

SCHWEINEGRIPPE: ALLES IM GRIFF?

Bereits wenige Tage, nachdem die ersten Erkrankungen an Schweinegrippe in Mexiko diagnostiziert wurden, bezeichnet der Berater der britischen Regierung Sir Roy ANDERSON die Viruserkrankung als Pandemie. Gleichzeitig betont er, dass zur Behandlung „zwei effektive antivirale Mittel“ zur Verfügung stehen (1). Was er nicht mitteilt, ist, dass er jährlich umgerechnet 136.000 Euro als Lobbyist von GlaxoSmithKline bezieht (2) – dem Produzenten des Neuraminidasehemmers Zanamivir (RELENZA) und des Pandemie-Impfstoffes PANDEMRIX (3). Am 11. Juni 2009 – 45 Tage nach Bekanntwerden der ersten Infektionen – erklärt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Schweinegrippe zur Pandemie. Sie wird inzwischen auch als Mexikanische oder neue Grippe beziehungsweise als pandemische (H1N1) 2009 Influenza oder A(H1N1)v bezeichnet.

In Deutschland sollen bislang rund 15.000 Menschen erkrankt (gewesen) sein. Die Dunkelziffer dürfte erheblich sein. 80% der Infektionen werden im Ausland erworben. Die Schweinegrippe verläuft hierzulande in der Regel milde und unkompliziert. Bislang sind in Deutschland keine Todesfälle erfasst. Dies steht im Kontrast zur „normalen“ saisonalen Virusgrippe, der jährlich tausende Tote zugeschrieben werden – allerdings auf einer Datenbasis, deren Validität nicht nachvollziehbar ist (a-t 2008; 39: 101-2). Während bei einer saisonalen Grippe vor allem Ältere gefährdet sind, erkranken nach Daten aus dem Ausland an Schweinegrippe überwiegend unter 25-Jährige. Schwere und tödliche Folgen betreffen nach Angaben der WHO vor allem 30- bis 50-Jährige (4).

Droht eine Pandemie, stehen Behörden in der Pflicht, Vorbereitungen für den Ernstfall zu treffen. Dabei müssen sie auch sehr ungünstige Entwicklungen einkalkulieren. Gegebenenfalls ist dafür zu sorgen, dass Impfstoffe und ausreichend Arzneimittel zur Verfügung stehen. So weit – so gut. Die Fürsorgepflicht zum Schutz der Bürger schließt aber auch ein, dass Behörden sorgfältig gut wirksame und optimal verträgliche Impfstoffe und Arzneimittel auswählen und die Bevölkerung ausgewogen über die tatsächlich zu erwartende Gefährdung durch die Pandemie informieren. Wenn das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für den Herbst schwere Krankheitsfälle und Todesopfer (5) prognostiziert, schürt dies in erster Linie Ängste. Panikgefühl verursachen auch die alarmierenden Schlagzeilen, die seit Wochen in den Medien dominieren. „Wie die Schweinegrippe im Winter wüten kann, zeigte sich in Argentinien“, weiß beispielsweise Die Zeit (6).

Auf der anderen Seite erwecken Politiker und Behörden den Eindruck, dass sie alles im Griff haben und Deutschland gut vorbereitet sei – nach den Vorerfahrungen mit der Vogelgrippe, den erarbeiteten Pandemieplänen, der Zulassung von Pandemie-Musterimpfstoffen, der Einlagerung von Neuraminidasehemmern und Bestellung des Pandemie-Impfstoffes.

„Es wäre unlogisch, nicht gegen H1N1 zu impfen“, erläutert der Präsident des PEI die Strategie (8). Die ersten 50 Millionen Dosierungen wird beim gegenwärtigen Kenntnisstand GlaxoSmithKline liefern. Dieser Pandemie-Impfstoff beruht auf der Musterzulassung der Vogelgrippevakzine PANDEMRIX (3). Der monovalente inaktivierte Spaltvirusimpfstoff, bei dem das Vogelvirusantigen gegen Schweinevirusantigen ausgetauscht wird, wird auf Hühnereiern gezogen und enthält lediglich 3,75 µg Antigen statt 45 µg in den trivalenten saisonalen Grippeimpfstoffen (3 x 15 µg). Ermöglicht wird die geringe Antigenmenge durch das Adjuvans AS03, eine Wirkverstärkermischung aus Squalen, Polysorbat und Vitamin E, die noch nie zuvor in einem handelsüblichen Impfstoff verwendet worden ist

(9). Solche Adjuvanzen verstärken aber nicht nur die Immunogenität, sondern gegebenenfalls auch unerwünschte überschießende Immunreaktionen. Dies betrifft Lokalreaktionen wie Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle und systemische Effekte wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost u.a. Nicht auszuschließen ist, dass das Adjuvanzgemisch auch die Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit seltener bedrohlicher Schädwirkungen einschließlich Guillain-Barré-Syndrom erhöht.

Wie unkalkulierbar Hilfsstoffe die Verträglichkeit von Impfstoffen beeinflussen können, zeigt das Beispiel des FSME-Impfstoffs TICOVAC. Diese als besonders gut verträglich eingeführte Vakzine musste 2001 nur 14 Monate nach Markteinführung wegen häufiger und schwerer Schädwirkungen aus dem Handel gezogen werden. Der einzige Unterschied zum Vorläuferimpfstoff bestand darin, dass die Hilfsstoffe Albumin und ein Quecksilberkonservans aus der Rezeptur gestrichen worden waren (a-t 2001; **32**: 41-3).

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA verzichtet bislang auf Wirkverstärker und setzt auch bei der Pandemie-Impfung auf das bewährte konventionelle Produktionsverfahren (10). Für dieses gibt es jahrzehntelange Erfahrungen: Die jährlich mit wechselnden Antigenen produzierte Vakzine gegen saisonale Grippe dürfte der am häufigsten verwendete Impfstoff sein. Die Fokussierung auf neuartige Impfstoffe mit Wirkverstärkern schafft hingegen Probleme:

- Der Erfahrungshintergrund für die in Pandemie-Impfstoffen verwendeten angebotenen Wirkverstärker ist gering. Jede Firma setzt auf eigene (patentierte) Mischungen. Die antigensparende Technologie ist jedoch – wie das Beispiel USA zeigt – nicht zwangsläufig erforderlich, um die Produktion zu beschleunigen. Da die Pandemie-Vakzinen nur ein Antigen enthalten, wird für die Produktion ohnehin nur ein Drittel der für konventionelle Grippeimpfstoffe erforderlichen Antigenmenge benötigt.
- Der Übergang von der klinischen Prüfung in die allgemeine Anwendung ist eine besonders sensible Phase des Arzneimittelgebrauchs. Kommt es bei schlagartig breiter Anwendung zu unerwarteten Nebenwirkungen, können sehr viele Menschen betroffen sein, bevor gegengesteuert werden kann. Dass der Pandemie-Impfstoff nach knapper Testung sofort an 25 Millionen Bundesbürger verimpft werden soll, erachten wir daher als bedenklichen Großversuch.
- Die adjuvantierte Pandemie-Vakzine soll zweimal verimpft werden. Dass dies tatsächlich erforderlich ist, erscheint fraglich. Zusätzlich müsste ein drittes Mal geimpft werden – gegen die saisonale Grippe. Ob dieses Impfschema von den Deutschen akzeptiert wird, bleibt offen. Die FDA hingegen lässt erst die produzierte Vakzine testen, um dann über die Dosis und das Dosisregime (ein- oder zweimal) zu entscheiden (10,11).
- Schwangere sollen nach Erfahrungen aus den USA mit dem neuen Grippeerreger im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein geschätzt vierfach erhöhtes und mit Dauer der Schwangerschaft zunehmendes Risiko haben, wegen Komplikationen in die Klinik eingewiesen zu werden (13). Diese Hochrechnungen beruhen auf geringen Ereigniszahlen (11 Klinikeinweisungen Schwangerer, 6 Frauen sind gestorben). Die WHO empfiehlt jedoch, Schwangere zu impfen. In den USA können diese getrost die dortige adjuvansfreie Pandemie-Vakzine erhalten, die auch bei Schwangeren getestet wird (11). Anders in Deutschland. Hier fehlen Erfahrungen zur Sicherheit der adjuvantierten Vakzine. Nach Auskunft der Pressesprecherin des PEI ließe sich eine Testung mit wirkverstärkter Vakzine bei Ethikkommissionen nicht durchsetzen (9). In Deutschland wird Schwangeren – wie auch den übrigen Bürgern – ein sicherer konventionell produzierter Pandemie-Impfstoff vorenthalten. Die Empfehlung der hiesigen Pandemie-Vakzine für

Schwangere widerspricht nach unserer Bewertung den Prinzipien des vorbeugenden Verbraucherschutzes.

- Adjuvantierte Vakzinen sollen „nicht nur gegen den im Impfstoff enthaltenen Virusstamm, sondern auch gegen Varianten dieses Stammes“ wirken (7). Klinische Belege hierfür fehlen. Kommt es tatsächlich zu relevanten Veränderungen des Virus, ist nicht mit einem Nutzen der Impfung zu rechnen.
- Der Pandemie-Impfstoff enthält Thiomersal. Das Quecksilber-haltige Konservans soll Lager- und Logistikkosten verringern (12), ist aber heutzutage weitgehend aus Impfstoffen verbannt.
- Die Großbestellung wurde nicht an Qualitätskriterien geknüpft, die die Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe gewährleisten. In der kurzen Erprobungsphase wird lediglich das Surrogatkriterium Antikörpertiter bestimmt. Leider wurde bei Bestellung keine Studie zur Bedingung gemacht, in der der Einfluss der Pandemie-Impfung systematisch auf patientenrelevante Endpunkte geprüft wird, also beispielsweise auf die Häufigkeit von Asthmaanfällen, Pneumonien oder Tod im Vergleich zur Nichtimpfung. Zumindest bei späteren Pandemien hätte man dann eine bessere Basis für Entscheidungen über Prophylaxestrategien. Obwohl Hersteller schon im Vorfeld erhebliche öffentliche Gelder für die wissenschaftliche „Weiterentwicklung von Pandemie-Impfstoffen“ (damals Vogelgrippe) erhielten (14), ließen sich Bundesgesundheitsministerium und Gesundheitsministerkonferenz unter Druck setzen. GSK mahnte höflich, aber eindeutig: „Angesichts der weltweit großen Nachfrage ... bitten wir Sie ... uns die vertraglich fixierten Bestellungen der Bundesländer unverzüglich ... verbindlich zu bestätigen.“ (15)

Die geplante Impfkation in Deutschland soll etwa eine Milliarde Euro verschlingen – zu viel Geld für einen zweifelhaften Impfstoff. Erwartungen, dass der geringere Antigengehalt im Vergleich zur konventionellen Produktion zu deutlich niedrigeren Preisen führt, werden enttäuscht. Der jetzt festgesetzte Preis von 18 Euro pro Doppelimpfung (zuzüglich zweimal 5 Euro für das Impfen, Versichertenpauschale 28 Euro) liegt sogar über dem Preis der saisonalen Impfung: Diese kostet pro Immunisierung auf der Basis der Herstellerabgabepreise etwa 14 Euro bei Verwendung einer OP zu 10 Fertigspritzen. Dabei ist der Großauftrag für den Anbieter äußerst kostensparend: Geliefert werden lediglich Injektionsflaschen für die Mehrfachentnahme. Auch entfallen die sonst üblichen Kosten für Verkaufsförderung. Üblicherweise geben Großkonzerne etwa ein Viertel ihres Umsatzes für Ausgaben im Bereich Marketing und Werbung aus (16).

Trotz der Größe des Auftrages sind die damit verbundenen Konditionen nicht öffentlich zugänglich. Wie bei den Rabattverträgen (a-t 2008; **39**: 1-3) ist an die Möglichkeit von Interessenkonflikten der Personen zu denken, die die Bedingungen aushandeln.

Derzeit sind die Neuraminidasehemmer Oseltamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA) die einzigen Mittel, die zur Prophylaxe und Therapie der Schweinegrippe tatsächlich verfügbar sind. Systematische Erfahrungen zur Wirksamkeit bei der neuen Grippe fehlen jedoch. Ein relevanter Nutzen dürfte nach den Erfahrungen bei saisonaler Grippe eher unwahrscheinlich sein. Bei Erwachsenen kann Oseltamivir Infektionen mit saisonaler Grippe im Median um etwa einen Tag verkürzen, ohne dass ein relevanter Einfluss auf schwerwiegende Komplikationen und Tod durch Influenza nachgewiesen ist (a-t 2005; **36**: 62-3) (17). Für Schwangere scheint nach Auswertung der begrenzten Daten zumindest kein größeres Schädigungspotenzial (Teratogenität) von Oseltamivir erkennbar zu sein (18). Nach einer aktuellen Metaanalyse verringern Neuraminidasehemmer auch bei Kindern lediglich die Krankheitsdauer der saisonalen Grippe um etwa einen Tag (im

Median 0,5 bis 1,5 Tage) – ebenfalls ohne Beleg für einen relevanten Einfluss auf Komplikationen einschließlich Asthmaanfälle und bakterielle Infektionen (19). Kinder vertragen Oseltamivir zudem schlecht. Sehr häufig sind Magen-Darm-Störungen sowie neuropsychiatrische Störwirkungen wie Alpträume, Konzentrationsstörungen sowie Müdigkeit oder Schlafstörungen (20,21). Unkalkulierbare Risiken einschließlich selbstgefährdender Verhaltensstörungen stehen der Anwendung von Oseltamivir bei Kindern und Jugendlichen entgegen (a-t 2007; **38**: 40).

Mit zunehmendem Gebrauch von Oseltamivir steigt das Risiko von Resistenzen: Innerhalb weniger Monate entwickelte sich in den USA eine nahezu vollständige Resistenz der dort derzeit kursierenden saisonalen A-H1N1-Viren, die auch in Deutschland an Verbreitung gewonnen haben (a-t 2009; **40**: 21). Im vergangenen Jahr haben sich 19% der A-H1N1-Viren in Europa als Oseltamivir-resistent erwiesen (22). Resistenzentwicklung gegen Oseltamivir ist inzwischen auch bei der Therapie der Schweinegrippe in Europa, Asien und den USA beschrieben (22,23). Resistente Stämme bleiben in der Regel gegen Zanamivir empfindlich. Das ältere antivirale Mittel Amantadin (Generika) ist gegen die Schweinegrippe wirkungslos (24).

- Die so genannte Schweinegrippe verläuft in Deutschland nach wie vor in aller Regel klinisch milde.

- Behörden und Arzneimittelhersteller erwecken den unzutreffenden Eindruck, dass eine Pandemie mit den eingelagerten Neuraminidasehemmern und vorgesehenen Impfungen unter Kontrolle zu bringen ist, selbst wenn das Virus aggressiver würde.

- Der in Deutschland vorgesehene Pandemie-Impfstoff der Firma GlaxoSmithKline, mit dem im ersten Schritt 25 Millionen Bürger geimpft werden sollen, enthält ein Wirkverstärkergemisch, das zuvor nicht in Impfstoffen verwendet wurde. Solche adjuvantierten Vakzinen werden schlechter vertragen als konventionelle. Das Risiko seltener schwerer Schädigungen ist nicht hinreichend abgeklärt.

- Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA ist vorsichtiger: In den USA werden Pandemie-Impfstoffe in bewährter Technologie ohne Wirkverstärker hergestellt.

- Konventionell produzierte Pandemie-Impfstoffe wird es in Deutschland nicht geben – auch nicht für Schwangere, für die jegliche Erfahrungen mit der adjuvantierten Vakzine fehlen und die laut offizieller Empfehlung dennoch geimpft werden sollen.

- Die Impfkation mit dem unzureichend erprobten Impfstoff soll rund eine Milliarde Euro kosten – eine potenziell gefährliche Verschwendung von Ressourcen.

- Angesichts des insgesamt milden Verlaufs der Schweinegrippe raten wir von der vorgesehenen Massenimpfung mit dem unzureichend erprobten adjuvantierten Impfstoff ab.

1 BBC Radio 4 Today, 1. Mai 2009; http://news.bbc.co.uk/today/hi/today/newsid_8028000/8028295.stm

2 DERBYSHIRE, D.: MailOnline vom 27. Juli 2009; <http://www.dailymail.co.uk/news/article-1202389/Government-virus-expert-paid-116k-swine-flu-vaccine-manufacturers.html>

3 EMEA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) PANDEMRIX, Stand 18. Aug. 2009; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pandemrix/pandemrix.htm>

- 4 WHO: Pressemitteilung vom 11. Juni 2009;
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
- 6 Die Zeit vom 13. August 2009
- 5 Zitiert nach Berliner Zeitung vom 7. August 2009
- 7 Paul-Ehrlich-Institut, Fragen und Antworten zu Impfstoffen gegen das pandemische (H1N1) 2009-Virus (Schweinegrippe), Stand 22. Juli 2009
- 8 Ärzte Zeitung vom 10. August 2009
- 9 STÖCKER, S. (Paul-Ehrlich-Institut), persönl. Mitteilung vom 25. Aug. 2009
- 10 Scrip 2009; Nr. 3456: 22
- 11 Centers for Disease Control: Press Briefing Transcripts, 21. Aug. 2009;
<http://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090821.htm>
- 12 Focus vom 24. Aug. 2009
- 13 JAMIESON, D.J. et al.: Lancet 2009; 374: 451-8
- 14 Schutzkommission beim Bundesminister. des Inneren: Zwischenbericht vom 25. Sept. 2006, Schutz der Bevölkerung vor neu auftretenden Influenza-Viren
- 15 apotheke adhoc: Hersteller setzte Länder unter Druck, 20. Aug. 2009
- 16 Europäische Kommission: Zusammenfassung des Berichts über die Untersuchung des Arzneimittelsektors, 16. Juli 2008; http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_de.pdf
- 17 BURCH, J. et al.: Lancet Infect. Dis. 2009; 374, publiziert online, 8. Aug. 2009
DOI:10.1016/S1473-3099(09)70199-9
- 18 TANAKA, T. et al.: Can. Med. Ass. J. 2009; 181: 55-8
- 19 SHUN-SHIN, M. et al.: BMJ 2009; 339: b3127, published online
DOI:10.1136/bmj.b3172
- 20 KITCHING, A. et al.: Eurosurveillance 2009; 14 (30), 4 Seiten
- 21 WALLENSTEN, A. et al.: Eurosurveillance 2009; 14 (30), 4 Seiten
- 22 Scrip 2009; Nr. 2453: 26
- 23 MMWR 2009; 58 (32): 893-6
- 24 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Infektion mit dem Neuen Influenza A/H1N1-Virus bei Kindern und Jugendlichen, 14. Mai 2009