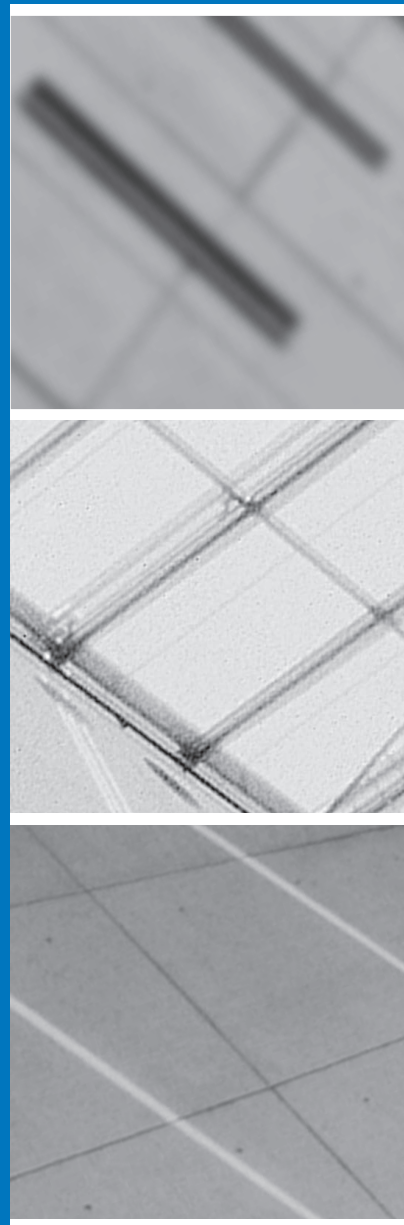


Bulletin 10/15

Bundesamt für Gesundheit



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG

Herausgeber

Bundesamt für Gesundheit
CH-3003 Bern (Schweiz)
www.bag.admin.ch

Redaktion

Bundesamt für Gesundheit
CH-3003 Bern
Telefon 058 463 87 79
drucksachen-bulletin@bag.admin.ch

Druck

ea Druck AG
Zürichstrasse 57
CH-8840 Einsiedeln
Telefon 055 418 82 82

Abonnemente, Adressänderungen

BBL, Vertrieb Bundespublikationen
CH-3003 Bern
Telefon 058 465 50 50
Fax 058 465 50 58
verkauf.zivil@bbl.admin.ch

ISSN 1420-4266

Inhalt	
Übertragbare Krankheiten Meldungen Infektionskrankheiten	136
Sentinella-Statistik	138
HPV-Impfung: ergänzende Impfeempfehlung für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren	141
Impfeempfehlungen gegen Meningokokken für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion oder Exposition: Anwendung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs auch bei Auffrischimpfungen	150
Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie	155
Malattie trasmissibili Prevenzione delle infezioni gravi nelle asplenie anatomiche o funzionali	163
Betäubungsmittel Rezeptsperrung	171
Kommunikationskampagnen Genau geschaut, gut geschützt.	173
Gegen Masern impfen und nichts verpassen	175

Übertragbare Krankheiten

Meldungen Infektionskrankheiten

Stand am Ende der 8. Woche (24.02.2015)^a

^a Arzt- oder Labormeldungen laut Meldeverordnung. Ausgeschlossen sind Fälle von Personen mit Wohnsitz ausserhalb der Schweiz bzw. des Fürstentums Liechtenstein. Zahlen provisorisch nach Eingangsdatum. Bei den in *kursiver* Schrift angegebenen Daten handelt es sich um annualisierte Angaben: Fälle pro Jahr und 100 000 Wohnbevölkerung (gemäss Statistischem Jahrbuch der Schweiz). Die annualisierte Inzidenz erlaubt einen Vergleich unterschiedlicher Zeitperioden.

^b Siehe Influenza-Überwachung im Sentinella-Meldesystem www.bag.admin.ch/sentinella.

^c Ausgeschlossen sind materno-foetale Röteln.

^d Bei schwangeren Frauen und Neugeborenen.

^e Bestätigte und wahrscheinliche Fälle von klassischer CJD.

Da das diagnostische Prozedere bis zwei Monate betragen kann, wird auf eine detaillierte Darstellung nach Meldewochen verzichtet. Die Zahl der bestätigten und wahrscheinlichen Fälle betrug im Jahre 2012 9 und im Jahre 2013 9.

	Woche 8			Letzte 4 Wochen			Letzte 52 Wochen			Seit Jahresbeginn		
	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013
Respiratorische Übertragung												
Haemophilus influenzae: invasive Erkrankungen	6 3.80	2 1.30	3 1.90	10 1.60	11 1.80	7 1.10	106 1.30	85 1.00	76 0.90	24 1.90	18 1.40	15 1.20
Influenzavirus-Infektion, saisonale Typen und Subtypen ^b	939 597.20	170 108.10	295 187.60	2786 443.00	501 79.60	1275 202.70	4255 52.00	1679 20.50	2564 31.40	3368 267.70	693 55.10	1857 147.60
Legionellose	3 1.90	1 0.60	2 1.30	26 4.10	13 2.10	16 2.50	316 3.90	276 3.40	282 3.40	48 3.80	27 2.20	38 3.00
Masern	1 0.60	1 0.60	1 0.60	4 0.60	4 0.60	4 0.60	23 0.30	175 2.10	67 0.80	8 0.60	7 0.60	8 0.60
Meningokokken: invasive Erkrankung	1 0.60			8 1.30	2 0.30	3 0.50	43 0.50	49 0.60	38 0.50	11 0.90	5 0.40	7 0.60
Pneumokokken: invasive Erkrankung	35 22.30	39 24.80	43 27.40	111 17.60	117 18.60	131 20.80	795 9.70	871 10.60	953 11.70	210 16.70	208 16.50	261 20.80
Röteln ^c							5 0.06	6 0.07	3 0.04	2 0.20		
Röteln, materno-foetal ^d												
Tuberkulose	3 1.90	3 1.90	10 6.40	24 3.80	32 5.10	32 5.10	486 5.90	525 6.40	456 5.60	72 5.70	61 4.80	66 5.20
Faeco-orale Übertragung												
Campylobacteriose	68 43.20	90 57.20	88 56.00	293 46.60	422 67.10	316 50.20	7341 89.80	7540 92.20	8337 102.00	956 76.00	1278 101.60	1248 99.20
Enterohämorrhagische E. coli-Infektion	1 0.60	3 1.90	1 0.60	7 1.10	7 1.10	1 0.20	126 1.50	89 1.10	59 0.70	14 1.10	14 1.10	7 0.60
Hepatitis A			4 2.50	4 0.60	6 1.00	9 1.40	55 0.70	52 0.60	58 0.70	4 0.30	6 0.50	11 0.90
Listeriose		3 1.90	1 0.60		13 2.10	2 0.30	81 1.00	85 1.00	40 0.50	10 0.80	29 2.30	7 0.60
Salmonellose, S. typhi/paratyphi				1 0.20	3 0.50		22 0.30	24 0.30	24 0.30	2 0.20	3 0.20	2 0.20
Salmonellose, übrige	9 5.70	8 5.10	22 14.00	38 6.00	52 8.30	83 13.20	1207 14.80	1245 15.20	1264 15.50	104 8.30	133 10.60	164 13.00
Shigellose	3 1.90	2 1.30	3 1.90	8 1.30	12 1.90	9 1.40	138 1.70	148 1.80	165 2.00	17 1.40	23 1.80	24 1.90

	Woche 8			Letzte 4 Wochen			Letzte 52 Wochen			Seit Jahresbeginn		
	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013	2015	2014	2013
Durch Blut oder sexuell übertragen												
Aids				6 1.00	11 1.80		87 1.10	135 1.60	73 0.90	9 0.70	11 0.90	1 0.08
Chlamydiose	213 135.50	191 121.50	159 101.10	803 127.70	776 123.40	651 103.50	9734 119.00	8849 108.20	8115 99.20	1473 117.10	1440 114.50	1255 99.80
Gonorrhoe	41 26.10	24 15.30	18 11.40	158 25.10	128 20.40	124 19.70	1644 20.10	1673 20.50	1599 19.60	310 24.60	252 20.00	273 21.70
Hepatitis B, akut		3 1.90	2 1.30		4 0.60	3 0.50	37 0.40	66 0.80	68 0.80		9 0.70	8 0.60
Hepatitis B, total Meldungen	20	55	55	87	151	136	1331	1468	1430	168	234	205
Hepatitis C, akut			2 1.30		6 1.00	5 0.80	44 0.50	49 0.60	63 0.80		9 0.70	10 0.80
Hepatitis C, total Meldungen	28	47	52	148	143	155	1698	1727	1752	251	227	238
HIV-Infektion	10 6.40	6 3.80		42 6.70	36 5.70	34 5.40	524 6.40	595 7.30	600 7.30	90 7.20	98 7.80	95 7.60
Syphilis	31 19.70	23 14.60	22 14.00	91 14.50	70 11.10	100 15.90	1089 13.30	1087 13.30	1036 12.70	164 13.00	136 10.80	161 12.80
Zoonosen und andere durch Vektoren übertragbare Krankheiten												
Brucellose						1 0.20	3 0.04	3 0.04	4 0.05			1 0.08
Chikungunya-Fieber				5 0.80			93 1.10	5 0.06	3 0.04	9 0.70	2 0.20	2 0.20
Dengue-Fieber	2 1.30	1 0.60	1 0.60	15 2.40	8 1.30	9 1.40	128 1.60	179 2.20	103 1.30	21 1.70	21 1.70	16 1.30
Gelbfieber												
Hantavirus-Infektion				1 0.20			2 0.02		7 0.09	1 0.08		
Malaria	4 2.50		5 3.20	23 3.70	15 2.40	24 3.80	317 3.90	149 1.80	171 2.10	43 3.40	30 2.40	41 3.30
Q-Fieber	1 0.60	1 0.60		3 0.50	3 0.50	5 0.80	38 0.50	25 0.30	11 0.10	4 0.30	4 0.30	5 0.40
Trichinellose								1 0.01	1 0.01			
Tularämie				1 0.20	1 0.20		34 0.40	30 0.40	40 0.50	3 0.20	2 0.20	
West-Nil-Fieber								1 0.01	1 0.01			
Zeckenzephalitis							112 1.40	202 2.50	95 1.20		1 0.08	2 0.20
Andere Meldungen												
Botulismus							1 0.01	1 0.01				
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit*										2		
Tetanus												

Übertragbare Krankheiten

Sentinella-Statistik

Anzahl Meldungen (N) der letzten 4 Wochen bis 20.02.2015 und Inzidenz pro 1000 Konsultationen (N/10³)

Freiwillige Erhebung bei Hausärztinnen und Hausärzten (Allgemeinpraktiker, Internisten und Pädiater)

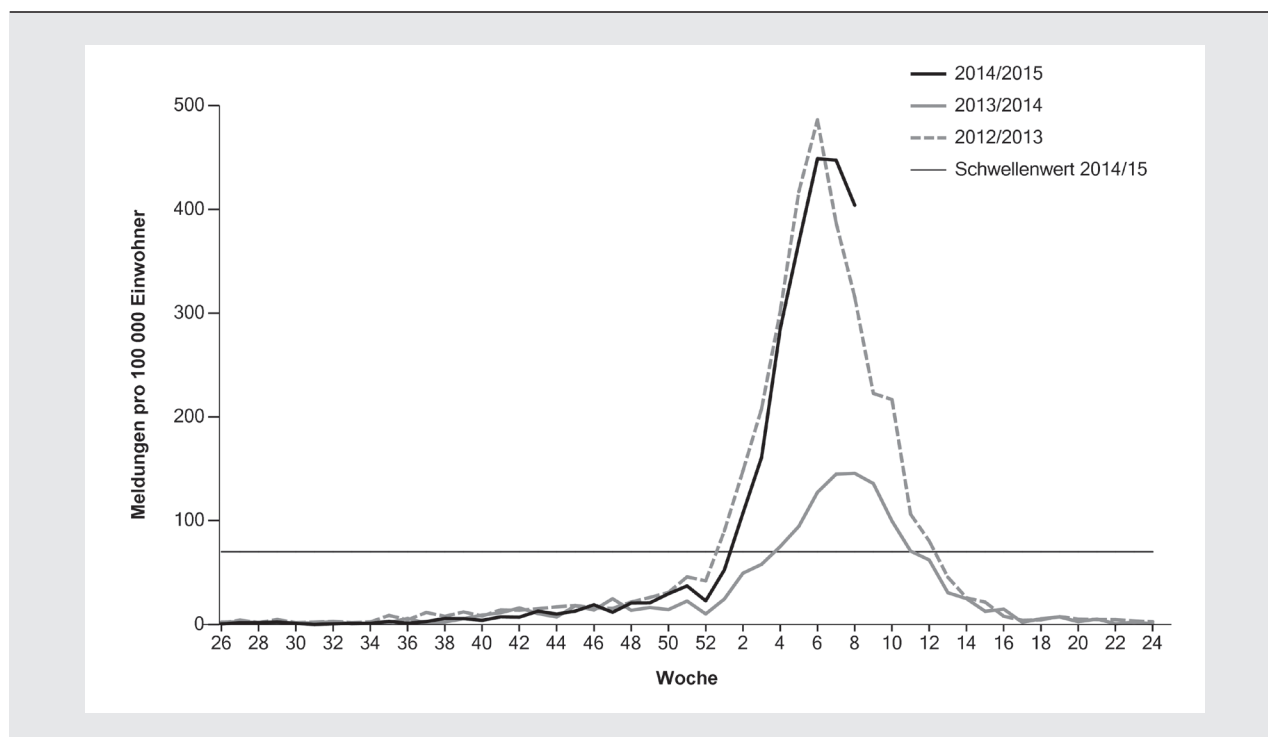
Woche	5		6		7		8		Mittel 4 Wochen	
	N	N/10 ³	N	N/10 ³	N	N/10 ³	N	N/10 ³	N	N/10 ³
Influenzaverdacht	632	43.8	792	52.9	696	53.7	569	49.6	672.3	50.0
Mumps	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis Media	110	7.6	127	8.5	127	9.8	79	6.9	110.8	8.2
Pneumonie	42	2.9	54	3.6	33	2.5	35	3.1	41	3.0
Pertussis	5	0.3	5	0.3	3	0.2	0	0	3.3	0.2
Meldende Ärzte	153		149		135		119		139	

Provisorische Daten

Meldungen von Influenzaverdacht im Sentinella-Meldesystem

Saisonale Grippe

Anzahl wöchentliche Konsultationen aufgrund grippeähnlicher Erkrankungen, hochgerechnet auf 100 000 Einwohner



Meldungen von Influenzaverdacht (Stand am 24.02.2015)

Aktivität und Virologie in der Schweiz während der Woche 8/2015

In der Woche 8 meldeten in der Schweiz 119 Ärztinnen und Ärzte des Sentinella-Meldesystems 49,6 Grippeverdachtsfälle auf 1000 Konsultationen. Hochgerechnet entsprach diese Rate einer Inzi-

denz von 404 grippebedingten Konsultationen pro 100 000 Einwohner. Die Inzidenz sank im Vergleich zur Vorwoche (447 Grippeverdachtsfälle pro 100 000 Einwohner). Sie liegt seit sieben Wochen über dem nationalen epidemischen Schwellenwert.¹ Wie in den letzten vier Wochen war die Inzidenz in den Altersklassen der 0- bis 14-Jährigen am höchsten (Tabelle 1).

Alle Sentinella-Regionen registrierten eine weit verbreitete Grippeaktivität, die meisten mit sinkendem Trend (Tabelle 1, Kasten). Die Grip-

¹ Der nationale epidemische Schwellenwert wurde aufgrund der Meldungen der letzten 10 Grippesaisons (ohne Pandemie 2009/10) in der Schweiz berechnet und liegt für die Saison 2014/15 bei 70 Grippeverdachtsfällen pro 100 000 Einwohner.

pepidemie erfasst weiterhin alle Regionen der Schweiz. Die Grippe-welle kann in der Bevölkerung zeitweise zu einer höheren Sterblichkeit führen als im Winter üblich. Eine solche sogenannte Übersterblichkeit war in der Woche 6/2015 wieder festzustellen. In der Woche 8 wurden am Nationalen Referenzzentrum für Influenza im Rahmen der Sentinella-Überwachung in 69 % der 49 untersuchten Abstriche Influenzaviren nachgewiesen, damit ähnlich häufig wie in der Vorwoche (66 %). 24 % der nachgewiesenen Viren waren Influenza B und 76 % Influenza A, wobei diese hauptsächlich dem Subtyp A(H3N2) angehörten (Tabelle 2). 61 % der 38 seit Woche 40/2014 antigenisch untersuchten Influenzaviren werden durch den saisonalen Grippeimpfstoff 2014 [1] abgedeckt. Ein Teil der Influenza A(H3N2) Viren wird nur begrenzt abgedeckt.

Aktivität und Virologie in Europa und weltweit während der Woche 7/2015

Gemäss dem WHO Regionalbüro für Europa und dem Europäischen Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) [2,3] stuften in der vorhergehenden Woche 7 der 40 meldenden Länder die Intensität der Grippeaktivität als niedrig, 23 Länder als mittelhoch, 9 Länder (darunter Deutschland, Frankreich, Italien und Österreich) als hoch und ein Land (Luxemburg) als sehr hoch ein. Von diesen verzeichneten 15 Länder einen steigenden Trend der Intensität und 15 Länder einen konstanten Trend gegenüber der Vorwoche. Zur geografischen Verbreitung der Grippeaktivität berichteten 7 der 39 meldenden Länder eine sporadische, 1 Land eine lokale, 6 Länder eine regionale und 25 Länder (darunter Deutschland, Frankreich und Italien) eine weit verbreitete Grippeaktivität.

Im europäischen Umfeld konnten in 49 % der 2588 getesteten Sentinel-Proben Influenzaviren nachgewiesen werden, damit in etwa gleich häufig wie in der vorherigen Woche (51 %). 23 % der nachgewiesenen Viren waren Influenza B und 77 % Influenza A, wobei diese mehrheitlich dem Subtyp A(H3N2) angehörten (Tabelle 2). In 16 der 29 meldenden Länder (darunter Deutschland) dominierte Influenza A(H3N2), in 2

Tabelle 1
Altersspezifische und regionale Inzidenzen grippebedingter Konsultationen
pro 100 000 Einwohner in der Kalenderwoche 8/2015

Inzidenz	Grippebedingte Konsultationen pro 100 000 Einwohner	Grippeaktivität Klassierung, (Trend)
Inzidenz nach Altersklasse		
0–4 Jahre	562	(sinkend)
5–14 Jahre	476	(konstant)
15–29 Jahre	349	(sinkend)
30–64 Jahre	399	(sinkend)
≥ 65 Jahre	350	(steigend)
Inzidenz nach Sentinella-Region		
Region 1 (GE, NE, VD, VS)	345	weit verbreitet, (sinkend)
Region 2 (BE, FR, JU)	209	weit verbreitet, (sinkend)
Region 3 (AG, BL, BS, SO)	634	weit verbreitet, (steigend)
Region 4 (LU, NW, OW, SZ, UR, ZG)	226	weit verbreitet, (sinkend)
Region 5 (AI, AR, GL, SG, SH, TG, ZH)	416	weit verbreitet, (konstant)
Region 6 (GR, TI)	741	weit verbreitet, (sinkend)
Schweiz	404	weit verbreitet, (sinkend)

Tabelle 2
Zirkulierende Influenzaviren in der Schweiz und in Europa
Häufigkeit der isolierten Influenzotypen und -subtypen in der aktuellen Woche und kumulativ ab Woche 40/2014

	Aktuelle Woche	Kumulativ
Schweiz in Woche 8/2015		
Anteil Influenza-positiver Proben (Anzahl untersuchte Proben)	69 % (49)	49 % (668)
B	24 %	15 %
A(H3N2)	41 %	65 %
A(H1N1)pdm09	12 %	17 %
A nicht subtypisiert	23 %	3 %
Europa in Woche 7/2015		
Anteil Influenza-positiver Proben (Anzahl untersuchte Proben)	49 % (2588)	32 % (25 274)
B	23 %	20 %
A(H3N2)	50 %	59 %
A(H1N1)pdm09	12 %	14 %
A nicht subtypisiert	15 %	7 %

Ländern Influenza A(H1N1)pdm09 und in 6 Ländern (darunter Italien) ebenfalls Influenza A, jedoch ohne Angabe des Subtyps. In 2 Ländern co-dominierten Influenza A(H3N2) und Influenza B Viren und in einem Land Influenza A(H1N1)pdm09 und Influenza B Viren. In den übrigen 2 Ländern wurden mehrheitlich Influenza B Viren nachgewiesen. Alle 221 seit Woche 40/2014 antigenisch oder genetisch charakterisierten Influenza A(H1N1)pdm09 und 14 % der 309 Influenza B Viren werden durch den diesjährigen Grippeimpfstoff [1] abgedeckt. 71 % der 985 charakterisierten A(H3N2) Viren haben sich genetisch und antigenisch verän-

dert. Die zirkulierenden Influenza A(H3N2) und B Viren werden somit durch den Grippeimpfstoff nur begrenzt abgedeckt. Bei den 677 getesteten Influenza A(H3N2), den 90 Influenza A(H1N1)pdm09 und den 56 Influenza B Viren traten keine Resistenzen gegen Oseltamivir und Zanamivir auf.

Die meisten Staaten der USA [4] verzeichneten in der Woche 7 eine weit verbreitete Grippeaktivität von niedriger Intensität und mit sinkendem Trend. Die Aktivität lag über dem nationalen Grundniveau. 23 % der nachgewiesenen Viren waren Influenza B und 77 % Influenza A, wobei diese hauptsächlich dem Subtyp A(H3N2)

DIE SENTINEL-ÜBERWACHUNG DER INFLUENZA IN DER SCHWEIZ

Die epidemiologische Beurteilung der saisonalen Influenzaaktivität beruht (1) auf wöchentlichen Meldungen von Influenzaverdachtsfällen durch Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte, (2) auf Untersuchungen von Nasenrachenabstrichen am Nationalen Referenzzentrum für Influenza (CNRI) in Genf und (3) auf der Meldepflicht von Laborbestätigungen aller Influenzasubtypen. Die Typisierungen durch das CNRI in Zusammenarbeit mit dem Sentinella-Meldesystem erlauben die laufende Überwachung der in der Schweiz zirkulierenden Grippeviren.

KLASSIERUNG DER GRIPPEAKTIVITÄT

Die Klassierung der Grippeaktivität basiert auf (1) dem Anteil der Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte, die Grippeverdachtsfälle gemeldet haben und (2) dem Nachweis von Influenzaviren am CNRI:

- **Keine:** Unter 30 % der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen und der vorhergehenden Meldewoche keine nachgewiesen.
- **Sporadische:** Unter 30 % der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen oder der vorhergehenden Meldewoche nachgewiesen.
- **Verbreitete:** 30–49 % der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen oder der vorhergehenden Meldewoche nachgewiesen.
- **Weit verbreitete:** 50 % und mehr der meldenden Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte diagnostizierten Grippeverdachtsfälle. Influenzaviren wurden während der aktuellen oder der vorhergehenden Meldewoche nachgewiesen.

Die wertvolle Mitarbeit der Sentinella-Ärztinnen und -Ärzte macht die Grippeüberwachung in der Schweiz erst möglich. Diese ist von grossem Nutzen für alle diagnostizierenden Ärztinnen und Ärzte, wie auch für die Bevölkerung in der Schweiz. Deshalb möchten wir allen Sentinella-Ärztinnen und -Ärzten unseren Dank aussprechen!

angehörten. In den USA werden 38 % der 871 seit Woche 40/2014 antigenisch oder genetisch charakterisierten Influenzaviren durch den trivalenten Grippeimpfstoff abgedeckt bzw. 43 % durch den quadrivalenten Grippeimpfstoff [1]. 3 % der 30 getesteten Influenza A(H1N1)pdm09 Viren waren resistent gegen Oseltamivir, aber sensibel gegen Zanamivir. Bei den 1418 getesteten Influenza A(H3N2) und den 194 Influenza B Viren traten keine Resistenzen gegen Oseltamivir und Zanamivir auf. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Referenzen

1. World Health Organisation (WHO). Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2014–15 northern hemisphere influenza season, www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/
2. World Health Organisation Regional office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Flu News Europe, www.flunews europe.org/
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal Influenza - Latest surveillance data (accessed on 23.02.2015), ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/epidemiological_data/Pages/Latest_surveillance_data.aspx
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FluView, www.cdc.gov/flu/weekly/

HPV-Impfung: ergänzende Impfpflicht für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren

Seit 2007 wird in der Schweiz die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) als Basisimpfung für Mädchen und junge Frauen empfohlen um Gebärmutterhalskrebs und weiteren durch HPV verursachten Krankheiten vorzubeugen. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse empfehlen das BAG und die EKIF die Impfung nun auch für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren, vorzugsweise zwischen 11 und 14 Jahren, vor Beginn der sexuellen Aktivität. Die Impfung wird als ergänzende Impfung zur Prävention von HPV-assoziierten Krebserkrankungen und zur Prävention von Genitalwarzen empfohlen.

EINLEITUNG

Seit 2007 wird in der Schweiz die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) als Basisimpfung für alle Mädchen empfohlen, um die Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs und weitere durch HPV verursachte Krankheiten zu verringern [1;2].

HPV sind kausal jedoch auch mit anderen Krebserkrankungen sowie mit Genitalwarzen assoziiert, die beide Geschlechter betreffen. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) haben vor diesem Hintergrund eine detaillierte Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorgenommen, für welche der Analysehermen der EKIF angewendet wurde [3]. Auf Basis ihrer Evaluation empfehlen EKIF und BAG die HPV-Impfung nun auch als ergänzende Impfung für Jungen und Männer.

EPIDEMIOLOGIE

Allgemein

Die HPV-Infektion ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen und betrifft besonders junge Altersgruppen beider Geschlechter: Ungefähr die Hälfte der Neuinfektionen tritt bei 15- bis 24-Jährigen auf [4]. In den meisten Fällen eliminiert das Immunsystem das Virus innerhalb von sechs bis zwölf Monaten. Besonders häufige Manifestationen sind Genitalwarzen. In seltenen Fällen löst eine persistierende HPV-Infektion Krebs aus [5–8].

Tumorerkrankungen, die bisher mit HPV kausal in Zusammenhang ge-

bracht werden konnten, sind neben Gebärmutterhalskrebs (zu 100 % HPV-assoziiert) auch Analkarzinome (zu 88 % HPV-assoziiert), Oropharyngealkarzinome (zu 13–56 % HPV-assoziiert) sowie Penis-, Vulva- und Vaginalkarzinome (zu 43–70 % HPV-assoziiert) [9]. Bei all diesen Tumoren scheint besonders HPV-16 an der Entwicklung der Neoplasie beteiligt zu sein [5;9–12]; über 80 % aller Analkrebserkrankungen werden durch ausschliesslich HPV-16 und -18 ausgelöst, deren Antigene im Impfstoff enthalten sind [9; 12; 13]. Tabelle 1 zeigt die prozentualen Anteile

dieser Krebserkrankungen, welche mit HPV-16 und -18 assoziiert sind.

Die Gesamtkrankheitslast HPV-assoziiierter Tumore bei Frauen und Männern beträgt schätzungsweise 5 % aller Krebserkrankungen weltweit, wobei die Hauptkrankheitslast bei den Frauen liegt [12]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz der HPV-assoziierten Tumore bei beiden Geschlechtern zunimmt [14–16]. Die europäischen altersstandardisierten Inzidenzraten der HPV-assoziierten Krebserkrankungen vergleichen sich wie folgt: Gebärmutterhalskrebs <15/100 000, Vulvakarzinome 1–1,5/100 000, Vaginalkarzinome <1/100 000, Analkrebs 0,5–1,5/100 000, Peniskarzinome <1/100 000 [12]. Bei den Oropharyngealkarzinomen handelt es sich vor allem um Karzinome des Oropharynx, des Zungengrunds und der Tonsillen, welche zu einem variablen Anteil HPV-assoziiert sind.

Ausser für Gebärmutterhalskrebs gibt es für andere HPV-assoziierte Krebserkrankungen noch keine routinemässigen Vorsorgeuntersuchungen.

Krankheitslast HPV-assoziiierter Krebserkrankungen in der Schweiz

Tabelle 1 enthält die absoluten Fallzahlen und Inzidenzraten für HPV-

Tabelle 1

Durchschnittliche jährliche Anzahl und Inzidenz (pro 100 000 Personenjahre, altersstandardisiert) neu diagnostizierter Krebserkrankungen in der Schweiz (Periode 2007–2011, NICER [17]) sowie der Anteil HPV-16/-18-induzierter Krebsfälle (geschätzt, basierend auf international erhobenen Daten [9; 12]). Separate Angaben zu Penis-, Vulva- und Vaginalkarzinomen werden von NICER aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht publiziert.

	Männer	Frauen
Oropharynx, Tonsillen, Zungengrund (ICD-10 C01, C09-10)	274 Fälle/Jahr ^a Inzidenz 6,2/100 000 ^a HPV-16/-18: 12–50% ^c	92 Fälle/Jahr ^a Inzidenz 1,9/100 000 ^a HPV-16/-18: 12–50% ^c
Anus und Anuskanal (ICD-10 C21)	57 Fälle/Jahr ^b Inzidenz 1,2/100 000 ^b HPV-16/-18: 81% ^c	121 Fälle/Jahr ^b Inzidenz 2,3/100 000 ^b HPV-16/-18: 81% ^c
Zervix (ICD-10 C53)		252 Fälle ^b Inzidenz 5,3/100 000 ^b HPV-16/-18: >70% ^c
Total	331 Fälle/Jahr	465 Fälle/Jahr
Total HPV-16/-18 assoziiert, und somit theoretisch verhütbar durch Impfung	79–183 Fälle/Jahr	285–320 Fälle/Jahr

^a Daten von NICER [18]

^b Daten von NICER, verfügbar online [17]

^c Daten von De Martel et al [9], Schätzung Anteil HPV-16/-18 basiert auf prozentualer Assoziation publiziert von Parkin et al [12]. Ausgangsdaten von [13;19].

assoziierte Krebserkrankungen. Diese gibt für die Schweiz das Nationale Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung (NICER) heraus [17]. Es wird deutlich, dass HPV auch in der Schweiz bei Männern eine signifikante Rolle bei der Entwicklung von Neoplasien spielt, obwohl insgesamt HPV-assoziierte Krebserkrankungen bei Männern weniger häufig sind als bei Frauen.

Genitalwarzen

Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) betreffen beide Geschlechter gleich häufig und werden oft belastend und reduzieren die Lebensqualität [21]. Zwar heilt unbehandelt ungefähr ein Drittel der Genitalwarzen bei immunkompetenten Personen nach ein bis zwei Jahren ab, da man aber nicht weiss, welche von selber abheilen und welche nicht, ist eine Behandlung in der Regel notwendig [22; 23]. Die Behandlung von Warzen ist oft langwierig und schmerzhaft, sei es mit topischen Anwendungen oder lokalen chirurgischen Massnahmen. Da das Virus dabei nicht eliminiert wird, kommt es oft zu Rezidiven. Bis zum erfolgreichen Abschluss einer Behandlung sind in der Regel zwei bis sechs Arztbesuche indiziert [24; 25]. Die Kosten für eine erfolgreiche Behandlung liegen je nach Land zwischen CHF 180 und 500 [25–27].

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz von Genitalwarzen in industrialisierten Ländern in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat, besonders in jungen Altersgruppen [28–30]. Leider existieren für die Schweiz keine verlässlichen Angaben. Aufgrund von Daten vergleichbarer Länder ist davon auszugehen, dass es in der Schweiz zu ca. 25 000 Fällen pro Jahr kommt [26].

Krankheitslast in Risikogruppen

Das Risiko für persistierende HPV-Infektionen und deren Folgeerkrankungen ist bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), gegenüber

Männern, die ausschliesslich Sexualverkehr mit Frauen haben, deutlich erhöht. HIV-positive MSM sind noch stärker betroffen. So liegt die Prävalenz analer HPV-Infektionen bei MSM viermal höher als bei Männern, die ausschliesslich Sex mit Frauen haben [31], bei HIV-positiven MSM scheinen die Raten bis doppelt so hoch zu sein wie bei HIV-negativen MSM [32; 33]. Die Prävalenz höhergradiger analer Krebsvorstufen (AIN 2–3) beträgt bei HIV-negativen MSM gemäss Literatur 5–10 %, bei HIV-positiven MSM bis zu 50 % [34; 35]. Die Inzidenz von Analkrebs bei MSM ist mit 45,9/100 000 (HIV-positiv) bzw. 5,1/100 000 (HIV-negativ) stark erhöht [36]. Auch die Raten von Genitalwarzen sind bei MSM gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung um das Vierfache grösser [37; 38]. MSM werden deshalb von einem Impfschutz stark profitieren, besonders wenn die Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität erfolgt.

HPV-IMPfung BEI JUNGEN UND MÄNNERN

Impfstoff

Es sind aktuell zwei Impfstoffe gegen HPV verfügbar. Der tetravalente Impfstoff (Gardasil®) schützt vor einer Infektion durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und ist vom Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic auch für Jungen und Männer im Alter von 9 bis 26 Jahren zum Schutz vor Genitalwarzen zugelassen [39]. Die Arzneimittelzulassungsbehörde der USA, die Food and Drug Administration, hat 2010 die Indikation für den tetravalenten Impfstoff auf die Prävention von Analkarzinomen und assoziierten Vorstufen bei 9- bis 26-jährigen Kindern bzw. Frauen und Männern erweitert [40].

Der bivalente Wirkstoff (Cervarix®) schützt nicht gegen die HPV-Typen 6 und 11, welche für über 90 % der Genitalwarzen verantwortlich sind. Zudem gibt es derzeit keine Wirksamkeitsstudien bei Jungen oder Männern. Es wurde aber nachgewiesen, dass der bivalente Impfstoff bei Männern ebenfalls sicher und immunogen ist [41]. Zum aktuellen Zeitpunkt ist er jedoch international für Männer nicht zugelassen [42].

Immunogenität, Wirksamkeit, Sicherheit bei Jungen und Männern

Die HPV-Impfung bewirkt bei Jungen und jungen Männern eine mindestens gleich gute Antikörperantwort wie bei gleichaltrigen Mädchen bzw. jungen Frauen.

Eine randomisierte kontrollierte multizentrische Studie (RCT) sowie eine unkontrollierte Interventionsstudie mit dem tetravalenten Impfstoff zeigte, dass die Immunogenität nach drei Impfdosen bei Jungen jener von gleichaltrigen Mädchen (9 beziehungsweise 10 bis 15 Jahre, sexuell unerfahren) entspricht. Die Höhe der durchschnittlichen Antikörpertiter ist bei 10- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen besser im Vergleich zu denen der 16- bis 23-Jährigen [43; 44].

Die Serokonversionsrate einen Monat nach einer kompletten Impfserie liegt gemäss den Studien bei allen gleich hoch (fast 100 %) [43–45].

Studien zum 2-Dosen-Schema schliessen bisher nur Mädchen ein. Ausgehend von der Beobachtung, dass die Immunantwort von Jungen ebenso gut ist wie die der Mädchen, kann ein 2-Dosen-Schema per Analogie auch für Jungen unter 15 Jahren in Betracht gezogen werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat ein 2-Dosen-Schema für gesunde Kinder im Alter von 9 bis 13 Jahren bereits zugelassen, Deutschland, Österreich, Grossbritannien und Kanada nutzen es [46]. Dieses 2-Dosen-Schema wird für Mädchen im Alter von 11 bis 14 Jahren in der Schweiz seit 2012 empfohlen, obwohl es zum jetzigen Zeitpunkt nicht von Swissmedic zugelassen ist.

Der tetravalente Impfstoff bei jungen Männern zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Genitalwarzen.

Bei jungen Frauen konnten grosse multizentrische RCT mit dem tetravalenten Impfstoff eine Wirksamkeit von 99 % gegen Genitalwarzen zeigen (Impfung im Alter von 16 bis 26 Jahren, 17 622 Teilnehmerinnen, Beobachtungsdauer vier Jahre) [47; 48]. Bevölkerungsbasierte Studien in Australien haben diese Wirksamkeit bei jungen Frauen bestätigt [49; 50].

Eine multizentrische Phase III RCT von Giuliano et al. (4065 HIV-negative Männer aus 18 Ländern, Alter 16

Tabelle 2

Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffs bei Männern [51;52]

		PPP	ITT
Wirksamkeit gegen externe genitale Läsionen		90.4% [95% CI 69.2–98.1]	65.5% [95% CI 45.8–78.6]
Wirksamkeit gegen persistierende HPV-6/11/16/18 Infektionen im Anogenitalbereich	Alle Männer	85.6% [97.5% CI 73.4–92.9%]	47.8% [95% CI 36–57.6%]
	MSM	94.9 [95% CI 80.4–99.4%]	59.4 [95% CI 43–71.4%]
Wirksamkeit gegen AIN Grad 2 oder 3 (MSM)		74.9% [95% CI 8.8–95.4%]	54.2% [95% CI 18–75.3%]

bis 26 Jahre, 85 % heterosexuell, Beobachtungsdauer 2,9 Jahre) hat die Wirksamkeit bei jungen Männern untersucht [51]. Die Intention-to-treat Population (ITT) hat mindestens eine Dosis Impfstoff oder Placebo erhalten und kam zu mindestens einer Folgeuntersuchung. Die Per-Protokoll Population (PPP) war zusätzlich seronegativ und PCR-negativ für die HPV-Impftypen bei Studienstart und PCR-negativ bis sieben Monate danach um die Teilnehmer aus der Analyse ausschliessen zu können, die sich vor Abschluss der Impfersie infizierten.

Um die Wirksamkeit bei MSM zu untersuchen, fand eine Teilstudie mit der MSM-Population der RCT statt [52]. Hierbei handelt es sich um 602 HIV-negative MSM zwischen 16 und 26 Jahren, die auch über den Zeitraum von 2,9 Jahren beobachtet wurden.

Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs bei Männern je nach Studienpopulation zwischen 90.4 % (PPP) und 65.5 % (ITT) für externe genitale Läsionen lag. 75 % dieser Läsionen waren Genitalwarzen, bei dem Rest handelte es sich um penile, perianale und perineale intraepitheliale Neoplasien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Der tetravalente Impfstoff zeigt bei jungen Männern eine gute Wirksamkeit gegen persistierende Infektionen.

Persistierende HPV-Infektionen über die Dauer von sechs Monaten oder länger werden als guter Prädiktor für eine spätere Krankheitsentwicklung angesehen.

In der oben beschriebenen Studie von Giuliano et al. wurde gezeigt, dass der tetravalente Impfstoff bezüglich persistierender HPV-Infektio-

nen im Anogenitalbereich gut wirkt. Die Wirksamkeit ist abhängig von der analysierten Studienpopulation und dem Sexualverhalten und lag zwischen 85.6 % (PPP) und 47.8 % (ITT) bei allen Männern [51] und zwischen 94.9 % (PPP) und 59.4 % (ITT) bei MSM [52] (Tabelle 2).

Der tetravalente Impfstoff zeigt bei MSM eine gute Wirksamkeit gegen anale intraepitheliale Neoplasien (AIN).

In der MSM-Teilstudie der oben genannten RCT konnte je nach Studienpopulation eine signifikante Wirksamkeit von 74.9 % (PPP) und 54.2 % (ITT) gegen AIN 2 oder 3, ausgelöst durch HPV 6, 11, 16 und 18, beobachtet werden, siehe auch Tabelle 2. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen sind die Konfidenzintervalle jedoch ausgesprochen gross. Es traten keine Analkarzinome auf.

Bisher liegen bei Männern noch keine klinischen Wirksamkeitsdaten bezüglich Peniskarzinomen und Krebserkrankungen im Oropharyngealbereich sowie deren Krebsvorstufen vor.

Es gibt allerdings eine Subanalyse einer RCT (5840 Frauen), in welcher gezeigt wird, dass der bivalente Impfstoff einen Effekt auf orale Infektionen mit HPV-16 und -18 hat: In der Kontrollgruppe gab es 15 Fälle oraler HPV-16/18 Infektionen, in der geimpften Gruppe einen Fall, dies entspricht einer Wirksamkeit der Impfung von 93.3 % [95 % CI 63–100 %] [53].

Dauer der Wirksamkeit

Im Rahmen der oben erwähnten Phase-III-Studie von Giuliano et al. liegen bisher Daten zur Dauer der Wirksamkeit der HPV-Impfung bei Jungen/Männern über einen Zeitraum von 2.9

Jahren vor [51]. Weitere Daten zur Dauer des Impfschutzes sollen folgen: An der Studie teilnehmende Männer werden bis mindestens zehn Jahre nach Impfung beobachtet.

Bei Jungen und Mädchen, welche im Alter von 9 bis 15 Jahren mit dem tetravalenten Impfstoff geimpft wurden, sind hohe Antikörpertiter gegen HPV-6, -11, -16, -18 mindestens acht Jahre lang vorhanden [54]. Da auch anschliessend hohe Antikörpertiter nachweisbar sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Schutz länger halten wird. Weitere Daten werden 9 und 14 Jahre nach Impfung erwartet.

Bei Frauen gibt es bisher publizierte Wirksamkeitsdaten der Impfstoffe über einen Zeitraum von bis zu neun Jahren (Immunogenität, persistierende Infektionen, zervikale Läsionen) [55–59]. Auf Basis der lange andauernden hohen Antikörpertiter wird davon ausgegangen, dass der Schutz mindestens 20 Jahre hält.

Der Herdenschutz durch die Impfung der Mädchen ist abhängig von der Durchimpfungsrate und schliesst MSM nicht ein.

In Australien besteht seit 2007 in den Schulen ein subventioniertes nationales Impfprogramm für 12- und 13-jährige Mädchen. Die aktuelle Durchimpfung (= geimpfter Anteil der Zielbevölkerung) der Mädchen beträgt dort ca. 70 % und es konnte ein Rückgang der Häufigkeit von Genitalwarzen bei jungen ungeimpften heterosexuellen Männern um bis zu 85 % erreicht werden [49;50;60]. In den australischen Studien zeigten sich jedoch keine Effekte bei heterosexuellen Frauen und Männern jenseits des Impfaltes (≥30 Jahre), bei Gruppen, die nicht für die Impfung in Frage kamen («non-residents»), und bei MSM.

Nach Modellrechnungen wäre der indirekte Schutz für die nicht geimpfte Bevölkerung bei niedrigeren Durchimpfungsraten kleiner [61; 62]. Die Durchimpfungsrate bei 16-jährigen Mädchen beträgt in der Schweiz aktuell 51 % (Durchschnitt 2011 – 2013) – mit grossen regionalen Unterschieden [63]. Solange in der Schweiz die Durchimpfungsrate bei Mädchen nicht signifikant steigt, ist nur ein geringer indirekter Schutz für die Jungen/Männer zu erwarten [62].

MSM profitieren nicht von einem Herdenschutz durch die Impfung von Frauen, da sie, teilweise ausschliesslich, Kontakt mit anderen, nicht geimpften Männern haben. Wie bereits erläutert, sind MSM jedoch besonders von HPV-assoziierten Krebserkrankungen betroffen.

Es ist wahrscheinlich, dass auch Frauen durch die Impfung von Männern von einem Herdenschutz profitieren würden, besonders in Gegenden mit einer moderaten Durchimpfung. Hierzu wurde ein statistisches Modell entwickelt, welches den zusätzlichen Nutzen einer Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff von sowohl 12-jährigen Jungen als auch Mädchen mit der alleinigen Impfung von 12-jährigen Mädchen verglich. Es basiert auf europäischen Inzidenzraten und einer angenommenen Durchimpfung von 70 % [64]. Die Studie schlussfolgerte, dass durch eine geschlechtsneutrale Impfung erhebliche Vorteile beim Rückgang von HPV-assoziierten Krankheiten für beide Geschlechter zu erwarten wären. Diese sind sehr abhängig von der Durchimpfung bei den Mädchen.

Der tetravalente HPV-Impfstoff zeigt ein gutes Sicherheitsprofil, sowohl auf klinischer Studienebene wie auch in der Überwachung nach dem Verkauf.

Sicherheitsdaten aus klinischen Zulassungsstudien beinhalten Daten von über 18000 Personen (Frauen und Männer, 9 bis 26 Jahre), die den tetravalenten Impfstoff oder Aluminium enthaltenden Kontrollstoff oder ein Placebo (Kochsalzlösung) erhielten [40]. Alle drei Gruppen rapportierten am häufigsten kurzzeitige Schmerzen an der Einstichstelle. Systemische Nebenwirkungen waren gleich häufig in der Impf- und in den Kontroll-/Placebogruppen, wo-

bei Kopfschmerzen am häufigsten auftraten: Bei Männern berichteten 12,3 % der Geimpften davon gegenüber 11,2 % aus der Kontroll-/Placebogruppe. Die Impfung kann nach dem Nadelstich zu Schwindel, Übelkeit oder einer kurzzeitigen Ohnmacht führen, welche sich durch eine liegende oder sitzende Position während rund 15 Minuten nach der Impfung vermeiden lässt. Schwere Nebenwirkungen, welche eventuell mit der Impfung in Verbindung standen, kamen selten vor und das gleich oft bei den Geimpften wie bei den Kontroll-/Placebogruppen.

Im Rahmen der Phase III RCT von Giuliano et al. bestehen Sicherheitsdaten für Männer über einen Zeitraum von 2,9 Jahren und in einer Langzeitstudie bis acht Jahre nach der Impfung [51; 54]. Betreffend statistisch signifikanter Nebenwirkungen wurde nur von kurzzeitigen Schmerzen an der Einstichstelle berichtet. In einer anderen multizentrischen Studie zur Sicherheit und Immunogenität der Impfung bei 112 HIV-positiven Männern wurden ebenfalls keine schweren Nebenwirkungen (Grad 3, 4, oder 5) der Impfung beobachtet [65].

Auch weitere bevölkerungsbasierte Studien nach der Zulassung des tetravalenten Impfstoffs zeigen ein gutes Sicherheitsprofil, die meisten Daten gibt es für Frauen. Eine Studie fand vergleichbare Raten von 16 Autoimmunkrankheiten bei geimpften versus nicht-geimpften Frauen [66]. Auch in Dänemark und Schweden berichtet eine Studie nach beinahe 700 000 Impfdosen von keinem erhöhten Risiko für Autoimmun- oder neurologische Erkrankungen nach der HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff [67].

Zur Überwachung nach dem Verkauf hat der Globale Beratende Ausschuss für Impfstoffsicherheit (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen detaillierten Bericht zur Sicherheit der HPV-Impfung im Juni 2013 herausgegeben. Dieser Bericht berücksichtigt auch erste Daten aus Australien, wo Jungen seit Februar 2013 in das Nationale Impfprogramm aufgenommen wurden. Nach weltweit 175 Millionen verabreichten Impfdosen bleibt die HPV-Impfung eine der sichersten Impfungen. Kein erhöhtes Risiko wurde gefunden für venöse Throm-

boembolien, Schlaganfall oder Guillain-Barré-Syndrom [68]. Im Februar 2014 publizierte der GACVS seine Beurteilung bezüglich verschiedener Berichte zur Sicherheit der Impfung. Diese kommen hauptsächlich aus Frankreich und haben sich auf einen möglichen Zusammenhang mit Multipler Sklerose bezogen. Ein solcher wurde nicht gefunden [69; 70].

Der HPV-Impfstoff zeigt keine Interaktionen mit anderen Impfstoffen. Den Impfstoff kann man gleichzeitig mit anderen Impfungen verabreichen, es sollten jedoch separate Spritzen und Einstichstellen genutzt werden [71].

Ein HPV-Test vor einer Impfung ist nicht sinnvoll.

Ein HPV-Test vor der Impfung (HPV-DNA-Tests oder HPV-Antikörperbestimmung), um die Indikation für eine Impfung zu beurteilen, wird nicht als sinnvoll erachtet [72]. Dies aus folgenden Gründen: 1. Es gibt keine anerkannten HPV-DNA-Tests für Gewebe ausser für die Gebärmutterhalsschleimhaut. 2. Nicht alle bereits infizierten Personen entwickeln messbare Antikörper. Es gibt keinen Antikörpertiter, der sichere Rückschlüsse auf eine frühere Infektion zulässt, und keinen akzeptierten Standardwert für den klinischen Gebrauch, welcher mit dauerhaftem Schutz korreliert.

Impfstrategie

Ziele der Prävention

Das Ziel der HPV-Impfempfehlung für Jungen und Männer ist, ihnen die Möglichkeit zu geben, sich vor HPV-assoziierten Krebserkrankungen und Genitalwarzen zu schützen.

Strategie

Die Impfung gegen HPV wird 11- bis 26-jährigen Jungen und Männern unter Verwendung eines Impfstoffs, welcher die für den Grossteil der Krebserkrankungen und Genitalwarzen verantwortlichen Typen 6, 11, 16 und 18 enthält, als ergänzende Impfung empfohlen. Eine ergänzende Empfehlung besteht jeweils für Impfungen, die einen optimalen individuellen Schutz bieten und für Personen bestimmt sind, die sich gegen klar definierte Risiken schützen wollen. Durch die HPV-Impfung bei Männern können in der Schweiz

jedes Jahr sowohl einige schwerwiegende Krebsfälle verhindert werden als auch eine grosse Zahl von Genitalwarzen.

Da die Impfung am effektivsten ist, wenn sie vor Beginn der sexuellen Aktivität erfolgt, wird die Impfung, analog zu den Mädchen, den 11- bis 14- Jährigen empfohlen. Sie kann aber nach individueller Beurteilung auch für junge Männer noch Sinn machen. Jungen und junge Männer sollten über die Risiken einer HPV-Infektion und den Nutzen der Impfung aktiv informiert werden. Aus Gründen der Gleichberechtigung sollte der Zugang zu einer Impfung für jeden Jungen gewährleistet sein.

Unter den Impfpfempfehlungskategorien gibt es auch die Kategorie für Risikogruppen. Mit der Impfpfempfehlung für alle Jungen und jungen Männer von 11 bis 26 Jahren erübrigt sich eine spezifische Impfpfempfehlung für die Risikogruppe der MSM. Eine solche wäre auch aufgrund der Unmöglichkeit, MSM vor Beginn der sexuellen Aktivität zu identifizieren, nicht sinnvoll. Die gleichen Überlegungen gelten für Menschen mit reduzierter Immunabwehr, z. B. unter immunsuppressiver Behandlung, welche ein erhöhtes Risiko für Komplikationen nach einer HPV-Infektion haben.

Spezifische Ziele

Für eine ergänzende Impfpfempfehlung wird kein Durchimpfungsziel festgelegt.

Die Impfung von Mädchen und Frauen bleibt weiterhin essentiell. Da Frauen deutlich häufiger als Männer von HPV-assoziierten Krebserkrankungen, namentlich Gebärmutterhalskrebs, betroffen sind, ist die HPV-Impfung für alle 11- bis 14-jährigen Mädchen unverändert als Basisimpfung empfohlen, mit einer Nachholimpfung für alle 15- bis 19-jährigen Mädchen. Die Kategorie Basisimpfung gilt für Impfungen, die unerlässlich für die individuelle und öffentliche Gesundheit sind, d. h. durch die sich in der Schweiz jedes Jahr zahlreiche schwerwiegende Krankheiten vermeiden lassen, die bleibende Schäden oder den Tod nach sich ziehen können. Das Durchimpfungsziel bei den Mädchen liegt bei 80 %. Es bietet den Mädchen wahrscheinlich mehr

Schutz als eine Durchimpfungsrate von 50 % bei beiden Geschlechtern [62]. Eine niedrige bis mittlere Durchimpfung bei beiden Geschlechtern ist also nicht gut genug für einen effektiven Schutz der Bevölkerung vor HPV-assoziierten Erkrankungen, sondern eine hohe Durchimpfung, vor allem der Mädchen, bleibt das Hauptziel.

Für 20- bis 26-jährige Frauen wird die Impfung ausserdem als ergänzende Impfung empfohlen, auf Basis einer individuellen Empfehlung.

Kosteneffektivität des Einbezugs von Jungen

Unabhängige öffentlich zugängliche Kosteneffektivitätsanalysen für die Impfung der Jungen zusätzlich jener der Mädchen liegen in der Schweiz aktuell nicht vor.

Die Kosteneffektivität hängt von den Rahmenbedingungen ab: besonders von den Kosten des Impfstoffs, ob mit zwei oder drei Impfdosen geimpft wird, und Annahmen der statistischen Modelle (Wirksamkeitsdauer, Durchimpfung, Berücksichtigung des Screenings, Einbezug welcher HPV-assoziierten Erkrankungen, Grenzwert der Kosteneffektivität pro «quality-adjusted life-year», QALY). Da sich die Rahmenbedingungen in den vorhandenen Studien (meist aus den USA) grösstenteils sehr von der Schweiz unterscheiden, speziell indem sie in der Regel den Gebrauch von drei statt zwei Impfdosen annehmen, ist deren Übertragbarkeit auf die Schweiz schwierig.

Kostenschätzungen in den USA reichen von US \$20 000 bis \$40 000 pro zusätzliches QALY in Berechnungen, welche die Impfung beider Geschlechter eher unterstützen, bis \$75 000 bis \$250 000 pro QALY in den der Impfung von Jungen eher kritisch gegenüberstehenden Szenarien [72].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Impfung beider Geschlechter im Vergleich mit der Impfung von ausschliesslich Mädchen von Vorteil zu sein scheint, um HPV-Infektionen und der resultierenden Krankheitslast vorzubeugen, allerdings bei höheren Kosten.

Eine Studie untersuchte die Kosteneffektivität der HPV-Impfung bei

MSM in den USA (mit Berücksichtigung von Genitalwarzen und Analkarzinomen als HPV-assoziierte Erkrankungen) und kam zu dem Schluss, dass eine HPV-Impfung von MSM kosteneffektiv ist. Kosteneffektiv war die Impfung nicht nur bei den Jüngeren, sondern auch noch bei MSM in höherem Alter (d.h. zwischen 20 und 26 Jahren), die bereits gegenüber bestimmten relevanten HPV-Typen exponiert waren, mit Kosten von unter \$50 000 pro QALY [73].

Akzeptanz der Empfehlung

Gemäss Studien in den USA und Kanada wussten Eltern und Teenager nicht, dass die HPV-Impfung auch für Jungen zugelassen ist. Die Hälfte der Ungeimpften war bereit, sich impfen zu lassen, sobald sie informiert waren [74]. Als wichtig für die Impfakzeptanz erwiesen sich vor allem die Empfehlung durch den Arzt sowie die Meinung von Gleichaltrigen [75]. Die HPV-Impfung stiess auf grössere Akzeptanz, wenn sie für beide Geschlechter empfohlen wurde [76].

Das Risiko, sich mit HPV zu infizieren oder eine Folgekrankheit zu bekommen, wird als sehr gering eingestuft [74; 75]. Dies zeigt, dass es einen grossen Aufklärungsbedarf bezüglich HPV bei Jugendlichen gibt [77; 78].

Ein systematischer Review und eine Metaanalyse zur Akzeptanz der Impfpfempfehlung bei Männern bestätigt, dass es bei ihnen eine moderate Bereitschaft für die Impfung gibt, dass bekannte Vorteile und ärztliche Empfehlung die wichtigsten Faktoren sind, welche die Impfakzeptanz beeinflussen, und dass die Kosten der Impfung und logistische Schwierigkeiten wichtige Hindernisse sind [79].

Umsetzbarkeit der Empfehlung

Da das HPV-Impfangebot für Mädchen bereits besteht, ist es einfach, die Impfung auf die Jungen auszuweiten. Die Impfungen können am gleichen Termin (Arzt bzw. Schularzt) wie die anderen Impfungen, die in diesem Alter empfohlen werden, durchgeführt werden, also der Auffrischimpfung gegen Diphtherie-Tetanus-Pertussis und die Impfung gegen Hepatitis B und Meningokokken C [2]. Ebenso sollte die HPV-bezo-

gene Impfaufklärung zusammen mit derjenigen der Hepatitis-B-Impfung stattfinden, und mit Präventionsbotschaften zu sexueller und reproduktiver Gesundheit kombiniert werden.

Somit lassen sich die bestehenden Strukturen der kantonalen Schulgesundheitsdienste bzw. Schulimpfprogramme auch zur Informationsvermittlung über HPV-Infektionen und zur erleichterten Impfung für Jungen einsetzen. Zur Information der niedergelassenen Ärzte sowie der Jungen und ihren Eltern sind oder werden die existierenden Kommunikationsmittel des BAG und der Kantone (Flyer, Homepages, Factsheets, Impfplan) adaptiert und erweitert. Kinderärzte/innen und Allgemeinärzte/innen bleiben am besten geeignet, um ihre Patienten/innen zu beraten.

Evaluationsfähigkeit der Empfehlung

Die Durchimpfungsraten werden in der Schweiz routinemässig bei Kindern (2, 8 und 16 Jahre alt) erfasst [63]. Allerdings gibt es für ergänzende Impfungen keine Ziele, wie z.B. das Erreichen von Durchimpfungsraten.

Studien über die Gründe des individuellen Impfscheiters und zur Effizienz des Zugangs zur Impfung könnten ebenfalls hilfreiche Daten liefern.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind die Rahmenbedingungen/Voraussetzungen für die Überwachung der Auswirkungen der Impfung von Männern auf die Krankheitslast in der Schweiz nicht gegeben. Um dies zu erreichen, sollte bei potenziell HPV-assoziierten Krebserkrankungen grundsätzlich ein HPV-Nachweis angestrebt werden. Darüber hinaus sollte bei solchen Fällen der Impfstatus bekannt sein. Die Daten könnten durch die kantonalen Krebsregister und von NICER gesammelt werden; in Anlehnung an das sich im Aufbau befindende System bei Frauen.

Offene Fragen

Es existieren bisher keine Wirksamkeitsdaten der Impfung zur Verhinderung von HPV-assoziierten Krebserkrankungen und -Vorstufen im Oropharyngealbereich und am Penis. Wegen der geringen Fallzahlen braucht es hierfür grosse internationale Studien.

Die Dauer der Wirksamkeit der HPV-Impfung liegt bei Frauen bei

mindestens neun Jahren und ist wahrscheinlich sehr viel länger. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass sowohl für Frauen als auch Männer eventuell eine Auffrischimpfung notwendig wird.

Die Wirksamkeit des 2-Dosen-Impfschemas basiert momentan auf Basis der Immunogenität und bleibt daher eine offene Frage.

Bisherige Studien deuten nicht darauf hin, dass die Impfung gegen HPV-16 und -18 eine Verschiebung der HPV-Typen oder des Krankheitsbildes provoziert. Dies muss langfristig jedoch überwacht werden, zum Beispiel durch ein HPV-Typenmonitoring bei HPV-assoziierten Krebserkrankungen, die den Krebsregistern gemeldet werden.

Während eine hohe Durchimpfung bei Mädchen einen gewissen Herdenschutz für Jungen bietet [49; 50], ist bisher noch unklar, in welchem Ausmass eine Impfung von Jungen und Männern den Schutz der Frauen vor Gebärmutterhalskrebs erhöhen kann. Hierfür benötigt man mindestens Daten zur Durchimpfung der beiden Geschlechter und zur Inzidenz von HPV-assoziierten Krebserkrankungen.

Die Kosteneffektivität der HPV-Impfung bei Männern in der Schweiz kann aufgrund der aktuellen Datenlage nicht abschliessend beurteilt werden. Unabhängige Daten für die Schweiz existieren diesbezüglich nicht. Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen in Ländern, für die es bereits Erhebungen gibt (Durchimpfungsraten, Kosten des Impfstoffes, Krankheitslast), ist die Interpretation dieser Daten für die Schweiz schwierig.

Gleichberechtigter Zugang aufgrund der Empfehlung

Mit der Erweiterung der Impfempfehlung auf Jungen und Männer sind Männer nicht mehr vom Nutzen der Impfung ausgeschlossen. Sie können sich vor den klar definierten Risiken einer HPV-Infektion schützen. Bisher lag jegliche Last des Schutzes vor HPV-assoziierten Infektionen auf den Schultern der Frauen. Dieser Ungleichheit wird nun entgegengewirkt. Die HPV-Impfung für Jungen und Männer erlaubt es, dass beide Geschlechter die Verantwortung für Themen wie die sexuelle und reproduktive Gesundheit tragen.

Diese ergänzende Impfempfehlung verpflichtet die Ärzteschaft dazu, ihre Patienten über die Impfung zu informieren. Jugendliche und Erwachsene sollten die Möglichkeit haben, auf Basis von umfassenden und leicht zugänglichen Informationsmaterialien eine fundierte Entscheidung zur HPV-Impfung zu treffen. Das BAG und die EKIF stellen zu diesem Zweck Aufklärungsmaterialien zur Verfügung, zugänglich über die Webseiten.

Alle Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren müssen über die Möglichkeit einer Impfung informiert werden. Insbesondere: a) Jungen möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität, b) MSM, da sie bei einer alleinigen Impfung von Mädchen nicht von einem möglichen Herdenschutz profitieren, jedoch einen überproportionalen Anteil der Krankheitslast tragen und c) Immunsupprimierte, da sie ebenfalls anfälliger sind für schwere Verläufe von HPV-assoziierten Krankheiten.

Um einen chancengleichen Zugang zur Impfung zu schaffen und aufrechtzuerhalten, ist gerade in der Altersgruppe der Jugendlichen, die mit individualmedizinischen Strukturen allein schwierig erreichbar sind, eine Zusammenarbeit zwischen Individualmedizin und den öffentlichen Gesundheitsdiensten zu fördern, z.B. durch Einbezug der Schulärztlichen Dienste.

Internationale Situation bezüglich Impfempfehlung

Aus den genannten Gründen haben Länder wie Österreich, Australien, USA und Kanada in den letzten Jahren ihre Empfehlungen für die HPV-Impfung auf Jungen und junge Männer erweitert.

USA: Das *Advisory Committee on Immunization Practices* empfiehlt eine HPV-Impfung für Jungen und Männer seit 2011 als Routineimpfung. Diese umfasst drei Impfdosen des tetravalenten Impfstoffs bei 11- bis 12-jährigen Jungen sowie eine Nachholimpfung für 13- bis 21-jährige Adoleszente/junge Männer. Für MSM und abwehrgeschwächte Männer ist die Impfung gemäss der allgemeinen Empfehlung vorgesehen sowie eine Nachholimpfung bis 26 Jahre [72].

Kanada: Das *National Advisory Committee on Immunisation* empfiehlt in seinem Bericht von 2012 eine HPV-Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff für Jungen/Männer zwischen 9 und 26 Jahren zum Schutz vor Analkarzinomen und seinen Vorstufen sowie Anogenitalwarzen. Dabei sollte möglichst im Alter zwischen 9 und 13 Jahren und vor Beginn der sexuellen Aktivität geimpft werden, um den Effekt der Impfung zu maximieren. Es wird darauf hingewiesen, dass für diese Gruppe eine Impfung auch nach Beginn der sexuellen Aktivität von Nutzen sein kann [80].

Australien: Die *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* empfiehlt seit 2013 den tetravalenten Impfstoff für Jungen/Männer zwischen 9 und 18 Jahren zum Schutz vor persistierenden Infektionen und anogenitalen Erkrankungen inklusive Genitalwarzen, die durch HPV-6, -11, -16 und -18 verursacht werden. Die Impfung sollte möglichst zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr stattfinden. Männer über 18 Jahren können einen individuellen Nutzen haben, dies soll von Fall zu Fall entschieden werden. Die Impfung wird für MSM empfohlen, ohne eine spezifische Altersgruppe zu nennen. Ebenso wird immungeschwächten Männern und Frauen ohne Altersspezifizierung eine Impfung empfohlen [81]. Seit Februar 2013 impft man Jungen im Alter von 12 und 13 Jahren im Rahmen des subventionierten nationalen Impfprogramms in Schulen zusammen mit den Mädchen. Bis Ende 2014 werden Jungen im Alter von 14 und 15 Jahren ausserdem im Rahmen einer Nachholimpfung geimpft [82].

Österreich: In Österreich begann im Februar 2014 ein kostenfreies HPV-Impfprogramm für Mädchen und Jungen. Die Impfung im 2-Dosen-Schema wird für Kinder im Alter von 9 bis 12 Jahren empfohlen. Die Kosten der Impfung werden übernommen. Ziel ist die Herdenimmunität, erwähnt werden aber auch die persönliche Vorteile der Impfung [83].

UK: Gemäss den britischen Empfehlungen des *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* werden Jungen und Männer im nationalen HPV Immunisierungsprogramm derzeit nicht berücksichtigt [84].

Deutschland: Die Impfpfehlun-

gen der Ständigen Impfkommission von 2014 enthalten gegenwärtig keine Empfehlung zur Impfung von Jungen/Männern [85].

KOSTENÜBERNAHME

Die Modalitäten der Kostenvergütung der HPV-Impfung für Jungen und Männer sind Ausarbeitung. Eine Entscheidung wird in den nächsten Monaten erwartet. Sobald die Modalitäten geklärt sind, wird das BAG informieren.

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND IMPFEMPFEHLUNGEN

Ausgehend von den Erkenntnissen,

- dass HPV-assoziierte Krankheiten Männer betreffen, wobei Krebserkrankungen zwar schwerwiegend, aber nicht häufig sind, und Genitalwarzen häufig, aber weniger schwerwiegend sind;
- dass der tetravalente Impfstoff gegen HPV auch bei jungen Männern sicher ist;
- dass erwiesen ist, dass der tetravalente Impfstoff gegen persistierende Infektionen mit den HPV-Typen 6, 11, 16, 18 im Anogenitalbereich wirkt;
- dass erwiesen ist, dass der tetravalente Impfstoff Genitalwarzen und anale intraepitheliale Neoplasien, ausgelöst durch die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen, verhindern kann;
- dass zurzeit für HPV-assoziierte Krebserkrankungen, die andere Organe als den Gebärmutterhals betreffen, keine alternativen präventiven Massnahmen, wie z. B. Screening, existieren;
- dass MSM, welche das höchste Risiko für persistierende HPV-Infektionen und deren Folgeerkrankungen haben, durch eine auf Frauen beschränkte Impfpfehlung völlig vom Nutzen der Impfung ausgeschlossen sind und durch eine spezifische Impfpfehlung für Risikogruppen nicht zeitgerecht erreichbar wären;

empfehlen die EKIF und das BAG die HPV-Impfung für Jungen und Männer als ergänzende Impfung zum individuellen Schutz vor Läsionen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18

verursacht werden. Eine ergänzende Impfpfehlung verpflichtet die Ärzteschaft zu informieren und bietet somit allen die Möglichkeit zu einer informierten Entscheidung.

Impfschema

Die Impfung wird für Jungen und Männer im Alter von 11 bis 26 Jahren empfohlen (bis zum Tag vor dem 27. Geburtstag), vorzugsweise zwischen 11 und 14 Jahren bzw. vor Beginn der sexuellen Aktivität. Analog zu den Empfehlungen bei Mädchen sollten gesunde 11- bis 14-jährige Jungen mit einem 2-Dosen-Schema (Off-label Verwendung) im Abstand von sechs Monaten geimpft werden. Ab dem 15. Geburtstag, und für alle, welche eine Immunschwäche haben, sind drei Impfdosen zu den Zeitpunkten 0, 1–2 und 6 Monate indiziert.

Die Modalitäten der Kostenvergütung für Knaben und Männer sind in Ausarbeitung. Eine Entscheidung wird in den nächsten Monaten erwartet. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit (BAG):
www.bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen

Referenzen

1. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Arbeitsgruppe HPV-Impfung. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2008.
2. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2014. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2014.
3. Eidgenössische Kommission für Impffragen. Analyserahmen. www.bag.admin.ch/ekif/04423/04425/index.html?lang=de. Bern 2004.
4. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40:187–93.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). IARC Monographs on

- the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Human Papillomaviruses. Lyon. France 2007.
6. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:21–31.
 7. Moreira ED, Jr., Giuliano AR, Palefsky J, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis* 2014; 210:192–9.
 8. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377:932–40.
 9. Martel de C., Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607–15.
 10. Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* 2011; 29:5245–9.
 11. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsague X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012; 12:30.
 12. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S11–S25.
 13. Vuyst de H., Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:1626–36.
 14. Joseph DA, Miller JW, Wu X, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008; 113:2892–900.
 15. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29:4294–301.
 16. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978–2008. *Int J Cancer* 2012; 130:1168–73.
 17. NICER Cancer Incidence Switzerland. www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/. accessed 01 08 2014.
 18. Pers Kommunikation A.Feller. www.nicer.org. NICER 2014.
 19. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:467–75.
 20. Hsueh PR. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42:101–6.
 21. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008; 84:161–6.
 22. Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:S3–14.
 23. Streit M. Warzen – klinische Bilder und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2014; 14:634–9.
 24. Langley PC, White DJ, Drake SM. The costs of treating external genital warts in England and Wales: a treatment pattern analysis. *Int J STD AIDS* 2004; 15:501–8.
 25. Gianino MM, Delmonte S, Lovato E, et al. A retrospective analysis of the costs and management of genital warts in Italy. *BMC Infect Dis* 2013; 13:470.
 26. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012; 23:189–94.
 27. Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013; 13:75.
 28. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999–2004. *Sex Transm Dis* 2008; 35:357–60.
 29. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196:1447–54.
 30. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S35–S41.
 31. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011; 203:49–57.
 32. Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2011; 11:150.
 33. Gilbert M, Kwag M, Mei W, et al. Feasibility of incorporating self-collected rectal swabs into a community venue-based survey to measure the prevalence of HPV infection in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011; 38:964–9.
 34. Palefsky JM, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19:1407–14.
 35. Dindo D WM. Humanes Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2012; 12:282–5.
 36. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487–500.
 37. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011; 204:1886–92.
 38. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, et al. Risk factors for genital and anal warts in a prospective cohort of HIV-negative homosexual men: the HIM study. *Sex Transm Dis* 2007; 34:488–93.
 39. Swissmedic. Fachinformation/information professionnelle Gardasil. www.swissmedicinfo.ch. accessed on 29.09.2014.
 40. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information (package insert). Gardasil (human papillomavirus quadrivalent types 6 11 16 18) vaccine recombinant, available at. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf. Merck & Co, Inc Silver Spring, MD Accessed 29 09 2014.
 41. Petaja T, Keranen H, Karpapa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44:33–40.
 42. Pers.Kommunikation. GlaxoSmithKline. GSK 2014.
 43. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:201–9.
 44. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135–45.
 45. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:261–7.
 46. European Medicines Agency (EMA). Gardasil authorisation. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp. accessed 02 09 2014.
 47. The FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.

48. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:325–39.
49. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87:544–7.
50. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346:f2032.
51. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364:401–11.
52. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365:1576–85.
53. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8:e68329.
54. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* 2014; 134:657–65.
55. Roteli-Martins C, Naud P, De BP, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8.
56. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009; 27:5612–9.
57. Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *J Clin Virol* 2012; 53:239–43.
58. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10.
59. Kjaer SK. An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil® in previously vaccinated women. Lisbon, Portugal 2011; Abstract:PS 2–6.
60. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:39–44.
61. Smith MA, Lew JB, Walker RJ, Brotherton JM, Nickson C, Canfell K. The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia. *Vaccine* 2011; 29:9112–22.
62. Smith MA, Canfell K, Brotherton JM, Lew JB, Barnabas RV. The predicted impact of vaccination on human papillomavirus infections in Australia. *Int J Cancer* 2008; 123:1854–63.
63. Bundesamt für Gesundheit. Durchimpfung. www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=de. accessed 29 09 2014.
64. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013; 13:10.
65. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010; 202:1246–53.
66. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271:193–203.
67. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347:f5906.
68. World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Weekly epidemiological record No 9 2013; 88:309–12.
69. World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Weekly epidemiological record No 7 2014 2013; 89:53.
70. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015; 313:54–61.
71. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014; 32:2670–4.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2014; 63:1–30.
73. Kim J. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:845–52.
74. Blumenthal J, Frey MK, Worley MJ, Jr., Tchabo NE, Soren K, Slomovitz BM. Adolescent Understanding and Acceptance of the HPV Vaccination in an Underserved Population in New York City. *J Oncol* 2012; 2012:904034.
75. Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, Brewer NT. HPV vaccine and adolescent males. *Vaccine* 2011; 29:5595–602.
76. Oteng B, Marra F, Lynd LD, Ogilvie G, Patrick D, Marra CA. Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87:52–7.
77. Stupiansky NW, Alexander AB, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine and men: what are the obstacles and challenges? *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25:86–91.
78. Zimet GD, Rosenthal SL. HPV vaccine and males: issues and challenges. *Gynecol Oncol* 2010; 117:S26–S31.
79. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013; 89:568–74.
80. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. An Advisory Committee Statement (ACS). Canada Communicable Disease Report 2014; 38.
81. Australian Government, Department of Health. Human Papillomavirus. The Australian Immunisation Handbook, 10th Edition 2014; 231–42.
82. Australian Government, Department of Health. www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv. accessed 29 09 2014.
83. Bundesministerium für Gesundheit. www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf. Impfplan Österreich 2014.
84. Department of Health. Human Papillomavirus (HPV). Green book chapter 18a v2_1. United Kingdom 2014.
85. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2014; 34.

Impfempfehlungen gegen Meningokokken für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion oder Exposition: Anwendung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs auch bei Auffrischimpfungen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Stand: März 2015

Die immer breitere Erfahrung mit quadrivalenten Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken (MCV-ACWY) bestätigt deren Sicherheit und bessere Immunogenität im Vergleich zu quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffen (MPV-ACWY). Auf der Grundlage der verfügbaren Daten empfehlen BAG und EKIF den Konjugatimpfstoff MCV-ACWY weiterhin für die Primovakzination von Risikogruppen zu nutzen sowie, falls das Risiko weiterbesteht, für die Auffrischimpfungen anstelle des bisherigen Polysaccharidimpfstoffs MPV-ACWY.

EINFÜHRUNG

Für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Meningokokken-Infektion oder einem erhöhten Expositionsrisiko (siehe Kasten) ist ein möglichst breiter und wirksamer Impfschutz anzustreben [1–4].

In der Schweiz stehen folgende Impfstoffe gegen Meningokokken zur Verfügung: drei Konjugatimpfstoffe gegen die Serogruppe C (MCV-C: Meningitec®, Menjugate® und NeisVac-C®, zugelassen für die Anwendung ab einem Alter von 2 Monaten); ein quadrivalenter (nicht-konjugierter) Polysaccharidimpfstoff gegen die Serogruppen A, C, W und Y (MPV-ACWY, Mencevax®, zugelassen für die Anwendung ab 2 Jahren) und ein quadrivalenter Konjugat-

impfstoff (MCV-ACWY, Menveo®, zugelassen für die Anwendung ab 2 Jahren).

Der vermittelte Schutz durch Meningokokkenimpfstoffe ist begrenzt: einerseits durch die begrenzte Dauer des Impfschutzes (einige Jahre), andererseits durch das Phänomen der Hyporesponsiveness, welche durch wiederholte Anwendung von Polysaccharidimpfstoffen verursacht wird. Dies und die Verfügbarkeit der Impfstoffe auf dem Markt bestimmen die Wahl der Impfschemata.

Die Polysaccharidimpfstoffe waren seit den 1980er-Jahren die ersten auf dem Markt. Charakteristisch für diese Impfstoffe ist ihre Unwirksamkeit bei Kindern unter 2 Jahren, zudem vermitteln sie kein immunologisches Gedächtnis und bewirken

keine Verhinderung der Kolonisation des Nasopharynx. Während langer Zeit standen jedoch keine anderen Impfstoffe zur Verfügung. Daher stellte die Einführung der ersten monovalenten Konjugatimpfstoffe gegen die Serogruppe C (MCV-C) im Jahr 2001 einen echten Fortschritt dar. Dank des konjugierten Proteins lösen diese Impfstoffe eine T-Zell-abhängige Immunantwort aus, wodurch auch bei Säuglingen ein Schutz vermittelt und bei allen Geimpften ein Immungedächtnis erreicht werden kann. Die Impfung konnte aus diesem Grund nun Risikogruppen und Kindern unter 2 Jahren empfohlen werden. Ergänzt wurde der Schutz für Risikogruppen durch eine Dosis des quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffs (MPV-ACWY), um den Schutz nach der Primovakzination auf andere Serogruppen auszudehnen, gefolgt von Auffrischimpfungen mit MPV-ACWY im Abstand von 3 Jahren bei weiterbestehendem Risiko [1]. Seit 2005 ist eine ergänzende Impfung mit MCV-C auch für gesunde Kinder zwischen 12 und 15 Monaten und gesunde Jugendliche zwischen 11 und 15 Jahren empfohlen [2, 5].

Im August 2011 kam in der Schweiz ein quadrivalenter Konjugatimpfstoff (MCV-ACWY; Menveo®) auf den Markt, der damals für Personen ab 11 Jahren zugelassen war. Seitdem empfehlen ihn BAG und EKIF für die Primovakzination von Personen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Infektion ab dem Alter von einem Jahr [3]. Die Empfehlung der Anwendung des quadrivalenten Polysaccharidimpfstoffs MPV-ACWY für Auffrischimpfungen bei weiterbestehendem Risiko wurde beibehalten, allerdings in Intervallen von 5 statt 3 Jahren [3]. Denn das Phänomen der Hyporesponsiveness bei einer wiederholten Anwendung von Polysaccharidimpfstoffen in Intervallen unter 3 Jahren war bereits beobachtet worden. Zur Dauer des vermittelten Impfschutzes durch die neuen quadrivalenten Konjugatimpfstoffe lagen jedoch erst wenige Daten vor [6–8].

Personen mit erhöhtem Risiko für eine invasive Meningokokken-Infektion (Risikofaktoren):

- Defizite der Terminalfaktoren des Komplementsystems;
- Defekte bei der Komplementaktivierung des alternativen Wegs;
- homozygote Protein-S- und -C-Defizite;
- funktionelle oder anatomische Asplenie;
- mangelnde Immunantwort auf Polysaccharide;
- Mangel an Mannose-bindendem Lektin.

Personen mit einem erhöhtem Meningokokken-Expositionsrisiko:

- Personal von Laboratorien, welche mit Meningokokken arbeiten;
- Personen nach einem engen Kontakt mit einem Fall einer invasiven Meningokokkeninfektion (Postexpositionsprophylaxe);
- Rekruten;
- Reisende in Endemiegebiete (Reisedauer > 1 Monat) oder in Epidemiegebiete (auch bei kurzem Aufenthalt).

In 2012 wurde der Impfstoff MCV-ACWY in die Liste der durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung vergüteten Arzneimittel aufgenommen. Im August 2014 wurde die Zulassung basierend auf Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit auf die Altersgruppe ab 2 Jahre ausgedehnt (vorher ab 11 Jahre). Ausserdem konnten die durch Polysaccharidimpfstoffe hervorgerufenen Mechanismen der Hyporesponsiveness detaillierter untersucht und Daten zur längerfristigen Aufrechterhaltung des Schutzes durch konjugierte quadrivalente Impfstoffe gesammelt werden (für Details siehe Kapitel «*Immunologische Hyporesponsiveness*» und «*Dauer des Impfschutzes*») [9–12]. Aufgrund der neuen Erkenntnisse sind die Impfschemata für Risikopersonen angepasst worden (siehe Kapitel «*Aktualisierung der Empfehlungen und neue Impfschemata für Risiko-gruppen*»).

IMMUNOLOGISCHE HYPORESPONSIVENESS

Hyporesponsiveness bedeutet, dass die Verabreichung einer weiteren Impfstoffdosis gegen denselben Krankheitserreger weniger wirksam ist als die vorangehende Dosis. Als Erstes wurde dies bei der wiederholten Anwendung von monovalenten Polysaccharidimpfstoffen gegen die Serogruppe C festgestellt: Unabhängig vom Alter lagen die gemessenen SBA¹-Titer [13] nach der Auffrischimpfung tiefer als nach der ersten Impfung und der Effekt fiel mit jeder weiteren Auffrischimpfung stärker aus [6–8].

Im Mausmodell konnte dieses Phänomen untersucht und die verantwortlichen Mechanismen verdeutlicht werden [9]: Die Gesamtzahl der für eine Serogruppe spezifischen B-Gedächtniszellen nimmt mit jeder weiteren Anwendung von Polysaccharidimpfstoffen ab. Diese Zellen werden demnach ohne Ersatz eliminiert.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen Folgendes: Das Phänomen der Hyporesponsiveness kann durch die Primovakzination mit einem konjugierten Impfstoff (hier MCV-C) vor der Verabreichung des Polysaccharidimpfstoffs (MPV-C) nicht verhin-

dert werden. Das Phänomen ist kumulativ, da die SBA¹ nach 2 Auffrischimpfungen niedriger liegen als nach einer einzigen: Der «Vorrat» an spezifischen B-Lymphozyten nimmt mit jeder Auffrischimpfung weiter ab [9].

Beim Menschen sind die Mechanismen indirekt durch Messung der SBA¹ nachgewiesen worden: Kinder, die eine Primovakzination mit einem bivalenten Konjugatimpfstoff (MCV-AC) erhielten, erreichten nach zwei Auffrischimpfungen mit einem Polysaccharidimpfstoff (MPV-AC) im Alter von 2 und 5 Jahren sechs Mal tiefere SBA-Titer¹ als Kinder mit nur einer MPV-AC-Auffrischimpfung im Alter von 5 Jahren. Beide Gruppen wiesen niedrigere Titer im Vergleich mit den Kindern auf, welche nur eine Dosis des konjugierten MCV-AC ohne weitere Auffrischimpfungen bekamen [14, 15].

Ausserdem lagen nach der Impfung mit einem Konjugatimpfstoff die gemessenen SBA-Titer¹ in den Gruppen mit vorheriger Polysaccharidimpfstoff-Dosis immer tiefer als bei den Gruppen, die zuvor keinen Polysaccharidimpfstoff erhalten haben. Letzteres geschah unabhängig davon, ob es sich um einen mono-, bi- oder quadrivalenten Impfstoff handelte und unabhängig vom Alter der geimpften Personen [7, 16–23].

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Phänomen der Hyporesponsiveness durch die Auffrischimpfung mit einem konjugierten Impfstoff nicht vollständig reversibel ist (gemäss Impfintervallen). Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass ein Abstand von einem Jahr zwischen der letzten Polysaccharid-Dosis und der Impfung mit einem Konjugatimpfstoff von Vorteil ist, um eine bessere Immunantwort (höhere SBA-Titer¹) zu erhalten [18, 24].

Fazit: Eine Primovakzination mit einem Konjugatimpfstoff kann das durch Polysaccharidimpfstoffe hervorgerufene Phänomen der Hyporesponsiveness nicht verhindern. Des Weiteren ist das Phänomen kumulativ bei wiederholten Impfungen mit Polysaccharidimpfstoffen. Daher sollen auch Auffrischimpfungen mit konjugierten Impfstoffen durchgeführt werden. Polysaccha-

ridimpfstoffe werden im Schweizerischen Impfplan nicht mehr empfohlen.

DAUER DES IMPFSCHUTZES

In Follow-up-Studien zu Jugendlichen, die mit MCV-ACWY oder MPV-ACWY geimpft worden waren, konnte man bakterizide Antikörper (SBA¹) [25] bis zu 5 Jahre nach der Primovakzination nachweisen [10–12]. Der Anteil von Jugendlichen (Alter 11–18 Jahre, ungefähr 3'500 Versuchspersonen) mit einem SBA-Titer¹ $\geq 1:8$ lag einen Monat nach der ersten Dosis eines Konjugatimpfstoffs je nach Serogruppe zwischen 78 % und 94 % (durchschnittlich A: 78 %, C: 87 %, W: 94 %, Y: 87 %) und einen Monat nach der ersten Dosis mit einem Polysaccharidimpfstoff zwischen 47 % und 83 % (A: 47 %, C: 60 %, W: 83 %, Y: 80 %). Die Studien zeigen, dass SBA-Titer¹ $\geq 1:8$ für die Serogruppen CWY bei einem grösseren Anteil der Geimpften über 5 Jahre lang anhalten, wenn diese mit einem Konjugatimpfstoff geimpft werden statt mit einem Polysaccharidimpfstoff; der Unterschied bei den Serogruppen C und Y ist dabei signifikant [10]. Sie weisen ebenfalls nach, dass selbst bei Konjugatimpfstoffen die Schutzkorrelate mit der Zeit abnehmen: Ab 21 Monaten nach der Impfung hat ein beträchtlicher Teil der Jugendlichen keinen SBA-Titer¹ $\geq 1:8$ mehr (siehe Tabelle 2). Dagegen bewirkt eine Auffrischimpfung nach fünf Jahren mit einem Konjugatimpfstoff bei nahezu allen Jugendlichen einen Antikörpertiter SBA¹ $\geq 1:8$, welcher bei einem grösseren Anteil der Geimpften über weitere 2 Jahre bestehen bleibt (siehe Tabelle 2) [11]. Bemerkenswert ist, dass die Serogruppen-A-spezifischen SBA-Titer¹ immer deutlich

¹ Der durch die Meningokokken-Impfstoffe vermittelte Schutz wird geschätzt, indem man für eine gegebene Serogruppe die bakterizide Aktivität des Serums mit menschlichem Komplement (serum bactericidal antibodies, SBA, Schutzkorrelat) untersucht. Die SBA-Ergebnisse werden ausgedrückt als Antikörpertiter (GMT) und/oder als Anteil geimpfter Personen mit einem hSBA-Titer $\geq 1:8$.

Tabelle 1

Prozentualer Anteil Jugendlicher mit SBA¹ ≥ 1:8 nach der Primovakzination mit Konjugatimpfstoff MCV-ACWY (n=50) oder mit Polysaccharid-Impfstoff MPV-ACWY (n=50). Die SBA-Titer¹ wurden in beide Gruppen 1 Monat, 1 Jahr und 5 Jahre nach der Primovakzination gemessen [10].

Anteil Geimpfter (in %) mit einem SBA-Titer ¹ ≥ 1:8	Nach Primovakzination (1 Dosis) mit quadrivalentem Konjugatimpfstoff MCV-ACWY			Nach Primovakzination (1 Dosis) mit quadrivalentem Polysaccharidimpfstoff MPV-ACWY		
	1 Monat	1 Jahr	5 Jahre	1 Monat	1 Jahr	5 Jahre
Zeitraum nach Impfung						
Serogruppe A	78	41	30	47	43	44
Serogruppe C	85	80	75	60	50	62
Serogruppe W	94	90	70	83	50	55
Serogruppe Y	88	75	73	80	48	48

Tabelle 2

Prozentualer Anteil Jugendlicher (n=130) mit SBA¹ ≥ 1:8 nach der Primovakzination oder ersten Auffrischimpfung mit Konjugatimpfstoff MCV-ACWY. Die SBA-Titer¹ wurden 1 Monat, 21 Monate, 3 Jahre und 5 Jahre nach der Primovakzination gemessen und 1 Monat sowie 2 Jahre nach der Auffrischung [11].

Anteil Geimpfter (in %) mit einem SBA-Titer ¹ ≥ 1:8	Nach Primovakzination (1 Dosis) mit quadrivalentem Konjugatimpfstoff MCV-ACWY				Nach der ersten Auffrischimpfung (1 Dosis) mit quadrivalentem Konjugatimpfstoff MCV-ACWY	
	1 Monat	21 Monate	3 Jahre	5 Jahre	1 Monat	2 Jahre
Zeitraum nach Impfung						
Serogruppe A	78	40	37	32	95	79
Serogruppe C	89	59	67	59	95	95
Serogruppe W	94	82	85	82	95	95
Serogruppe Y	86	68	68	64	95	95

unter den Titern für die anderen Serogruppen liegen und ihr Rückgang ausgeprägter ist. Das passiert unabhängig davon, ob ein Konjugat- oder Polysaccharidimpfstoff angewendet bzw. nach einer Erst- oder Auffrischimpfung gemessen wurde (Tabelle 1 und 2).

Fazit: Es ist gerechtfertigt, Auffrischimpfungen mit Konjugatimpfstoffen in Intervallen von jeweils 5 Jahren durchzuführen, wenn das Risiko weiterbesteht.

AKTUALISIERUNG DER EMPFEHLUNGEN UND NEUE IMPFSCHEMATATA FÜR RISIKOGRUPPEN

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse (siehe Kapitel «Immunologische Hyporesponsiveness» und «Dauer des Impfschutzes») empfehlen BAG und EKIF nur noch die Anwendung konjugierter Impfstoffe; sowohl für die Primovakzination als auch für Auffrischimpfungen im Intervall von 5 Jahren, falls das Risiko weiterbesteht. Die Polysaccharidimpfstoffe sind nicht mehr empfohlen. Die aufgeführten aktualisierten Impfschemata (siehe Tabelle 3) ersetzen die bisherigen Impfschemata und Empfehlungen [3].

Die Impfung der Rekruten (siehe Tabelle 3B) wird mit Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppe C (MCV-C) beibehalten [2, 3, 5], und zwar aufgrund aktueller epidemiologischer Daten zu den Meningokokken-Erkrankungen in der Schweiz [3].

EMPFOHLENE ERGÄNZENDE IMPFUNG VON KINDERN UND JUGENDLICHEN GEGEN INVASIVE MENINGOKOKKEN-INFESTIONEN

Die empfohlene ergänzende Impfung von gesunden Kindern und Jugendlichen mit Konjugatimpfstoffen gegen die Serogruppe C (MCV-C) wird beibehalten [2, 3, 5] aufgrund aktueller epidemiologischer Daten zu den Meningokokken-Erkrankungen in der Schweiz [3].

KOSTENÜBERNAHME DURCH DIE OBLIGATORISCHE KRANKENPFLEGEVER-SICHERUNG

Die Impfung gegen Meningokokken mit MCV-ACWY wird seit 2012 gemäss ihrer Empfehlung und für die Altersgruppen, für die der Impfstoff

durch Swissmedic zugelassen ist, rückvergütet. Gegenwärtig ist der Impfstoff ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Off-Label-Impfempfehlungen und Reiseimpfungen werden nicht übernommen.

Die Off-Label-Anwendung dieses Impfstoffs beschränkt sich auf Kinder unter 2 Jahren. Die Induktion eines Immungedächtnisses und die vorliegenden Daten zur Impfsicherheit (ab dem Alter von 2 Monaten) [26] führen zur Empfehlung, den Impfstoff im Alter von 12 und 24 Monaten off-label anzuwenden. Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit reichen dagegen nicht aus, um eine Anwendung bei Kindern unter 12 Monaten zu empfehlen. ■

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Tabelle 3

Impfschema gegen Meningokokken für Risikopersonen

A. Personen mit einem erhöhten Risiko einer invasiven Meningokokken-Erkrankung

<i>Alter bei Impfbeginn</i>	<i>Impfungen</i>
2–11 Monate	3 Dosen MCV-C, dann 2 Dosen MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C, dann Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
≥ 12 Monate	2 Dosen MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen, dann Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht

Alle bereits mit MPV-ACWY-Geimpften sollten mit einer Dosis MCV-ACWY frühestens 1 Jahr nach der letzten MPV-ACWY Impfung nachgeimpft werden.

B. Personen mit einem erhöhten Meningokokken-Expositionsrisiko

<i>Gruppen</i>	<i>Alter bei Impfbeginn</i>	<i>Impfungen</i>
Personal von Laboratorien, welches mit Meningokokken arbeitet		1 Dosis MCV-ACWY; Auffrischimpfungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
Reisende in Endemie-/Epidemiegebiete	2–11 Monate	3 Dosen MCV-C, dann 1 Dosis MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C, und Auffrischimpfungen alle 5 Jahre* mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
	≥ 12 Monate	1 Dosis MCV-ACWY; Auffrischimpfungen alle 5 Jahre* mit 1 Dosis MCV-ACWY, falls das Risiko weiterbesteht
Kontakt mit einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall einer invasiven Meningokokkeninfektion	2–11 Monate	3 Dosen MCV-C (im Falle einer Meningokokken-exposition der Serogruppe C oder wenn unbekannt)
	≥ 12 Monate	1 Dosis MCV-C nach einer Meningokokken-exposition der Serogruppe C oder; 1 Dosis MCV-ACWY nach einer Exposition mit der Serogruppe A, W135, Y oder wenn unbekannt.
Rekruten		1 Dosis MCV-C

Alle bereits mit MPV-ACWY-Geimpften sollten mit einer Dosis MCV-ACWY frühestens 1 Jahr nach der letzten MPV-ACWY Impfung nachgeimpft werden.

* Saudi-Arabien verlangt für (Pilger-)Reisen nach Mekka einen offiziellen Nachweis für die Meningokokkenimpfung (Impfstoff ACWY), der nicht älter als 3 Jahre ist.

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meningokokkeninfektionen: Impfschema für Personen mit Risikofaktoren. Bull BAG 2002; 50: 884–5.
2. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C. Bull BAG 2005; 45: 815–6.
3. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Aktualisierung der Impfeempfehlungen gegen Meningokokken: Einführung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs. BAG Bulletin 2011; 34: 711–7.
4. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2015. Richtlinien und Empfehlungen.
5. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meningokokken der Serogruppe C. Richtlinien und Empfehlungen 2006.
6. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870–4.
7. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761–4.
8. Broker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of conjugate vaccine or polysaccharide vaccine. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8: 47–50.
9. Brynjolfsson SF, Henneken M, Bjarnarson SP, Mori E, Del GG, Jonsdottir I. Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *J Infect Dis* 2012; 205: 422–30.
10. Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odrjin T, Dull PM. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e170–e177.
11. Baxter R, Reisinger K, Block SL, et al. Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1169–76.
12. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrjin T, Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *J Pediatr* 2014; 164: 1409–15.
13. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB, et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. *Fems Immunol Med Microbiol* 2000; 28: 79–85.
14. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 200–4.
15. MacLennan J, Obaro S, Deeks J, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183: 97–104.
16. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001; 19: 3043–50.
17. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine? *JAMA* 2000; 283: 1826–7.
18. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2008; 198: 1019–27.
19. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685–9.
20. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 907–13.
21. Vu DM, de Boer AW, Danzig L, et al. Priming for immunologic memory in adults by meningococcal group C conjugate vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 605–10.
22. Southern J, Deane S, Ashton L, et al. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 1100–4.
23. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975; 56: 1536–47.
24. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenkrankungen bei Risikogruppen. BAG Bulletin 2014; 8: 129–41.
25. Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 77–87.
26. FDA. Approval Letter – Menveo for use in children 2 months through 23 months of age; August 1, 2013 www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm

Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGINF), der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF)¹ und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). Stand 2015

Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko, an einer fulminant verlaufenden, lebensbedrohlichen Infektion durch bestimmte Bakterien (vor allem Pneumokokken) oder Protozoen zu erkranken. Das Risiko ist in den ersten zwei Jahren nach Ausfall der Milz am höchsten, besteht aber lebenslang. Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Asplenie über ihr Risiko ungenügend informiert sind. Zu den Präventionsmassnahmen gehören die Aufklärung der Patienten, Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Influenza sowie eine Notfallantibiotikatherapie bzw. für bestimmte Patientengruppen eine Antibiotikaphylaxe und eine besonders gewissenhafte Malariaphylaxe in Risikogebieten.

EINFÜHRUNG

Patienten mit anatomischer (angeborener oder erworbener) oder funktioneller Asplenie haben ein lebenslang erhöhtes Risiko, bei Infektionen durch eine Reihe bekapselter oder intrazellulär lebender Bakterien und Protozoen einen schweren Krankheitsverlauf durchzumachen [1, 2]. Diese Infektionen können sich unter dem Bild der «*overwhelming postsplenectomy infection*» (OSPI) manifestieren, welches innert Stunden zur irreversiblen Sepsis mit Multiorganversagen und zum Tod führen kann. Der fulminante Verlauf, die hohe Morbidität und die Letalität solcher Infektionen unterstreichen die Wichtigkeit der Prävention [3]. Verschiedene nationale und internationale Erhebungen haben gezeigt, dass Kenntnisse über die empfohlenen Präventionsmassnahmen bei Ärzten und Patienten ungenügend verankert sind [4–6]. Dieser Beitrag formuliert Empfehlungen zu Präventionsmassnahmen bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie und ersetzt die generell und insbesondere in Bezug auf die

Impfempfehlungen überarbeitete Vorversion von 2006.

SCHWERE INFEKTIONEN BEI ASPLENIE

Die Funktion der Milz bei der Infektabwehr

Die erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Asplenie ergibt sich aus der Funktion der Milz bei der Infektionsabwehr, der Filtration und Phagozytose von Bakterien aus der Blutbahn und der Produktion opsonisierender Antikörper und Komponenten des alternativen Komplementsystems [7]. Diese Aufgaben können durch andere Organe des retikuloendothelialen Systems nur unvollständig kompensiert werden. Nach Splenektomie und Erkrankungen mit funktioneller Asplenie (z. B. Status nach Bestrahlung der Milz) besteht deshalb lebenslang eine erhöhte Infektanfälligkeit. Demgegenüber scheint nach subtotaler Splenektomie die Funktion der Milz erhalten zu bleiben [8, 9]. Experimentelle Arbeiten zur Reimplantation von Milzgewebe zeigten eine Korrelation zwischen Infektionsrisiko und der Menge des Milzgewebes sowie einer intakten Gefässversorgung [10, 11]. Die Schutzwirkung nach ektopischer Autotransplantation der Milz scheint unzuverlässig zu sein [12].

Infektionsrisiko

Das Risiko einer lebensbedrohlichen Infektion bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, fortan nur noch Asplenie genannt, wird durch die fehlende oder reduzierte Funktion der Milz bestimmt. Nach Splenektomie können Grundkrankheiten oder deren Therapie, wie zum Beispiel Hämoglobinopathien, hämatologische Neoplasien, Chemotherapie oder Steroidtherapie, welche bei nicht-traumatischer Splenektomie häufig vorhanden sind, entscheidend zum Infektionsrisiko beitragen.

Die Inzidenz einer lebensbedrohlichen Infektion bei Asplenie wird auf 0,23 %–0,42 % pro Jahr (etwa ein Fall pro 300–500 Patientenjahre) geschätzt. Das lebenslange Risiko beträgt 5 %. Das Infektionsrisiko ist in den ersten 2 bis 3 Jahren nach Eintreten der Asplenie/Splenektomie am höchsten: Etwa 30 % der Infektionen treten im ersten Jahr und etwa 50 % in den ersten zwei Jahren auf. Das erhöhte Infektionsrisiko bleibt aber lebenslang bestehen. Die Letalität einer «*overwhelming postsplenectomy infection*» beträgt etwa 50 % [2].

Infektionsrisiko und Letalität variieren nach Grundkrankheit. Das relative Risiko ist am niedrigsten nach traumatischer Splenektomie oder Splenektomie wegen idiopathischer, thrombozytopenischer Purpura. Am höchsten ist es bei funktioneller Asplenie wie Thalassämie, Sichelzellanämie (homozygote Sichelzellanämie und Compound-Hämoglobinopathien wie HbS/C, und HbS/Thalassämie, nicht aber bei klinisch asymptomatischen heterozygoten Formen), bei einer lymphoproliferativen Erkrankung [2] in den ersten 6–12 Monaten nach Stammzelltransplantation [13, 14], bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und bei komplizierter Zöliakie oder assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen [13, 15–17]. Die Letalität ist zudem bei Kindern höher als bei Erwachsenen [2].

Infektionserreger

Infektionen bei Asplenie können grundsätzlich durch eine breite Pa-

¹ Mitglieder der federführenden gemeinsamen Arbeitsgruppe: C. Berger, H. Furrer, C. Hauser, C.-A. Siegrist

lette von Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen verursacht werden [7]. Lebensbedrohliche Infektionen werden jedoch mit Abstand am häufigsten, in bis zu 90 % der Fälle, in Zusammenhang mit *Streptococcus pneumoniae* beobachtet. Die Rolle anderer bekapselter Bakterien ist demgegenüber eher gering. Das erhöhte Infektionsrisiko durch *Neisseria meningitidis* ist nicht unumstritten [14], wird aber in Analogie zu den Pneumokokken abgeleitet. Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b sind seit Einführung der Routineimpfung für Kinder unter 5 Jahren sehr selten geworden. Das bakterielle Keimspektrum schliesst daneben auch Streptokokken der Gruppe B, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella species* und *Escherichia coli* mit ein. Die Literatur enthält zahlreiche Fallbeschreibungen von lebensgefährlichen invasiven Infektionen mit *Capnocytophaga canimorsus* nach Biss-/Kratzverletzungen durch Hunde und Katzen. Auch eine Malaria kann bei Asplenie schwerer und protrahierter verlaufen.

Klinische Präsentation

Eine *overwhelming postsplenectomy infection* (OPSI) kann sich initial mit unspezifischen Symptomen wie leichtem Fieber, Muskelschmerzen und Pharyngitis präsentieren. Innert Stunden entwickelt sich ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit Multiorganversagen. Fieber ist beim asplenischen Patienten deshalb immer als Warnzeichen für eine mögliche fulminant verlaufende bakterielle Infektion zu interpretieren. Auch gastrointestinale Beschwerden können Ausdruck einer beginnenden Sepsis sein [18]. Die laborchemischen Entzündungsparameter (z. B. CRP) sind anfänglich wegen des raschen Verlaufs normal oder kaum erhöht und verleiten dadurch eventuell zu falscher Sicherheit. Splenektomierte Patienten sind häufig ungenügend über die Auswirkungen einer fehlenden Milz und das damit verbundene Infektionsrisiko informiert, was zu einer entscheidenden Verzögerung einer Arztkonsultation und der Diagnose einer OPSI führen kann. Bei anamnestischen Angaben über invasive Pneumokokkeninfektionen, Lymphomkrankung, Magen- und Pankreastumore, Magenoperationen oder posttraumatische Abdomi-

naloperationen sowie bei klinischen Hinweisen (abdominale Narben, Howell-Jolly-Einschlusskörper in den Erythrozyten) sollte nach einer Asplenie gesucht werden.

PRÄVENTIONSMASSNAHMEN

Prinzipien

Die Präventionsmassnahmen gegen schwere Infektionen bei Asplenie basieren auf

- wiederholter Patienteneinweisung;
- Antibiotika als Prophylaxe oder als Notfalltherapie bei Warnzeichen einer Infektion;
- spezifischer Antibiotikaprophylaxe und präventiver Therapie bei Biss- und Kratzverletzungen durch ein Tier;
- Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und der jährlichen Grippeimpfung.

Keine dieser Präventionsmassnahmen garantiert eine absolute Schutzwirkung und Sicherheit vor schweren Infektionen. Es ist entscheidend, dass die Patienten über das Infektionsrisiko, die Frühzeichen einer Infektion und das Verhalten bei Fieber, Reisen und nach Biss-/Kratzverletzungen durch Tiere wiederholt informiert werden.

Patienteninformation

Jeder asplenische Patient und dessen Angehörige müssen über das lebenslang erhöhte Risiko einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion informiert sein. Folgende Verhaltensregeln sollen während medizinischen Konsultationen wiederholt vermittelt werden:

- Bei Fieber oder «grippalen Symptomen» muss so rasch wie möglich ein Arzt beugezogen werden. Ist dies nicht innerhalb einer Stunde möglich, soll der Patient eine Notfallantibiotikatherapie beginnen (siehe unten) und so rasch wie möglich einen Arzt aufsuchen.
- Bei Biss-/Kratzverletzungen durch Tiere muss immer rasch ein Arzt aufgesucht werden.
- Bei Reisen in Malariagebiete sind prophylaktische Massnahmen besonders gewissenhaft zu befolgen.
- Dem asplenischen Patienten oder seinen Sorgeberechtigten muss bekannt sein, dass Impfungen notwendig und evtl. zu wiederholen

sind. Alle Impfungen sollten im Impfausweis dokumentiert sein.

Diese Empfehlungen sind im Patienteninformationsblatt respektive einem Asplenie-Ausweis (siehe Anhang) zusammengefasst.

Antibiotikaprophylaxe und Notfalltherapie

In einer Zeit zunehmender Antibiotikaresistenz gilt es, Antibiotika zur Prophylaxe oder Therapie immer unter Berücksichtigung der lokalen Antibiotikaresistenzlage zu wählen. Die Dosierung muss an individuelle pharmakokinetische Situationen (Alter, Niereninsuffizienz usw.) angepasst werden. Faktoren wie Allergien und Compliance müssen berücksichtigt werden. Bei anamnestischen Angaben der Patienten über das Vorliegen einer Antibiotikaunverträglichkeit soll sorgfältig geprüft werden, ob eine Allergie vorliegt oder ob es sich um eine andere Art einer unerwünschten Arzneimittelwirkung handelt. Im Zweifelsfall empfiehlt sich eine allergologische Abklärung.

Antibiotika-Dauerprophylaxe

Die Wirksamkeit einer antibiotischen Langzeitprophylaxe wurde nur für Kinder mit Sichelzellanämie in einer kontrollierten Studie belegt [19]. Ähnliche Studien für Asplenie anderer Ursache bei Kindern und Erwachsenen fehlen. Eine Langzeitprophylaxe ist dennoch für alle Kinder mit vollständiger Splenektomie oder funktioneller Asplenie empfohlen (Tabelle 1). Diese sollte mindestens während der ersten 5 Lebensjahre und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie durchgeführt werden. Eine Verlängerung der Prophylaxe bis zur Adoleszenz kann individuell abgewogen werden.

Bei mangelhafter Compliance mit der Prophylaxe oder bei einer dokumentierten Penicillinallergie ist die Notfalltherapie (siehe unten) aufgrund der heutigen Antibiotikaresistenzlage der Pneumokokken vorzuziehen.

Für Erwachsene gibt es keine analoge Empfehlung einer Dauerantibiotikaprophylaxe [20]. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der Splenektomie oder anderer Eingriffe bei Asplenie richtet sich nach

Tabelle 1
Antibiotika-Dauerprophylaxe bei Asplenie

Kinder: Start sofort ab Splenektomie*		
Alter 0–5 Jahre:	Penicillin	2 x 125 mg/Tag po (= 2 x 200 000 I.E.) oder
	Amoxicillin	1 x 20 mg/kg KG/Tag po
Alter >5 Jahre:	Penicillin	2 x 250 mg/Tag po (= 2 x 400 000 I.E.) oder
	Amoxicillin	1 x 20 mg/kg KG/Tag po
Erwachsene: grundsätzlich keine Dauerprophylaxe		

* Für die Dauer der Langzeitprophylaxe existieren keine Studien. Es muss individuell entschieden werden, ob die Dauerprophylaxe vor der Adoleszenz beendet werden soll. Mindestens in den ersten 5 Lebensjahren und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie soll eine Dauerprophylaxe durchgeführt werden. Bei dokumentierter Penicillinallergie soll anstatt einer Dauerprophylaxe eine Notfalltherapie verschrieben werden.

Tabelle 2
Notfall-Antibiotikatherapie bei Asplenie

Kinder:	Amoxicillin/Clavulansäure (50–)80 mg/kg KG in 2–3 Dosen/Tag po	
Erwachsene:	Amoxicillin/Clavulansäure (Tbl. à 875/125mg): initial 1 x 2 Tbl, dann 8h später 3 x 1 Tbl/Tag po oder	
	Amoxicillin (Tbl. à 1000mg): initial 1 x 2 Tbl, dann 8h später 3 x 1 Tbl/Tag po	

Alternativen bei Penicillinallergie

Kinder:	– Milde Penicillinallergie (nicht IgE-vermittelt)	Cefprozil	3 x 30 mg/kg KG/Tag po
	– Schwere Penicillinallergie (Typ 1, Soforttyp)	Clarithromycin Clindamycin	2 x 7,5 mg/kg KG/Tag po oder 3 x 10 mg/kg KG/Tag po
Erwachsene:		Moxifloxacin	1 x 400 mg/Tag po

den lokalen Empfehlungen. Es besteht keine Indikation für eine verlängerte perioperative Prophylaxe.

Notfall-Antibiotikatherapie

Asplenische Kinder und Erwachsene sollen über eine Antibiotikareserve zur Notfalltherapie verfügen. Diese ist bei Fieber oder «grippalen» Symptomen und nach Biss-/Kratzverletzungen durch Tiere als Notfallselftherapie einzunehmen, falls nicht innerhalb einer Stunde ärztlicher Rat eingeholt werden kann (Tabelle 2). Die Selbsttherapie soll erst nach ärztlicher Konsultation abgesetzt werden.

IMPFUNGEN

Spezifisch empfohlene Impfungen

In der Schweiz sind bei Patienten mit Asplenie offiziell die Impfungen gegen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) empfohlen (Tabellen 3a und 3b) [21, 22]. Neu im Vergleich zu der Richtlinie von 2006 erachten EKIF, SGINF und BAG den 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) aktuell als die beste Wahl zur Prävention invasi-

ver Pneumokokkenkrankungen (IPE) bei allen Personen unabhängig von deren Alter (≥ 2 Monate). Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff (PPV23) wird zurzeit nicht mehr empfohlen.

Für Meningokokken stehen drei konjugierte Polysaccharidimpfstoffe gegen die Gruppe C (MCV-C, Zulassung ab dem Alter von 2 Monaten) sowie ein je quadrivalenter konjugierter Impfstoff gegen die Gruppen A, C, W135 und Y (MCV-ACWY, ab dem Alter von 2 Jahren) und ein quadrivalenter nicht-konjugierter Impfstoff (MPV-ACWY, ab dem Alter von 2 Jahren) zur Verfügung. Bei Asplenie wird sowohl zur Primovakzination als auch zur Auffrischimpfung nur die Verwendung von Konjugatimpfstoffen empfohlen. Polysaccharidimpfstoffe werden wegen der fehlenden Induktion eines immunologischen Gedächtnisses und des Risikos einer Hyporeponsiveness nicht mehr empfohlen [22]. Aufgrund der bisher vorhandenen Daten zur Impfsicherheit von MCV-ACWY und der verminderten Wirkung von MPV-ACWY bei Kindern unter 2 Jahren und bei Aspleniern gilt die Empfehlung, MCV-ACWY ab dem Alter von 12 Monaten bei Personen mit erhöh-

tem Risiko zu verwenden («off-label use») [22].

Aspleniern soll zudem die jährliche Grippeimpfung verabreicht werden, da eine Influenzainfektion das Risiko einer bakteriellen Sekundärinfektion mit Pneumokokken und Meningokokken erhöht. Nach Möglichkeit ist ein Abstand von mindestens einem Monat zwischen Grippeimpfung und Pneumokokkenimpfung einzuhalten [21, 23].

Die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b wird bei asplenischen Erwachsenen nicht empfohlen, da das Infektionsrisiko aufgrund der derzeitigen Epidemiologie als sehr gering eingeschätzt wird [24].

Impfschemata

Anzahl und Intervalle der verabreichten Dosen richten sich nach den geltenden Empfehlungen [25]. Sie sind für die Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung in den Tabellen 3a und 3b zusammengefasst.

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfungen bei Asplenie

Die Vorteile von konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen (PCV7 respektive 13) gegenüber PPV23 bei Personen mit Risikofaktoren für ei-

Tabelle 3a
Impfschema für die Pneumokokkenimpfung bei Asplenie [21]

Alter bei Impfbeginn	Primovakzination PCV13		Auffrischung PCV13	
	Dosen	Intervall (Wochen)	Dosen	Zeitpunkt (Alter)
2–6 Monate ¹⁾	3	4–8	1	12 Monate
7–11 Monate	2	4	1	12 Mo, mind. 8 Wo nach 2. Dosis
12–23 Monate	1		1	mind. 8 Wo nach 1. Dosis
≥ 2 Jahre und Erwachsene ^{2) 3)}	1		x ⁴⁾	

¹⁾ Säuglinge <6 Monate mit Asplenie müssen für einen optimalen Schutz 3 Dosen als Primovakzination erhalten (im Alter von 2, 4, 6 Monaten) + 1 Auffrischung im Alter von 12 Monaten (4-Dosen-Impfschema). Es ist wichtig, dieses Impfschema einzuhalten, um einen rechtzeitigen und während des 2. Lebensjahres anhaltenden Schutz zu erreichen.
²⁾ Wer mit PCV7 grundimmunisiert wurde, soll einmalig PCV13 nach einem Intervall von mindestens 8 Wochen zur Erweiterung der Serotypenabdeckung erhalten.
³⁾ Bei bereits PPV23-Geimpften soll einmalig PCV13 frühestens 1 Jahr nach letzter PPV23-Impfung verabreicht werden.
⁴⁾ Bedarf für weitere Auffrischungen unklar; eine Anpassung der Empfehlung erfolgt, sobald entsprechende Daten vorliegen.

Tabelle 3b
Impfschema für die Meningokokkenimpfung bei Asplenie [22]

Alter bei Impfbeginn	Impfungen
2–11 Monate	3 Dosen MCV-C, dann 2 Dosen MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C, dann Auffrischungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY
≥ 12 Monate	2 Dosen mit MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen; Auffrischungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY

Alle bereits mit MPV-ACWY geimpften Aspleniker sollen mit einer Dosis MCV-ACWY frühestens 1 Jahr nach der letzten MPV-Impfung nachgeimpft werden.

MCV-C= Meningokokken-Konjugatimpfstoffe gegen Serogruppe C; MCV-ACWY= Quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen Serogruppen A, C, W135, Y.

ne invasive Pneumokokkenkrankung (IPE) sind:

- Unbestrittene hohe Wirksamkeit bei Kleinkindern [26, 27] und spezifischen Risikogruppen (HIV+) [28].
- Ebenbürtige oder bessere Immunogenität (Induktion von häufig höheren Antikörpertitern, insbesondere bei den Risikopatienten mit einer verminderten Immunantwort auf Polysaccharide).
- Induktion einer Immunantwort und eines immunologischen Gedächtnisses für eine nachfolgende Exposition oder gegebenenfalls notwendige Boosterdosis, im Gegensatz zur durch PPV23 ausgelösten Hyporesponsiveness.
- Reduktion der Kolonisation des Nasopharynx mit Impferotypen.
- Ebenbürtige oder geringere Häufigkeit unerwünschter Impferscheinungen von PCV13 im Vergleich zu PPV23 [21].

Die Meningokokkenimpfstoffe MCV-C, MCV-ACWY und MPV-ACWY zeigen eine gute Immunogenität bei

erwachsenen Patienten mit Asplenie [29–31]. Wie beim Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bestehen auch beim konjugierten Meningokokkenimpfstoff Vorteile gegenüber dem entsprechenden Polysaccharidimpfstoff bezüglich der Induktion eines immunologischen Gedächtnisses, keiner Induktion einer Hyporesponsiveness und der reduzierten Kolonisation des Nasopharynx [32, 33].

Zeitpunkt der Impfung in Bezug zur Splenektomie

Falls möglich sollte die Primovakzination gegen Pneumokokken und Meningokokken mindestens 2 Wochen vor Splenektomie abgeschlossen sein [34] (Tabelle 4). Falls die Impfungen erst nach Splenektomie stattfinden können, sollte wegen der postoperativen katabolen Phase einige Tage gewartet werden. Der Vorteil eines Intervalls von zwei Wochen nach Splenektomie für höhere Antikörpertiter ist kontrovers [35–37]. Diese Praxis birgt das Risiko, die Impfung zu versäumen. Bei Patienten ohne zusätzliche Immunsuppression

wird daher dringend empfohlen, die Impfungen noch vor Spitalaustritt zu beginnen, wenn nicht ein anderer Faktor, wie zum Beispiel eine immunsuppressive Therapie, dagegen spricht. Verabreichte Impfungen und Impfplan sollen schriftlich dokumentiert und dem nachbetreuenden Arzt übermittelt werden.

Unter Immunsuppression ist die Impfantwort vermindert. Deshalb sollte bei Patienten mit systemischer, langdauernder (> 2 Wochen) und hochdosierter Steroidtherapie (≥ 2 mg/kg/Tag Prednison für Kinder bis 10 kg KG bzw. ≥ 20 mg Prednison/Tag für Personen ab 10 kg KG) oder bei Lymphompatienten mit Chemo- oder Steroidtherapie die zeitliche Abfolge der Impfungen unter Berücksichtigung der voraussichtlichen Dauer der Immunsuppression individuell geplant werden. Grundsätzlich sollte mit der Impfung 3 Monate nach Sistieren einer Chemotherapie und mindestens 1 Monat nach Sistieren einer Steroidtherapie zugewartet werden. Bei Patienten, welche aufgrund ihrer Grundkrankheit oder deren Therapien, wie beispielsweise repetitive Anwen-

Tabelle 4

Zeitpunkt der Impfung vor/nach Splenektomie

1. Splenektomie ohne Immunsuppression oder mit chronischer (zeitlich nicht limitierter) Immunsuppression:
 - falls möglich, mindestens 2 Wochen vor Splenektomie; sonst:
 - nach postoperativer (kataboler) Phase, jedoch vor Spitalaustritt
2. Splenektomie unter zeitlich limitierter Immunsuppression (Kortikosteroidtherapie, Chemotherapie):
 - mit 1. Dosis warten bis 1 Monat nach Sistieren einer Steroidtherapie und bis 3 Monate nach einer Chemotherapie
3. Splenektomie mit zeitlich unlimitierter schwerer Immunsuppression:
 - alternative Präventionsmassnahmen evaluieren wie Antibiotikaprophylaxe, Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen, vgl. Text

Tabelle 5

Indikationen für weitere Auffrischimpfungen gegen Pneumokokken bei Asplenie

Indikation

Kinder ab dem Alter von 24 Monaten und Erwachsene mit Pneumokokkeninfektion trotz altersgerecht durchgeführten Pneumokokkenimpfungen mit PCV13

Vorgehen

- Bestimmung serotypspezifischer Polysaccharidantikörper(*) 4 Wochen nach Verabreichung von PCV13 (bei Patienten mit invasiver Pneumokokkeninfektion, sobald rekonvaleszent, 1 Dosis PCV13 verabreichen).
- Bei einer Antikörperantwort im positiven Bereich (Titer für die Mehrheit der bestimmten Typen > 1 µg/ml) sind nach aktuellem Stand der Empfehlungen keine weiteren Nachimpfungen vorgesehen.
- Bei einer Antikörperantwort im negativen oder niedrigen Bereich kann die Verabreichung von 1–2 Dosen PCV13 erwogen werden, jeweils gefolgt von einer Antikörpertiterbestimmung nach 4 Wochen. Falls kein signifikanter Titeranstieg erfolgt, sind weitere Impfdosen nicht sinnvoll. Die Infektionsprävention stützt sich in diesen Fällen auf die Antibiotikaprophylaxe respektive Notfalltherapie und je nach Grundkrankheit auf die regelmässige Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen.

Bemerkungen

*Bei der Bestimmung von Serumantikörpern gegen Pneumokokkenpolysaccharide ist auf die Wahl des Tests zu achten. Kommerzielle Tests, welche Antikörper gegen einen Pool von Kapselserotypen messen, sind zur Abwägung einer Pneumokokkennachimpfung nicht geeignet. Dazu müssen serotyp-spezifische Antikörpertiter bestimmt werden. Solche spezifische Analysen werden in der Schweiz durch das Laboratoire de Vaccinologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), durchgeführt.

dung von Biologicals, welche die Antikörperbildung oder die Th17-CD4 Antwort verhindern, keine Aussicht auf eine jemals erfolgversprechende Impfung haben, ist eine Rücksprache mit Spezialisten empfohlen. In **speziellen Einzelfällen** mit möglichem, aber unsicherem Ansprechen erlaubt die Bestimmung der Antikörperantwort auf die Pneumokokken-Impfung, diejenigen Patienten zu ermitteln, welche auf die Impfung keine oder eine nur ungenügende Antikörperantwort gegen Pneumokokken entwickeln. Ihnen können alternative präventive Strategien wie zusätzliche Impfungen mit PCV13, verlängerte Antibiotikaprophylaxe oder die Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen angeboten werden.

Nachholimpfungen/Auffrischimpfungen gegen Pneumokokken mit PCV13 und Indikationen für die Bestimmung von Serum-Antikörpertitern

Beruhend auf der Beobachtung, dass 5 Jahre nach der ersten PPV23-Impfung die Antikörpertiter auf den

Ausgangswert gesunken sind [38, 39], wird bei allen bereits PPV23-geimpften Asplenikern einmalig eine Nachimpfung mit PCV13 empfohlen. Gegenüber der letzten PPV23-Impfung ist wegen der von PPV23 ausgelösten Hyporesponsiveness ein Mindestintervall von einem Jahr einzuhalten, damit eine optimale Immunantwort durch PCV13 gewährleistet werden kann [40].

Wer mit PCV7 grundimmunisiert wurde, soll einmalig PCV13 zur Erweiterung der Serotypenabdeckung erhalten.

Nach einmaliger PCV13-Impfung wird eine PCV13-Auffrischimpfung bei über 5-Jährigen vorläufig aufgrund noch ausstehender Daten zurzeit nicht empfohlen.

Im Falle des Auftretens einer Pneumokokkeninfektion bei PCV13-Geimpften sollen individuell serotyp-spezifische Antikörpertiter bestimmt werden, um Seroprotektion und die Notwendigkeit einer allfälligen Auffrischimpfung mit PCV13 zu klären (Tabelle 5) [21].

Nachholimpfung/weitere Auffrischimpfungen gegen Meningokokken mit MCV-ACWY

Bei allen bereits mit MPV-ACWY geimpften Asplenikern wird eine Nachimpfung mit dem konjugierten Impfstoff MCV-ACWY empfohlen. Gegenüber der letzten MPV-Impfung ist wegen der von MPV-ACWY ausgelösten Hyporesponsiveness ein Mindestintervall von einem Jahr einzuhalten, damit eine optimale Immunantwort durch MCV-ACWY gewährleistet werden kann [32, 33, 40]. Die Aufrechterhaltung des Schutzes kann nicht durch eine Serologie bestimmt werden; die anschliessenden Auffrischimpfungen werden alle 5 Jahre mit MCV-ACWY durchgeführt.

Kostenübernahme der Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung

Die für Risikogruppen empfohlenen Impfungen werden durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernommen. Diese Vergütung erfolgt nur für jene Altersgruppen, für

die der Impfstoff von Swissmedic zugelassen ist [41]; bei «Off-Label»-Verwendung werden die Kosten nicht übernommen. Zurzeit, in 2015, ist die Pneumokokkenimpfung mit PCV13 bis zum Alter von 5 Jahren zugelassen und die Impfung mit MCV-ACWY erst ab dem Alter von 2 Jahren. Die Kosten der Impfung mit PCV13 und MCV-ACWY nach dem Alter von 5 Jahren respektive vor dem Alter von 2 Jahren werden dementsprechend nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen. ■

Autoren

Bundesamt für Gesundheit (BAG)
Eidgenössische Kommission für Impf-
fragen (EKIF)
Schweizerische Gesellschaft für Infekti-
ologie (SGINF)
Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie
(SGP)
Schweizerische Gesellschaft für Hämato-
logie (SGH)

Weitere Informationen

Dr. med. Christoph Hauser
Universitätsklinik für Infektiologie
Inselspital, PKT 2B, 3010 Bern
Telefon: +41 (0)31 632 86 96
E-Mail: christoph.hauser@insel.ch

Literatur

1. Aavitsland P, Froholm LO, Hoiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet* 1994; 344: 1504.
2. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43: 182–6.
3. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 2004; 5: 77–80.
4. Omlin AG, Muhlemann K, Fey MF, Pabst T. Pneumococcal vaccination in splenectomised cancer patients. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1731–4.
5. Hasse B, Moll C, Oehy K, Rothlin M, Krause M. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 291–6.
6. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214–8.
7. Chesney JA. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. *Asplenia*. Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins, 2001: S. 307–24.
8. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105–21.
9. Resende V, Petroianu A. Functions of the splenic remnant after subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. *Am J Surg* 2003; 185: 311–5.
10. Iinuma H, Okinaga K, Sato S, Tomioka M, Matsumoto K. Optimal site and amount of splenic tissue for auto-transplantation. *J Surg Res* 1992; 53: 109–16.
11. Horton J, Ogden ME, Williams S, Coln D. The importance of splenic blood flow in clearing pneumococcal organisms. *Ann Surg* 1982; 195: 172–6.
12. Alvarez FE, Greco RS. Regeneration of the spleen after ectopic implantation and partial splenectomy. *Arch Surg* 1980; 115: 772–5.
13. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 831–6.
14. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 326–30.
15. Di SA, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86–97.
16. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 467–70.
17. Di SA, Brunetti L, Carnevale MG, Giuffrida P, Corazza GR. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2313–8.
18. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection—an update. *Crit Care Med* 1999; 27: 836–42.
19. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593–9.
20. Makris M, Greaves M, Winfield DA, Preston FE, Lileyman JS. Long-term management after splenectomy. Life-long penicillin unproved in trials. *BMJ* 1994; 308: 131–2.
21. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenkrankungen bei Risikogruppen. *BAG Bulletin* 2014; 8: 129–41.
22. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Impfpfehlungen gegen Meningokokken für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion oder Exposition: Anwendung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs auch bei Auffrisch-impfungen. *BAG Bulletin* 2015; 10:
23. Frenck RW, Jr., Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1296–303.
24. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack MP, Ladhani SN. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales: who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1715–21.
25. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2015. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2015.
26. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 779–81.
27. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010; 28: 4192–203.
28. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 812–22.
29. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 1984; 76: 115–21.
30. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infection and Immunity* 2004; 72: 332–7.
31. Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM(197) conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010. 14: e868–e875
32. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685–9.
33. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761–4.
34. Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, Siegrist CA. Influence of anes-

thesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 410–20.

35. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 167–74.
36. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998; 44: 760–5.
37. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ, et al. Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma* 1983; 23: 801–5.
38. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993;17: 66–73.
39. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9: 403–7.
40. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2008; 198: 1019–27.
41. Eidgenössisches Departement des Inneren. Verordnung über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV). Januar 2015.

ANHANG

Merkblatt für Patienten nach Milzentfernung

Liebe Patientin
Lieber Patient

Ihnen wurde durch eine Operation die Milz entfernt. Auch ohne Milz können Sie ein ganz normales Leben führen. Das Fehlen der Milz erhöht aber lebenslang das Risiko, an einer Infektion durch bestimmte Infektionserreger (z. B. Pneumokokken) schwer zu erkranken. Es ist deshalb wichtig, dass Sie folgende Verhaltensregeln beachten :

1. Informieren Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt bei einer Konsultation darüber, dass bei Ihnen die Milz entfernt wurde.
2. Lassen Sie sich von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt ein Antibiotikum als Notfalltherapie verschreiben. Dieses Antibiotikum sollten Sie immer verfügbar haben und in den unter Punkt 3 beschriebenen Situationen einnehmen.
3. Suchen Sie bei Auftreten von Fieber, Fiebergefühl oder wenn Sie von einem Tier gebissen/gekratzt wurden, so rasch wie möglich Ihre Hausärztin/Ihren Hausarzt auf (bei Abwesenheit deren Vertretung oder eine Notfallstation). Sollte innerhalb einer Stunde keine Ärztin/kein Arzt erreichbar sein, beginnen Sie mit der Antibiotikatherapie (s. Punkt 2). Suchen Sie trotzdem so rasch wie möglich eine Ärztin/einen Arzt auf.
4. Versichern Sie sich, dass Sie die empfohlenen Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken (bei Meningokokkenimpfung: Auffrischimpfung alle 5 Jahre) erhalten haben und diese im Impfausweis eingetragen sind. Zusätzlich sollten Sie jeden Herbst eine Grippeimpfung erhalten, weil die Grippe eine schwere Infektion durch Bakterien wie Pneumokokken begünstigen kann.
5. Melden Sie sich vor einer Tropenreise bei Ihrer Hausärztin/Ihrem Hausarzt oder bei einer reisemedizinischen Beratungsstelle.

Prevenzione delle infezioni gravi nelle asplenie anatomiche o funzionali

Raccomandazioni della Società svizzera di infettivologia (SSI), della Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)¹ e dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP).
Stato: 2015

I pazienti che presentano un'asplenia anatomica o funzionale hanno un maggiore rischio di contrarre un'infezione fulminante e potenzialmente mortale dovuta a determinati batteri (principalmente gli pneumococchi) o a dei protozoi. Il rischio è massimo nei due primi anni dopo l'insorgenza dell'asplenia, ma persiste tutta la vita. Gli studi mostrano che le persone aspleniche non sono sufficientemente informate del loro rischio. Le principali misure preventive sono l'informazione del paziente, la vaccinazione contro gli pneumococchi, i meningococchi e l'influenza, come pure l'antibioterapia in urgenza o, per certi gruppi, una profilassi antibiotica e una profilassi antimalarica particolarmente scrupolosa nelle zone a rischio.

INTRODUZIONE

I pazienti che presentano un'asplenia anatomica (congenita o acquisita) o un'asplenia funzionale hanno, per tutta la vita, un maggiore rischio di contrarre delle infezioni d'evoluzione grave dovute a dei batteri incapsulati o intracellulari o a dei protozoi [1, 2]. Queste infezioni possono manifestarsi sotto forma di una sindrome settica post-splenectomia (*overwhelming postsplenectomy infection* [OSPI]), suscettibile di condurre in poche ore a una setticemia irreversibile con insufficienza multiorganica e alla morte. Data l'evoluzione fulminante, l'alta morbilità e la mortalità di queste infezioni, la prevenzione si rivela fondamentale [3]. Diversi studi nazionali e internazionali hanno mostrato che la conoscenza delle misure preventive raccomandate non è ancora sufficientemente radicata nei medici e nei pazienti [4–6]. Questo documento formula delle raccomandazioni relative alle misure preventive indicate nei pazienti che presentano un'asplenia anatomica o funzionale. Sostituisce la versione precedente (2006) nel suo insieme e in partico-

lare per quanto concerne le raccomandazioni vaccinali.

INFEZIONI GRAVI IN CASO DI ASPLENIA

Ruolo della milza nella difesa contro le infezioni

La maggiore suscettibilità alle infezioni in caso di asplenia è riconducibile al ruolo della milza nella difesa contro le infezioni, nella filtrazione e la fagocitosi dei batteri provenienti dal sangue circolante, come pure nella produzione di anticorpi opsonizzanti ed elementi della via alterna del complemento [7]. Queste funzioni possono essere solo parzialmente compensate da altri organi del sistema reticolo-endoteliale. È la ragione per la quale la maggiore suscettibilità alle infezioni persiste tutta la vita dopo una splenectomia o una patologia associata a un'asplenia funzionale (p.es. dopo irradiazione della milza) – mentre la funzione splenica sembra conservata dopo una splenectomia subtotale [8,9]. I lavori sperimentali sul reimpianto di tessuto splenico hanno mostrato che il rischio infettivo è correlato alla quantità di tessuto splenico e all'integrità dell'apporto vascolare [10, 11]. L'autotrapianto ectopico di milza non sembra avere un effetto protettore affidabile [12].

Rischio infettivo

Il rischio d'infezione potenzialmente letale in caso di asplenia anatomica o funzionale – denominata in seguito semplicemente « asplenia » – è determinato dal grado di compromissione della funzione splenica. Dopo una splenectomia, la malattia soggiacente (p. es. emoglobinopatia o neoplasia ematologica) o il suo trattamento (in particolare chemioterapia e corticoterapia), sovente presenti nelle splenectomie non traumatiche, contribuiscono in modo decisivo al rischio infettivo.

Secondo le stime, l'incidenza delle infezioni potenzialmente letali nelle asplenie varia tra 0,23 e 0,42% all'anno (ossia circa un caso ogni 300–500 pazienti per anno). Il rischio cumulativo durante una vita raggiunge il 5%. Il rischio d'infezione è maggiore nei primi due o tre anni dopo l'insorgenza dell'asplenia o dopo la splenectomia: 30% delle infezioni si manifestano durante il primo anno e 50% nei primi due anni. Il rischio resta tuttavia aumentato per il resto della vita. La letalità di una sindrome settica post-splenectomia è circa del 50% [2].

Il rischio infettivo e la letalità variano a seconda della malattia soggiacente. Il rischio relativo è minore nelle splenectomie traumatiche o consecutive a una porpora trombocitopenica idiopatica e maggiore nelle asplenie funzionali come la talassemia, l'anemia falciforme (nell'anemia falciforme omozigote e nelle emoglobinopatie miste come la HbS/C e la HbS/talassemia, ma non nelle forme eterozigoti asintomatiche), le malattie linfoproliferative [2] nei 6–12 mesi che seguono un trapianto di cellule staminali [13,14], la malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease* [GVHD]) cronica e la malattia celiaca complicata o associata ad altre malattie autoimmuni [13, 15–17]. La letalità è più importante nel bambino che nell'adulto [2].

Agenti patogeni

Nelle asplenie le infezioni possono essere provocate da vari batteri, vi-

¹ Membri del gruppo di lavoro responsabile: C. Berger, H. Furrer, C. Hauser, C.-A. Siegrist

rus, funghi e protozoi [7]. Le infezioni che mettono in pericolo la vita sono tuttavia in larga maggioranza (fino al 90% dei casi) dovute a *Streptococcus pneumoniae*. Gli altri batteri incapsulati giocano un ruolo minore. Un maggiore rischio di infezione da *Neisseria meningitidis* non fa l'unanimità [14], ma viene interpretato per analogia con gli pneumococchi. Le infezioni da *Haemophilus influenzae* tipo b sono diventate rare dopo l'introduzione della vaccinazione di routine per i bambini di meno di 5 anni. Gli altri agenti patogeni sono gli streptococchi del gruppo B, *Staphylococcus aureus*, le salmonelle e *Escherichia coli*. La letteratura contiene numerose descrizioni di setticemie gravi da *Capnocytophaga canimorsus* dopo un morso / graffio di cane o di gatto. Anche l'evoluzione della malaria può essere più severa e più rapida in caso di asplenia.

Quadro clinico

Una sindrome settica post-splenectomia può inizialmente manifestarsi con dei sintomi non specifici quali uno stato subfebbrile, dei dolori muscolari e una faringite. In poche ore si sviluppa un quadro clinico di insufficienza multiorganica che può portare alla morte. Nei pazienti asplenic, qualsiasi stato febbrile deve dunque essere considerato come un segnale d'allarme di un'infezione batterica d'evoluzione potenzialmente fulminante. Un inizio di setticemia si manifesta talvolta con dei disturbi gastrointestinali [18]. I parametri biochimici d'infiammazione (p. es. CRP) sono normali o appena elevati inizialmente o a causa della rapida evoluzione, e rischiano così di rassicurare a torto. I pazienti splenectomizzati sono spesso insufficientemente informati delle conseguenze dell'assenza della milza e del maggiore rischio d'infezione che vi è correlato, ciò che può ritardare la consultazione di un medico e di conseguenza la diagnosi di sindrome settica post-splenectomia. Bisogna ricercare un'asplenia quando l'anamnesi evoca delle infezioni invasive da pneumococchi, linfomi, tumori dello stomaco o del pancreas, operazioni gastriche, interventi addominali post-traumatici e in presenza di segni clinici evocatori (p. es. cicatrici addominali o corpi di Howell-Jolly intraeritrocitari).

MISURE PREVENTIVE

Principi

Le misure preventive che mirano a evitare le infezioni gravi in caso di asplenia si fondano su:

- un'informazione ricorrente del paziente;
- antibiotici a titolo profilattico o come trattamento d'urgenza in presenza di segni d'infezione;
- una profilassi antibiotica specifica e un trattamento preventivo in caso di morso o graffi di un animale;
- la vaccinazione contro gli pneumococchi e i meningococchi come pure, ogni anno, contro l'influenza.

Nessuna di queste misure conferisce una sicurezza e una protezione assoluta contro le infezioni gravi. La cosa importante è dare regolarmente ai pazienti delle informazioni sul rischio infettivo, i segni precoci d'infezione e il comportamento da adottare in presenza di febbre, in viaggio e dopo un morso / graffio di un animale.

Informazione dei pazienti

Ogni paziente asplenic e i suoi familiari devono sapere che il maggiore rischio d'infezione grave potenzialmente mortale persiste durante tutta la vita. In occasione di consultazioni mediche, il medico verificherà regolarmente che le regole da seguire sono ben comprese:

- in caso di febbre o di «sindrome influenzale», consultare o chiamare il più presto possibile un medico. Se non è possibile nell'ora che segue, cominciare un trattamento antibiotico d'urgenza (vedi qui sotto) e poi consultare un medico al più presto;
- in caso di morso / graffio di un animale, consultare il più presto possibile un medico;
- durante un viaggio in una zona dove è diffusa la malaria, applicare scrupolosamente le misure profilattiche;
- assicurarsi che il paziente asplenic o le persone che ne sono responsabili sappiano che le vaccinazioni sono necessarie e che, se del caso, devono essere ripetute. Tutte le vaccinazioni sono da iscrivere nel libretto di vaccinazione.

Queste raccomandazioni sono riassunte nella scheda informativa da consegnare al paziente (vedi annesso).

Profilassi antibiotica e trattamento d'urgenza

In un'epoca in cui le resistenze agli antibiotici si moltiplicano, bisogna scegliere gli antibiotici destinati alla profilassi o al trattamento tenendo conto delle resistenze localmente conosciute, adattando il dosaggio alla situazione farmacocinetica di ogni paziente (età, insufficienza renale, ecc.) e tenendo conto di fattori come le allergie e la compliance. Se il paziente ha degli antecedenti di intolleranza agli antibiotici, la presenza di un'allergia deve essere ricercata attentamente e distinta da un altro effetto indesiderato del medicamento. In caso di dubbio è raccomandato effettuare un bilancio allergologico.

Profilassi antibiotica continua

L'efficacia di una profilassi di lunga durata con degli antibiotici è stata dimostrata da un solo studio controllato nei bambini colpiti da anemia falciforme [19]. Mancano studi simili per le asplenie d'altra origine nel bambino e nell'adulto. Una profilassi di lunga durata è tuttavia raccomandata per tutti i bambini che presentano una splenectomia totale o una asplenia funzionale (Tabella 1), al minimo durante i cinque primi anni di vita e durante i tre primi anni dopo la splenectomia. Il proseguimento fino all'adolescenza si decide caso per caso.

Bisogna privilegiare il trattamento d'urgenza (vedi qui sotto) se la compliance alla profilassi è insufficiente o se esiste un'allergia dimostrata alla penicillina, a causa delle resistenze attuali degli pneumococchi agli antibiotici.

Non esiste una raccomandazione analoga per la profilassi antibiotica continua nell'adulto [20]. La profilassi antibiotica peri-operatoria nel quadro della splenectomia o di altri interventi realizzati in presenza di un'asplenia è prescritta secondo le raccomandazioni locali abituali. Una profilassi peri-operatoria prolungata non è indicata.

Antibioterapia d'urgenza

I bambini e gli adulti asplenic devono disporre di una riserva di antibiotici per un eventuale trattamento d'urgenza, che cominceranno di propria iniziativa in caso di febbre o di sindrome influenzale, come pure dopo un

Tabella 1
Profilassi antibiotica continua nelle asplenie

Bambini: inizio immediatamente dopo la splenectomia*		
Età 0–5 anni:	penicillina	2 x 125 mg/giorno per os (= 2 x 200 000 UI) oppure
	amoxicillina	1 x 20 mg/kg di peso corporeo/giorno per os
Età >5 anni:	penicillina	2 x 250 mg/giorno per os (= 2 x 400 000 UI) oppure
	amoxicillina	1 x 20 mg/kg di peso corporeo/giorno per os
Adulti:	in principio nessuna profilassi continua	

* non esistono studi sulla durata della profilassi a lungo termine. Bisogna decidere caso per caso d'interrompere o meno la profilassi continua prima dell'adolescenza. Questa profilassi è fortemente raccomandata almeno durante i cinque primi anni di vita e i tre primi anni dopo la splenectomia. In caso d'allergia documentata alla penicillina, deve essere sostituita al bisogno da un trattamento d'urgenza.

Tabella 2
Antibiototerapia d'urgenza nelle asplenie

Bambini:	amoxicillina/acido clavulanico (50–)80 mg/kg di peso corporeo/giorno per os in 2–3 prese
Adulti:	amoxicillina/acido clavulanico (cp da 875/125 mg) : 1 x 2 cp inizialmente, seguito poi 8 ore dopo da 3 x 1 cp/giorno per os oppure amoxicillina (cp da 1000 mg) : 1 x 2 cp inizialmente, seguito poi 8 ore dopo da 3 x 1cp/giorno per os

Alternative in caso d'allergia alla penicillina

Bambini:		
– allergia moderata (non mediata dalle IgE)	cefprozil	3 x 30 mg/kg di peso corporeo/giorno per os
– allergia severa (tipo 1, immediata)	claritromicina	2 x 7,5 mg/kg di peso corporeo/giorno per os oppure
	clindamicina	3 x 10 mg/kg di peso corporeo/giorno per os
Adulti:	moxifloxacina	1 x 400 mg/giorno per os

morso / graffio di un animale, se non possono beneficiare di una consulenza medica entro un'ora (Tabella 2). L'automedicazione non deve essere interrotta senza l'accordo del medico.

VACCINAZIONI

Vaccinazioni specificamente raccomandate

In Svizzera, la vaccinazione contro *Streptococcus pneumoniae* (pneumococchi) e *Neisseria meningitidis* (meningococchi) è ufficialmente raccomandata per i pazienti asplenic (Tabelle 3a e 3b) [21, 22]. Le direttive del 2006 sono state modificate come segue: ora la CFV, la SSI e l'UFSP considerano che il vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) costituisca la miglior scelta per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococchi (MIP) per chiunque, a qualsiasi età (a partire dai 2 mesi d'età). Il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23) non è più attualmente raccomandato.

Per i meningococchi, esistono tre vaccini coniugati contro il gruppo C (MCV-C, autorizzati a partire dall'età di 2 mesi), un vaccino coniugato qua-

drivalente contro i gruppi A, C, W135 e Y (MCV-ACWY, a partire da 2 anni) e un vaccino quadrivalente polisaccaridico non coniugato (MPV-ACWY, a partire dall'età di 2 anni). Nelle asplenie, si raccomandano unicamente i vaccini coniugati, tanto per la primovaccinazione che per i richiami. I vaccini polisaccaridici non sono più raccomandati, a causa della mancanza d'induzione della memoria immunologica e del rischio di iporisposta in caso di asplenia. Visti i dati disponibili per il momento sulla sicurezza del MCV-ACWY e vista la scarsa efficacia del MPV-ACWY nei bambini di meno di 2 anni e i pazienti asplenic, il vaccino da utilizzare per le persone a rischio a partire da 12 mesi d'età (uso «off-label») è il MCV-ACWY [22].

I pazienti asplenic devono inoltre farsi vaccinare ogni anno contro l'influenza, poiché questa malattia comporta un rischio aumentato d'infezione secondaria da pneumococchi e da meningococchi. È preferibile rispettare un intervallo di almeno un mese tra la vaccinazione contro l'influenza e quella contro gli pneumococchi [21, 23].

La vaccinazione contro *Haemophilus influenzae* tipo b non è raccomandata

negli adulti asplenic, poiché il rischio è giudicato molto basso sulla base dei dati epidemiologici attuali [24].

Schemi di vaccinazione

Il numero di dosi da somministrare e l'intervallo da rispettare tra le dosi corrispondono alle raccomandazioni in vigore [25], che sono riassunte nelle Tabelle 3a e 3b per gli pneumococchi e i meningococchi.

Efficacia e tolleranza dei vaccini in caso di asplenia

Rispetto al PPV23, il vaccino antipneumococcico coniugato (PCV13) nelle persone a rischio di sviluppare una malattia invasiva da pneumococchi (MIP) presenta i vantaggi seguenti:

- elevata efficacia indiscussa nei bambini piccoli [26, 27] e alcuni gruppi a rischio (HIV+) [28];
- immunogenicità uguale o superiore (induzione di titoli anticorpali spesso più elevati, in particolare nei pazienti a rischio che presentano una risposta immunitaria diminuita ai polisaccaridi);
- induzione di una risposta immunitaria e di una memoria immunologica per un'esposizione ulteriore o,

Tabella 3a

Schema di vaccinazione contro gli pneumococchi per le persone con asplenie [21]

Età all'inizio della vaccinazione	Primovaccinazione PCV13		Richiami PCV13	
	Numero di dosi	Intervallo (settimane)	Numero di dosi	Età (mesi)
2-6 mesi ¹⁾	3	4-8	1	12 mesi
7-11 mesi	2	4	1	12 mesi, almeno 8 settimane dopo la 2 ^a dose
12-23 mesi	1		1	Almeno 8 settimane dopo la 1 ^a dose
≥ 2 anni e adulti ^{2) 3)}	1		x ⁴⁾	

¹⁾ Come primovaccinazione, i neonati asplenicici di meno di 6 mesi devono, per una protezione ottimale, ricevere tre dosi (a 2, 4 e 6 mesi) + 1 richiamo all'età di 12 mesi (schema di vaccinazione a quattro dosi). È importante rispettare questo schema per raggiungere molto presto una protezione che persista fino all'età di 2 anni.

²⁾ Le persone che hanno ricevuto la vaccinazione di base con il PCV7 devono ricevere una dose di PCV13 dopo un intervallo di almeno 8 settimane per ampliare la copertura dei sierotipi.

³⁾ Le persone già vaccinate con il PPV23 devono ricevere una dose di PCV13, al più presto un anno dopo l'ultima dose di PPV23.

⁴⁾ Poiché la necessità di altri richiami non è sufficientemente dimostrata, le raccomandazioni saranno adattate non appena dei dati pertinenti saranno disponibili.

Tabella 3b

Schema di vaccinazione contro i meningococchi per le persone con asplenia [22]

Età all'inizio della vaccinazione	Vaccinazioni
2-11 mesi	3 dosi di MCV-C, poi 2 dosi di MCV-ACWY a un intervallo di 4-8 settimane a partire dall'età di 12 mesi e 4-8 settimane dopo l'ultima dose di MCV-C, poi richiami a intervalli di 5 anni con 1 dose di MCV-ACWY
≥ 12 mesi	2 dosi di MCV-ACWY a 4-8 settimane d'intervallo; richiami a intervalli di 5 anni con 1 dose di MCV-ACWY

Tutti i pazienti asplenicici già vaccinati con il MPV-ACWY devono ricevere una dose con il MCV-ACWY al minimo 1 anno dopo l'ultima dose di MPV.

MCV-C = vaccini monovalenti antimeningococcici coniugati contro il sierogruppo C; MCV-ACWY = vaccino quadrivalente antimeningococcico coniugato contro i sierogruppi A, C, W135 e Y.

in caso di necessità, di una dose di richiamo, contrariamente all'iporispota indotta dal PPV23;

- riduzione della colonizzazione del nasofaringe da parte dei tipi contenuti nel vaccino;
- frequenza simile o inferiore degli effetti indesiderati del PCV13 (quantità più debole di polisaccaridi) in confronto al PPV23 [21].

I vaccini antimeningococcici MCV-C, MCV-ACWY e MPV-ACWY hanno mostrato una buona immunogenicità negli asplenicici adulti [29-31]. Come il vaccino antipneumococcico coniugato, il vaccino antimeningococcico coniugato presenta dei vantaggi rispetto al vaccino polisaccaridico corrispondente per quanto concerne l'induzione di una memoria immunologica, l'assenza del fenomeno di iporispota e la colonizzazione ridotta del nasofaringe [32, 33].

Momento della vaccinazione rispetto alla splenectomia

Nella misura del possibile, la primovaccinazione contro gli pneumococchi e i meningococchi dovrebbe es-

sere terminata almeno due settimane **prima della splenectomia** (Tabella 4) [34]. Se i vaccini possono essere somministrati solo dopo l'intervento, è preferibile, a causa della fase catabolica post-operatoria, aspettare alcuni giorni. L'interesse di un intervallo di due settimane dopo la splenectomia per ottenere un tasso anticorpale più elevato è controverso [35-37], tanto più che si rischia di trascurare la vaccinazione. Nei pazienti senza immunosoppressione concomitante si raccomanda di cominciare a vaccinare **prima dell'uscita dall'ospedale**, se nessun altro fattore (come un trattamento immunosoppressore) vi si oppone. I vaccini somministrati e il piano vaccinale devono essere consegnati per iscritto e comunicati al medico che ne garantisce il seguito.

Siccome l'immunosoppressione attenua la risposta immunitaria, bisogna pianificare individualmente le vaccinazioni, tenendo conto della durata prevista dell'immunosoppressione nei pazienti sotto corticoterapia per via generale prolungata (> 2 settimane) e ad alte dosi (≥ 2 mg/kg/giorno di pred-

nisione nei bambini fino a 10 kg di peso corporeo o ≥ 20 mg/giorno a partire da 10 kg), così come nei pazienti affetti da linfoma sotto chemioterapia o corticoterapia. Per principio, bisogna aspettare almeno tre mesi dopo la fine di una chemioterapia e almeno un mese dopo la sospensione di una corticoterapia. Quando si presume che un paziente non potrà mai sviluppare degli anticorpi dopo una vaccinazione a causa di una malattia soggiacente o di un trattamento (p. es. somministrazione ripetuta di prodotti biologici che inibiscono la formazione d'anticorpi o la risposta dei CD4 Th17), è consigliato chiedere il parere di uno specialista. Nei **casi particolari** dove la risposta immunitaria è possibile ma non certa, la determinazione del titolo di anticorpi contro gli pneumococchi dopo la vaccinazione permette di sapere se il paziente non ha reagito o ha reagito in maniera insufficiente. Se è il caso, è possibile proporgli altre strategie di prevenzione, come delle vaccinazioni supplementari con il PCV13, un'antibiototerapia prolungata o la somministrazione parenterale d'immunoglobuline.

Tabella 4

Momento della vaccinazione prima e dopo la splenectomia

1. Splenectomia senza immunosoppressione o con immunosoppressione cronica (non limitata nel tempo)
 - se possibile, almeno due settimane prima della splenectomia; se no:
 - dopo la fase post-operatoria (catabolica), ma prima dell'uscita dall'ospedale
2. Splenectomia con immunosoppressione limitata nel tempo (corticoterapia o chemioterapia)
 - per la 1ª dose, aspettare un mese dopo la sospensione della corticoterapia o tre mesi dopo una chemioterapia
3. Splenectomia con immunosoppressione severa di durata indeterminata
 - prendere in considerazione altre misure preventive quali profilassi antibiotica, somministrazione parenterale d'immunoglobuline, ecc. (vedi testo)

Tabella 5

Indicazione dei richiami antipneumococcici nelle asplenie

Indicazione

Bambini a partire dai 24 mesi e adulti che presentano un'infezione da pneumococchi malgrado una vaccinazione antipneumococcica con il PCV13 effettuata conformemente alle raccomandazioni in vigore per l'età

Condotta da seguire

- Determinazione degli anticorpi anti-polisaccaridici specifici dei sierotipi (*) quattro settimane dopo la somministrazione del PCV13 (somministrare una dose di PCV13 ai pazienti che presentano un'infezione invasiva da pneumococchi non appena sono in convalescenza).
- Se la risposta degli anticorpi è positiva (tasso >1 µg/ml per la maggioranza dei tipi testati), le raccomandazioni attuali non prevedono alcun richiamo.
- Se la risposta degli anticorpi è negativa o debole, si può prendere in considerazione la somministrazione di 1 a 2 dosi di PCV13, determinando dopo ogni dose e dopo quattro settimane il tasso di anticorpi. In assenza di un aumento significativo, è inutile somministrare altre dosi. In questo caso, la prevenzione delle infezioni si basa sulla profilassi antibiotica o l'antibiototerapia in urgenza come pure, a seconda della malattia soggiacente, sulla somministrazione parenterale regolare d'immunoglobuline.

Osservazione

* Occorre scegliere bene il test destinato al dosaggio degli anticorpi sierici contro i polisaccaridi pneumococcici. I test che misurano gli anticorpi contro un insieme di sierotipi capsulari non sono adatti per decidere se fare o meno una vaccinazione antipneumococcica; è necessario eseguire il dosaggio degli anticorpi specifici dei sierotipi. In Svizzera, queste analisi sono realizzate dal laboratorio di vaccinologia degli Ospedali Universitari di Ginevra (HUG).

Recuperi/richiami contro gli pneumococchi con il PCV13 e indicazioni del dosaggio degli anticorpi sierici

Poiché le osservazioni hanno dimostrato che, cinque anni dopo la prima vaccinazione con il PPV23, il titolo anticorpale è tornato al livello iniziale [38, 39], si raccomanda un richiamo unico con il PCV13 in tutti i pazienti asplenicamente già vaccinati con il PPV23. In ragione dell'iporisposta indotta dal PPV23, bisogna aspettare almeno un anno dopo l'ultima dose di PPV23 affinché le risposte al PCV13 siano ottimali [40]. Si consiglia di somministrare una dose di PCV13 alle persone che hanno ricevuto la vaccinazione di base con il PCV7 per ampliare la copertura dei sierotipi.

A causa della mancanza di dati, non si raccomandano per il momento richiami con il PCV13 dopo la somministrazione di una sola dose di PCV13 nelle persone di più di 5 anni.

In caso d'infezione da pneumococchi nelle persone vaccinate con il PCV13, occorre determinare i titoli anticorpali specifici a ogni sierotipo

degli pneumococchi per valutare il livello di protezione e la necessità di un richiamo con il PCV13 (Tabella 5) [21].

Recuperi/richiami contro i meningococchi con il MCV-ACWY

Un richiamo con il vaccino coniugato MCV-ACWY è raccomandato nelle persone asplenicamente che sono state vaccinate con il MPV-ACWY. In ragione dell'iporisposta indotta dal MPV-ACWY, bisogna aspettare almeno un anno dopo l'ultima dose di MPV affinché le risposte al MCV-ACWY siano ottimali [32, 33, 40]. Non potendo determinare il mantenimento della protezione con una sierologia, in seguito i richiami con il MCV-ACWY sono da fare ogni cinque anni.

Presa a carico del costo delle vaccinazioni antipneumococcica e antimeningococcica

Le vaccinazioni raccomandate per i gruppi a rischio sono prese a carico dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. Questa le rim-

borsa per i gruppi d'età per i quali il vaccino è autorizzato da Swissmedic [41], ma non in caso d'uso «off-label». Al momento attuale, nel 2015, il vaccino antipneumococcico PCV13 è autorizzato fino all'età di 5 anni e la vaccinazione con il MCV-ACWY solamente a partire dall'età di 2 anni. Le vaccinazioni PCV13 e MCV-ACWY effettuate dopo l'età di 5 anni o prima dei 2 anni, rispettivamente, non sono dunque prese a carico dall'assicurazione obbligatoria delle cure.

Autori

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP)
Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)
Società svizzera d'infettivologia (SSI)
Società svizzera di pediatria (SSP)
Società svizzera d'ematologia (SSE)

Informazioni complementari

Dr Christoph Hauser
Clinica universitaria d'infettivologia
Hôpital de l'Île, PKT 2B, 3010 Berna
Telefono: +41 (0)31 632 86 96
Indirizzo di posta elettronica:
christoph.hauser@insel.ch

nistered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 2008; 198: 1019–27.

41. Il Dipartimento federale dell'interno. Ordinanza sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie art. 12 (Ordinanza sulle prestazioni, OPre). Gennaio 2015.

ANNESSO

Promemoria per i pazienti asplenici

Cara paziente, caro paziente,

In seguito a un intervento chirurgico lei non ha più la milza. Anche senza di essa può condurre una vita del tutto normale. Tuttavia, l'assenza della milza aumenta, durante tutta la vita, il rischio di ammalarsi gravemente a causa di un'infezione dovuta a determinati germi, come gli pneumococchi. È pertanto molto importante che lei osservi le regole di comportamento seguenti:

1. In occasione di un trattamento, informi il suo medico del fatto che non ha più la milza.
2. Gli chiedi di prescriverle un antibiotico da usare per un eventuale trattamento d'urgenza. Faccia in modo di disporre sempre di questo antibiotico, che sarà da utilizzare come descritto al punto 3.
3. Se ha la febbre, se si sente febbrile o se è stato morso o graffiato da un animale, consulti al più presto possibile il suo medico di famiglia (o in caso di assenza, il suo sostituto o un servizio di pronto soccorso). Se nessuno di loro è raggiungibile entro un'ora, cominci il trattamento antibiotico (vedi punto 2). In seguito, consulti un medico al più presto.
4. Si assicuri di aver ricevuto le vaccinazioni raccomandate contro gli pneumococchi e i meningococchi (per la vaccinazione contro i meningococchi: richiamo ogni 5 anni) e che siano iscritte nel libretto di vaccinazione. Faccia in modo di vaccinarsi ogni autunno contro l'influenza, poiché quest'ultima può favorire una grave infezione dovuta a dei batteri come gli pneumococchi.
5. Prima di ogni viaggio ai tropici, consulti il suo medico di famiglia o un servizio di consulenza per la medicina da viaggio.

Betäubungsmittel

Rezeptsperrung

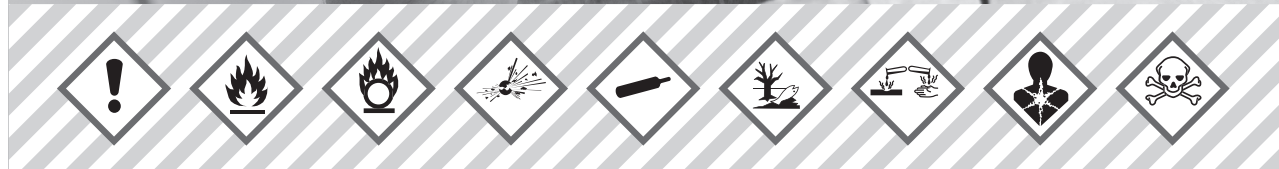
Folgende Rezepte sind gesperrt

Kanton	Block-Nrn.	Rezept-Nrn.
Waadt	163943F	4098551–4098575
Luzern	148162D	3704031

Swissmedic
Abteilung Betäubungsmittel

Kommunikationskampagnen
Genau geschaut, gut geschützt.

Verbraucherschutz



Eine Kampagne zum verantwortungsvollen Umgang mit chemischen Produkten im Alltag.

Schweizerische Eidgenossenschaft
 Confédération suisse
 Confederazione Svizzera
 Confederaziun svizra

Bundesamt für Gesundheit BAG
 Eidgenössische Koordinationskommission für Arbeitssicherheit EKAS

Staatssekretariat für Wirtschaft SECO

Bundesamt für Umwelt BAFU

Bundesamt für Landwirtschaft BLW

ASA | SVV

Schweizerischer Versicherungsverband
 Association Suisse d'Assurances
 Associazione Svizzera d'Assicurazioni

Gegen Masern impfen und nichts verpassen

Übertragbare Krankheiten



**GEGEN
MASERN IMPFEN
UND NICHTS
VERPASSEN.**

Wer Masern hat, muss zu Hause bleiben. Masern sind keine harmlose Krankheit, die nur Kinder betreffen. Sie können gefährliche Komplikationen verursachen. Mit einer Impfung schützen Sie sich. Und alle anderen auch. Sind Sie geimpft? Weitere Informationen www.stopmasern.ch



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Gegen Masern impfen – Eine Kampagne
des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)
und der Kantone.

P.P.A
CH-3003 Bern
Post CH AG

Adressberechtigungen:
BAG Bulletin
BBL, Vertrieb Publikationen
CH-3003 Bern

Bulletin 10/15