



## **Stellungnahme zur Empfehlung einer generellen Zweitimpfung gegen Varizellen**

### **Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen**

Eine allgemeine Empfehlung zur Impfung gegen Varizellen wurde erstmals 1995 in den USA ausgesprochen. Die Impfung wird seither mit kontinuierlich steigenden Durchimpfungsraten ab dem Alter von einem Jahr durchgeführt. Die inzwischen vorliegenden amerikanischen Erfahrungen zeigen in der geimpften Population einen Rückgang von Varizellen-Erkrankungen um bis zu 85 %<sup>15)</sup> und insbesondere auch einen deutlichen Rückgang von varizellen-assoziierten Komplikationen, die eine stationäre Erkrankung erforderlich machten, wie auch von Todesfällen<sup>4) 13)</sup>. In der nichtgeimpften Bevölkerung lässt sich ebenfalls ein deutlicher Rückgang der Varizellen-Erkrankungen im Sinne einer Herdenimmunität nachweisen<sup>15)</sup>.

Bereits in den Zulassungsstudien der beiden im Handel befindlichen Impfstoffe wurde eine fast vollständige Wirkung gegen mittelschwere und schwere Varizellen nachgewiesen. Leichte Durchbruchsinfektionen, definiert als Verläufe mit weniger als 50 Effloreszenzen<sup>3) 9) 16)</sup> und ohne Fieber, wurden dagegen nur mit einer Häufigkeit von 70-90 %<sup>1) 2) 10) 17)</sup> verhindert. In zwei lokalen Ausbrüchen wurden Schutzraten von unter 50 % nach einmaliger Varizellenimpfung beobachtet<sup>5) 12)</sup>.

Die jährliche Rate von Varizellen-Durchbrüchen nach einmaliger Impfung wird auf 1-3 % geschätzt. Solche Durchbruchserkrankungen verlaufen in der Regel mild und ohne Komplikationen. Auf der Grundlage einer Serokonversion, gemessen im gpELISA (glykoprotein enzyme linked immunoassay) 4-6 Wochen nach Impfung, liegt die Rate primärer Impfversager bei 2-4%. In Studien zur Wirksamkeit von Varizellenimpfstoffen konnte außerdem gezeigt werden, dass niedrige VZV-Antikörperkonzentrationen (< 5 gpELISA-Einheiten/ml) mit einem erhöhten Risiko von Varizellen-Durchbruchserkrankungen verbunden waren<sup>11)</sup>. Offensichtlich reichten bei diesen Geimpften die relativ niedrigen Virusdosen der Impfstoffe (1.000 – 3.000 PFU) zwar zur Induktion einer Immunität aus, die jedoch auf Grund einer möglicherweise zu geringen Aktivierung von Memory-T Zellen nicht dauerhaft schützend war. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass eine zweite Dosis von VZV-Impfstoff eine wesentlich stärkere Immunantwort mit über 30fachem Anstieg der VZV IgG-Konzentration im Sinne einer Boosterung hervorrief, als es unter der Annahme eines primären Impfversagens wie bei Impfung seronegativer Personen zu erwarten gewesen wäre<sup>1)</sup>. Möglicherweise kommt es bei der einmaligen Immunisierung gegen VZV bei einer Teilpopulation zu einer unzureichenden Immunantwort und damit möglicherweise zu einem sekundären Impfversagen.

Eine mögliche Rolle spielt auch die nachlassende Inzidenz von Varizellen-Erkrankungen in einer zunehmend immunisierten Population mit dementsprechend nachlassender Boosterung durch Kontakt mit VZV-Wildvirus <sup>3) 8) 10)</sup>.

Varizellen-Durchbrüche nach Impfung sind also sowohl auf primäres als auch auf sekundäres Impfversagen zurückzuführen. Eine alleinige Erhöhung der Viruskonzentration in den Impfstoffen könnte zwar sekundäres, nicht jedoch primäres Impfversagen verhindern.

Studien mit einer zweimaligen Varizellenimpfung im Abstand von mindestens 4 Wochen, besser 3 Monaten, konnten einen erheblichen Anstieg der VZV-Antikörperkonzentrationen i.S. einer Boosterung nachweisen. Im weiteren Verlauf zeigten diese geimpften Individuen höhere Antikörperkonzentrationen und eine um den Faktor 3,3 niedrigere Rate an Varizellen-Durchbrüchen <sup>9)</sup>.

Die einmalige Impfung gegen VZV kann schwere Verläufe und Komplikationen der Varizellen mit großer Wahrscheinlichkeit verhindern. Da jedoch auch bei milden Varizellen-Durchbruchserkrankungen das Risiko einer VZV-Übertragung besteht, werden dadurch sekundäre Impfziele der generellen Varizellenimpfung gefährdet bzw. deren Erreichen in die Zukunft verschoben. Dies sind insbesondere der indirekte Schutz der Neugeborenen von Müttern ohne Varizellenimpf- oder Erkrankungsanamnese, von nicht immunen Schwangeren und von Patienten unter Immunsuppression <sup>16)</sup>. Ferner ist der Impfdurchbruch mit Wildvirus mit der Gefahr eines späteren Herpes Zoster verbunden <sup>14)</sup>.

Die höhere Effektivität (98,3% gegenüber 94,4%) einer zweimaligen Impfung gegen Varizellen gegenüber dem einmaligen Impfbegriff sowohl in bezug auf höhere postvakzinale Antikörperkonzentrationen als auch auf Varizellen-Durchbrüche konnte gezeigt werden <sup>9) 10) 23)</sup>.

Das American Committee on Immunization Practices (ACIP) empfiehlt aus diesen Gründen seit Juni 2006 eine zweimalige Impfung gegen VZV für alle Kinder und Jugendlichen <sup>3)</sup>.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut in Berlin empfiehlt seit 2004 die allgemeine Immunisierung aller Kinder gegen Varizellen ab dem Alter von 11 bis 14 Monaten mit einer einmaligen Impfung (ab 13 Jahren zwei Impfungen) <sup>18) 19) 20)</sup>. Mit Einführung eines Kombinationsimpfstoffes gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen wurde diese Empfehlung 2006 dahingehend erweitert, diesen Impfstoff entsprechend seiner Zulassung zweimal im Abstand von mindestens 4 Wochen zu verabreichen <sup>21) 22)</sup>. Hierdurch kann eine Reduktion der Zahl erforderlicher Injektionen sowie eine Verbesserung der zeitgerechten Immunisierung erreicht werden <sup>7)</sup>.

In seiner am 21. Juni 2007 veröffentlichten Schutzimpfungs-Richtlinie empfiehlt der Gemeinsame Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Erweiterung der STIKO-Empfehlungen gegen Varizellen eine „Immunisierung beginnend mit der ersten Impfdosis im Alter zwischen dem 11. bis 14. Lebensmonat (*Anmerkung: sollte gemäss STIKO-Empfehlung heissen: „im Alter von 11 bis 14 Monaten“*) und Abschluss mit der 2. Impfdosis vor Ende des 2. Lebensjahres vorzugsweise mit einem MMRV-Kombinations-Impfstoff“ <sup>6)</sup>.

Da dieser Kombinationsimpfstoff seit 2006 in Deutschland zunehmend bei der Grundimmunisierung junger Kinder standardmäßig eingesetzt wird, wird inzwischen eine steigende Zahl von Kindern in Deutschland zweimal gegen Varizellen geimpft.

### **Stellungnahme der Impfkommision**

Die Kommission empfiehlt die zweimalige Varizellenimpfung für alle Kinder ab einem Alter von 11 Monaten im Abstand von mindestens 4 Wochen vorzugsweise mit einem tetravalenten Kombinationsimpfstoff. Wenn bereits einschlägige Impfungen vorausgegangen sind, sollte der Impfstatus gemäß folgender Tabelle ergänzt werden:

**Tabelle 1.: Schema zur Induktion bzw. Vervollständigung des optimalen Impfschutzes gegen Varizellen ab dem Alter von 11 Monaten**

| <b>MMR-Varizellen-Impfstatus</b>                          | <b>nächste Impfung</b>   | <b>Weitere Impfung</b>   |
|---|--|--|
| <b>keine Impfung</b>                                      | erste MMR-V-Impfung sofort   | zweite MMR-V-Impfung frühestens 4-6 Wochen später, vorzugsweise im Alter von 15-23 Monaten |
| <b>eine MMR-Impfung</b>                                   | MMR-V frühestens 4-6 Wochen nach der ersten Impfung  | Varizellen-Monoimpfung frühestens 4-6 Wochen später  |
| <b>eine MMR-V-Impfung</b>                                 | zweite MMR-V-Impfung frühestens 4-6 Wochen später, vorzugsweise im Alter von 15-23 Monaten |  |
| <b>eine Varizellen-Monoimpfung</b>                        | MMR-V frühestens 4-6 Wochen nach der ersten Impfung  | zweite MMR-Impfung frühestens 4 Wochen später  |
| <b>zwei MMR-Impfungen</b>                                 | erste Varizellen-Monoimpfung frühestens 4-6 Wochen später                                  | zweite Varizellen-Monoimpfung frühestens 4-6 Wochen später                                 |
| <b>zwei MMR-Impfungen und eine Varizellen-Monoimpfung</b> | zweite Varizellen-Monoimpfung frühestens 4-6 Wochen später                                 |  |

## Literatur

1. Arvin A, Gershon A. Control of Varicella: Why is a Two-Dose Schedule Necessary? *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25: 475-476
2. Bayer O, Heiligensetzer C, von Kries R. Varizellenausbrüche bei geimpften Kindern: Wie wirksam ist die einmalige Varizellenimpfung? *Kinderärztliche Praxis* 2007;78 (Sonderheft Impfung): 12-14
3. Chaves SC, Gargiullo P, Zhang JX et al. Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time *New Engl J Med* 2007;356: 1121-1129
4. Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004; 114: 786-92.
5. Galil K, Lee B, Strine T, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347: 1909-15.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (gBA): Stellungnahme Impfen (<http://www.g-ba.de/downloads/39-261-440/2007-06-21-Schutzimpfung.pdf>)
7. Kalies H, Grote V, Verstraeten T et al. The Use of Combination Vaccines Has improved Timeliness of Vaccination in Children *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25: 507-512
8. Knuf M, Habermehl P, Zepp F et al. Immunogenicity and Safety of Two Doses of Tetravalent Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine in Healthy Children *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25: 12-18
9. Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine
10. Kuter B, Schodel F. Second Varicella Vaccine Dose *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26: 193-194
11. Li S, Chan IS, Matthews H et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21: 337-342
12. Miron D, Lavi I, Kitov R, Hendler A. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 233-6.
13. Nguyen H, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *New Engl J Med* 2005; 352: 450-8.
14. Schuster V, Hügler B, Merckenschlager A. Varizellenimpfung – Eine, zwei oder besser drei Impfungen? *Kinderärztliche Praxis* 2007;78 (Sonderheft Impfung): 115-18
15. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-11

16. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ et al. Contagiousness of Varicella in Vaccinated Cases  
*JAMA* 2004;292: 704-708
17. 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 *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24: 434-437
18. STIKO: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut  
*Epidemiol Bull* 30; 2004
19. STIKO: Empfehlungen der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung ([www.rki.de](http://www.rki.de))
20. STIKO: Neues in den aktuellen Impfeempfehlungen der STIKO *Epidemiol Bull* 32; 2004
21. STIKO: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut  
*Epidemiol Bull* 30; 2006: 239
22. STIKO: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut  
*Epidemiol Bull* 30; 2007: 271 und 279
23. Watson B, Boardman C, Laufer D et al. Humoral and Cell-Mediated Immune Responses in Healthy Children After One or Two Doses of Varicella Vaccine  
*Clin Infect Dis* 1995;20: 316-319

**Interessenkonflikte:** U. Heininger bzw. seine Abteilung hat verschiedentlich finanzielle Unterstützung von den Firmen GSK und Sanofi pasteur MSD (Hersteller von Varizellenimpfstoffen) für Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen (GSK) sowie Honorare im Rahmen von Vortragsaktivitäten (GSK und SPMSD) erhalten, die jedoch in keinem Zusammenhang zur Varizellenimpfung standen.

**Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ:**

Mitglieder: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), Dr. med. Renate Klein (Saarbrücken) und Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg)

**Korrespondenzadresse:**

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer (Generalsekretär)

Chausseest. 128/129 | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-8 | e-Mail: [kontakt@dakj.de](mailto:kontakt@dakj.de) |  
Internet: [www.dakj.de](http://www.dakj.de)