4].
Cholera	Tot- und Lebendimpfstoffe, s.c. oder oral	Mehrzahl der Infektionen durch kontaminierte Speisen und Trinkwasser.	Impfung ist nicht indiziert, wird aber zur Einreise in einige Länder benötigt!

[4] Alle Angaben zur Dosierung **ohne** Gewähr!

6. Sonstige Impfungen im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland

6.1. Neisseria meningitidis (Meningokokken)

Meningokokken sind mit den 13 bekannten Serogruppen (basierend auf Unterschieden der Kapselpolysaccharide) A, B, C, D, E, H, I, K, L W135, X, Y, Z vertreten, wobei man erhebliche Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen auf Grund einzelner dieser Serogruppen beobachtet. In Mitteleuropa dominiert die Serogruppe B mit weit über 60% aller klinischen Fälle, gefolgt von der Gruppe C mit ca. einem Drittel aller Fälle.
Zur Zeit ist nur ein Polysaccharidimpfstoff zugelassen, der sich gegen die Serogruppen A und C (bivalenter Impfstoff) bzw. A, C, W135 und Y (tetravalenter Impfstoff) richtet. Die Immunität hält nur maximal zwei bis drei Jahre an, bei Kindern unter 2 Jahren erfolgt keine Induktion einer Immunität.
Es wird an Konjugatimpfstoffen gegen Landestypische Epidemiestämme gearbeitet, von denen in Deutschland aber noch keiner offiziell zugelassen ist (meist in der Phase III-Prüfung).
Im Jahr 2002 wurde ein Serogruppe C Konjugat Impfstoff (Menjugate®, Meningokokken Serogruppe C-CRM197 Konjugatimpfstoff, CHIRON BEHRING, Marburg) in Deutschland eingeführt. Erste Impfversuche in England zeigten einen Rückgang um ca. 500 Fälle pro Jahr bei Meningokokken-Infektionen (Serogruppe C) bei einem gleichzeitigen Anstieg um 200 Fälle pro Jahr bei Infektionen mit Serogruppe B, W135 und Y Infektionen. Beobachtungen bei Pilgern aus Mekka haben gezeigt, dass die Serogruppe gegen die geimpft wird, mit einer gewissen Frequenz durch genetische Rekombinationsereignisse/Transformationen die Serogruppe „wechseln“ und daher in Form von Drift die Impfkampagnen teilweise ins Leere laufen lassen. Ob diese Mechanismen auch nach breitem Einsatz des Menjugate® Impfstoffes zu beobachten sein werden, ist zurzeit unklar.
Impfstoffe gegen Serogruppe B sind frühestens in 5 Jahren zu erwarten, wobei diese dann wahrscheinlich nur für die gefährdete Population der über 15 jährigen einsetzbar sind (diese Gruppe der bis 19-jährigen zeigt seit etwa 1993 eine stetig steigende Inzidenz der Meningokokkeninfektionen). Für die am höchsten mit einem Risiko der Erkrankung behaftete Gruppe der unter zwei-jährigen dürfte realistischerweise innerhalb der nächsten 10 Jahre nicht mit einem Impfstoff gegen B-Meningokokken zu rechnen sein.

6.2. Mycobacterium tuberculosis; BCG-Impfung

Es handelt sich bei dem „Tuberkulose-Impfstoff“ um einen attenuierten Erreger, *Mycobacterium bovis* BCG (BCG für die Erstbeschreiber des attenuierten Stammes: Bacille Calmette Guérin). Die Impfung mit diesem Stamm kann in den ersten Lebenswochen durchgeführt werden und verhindert beim Geimpften die Entstehung einer Miliartuberkulose bzw. einer tuberkulösen Meningitis, **nicht aber dir Infektion mit *M. tuberculosis*** oder eine normale Tuberkulose. Das Risiko an einer TB zu erkranken wird allerdings signifikant verringert.
Da es sich nur um einen attenuierten Lebendimpfstoff handelt, kann es bei Impfung von Immundefizienten zu erheblichen Problemen kommen. Die Impfung beim Säugling birgt daher gewisse Risiken, bei bekanntem schlechtem Immunstatus ist die Impfung in jedem Fall kontraindiziert!

Der Impfschutz hält ca. 10 Jahre an, über einen schwer definierbaren Zeitraum hinweg erfolgt allerdings eine Tuberkulin-Konversion, so dass bei geimpften das Screeninginstrument des Tyne-Test entfällt. Der Wert der Impfung beim Erwachsenen ist unklar!
In Deutschland ist die Impfung daher und auf Grund geringer, seit Jahren weiter sinkender Inzidenz (1999: 12,9/100.000) umstritten. Angeraten wird sie nur bei Risikopersonen wie Kinder, in deren unmittelbarer Nähe offene TB-Patienten leben, sowie bei ärztlichem Personal (→ umstritten!).
In anderen Ländern mit geringer Rate an TB wird auf die Impfung ganz verzichtet während sie in Ländern mit hoher TB-Inzidenz durchaus nützlich ist.
Für den Zeitraum 2000 und 2001 wurde so z.B. für die Region of the Americas (im weitersten Sinne Südamerika) eine coverage rate bezüglich der BCG Impfung von i.d.R. mehr als 90% je Land erreicht (EPI Newsletter 2002).

6.3. Influenza

Die Grippe-Impfung gegen Influenza Viren gehört in Deutschland zu den Indikationsimpfungen (d.h. sie ist nicht im Impfkalender aufgeführt, die Impfung obliegt dem Individuum selbst). Eine Besonderheit dieser Impfung ist darin zu sehen, dass die WHO in jedem Frühjahr (Februar) Empfehlungen veröffentlicht, welche Virenstämme in den Impfstoff für den folgenden Winter aufgenommen werden sollen. Im Regelfall enthält ein Impfstoff Antigene zweier A-Stämme und eines B-Stammes. Für den Winter 2001/2002 wurden z.B. folgende Stämme empfohlen:

- A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like Virus
- A/Moscow/10/99(H3N2)-like Virus
- B/Sichuan/379/99-like Virus

Hintergrund für die ständige wechselnden Stammempfehlungen ist die Tendenz zu antigenetischer shift und drift der Viren.
In Deutschland entscheiden sich ca. 10% der Bevölkerung (bzw. 15-30% der Risikogruppen) jährlich für eine Impfung. Indiziert ist die Impfung v.a. bei Menschen >60 Jahren, Patienten mit chronischen Erkrankungen, Angestellte in Krankenhäusern, Schulen etc. Obwohl einen einmalige Immunisierung bei etwa 30% der Impflinge nicht anschlägt, liegen die Immunisierungsraten bei mehrmaliger Impfung genügend hoch. Das Robert-Koch Institut hat errechnet, das die Kosten für Grippe-Patienten bei ca 1 bis 2,5 Mrd. € liegen (keine Angaben über den Zeitraum!). In den USA liegt die Ersparnis im Gesundheitswesen bei 117 US-$ für jede geimpfte ältere Person.
(alle Angaben aus: ALLWINN & DOERR (2002))

7. Impfen während der Schwangerschaft

Auf Lebendimpfungen muss während der Schwangerschaft verzichtet werden, wobei nach dem ersten Trimenon Gelbfieberimpfungen (attenuiertes Virus) möglich sind. Obwohl Totimpfstoffe generell auch während der Schwangerschaft gegeben werden können, sollte in jedem Fall die Indikation sehr genau geprüft werden. Empfehlenswert ist sicherlich, Impfungen mit Totimpfstoffen nach Möglichkeit nicht im ersten Trimenon durchzuführen. Passive Immunisierungen sind während der gesamten Schwangerschaft durchführbar.

8. Unterschiedliche Diskussionspunkte:

8.1. HIV; wann kommt der Impfstoff? Strategien zur und Probleme bei der Impfstoffentwicklung.

Einige Phase III Präparate sind in der Erprobung.
Vakzine muss Antikörper induzieren und zur Etablierung spezifischer T-Killer-Zellen führen.
weltweit gibt es 10 Subtypen.
gp120 gehört zu den variabelsten Proteinen die bekannt sind.

8.2. Impfung gegen *Bacillus anthracis*. Welche Impfstoffe gibt es und wie wirksam sind diese Impfstoffe?

Impfstoffe in den USA werden z. Zt. nur von einer Firma hergestellt, die Qualität ist schlecht. Zur Zeit werden sechs Impfungen für eine Grundimmunisierung benötigt, die Auffrischung erfolgt jährlich.

8.3. Impfung gegen das durch Ebola Viren ausgelöste hämorrhagische Fieber! 8.4. Ausrottung der Pocken durch Impfkampagnen!

Voraussetzungen zur Eradikation und wissenschaftsethische Bedenken! Bemühungen zur Ausrottung von Polio und anderen Infektionserregern durch Impfkampagnen

8.5. Welche Impfungen werden in Zukunft benötigt bzw. sind in der Entwicklung?

Meningokokken Typ B
Staphylococcus aureus
Pseudomonas aeruginosa

8.6. Kritische Stimmen zu Impfungen

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der steigenden Anwendung von Impfstoffen und Allergien?

Anhang: Impfraten in der Bundesrepublik Deutschland

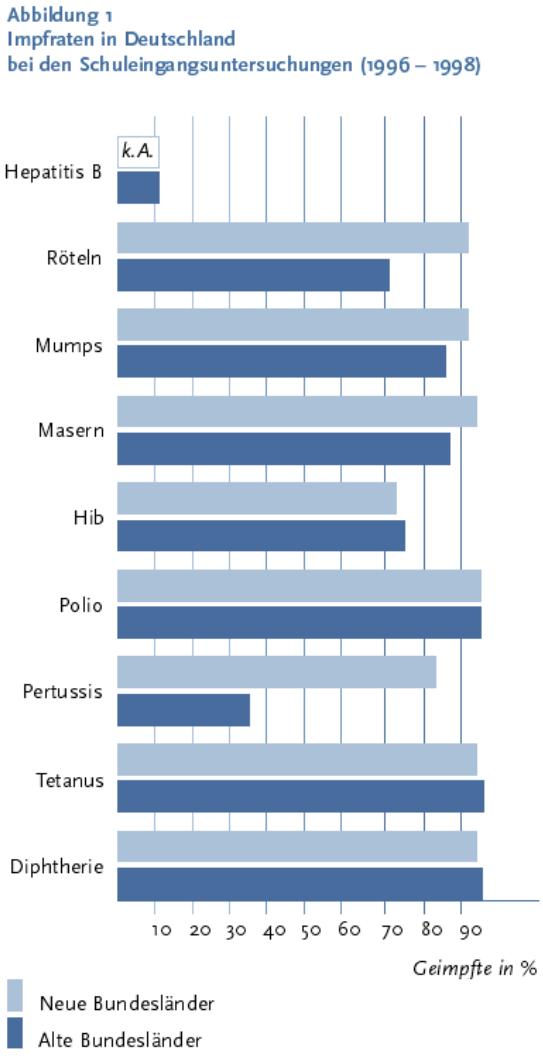


Abb. aus RKI (2000) [http://www.gbe-bund.de]

Anhang II: Phasen der Impfstoffentwicklung

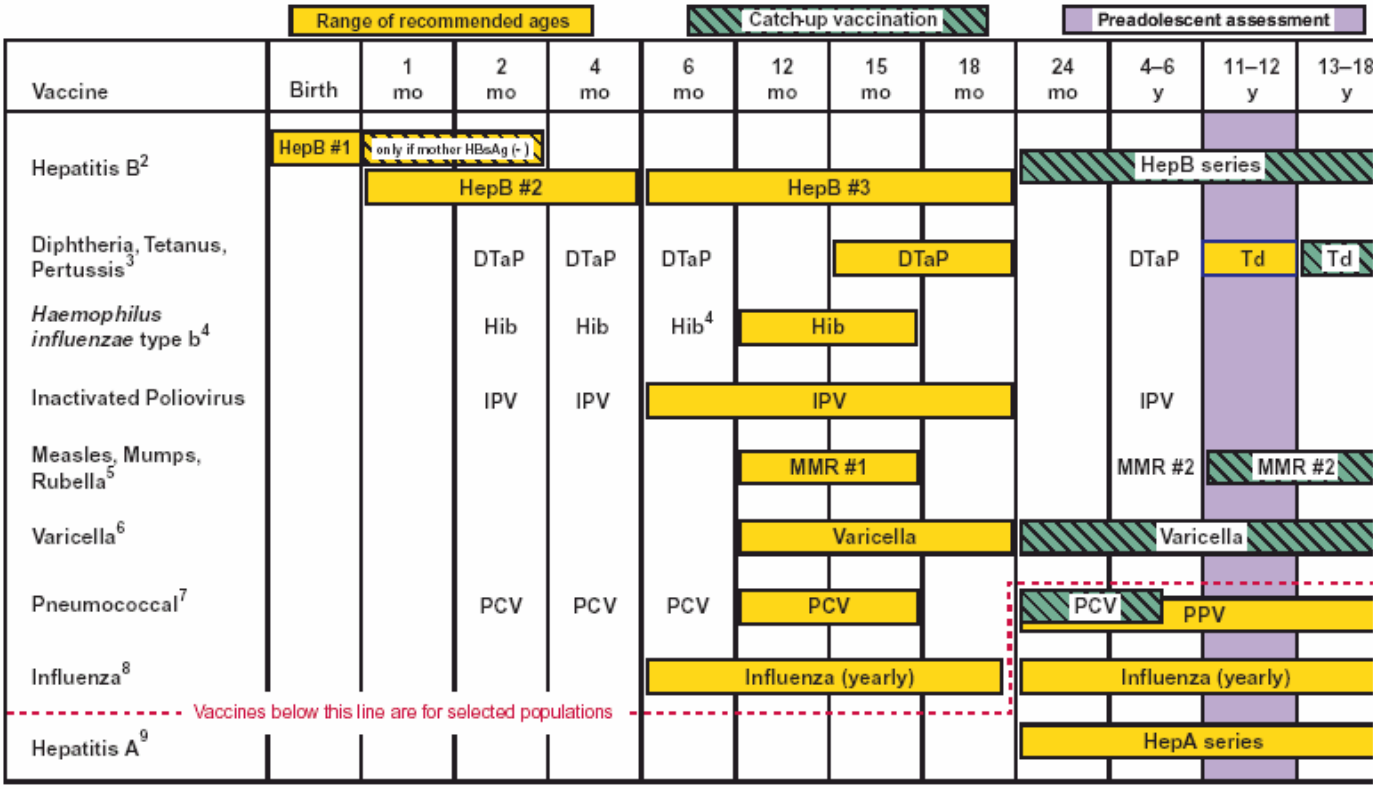
Die Entwicklung eines neuen Impfstoffes verläuft vierphasig:

Phase I:	Sicherheit: mit einer kleinen Anzahl freiwilliger wird die Sicherheit (welche Nebenwirkungen) und ggf. die Dosierung des geplanten Impfstoffes evaluiert.
Phase II	In Ergänzung zu Phase I werden weitere Informationen über die Sicherheit gesammelt. Parallel wird die Immunogenität des Impfstoffes am Menschen getestet (Stichprobe liegt bei einigen 100 Probanden)
Phase III	Wirksamkeitsstudie, in Ergänzung zu den ersten beiden Phasen wird an einer Stichprobe mit mehreren 1000 Probanden die Wirksamkeit überprüft. Die Zulassung des neuen Impfstoffes läuft in dieser Zeit bereits.
Phase IV	Beurteilung des Impfstoffes nach behördlicher Registrierung bzw. Markteinführung.

zurück zum Anfang

Anhang III: Impfempfehlungen CDC (USA) Stand April 2004

FIGURE. Recommended childhood and adolescent immunization schedule[1] — United States, July–December 2004



(aus Morbidity Mortality Weekly, Vol. 53, 16 vom 30. April 2004; , http://www.cdc.gov)

Suggested citation: Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule—United States, 2004. MMWR 2004;53:Q1–4.

9. Weiterführende Literatur:

ALLWINN R UND DOERR HW (2002): The „influenza vaccine“ – benefit, risk, costs (review). Med. Microbiol, Immunol. DOI 10.1007/s00430-002-0143-0

AUE A, HENNIG H, KRÜGER S, CLOSIUS B, KIRCHNER H, SEYFARTH M (2002): Immunity against diphtheria and tetanus in German blood donors. Med Microbiol Immunol, DOI 10.1007/s00430-002-0163-9

ATKINS W, WOLFE C, HUMISTON S, NELSON R (Editors) (2000): Epidemiology and prevention of Vaccine Preventable Diseases. Department of Human Health & Human Services, CDC (*guter Überblick über die Infektionskrankheiten, die impfpräventabel sind, zu beziehen über Tel.: 001-877-2521200; etwa 20 US-$*)

BLOOM BR **& L**AMBERT P-H (2003): The Vaccine Book. Academic Press/Elsevier

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) (2002). General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 2002; 51 (No. RR-2) pp. 1-34 (über http://www.cdc.gov)

DENNEHY PH (2001): Active Immunization in the United States: Developments over the past decade. Clin. Microbiol. Reviews 14(4):872-908

EPI NEWSLETTER (2002): Expanded Program on Immunization in the Americas. Volume XXIV, Number 2.

EPI NEWSLETTER (2002B): Expanded Program on Immunization in the Americas. Volume XXIV, Number 3.

EPI NEWSLETTER (2002C): Expanded Program on Immunization in the Americas.: Towards measels eradication in the Americas: The last inch?. Volume XXIV, Number 4.

KAUFMANN SHE (Editor) (1996): Concepts in Vaccine Development. Walter de Gruyter, Berlin New York, 583 S.

KÖHLER W, EGGERS HJ, FLEISCHER B, MARRE R, PFISTER H UND PULVERER C (Hrsg.) (2001): Medizinische Mikrobiologie, 8 Auflage, Urban & Fischer München, Jena, 914 S *(→ enthält als letztes Kapitel einen guten und aktuellen Überblick (Stand Mai 2001) zum Thema Impfungen, auch ansonsten sehr empfehlenswertes Lehrbuch)*

PLOTKIN SA & **O**RENSTEIN WA (1999): Vaccines. W.B. Saunders Company. (DIE Bibel, mittlerweile auch in der 4. Auflage 2004 erhältlich).

ROBERT KOCH INSTITUT (2001): Epidemiologisches Bulletin Nr. 28

ROBERT KOCH INSTITUT (Hrsg.)(2000): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 01/00, Leistungen des Gesundheitswesens: Schutzimpfungen. 14 S. *(→ zu beziehen (kostenlos) über* gbe@rki.de *oder Tel. 01888-7543400)*

SCHMITT H-J (Hrsg) (2001): Impfungen für Kinder – Großer Schutz für kleine Schätze. Kilian Verlag, 3. Auflage, 102 S. *(→ “netter” Überblick über die wichtigsten Fakten, mehr als Elterninformation gedacht!)*

SPIESS H (Hrsg) (1994): Impfkompendium. Thieme Verlag

10. Nützliche Internetseiten:

http://www.rki.de	Wissenswertes über Infektionskrankheiten in Deutschland
http://www.eurosurveillance.org/eurosurv/index.htm	Daten zu Infektionskrankheiten auf europäischer Ebene
http://www.cdc.gov	hier vor allem MMWR (*MORBIDITY MORTALITY WEEKLY REPORT*) (wöchentlicher freier E-mail Service, Daten über die wichtigsten Infektionskrankheiten in den USA)
http://www.who.int/home-page/	Website der WHO
http://www.efpia.org/1_efpia/evm/developde.htm	nützliche Seite mit Überblick über die Entwicklung von Impfstoffen

Internetseiten geprüft: Dezember 2001

zurück zum Anfang