

Diskussionsstand zur Impfung gegen die neue Influenza A (H1N1) sogenannte „Schweinegrippe“



Dr. Annegret E. Schoeller
Pandemiebeauftragte
der Bundesärztekammer

Die ersten Erkrankungen an einem neuen Influenza A Virus (H1N1) wurden im April 2009 aus Mexiko gemeldet. In den folgenden Wochen und Monaten hat sich das Virus weltweit ausgebreitet. Die WHO hat am 11. Juni 2009 die Warnphase 6 einer Pandemie ausgerufen. Diese Warnphase besagt, dass anhaltende Krankheitsausbrüche eines Influenzavirus in mindestens zwei WHO-Regionen aufgetreten sind, wobei zu berücksichtigen ist, dass die sechs WHO-Regionen nur teilweise mit den Kontinenten übereinstimmen. Der Schweregrad der virusbedingten Erkrankungen geht in die WHO-Einstufen, nach entsprechender Änderung der Definition der Phasen einer Pandemie nicht ein. Mit Stand vom 23. September 2009 wurden in Europa 53.042 Krankheitsfälle und 159 Todesfälle gemeldet. Weltweit wurde von 3.984 Todesfällen berichtet.

Zunächst nur Einzelfälle

Bei einem Reiserückkehrer aus Mexiko wurde in der zweiten Aprilhälfte in Deutschland erstmals die neue Influenza A (H1N1) festgestellt. In den ersten Wochen nach der erstmaligen Feststellung wurde nur von vereinzeltten Erkrankungen berichtet, die durch Reisen eingeschleppt wurden. Im Juli 2009 stiegen die Meldungen stark an. Dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden bis zum 24. September 2009 insgesamt 19.703 Fälle der neuen Grippe (Influenza A H1N1) übermittelt, davon 5.796 autochthon. Die Zahl der gemeldeten Neuinfektionen lag in der 31. Kalenderwoche mit über 3.300 Meldungen am höchsten und ist in den folgenden Wochen kontinuierlich gesunken. Der

Anteil der autochthonen Fälle ist hingegen in den letzten Wochen angestiegen. So haben in den letzten Wochen wahrscheinlich über 40 % der übermittelten Fälle die Infektion in Deutschland und die restlichen im europäischen Ausland erworben.

Aktuelle Daten

Die bislang vorliegenden Daten zur Übertragungswahrscheinlichkeit der neuen Influenza A (H1N1) sind nicht eindeutig. Während zwei kürzlich publizierte tierexperimentelle Studien eine im Vergleich zur saisonalen Influenza geringere bzw. ähnliche Übertragungswahrscheinlichkeit zeigten, wird die Übertragungsrate in epidemiologischen Analysen, basierend auf Daten aus Peru, Mexiko, Japan und Neuseeland, ähnlich oder sogar höher als bei der saisonalen Influenza eingeschätzt.

Derzeit ist nicht auszuschließen, dass die Übertragungswahrscheinlichkeit in Mitteleuropa in den Wintermonaten höher ist als aktuell beobachtet. Aus Neuseeland zeigen Daten einen klassischen epidemiologischen Verlauf in der kalten Jahreszeit, der sich nicht von saisonalen Epidemien unterscheidet. In Deutschland wird derzeit der weitaus überwiegende Teil, d. h. bis zu 90 % der Influenzakerkrankungen, durch die neue Influenza A (H1N1) ausgelöst und verdrängt die typischen Erreger der saisonalen Influenza.

Eine aktuelle epidemiologische Untersuchung zu den bislang erfassten weltweiten Todesfällen spricht dafür, dass die Sterblichkeit der neuen Influenza etwas höher liegt, jedoch in der gleichen

Größenordnung wie bei der saisonalen Influenza. Die Gefährlichkeit der neuen Influenza A liegt einerseits in Komplikationen bei Schwangeren und anderen Risikogruppen sowie in primär progredienten Viruspneumonien bis hin zur Ausbildung eines ARDS, die bei der saisonalen Influenza kaum beobachtet wurden und nur einen sehr kleinen Prozentsatz vermutlich genetisch prädisponierter Personen betreffen. Andererseits wird das Risiko zukünftiger pathogenitätserhöhender Veränderungen diskutiert. Dass genetische Veränderungen des Influenza A (H1N1)-Virus eintreten werden, die zu einer relevanten Erhöhung der Pathogenität führen, ist möglich. Die Wahrscheinlichkeit einer derartigen Veränderung lässt sich nicht abschätzen. Dieser Umstand lässt jedoch Spekulationen viel Raum.

Altersdurchschnitt bei 22,8 Jahren

In Deutschland liegt derzeit der Altersdurchschnitt der Erkrankten bei 22,8 Jahren (bis 89 Jahre). 77 % der Erkrankten sind 10 bis 29 Jahre alt. 4 % der Fälle sind jünger als zehn Jahre, 18 % sind 30 bis 59 Jahre alt; weniger als 1 % der gemeldeten Fälle sind 60 Jahre und älter. In Kalifornien lag das mediane Alter aller Fälle bei 17 Jahren, das mediane Alter der hospitalisierten Patienten bei 26 Jahren und das der gestorbenen Patienten bei 45 Jahren. In einer Untersuchung von Serumproben bei Personen über 60 Jahren ließen sich in einem Drittel der Fälle kreuzreaktive Antikörper

per gegen die neue Influenza A nachweisen, die auf eine Exposition mit verwandten Influenzaviren in früheren Jahren zurückzuführen sind und einen gewissen Schutz vor Erkrankung an der neuen Influenza A zu bieten scheinen. Bei den 18- bis 64-Jährigen ließen sich noch in 6–9 % kreuzreaktive Antikörper nachweisen, während die untersuchten Kinder keine derartigen Antikörper besaßen.

Es wird berichtet, dass bestimmte Risikofaktoren mit einem höheren Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an neuer Influenza assoziiert sind: Schwangerschaft und Vorerkrankungen wie z. B. chronische Erkrankung der Atemwege, chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten, multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, angeborene oder erworbene Immundefekte. Von weltweit 574 dokumentierten bis Mitte Juli 2009 an neuer Influenza A verstorbenen Patienten liegen für 241 Patienten Daten zum Vorhandensein bzw. Fehlen relevanter Vorerkrankungen vor. Von diesen 241 Patienten hatten 90 % relevante Vorerkrankungen. Bei 8 der 16 an neuer Influenza verstorbenen Schwangeren sind relevante Vorerkrankungen dokumentiert.

Experten empfehlen Impfen

Zur Prävention von Infektionserkrankungen wird neben einem geeigneten infektionshygienischen Management der Einsatz von Impfstoffen von den Experten empfohlen. Die Entwicklung und Zulassung eines Impfstoffs nach Identifizierung eines Pandemievirus nimmt Zeit in Anspruch. Um bei einer Influenzapandemie in einem beschleunigten Verfahren Impfstoffe zu erhalten, wurde das Verfahren der Zulassung von Modellimpfstoffen sogenannte „Mock-up-Impfstoffe“ entwickelt. Der Modellimpfstoff entspricht dem Pandemieimpfstoff hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellungsprozess, enthält jedoch zunächst als Antigen einen

Influenzastamm, mit dem die Bevölkerung bislang nicht exponiert war. Der Modellimpfstoff durchläuft ein Zulassungsverfahren vor einer Pandemie. Sobald das Pandemievirus bekannt ist, wird das neue Antigen in den Modellimpfstoff eingefügt. Dies wird „Stamm-anpassung“ genannt. Dann bewirbt sich der Hersteller mit ergänzenden Daten um die Zulassung des geänderten Impfstoffs. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat vier Modellimpfstoffen die Zulassung erteilt. Nach den von der EMA festgelegten Kriterien muss ein Modellimpfstoff unter anderem bei mindestens 70 % der Menschen schützende Antikörperspiegel induzieren, um als wirksam eingestuft zu werden. Mit diesen Impfstoffen werden mit den Antigenen der neuen Influenza A (H1N1) derzeit klinische Prüfungen vorgenommen.

Der Einsatz von Adjuvantien in den Pandemieimpfstoffen wird begründet mit der Verstärkung der immunologischen Reaktion, die es nach Aussage einiger Experten ermöglichen soll, die erforderliche Antigenmenge einer Impfdosis zu reduzieren und die zu einer Kreuzimmunität gegen ein verändertes Pandemievirus beitragen soll. Die Adjuvantien in den für Deutschland bestellten Pandemieimpfstoffen wurden kürzlich in einigen Zeitschriften und anderen öffentlichen Äußerungen kritisch bewertet, wie zum Beispiel im *Arznei-Telegramm* vom 11. September 2009.

Adjuvantien enthalten drei der vier in Europa zugelassenen Modellimpfstoffe. Der mit einer Aluminiumverbindung adjuvanzierte Impfstoff Daronrix® von GlaxoSmithKline (GSK) wurde in den klinischen Studien nach Stammanpassung nicht weiter verfolgt. In Focetria® von Novartis und in Pandemrix® von der Firma GSK ist jeweils eine Öl-in-Wasser-Emulsion, MF59 bzw. AS03 genannt, beigefügt, die Squalen enthält. Squalen ist ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese und wird aus Haifischleber gewonnen. Zu MF59 als

Adjuvant liegen Daten zum Sicherheitsprofil insbesondere bei älteren Patienten vor, da es auch im seit dem Jahr 2000 zugelassenen saisonalen Influenza-Impfstoff Fludax® enthalten ist. AS03 ist bislang in keinem zugelassenen Impfstoff enthalten, jedoch liegen bislang unveröffentlichte Daten aus Studien mit mehreren 10.000 Probanden vor, die nach Angaben des Paul Ehrlich-Instituts (PEI) bislang keine Hinweise auf die Induktion von Autoimmunreaktionen oder Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ergeben haben. Aufgrund des seltenen Auftretens von spontanen Fällen von GBS kann bei der genannten Probandenzahl jedoch eine Erhöhung des Risikos der Erkrankung nach Impfung nicht mit ausreichend hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Kein Adjuvant enthält der Impfstoff Celvapan® der Firma Baxter, wobei die enthaltenen inaktivierten Viren in Säugetierzellen anstelle von Hühnereiern gezüchtet werden. Nach bislang unveröffentlichten Informationen befindet sich ein weiterer zellkulturbasierter Pandemieimpfstoff mit MF59 als Adjuvant in der Entwicklung. In Focetria® sind 7,5 µg und in Pandemrix® 3,75 µg zur Induktion einer schützenden Antikörperbildung erforderlich. Celvapan® enthält pro Impfdosis 15 µg Antigen.

Es gibt Hinweise, dass durch die Adjuvantierung eines Impfstoffs gegen Pandemieinfluenzaviren die Bildung von schützenden Antikörpertitern auch gegen andere Stämme humaner H5N1-Viren induziert werden kann, also in gewissem Umfang eine Kreuzimmunität entsteht. Das PEI geht davon aus, dass durch die Zugabe von Adjuvantien auch leichte Veränderungen, sogenannte Driftvarianten, der neuen Influenza mit dem Pandemieimpfstoff abgedeckt werden können. Diese Auffassung wird jedoch von anderen Experten als nicht sicher durch Daten belegt angesehen. Pathogenitätserhöhende Veränderungen von Influenzaviren betreffen in der Regel nicht die Hämagglutininbestandteile des Virus. Es wird angenommen, dass diese die wichtigs-

ten antigenen Komponenten für die Erzeugung einer Immunantwort darstellen. Daher ist nicht sicher zu beurteilen, ob die jetzige Impfung auch bei einem veränderten hoch pathogenen H1N1-Virus schützt.

Der Impfstoff Pandemrix® enthält als Konservierungsmittel die organische Quecksilberverbindung Thiomersal. Dies ist notwendig, weil Pandemrix® nur in Mehrfachgebinden mit Ampullen mit jeweils zehn Impfdosen zur Verfügung stehen wird. In epidemiologischen Studien ließ sich der lange diskutierte Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen Erkrankungen und thiomersalhaltigen Impfstoffen nicht bestätigen. Die Anwendung von Thiomersal als Konservierungsmittel in Mehrfachgebinden wurde von der EMEA eindeutig befürwortet. Der aus MDCK-Zellkulturen von Hundenierenzellen mit MF59-Adjuvanz hergestellte Impfstoff von Novartis ist derzeit noch nicht als Modellimpfstoff zugelassen. In Kürze werden die Studien hierzu abgeschlossen.

Bewertung der Daten

Die abschließende Bewertung der vorliegenden Daten ergibt, dass grundsätzlich alle Bevölkerungsgruppen von der Impfung gegen die neue Influenza A (H1N1) profitieren können. Jeder Bürger sollte im Rahmen der Zulassung der Impfstoffe die Möglichkeit einer Impfung gegen die neue Influenza A (H1N1) haben. Die zeitliche Reihenfolge, die in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Impfstoffe nach der STIKO-Empfehlung geimpft werden soll, erscheint sinnvoll. Jedoch hat die Impfung grundsätzlich nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung zu erfolgen. Der Arzt hat den zu Impfenden in einem persönlichen Gespräch aufzuklären. Diese ärztliche Leistung ist nicht delegierbar.

Durch die Erfahrungen zu den Adjuvantien aus der Anwendung in anderen Impfstoffen liegen Informationen zur Sicherheit der Pandemieimpfstoffe vor.

Allerdings fehlen öffentlich zugängliche Daten für bestimmte Personengruppen wie Kinder und Schwangere, sodass eine Sicherheitsbewertung für diese Gruppen nicht möglich ist. Aus Sicherheitsgründen sollte den Personengruppen, für die keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vorliegen, ein nicht adjuvanzierter Impfstoff angeboten werden.

Überwachung erforderlich

Es bestehen eingeschränkte Kenntnisse zur Sicherheit in Bezug auf den Pandemieimpfstoff aufgrund der Personenzahl in den Zulassungsstudien. Weil in der Pandemiesituation eine große Zahl von Personen kurz nach der Zulassung mit dem Impfstoff exponiert werden wird, ist eine engmaschige Überwachung der auftretenden unerwünschten Wirkungen erforderlich. So ist gewährleistet, dass beim Auftreten bislang unerkannter Sicherheitsprobleme rasch Maßnahmen zur Risikoabwehr eingeleitet werden können. Insbesondere für Schwangere und Kinder sollte ein aktives Überwachungssystem nach der Impfung eingeführt werden.

Betriebsärztinnen und Betriebsärzte werden bei der Massenimpfung gegen die neue Influenza A (H1N1) eine Rolle spielen. Entweder können sie über Werkverträge in Gesundheitsämtern oder in ihrem Betrieb impfen. Der Impfstoff ist Eigentum der Länder. Sie verteilen diesen meist über den öffentlichen Gesundheitsdienst. Niedergelassene Ärztinnen und Ärzte werden ebenfalls über Verträge bei der Impfung einbezogen. Auf Länderebene werden derzeit Verträge zwischen der GKV und den Ländern erarbeitet. Darin steht, dass die Arbeitgeber generell die Impfungen gegen die neue Influenza A (H1N1) bezahlen müssen. Laut Einschätzung des BMAS gilt solch eine Vereinbarung nicht, sondern die allgemeinen Arbeitsschutzregelungen. □

*Dr. Annegret E. Schoeller
Pandemiebeauftragte
der Bundesärztekammer*

AOK sieht Meinungsfreiheit gestärkt

Der Bundesgerichtshof hat nach Einschätzung des AOK-Bundesverbandes mit seiner Entscheidung über die Bewertung von Lehrern durch Schüler im Internet die Meinungsfreiheit gestärkt. Vor dem Hintergrund des geplanten Arzt-Navigators werde die Gesundheitskassen die Entscheidung des BGH „selbstverständlich noch genauer analysieren, um die Erwägungen des BGH in die Gestaltung des Arztnavigators einfließen zu lassen“, erklärte ein Sprecher des AOK-Bundesverbandes. „Der von der AOK geplante Arzt-Navigator soll Versicherten helfen, den richtigen Arzt zu finden und hat damit eine ganz andere Ausrichtung. Mit dem Portal Spickmich.de ist das nicht zu vergleichen.“ So unterscheide sich das Arzt-Patienten-Verhältnis sowohl von der beruflichen Sphäre des Arztes als auch von den Bewertungsinhalten her von dem Fall eines Lehrer-Schüler-Verhältnisses.



Das höchste deutsche Zivilgericht hatte zuvor in Karlsruhe entschieden, dass die Bewertung von Lehrern im Internet nicht gegen deren Persönlichkeitsrecht verstößt. Schüler dürfen demnach aus Spickmich.de weiterhin Noten für Lehrer vergeben. Die Senatsvorsitzende Gerda Müller betonte aber, dass damit nicht alle Bewertungsportale für zulässig erklärt würden. Vielmehr müsse jeder Einzelfall geprüft werden. □