



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

26
2020

25. Juni 2020

Epidemiologisches Bulletin

**STIKO-Empfehlung zur Grund-
immunisierung mit dem 6-fach-Impfstoff
DTaP-IPV-Hib-HepB im Säuglingsalter
nach dem 2+1-Impfschema**

Inhalt

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung zur Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b und Hepatitis B mit dem 6-fach-Impfstoff im Säuglingsalter nach dem 2+1-Impfschema	3
---	----------

Seit 1994 wurde für die Sechsfachimpfung bei Säuglingen ein 3+1-Impfschema empfohlen. Nach der neuen STIKO-Empfehlung sollen Säuglinge die Sechsfachimpfung zukünftig nach dem 2+1-Schema erhalten, das Impfungen im Alter von 2, 4 und 11 Monaten vorsieht. Die bisherige zweite Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten entfällt. Dadurch wird ein Impftermin in den ersten vier Lebensmonaten eingespart. Nur Frühgeborene sollten weiter nach dem 3+1-Schema geimpft werden.

Erfassung der SARS-CoV-2-Testzahlen in Deutschland (Update vom 25.6.2020)	22
--	-----------

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten	24
--	-----------

Impressum

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon 030 18754-0

Redaktion

Dr. med. Jamela Seedat
Telefon: 030 18754-23 24
E-Mail: SeedatJ@rki.de

Claudia Paape, Judith Petschelt
E-Mail: EpiBull@rki.de

Allgemeine Hinweise/Nachdruck

Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung:
www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ISSN 2569-5266



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

Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut

Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung zur Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B mit dem 6-fach-Impfstoff im Säuglingsalter nach dem 2+1-Impfschema

Aktualisierung der Empfehlung zur Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B im Säuglingsalter mit dem 6-fach-Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-HepB)

Für die Impfung von reifgeborenen Säuglingen mit einem 6-fach-Impfstoff (DTaP-IPV-Hib-HepB) zur Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B wird ein reduziertes Impfschema empfohlen. **Reifgeborene Säuglinge sollen zukünftig mit 3 Impfstoffdosen nach dem 2+1-Schema im Alter von 2, 4 und 11 Monaten geimpft werden.** Frühgeborene, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren sind, sollen weiterhin mit 4 Impfstoffdosen nach dem 3+1-Impfschema im Alter 2, 3, 4 und 11 Monaten geimpft werden. Säuglinge, die bereits die 2. Impfstoffdosis vor dem Alter von 4 Monaten erhalten haben, sollen nach dem 3+1-Schema weitergeimpft werden.

Für die 6-fach-Impfung nach dem 2+1-Schema stehen zurzeit die folgenden Impfstoffe zur Verfügung: Hexyon, Infanrix hexa und Vaxelis. Von den 5-fach-Impfstoffen ist nur Infanrix-IPV + Hib für ein 2+1-Impfschema zugelassen. Die STIKO weist darauf hin, dass ein rechtzeitiger Beginn der Impfserie und das Einhalten der empfohlenen Impftermine für einen sicheren Impfschutz besonders wichtig sind.

1 Hintergrund

In den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) von 1997 (Epid Bull 15/1997) wird erstmals explizit darauf hingewiesen, dass nach Möglichkeit Kombinationsimpfstoffe für Säuglings-

impfungen verwendet werden sollen, um die Zahl der Injektionen gering zu halten. Zu diesem Zeitpunkt waren Impfstoffe mit unterschiedlichen Antigenkombinationen von Diphtherie (D), Tetanus (T), azellulärer Pertussis (aP) und *Haemophilus influenzae* Typ B (Hib) bereits verfügbar oder in Vorbereitung. Im Jahr 1998 wurde in Deutschland von oraler Polio-Vakzine (OPV) auf inaktivierte Polio-Vakzine (IPV) umgestellt. Seit dem Jahr 2001 sind 6-fach-Impfstoffe, die auch die Hepatitis B-(Hep B-) Komponente enthalten, für das Säuglingsalter in Deutschland verfügbar. Bis heute sind die Impfstoffkomponenten für die empfohlene 6-fach-Impfung unverändert geblieben (DTaP-IPV-Hib-Hep B). Für Monoimpfstoffe und Kombinationsimpfstoffe ohne die Pertussis-Komponente war laut Fachinformationen ein 2+1-Schema mit Impfungen im Alter von 2 und 4 Monaten sowie einer weiteren Impfung zum Abschluss der Grundimmunisierung im Alter von 11–14 Monaten empfohlen. Im Jahr 1994 wurde die azelluläre Pertussis-Komponente (aP) eingeführt und in die Kombinationsimpfstoffe integriert. Seither wird ein 3+1-Schema empfohlen. Das 3+1-Impfschema sieht Impfungen im Alter von 2, 3 und 4 Monaten sowie eine weitere Impfung zum Abschluss der Grundimmunisierung im Alter von 11–14 Monaten vor. In einer Fußnote im Impfkalendar wird angemerkt, dass für die HepB-, Hib- und IPV-Impfungen die Dosis im Alter von 3 Monaten bei Verwendung von Einzelimpfstoffen entfallen kann. Bei der Tetanus- und Diphtherie-Impfung wird diese Anmerkung nicht gemacht, da keine Monoimpfstoffe in der DT-Formulierung für diese beiden Antigenkomponenten verfügbar sind und die Td-Kombinationsimpfstoffe aufgrund ihrer Antigenkonzentration nicht für die Säuglingsimmunisierung geeignet sind.

Die historische Betrachtung zeigt, dass das 3+1-Schema einzig aufgrund der azellulären Pertussis-Komponente eingeführt wurde, während für die anderen Komponenten ein 2+1-Schema als ausreichend wirksam erachtet wurde.

Die STIKO hat eine Arbeitsgruppe beauftragt, die Evidenz für den Wirksamkeitsvergleich zwischen dem 3+1- und dem 2+1-Schema aufzuarbeiten, um zu prüfen, ob eine Reduktion der 6-fach-Impfung um eine Impfstoffdosis zu einem geringeren Schutz gegen Pertussis der Säuglinge bzw. Kleinkinder führt. Ziele einer möglichen Reduktion der 6-fach-Impfstoffdosen wären, (i) den Impfplan zu vereinfachen, (ii) die Fülle des Impfplans zu verringern und damit (iii) eine bessere Umsetzung für Ärzte und Eltern zu ermöglichen, (iv) zeitgerechtes und vollständiges Impfen zu vereinfachen, (v) eine Vereinheitlichung europäischer Impfpläne herbeizuführen und angesichts der immer wieder auftretenden Lieferengpässe zu (vi) einer Einsparung von Impfstoffen und deren Kosten beizutragen. Die Angleichung an das 2+1-Impfschema für die Pneumokokken-Impfung, das seit Sommer 2015 (Epid Bull 36/2015) von der STIKO empfohlen ist, stellt darüber hinaus eine organisatorische Vereinfachung und verbesserte Umsetzbarkeit für Eltern und Ärzte dar.

Auch wenn eine Umstellung des Impfschemas für die anderen in den 6-fach-Impfstoffen enthaltenen Antigene keine Rolle im Sinne einer verminderten Wirksamkeit spielen sollte, wird nachfolgend die aktuelle Epidemiologie aller sechs Erkrankungen in Deutschland dargestellt. Es wurde beschlossen, einen systematischen Review zur Wirksamkeit des reduzierten Impfschemas zum Schutz vor Pertussis im Vergleich zum bisher empfohlenen 3+1-Impfschema durchzuführen. In diesem Review sollte insbesondere der Zeitraum im Alter von 5–11 Monaten zwischen der 2. bzw. 3. Impfstoffdosis und der abschließenden Impfung nach weiteren 6 Monaten betrachtet werden. Da im systematischen Review deutlich wurde, dass in den identifizierten Studien ausschließlich der Beobachtungszeitraum im Alter von 6–11 (bzw. 12) Monaten betrachtet wurde, ist die Fragestellung entsprechend angepasst worden. Zur wissenschaftlichen Begründung für die Empfehlung zur Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus*

influenzae Typ b und Hepatitis B mit dem 6-fach-Impfstoff im Säuglingsalter nach dem 2+1-Impfschema gehört ein [Anhang](#), der weitere Informationen zu dem durchgeführten systematischen Review enthält und zum Download zur Verfügung steht. Eine Modellierung wurde für die Evaluation der Reduktion des Impfschemas nicht als notwendig erachtet.

2 Epidemiologie

Die aktuelle Epidemiologie der sechs impfpräventablen Erkrankungen, die mit dem 6-fach-Impfstoff verhütet werden sollen, wird auf Basis der Meldedaten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG), bzw. wo diese nicht vorliegen auf Basis der Daten der Krankenhausentlassungsdiagnose- und Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes (www.gbe-bund.de), beschrieben.

2.1 Tetanus

Für Tetanus gibt es aktuell keine IfSG-Meldepflicht in Deutschland. Da die Krankheit nicht ansteckend ist, vermittelt die Impfung ausschließlich einen individuellen Schutz. Daten zur Epidemiologie der Tetanus in Deutschland liefert die Krankenhausentlassungsdiagnose- und Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes (www.gbe-bund.de). Die routinemäßige Impfung gegen Tetanus im Säuglingsalter ist in den STIKO-Impfempfehlungen seit 1976 aufgeführt. Im Zeitraum von 2000–2017 sind in der Statistik der Krankenhausentlassungsdiagnosen des Statistischen Bundesamtes 283 Tetanus-Fälle (IC D-10: A33 [Tetanus neonatorum], A34 [Tetanus während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes] und A35 [Sonstiger Tetanus]) aufgeführt. Davon ist mit 61 % der überwiegende Teil bei Personen im Alter ≥ 65 Jahren ($n=174$) aufgetreten, 17 % bei 45–64-Jährigen ($n=48$), 15 % ($n=43$) bei den 15–44-Jährigen und 7 % ($n=18$) bei den <15-Jährigen. Darunter war ein Fall (2015) bei einem <1-jährigen Kind. Über den Impfstatus liegen keine Informationen vor. Im Zeitraum von 1998–2016 sind in der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes 36 Todesfälle an Tetanus aufgeführt. Davon sind 33 (92 %) bei ≥ 65 -Jährigen aufgetreten; kein Fall wurde bei unter 15-Jährigen gemeldet. Seit dem Jahr 2000 wurden 0–2 Todesfälle jährlich gemeldet.

2.2 Diphtherie

Die Diphtherie (Hauptverlaufsformen: respiratorische Diphtherie, Hautdiphtherie) wird klassischerweise durch Diphtherie-Toxin-produzierende Stämme von *Corynebacterium* (*C.*) *diphtheriae* oder seltener *C. ulcerans*, nicht-sporulierende, unbekapselte, grampositive Stäbchenbakterien, verursacht. Die zoonotische Spezies *C. ulcerans* ist dabei vorwiegend mit dem klinischen Bild der Hautdiphtherie assoziiert, kann jedoch auch eine respiratorische Diphtherie verursachen. Das Diphtherie-Toxin ist verantwortlich für die Entstehung des klinischen Bildes der akuten Diphtherie. Die respiratorische Diphtherie manifestiert sich an Pharynx, Tonsillen, Larynx und Nase. Die klassische Tonsillen-/Rachendiphtherie geht mit grau-weißen, blutig tingierten, fest haftenden Pseudomembranen einher, die sich bis zum Kehlkopf ausbreiten können. Die Kehlkopfdiphtherie, die vor allem bei Kindern vorkommt, tritt entweder als Primäraffektion oder als Komplikation einer Rachendiphtherie auf.¹ Kleine Verletzungen oder Insektenstiche dienen als Eintrittspforte der Haut- oder Wunddiphtherie. Es entstehen Ulzerationen mit schmierigen Belägen. Meist handelt es sich um Mischinfektionen mit Streptokokken und/oder Staphylokokken. Hautdiphtherie wird häufig in den Tropen oder Subtropen erworben, kann aber auch von Haustieren übertragen werden.¹

Seit Beginn der 1960er Jahre gibt es eine Diphtherie-Impfempfehlung für Säuglinge in Deutschland. Seit Einführung der IfSG-Meldepflicht im Jahr 2001, die auch Diphtherie umfasst, wurden in Deutschland weder Fälle von Rachen- noch von Hautdiphtherie bei Kindern im ersten Lebensjahr registriert. Fälle von Rachendiphtherie sind in Deutschland insgesamt sehr selten. Seit 2001 wurden zwei Rachendiphtheriefälle (je 1 Fall 2017 und 2018) unter Erwachsenen mit unbekanntem, bzw. unvollständigem Impfstatus registriert. Beide Fälle hatten die Infektion in Deutschland erworben.^{2,3} In den Jahren 2002–2014 wurden jährlich 1–8 Fälle von Hautdiphtherie registriert. In den Jahren 2015–2017 haben diese Fälle auf 9–14 pro Jahr, im Jahr 2018 auf 25 zugenommen³ und im Jahr 2019 wurden 15 Fälle gemeldet (noch nicht publizierte IfSG Melddaten, Robert Koch-Institut (RKI)). Dies ist zum einen auf die im Rahmen der IfSG-Novellierung ausgeweitete Meldepflicht für toxinbildende *C. ulcerans*

zurückzuführen, und zum anderen auf die zunehmende Verwendung des MALDI-TOF-MS-Verfahrens als Nachweismethode. So kommen auch Zufallsbefunde z. B. bei Hautinfektionen (z. T. auch mit mehreren Erregern) zustande, bei denen zunächst kein klinischer Diphtherieverdacht bestand. Da Daten zum Impfstatus (inkl. Anzahl und Zeitpunkt von Impfungen) größtenteils nicht verfügbar sind, ist unklar, ob auch eine mit dem Alter abnehmende Immunität in der Bevölkerung aufgrund versäumter Auffrischimpfungen für Diphtheriefälle ursächlich sein könnte.³

2.3 Poliomyelitis

Polioviren, die Verursacher der Poliomyelitis, sind kleine, unbehüllte RNA-Viren, die dem Genus Enterovirus und der Familie der Picornaviridae zugeordnet werden. Die Übertragung erfolgt vor allem fäkal-oral über den Stuhl infizierter Menschen. Die Mehrzahl der Polioinfektionen verlaufen asymptomatisch. Bei 4–8 % der Infizierten kommt es zu einer selbstlimitierenden Gastroenteritis mit Fieber, Übelkeit, Halsschmerzen, Myalgien und Kopfschmerzen. Infiziert das Poliovirus jedoch Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS), kommt es entweder zu einer nichtparalytischen (2–4 %) Poliomyelitis mit aseptischer Meningitis oder zu einer paralytischen (0,1–1 %) Poliomyelitis mit motorischen Paresen. Die motorische Schwäche tritt üblicherweise asymmetrisch auf und kann Bein- (am häufigsten), Arm-, Bauch-, Thorax- oder Augenmuskeln betreffen. Typischerweise bilden sich die Lähmungen teilweise, aber nicht vollständig zurück. Jahre oder Jahrzehnte nach der Erkrankung kann es zu einer Zunahme der Paresen mit Muskelschwund kommen, dem sog. Postpolio-Syndrom.

Seit Anfang der 1960er Jahre wurden in beiden Teilen Deutschlands orale Polio-Lebendimpfstoffe eingesetzt. Seit 1998 empfiehlt die STIKO die Impfung mit einer inaktivierten Polio-Vakzine für alle Säuglinge.¹

Seit dem Jahr 2000 wurde in Deutschland kein klinischer Fall einer Poliomyelitis mehr beobachtet. Zuletzt trat im Jahr 2000 bei einer erwachsenen Frau mit Antikörpermangelsyndrom, die 1998 mit oralem Polio-Lebendimpfstoff geimpft worden war, eine Poliomyelitis auf, die mit dem Impfvirus in Zu-

sammenhang gebracht wurde. Die letzte in Deutschland erworbene Poliomyelitis durch ein Wildvirus wurde 1990 erfasst. Importierte Fälle (aus Ägypten und Indien) wurden zuletzt 1992 registriert.³

2.4 Hepatitis B

Hepatitis B ist eine weltweit beim Menschen vorkommende, durch Hepatitis-B-Viren ausgelöste Leberentzündung, die vorwiegend sexuell und durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten übertragen wird. Bei Infektion im Erwachsenenalter heilt sie meistens aus, kann aber in ca. 5–10 % der Fälle chronisch verlaufen und in eine Leberzirrhose oder ein Leberzellkarzinom übergehen. Bei Erkrankungen im Säuglings- und Kleinkindalter ist das Risiko für einen chronischen Verlauf mit bis zu 90 % deutlich höher. Seit 1995 empfiehlt die STIKO die routinemäßige Hepatitis-B-Impfung für Säuglinge.

Bis 2014 waren nur klinisch-laborbestätigte Hepatitis-B-Fälle nach dem IfSG meldepflichtig. Da jedoch bei einer akuten Hepatitis-B-Infektion häufig keine klinischen Symptome vorliegen, wurde die Meldepflicht 2015 erweitert; seitdem erfüllen auch Fälle die Referenzdefinition, wenn das klinische Bild nicht erfüllt oder unbekannt ist. Diese Umstellung bedingt hauptsächlich den seitdem beobachteten Anstieg der Meldezahlen (s. Abb. 1).

Bei den <5-Jährigen wurden zwischen 2010 und 2019 jährlich zwischen 0 und 4 klinisch-labor diagnostische Hepatitis-B-Fälle gemeldet. Nach 2014 ist die Zahl aufgrund der Erweiterung der Meldepflicht auf jährlich bis zu 20 Fälle angestiegen. Die Zunahme in den Jahren 2015–2017 könnte zudem durch ein vermehrtes Testen von Asylsuchenden erklärt werden. Von den 65 Fällen betrafen 35 (54 %) Säuglinge. Zwei Drittel (69 %) der Fälle von Säuglingen wurden bei 0–3 Monate alten Säuglingen berichtet. Dies lässt vermuten, dass es sich hierbei am ehesten um perinatal übertragene Infektionen handelt. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel zeigt sich bei Säuglingen im 7.–9. Lebensmonat (s. Abb. 2). Dieser geht wahrscheinlich auf die serologische Testung nach der 3. Impfstoffdosis von unmittelbar nach der Geburt immunisierten Säuglingen Hepatitis-B-Surface-(HBs-)Antigen positiver Mütter zurück und weist

auf perinatal erworbene Infektionen hin, die durch die Impfung nicht verhindert werden konnten.

Von den 35 übermittelten Hepatitis-B-Erkrankungen bei Säuglingen aus dem Zeitraum 2010–2019 (s. Abb. 2) waren 10 geimpft, 16 ungeimpft und bei 9 Fällen fehlten die Angaben zum Impfstatus. Unter den geimpften Säuglingen waren 5 Kinder 1-mal geimpft, 3 Kinder 2-mal, ein Kind 6-mal und für 1 Kind fehlten die Angaben zum Impfstatus. Todesfälle an Hepatitis B wurden bei Säuglingen nicht berichtet.

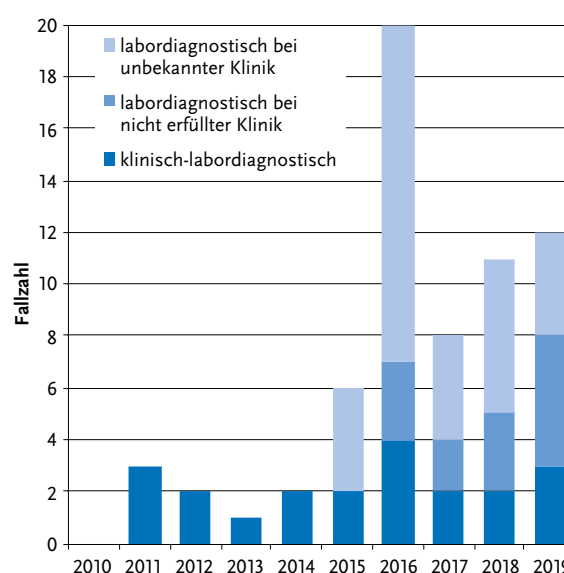


Abb. 1 | Anzahl der jährlichen Hepatitis-B-Fälle bei <5-Jährigen in Deutschland, 2010–2019

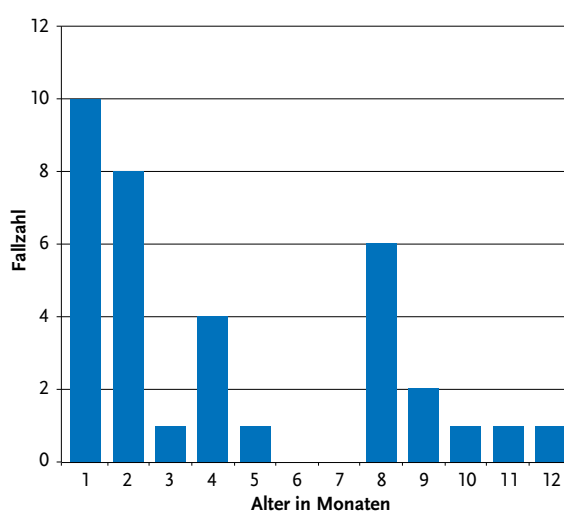


Abb. 2 | Anzahl der Hepatitis-B-Fälle bei Säuglingen nach Alter in Monaten bei Erkrankung, Deutschland, 2010–2019

2.5 *Haemophilus influenzae* Typ b

Bakterien (v. a. bekapselte) der Spezies *Haemophilus influenzae* verursachen invasive Erkrankungen wie Meningitis, Epiglottitis, Sepsis, Phlegmonen, Arthritis und Osteomyelitis. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion oder durch direkten Kontakt. *H. influenzae* können als bekapselte (Kapseltypen a–f) oder unbekapselte Typen auftreten. Die Impfung richtet sich gegen den Kapseltyp b und wurde 1990 von der STIKO für Säuglinge und Kleinkinder empfohlen. Vor Einführung der Impfung erkrankte in Deutschland etwa jedes 500. Kind in den ersten 5 Lebensjahren an einer invasiven *H.-influenzae*-Typ-b-(Hib-)Infektion,⁴ danach gingen die Fallzahlen rapide zurück. Mit Inkrafttreten des IfSG wurde das klinische Bild einer invasiven Infektion meldepflichtig, die durch den Nachweis von *H. influenzae*, unabhängig von dem verursachenden Kapseltyp, im Blut oder Liquor diagnostiziert werden. 2016 wurde die Meldepflicht auf die labor diagnostisch nachgewiesenen Infektionen unabhängig vom klinischen Bild ausgeweitet.

Invasive *H.-influenzae*-Infektionen gehören heute zu den seltenen meldepflichtigen Ereignissen. Im Zeitraum von 2010–2019 wurden insgesamt 5.477 invasive *H.-influenzae*-Erkrankungen an das RKI übermittelt. Der überwiegende Teil betraf Erwachsene im Alter >65 Jahren (3.681 Fälle; 67%). Es traten 312 (6%) Erkrankungen bei Kindern im Alter <5 Jahren auf. Von den Erkrankungen bei <5-jährigen Kindern entfielen 125 Fälle (40%) auf Säuglinge im Alter <12 Monaten (s. Abb. 3). Für die Eingrenzung der Erkrankungen auf mögliche impfpräventable Fälle sind die Typisierungsergebnisse unerlässlich. Die Zahl der Erkrankungen ohne Typisierungsergebnis ist in dem betrachteten Zeitraum von 59% auf 32% kontinuierlich zurückgegangen. Bei den Säuglingen können 17 Fälle (14%) dem Typ b zugeordnet werden (Hib), für 26 Fälle (21%) fehlen allerdings die Angaben zum Serotyp (s. Abb. 4). Fast zwei Drittel (59%) der Hib-Fälle betraf Säuglinge im Alter <6 Monaten. Es traten im Beobachtungszeitraum 5 Hib-Erkrankungen bei geimpften Säuglingen auf. Betroffen waren zwei 4 Monate alte, 1-mal geimpfte Kinder, ein 5 Monate altes Kind ohne Angabe zu den verabreichten Impfstoffdosen, ein 3-mal geimpftes 9 Monate altes Kind und ein 11 Monate altes Kind ohne Angaben zu den verabreichten

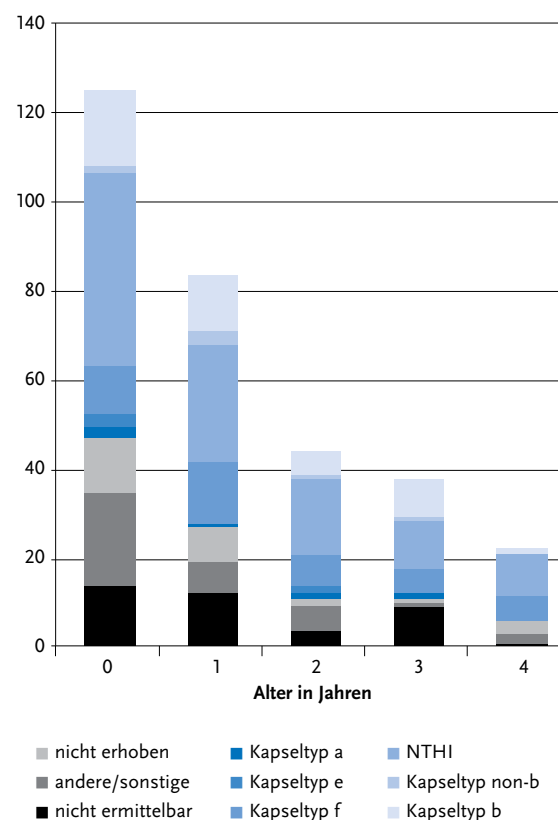


Abb. 3 | Anzahl der *Haemophilus-influenzae*-Infektionen nach Alter in Jahren für die <5-jährigen in Deutschland inklusive der Typisierungsergebnisse (NTHI = Nicht typisierbare *Haemophilus influenzae*), 2010–2019

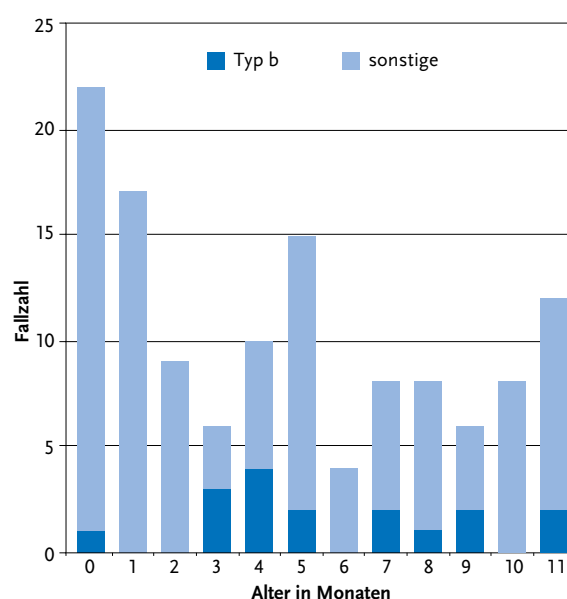


Abb. 4 | Anzahl der *Haemophilus-influenzae*-Infektionen bei Säuglingen nach Alter in Monaten in Deutschland für *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Infektionen und sonstige Typen, 2010–2019

Impfstoffdosen. Von den übrigen 12 Säuglingen waren 11 ungeimpft und bei einem Fall fehlten Angaben. Im Zeitraum von 2010–2019 sind 4 Säuglinge an einer *H.-influenzae*-Infektion verstorben; keine Erkrankung war durch den Typ b verursacht.

2.6 Pertussis

Keuchhusten wird durch *Bordetella pertussis* verursacht, ein gramnegatives, bekapseltes, aerobes Stäbchenbakterium, das eine Vielzahl von Toxinen und Virulenzfaktoren bildet. Bordetellen bedingen eine lokale Zerstörung der Atemwegsmukosa. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Husten, Niesen, Sprechen). Pertussis ist hoch kontagiös. Die Erkrankung kann mehrere Wochen bis Monate andauern. Die typische Erstinfektion bei Ungeimpften verläuft in drei Stadien: Das Stadium catarrhale mit erkältungsähnlichen Symptomen, das Stadium convulsivum mit den klassischen Symptomen der anfallsweise auftretenden Hustenstöße (Stakkatohusten), gefolgt von inspiratorischem Ziehen oder Erbrechen, und das Stadium decrementi, während dessen es zum allmählichen Abklingen der Hustenanfälle kommt. Bei Säuglingen verläuft die Krankheit oftmals untypisch: Im Stadium convulsivum können statt der Hustenanfälle Luftschnappen, Würgen, hervortretende Augen, Bradykardie, Apnoen, Zyanose oder Erbrechen im Vordergrund stehen.⁵ Säuglinge haben das höchste Risiko für schwerwiegende Komplikationen mit einem hohen Anteil an Hospitalisierungen. Die häufigste Komplikation einer Pertussis (10 % aller erkrankten Säuglinge) ist die Pneumonie durch eine bakterielle Superinfektion. Als seltene neurologische Komplikationen vor allem bei Säuglingen können zerebrale Krampfanfälle und Enzephalopathien auftreten.⁶ Die Todesursache bei Säuglingen ist häufig eine Hyperleukozytose mit Lymphozytose (bis zu 100.000 Zellen/mm³), durch die es zu einer schweren Hypoxämie und pulmonalen Hypertension, gefolgt von akutem Organversagen kommt.¹¹

Seit 1991 empfiehlt die STIKO eine Grundimmunisierung gegen Pertussis wieder als Standardimpfung für Säuglinge, nachdem sie 1974 wegen Sicherheitsbedenken der damaligen Ganzkeim-Pertussis-Impfstoffe ausgesetzt worden war. Zunächst wurde diese wieder mit einem Ganzkeim-Pertussis-Impfstoff durchgeführt. Ab 1994 wurden

azelluläre Pertussis-Impfstoffe in Deutschland zugelassen. Daraufhin wurden beide Impfstofftypen parallel verwendet, bis im Jahr 2000 vollständig zum alleinigen Gebrauch von azellulären Impfstoffen gewechselt wurde (STIKO Archiv, Tabelle).

Seit 2013 besteht in Deutschland eine bundesweite Meldepflicht für Keuchhusten (Pertussis) nach § 6 (Verdacht, Erkrankung und Tod) und § 7 IfSG (labordiagnostischer Nachweis von *B. pertussis* sowie *B. parapertussis*). Mit einer jährlichen Inzidenz zwischen 11 und 20 Erkrankten pro 100.000 Einwohner gehört Pertussis zu den zehn häufigsten Infektionskrankheiten, für die derzeit Surveillancedaten im Rahmen des IfSG erhoben werden. Pertussis ist eine Erkrankung, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftritt. Insbesondere Säuglinge erkranken sehr häufig an Pertussis und zwar vornehmlich in den ersten 6 Lebensmonaten (s. Abb. 5). Die durchschnittliche jährliche Inzidenz im Zeitraum 2014–2018 liegt in Deutschland bei 50 Pertussis-Fällen pro 100.000 Säuglinge (Lebensalter <1 Jahr).¹¹ Eine Capture-Recapture-Studie bei Säuglingen zu Pertussis-Hospitalisierungen in Deutschland hat zudem eine hohe Untererfassung der Surveillancedaten für Pertussis von 39 % für den Zeitraum 1.7.2013–30.6.2015 geschätzt.¹²

Gemittelt über 6 Jahre (2014–2019) traten bei Säuglingen 444 Erkrankungen pro Jahr auf. 72,5 % dieser erkrankten Säuglinge waren ungeimpft und 44 % der Geimpften mit Angabe der Anzahl der Dosen hatten nur eine Impfung erhalten. Bei Säuglingen im Alter von <3 Monaten, die aufgrund ihres Alters noch ungeimpft waren oder laut STIKO Empfehlung lediglich eine Dosis erhalten haben, also noch keinen ausreichenden Impfschutz haben konnten, traten 30–186 Erkrankungen pro Jahr auf (im Mittel 109/Jahr). Im Alter zwischen 3 und 11 Monaten, also nach der empfohlenen 2. bzw. 3. Dosis der Grundimmunisierung und vor dem ersten Booster traten pro Jahr 131–388 (im Mittel 239) Erkrankungen auf. Tatsächlich hatten von den Säuglingen, die im Alter zwischen 3 und 11 Monaten an Pertussis erkrankt waren, 58 % keine und 23 % der Geimpften mit Angabe der Anzahl der Dosen nur eine Impfung erhalten. Unter den 89 erkrankten Säuglingen im Alter von mindestens 11 Monaten mit Angaben zu Impfungen waren 66 % ungeimpft (IfSG-Meldedaten, RKI).

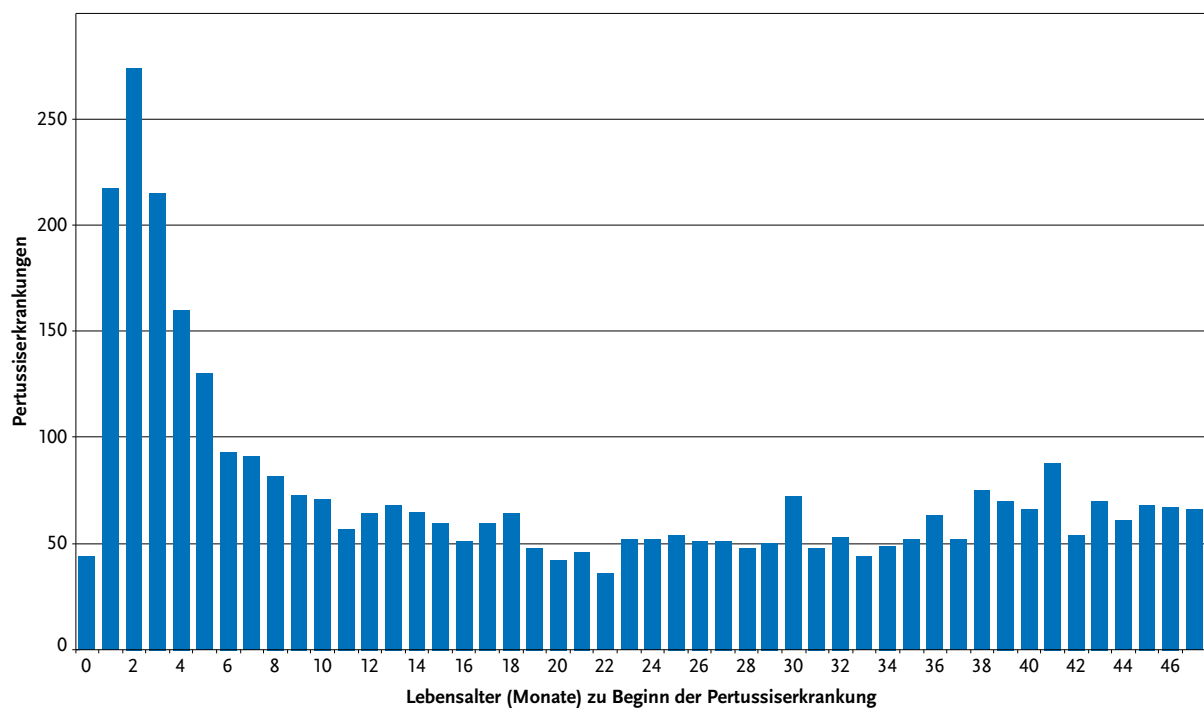


Abb. 5 | Verteilung der Pertussis in den ersten 48 Lebensmonaten. Abgebildet sind Fallzahlen nach IfSG für Erkrankte im Alter < 4 Jahren im Meldezeitraum 2014–2018, für die Erkrankungsbeginn und Geburtsdatum übermittelt wurden (n=3.587). (IfSG Meldedaten, RKI)

Im Säuglingsalter, besonders in den ersten 6 Lebensmonaten, muss ein hoher Anteil erkrankter Säuglinge aufgrund der Schwere der Erkrankung hospitalisiert werden (s. Abb. 6). Pertussis-bedingte Todesfälle im Kindesalter betreffen fast ausschließ-

lich Säuglinge im Alter von < 4 Monaten. Seit Beginn der Meldepflicht in Deutschland im Jahr 2013 wurden 2 ungeimpfte Säuglinge im Alter von 2 und 4 Monaten als an Pertussis verstorben gemeldet (IfSG-Meldedaten, RKI).

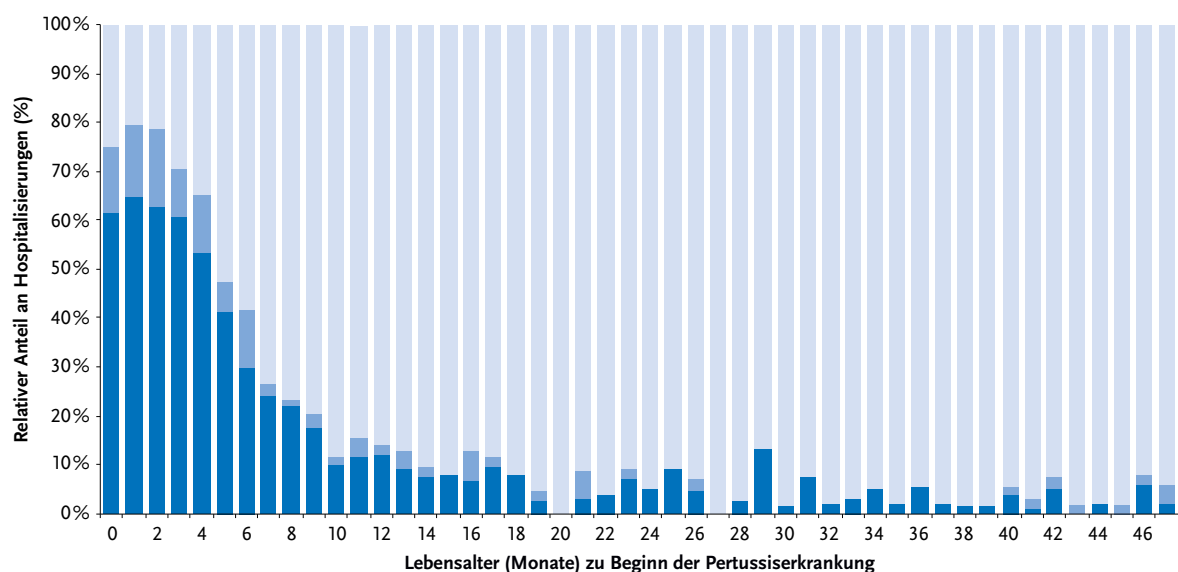


Abb. 6 | Anteil der Hospitalisierung bei Pertussis-Erkrankten nach Lebensmonat für die ersten 48 Lebensmonate. Angaben zu Erkrankungsbeginn, Geburtsdatum und Krankenhausbehandlung wurden bei n=3.138 Fällen im Alter < 4 Jahre im Meldezeitraum 2014–2018 übermittelt (dunkelblau: Hospitalisierung wegen einer Pertussis; mittleres blau: Hospitalisierungsgrund unbekannt oder Angabe eines anderen Hospitalisierungsgrundes bei gleichzeitig bestehender Pertussis; hellblau: nicht hospitalisiert). (IfSG-Meldedaten, RKI)

3 Impfstoffzusammensetzung und zugelassene Impfschemata für die DTaP-IPV-Hib-HepB-Impfungen im Säuglingsalter

In Tabelle 1 sind die für die Grundimmunisierung von Säuglingen in Deutschland zugelassenen 6-fach- und 5-fach-Impfstoffe, ihre Impfstoffzusammensetzung und die empfohlenen Impfschemata aufgelistet.

4 Methodik des systematischen Reviews zur Effektivität der Pertussis-Impfung mit 2 Impfstoffdosen im Vergleich zu 3 Impfstoffdosen im Alter von 6–11¹² Monaten

Es wurde ein systematisches Review mit der Frage durchgeführt, ob eine Impfung nach dem 3+1-Schema einen signifikant besseren Schutz vor Pertussis im Alter von 6–11¹² Monaten vermittelt, als eine Impfung nach dem 2+1-Schema (Differenz VE von 3+1 und 2+1). Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde mit Hilfe der GRADE-Methodik bewertet (GRADE-Tabelle im [Anhang](#)).

Die Studien, die in den Review eingeschlossen wurden, sollten folgende Kriterien erfüllen:

- ▶ Studiendesign: Beobachtungsstudien oder RCTs
- ▶ Bericht von Vakzineeffektivitäten (VE) gegen Pertussis für das 2+1- UND das 3+1-Schema (paarweise gleiche Falldefinition und gleiche Adjustierung oder fehlende Adjustierung)
- ▶ Betrachtung der Altersgruppe 6–11¹² Monate
- ▶ Ausschließliche oder überwiegende Verwendung azellulärer Pertussis-Impfstoffe in den Studien
- ▶ Bericht zu mindestens einem der folgenden klinischen Endpunkte: Pertussis jeglicher Schwere, Pertussis-bedingte Hospitalisierung, Pertussis-bedingter Tod.

Die „PICO-Kriterien“ (Population, Intervention, Comparator und Outcomes) sind in Tabelle 1 im [Anhang](#) zusammengefasst.

Für die Identifizierung von Studien zur Effektivität gegen Pertussis (Erkrankung, Hospitalisierung und Tod) der beiden Impfschemata wurde eine systematische Literaturrecherche in EMBASE und Medline durchgeführt. Die komplette Suchstrategie, das Fließschema ([Abb. 1 im Anhang](#)) sowie die Ein- und Ausschlusskriterien ([Tab. 2 im Anhang](#)) sind im [Anhang](#) dargestellt (letztes Suchdatum: 1. August 2019). Zusätzlich wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsstatus und der Publikationssprache getroffen.

Das Screening der Titel, Abstracts und Volltexte auf relevante Publikationen wurde von zwei Wissenschaftlerinnen (SVB, JK) unabhängig voneinander durchgeführt. Alle Volltexte von Publikationen, die von mindestens einer der beiden Wissenschaftlerinnen für wichtig erachtet wurden, wurden auf ihre Relevanz geprüft und dann ein Konsensus bezüglich des Einschlusses erreicht. Aus den die Einschlusskriterien erfüllenden Originalstudien wurden die relevanten Studiencharakteristika mittels standardisierter Extraktionsbögen durch zwei voneinander unabhängige Untersucherinnen (SVB, JK) erfasst. Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (*Risk of Bias*, RoB) in Beobachtungsstudien (sowohl Kohorten- als auch Fall-Kontroll-Studien) wurde das Robins-I-Tool verwendet.¹³ Das RoB wurde unabhängig voneinander von zwei Wissenschaftlerinnen (SVB, JK) bewertet und im Anschluss diskutiert.

Die Studienergebnisse wurden nicht durch Meta-Analysen zusammengefasst, da sich die Studiendesigns der potenziell zu poolenden Studien unterschieden und nicht einheitlich über adjustierte oder unadjustierte Schätzer berichtet wurde.

Um die Zahl der zu erwartenden zusätzlichen Fälle zu berechnen, wenn statt der Impfung nach dem 3+1-Impfschema das 2+1-Schema benutzt wird, wurde die Differenz zwischen den Punktschätzern für die VE zur Verhinderung einer Pertussis-bedingten Hospitalisierung sowie einer Pertussis-Erkrankung jeglicher Schwere nach 2 und 3 Impfstoffdosen für jede Studie gebildet und mit der durchschnittlichen Anzahl der in den Jahren 2014–2019 gemeldeten, 2- oder 3-mal geimpften Fälle im Alter von 5–11 Mo-

		Impfalter und -schemata laut Fachinformation*	
Impfstoffname (Hersteller)	Impfstoffzusammensetzung	3+1-Impfstoffdosen	2+1-Impfstoffdosen
6-fach-Impfstoffe (DTaP-IPV-Hib-HepB)			
Infanrix hexa (GSK)	Diphtherie 30 I.E.; Tetanus 40 I.E.; Pertussis: 3 Antigene 25/25/8 µg; Polio 3 Typen 40/8/32 Ag-Einheiten; Hepatitis B 10 µg; Hib 10 µg	Ab dem Alter von 2 Monaten: GI mit 3 Dosen im Abstand von mind. 4 Wochen; Auffrischimpfung jeweils frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI; vorzugsweise zwischen dem vollendeten 11. und 13. Lebensmonat	Ab dem Alter von 2 Monaten: GI mit 2 Dosen im Abstand von mind. 4 Wochen; Auffrischimpfung jeweils frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI; vorzugsweise zwischen dem vollendeten 11. und 13. Lebensmonat
Hexyon (Sanofi Pasteur)	Diphtherie 20 I.E.; Tetanus 40 I.E.; Pertussis: 2 Antigene 25/25 µg; Polio 3 Typen 40/8/32 Ag-Einheiten; Hepatitis B 10 µg; Hib 12 µg	Ab dem Alter von 6 Wochen: GI mit 3 Dosen im Abstand von mind. 4 Wochen; Auffrischimpfung frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI	Ab dem Alter von 6 Wochen: GI mit 2 Dosen im Abstand von mind. 8 Wochen; Auffrischimpfung jeweils frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI
Vaxelis (MSD)	Diphtherie 20 I.E.; Tetanus 40 I.E.; Pertussis: 5 Antigene 20/20/3/5/5 µg; Polio 3 Typen 40/8/32 Ag-Einheiten; Hepatitis B 10 µg; Hib 3 µg	Ab dem Alter von 6 Wochen: GI mit 3 Dosen im Abstand von mind. 1 Monat; Auffrischimpfung frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI	Ab dem Alter von 6 Wochen: GI mit 2 Dosen im Abstand von mind. 1 Monat; Auffrischimpfung jeweils frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI
5-fach-Impfstoffe (DTaP-IPV-Hib)			
Infanrix-IPV + Hib (GSK)	Diphtherie 30 I.E.; Tetanus 40 I.E.; Pertussis: 3 Antigene 25/25/8 µg; Polio 3 Typen 40/8/32 Ag-Einheiten; Hib 10 µg	Ab dem Alter von 2 Monaten: GI mit 3 Dosen im Abstand von mind. 4 Wochen; Auffrischimpfung frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI; vorzugsweise zwischen dem vollendeten 11. und 13. Lebensmonat	Ab dem Alter von 2 Monaten: GI mit 2 Dosen im Abstand von mind. 4 Wochen; Auffrischimpfung frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis zur GI; vorzugsweise zwischen dem vollendeten 11. und 13. Lebensmonat
Pentavac (Sanofi Pasteur)	Diphtherie 20 I.E.; Tetanus 40 I.E.; Pertussis: 2 Antigene 25/25 µg; Polio 3 Typen 40/8/32 Ag-Einheiten; Hib 12 µg	Ab dem Alter von 2 Monaten: GI mit 3 Dosen im Abstand von jeweils 4–8 Wochen; Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr, 6–12 Monate nach der dritten Impfstoffgabe.	Nicht zugelassen

GI: Grundimmunisierung; I.E.: internationale Einheiten

Tab. 1 | In Deutschland zugelassene 6-fach- und 5-fach-Impfstoffe für die Grundimmunisierung im Säuglingsalter – Zusammensetzung, Impfalter und Impfschemata laut Fachinformation

naten multipliziert. Diese Anzahl gemeldeter Fälle war zuvor mit einem Faktor von 1,39 multipliziert worden, um für die Untererfassung zu korrigieren. Dieser Korrekturfaktor war in einer *capture-recapture*-Studie im Zeitraum vom 1.7.2013–30.6.2015¹⁴ ermittelt worden.

5 Ergebnisse des systematischen Reviews zur Effektivität der Pertussis-Impfung mit 2 Impfstoffdosen im Vergleich zu 3 Impfstoffdosen im Alter von 6–11¹² Monaten

Nach dem Screening von Titeln und Abstracts von 1.918 Studien wurden 39 Volltextartikel evaluiert (siehe Fließschema (Abb. 2) im Anhang). Drei Studien, zwei Fall-Kontroll-Studien^{15,16} und eine Kohortenstudie¹⁷, erfüllten die Einschlusskriterien. Die Studien wurden in Australien¹⁵, Deutschland¹⁷ und Israel¹⁶ durchgeführt (Tab. 2). In diesen 3 Studien

waren insgesamt 11.486 Säuglinge eingeschlossen, davon hatten 661 Pertussis-Fälle und 10.825 Kontrollen bzw. Nicht-Fälle eine Impfung zum Schutz gegen Pertussis erhalten.

Das Verzerrungsrisiko wurde in allen drei Studien aufgrund von unzureichender^{16,17} oder fehlender¹⁵ Adjustierung und dem daraus resultierenden Risiko für *Confounding* als *serious* eingestuft. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass *Confounder* gleichzeitig die Inanspruchnahme der Impfung und das *Outcome* (z. B. Pertussis) beeinflussen. Vorstellbar wäre dies für den sozio-ökonomischen Status, die Anzahl der Kinder in der Familie, Zigarettenrauchen im Haushalt, etc. So könnte bspw. Zigarettenrauchen im Haushalt auf geringes Gesundheitsbewusstsein hinweisen, welches wiederum mit einer verminderten Inanspruchnahme von Impfungen (und damit einer geringen Wahrscheinlichkeit für das Kind, geimpft zu werden) einher-

Studie	Definition der Endpunkte	Studiendesign	Anzahl Studienteilnehmer	Alter (Monate)	Verwendete Impfstoffe
Quinn et al., 2014; Australien, 2005–2009 ¹⁵	laborbestätigt: ▶ Pertussis ▶ Hospitalisierung	Fall-Kontroll-Studie: Meldefälle, Alters-gematchte Kontrollen aus Impfregister; keine Adjustierung	Fälle: 528, Kontrollen: 10.479	6–11	azellulärer Kombinationsimpfstoff (DTaP)
Zamir et al., 2015; Israel, 1998–2011 ¹⁶	klinische oder laborbestätigte Pertussis	Fall-Kontroll-Studie: Meldefälle, Alters- und Wohnort-gematchte Kontrollen aus Geburtenregister; keine Angabe zur Adjustierung	Fälle: 70, Kontrollen: 210	6–12 [#]	In den ersten 4 Jahren* Ganzkeimimpfstoff; in den folgenden 8 Jahren* azellulärer Kombinationsimpfstoff (DTaP-IPV-Hib)
Juretzko et al., 2002; Deutschland, 1996–1998 ¹⁷	Hospitalisierung aufgrund von klinischer od. laborbestätigter Pertussis	Kohortenstudie: Fälle über ESPED-, Kontrollen über Telefonsurvey; Screening-Methode; Altersadjustierung	Fälle: 63, Bevölkerungs-bezogene Stichprobe: 136	6–11	90% azellulärer Impfstoff (nicht weiter spezifiziert)

* Keine getrennte Darstellung der VE für beide Impfstoff-Perioden, aber laut Autoren wurde dies untersucht und kein signifikanter Unterschied gesehen.

[#] Einschluss bei geringer Studienanzahl trotz Altersspanne bis 12 Monate

DTaP: Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-Impfstoff

DTaP-IPV-Hib: Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-inaktivierte Poliovakzine-Haemophilus influenzae-Impfstoff

ESPED: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen

Tab. 2 | Überblick zu den in den systematischen Review eingeschlossenen Studien zur Effektivität des 2+1- und des 3+1-Impfschemas zum Schutz vor Pertussis

geht. Gleichzeitig könnte ein damit einhergehender schlechterer Allgemeinzustand des Kindes dessen Suszeptibilität für Pertussis (und damit seine Wahrscheinlichkeit, an Pertussis zu erkranken) erhöhen. Die VE würde damit überschätzt werden. Die Differenz der VE der beiden Impfschemata dürfte allerdings nicht beeinflusst werden, da diese sich parallel verschieben sollten. Es ist daher anzunehmen, dass das oben beschriebene *Confounding* sich weniger auf die Differenz der VE auswirken, als auf die einzelnen VE.

Weiterhin waren in den Studien von Zamir et al.¹⁶ und Juretzko et al.¹⁷ nicht alle Fälle laborbestätigt, woraus eine ungenaue Bestimmung der Endpunkte „Pertussis“, bzw. „Hospitalisierung aufgrund von Pertussis“ resultierte. Diese inakurate Endpunktdefinition galt jedoch sowohl für geimpfte als auch für ungeimpfte Fälle. Da diese Mängel beide Gruppen gleichermaßen betrafen, wurde das resultierende Biasrisiko als „moderat“ bewertet. In den betroffenen Studien könnte es dadurch zu einer Unterschätzung der VE gekommen sein.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für die Endpunkte Verhinderung von Pertussis und Pertussis-bedingter Hospitalisierung als niedrig eingestuft (siehe GRADE-Evidenzprofil im Anhang).

Verhinderung einer Pertussis im Alter von 6–11 bzw. 6–12 Monaten

Über die Effektivität der Pertussis-Impfung zur Verhinderung von Pertussis im Alter von 6–11 bzw. 6–12 Monaten berichteten die beiden eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien^{15,16} (s. Tab. 2). Während in der Studie von Quinn et al.¹⁵ alle Fälle laborbestätigt waren, traf dies nur für 78 % der Fälle in der Studie von Zamir et al.¹⁶ zu. Die VE nach 2 Impfstoffdosen lag bei 81 % (95 % KI 74–86)¹⁵ und 89 % (95 % KI 70–96)¹⁶, die Effektivität nach 3 Impfstoffdosen bei 84 % (95 % KI 79–87)¹⁵, bzw. 99 % (95 % KI 86–100)¹⁶, wobei in beiden Studien die 95 %-Konfidenzintervalle zwischen der VE für 2 und für 3 Impfstoffdosen überlappten.

Verhinderung einer Pertussis-bedingten Hospitalisierung im Alter von 6–11 Monaten

Über die VE der Pertussis-Impfung zur Verhinderung von Pertussis-bedingten Hospitalisierungen im Alter von 6–11 Monaten berichteten zwei Studien^{15,17} (s. Tab. 3). Während in der Studie von Quinn et al.¹⁵ alle Fälle laborbestätigt waren, war der Anteil an Fällen, die nur eine klinische Diagnose hatten, in der Studie von Juretzko et al.¹⁷ unklar. Die adjustierten Punktschätzer für die VE nach 2 Impfstoffdosen lagen bei 92 % (95 % KI 85–96)¹⁷ und 81 % (95 % KI 63–91)¹⁵, für 3 Impfstoffdosen bei 100 % (95 % KI 99–100)¹⁷ bzw. 85 % (95 % KI 75–91)¹⁵. Die 95 %-Konfidenzintervalle für die Punktschätzer für 2 und für

Studie	Pertussis-Fälle					Nicht-Fälle/Kontrollen					VE in % (95 % KI)			
	2 Dosen		3 Dosen			2 Dosen		3 Dosen			2 Dosen		3 Dosen	
	N	n	%	n	%	N	n	%	n	%	roh	adj.	roh	adj.
Verhinderung einer Pertussis (alle Fälle)														
Quinn ¹⁵	528	70	13	295	55,9	10.479	1.698	16,2	7.991	76	81 (74–86)		84 (79–87)	
Zamir ¹⁶	70	16	23	20	28,6	210	53	25,2	136	65		89 (70–96)		99 (86–100)
Verhinderung einer Pertussis-bedingten Hospitalisierung														
Juretzko ¹⁷	63 [#]	8	12,7	1	1,6	136	25	18,4	97	71		92 (85–96)		100 (99–100)
Quinn ¹⁵	117	16	13,7	59	50,4	2.337	416	17,8	1734	74,2	81 (63–91)		85 (75–91)	

** selbst berechnet mittels Screening-Methode (Kontrollen sind Befragte einer Bevölkerungsstudie); # Fälle mit unklarem Impfstatus wurden nicht berücksichtigt.

Tab. 3 | Ergebnisse zur Vakzineeffektivität (VE) gegen Pertussis nach zwei bzw. drei Impfstoffdosen eines azellulären Pertussis-haltigen Kombinationsimpfstoffs im Alter von 6–11 (12 Monaten)

3 Impfstoffdosen in der Studie von Quinn et al. (15) überlappten vollständig.

Berechnung erwarteter, zusätzlicher Fälle im Alter von 6–11 bzw. 6–12 Monaten bei einem Impfschemawechsel von 3 auf 2 Impfstoffdosen zur Grundimmunisierung

In den Jahren 2014–2019 wurden in Deutschland durchschnittlich pro Jahr 115 Pertussis-Fälle bei 6–12 Monate alten Säuglingen gemeldet, von denen 28,5 % 2-mal oder 3-mal geimpft waren; also bei Annahme eines 2+1- bzw. 3+1-Impfschemas altersgerecht geimpft waren. Unter Berücksichtigung der Untererfassung (s. o.) und Anwendung des Korrekturfaktors von 1,39 ergibt sich eine tatsächliche Zahl von 160 Pertussis-Fällen/Jahr. Unter diesen sind daher maximal 45,6 Fälle (28,5 % von 160 Fällen) altersgerecht 2-mal oder 3-mal geimpft. Die Differenz zwischen den Punktschätzern für die VE zur Verhinderung von Pertussis nach 2 und 3 Impfstoffdosen lag in der Studie von Zamir et al.¹⁶ bei 10 %. Im Vergleich zu einem 3+1-Dosen-Schema muss demnach maximal mit **4,6 zusätzlichen Pertussis-Fällen** ($45,6 \times 0,1$) pro Jahr gerechnet werden, wenn nach einem 2+1-Dosen-Schema geimpft wird.

Die tatsächlich geschätzte Zahl der 2-mal oder 3-mal geimpften hospitalisierten Pertussis-Fälle im Alter von 6–12 Monaten betrug nach Anwendung des Korrekturfaktors im Durchschnitt 11,4 Hospitalisierungen pro Jahr. Die Differenzen zwischen den Punktschätzern für die VE zur Verhinderung von Pertussis-bedingten Hospitalisierungen nach 2 und

3 Impfstoffdosen lagen in der Studie von Quinn et al.¹⁵ bei 4 % und in der Studie von Juretzko et al.¹⁷ bei 8 %. Im Vergleich zu einem 3+1-Dosen-Schema muss demnach mit maximal **einem zusätzlichen hospitalisierten Pertussis-Fall alle zwei Jahre** ($11,4 \times 0,04$ (Quinn)) bzw. **einem zusätzlichen hospitalisierten Pertussis-Fall pro Jahr** ($11,4 \times 0,08$ (Juretzko)) gerechnet werden, wenn nach dem 2+1-Impfschema geimpft wird.

Die Aussagekraft dieser Berechnungen ist dadurch limitiert, dass nur 3 Studien die Einschlusskriterien erfüllten, alle diese Studien mit einem *serious* RoB auf Grund von *Confounding* bewertet wurden und die 95 %-Konfidenzintervalle für die VE nach 2 und 3 Impfstoffdosen in zwei Studien überlappten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Punktschätzer für die VE der Pertussis-Impfung im Alter von 6–12 Monaten nach 2 Impfstoffdosen im Vergleich zu 3 Impfstoffdosen um 4–10 %-Punkte niedriger lagen. Bei einer Änderung des Impfschemas von 3 auf 2 Impfstoffdosen muss mit etwa 5 zusätzlichen Pertussis-Fällen und einer zusätzlichen Hospitalisierung pro Jahr gerechnet werden.

6 Langzeitpersistenz der Pertussis-Ak- Antwort bei Impfung nach dem 2 + 1-Impfschema im Vergleich zum 3 + 1-Schema

Zur Bestimmung der Seroprotektion nach Pertussis-Impfung existiert kein zuverlässiges serologisches Korrelat. Mittels der Antikörper-Bestimmung gegen

die Impfantigene Pertussis-Toxoid (PT), Filamentöses Hämagglutinin (FHA) und Pertactin (PRN) sind daher nur Aussagen über eine erfolgte Serokonversion und über die Höhe der gemessenen Antikörperkonzentration möglich, die das Ausmaß der Immunantwort einschätzen lassen. Es gibt mehrere Studien, die die Immunogenität gegenüber den Pertussis-Antigenen nach Anwendung eines 3+1-Impfschemas und eines 2+1-Impfschemas zu verschiedenen Zeitpunkten vergleichen.

Carlsson et al. führten in Schweden zwischen November 1994 und April 1996 eine offene randomisierte Phase-II-Studie zur Sicherheit und Immunogenität des 5-fach-Impfstoffs Pentavac (DTaP-IPV-Hib) nach Verabreichung in zwei verschiedenen Impfschemata durch.¹⁸ Der Impfstoff enthielt die Pertussis-Antigene Pertussis-Toxoid (25 µg) und Filamentöses Hämagglutinin (25 µg). 236 Säuglinge wurden entweder nach dem 3+1-Schema im Alter von 2, 4, 6 und 13 Monaten geimpft oder nach dem reduzierten 2+1-Schema im Alter von 3, 5 und 12 Monaten. Beide Gruppen erhielten die letzte Dosis im Abstand von 7 Monaten nach der 2. bzw. 3. Impfung. Antikörperbestimmungen gegen die verschiedenen Impfantigene wurden vor Beginn der Impfserie, nach den ersten 2 bzw. 3 Impfstoffdosen sowie vor und nach der abschließenden Impfung durchgeführt. Die Antikörper gegen PT und FHA wurden im ELISA bestimmt. In einem Subset von 76 Säuglingen wurden neutralisierende Antikörper gegen PT bestimmt. Säuglinge, die nach dem 3+1-Schema geimpft worden waren, hatten höhere geometrische Mitteltitel (GMT) gegen PT und FHA nach den ersten 3 Impfstoffdosen als Säuglinge nach 2 Dosen, die nach dem 2+1-Schema geimpft wurden; dies traf ebenfalls für die Messung vor der abschließenden Impfung zu. Nach den abschließenden Impfungen bestanden jedoch keine GMT-Unterschiede zwischen den beiden Impfschemata. Unabhängig vom verwendeten Impfschema zeigten alle Säuglinge eine Immunantwort nach den ersten 2 oder 3 Impfstoffdosen und einen als schützend einzuschätzenden Titer nach der abschließenden Impfung. In beiden Gruppen betrug der Anteil mit einem mehr als 4-fachen Titeranstieg nach den ersten 2 oder 3 Impfstoffdosen >90 %. Einen 4-fachen Titeranstieg nach der abschließenden Impfung gegen PT und FHA zeigten 92 % und 89 % der Säuglinge, die nach dem

3+1-Schema geimpft worden waren und 80 % bzw. 70 % der Säuglinge, die nach dem 2+1-Schema geimpft worden waren.

Die Autoren schlussfolgern trotz niedrigerer Antikörpertiter im Zeitraum zwischen der 2. und der abschließenden Impfung, die bei dem reduzierten Impfschema bestehen, dass Säuglinge unabhängig vom verwendeten Impfschema effektiv geschützt sind.

In einer Follow-up-Studie wurden die Antikörperkonzentrationen bei 180 (76 %) der vormals 236 eingeschlossenen Säuglinge im Abstand von 4,5 Jahren zu den Voruntersuchungen erneut bestimmt.¹⁹ Ziel der Studie war es, die Persistenz der Antikörper nach Impfung im Säuglingsalter und vor Durchführung der abschließenden Impfung im Einschulalter zu untersuchen. Zum Nachweis von Pertussis-spezifischen Ak wurden die gleichen Nachweisverfahren wie bei der Primärstudie verwendet. Von den 180 eingeschlossenen Probanden waren n=92 nach dem 2+1-Impfschema und 88 nach dem 3+1-Schema geimpft worden. Zwischen den beiden Gruppen gab es hinsichtlich der Ak gegen PT und FHA keine signifikanten Unterschiede. Gegen PT konnten nur bei 44 % der Probanden Ak mittels ELISA nachgewiesen werden, während im Neutralisationstest der Anteil mit nachweisbaren Ak bei 99 % lag. Gegen FHA wurden bei 94 % AK nachgewiesen. Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen die Ergebnisse der Primärstudie und zeigen, dass es keine relevanten Unterschiede bei den Ak-Konzentrationen gibt, unabhängig davon, ob die Kinder nach einem 2+1- oder 3+1-Impfschema geimpft worden waren.

In einer weiteren Studie wurde der Langzeitschutz der 6-fach-Impfung (Infanrix hexa) untersucht, wenn die Impfung nach dem reduzierten Impfschema (3, 5 und 11–12 Monate) verabreicht worden war.²⁰ Es handelte sich um eine Phase-IV-Anschlussstudie, die in Schweden und Norwegen im Jahr 2011 durchgeführt worden war. Von den n=200 in der Primärstudie eingeschlossenen Teilnehmern konnten n=57 für eine Antikörperbestimmung im Alter von 5 Jahren vor der Verabreichung des Vorschulboosters rekrutiert werden. Der häufigste Ausschlussgrund, der eine wiederholte Teilnahme unmöglich machte, war die bereits erfolgte Impfung im Vor-

schulalter. Antikörper gegen PT konnten bei 16 %, gegen FHA bei 93 % und gegen Pertaktin (PRN) bei 30 % der Probanden nachgewiesen werden. Die Autoren stellen fest, dass die gemessene Seropositivität und die Höhe der nachgewiesenen Antikörperkonzentrationen mit den Ergebnissen vergleichbar sind, die in Studien gemessen wurden, die die Immunantwort nach dem 3+1-Schema untersucht haben.^{21,22}

7 Wirkung des azellulären Impfstoffs gegen die nasale Kolonisation mit *Bordetella pertussis*

Ergebnisse aus *Challenge*-Studien am Menschen sind aufgrund ethischer und logistischer Probleme (Gefahr einer schweren Erkrankung, fehlende adäquate Therapieoptionen nach Erkrankung und der hohen Ansteckungsgefahr) nach Einführung der azellulären Pertussis-Vakzine nicht leicht durchzuführen. Durch die Entwicklung eines nicht-humanen Primaten-Modells, das Pertussis in Pavianen untersucht, konnten Studien zur Wirkung des azellulären Pertussis-Impfstoffs gegen die nasale Kolonisation durchgeführt werden.²³ Paviane entwickeln nach Infektion mit *B. pertussis* eine Erkrankung, die dem beim Menschen auftretenden Keuchhusten ähnlich ist. Dieses Tiermodell wurde von Warfel et al. genutzt, um die Wirkung des azellulären Impfstoffs auf die Kolonisation zu untersuchen. Die Analysen zeigten, dass der ap-Impfstoff beim Pavian einen sicheren Schutz vor einer schweren Erkrankung vermittelt. Die ap-Impfstoffe können jedoch die Besiedlung nach direkter Exposition oder natürlicher Übertragung nicht verhindern. Die Unfähigkeit der ap-Impfstoffe, die Kolonisation mit *B. pertussis* zu verhindern und die schnell nachlassende Immunität dieser Impfstoffe erklären die nach wie vor beobachteten hohen Keuchhusten-Inzidenzen.^{23–25}

8 Impfschemata der 6-fach-Impfung in anderen europäischen Ländern

Die derzeit weltweit empfohlenen Impfschemata unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl der Impfstoffdosen, dem Impfbeginn und den Impfzeitpunkten. Nach den Angaben des ECDC (Stand März 2020) verwenden aktuell 13 europäische Länder ein 3+1-Impfschema, 15 ein 2+1-Impfschema und 3 Länder ein anderes Schema (s. Tab. 4).

Land	Impfzeitpunkte nach Alter in Monaten
2+1 – Impfschema	
Dänemark	3, 5, 12 Monate
Finnland	3, 5, 12 Monate
Frankreich	2, 4, 11 Monate
Island	3, 5, 12 Monate
Italien	3, 5, 11 Monate
Lichtenstein	2, 4, 12 Monate
Norwegen	3, 5, 12 Monate
Österreich	2, 4, 11 Monate
Rumänien	2, 4, 11 Monate
Schweden	3, 5, 12 Monate
Schweiz	2, 4, 12 Monate
Slowakei	2, 4, 10 Monate
Slowenien	3, 5, 11 Monate
Spanien	2, 4, 11 Monate
Tschechien	3, 5, 11–13 Monate
3+1 – Impfschema	
Belgien	2, 3, 4, 15 Monate
Bulgarien	2, 3, 4, 16 Monate
Estland	3, 4–5, 6 Monate, 2 Jahre
Griechenland	2, 4, 6, 12 Monate
Kroatien	2, 4, 6, 15–18 Monate
Lettland	2, 4, 6, 12–15 Monate
Litauen	2, 4, 6, 18 Monate
Luxemburg	2, 3, 4, 13 Monate
Malta	2, 3, 4, 18 Monate
Niederlande	2, 3, 4, 11 Monate
Portugal	2, 4, 6, 18 Monate
Ungarn	2, 3, 4, 18 Monate
Zypern	2, 4, 6, 15–18 Monate
3+0 Impfschema	
Irland	2, 4, 6 Monate; 13 Monate: nur Hib Booster
Vereinigtes Königreich und Republik Nordirland	8, 12, 16 Wochen; 12 Monate: nur Hib Booster

Quelle: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>

Tab. 4 | Empfohlene Impfschemata der 6-fach-Impfung in anderen europäischen Ländern

9 Umsetzung der 6-fach-Impfung bei Kindern im Alter von < 24 Monaten in Deutschland

Nach der neuen STIKO-Empfehlung sollen Säuglinge die 6-fach-Impfung nach dem 2+1-Schema erhalten, das Impfungen im Alter von 2, 4 und 11 Monaten vorsieht. Die bisherige 2. Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten entfällt. Die Impfsreihe soll vor dem 1. Geburtstag abgeschlossen sein.

Um einen sicheren Impfschutz zu vermitteln, ist es bei diesem reduzierten Impfschema besonders wichtig, die einzelnen Impfungen zu den empfohlenen Zeitpunkten durchzuführen und das Impfschema rechtzeitig abzuschließen. Für einen Überblick über die zeitliche Umsetzung der bisherigen Impfempfehlung wurden die Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (RKI-Impfsurveillance) analysiert. Da auch aktuell schon ein geringer Teil der Säuglinge die 6-fach-Impfung nach dem reduzierten Schema erhält, wurden die Impfzeitpunkte für beide Impfschemata analysiert.

Eingeschlossen wurden Kinder, die 2014 geboren waren, über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet werden konnten und bei denen die Impfzeitpunkte für alle Impfstoffdosen eines 3+1-Schemas oder eines 2+1-Schemas dokumentiert waren. In den Abbildungen 7 und 8 sind die Impfzeitpunkte für die abschließende 4. Impfstoffdosis eines 3+1-Impfschemas und die abschließende 3. Impfstoffdosis eines 2+1-Impfschemas aufgetragen. Es fällt auf, dass die letzte Impfstoffdosis bei Kindern, die nach dem reduzierten 2+1-Impfschema geimpft werden, etwas früher verabreicht wird. Insgesamt kann man jedoch feststellen, dass unabhängig vom Impfschema nur bei 42 % der Säuglinge die Impfserie bis zum bisher empfohlenen Alter von 14 Mo-

naten abgeschlossen ist. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Kinder ihre Impfungen nicht im empfohlenen Alter bekommen. Die Effektivität der 6-fach-Impfung ist von der Einhaltung der Impftermine abhängig. Um eine bessere Umsetzung zu erreichen, wurde der Impfzeitpunkt für den Abschluss der Impfserie auf einen Lebensmonat festgesetzt und nicht mehr als Intervall angegeben. Die STIKO rät der impfenden Ärzteschaft dringend, die Impfserie im Alter von 11 Monaten abzuschließen. Hierzu kann der Untersuchungstermin der U6 im Alter von 10–12 Monaten genutzt werden.

10 Implementierung des reduzierten 2+1-Impfschemas

Reifgeborene Säuglinge sollen 3 Impfstoffdosen der 6-fach-Impfung (DTaP-IPV-Hib-Hep B) im Alter von 2, 4 und 11 Monaten erhalten. Zwischen den ersten beiden Impfungen soll ein Mindestabstand von 8 Wochen liegen; zwischen der 2. und der 3. Impfstoffdosis ist ein Mindestabstand von 6 Monaten einzuhalten. Der Impfstoff wird intramuskulär vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels injiziert. Die Impfungen der Impfserie können zeitgleich mit den Impfungen gegen Pneumokokken an verschiedenen Körperstellen erfolgen. Während für die 1. Impfung im Alter von 2 Monaten

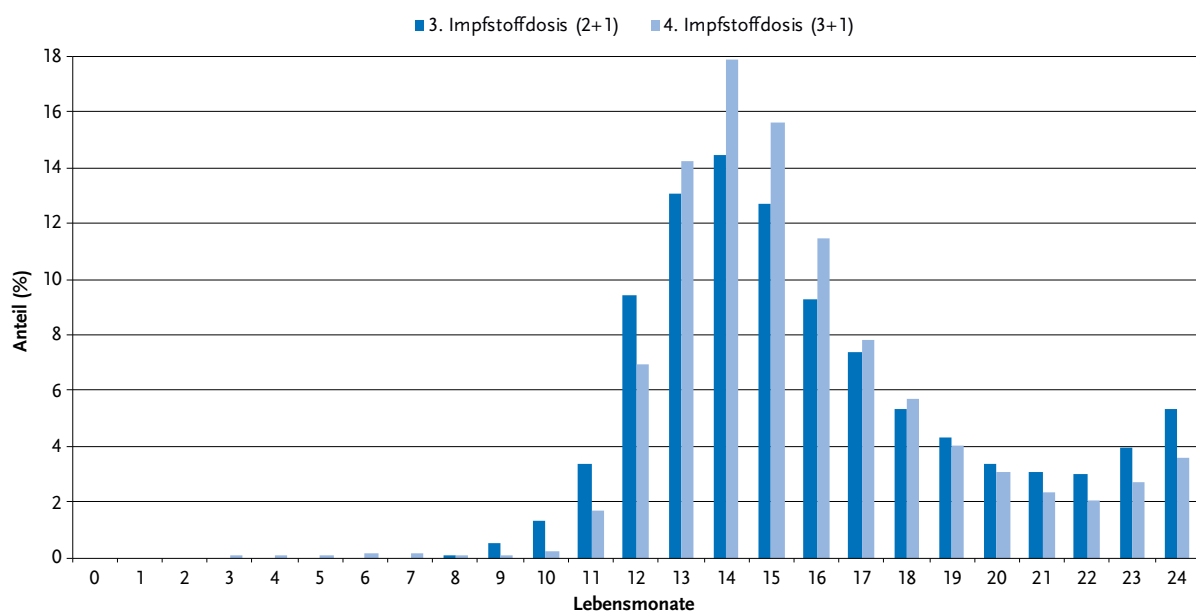


Abb. 7 | Verteilung der Impfzeitpunkte für die 6-fach-Impfung in den ersten 24 Lebensmonaten für die abschließende 4. Impfstoffdosis des 3+1-Impfschemas und der 3. Impfstoffdosis des 2+1-Impfschemas im Geburtsjahrgang 2014 (Daten der RKI-Impfsurveillance)

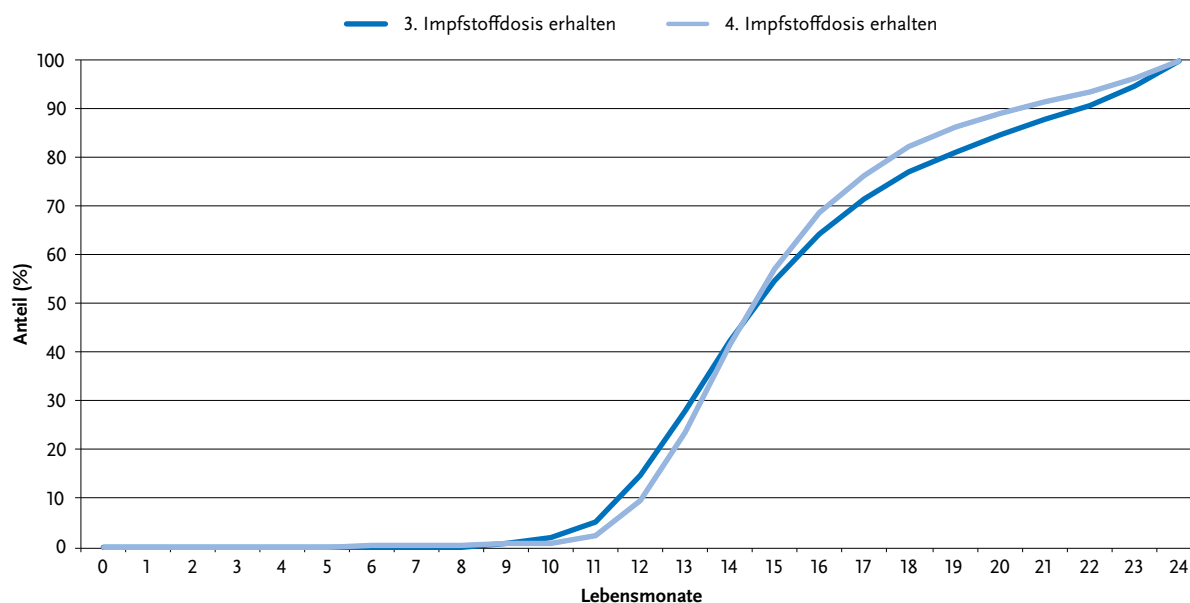


Abb. 8 | Kumulative Verteilung der Impfzeitpunkte der 6-fach-Impfung in den ersten 24 Lebensmonaten für die abschließende 4. Impfstoffdosis des 3+1-Impfschemas und der 3. Impfstoffdosis des 2+1-Impfschemas im Geburtsjahrgang 2014 (Daten der RKI-Impfsurveillance)

wie bisher ein separater Termin vereinbart werden muss, können für die 2. und 3. Impfung die Termine der Vorsorgeuntersuchungen U4 und U6 genutzt werden.

Um einen frühzeitigen Schutz in der jungen, besonders vulnerablen Säuglingsphase zu gewährleisten, ist es wichtig, alle Impfungen zeitgerecht durchzuführen.

Frühgeborene sollen aufgrund des noch nicht ausgereiften Immunsystems nach dem bisher empfohlenen Impfschema mit 4 Impfstoffdosen im Alter von 2, 3, 4 und 11 Monaten geimpft werden. Zwischen den ersten 3 Impfstoffdosen soll ein Mindestabstand von 4 Wochen liegen; zwischen der 3. und 4. Impfstoffdosis ist ein Mindestabstand von 6 Monaten einzuhalten. Da die STIKO bei Frühgeborenen für die Pneumokokken-Impfung ebenfalls ein 3+1-Schema empfiehlt, können hier die Impfungen der Impfserie ebenfalls zeitgleich zur Pneumokokken-Impfung erfolgen.

Es ist zu erwarten, dass das reduzierte Impfschema in der Ärzteschaft und bei Eltern auf große Zustimmung stoßen wird. Ein Impftermin in den ersten 4 Lebensmonaten wird eingespart. Es ist zu erwarten,

dass dies die zeitgerechte Inanspruchnahme der Impfungen verbessert. Es müssen weniger Impftermine vereinbart werden und im Praxisalltag kann frei werdende Zeit anders genutzt werden.

11 Evaluation der angepassten Impfempfehlung

Für die Evaluation des reduzierten Impfschemas können verschiedene bestehende Surveillance- und Monitoring-Systeme genutzt werden. Die Datenerfassung in diesen Systemen ist seit vielen Jahren etabliert und es werden fortlaufend standardisiert erhobene Daten zur Verfügung gestellt. Durch den Vergleich der Daten vor und nach Änderung der Impfempfehlung ist eine kontinuierliche Evaluation der angepassten Impfempfehlung möglich.

11.1 Monitoring der Umsetzung des reduzierten Impfschemas

Mit der RKI-Impfsurveillance ist seit vielen Jahren ein Monitoring-System für Impfquoten etabliert, das sich auf Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen stützt.^{26,27} Mittels dieser Daten können bei gesetzlich krankenversicherten Personen (~85 % der deutschen Bevölkerung) Impfquoten für verschiedene Altersgruppen sowie Impfquoten regio-

nal nach Bundesländern bzw. Landkreisen berechnet werden. Die Abrechnungsdaten eines gesamten Jahres sind mit einem etwa halbjährigen Verzug verfügbar. Auswertungen über einen vollständigen Jahrgang sind frühestens 2 Jahre später sinnvoll. Insbesondere über die Daten der RKI-Impfsurveillance kann überprüft werden, ob die Impfungen gemäß den Impfeempfehlungen zeitgerecht verabreicht werden.

Darüber hinaus werden Impfquoten der Standardimpfungen in Deutschland routinemäßig bei den Schuleingangsuntersuchungen im Alter von 4–6 Jahren erhoben.²⁸ Die Evaluation der Umsetzung der Änderung des Impfschemas kann mit Hilfe der beschriebenen Surveillance-Systeme fortlaufend standardisiert durchgeführt werden.

11.2 Evaluation und Surveillance

Zeitlich aktuelle Daten zur Epidemiologie von Diphtherie-, Pertussis-, Polio-, invasive *Haemophilus influenzae*-Typ-b-Infektionen und Hepatitis B sind über die Meldedaten nach IfSG verfügbar. Auf der Basis standardisierter Falldefinitionen werden Daten zur Epidemiologie der genannten Erkrankungen systematisch seit 2001 erfasst. Fallbasiert werden Alter, Stadt- bzw. Landkreis des Patienten, Erkrankungsbeginn, stationäre Aufnahme, Tod, Labor-diagnose und Impfstatus übermittelt. Diese Daten werden wöchentlich über das elektronische Meldesystem vom Gesundheitsamt über die zuständige Landesstelle an das RKI gesendet und ermöglichen eine altersstratifizierte Zeitreihenanalyse.²⁹ Gleichzeitig können Durchbruchserkrankungen bei geimpften Kindern identifiziert werden. Da Daten für den Zeitraum vor der Umstellung des Impfschemas vorliegen, die in gleicher Weise und mit gleichen Falldefinitionen erfasst wurden, lässt sich der *Impact* der Umstellung des Impfschemas auf die Epidemiologie der Erkrankungen evaluieren. Ein Anstieg von Pertussis-Fällen würde in den IfSG-Meldedaten unmittelbar auffallen. Tetanus unterliegt nicht der IfSG-Meldepflicht, aber Daten zu Tetanus-Fällen sind in der Krankenhausentlassungsdiagnose- und Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes verfügbar (www.gbe-bund.de).

12 Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse

Mit dem Schritt zum 2+1-Impfschema folgen wir dem Beispiel einer Vielzahl anderer europäischer Länder. Für die meisten Komponenten des 6-fach-Impfstoffs ist allerdings das 2+1-Impfschema kein Novum. Vor der Einführung von aP-Impfstoffen wurde auch in Deutschland z. B. gegen Hib und DT erfolgreich mit dem 2+1-Schema geimpft.

Trotzdem führte die STIKO eine Nutzen-Risiko-Abwägung der Umstellung von 3+1 auf 2+1 nach geltender STIKO-Methodik durch. Bei den potenziellen Risiken waren folgende Aspekte leitend:

- a) Krankheitslast durch die Erreger, gegen die der 6-fach-Impfstoff gerichtet ist, unter dem laufenden 3+1-Impfschema.
- b) Potenzieller Einfluss der Reduktion einer Impfstoffdosis auf die derzeitige Krankheitslast dieser Erreger.

Derzeit stellen im 1. Lebensjahr nur Pertussis-Erkrankungen ein relevantes Problem dar. Deshalb konnte die Beurteilung des potenziellen Einflusses der Reduktion einer Impfstoffdosis auf Pertussis begrenzt werden.

Wie zu erwarten, waren einige für die Pertussis-Protektion relevante Antikörperkonzentrationen nach der 2. Impfstoffdosis bei einem 2+1-Impfschema niedriger als nach der 3. Impfstoffdosis im 3+1-Schema. Nach der Boosterdosis waren die Konzentrationen jedoch quasi gleich und blieben dies bis zum Vorschulbooster.

Um die Periode differenter Antikörperkonzentrationen und möglicherweise geringerer Protektion bei Einsatz des 2+1-Schemas zu minimieren, wurde das Zeitfenster für den Booster auf den 11. Lebensmonat eingeschränkt. Somit konnte die Frage nach der VE eines 2+1- versus eines 3+1-Impfschemas auf den Zeitraum vom 5.–11. Lebensmonat eingegrenzt werden.

Die systematische Literaturrecherche identifizierte jeweils zwei Beobachtungsstudien mit den Endpunkten Pertussis bzw. Pertussis-bedingte Hospitalisierung. Die VE war beim 2+1-Impfschema – wie zu erwarten – etwas geringer als beim 3+1-Impfschema, jedoch lag der Unterschied unabhängig vom untersuchten Endpunkt und der Studie nicht über 10 %. Die Qualität der Evidenz bezüglich der Differenz der VE ist aufgrund der Tatsache, dass hierzu nur Beobachtungsstudien vorliegen, per Definition gering.

Um die potenzielle Relevanz dieser marginal unterschiedlichen VE für die Krankheitslast in Deutschland zu bewerten, wurde auf der Basis der durchschnittlichen Pertussiskrankheitslast der letzten Jahre 2- bzw. 3-mal geimpfter Säuglinge in der Al-

tersgruppe 6–11 Monate berechnet, wie viele zusätzliche Pertussiserkrankungen und -hospitalisierungen nach Änderung des Impfschemas zu erwarten sind. Nach dieser Berechnung müsste pro Jahr mit 5 zusätzlichen Pertussiserkrankungen bzw. einer zusätzlichen Pertussis-bedingten Hospitalisation gerechnet werden.

Die STIKO hat die geringe Risikoerhöhung für Pertussis gegen den Nutzen einer ersparten Impfung (weniger Impftermine für Säuglinge und ihre Eltern, erwartbare Erhöhung der Inanspruchnahme der Impfungen, zeitgerechteres Impfen, Platz für etwaige weitere sinnvolle Impfungen im Säuglingsalter) abgewogen und eine klare Entscheidung für die Empfehlung des 2+1-Schemas getroffen.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut Berlin. RKI-Ratgeber für Ärzte: Diphtherie. *Epid Bull* 2018;10:97-105 2018. www.rki.de/ratgeber
- 2 Robert Koch-Institut, Berlin. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017, Berlin, 2018. www.rki.de/jahrbuch
- 3 Robert Koch-Institut, Berlin. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018, Berlin 2019. www.rki.de/jahrbuch
- 4 Heininger U. Risiken von Infektionskrankheiten und der Nutzen von Impfungen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2004;47(12):1129-35
- 5 Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 20 ed.: American Public Health Association, Washington, DC, 2015
- 6 Cherry JD. Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis*. 2016;63(suppl 4):S119-S22
- 7 Halperin SA, DeSerres G. Pertussis. In: Brachman PS, Abrutyn E, editors. Bacterial Infections of Humans – Epidemiology and Control New York: Springer; 2009. p. 577–95
- 8 Herzig P, Hartmann C, Fischer D, Weil J, von Kries R, Giani G, et al. Pertussis complications in Germany – 3 years of hospital-based surveillance during the introduction of acellular vaccines. *Infection*. 1998;26:227-31
- 9 Juretzko P, Fabian-Marx T, Haasert B, Giant G, v.Kries R, Wirsing von König CH. Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases. *Epidemiol Infect*. 2001;127(1):63-71
- 10 Cherry JD. Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis*. 2016;63(suppl_4):S119-S22.
- 11 Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der Pertussisimpfung mit einem Tdap-Kombinationsimpfstoff in der Schwangerschaft. *Epid Bull*. 2020;13:3-34
- 12 Schielke A, Takla A, von Kries R, Wichmann O, Hellenbrand W. Marked Underreporting of Pertussis Requiring Hospitalization in Infants as Estimated by Capture-Recapture Methodology, Germany, 2013-2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(2):119-25
- 13 Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355
- 14 Schielke A, Takla A, von Kries R, Wichmann O, Hellenbrand W. Marked underreporting of pertussis requiring hospitalization in infants as estimated by capture-recapture methodology, Germany, 2013-2015. *The Pediatric infectious disease journal* 2018;37(2): 119-25
- 15 Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of Protection After First Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Infants. *Pediatrics*. 2014;133(3): e513-e9
- 16 Zamir CS, Dahan DB, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: risk markers and vaccination status—a case-control study. *Vaccine*. 2015;33(17):2073-8
- 17 Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of Acellular Pertussis Vaccine Assessed by Hospital-Based Active Surveillance in Germany, *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35,(2):Pages 162-7
- 18 Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granstrom M, Blondeau C, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-*Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *The Pediatric infectious disease journal*. 1998;17(11):1026-33
- 19 Carlsson RM, Claesson BA, Fagerlund E, Knutsson N, Lundin C. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002;21(6):535-41
- 20 Silfverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, Van Der Meeren O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):2795-8
- 21 Heininger U, Group D-H-I-S, Group D-H-I-S, Sängler R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*. 2007;25(6):1055-63

- 22 Zinke M, Disselhoff J, a-HBV-IPV DTP, study g, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. Human vaccines. 2010;6(2):189-93
- 23 Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(2):787-92
- 24 Wilk MM, Borkner L, Misiak A, Curham L, Allen AC, Mills KHG. Immunization with whole cell but not acellular pertussis vaccines primes CD4 TRM cells that sustain protective immunity against nasal colonization with *Bordetella pertussis*. Emerging microbes & infections. 2019;8(1):169-85
- 25 McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. Pediatrics. 2015;135(2):331-43
- 26 Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(2):476-84
- 27 Reuß A, Feig M, Kappelmayer L, Eckmanns T, G P. Bestimmung von Impfquoten und Inzidenzen von Erkrankungen anhand von Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen. Gesundheitswesen 2010;72(6):340-6
- 28 Robert Koch-Institut. Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2017. [Epid Bull 2019;18:147-53](#) | DOI 10.25646/6120
- 29 Krause G, Altmann D, Faensen D. SurvNet electronic surveillance system for infectious disease outbreaks, Germany. Emerg Infect Dis 2007;13:1548-55

Autorinnen und Autoren

AG Pertussis der Ständigen Impfkommission (STIKO):

^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{a)} Dr. Judith Koch | ^{b)} Prof.

Dr. Rüdiger von Kries | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger |

^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl | ^{b)} Prof. Dr. Fred Zepp

^{a)} Robert Koch-Institut | Abt. 3 Infektionsepidemiologie |
Fachgebiet 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

Korrespondenz: KochJ@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

AG 6-fach-Impfung (DTaP-IPV-Hib-HepB) der Ständigen Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der 6-fach Impfung (DTaP-IPV-Hib-HepB) nach dem 2+1-Impfschema.

Epid Bull 2020;26:3-21 | DOI 10.25646/6955

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Ulrich Heininger ist Mitglied der Global Pertussis Initiative (unterstützt durch Sanofi Pasteur, USA), der Collaboration of European Experts on Pertussis Awareness Generation, CEEPAG (unterstützt durch Sanofi, Frankreich) und war bis Januar 2019 Mitglied des Safety Committee für einen neuen inaktivierten Polioimpfstoff (unterstützt durch Takeda, Schweiz). Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Erfassung der SARS-CoV-2-Testzahlen in Deutschland (Update vom 25.6.2020)

Zur Erfassung der SARS-CoV-2-Testzahlen werden deutschlandweit Daten von Universitätskliniken, Forschungseinrichtungen sowie klinischen und ambulanten Laboren wöchentlich am RKI zusammengeführt. Übermittelt werden diese über eine internetbasierte Umfrage des Robert Koch-Instituts (RKI) über Voxco (RKI-Testlaborabfrage), vom Netzwerk für respiratorische Viren (RespVir), die am RKI etablierte laborbasierte SARS-CoV-2-Surveillance (eine Erweiterung der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)) oder die Abfrage eines labormedizinischen Berufsverbands.

Seit Beginn der Testungen in Deutschland bis einschließlich KW 25/2020 wurden bisher 5.412.655 Labortests erfasst, davon wurden 225.640 positiv auf SARS-CoV-2 getestet.

Bis einschließlich KW 25 haben sich 227 Labore für die RKI-Testlaborabfrage oder in einem der anderen übermittelnden Netzwerke registriert und übermit-

teln nach Aufruf überwiegend wöchentlich. Da Labore in der RKI-Testzahlabfrage die Tests der vergangenen Kalenderwochen nachmelden können, ist es möglich, dass sich die ermittelten Zahlen nachträglich erhöhen. Es ist zu beachten, dass die Zahl der Tests nicht mit der Zahl der getesteten Personen gleichzusetzen ist, da in den Angaben Mehrfachtestungen von Patienten enthalten sein können (s. Tab. 1).

Zusätzlich zur Anzahl durchgeführter Tests werden in der RKI-Testlaborabfrage und durch einen labormedizinischen Berufsverband Angaben zur täglichen Testkapazität abgefragt. Es gaben 137 Labore in Kalenderwoche (KW) 25 prognostisch an, in der folgenden Woche (KW 26) Kapazitäten für insgesamt 169.473 Tests pro Tag zu haben. Alle 137 übermittelnden Labore machten Angaben zu ihren Arbeitstagen pro Woche, die zwischen 4–7 Arbeitstagen lagen, daraus resultiert eine Testkapazität von 1.112.075 durchführbaren PCR-Tests zum Nachweis von SARS-CoV-2 in KW 26 (s. Tab. 2).

Kalenderwoche 2020	Anzahl Testungen	Positiv getestet	Positivensrate (%)	Anzahl übermittelnde Labore
Bis einschl. KW 10	124.716	3.892	3,1	90
11	127.457	7.582	5,9	114
12	348.619	23.820	6,8	152
13	361.515	31.414	8,7	151
14	408.348	36.885	9,0	154
15	380.197	30.791	8,1	164
16	331.902	22.082	6,7	168
17	363.890	18.083	5,0	178
18	326.788	12.608	3,9	175
19	403.875	10.755	2,7	182
20	432.666	7.233	1,7	183
21	353.467	5.218	1,5	179
22	405.269	4.310	1,1	178
23	340.986	3.208	0,9	176
24	325.416	2.713	0,8	169
25	377.544	5.046	1,3	168
Summe	5.412.655	225.640		

Tab. 1 | Anzahl der SARS-CoV-2-Testungen in Deutschland (23.6.2020, 12.00 Uhr)

	Anzahl übermittelnde Labore	Testkapazität pro Tag	Neu ab KW 15: wöchentliche Kapazität anhand von Wochenarbeitstagen
–	–	–	–
11	28	7.115	–
12	93	31.010	–
13	111	64.725	–
14	113	103.515	–
15	132	116.655	–
16	112	123.304	730.156
17	126	136.064	818.426
18	133	141.815	860.494
19	137	153.698	964.962
20	134	157.150	1.038.223
21	136	159.418	1.050.676
22	143	156.824	1.017.179
23	137	161.911	1.083.345
24	139	168.748	1.092.448
25	138	166.445	1.099.355
26	137	169.473	1.112.075

Tab. 2 | Testkapazitäten der übermittelnden Labore pro Tag und Kalenderwoche (23.6.2020, 12.00 Uhr)

In KW 25 gaben 46 Labore einen Rückstau von insgesamt 553 abzuarbeitenden Proben an. 29 Labore nannten Lieferschwierigkeiten für Reagenzien.

Vorgeschlagene Zitierweise

Robert Koch-Institut: Erfassung der SARS-CoV-2-Testzahlen in Deutschland (Update vom 25.6.2020).
Epid Bull 2020;26:22-23 | DOI 10.25646/6976

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

25. Woche 2020 (Datenstand: 24.6.2020)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter-Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	43	1.205	2.010	11	377	403	5	49	97	1	1.883	3.990	3	199	1.179
Bayern	100	1.974	2.711	19	425	595	2	68	90	10	3.528	6.296	13	541	2.924
Berlin	27	673	1.194	0	113	173	0	36	44	1	949	2.247	2	192	2.758
Brandenburg	32	573	791	3	139	197	0	9	22	5	1.518	1.893	2	201	3.572
Bremen	6	100	159	0	16	24	0	2	2	0	83	205	1	32	144
Hamburg	3	374	717	0	53	134	0	14	14	0	414	780	0	96	1.125
Hessen	42	1.010	1.547	0	203	313	1	12	20	0	1.212	2.966	5	193	1.169
Mecklenburg-Vorpommern	40	551	612	8	88	171	0	19	15	2	929	1.722	1	127	1.427
Niedersachsen	64	1.345	1.910	12	329	523	1	72	106	1	2.127	4.176	5	381	2.968
Nordrhein-Westfalen	188	4.169	5.720	21	634	1.038	2	95	123	12	5.314	9.985	13	866	3.420
Rheinland-Pfalz	54	932	1.378	10	192	291	0	27	55	1	1.133	3.002	2	116	907
Saarland	11	283	388	0	52	34	0	2	5	0	203	504	1	49	228
Sachsen	76	1.468	1.932	10	315	341	2	31	63	16	2.681	4.381	7	647	3.949
Sachsen-Anhalt	40	570	609	7	221	266	1	26	31	4	1.461	2.375	4	208	1.755
Schleswig-Holstein	21	568	889	1	62	142	3	24	30	3	614	1.139	1	138	929
Thüringen	40	641	794	15	265	303	0	11	28	10	1.522	2.245	8	336	2.280
Deutschland	787	16.437	23.364	117	3.484	4.949	17	497	746	66	25.573	47.916	68	4.322	30.736

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	1	20	32	24	612	823	15	409	562	9	271	301	0	23.919	18.814
Bayern	0	38	43	24	623	993	8	352	521	15	263	361	83	54.707	45.709
Berlin	0	24	34	7	211	272	2	105	135	3	157	184	0	5.613	6.108
Brandenburg	0	16	18	1	46	60	0	34	31	1	47	43	3	5.851	5.996
Bremen	0	2	5	0	68	64	0	17	20	2	26	24	0	366	391
Hamburg	0	9	21	0	47	65	1	45	80	2	89	117	0	3.894	4.700
Hessen	1	20	28	14	299	370	5	195	216	6	247	277	1	8.897	10.476
Mecklenburg-Vorpommern	0	7	10	3	20	41	0	13	18	0	21	22	0	3.671	6.734
Niedersachsen	1	23	32	13	274	303	5	199	234	7	150	193	2	10.473	11.039
Nordrhein-Westfalen	3	67	121	15	673	766	24	535	660	12	422	528	0	26.146	25.568
Rheinland-Pfalz	0	15	22	5	192	226	5	81	125	3	84	103	1	8.198	7.725
Saarland	0	1	4	0	35	41	0	18	33	2	25	17	0	1.713	815
Sachsen	1	8	11	2	85	120	6	78	110	1	59	77	1	20.269	22.520
Sachsen-Anhalt	0	9	6	1	55	82	1	29	63	3	37	67	0	6.922	10.846
Schleswig-Holstein	1	5	11	1	108	143	3	95	111	1	69	61	1	4.048	5.293
Thüringen	0	4	16	2	27	55	2	28	37	0	31	36	1	9.347	6.257
Deutschland	8	268	414	112	3.375	4.424	77	2.233	2.956	67	1.999	2.412	93	194.058	189.008

Allgemeiner Hinweis: LK Teltow-Fläming und das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwenden veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	0	24	60	0	54	20	0	0	0	1	278	378	21	1.396	2.203
Bayern	0	12	60	1	45	48	0	2	2	3	723	1.182	15	1.750	3.290
Berlin	0	3	15	1	56	18	0	0	2	0	118	188	7	403	1.023
Brandenburg	0	0	1	0	4	8	0	0	0	0	150	202	4	217	276
Bremen	0	0	1	0	1	4	0	1	0	0	36	35	2	80	142
Hamburg	0	0	17	0	13	7	0	0	0	0	69	175	3	202	323
Hessen	0	8	24	0	19	25	0	0	1	4	218	273	10	432	636
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	1	3	0	0	0	3	113	208	0	84	130
Niedersachsen	0	1	76	1	14	20	0	0	1	3	142	215	16	473	847
Nordrhein-Westfalen	0	19	114	2	41	55	1	1	4	7	389	826	24	1.305	2.473
Rheinland-Pfalz	0	6	35	0	14	14	0	0	0	1	106	203	5	227	382
Saarland	0	2	0	0	0	3	0	0	0	0	25	17	1	32	52
Sachsen	0	0	16	0	2	5	0	1	0	0	122	433	11	603	1.146
Sachsen-Anhalt	0	0	2	0	4	3	0	0	0	1	167	289	0	75	158
Schleswig-Holstein	0	0	5	0	6	16	0	0	1	1	90	107	2	316	322
Thüringen	0	0	5	0	5	2	0	0	0	2	221	248	2	108	213
Deutschland	0	75	431	5	279	251	1	5	11	26	2.968	4.979	123	7.703	13.620

Erreger mit Antibiotikaresistenz und *Clostridioides-difficile*-Erkrankung

	Acinetobacter-Infektion oder -Kolonisation (Acinetobacter mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit ¹)			Enterobacteriaceae-Infektion oder -Kolonisation (Enterobacteriaceae mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit ¹)			Clostridioides-difficile-Erkrankung, schwere Verlaufsform			Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA), invasive Infektion		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.	25.	1.–25.	1.–25.
Baden-Württemberg	0	19	32	7	175	209	1	35	103	0	16	36
Bayern	0	24	26	5	214	259	5	98	143	0	38	104
Berlin	0	25	30	2	119	142	2	38	34	2	31	36
Brandenburg	0	6	4	1	36	42	2	32	50	0	19	33
Bremen	0	1	3	0	13	15	0	2	6	0	9	20
Hamburg	0	7	22	3	46	50	1	6	15	0	11	17
Hessen	1	22	33	16	239	272	9	63	61	0	31	42
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	1	0	17	8	1	35	35	2	19	34
Niedersachsen	0	20	24	1	116	101	4	98	109	3	82	122
Nordrhein-Westfalen	2	61	74	17	464	433	9	239	294	5	196	312
Rheinland-Pfalz	0	5	5	2	69	90	3	28	27	0	14	32
Saarland	0	1	0	0	11	29	0	0	2	1	6	6
Sachsen	0	9	11	1	77	91	2	53	98	1	44	82
Sachsen-Anhalt	0	2	4	3	73	81	4	82	73	0	32	52
Schleswig-Holstein	0	3	8	1	50	33	0	13	27	0	18	27
Thüringen	0	2	2	2	35	60	0	25	36	0	21	26
Deutschland	3	208	279	61	1.756	1.915	43	847	1.113	14	587	981

¹oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2020		2019
	25.	1.–25.	1.–25.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	151	397
Botulismus	0	1	4
Brucellose	0	10	12
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	22	37
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	5	44
Denguefieber	0	174	541
Diphtherie	0	10	4
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	18	122	107
Giardiasis	16	895	1.749
<i>Haemophilus influenzae</i> , invasive Infektion	0	390	553
Hantavirus-Erkrankung	4	66	741
Hepatitis D	0	10	30
Hepatitis E	65	1.621	1.818
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	11	19
Kryptosporidiose	9	363	541
Legionellose	19	495	527
Lepra	0	0	0
Leptospirose	0	46	39
Listeriose	5	249	268
Meningokokken, invasive Erkrankung	2	111	155
Ornithose	0	8	4
Paratyphus	0	8	21
Q-Fieber	0	27	21
Shigellose	0	105	274
Trichinellose	0	1	2
Tularämie	0	13	15
Typhus abdominalis	0	22	41
Yersiniose	38	953	972
Zikavirus-Erkrankung	0	4	6

In der wöchentlich veröffentlichten aktuellen Statistik werden die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten veröffentlicht. Es werden nur Fälle dargestellt, die in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind, dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden und die Referenzdefinition erfüllen (s. www.rki.de/falldefinitionen).