

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft**

**zur Schutzimpfung gegen die
Neue Influenza A (H1N1)¹**

Berlin, den 10.09.2009
www.akdae.de

¹ Diese Stellungnahme beruht auf dem Erkenntnisstand vom 09.09.2009.

Im April 2009 wurden aus Mexiko die ersten Erkrankungen an einem neuen Influenza A Virus (H1N1) gemeldet. In den folgenden Wochen und Monaten hat sich das Virus weltweit ausgebreitet, sodass die WHO am 11. Juni 2009 die Phase 6 einer Pandemie ausgerufen hat (1). Diese Phase besagt, dass anhaltende Krankheitsausbrüche eines Influenzavirus in mindestens zwei WHO-Regionen aufgetreten sind (die sechs WHO-Regionen stimmen nur teilweise mit den Kontinenten überein). Der Schweregrad der virusbedingten Erkrankungen geht in die WHO-Definition der Phasen einer Pandemie nicht ein (2).

In Deutschland wurde der erste Fall bei einem Reiserückkehrer aus Mexiko in der zweiten Aprilhälfte gemeldet (3). Bis Ende Mai gab es nur Einzelfälle von Erkrankungen, etwa seit Mitte Juli war ein Anstieg der Meldungen zu verzeichnen. Dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden bis zum 2. September 2009 insgesamt 14.940 Fälle der Neuen Grippe (Influenza H1N1/2009) übermittelt (4). Weiterhin wird bei etwa 80 Prozent der neu diagnostizierten Fälle eine mögliche Infektion im Ausland angegeben. Die Größenordnung der Dunkelziffer von nicht diagnostizierten bzw. nicht gemeldeten Erkrankungsfällen kann wie bei anderen Spontanmeldesystemen mit etwa 90 % angenommen werden.

Übertragbarkeit der Neuen Influenza

Die bislang vorliegenden Daten zur Übertragungswahrscheinlichkeit der Neuen Influenza A (H1N1) sind widersprüchlich. Während zwei kürzlich publizierte tierexperimentelle Studien eine im Vergleich zur saisonalen Influenza geringere bzw. ähnliche Übertragungswahrscheinlichkeit zeigten (5;6), wird die Übertragungsrates in epidemiologischen Analysen basierend auf Daten aus Peru, Mexiko, Japan und Neuseeland ähnlich oder sogar höher als bei der saisonalen Influenza eingeschätzt (7–10). Derzeit ist nicht auszuschließen, dass die Übertragungswahrscheinlichkeit in Mitteleuropa in den Wintermonaten höher ist als aktuell beobachtet. Epidemiologische Daten aus Neuseeland zeigen einen klassischen epidemiologischen Verlauf in der kalten Jahreszeit, der sich nicht von saisonalen Epidemien unterscheidet (11).

Es erscheint möglich, dass in Deutschland der weitaus überwiegende Teil, d. h. bis zu 90 % der Influenzaerkrankungen, durch die neue Influenza A (H1N1) ausgelöst werden wird und diese die typischen Erreger der saisonalen Influenza verdrängt.

Weltweit betrug der Anteil der Neuen Influenza zwischen 19. April und 15. August 2009 60–70 % (12).

Gefährlichkeit der Neuen Influenza A (H1N1)

Es wird angenommen, dass schwer verlaufende Fälle der Neuen Influenza, die zu einer stationären Aufnahme geführt haben, sowie Todesfälle mit einer größeren Sensitivität als milde Erkrankungsfälle erfasst werden. Die Gesamtzahl der Erkrankungen kann hierdurch erheblich unterschätzt werden, was zu einer Verzerrung in der Einschätzung des Risikos der Neuen Influenza führt. 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 (13).

Die Gefährlichkeit der Neuen Influenza A liegt einerseits in Komplikationen bei Schwangeren und anderen Risikogruppen (siehe unten), sowie in primär progredienten Virus Pneumonien bis hin zur Ausbildung eines ARDS, die kaum bei der saisonalen Influenza beobachtet wurden und nur einen sehr kleinen Prozentsatz vermutlich genetisch prädisponierter Personen betreffen (14). Andererseits wird das Risiko zukünftiger pathogenitätserhöhender Veränderungen diskutiert. Dass genetische Veränderungen des H1N1-Virus eintreten werden, die zu einer relevanten Erhöhung der Pathogenität führen, ist möglich. Die Wahrscheinlichkeit einer derartigen Veränderung lässt sich nicht abschätzen.

Von der Neuen Influenza A (H1N1) besonders betroffene Bevölkerungsgruppen

In Deutschland liegt derzeit der Altersdurchschnitt der Erkrankten bei 22,8 Jahren (Spanne: null bis 89 Jahre). Die meisten Erkrankten (77 Prozent) sind 10 bis 29 Jahre alt. Vier Prozent der Fälle sind jünger als zehn Jahre, 18 Prozent sind 30 bis 59 Jahre alt; weniger als ein Prozent der gemeldeten Fälle sind 60 Jahre und älter (3). In Kalifornien lag das mediane Alter aller Fälle bei 17 Jahren, das mediane Alter der hospitalisierten Patienten 26 Jahren und das der gestorbenen Patienten bei 45 Jahren (15).

In einer Untersuchung von Serumproben bei Personen über 60 Jahren ließen sich in einem Drittel der Fälle kreuzreaktive Antikörper gegen die Neue Influenza A nach-

weisen, 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 (16). Bei den 18- bis 64-Jährigen ließen sich noch in 6–9 % kreuzreaktive Antikörper nachweisen, während die untersuchten Kinder keine derartigen Antikörper aufwiesen.

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung

Es gibt Hinweise, dass folgende Faktoren mit einem höheren Risiko für einen schweren Verlauf einer Erkrankung an neuer Influenza assoziiert sind (3):

- Schwangerschaft,
- 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 (13). Bei 8 der 16 an Neuer Influenza verstorbenen Schwangeren sind relevante Vorerkrankungen dokumentiert.

Daten zur Risikobeurteilung der Impfstoffe gegen die Neue Influenza

In Empfehlungen zum Vorgehen bei einem Pandemiegeschehen ist zur Prävention von Erkrankungen neben einem geeigneten infektionshygienischen Management der Einsatz von Impfstoffen vorgesehen (17). Die Entwicklung und Zulassung eines Impfstoffs nach Identifizierung eines Pandemievirus nimmt Zeit in Anspruch. Um im Fall einer Influenzapandemie rasch Impfstoffe zur Verfügung zu haben, wurde das Verfahren der Zulassung von Modellimpfstoffen (Mock-up-Impfstoffe) entwickelt (18). 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 (Stammanpas-

sung) und der Hersteller bewirbt sich mit ergänzenden Daten um die Zulassung des geänderten Impfstoffs.

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat vier Modellimpfstoffen die Zulassung erteilt (18). 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.

Adjuvantien

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 (19).

Nach Angaben der WHO können weltweit maximal 4,9 Milliarden Impfdosen in 12 Monaten produziert werden unter der Voraussetzung, dass die gesamte globale Produktionskapazität für den Pandemieimpfstoff genutzt und bei der Impfstoffzusammensetzung eine möglichst geringe Antigenmenge verwendet wird. (20). Bei realistischer Schätzung ergibt sich eine Jahresproduktion von einer bis zwei Milliarden Dosen.

Drei der vier in Europa zugelassenen Modellimpfstoffe enthalten Adjuvantien. Der mit einer Aluminiumverbindung adjuvanzierte Impfstoff Daronrix[®] (GlaxoSmithKline) wurde in den klinischen Studien nach Stammanpassung nicht weiter verfolgt. In Focetria[®] (Novartis) und in Pandemrix[®] (GSK) ist jeweils eine Öl-in-Wasser-Emulsion (MF59 bzw. AS03) beigefügt, die Squalen enthält. Squalen ist ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese und wird aus Haifischleber gewonnen (21–24). Zu MF59 als Adjuvans liegen Daten zum Sicherheitsprofil insbesondere bei älteren Patienten vor, da es auch im seit dem Jahr 2000 zugelassenen saisonalen Influenza-Impfstoff Flu-

ad[®] 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 (25;26). 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.

Der Impfstoff Celvapan[®] (Baxter) enthält kein Adjuvans. Die enthaltenen inaktivierten Viren werden in Säugetierzellen anstelle von Hühnereiern gezüchtet. Nach bislang unveröffentlichten Informationen befindet sich ein weiterer Zellkultur-basierter Pandemieimpfstoff mit MF59 als Adjuvanz 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.

In kleineren Studien hat sich gezeigt, dass durch Adjuvantierung eines Impfstoffs gegen prototypische Pandemieinfluenzaviren die Bildung von schützenden Antikörpern auch gegen andere Stämme humaner H5N1-Viren induziert werden kann, also in gewissem Umfang eine Kreuzimmunität entsteht (27–30). 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 (25;26). Diese Auffassung wird jedoch von anderen Wissenschaftlern 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 wichtigsten antigenen Komponenten für die Erzeugung einer Immunantwort darstellen. Daher ist nicht sicher zu beurteilen, ob die jetzige Impfung auch gegen ein verändertes hoch pathogenes H1N1-Virus schützt.

Für Deutschland wurden zunächst 50 Mio. Dosen von Pandemrix[®] bestellt (25). Dieser Impfstoff enthält als Konservierungsmittel die organische Quecksilberverbindung Thiomersal, da Pandemrix[®] nur in Mehrfachgebinden (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 Thiomersal-haltigen Impfstoffen nicht bestätigen (31). Die Anwendung von Thiomersal als Konservierungsstoff in Mehrfachgebinden wurde von der EMEA eindeutig befürwortet (32). Seitens der Bundesländer wurden weitere 18 Mio. Dosen eines bislang auch nicht als Modellimpfstoff zugelassenen, aus MDCK-Zellkulturen (Hundenierenzellen) mit MF59-Adjuvanz hergestellten Impfstoffs von Novartis bestellt.

Gesamtbeurteilung der Risikokonstellation der Impfung

Die Notwendigkeit der Bevorratung mit Impfstoff ergibt sich für die Verantwortlichen für die öffentliche Gesundheit aus der Zeitspanne zwischen Beschaffungsentscheidung und Verfügbarkeit, der Möglichkeit einer erhöhten Übertragungsrate in den Wintermonaten sowie dem Risiko pathogenitätserhöhender Mutationen. Die Indikationsstellung für eine Impfung orientiert sich am Expositionsrisiko (z. B. bei Beschäftigten im Gesundheitswesen mit Patientenkontakt) sowie am individuellen Risikoprofil des Patienten und sollte den aktuellen Erkenntnissen angepasst werden. Empfehlungen zur Impfung gegen die Neue Influenza A von der Ständigen Impfkommision (STIKO) sind in Kürze zu erwarten.

Informationen zur Sicherheit der Pandemieimpfstoffe liegen aus Zulassungsverfahren der Modellimpfstoffe sowie durch die Erfahrungen zu den Adjuvantien aus der Anwendung in anderen Impfstoffen vor. Allerdings fehlen öffentlich zugängliche Daten für bestimmte Personengruppen wie Kinder und Schwangere, sodass eine Sicherheitsbewertung für diese Gruppen nicht möglich ist. Möglicherweise sind im Rahmen der Zulassungsverfahren inzwischen Daten zu Kindern bei der EMEA eingereicht worden, die in Kürze publiziert werden. Aus Sicht der AkdÄ sollte den Gruppen, für die keine ausreichenden Daten zur Sicherheit vorliegen, ein nicht-adjuvanzierter Impfstoff angeboten werden.

Nach Meinung der AkdÄ entspricht die Situation der Pandemieimpfstoffe der Markteinführung eines neuen Impfstoffs bzw. Arzneimittels mit sehr eingeschränkten Kenntnissen zum Sicherheitsprofil aufgrund der beschränkten Anzahl und Auswahl von exponierten Personen aus den Zulassungsstudien. Weil in der Pandemiesituati-

on eine große Zahl von Personen kurz nach 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 Impfung eingeführt werden. In den Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) für den Pharmakovigilanzplan der Pandemieimpfstoffe sind die erforderlichen Überwachungsmaßnahmen ausführlich dargestellt (33).

Literatur

1. Chan M: World now at the start of 2009 influenza pandemic: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan; WHO, 11. Juni 2009. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
2. WHO pandemic phase description and main actions by phase: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/GIPA3AideMemoire.pdf>. WHO 2009. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
3. Arbeitsgruppe Neue Influenza, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin: Neue Influenza: Aktuelle Situation und Strategie. Dtsch Arztebl 2009; 106: A 1608-1609.
4. Robert Koch-Institut: Situationseinschätzung zur Neuen Influenza: Fallzahlen in Deutschland (letzte Änderung 03.09.2009): http://www.rki.de/cln_160/nn_200120/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/Schweineinfluenza__Situation.html. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
5. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA et al.: Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science 2009; 325: 484-487.
6. Munster VJ, de WE, van den Brand JM et al.: Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. Science 2009; 325: 481-483.
7. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al.: Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science 2009; 324: 1557-1561.
8. Munayco CV, Gomez J, Laguna-Torres VA et al.: Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting: Peru. Euro Surveill 2009; 14.
9. Nishiura H, Wilson N, Baker MG: Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: preliminary estimate in New Zealand. N Z Med J 2009; 122: 73-77.
10. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G: Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. Euro Surveill 2009; 14.

11. Baker MG, Wilson N, Huang QS et al.: Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. Euro Surveill 2009; 14.
12. WHO: FluNetGlobal Data(week 17-32): http://www.who.int/csr/don/Virologicaldata2009_08_21.pdf. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
13. Vaillant L, La RG, Tarantola A, Barboza P: Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Euro Surveill 2009; 14.
14. Perez-Padilla R, de IR-Z, Ponce de LS et al.: Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361: 680-689.
15. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 – update. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 305-308.
16. Centers of Disease Control and Prevention: Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Saisonale Influenza, Vogelgrippe und potenzielle Influenzapandemie: Empfehlungen zum Einsatz insbesondere von antiviralen Arzneimitteln und Impfungen. Stand: 29. 11. 2005. Unter Mitwirkung einer Arbeitsgruppe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Dtsch Arztebl 2005; 102: A 3444-3455.
18. EMEA: EMEA pandemic influenza preparedness: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/pandemicinfluenza/vaccines.htm>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
19. Schweinegrippe: Alles im Griff? Blitz-at vom 25. August 2009.
20. WHO: Production and availability of pandemic influenza A (H1N1) vaccines: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/production_availability/en/index.html. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
21. EMEA: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): Daronix: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/daronix/daronix.htm>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
22. EMEA: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): Focetria:<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/focetria/focetria.htm>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
23. EMEA: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): Pandemrix: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pandemrix/pandemrix.htm>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
24. EMEA: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): Celvapan: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/celvapan/celvapan.htm>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
25. Paul-Ehrlich-Institut: Impfstoffe gegen die Schweinegrippe sind nach angemessenem Standard getestet: http://www.pei.de/cln_116/nn_154420/DE/infos/presse/pm/2009/05.html?__nnn=true. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
26. Paul-Ehrlich-Institut: Statement des Paul-Ehrlich-Instituts zu Impfstoffen gegen die pandemische H1N1-Influenza (Schweinegrippe): http://www.pei.de/cln_116/nn_1509734/DE/infos/presse/presse-briefing-statement.html. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.

27. Banzhoff A, Pellegrini M, Del GG et al.: MF59-adjuvanted vaccines for seasonal and pandemic influenza prophylaxis. *Influenza Other Respi Viruses* 2008; 2: 243-249.
28. Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K et al.: An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis* 2008; 198: 642-649.
29. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG et al.: Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005; 191: 1210-1215.
30. Wu J, Fang HH, Chen JT et al.: Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza (H5N1) vaccine: a phase II, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1087-1095.
31. Weisser K, Bauer K, Volkens P, Keller-Stanislawski B: [Thiomersal and immunisations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47: 1165-1174.
32. EMEA: EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use - recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines. London, 24. März 2004: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.
33. EMEA: CHMP recommendations for the pharmacovigilance plan as part of the risk management plan to be submitted with the marketing authorisation application for a pandemic influenza vaccine. London, 19. Januar 2007: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/3270607en.pdf>. Zuletzt geprüft: 09. September 2009.

www.akdae.de