

Mitteilungen der Sächsischen Impfkommission (SIKO):

Aktualisierung der Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen – Impfpflicht E 1 – ab 1. Januar 2013:

Neuerungen bei Humanen Papillomaviren, Influenza und Meningokokken

1. Erweiterung der Empfehlung zur Impfung gegen Infektionen durch Humane Papillomaviren (HPV-Impfung) auf Jungen und Männer

Die HPV-Impfung ist seit dem Jahr 2007 sowohl von der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) als auch von der Sächsischen Impfkommission (SIKO) empfohlen und somit in Sachsen öffentlich empfohlene Impfung. Die Impfpflicht erstreckt sich deutschlandweit bislang nur auf Mädchen und Frauen vom 13. bis zum 18. Lebensjahr, das heißt für das Alter zwischen dem 12. und dem 18. Geburtstag. Durch Aufnahme in die Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen übernehmen alle gesetzlichen Krankenkassen (GKK) die Kosten. Aufgrund publizierter Daten, die den Nutzen auch für Frauen, die älter als 18 Jahre sind, begründen, entschied die SIKO bereits vor zwei Jahren, die Empfehlung auf Frauen zwischen dem 19. und 26. Lebensjahr auszudehnen. Inzwischen liegen darüber hinaus Daten vor, die den Nutzen dieser Impfung auch für Jungen und Männer belegen. So beschloss die SIKO auf ihrer Herbstsitzung am 19. Oktober 2012, die Empfehlung auf diese Personengruppe zu erweitern. Ab 1. Januar 2013 wird in die öffentliche Impfpflicht zur HPV-Impfung in Sachsen deshalb folgender Zusatz aufgenommen:

Die Impfung von Jungen und Männern mit dem tetravalenten

Impfstoff ist entsprechend der europäischen Zulassung möglich (Fachinformation beachten).

Im Beurteilungsbericht (Assessment Report) der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency – EMA) zum tetravalenten (quadrivalenten, 4-valenten) HPV-Impfstoff Gardasil® vom 23. Juni 2011 heißt es hierzu:

„Der 4-valente HPV-Impfstoff ist indiziert für Jungen und Männer von 9 bis 26 Jahren zur Prävention externer genitaler Läsionen einschließlich Genitalwarzen (condylomata acuminata), die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 verursacht sind.“

Die SIKO empfiehlt, analog dem in erster Linie vorgesehenen Impfalter bei Mädchen und Frauen, auch männliche Jugendliche bevorzugt im Alter von 12 bis 17 Jahren (13. bis 18. Lebensjahr) zu impfen (weiteres unter Begründung).

Begründung:

Humane Papillomaviren (HPV) infizieren das Plattenepithel bei beiden Geschlechtern. Dies kann bei Frauen zu Krebs von Gebärmutterhals, Vulva und Vagina einschließlich der Vorstufen, bei Frauen und Männern zu anogenitalen Warzen (condylomata acuminata) und bei Männern zu Krebs von Penis, Anus und Oropharynx (inklusive Vorstufen) führen. Die Rate genitaler HPV-Infektionen ist unter Männern ähnlich wie bei Frauen.

Für die Empfehlung der SIKO fanden insbesondere die Ergebnisse und Bewertungen einer klinischen Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit des tetravalenten HPV-Impfstoffes bei mehreren Tausend Männern im Alter von 16 bis 26 Jahren aus 71 Orten in 18 Ländern untersuchte, Berücksichtigung.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Vorhandensein oder die Abwesenheit von mit HPV-6, 11, 16 oder 18 verbundenen externen genitalen Läsionen, definiert als

■ Condylomata acuminata (äußere Genitalwarzen);

- penile, perianale oder perineale intraepitheliale Neoplasie (PIN) oder
- Penis-, perianaler oder perinealer Krebs.

Bezogen auf Studienteilnehmer, die alle drei vorgesehenen Impfungen erhielten und zu Studienbeginn negativ (keine bestehende und keine überstandene Infektion) für die untersuchten HPV-Typen waren, wurden folgende Ergebnisse berichtet:

Wirksamkeit gegen Ereignisse, die mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 assoziiert sind:

- äußere genitale Läsionen: 90,4 %
- persistierende Infektion (6 Monate und mehr): 85,6 %
- Genitalwarzen (durch HPV 6 oder 11): 89,4 %

Der Anteil der Personen, die eine oder mehrere Nebenwirkungen berichteten, war vergleichbar in Impfstoff- und Placebogruppe.

Die Impfung von Jungen und Männern gegen HPV kann dazu beitragen, die Verbreitung von HPV-Viren in der Bevölkerung zu reduzieren. Nobelpreisträger Harald zur Hausen plädiert seit langem nachdrücklich dafür, dass auch Jungen geimpft werden sollten. Dies könnte die mögliche Ausrottung dieser Viren beschleunigen, sagte er anlässlich der 27. Internationalen Papillomaviruskonferenz 2011 in Berlin und unterstrich: „Wenn wir wirklich die Viren in einem vorhersehbaren Zeitraum drastisch reduzieren und ausrotten wollen, können wir das nur, wenn beide Geschlechter geimpft werden.“

Im Rahmen einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zur Jugendsexualität im Jahr 2009 wurde auch nach dem Alter der ersten sexuellen Erfahrungen gefragt. Danach hatten

- 4 % der unter 14-jährigen Jungen
 - 17 % der unter 15-jährigen Jungen
 - 34 % der unter 16-jährigen Jungen
 - 65 % der unter 17-jährigen Jungen
- Geschlechtsverkehr-Erfahrungen. Da die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion mit der Zunahme der sexu-

ellen Aktivität steigt, ist eine frühzeitige Impfung, möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr, sinnvoll.

HPV-Impfempfehlungen bestehen beispielsweise in

- USA:
 - Routineimpfung aller 11 oder 12 Jahre alten Jungen
 - Impfung aller bisher nicht oder nicht vollständig geimpften männlichen Jugendlichen von 13 bis 21 Jahren
 - Impfung von Männern von 22 bis 26 Jahren, insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren
- Kanada:
 - Routineimpfung für Männer zwischen 9 und 26 Jahren
- Österreich:
 - Die Impfung wird möglichst vor Eintritt in das sexuell aktive Alter empfohlen (ab 9. Lebensjahr), kann aber auch bei Männern in jedem Alter erfolgen
- Australien:
 - Routineimpfung für Jungen im Alter von 12 bis 13 Jahren
 - 2-jähriges Catch-up-Impfprogramm für Jungen im Alter von 14 bis 15 Jahren

Aufgrund der Zulassung für Jungen und Männer durch die EMA wurden in die Fachinformation des tetravalenten HPV-Impfstoffes aufgenommen:

- Ergebnisse einer klinischen Studie zur Wirksamkeit in der Prävention von Genitalwarzen bei Jungen und Männern zwischen 16 und 26 Jahren
- Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit in der Prävention von HPV 16/18-induzierten Analkrebsvorstufen

Unter der Rubrik „Anwendungsgebiete“ ist definiert:

„... Impfstoff zur Anwendung ab einem Alter von 9 Jahren zur Prävention von:

- Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina) und Zervixkarzinomen, die durch bestimmte onkogene Typen des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden

- Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden“

Eine Begrenzung auf Mädchen und Frauen ist nicht enthalten (Fachinformation Gardasil® Oktober 2012).

2. Erweiterung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza – Einbeziehung des nasal zu applizierenden attenuierten Lebendimpfstoffes

Im Januar 2011 wurde durch die Europäische Kommission ein Influenza-Lebendimpfstoff (Fluenz®) zugelassen. Dieser Impfstoff ist in den USA bereits seit dem Jahr 2003 in Anwendung und seitdem bestehen Erfahrungen mit etwa 50 Millionen Impfungen.

Der auf Hühnereiern produzierte Impfstoff enthält abgeschwächte (attenuierte) lebende Influenza-Virusstämme (A/H1N1, A/H3N2 und B) entsprechend den WHO-Empfehlungen für die jährliche Grippezeit. Es handelt sich dabei um kalteadaptierte, temperaturempfindliche Virusstämme, die sich im Nasopharynx vermehren (bei einer Temperatur von ca. 33°C), eine protektive Immunität induzieren, aber keine Erkrankung auslösen, da in den unteren Atemwegen (bei ca. 37°C) keine Replikation stattfindet.

Die Applikation erfolgt als Nasenspray (0,1 ml in jedes Nasenloch). Die Zulassung erstreckt sich auf das Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr. Kinder bis

zum 9. Lebensjahr erhalten bei der erstmaligen Gripeschutzimpfung zwei Dosen im Mindestabstand von vier Wochen (Grund: erwünschter Boostereffekt der zweiten Impfung). Kontraindiziert ist der Impfstoff bei Immunsuppression/Immundefizienz, Schwangerschaft, Hühnereiweißallergie, schwerem Asthma, akutem Gie-men und Salicylat-Therapie.

Mit Wirkung vom 1. Januar 2013 wird die öffentliche Impfempfehlung zur jährlichen Influenza-Impfung in Sachsen durch folgenden Zusatz ergänzt:

Ab dem vollendeten 2. Lebensjahr kann nasal zu applizierender attenuierter Lebendimpfstoff angewandt werden (0,2 ml pro Dosis, d.h. 0,1 ml pro Nasenloch).

Begründung:

Kinder werden als das „Feuer der Influenza“ bezeichnet. Sie infizieren sich untereinander, zum Beispiel in Kindertagesstätten und Schulen, und stecken Erwachsene an: Eltern, Großeltern, Schwangere, chronisch Kranke und abwehrgeschwächte Personen. Zudem verläuft die Virusgrippe im Kindesalter oftmals schwer. Bei Säuglingen, Klein- und Schulkindern sind hohe Erkrankungs- und Hospitalisierungsraten zu verzeichnen. Durch die Impfung wird nicht nur das Kind selbst geschützt, sondern auch eine Übertragung der Erreger auf andere Personen verhindert. Deshalb empfiehlt die Sächsi-

sche Impfkommision schon seit dem 1. Januar 2010 die Influenzaimpfung für alle Kinder (ab vollendetem 6. Lebensmonat), Jugendlichen und Erwachsenen. Der Freistaat Sachsen nimmt hiermit eine Vorreiterrolle innerhalb Deutschlands ein. Andererseits ist die Wirksamkeit der herkömmlichen Influenzaimpfstoffe gerade bei Kindern häufig geringer als bei jüngeren Erwachsenen, sodass schon seit langem der Wunsch oder Bedarf nach im Kindesalter gut wirksamen Grippeimpfstoffen besteht. Neben dem relativen Vorteil der (intra-)nasalen Applikation, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, liegt die eigentliche Überlegenheit des neuen Lebendimpfstoffes in der besseren Wirksamkeit im Kindesalter gegenüber den herkömmlichen per Injektion zu applizierenden Spalt- und Subunit-Impfstoffen.

Zusammenfassende Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien bei 26.000 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren:

- Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen um 32 bis 55 % höher als bei inaktivierten Injektions-Impfstoffen
- Bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 17 Jahren: 44 bis 48 % weniger Grippeerkrankungen im Vergleich zu inaktivierten Injektions-Impfstoffen
- Am besten wurde die Wirksamkeit in einem direkten Vergleich mit einem nichtadjuvantierten Totimpfstoff bei Kindern bis zum Alter von 6 bis 7 Jahren nachgewiesen
- Wirksamkeit von 2 Dosen Lebendimpfstoff gegenüber Placebo um 83 bis 87 % höher
- Im Vergleich zum inaktivierten Impfstoff wird auch höhere Wirksamkeit (Kreuzimmunität – heterologe Immunität) gegen Driftvarianten (nicht im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen) erzielt
- Die Impfung ahmt den natürlichen, nasalen Infektionsweg nach, baut neben IgG-Antikörpern eine Schleimhautimmunität auf (IgA-Antikörper), zusätzlich eine T-Zell-Immunität und führt

zu langdauernder Immunität, auch bei spät einsetzender Influenzawelle.

Verträglichkeit: Neben „typischen“ Impfnebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Unwohlsein, Muskelschmerzen, Fieber, verminderter Appetit, kommt es aufgrund der nasalen Applikation häufig zur verstopften oder laufenden Nase.

Das UK Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) in Großbritannien beschloss am 25. Juli 2012 die Ausweitung der Impfempfehlung gegen Influenza auf alle Kinder im Alter von 2 bis 17 Jahren spezifisch mit dem nasal zu applizierenden attenuierten Lebendimpfstoff. Weitere Entwicklungen auf dem Impfstoffmarkt, wie die Zulassung von adjuvantierten Influenzaimpfstoffen für das Kindesalter und die (Wieder-)Verfügbarkeit von virosomalen Influenzaimpfstoffen bleiben ebenso abzuwarten wie die Ergebnisse von Wirksamkeitsstudien bei diesen Impfstoffkategorien im Vergleich zu den herkömmlichen Spalt- und Subunitimpfstoffen einerseits und zum attenuierten Lebendimpfstoff andererseits.

3. Erweiterung der Empfehlung zur Impfung gegen Meningokokken – Einbeziehung tetravalenter Konjugatimpfstoffe

Seit dem Jahr 2000 sind monovalente (Serogruppe C) Konjugat-Impfstoffe gegen Meningokokken-Erkrankungen in Europa zugelassen. Eine diesbezügliche Impfempfehlung zur Standardimpfung besteht

- in Sachsen seit Juli 2003: alle Kinder und Jugendlichen vom vollendeten 2. Lebensmonat bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, bei Impfung im Säuglingsalter wird eine Boosterung ab 2. Lebensjahr empfohlen,
- deutschlandweit seit 2006: alle Kinder im 2. Lebensjahr, eine fehlende Impfung soll bis zum 18. Geburtstag nachgeholt werden.

In den Jahren 2010 (Menveo®) und 2012 (Nimenrix®) ließ die EMA die

ersten tetravalenten (Serogruppen A, C, W135 und Y) Konjugat-Impfstoffe gegen Meningokokken-Erkrankungen zu. Auch für die Anwendung dieser Impfstoffe existieren bereits zu Indikationsimpfungen Empfehlungen sowohl der STIKO als auch der SIKO. Menveo® ist derzeit (Stand: 22.11.2012) ab vollendetem 2. Lebensjahr zugelassen (Erweiterung geplant), Nimenrix® ab vollendetem 1. Lebensjahr. Konsequenterweise wird nun die sächsische Empfehlung zur Standardimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe C durch folgende Erläuterung ergänzt:

Die Impfungen können mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff (Serogruppen A, C, W135, Y) entsprechend der Alterszulassung erfolgen (Fachinformation beachten).

Dies betrifft zunächst (bei gegenwärtigem Stand der Alterszulassung) die Impfung im (oder ab) 2. Lebensjahr, unabhängig davon, ob es sich hierbei um eine Erstimpfung (Grundimmunisierung) handelt (1 Dosis), oder um die empfohlene Boosterung (1 Dosis) nach Grundimmunisierung im 1. Lebensjahr. Sobald die Zulassung eines dieser Impfstoffe auch für das 1. Lebensjahr (ab vollendetem 2. Lebensmonat) erfolgt, können auch die Impfungen im Säuglingsalter mit tetravalentem Konjugatimpfstoff erfolgen. Dies ist durch die neu eingefügte Formulierung fachlich gedeckt.

Begründung:

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Meningokokken C (MenC)-Anteil in den tetravalenten Konjugatimpfstoffen vergleichbar immunogen ist wie in den monovalenten MenC-Impfstoffen. Durch Impfung mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff, der die MenC-Komponente enthält, kann somit die Standardimpfempfehlung zur MenC-Impfung realisiert werden.

Welche Relevanz haben die 3 weiteren Komponenten? Unbestritten ist, dass die Serogruppen (SG) A, W135 und Y gegenwärtig (noch?) in Deutschland und Mitteleuropa eine

relativ geringe Bedeutung haben. Etwa zwei Drittel der invasiven Meningokokkenkrankungen werden in Deutschland durch die Sero-Gruppe B verursacht, 20 % durch die SG C. In der Zielgruppe der Kinder, die seit 2006 nach der STIKO-Empfehlung im Alter von 1 Jahr gegen MenC hätten geimpft werden sollen, d.h. die 1- bis 6-Jährigen, sind die SG C-Fälle um 76 % zurückgegangen, deutlich stärker als bei SG B. Dies spricht für einen Effekt der Impfung (RKI: Epid Bull 2012; 32:323-334).

Relativ geringe Bedeutung der SG A, W135 und Y bedeutet nicht, dass sie bedeutungslos wären. Seit Anfang der 90-er Jahre des letzten Jahrhunderts trat die SG Y vermehrt in Nordamerika auf. Dies ist wichtig unter anderem bei der reisemedizinischen Beratung USA-Reisender insbesondere mit Langzeitaufenthalt. Von Jugendlichen, die ein High-school-Jahr oder ein Studium in den USA absolvieren wollen, wird zunehmend vor Einreise die Impfung mit einem tetravalenten Meningokokkenimpfstoff verlangt. Auch in verschiedenen europäischen Ländern wurde in den vergangenen Jahren eine Zunahme der SG Y beobachtet, besonders in der Schweiz, Finnland, Norwegen und Schweden, aber auch in England und den baltischen Staaten. Während beispielsweise die SG Y im Jahr 2010 in Deutschland und Österreich einen Anteil an allen Sero-Gruppen von 7 % und 5 % aufwies, waren es in Italien, der Schweiz, Norwegen, Finnland und Schweden bereits 10 %, 21 %, 31 %, 38 % und 39 %. In der Altersgruppe der über 19-Jährigen verzeichneten Großbritannien, Norwegen, Schweden und Finnland SG Y-Anteile von 17 %, 50 %, 39 % und 50 %. In Schweden entwickelte sich die SG Y in den letzten fünf Jahren sogar zur am häufigsten vorkommenden Sero-Gruppe. Dies unterstreicht, dass die Sero-Gruppenverteilung alles andere als statisch ist. Zunehmender internationaler Austausch kann ein Übriges dazu beitragen. Zurzeit spielen die SG A und W135 hauptsächlich bei Reisen nach Afrika und Asien eine Rolle. Die Erreger können von

dort mitgebracht und auch in Deutschland auf Kontaktpersonen übertragen werden.

Bereits mit Verfügbarkeit des ersten 4-valenten-Meningokokken-Konjugatimpfstoffes im Jahr 2010 wurde dieser bei den Indikationsimpfungen, die besonders gefährdete Risikogruppen betreffen, berücksichtigt, sowohl von der SIKO als auch von der STIKO. Zum 1. Januar 2013 werden die sächsischen Empfehlungen zur Impfung von Risikogruppen

- Gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten; Asplenie, vor Cochlea-Implantation
- Gefährdetes Laborpersonal, medizinisches Personal mit Patientenkontakt
- Reisende in epidemische/hyperendemische Länder, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung; Entwicklungshelfer
- vor Pilgerreise (Hadj)
- Schüler/Studenten vor Langzeitaufhalten in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studenten
- Empfehlungen der Zielländer, epidemiologische Gegebenheiten (vorkommende Sero-Gruppen) und Einreisebestimmungen sind zu beachten

(siehe Impfempfehlung E 1 Seite 19) ebenfalls aktualisiert.

Falls für die betreffende Altersgruppe zugelassen, sind hier in jedem Fall 4-valente Konjugatimpfstoffe zu bevorzugen. Ist bereits eine Impfung mit konjugiertem monovalentem MenC-Impfstoff erfolgt, ist eine weitere Impfung mit 4-valentem Konjugatimpfstoff empfohlen.

Bei bereits mit Polysaccharid-Impfstoff geimpften Personen sollte bei der nächsten fälligen Auffrischung mit 4-valentem Konjugatimpfstoff geimpft werden.

Die Nebenwirkungsprofile der tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffe sind vergleichbar mit denen anderer Meningokokken- und Routineimpfstoffe.

Mit der Impfempfehlung E 1 werden der Synopsis-Impfkalender für Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Freistaat Sachsen auf Seite 4 der E 1 und die Synopsis der erforderlichen (Impf-)Immunität bei Erwachsenen – Impfkalender für Erwachsene im Freistaat Sachsen auf Seite 8 der E 1 entsprechend aktualisiert.

Die novellierte Impfempfehlung E 1 wurde auf den Homepages

- der Sächsischen Landesärztekammer:
www.slaek.de → Informationen → Informationen für Ärzte → Impfen
- der Landesuntersuchungsanstalt Sachsen:
www.lua.sachsen.de → Humanmedizin → Impfempfehlungen
- der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Schutzimpfungen in Sachsen:
www.ghuss.de → Impfen veröffentlicht.

Es ist noch zu betonen, dass die öffentliche Empfehlung einer Impfung oder die Empfehlung einer bestimmten Impfstoffkategorie für definierte Personen- oder Altersgruppen nicht automatisch die Bezahlung durch alle Krankenkassen begründet, auch wenn dies aus fachlich-medizinischer Sicht wünschenswert ist. In diesem Zusammenhang wird auf den Passus in der Impfempfehlung E 1, Stand: 01.01.2013, Seite 2 verwiesen:

Die Sächsische Impfkommision entscheidet nicht nach monetären Gesichtspunkten, sondern trägt dem wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung.

Bis zur Aufnahme in die Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) wäre die Kostenübernahme in Form von Satzungsleistungen sehr zu begrüßen.

Literatur beim Verfasser

Verfasser und Korrespondenzanschrift:
Dr. med. Dietmar Beier
Vorsitzender der Sächsischen Impfkommision
Zschopauer Straße 87
09111 Chemnitz
dietmar.beier@lua.sms.sachsen.de