



# Epidemiologisches Bulletin

12. Oktober 2009 / Nr. 41

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Inhaltsverzeichnis

<b>STIKO-Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)</b>	403
Präambel	403
Empfehlung	404
Begründung	405
Zusammenfassung	405
<b>Empfehlung des PEI und des RKI zur Dosierung der Impfungen</b>	425

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut  
**Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)**

## Präambel

Die STIKO, wie auch vergleichbare Gremien anderer Nationen, gibt diese Empfehlung in einer außerordentlichen und bislang einmaligen Situation. Im April 2009 ist ein neues Influenzavirus A (H1N1) aufgetreten, das sich leicht von Mensch zu Mensch verbreitet. Bei diesem Virus handelt es sich, unabhängig von der derzeitigen Pathogenität, definitionsgemäß um ein neues pandemisches Influenzavirus, da es innerhalb kurzer Zeit bereits auf allen Kontinenten aufgetreten ist und derzeit praktisch keine nennenswerte schützende Immunität in der menschlichen Population besteht.

Es hat sich in den Ländern der Südhalbkugel der Erde bereits gezeigt, dass dieses Neue Influenza A (H1N1)-Virus zu erheblichen Infektions- und Erkrankungsraten geführt hat. Es ist seit Jahrzehnten bekannt und dokumentiert, dass alle zuvor charakterisierten Influenzaviren des Menschen zu deutlicher, wenn auch in verschiedenen Jahren sehr unterschiedlicher, Krankheitslast und Sterblichkeit geführt haben. Die gegenwärtig beobachteten Krankheitsverläufe bei einer Infektion mit Neuer Influenza A (H1N1) liegen in Schwere und Häufigkeiten unterhalb von Beobachtungen aus früheren Pandemien.

Bei diesem neu aufgetretenen Influenzavirus ist man heute erstmals aufgrund der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung in der Lage, frühzeitig in das pandemische Infektionsgeschehen einzugreifen und durch Impfung die fehlende Grundimmunität in der Bevölkerung zu induzieren und so die Zahl der Infektionen sowie Krankheitsfälle zu begrenzen. Dies könnte auch das epidemiologische Geschehen in den folgenden Jahren günstig beeinflussen.

Da das neue Virus erst im Frühjahr 2009 aufgetreten ist, konnten die für die Influenzasaison 2009/2010 hergestellten Impfstoffe nicht mehr an die neue Variante des Influenza A (H1N1)-Virus angepasst werden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, über die Empfehlung einer pandemischen Impfung zusätzlich zur saisonalen Impfung zu entscheiden. Die zeitnahe Herstellung, Zulassung, Bereitstellung und Verabreichung eines neuen Impfstoffes in einer Impfkampagne stellt ein erhebliches logistisches Problem dar. Dies wiederum schränkt bevölkerungsbezogen die Möglichkeit erheblich ein, mit den Impfungen erst zu beginnen, wenn sich herausgestellt hat, dass die Infektionsraten hoch sind oder gar die Krankheitsverläufe schwerer werden als bislang beobachtet.

Diese Woche 41/2009

## Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI

Empfehlung und Begründung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)

**Empfehlung des PEI und des RKI zur Dosierung der Impfungen gegen die Neue Influenza A (H1N1)**

**ARE/Influenza, Neue Influenza**  
Zur Situation in der 40. Woche 2009

**Hepatitis A**  
Häufung in Rheinland-Pfalz



Es ist der STIKO daher bewusst, dass sich die Grundlagen dieser Impfeempfehlung unvermeidlich wesentlich von denen früherer Impfeempfehlungen unterscheiden:

- ▶ Es ist derzeit nicht möglich, die Infektions- und Erkrankungsraten durch das Neue Influenza A (H1N1)-Virus für die kommende Influenza-Saison quantitativ vorherzusagen.
- ▶ Die Schwere der Erkrankungen kann nicht als statischer Faktor angesehen werden. Wenige Mutationen, die bei diesem RNA-Virus relativ leicht möglich sind, können zu einer höheren Pathogenität des Virus mit einer Zunahme des Anteils schwerer Verläufe führen. Konkrete Aussagen zu Art und Zeitpunkt des Auftretens von Pathogenitätsmutanten sind jedoch nicht möglich.
- ▶ Da für das neue Virus keine nennenswerte Grund- oder Teilimmunität in der Bevölkerung zu erwarten ist, wurden neue Impfstoffe entwickelt, deren Immunogenität nach allen verfügbaren Daten höher ist, als die der bislang verwendeten Impfstoffe. Die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit und somit die Zulassung dieser pandemischen Impfstoffe beruht zum Teil auf Studien derselben Impfstoffe mit einer anderen Virusantigenkomponente. Diese Impfstoffe enthielten auch Adjuvantien. Seit Jahren wird auch mit adjuvantiertem saisonalem Influenzaimpfstoff erfolgreich geimpft. Gleichwohl ist angesichts der geschilderten Situation klar, dass die neuen Impfstoffe gegen Influenza A (H1N1) nicht an großen Kollektiven getestet sein können, wenn mit der Impfung vor der Influenza-Saison begonnen wird.

Alle bisher verfügbaren Daten und Analogieschlüsse sprechen gegen eine besondere Nebenwirkungsträchtigkeit der neuen Impfstoffe.

Die STIKO muss somit auf Grundlage aller derzeit verfügbaren Daten und Analogieschlüsse eine allgemeine Nutzen-Risiko-Bewertung bezüglich einer Impfeempfehlung vornehmen und eine Impfeempfehlung aussprechen. Die begrenzte Datenlage lässt sich kurzfristig nicht verbessern und hat zur Folge, dass quantitative Grundlagen für die Entscheidungen nicht umfassend sind und dadurch subjektive Einschätzungen eine größere Rolle spielen und unvermeidlich sind. Die Impfeempfehlung erst dann zu erstellen, wenn das neue Virus sich im Herbst und Winter 2009/2010 bereits ausgebreitet hat bzw. wenn klinische Studien aus noch größeren Kollektiven vorliegen, ist nicht vertretbar. Ein solches Abwarten wäre gleichbedeutend damit, in klarer Erwartung einer epidemischen Gefahr auf den Einsatz eines zugelassenen Impfstoffes im Rahmen seines Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils zu verzichten und somit zusätzliche schwere und tödliche Infektionen im Herbst und Winter 2009/2010 in Deutschland in Kauf zu nehmen.

Die STIKO weist ausdrücklich darauf hin, dass diese Empfehlung bei einem dynamischen Infektionsgeschehen und einer sich ständig ändernden und verbreiternden Datenlage nicht statisch sein kann, sondern fortlaufend überprüft und gegebenenfalls geändert werden wird.

## Empfehlung zur Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1)\*

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihren Sitzungen am 28. Mai 2009 (62. Sitzung) und am 7. September 2009 (63. Sitzung) sowie in mehreren Telefonkonferenzen und einem Treffen der Arbeitsgruppe „Influenzaimpfung“ die Datenlage zur Epidemiologie der Neuen Influenza A (H1N1) sowie verfügbare Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der im Zulassungsprozess befindlichen Impfstoffe gegen die Neue Influenza A (H1N1) fortlaufend gesichtet, analysiert und über geeignete Impfstrategien beraten. Auf ihrer 64. Sitzung am 22. September 2009 und zwei ergänzenden Telefonkonferenzen am 28. September und am 2. Oktober 2009 hat die STIKO unter Berücksichtigung von Stellungnahmen von Mitgliedern der Pandemiekommission, der obersten Landesgesundheitsbehörden und betroffener Fachkreise die Empfehlung zu einer Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) verabschiedet.

Grundsätzlich können alle Bevölkerungsgruppen von einer Impfung gegen die neue, pandemische Influenza A (H1N1) profitieren. Jeder Bürger sollte im Rahmen der Zulassung der Impfstoffe die Möglichkeit einer Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) haben.

Die Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) sollte in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Impfstoffe in fol-

gender zeitlicher Reihenfolge und Abstufung erfolgen: Mit der Impfung der Indikationsgruppen 1, 2 und 3 sollte bei Verfügbarkeit der Impfstoffe sofort begonnen werden:

1. Beschäftigte in Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege mit Kontakt zu Patienten oder infektiösem Material
2. Personen ab einem Alter von 6 Monaten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie zum Beispiel: chronische Krankheiten der Atmungsorgane, chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Malignome, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten, neurologische und neuromuskuläre Grundkrankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekte mit T- oder B-zellulärer Restfunktion, HIV-Infektion
3. Schwangere (vorzugsweise ab dem zweiten Trimenon) und Wöchnerinnen
4. Haushaltskontaktpersonen, die eine mögliche Infektionsquelle für ungeimpfte Risikopersonen (s. 2. und 3. und Säuglinge unter 6 Monaten) sein können
5. Alle übrigen Personen ab dem Alter von 6 Monaten bis 24 Jahren
6. alle übrigen Personen im Alter von 25 bis 59 Jahren
7. alle übrigen Personen ab 60 Jahre

Bereits bei der gegenwärtigen Datenlage wird für die Indikationsgruppen 1, 2 und 3 eine Impfung empfohlen. Sollten neue, national und international gewonnene Erkenntnisse zur Epidemiologie oder zu den Impfstoffen dies erfordern, wird die STIKO sofort, spätestens jedoch 4 Wochen nach erstem Einsatz der Impfstoffe, zum weiteren Impfvorgehen bei den Indikationsgruppen 4 bis 7 erneut Stellung nehmen.

Die STIKO weist darauf hin, dass die Impfung im Zweifelsfall nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung

vorgenommen werden soll. Das gilt insbesondere für chronisch Kranke, Kinder und Schwangere. Die STIKO ist sich der komplexen Problematik der Impfung in der Schwangerschaft bewusst, daher sollten Schwangere bis zum Vorliegen weiterer Daten mit einem nicht-adjuvantierten Spaltimpfstoff geimpft werden.

\* Die STIKO erarbeitet Impfeempfehlungen aufgrund medizinischer und epidemiologischer Indikationen. Sie nimmt keine Bewertung von Impfstrategien zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung vor.

## Begründung für die Impfeempfehlungen gegen die Neue Influenza A (H1N1)

### Zusammenfassung

Seit April 2009 ist ein neues Influenza A (H1N1)-Virus, für das derzeit keine nennenswerte schützende Immunität in der menschlichen Population besteht, auf mehreren Kontinenten bei Menschen aufgetreten. Die WHO-Kriterien für eine Pandemie sind damit erfüllt.

Daten aus dieser und früheren Influenza-Pandemien lassen erwarten, dass es im Winterhalbjahr 2009/2010 in Deutschland zu einer erneuten und möglicherweise im Vergleich zu den Sommermonaten deutlich stärkeren autochthonen Ausbreitung des Neuen Influenzavirus A (H1N1) kommen wird.

Zwar wurde am 28. September 2009 in Deutschland der erste H1N1-assoziierte Todesfall beobachtet, jedoch hatten die im Sommer 2009 aufgetretenen Fälle in Deutschland zumeist einen milden Verlauf. Bei Ausbreitung des Virus im Winterhalbjahr muss mit einer deutlichen Zunahme der Krankheitsfälle gerechnet werden. Absolut gesehen werden mit steigender Zahl von Erkrankungen, auch bei weiterhin grundsätzlich eher moderaten Verläufen, schwere Verläufe und auch Todesfälle häufiger auftreten. Zusätzlich kann es durch Veränderungen des Virus zu einer Steigerung von dessen Pathogenität und einer Zunahme von schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen kommen.

Am 1. Oktober 2009 hat die Europäische Kommission zwei adjuvantierte Impfstoffe gegen die Neue Influenza A (H1N1) für Kinder ab 6 Monate, Erwachsene und Schwangere in einem beschleunigten Verfahren zugelassen, damit diese vor Einsatz der zweiten Welle im Herbst und Winter 2009/2010 zur Verfügung stehen. „Beschleunigt“ bedeutet nicht den Verzicht auf notwendige Daten aus klinischen Studien, sondern die fortlaufende Bewertung der Studiendaten vor Vorliegen des Abschlussberichtes.

Bei der Mehrzahl der weltweit beobachteten schweren Verläufe und Todesfälle lagen bekannte Risikofaktoren vor. Anders als bei der saisonalen Influenza erkrankten jedoch häufiger Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, ältere Erwachsene dagegen selten. Für Herbst und Winter 2009/2010 können jedoch zu diesem Zeitpunkt weder das genaue Ausmaß der Ausbreitung des Neuen Influenzavirus A (H1N1) noch die Schwere der Verläufe sowie die Krankheitslast in der Bevölkerung und Mortalität und Letalität der Krankheit ebenso wenig sicher vorausgesagt werden wie das Ausmaß der Kozirkulation pandemischer und saisonaler Influenzavarianten.

### Impfziele

Im Rahmen der Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) werden von der STIKO folgende Impfziele als wesentlich angesehen:

- ▶ Reduktion von Morbidität und Mortalität,
- ▶ Verminderung der Viruszirkulation durch Induktion einer Grundimmunität.

### Nutzen-Risiko-Bewertung

Daten insbesondere aus den USA, Kanada und Australien haben gezeigt, dass Personen mit chronischen Grundkrankheiten sowie Schwangere und Wöchnerinnen im Falle einer Erkrankung an Neuer Influenza A (H1N1) ein mehrfach erhöhtes Risiko für einen schweren bzw. tödlichen Krankheitsverlauf gegenüber Personen ohne derartige Risikofaktoren haben. Da Personen dieser Risikogruppen besonders von der Impfung profitieren können und erheblich zur Krankheitslast hinsichtlich schwerer und letaler Verläufe beitragen, erscheint die Impfung von Risikogruppen vordringlich. Vordringlich ist ebenfalls die Impfung von Beschäftigten in Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege mit Kontakt zu Patienten oder infektiösem Material wegen eines erhöhten Expositionsrisikos oder der Möglichkeit, selbst Risikopatienten zu infizieren.

Alle bisher verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der pandemischen Impfstoffe sprechen gegen eine besondere Nebenwirkungsträchtigkeit dieser Impfstoffe. Für Schwangere liegen jedoch bislang keine Daten zur Sicherheit der adjuvantierten pandemischen Impfstoffe vor, so dass diese bis zum Vorliegen weiterer Daten mit nicht-adjuvantierten Spaltimpfstoffen geimpft werden sollten, die prinzipiell mit den saisonalen Grippeimpfstoffen vergleichbar sind. In den USA und Kanada besteht eine generelle Impfeempfehlung gegen die saisonale Influenza bei Schwangeren, so dass es hier langjährige Erfahrungen mit der Verimpfung von saisonalen Influenza-Impfstoffen bei Schwangeren gibt.

Bei Vorliegen weiterer Daten aus den Zulassungsstudien oder relevanten Veränderungen der Virulenz des Erregers (Zunahme der Letalität) muss die Impfindikation ggf. erweitert werden, wobei nach derzeitigem Kenntnisstand Impfungen in der angegebenen Indikationsreihenfolge erfolgen sollten.

Abschließend werden aufgrund einer möglichen Kozirkulation mit saisonalen Influenzaviren neben den Präventionsmaßnahmen gegen die Neue Influenza A (H1N1) auch Impfungen gegen die saisonale Influenza und zusätzlich auch gegen Pneumokokken gemäß bestehender STIKO-Empfehlungen als notwendig angesehen. Zudem werden zur Verhinderung einer Ausbreitung des Virus auch andere risikominimierende Maßnahmen, wie eine regelmäßige Händehygiene und die Einhaltung allgemein geltender Regeln beim Husten und Niesen, als wirksam eingeschätzt.

### Hintergrund

Ende April 2009 veröffentlichten die amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (US-CDC) eine Meldung, wonach sie bei zwei Kindern ein neues Influenzavirus vom Subtyp A (H1N1) identifiziert hätten, dessen genetische Zusammensetzung als Schweinevirus angegeben wurde. Bereits im März und April hatte es Ausbrüche von Atemwegserkrankungen in Mexiko und in Kalifornien gegeben, die im Nachhinein mit diesem Virus in Zusammenhang gebracht wurden. Nach wenigen Tagen erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen „Notfall für die öffentliche Gesundheit“ (*public health emergency of international concern*; PHEIC), und nachdem auch deutlich geworden war, dass es in den USA zu autochthonen Übertragungsfällen gekommen war, rief die WHO am 29. April 2009 die Influenza-Pandemiestufe 5 aus. Innerhalb weniger Tage wurden in Deutschland und anderen europäischen Ländern die ersten importierten Fälle bekannt. Mittlerweile wird global aus allen WHO-Regionen eine bevölkerungsbezogene Ausbreitung der Neuen Influenza A (H1N1) gemeldet.

Nachdem es auch in Europa, vor allem im Vereinigten Königreich und in Spanien, zunehmend zu autochthonen Erkrankungen gekommen war, wurde am 11. Juni 2009 von der WHO die Pandemiestufe 6 ausgerufen. Diese Stufe gilt für den Fall, dass eine fortgesetzte Mensch-zu-Mensch-Übertragung in mindestens zwei verschiedenen WHO-Regionen nachgewiesen werden kann. Die WHO-Einstufung bezieht sich somit auf die Ausbreitung des Virus und nicht auf den Schweregrad der auftretenden Erkrankungen. Die Schwere der Pandemie wurde von der WHO als moderat eingestuft, da bis zu diesem Zeitpunkt die Ausbreitung zwar sehr rasch erfolgte, aber die Erkrankungen überwiegend milde verliefen und auch weiterhin verlaufen. Im Gegensatz dazu nehmen die US-CDC eine Kategorisierung des Pandemie-Schweregrads unter Berücksichtigung der Letalität vor. Nach diesen Kriterien wird die aktuelle Pandemie in die Kategorie 2 (von maximal 5), d. h. 1,1–5 Todesfälle pro 1.000 Erkrankungsfälle, eingestuft.<sup>1</sup>

Mit Ausrufung der Phase 6 der WHO-Einstufung gilt zugleich der nationale Pandemieplan Deutschlands, der gemeinsam mit den Bundesländern entwickelt wurde.<sup>2,3</sup> Dieser sieht vor, durch Impfungen den höchsten Nutzen zur Minderung der Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung auf Basis einer Nutzen-Risiko-Analyse zu erzielen. Zu diesem Zweck hat die Ständige Impfkommission (STIKO) eine Empfehlung zum Einsatz von Pandemieimpfstoffen

gegen das Neue Influenza A (H1N1)-Virus ausgesprochen, die nachfolgend begründet wird.

### Methodik

#### Vorgehen

Die STIKO gibt gemäß § 20 Abs. 2 Satz 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten beim Menschen. Die STIKO hat zurzeit 16 Mitglieder. Diese sind Expertinnen und Experten aus unterschiedlichen Disziplinen der Wissenschaft und Forschung, aus dem Bereich des öffentlichen Gesundheitsdienstes und der niedergelassenen Ärzteschaft. Die Mitglieder werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Benehmen mit den obersten Landesgesundheitsbehörden grundsätzlich für drei Jahre berufen. Die Geschäftsstelle der STIKO ist am RKI institutionalisiert.

Von Mai bis Oktober 2009 hat die STIKO in Zusammenarbeit mit dem RKI, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dem BMG und Vertretern der obersten Gesundheitsbehörden und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) regelmäßig in Telefonkonferenzen und Präsenzsitzungen aktuelle Informationen zur Verbreitung und Eigenschaften des Neuen Influenzavirus A (H1N1) diskutiert. Zudem hat eine von der STIKO gegründete „Arbeitsgruppe Influenzaimpfung“ unter Berücksichtigung der diskutierten Inhalte mögliche Impfeempfehlungen vorbereitet.

Die wissenschaftlichen Analysen der STIKO richten sich nach der zur Verfügung stehenden Datenlage und der damit verbundenen verfügbaren direkten und indirekten wissenschaftlichen Evidenz für eine Nutzen-Risiko-Analyse, die sowohl den einzelnen Bürger wie auch die gesamte Bevölkerung betrifft. So wurde neben der Bewertung der Daten zur Neuen Influenza A (H1N1) (direkte Evidenz) eine Literaturrecherche mit dem Ziel durchgeführt, Erkenntnisse zu früheren Influenzavirus-bedingten Pandemien und zur saisonalen Influenza (indirekte Evidenz) zu gewinnen.

Für die medizinisch-epidemiologische Bewertung wurden aktuelle nationale und internationale Erkenntnisse zu den virologischen, epidemiologischen und klinischen Charakteristika des Virus und der verursachten Krankheit sowie der Empfänglichkeit der Bevölkerung zur Beurteilung des Schweregrades der Pandemie herangezogen und besonders betroffene Bevölkerungsgruppen identifiziert. Die vorliegende Evidenz ergibt sich aus Fallberichten, Surveillance- und Daten der Neuen und der saisonalen Influenza und Erkenntnissen aus früheren Pandemien.

Zum pandemischen adjuvantierten H5N1-Musterimpfstoff Pandemrix® (GlaxoSmithKline, GSK) wurden bereits publizierte Daten zur Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit in verschiedenen Altersgruppen aus randomisierten, klinischen Zulassungsstudien der Phase I bis III sowie eine Metaanalyse zu Influenza A (H5N1)-Impfstoffen herangezogen. Zu dem H5N1-Musterimpfstoff Pandemrix® sowie dem mit der H1N1-Komponente von der EMEA

neu zugelassenen Impfstoff und dem pandemischen H1N1-Impfstoff Celtaura® (Novartis) wurden der STIKO zudem aktuelle Daten durch das PEI präsentiert. Zur Einschätzung der Wirksamkeit wurden Immunogenitätsdaten herangezogen, die als Indizien für eine Wirksamkeit der Impfung gelten und indirekte Belege für eine protektive klinische Wirksamkeit der Impfstoffe darstellen.

Bei einer Pandemie handelt es sich definitionsgemäß um ein neues epidemiologisches Geschehen, bei dem sich die Evidenz zu den wichtigsten für eine Impfpflicht relevanten Eigenschaften sehr kurzfristig aufbaut. Die Impfpflichtungen müssen daher einerseits dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechen und auf dieser Basis zugleich vorausschauend künftige, für wahrscheinlich gehaltene Entwicklungen berücksichtigen. Darüber hinaus müssen die Empfehlungen unter fortlaufender Auswertung von neuen Daten überprüft und ggf. angepasst werden.

Die Empfehlungen der Ständigen Impfkommision basieren auf dem Datenstand vom 22. September 2009.

### Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurden Publikationen in Medline, Embase, Cochrane Library von 2009 mit folgender Suchstrategie im Titel oder im Abstract gesucht: *Influenza* AND [(A (H1N1)) OR (H1N1) OR (A/H1N1)] AND [(Swine-origin) OR (novel) OR (new)]. Für die Risikogruppen der Asthmatiker, Personen mit COPD sowie Kinder mit Krebskrankheiten wurden entsprechende Reviews der Cochrane Collaboration verwendet. Für die Bewertung der Impfungen gegen die Neue Influenza A (H1N1) bei Schwangeren wurde mit Hilfe der folgenden Schlüsselwörter gesucht: *Influenza* AND *pregnancy*, *influenza* AND *pregnancy* AND *burden*, *influenza* AND *pregnancy* AND *effectiveness*, *influenza* AND *pregnancy* AND *hospitalization*, *H1N1* AND *pregnancy*. Zur Beurteilung des Risikos von gesunden Kindern und Jugendlichen wurde die folgende Suchstrategie angewandt: *Influenza* AND *children* OR *adolescent* AND *burden* OR *clinical* OR *manifestation*. Ferner fanden eine manuelle Suche sowie Recherchen über GOOGLE statt.

### Weitere Informationsquellen

Um bezüglich der aktuellen Situation der Pandemie auch international fortlaufend unterrichtet zu sein, wurde eine regelmäßige Recherche auf den Internetseiten internationaler Institutionen und eine weitere Handsuche in den gefundenen Publikationen durchgeführt. Folgende Links wurden regelmäßig aufgesucht:

#### WHO:

- ▶ <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>
- ▶ <http://www.who.int/wer/en/>
- ▶ [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090713/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/)
- ▶ [http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_july2009/en/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_july2009/en/)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC):

- ▶ [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza\\_A\(H1N1\)\\_Outbreak.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Influenza_A(H1N1)_Outbreak.aspx)

US-CDC:

- ▶ <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>
- ▶ <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/acip.htm>
- ▶ <http://www.cdc.gov/mmwr/weekcvol.html>
- ▶ <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-july09-flu.htm>

Argentinien:

- ▶ [http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe%20SE%2032-%20ARG\\_COM-1A\\_AF.pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe%20SE%2032-%20ARG_COM-1A_AF.pdf)

Kanada:

- ▶ [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w32\\_09/index-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w32_09/index-eng.php)

Vereinigtes Königreich:

- ▶ <http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/1240732817665/>

Australien:

- ▶ <http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/home-1>
- ▶ [http://www.mja.com.au/public/rop/contents\\_rop.html](http://www.mja.com.au/public/rop/contents_rop.html)

Sonstige:

- ▶ <http://www.insp.mx/encuentroh1n1/index.php?ln=en&ident=ponencias>

Weiterhin flossen folgende Informationen von Seiten des RKI ein:

- ▶ Epidemiologische Surveillance im Rahmen der Meldepflicht
- ▶ Daten der Syndromsurveillance und der virologischen Surveillance im Sentinel-Netzwerk der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI)
- ▶ Epidemiologische Feldstudien und Modellierungen in Deutschland
- ▶ Fachgespräche bei der WHO in Genf und in Kopenhagen sowie bei der EMEA in London und dem ECDC in Stockholm
- ▶ Empfehlungen folgender Gremien und Foren
  - *Early Warning and Response Systems* der Europäischen Union (EU),
  - *Health Security Committee* der EU,
  - *WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE),
  - *Ad Hoc Technical Advisory Consultation on Early Assessment of the Pandemic Severity of Influenza A (H1N1)* der WHO,
  - Arbeitsgemeinschaft Infektionsschutz der Länder,
  - Influenzakommission für den Pandemiefall

und andere Expertengremien.

### Zugrunde liegende Annahmen bei der Erarbeitung der Impfpflicht

Die Erarbeitung der Empfehlungen erfolgte unter folgenden Annahmen für Deutschland im Herbst/Winter 2009/2010:

- ▶ Eine epidemiologisch relevante autochthone Zirkulation des Neuen Influenzavirus A (H1N1) findet statt und führt zu einer fortgesetzten Mensch-zu-Mensch-Übertragung.
- ▶ Es stehen ein oder mehrere zugelassene pandemische Impfstoffe mit ausreichender Sicherheit und Immunität oder Wirksamkeit zur Verfügung.

### Impfziele

Die STIKO erarbeitet gemäß ihrem gesetzlichen Auftrag Impfpflicht aufgrund medizinischer und epidemiologischer Indikationen. Sie nimmt keine Bewertung zur Gesundheitsökonomie und zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung vor. Diese erfolgt durch die Behörden der Bundesländer bei entsprechender epidemiologischer Lage. Oberste Ziele aller Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Influenza A (H1N1)-Pandemie, zu denen auch die präventive Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) gehört, sieht die STIKO in der:

- ▶ Senkung der durch die Neue Influenza A (H1N1) verursachten Morbidität und Mortalität (klinisch-medizinisches Ziel) sowie in der
- ▶ Verlangsamung der Virusausbreitung (epidemiologisches Ziel), das bei Erreichen des Zieles wiederum zu einer Senkung der Krankheitslast führen kann.

### Epidemiologischer Verlauf

#### Morbidität

Bis zum aktuellen Zeitpunkt berichteten Länder, in denen Fälle von Neuer Influenza A (H1N1) identifiziert wurden, übereinstimmend von mehrheitlich leichten Krankheitsverläufen. Auf der Nordhalbkugel stellt sich zurzeit die

Virusaktivität unterschiedlich dar. So liegen zum 13. September 2009 in den USA und Frankreich die Meldungen von „influenza-like-illnesses“ (ILI) seit einigen Wochen wieder über der saisonalen Basislinie während in Kanada, Europa (außer in Frankreich) und Zentralasien die Aktivität niedrig bleibt.

Die kumulativen ILI-Raten seit Mai 2009 erreichen in den meisten Ländern mit guten Surveillancesystemen ein Ausmaß, das mit Verläufen und Intensitäten der saisonalen Influenza vergleichbar ist. Im Vereinigten Königreich waren die ILI-Raten der letzten Monate zwar deutlich stärker als in der letzten Saison 2008/2009, jedoch vergleichbar mit anderen starken Saisons in der Vergangenheit. Die Daten aus dem Vereinigten Königreich zeigen zudem, dass die ILI-Inzidenz mit ansteigendem Lebensalter abnimmt. Auffällig ist, dass die USA keine Ausbrüche in Altenheimen melden, das benachbarte Kanada jedoch offenkundig zahlreiche Ausbrüche in Altenheimen registrierte.

Auf der Südhalbkugel scheint der Gipfel einer ersten Pandemiewelle überschritten zu sein mit aktuellen Fallmeldungen auf dem Niveau der saisonalen Basislinie. In Argentinien und Australien war die ILI-Inzidenz zwischen Mai und September 2009 möglicherweise etwas schwächer als während früherer Influenzasaisons. Der WHO waren weltweit bis zum 13. September 2009 mehr als 296.000 bestätigte Fälle von Neuer Influenza A (H1N1) mit mindestens 3.486 Todesfällen gemeldet worden.<sup>4</sup> Bei diesen Meldungen dürfte es sich jedoch nur um die „Spitze des Eisbergs“ handeln. So ist davon auszugehen, dass nur ein kleiner Teil von Personen mit milder Erkrankung einen Arzt aufsucht und nicht alle Patienten mit ILI labordiagnostisch untersucht wurden. Diese Vermutung wird gestützt durch einen Bericht aus Neuseeland, wonach das Verhältnis von erkrankten Personen, die sich beim Arzt vorstellten, zu denen, die keine ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen, auf 1:18 geschätzt wurde.<sup>5</sup> Reine ILI-Surveillance-systeme, wie sie in vielen Ländern implementiert sind und für die Beurteilung des Pandemieverlaufs benutzt werden, können

Erkr. pro 100.000 Einw.

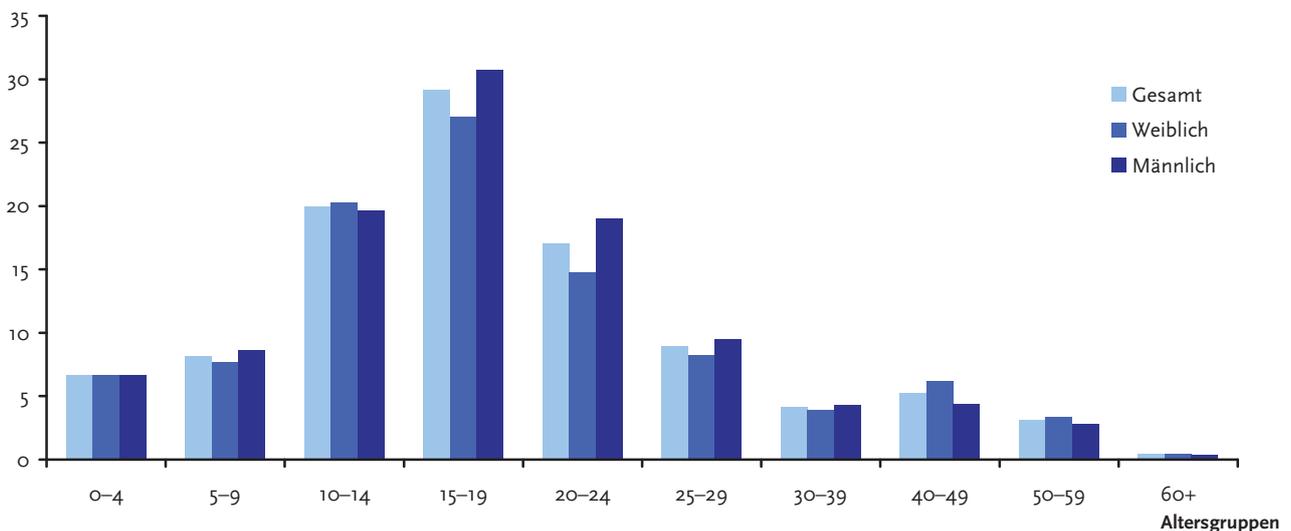


Abb. 1: Inzidenz erworbener laborbestätigter Neue Influenza A (H1N1)-Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht, RKI (Stand: 18.09.2009)

somit zwar recht gut Trends aufzeigen, aber unterschätzen oft erheblich die tatsächliche Krankheitslast in der Bevölkerung. Das heißt, eine populationsbezogene Analyse der Krankheitslast der Neuen Influenza A (H1N1) ist anhand der vorliegenden Daten nur eingeschränkt möglich.

Angehörige der Altersgruppe der 5- bis 45-Jährigen erkrankten weltweit am häufigsten. Die in Deutschland bis zum 18. September 2009 gemeldeten Fälle wiesen einen Altersgipfel zwischen 15 und 19 Jahren auf. Der Altersmedian aller gemeldeten Fälle lag bei 19 Jahren. Der Altersmedian in anderen Ländern lag zwischen 12 und 17 Jahren.

Autochthone Fälle waren mit einem Median von 21 Jahren etwas älter. Die nach Altersgruppen stratifizierte Inzidenz autochthoner Fälle für Deutschland ist in Abbildung 1 dargestellt. Das mediane Alter für autochthone Fälle lag in Europa bei 14 Jahren und damit deutlich niedriger als in Deutschland.<sup>6</sup> Im internationalen Vergleich bietet Deutschland also auch hier ein untypisches Bild. Dies könnte mit einer verzerrten Erfassung (sog. ascertainment bias) zusammenhängen, der z. B. daraus resultiert, wenn Ärzte vorwiegend Personen mit einer Reiseanamnese testen. Dass auch die autochthonen Fälle einen höheren Altersmedian aufwiesen als im internationalen Vergleich, könnte damit zusammenhängen, dass diese sich möglicherweise vermehrt im Umfeld von Reiserückkehrern aufhielten.

In den USA wurden mit 22,9 bzw. 26,7 laborbestätigten Fällen pro 100.000 Einwohner die höchsten Inzidenzen in den Altersgruppen der 0- bis 4- und der 5- bis 24-Jährigen beobachtet. Mit zunehmendem Alter nehmen die Fälle in den Altersgruppen deutlich ab. Die Inzidenz bei den über 65-Jährigen wurde mit 1,3 pro 100.000 Einwohner angegeben.<sup>7</sup>

#### Krankenhauseinweisungen

Die Belastung des Gesundheitssystems fiel geografisch – auch innerhalb einzelner Länder – sehr unterschiedlich aus, so dass es an einigen Orten bei hohen Inzidenzraten insbesondere unter Schulkindern zu einer starken Belastung der Krankenhäuser und Intensivstationen kam.<sup>8</sup>

Etwa 10–30 % der hospitalisierten Personen wurden auf Intensivstationen aufgenommen.<sup>9,10,11</sup> Aus Australien und Neuseeland wurde berichtet, dass die Influenza-assoziierte Belegung der Intensivstationen so stark war, dass geplante Operationen verschoben und Not-Intensivstationen eingerichtet werden mussten.<sup>5</sup>

Während in Deutschland etwa 7 % der gemeldeten Fälle hospitalisiert wurden, waren es in den USA 16 %, in Australien 12 % und in Kanada 20 %.<sup>12,13,14</sup> Das ECDC gab zum 20. Juli 2009 für Europa eine Fall-Hospitalisierungsrate (der Anteil der gemeldeten Fälle, die hospitalisiert wurden) von 5–6 % an. Der Anteil der hospitalisierten Patienten hat im Verlauf der Pandemie in Deutschland deutlich abgenommen. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Patienten mit Neuer Influenza A (H1N1) zu Beginn der Pandemie (a) zur Ermöglichung einer Diagnostik, (b) zur Isolierung (Verhinderung einer weiteren Verbreitung des Virus) und (c) weil zum klinischen Verlauf noch wenig Erfahrung vorlag, häufiger hospitalisiert wurden als in den späteren Monaten. Auch im Vereinigten Königreich wurde ein Rückgang der Hospitalisierungen während der letzten Wochen beobachtet. Die Hospitalisierungsraten werden in den kommenden Wochen deutlich mehr Aussagekraft für den klinischen Verlauf der Neuen Influenza haben. Ein verändertes Verhalten der Ärzte hinsichtlich Meldung und Diagnostik (z. B. Fokus nur noch auf schwere Fälle) könnte allerdings dieses Bild wieder verzerren.

Von den Patienten, bei denen eine Neue Influenza A (H1N1) nachgewiesen wurde, wurden besonders häufig Kinder bis zum vierten Lebensjahr in ein Krankenhaus eingewiesen. Mit ansteigendem Alter ist danach die Hospitalisierungsrate (d. h. die Zahl der Hospitalisierungen pro 100.000 Einwohner) relativ ähnlich (Australien, USA). Auffällig ist, dass der Anteil älterer Personen (über 65 Jahre) unter Hospitalisierten niedriger ist als bei der saisonalen Influenza: Nach Angaben der USA sind bei der saisonalen Influenza 45 %, bei der Neuen Influenza A (H1N1), aber nur 10 % der hospitalisierten Erkrankten über 65 Jahre alt.<sup>12</sup>

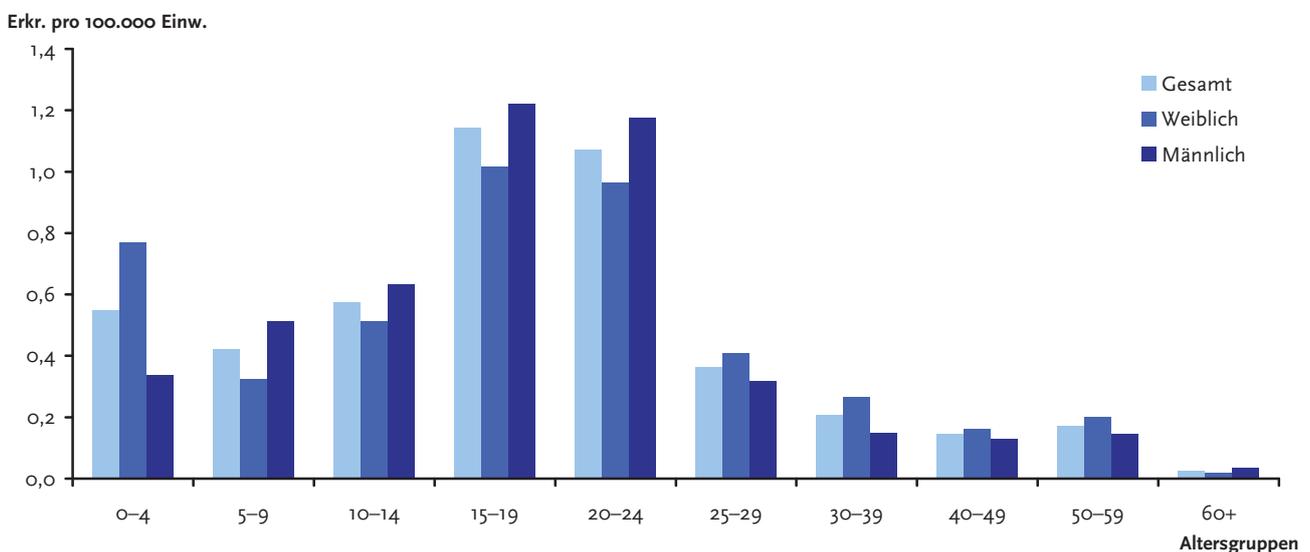


Abb. 2: Inzidenz hospitalisierter autochthoner Neue Influenza A (H1N1)-Fälle von pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht, RKI (Stand: 18.09.2009)

Der Altersmedian von 945 hospitalisierten Patienten in Deutschland lag zum 18. September 2009 bei 20 Jahren (mittleres Alter: 23 Jahre; 95% KI 22,5–24,1). Ähnliche Altersangaben wurden auch in den USA (20 Jahre), in Kanada (25 Jahre) und in Australien (31 Jahre) errechnet.<sup>15,12,13,11</sup> In Mexiko City waren die hospitalisierten Patienten etwas älter (Median 38 Jahre).<sup>16</sup>

Übereinstimmend berichten die USA, Australien und Kanada, dass die Altersgruppe der unter 4-Jährigen die höchste Hospitalisierungsrate aufwies, die etwa 4- bis 7-mal höher war als bei den älteren Altersgruppen. In den USA wurden 4,5 pro 100.000 der 0- bis 4-jährigen Einwohner aufgrund einer Neuen Influenza A (H1N1) in ein Krankenhaus eingewiesen, aber nur 1,1–1,2 pro 100.000 der 25- bis 64-Jährigen bzw. 1,7 pro 100.000 der über 65-Jährigen.<sup>7</sup> Auch im Vereinigten Königreich fanden sich die höchsten Hospitalisierungsraten bei Kindern unter 5 Jahren.<sup>17</sup>

Die kumulativen Hospitalisierungsraten für die pandemische Influenza für verschiedene Altersgruppen in den USA von Mai bis Juli 2009 näherten sich den durchschnittlichen Hospitalisierungsraten der saisonalen Influenza der letzten drei Saisons schon frühzeitig an (Altersgruppe der 18- bis 49-Jährigen) oder überschritten sie sogar bei Schulkindern<sup>18</sup>, obwohl die reguläre Influenza-Saison noch gar nicht begonnen hatte. Die Daten legen zudem nahe, dass ältere Patienten weniger von einer Erkrankung betroffen waren. Sie mussten aber, zum Beispiel in den USA, wenn sie einmal erkrankten, häufiger in ein Krankenhaus eingewiesen werden als die 25- bis 64-Jährigen.<sup>6,7</sup> Diese Beobachtung können die Daten für Deutschland allerdings bisher nicht bestätigen (s. Abb. 2, s. S. 409).

### Mortalität

Die Mortalität (Meldefälle pro Bevölkerung) reicht in den meisten Ländern von ca. 1 bis 5 pro einer Million Einwohner (Vereinigtes Königreich bzw. Australien)<sup>19</sup>. Innerhalb dieses Intervalls liegen Länder wie die USA, Brasilien und Kanada. Deutschland mit weniger als einem Neue Influenza A (H1N1)-assoziierten Todesfall und Argentinien mit 10,9 Todesfällen pro 1 Million Einwohner stellen Ausreißer dar.<sup>19</sup> Problematisch ist die Berechnung der Letalität. Bisher geben alle Länder nur die Zahl der laborbestätigten verstorbenen Fälle an. Allerdings besteht, wie oben beschrieben, das Problem, dass die Zahl der laborbestätigten Fälle die Zahl der wahren Fälle stark unterschätzt. Die ausschließlich aufgrund dieser gemeldeten Fallzahlen berechneten Letalitäten belaufen sich gemäß einem Übersichtsartikel im Mittel auf 0,6% (Spannweite: 0,1–5,1%). In den meisten Ländern liegen die Werte unter 1%, z. B. verstarben in Chile 33 von 10.491 (0,3%) und in Australien 21 von 10.389 gemeldeten Fällen (0,2%). In Argentinien allerdings lag die Letalität mit 137 von 3.056 gemeldeten Fällen bei 4,5% (Stand: 16.07.09)<sup>19</sup>. Schätzungen, bei denen versucht wurde, die tatsächliche Anzahl der aufgetretenen Fälle zu berücksichtigen, deuten folglich auf eine Letalität hin, die deutlich niedriger liegt (Neuseeland: 0,005%<sup>5</sup>, Vereinigtes Königreich: 0,04–0,3%; USA [New York]: 0,0008–0,2%<sup>19</sup>). Geschlechterspezifische Unterschiede

bei den Todesfällen bestehen nicht. Die meisten Todesfälle traten insgesamt bei Patienten in einem Alter zwischen 20 und 49 Jahren auf. Allerdings wurden hier auch regional deutliche Unterschiede festgestellt.<sup>19</sup>

Aus kanadischen Daten lässt sich ableiten, dass, wie bei den Hospitalisierungen auch, Personen mit chronischen Vorerkrankungen erhöhte relative Risiken (RR) (gegenüber Personen ohne Vorerkrankungen; RR von 13,8) und Schwangere ebenfalls erhöhte relative Risiken (gegenüber der Allgemeinbevölkerung; RR von 6,3) für tödliche Verläufe aufweisen (s. Tab. 1).

### Besonderheiten des bisherigen Verlaufs in Deutschland

Die aktuelle bzw. bisherige Lage in Deutschland ist im internationalen Vergleich atypisch: Zum einen war die epidemiologische Situation lange Zeit von importierten Fällen geprägt. Diesbezüglich lassen sich in Deutschland drei Phasen seit Meldung des ersten Neuen Influenza A (H1N1)-Falles beschreiben:

- ▶ In den ersten Wochen (KW 18–22) war die Lage gekennzeichnet durch fast ausschließlich importierte Fälle vor allem aus Nordamerika (Mexiko und den USA). Die wöchentliche Zahl der übermittelten Fälle betrug in dieser Phase weniger als 20 Fälle pro Woche.
- ▶ In der zweiten Phase, etwa von KW 23–27 beginnend, betrug der Anteil der autochthonen (d. h. in Deutschland erworbenen) Erkrankungen ca. 50%, und die Zahl der übermittelten Erkrankungen stieg auf etwa 100 bis 150 pro Woche.
- ▶ Ab KW 28 stieg die Zahl der Neuerkrankungen sprunghaft an und erreichte wöchentlich mehrere Tausend Fälle. Zeitgleich sank der Anteil der autochthonen Erkrankungen aber wieder auf 15% und steigt seitdem langsam an, so dass der Anteil autochthoner Fälle inzwischen bei knapp 50% liegt (Stand: 18.09.2009).

Der zweite Unterschied zwischen dem bisherigen Verlauf in Deutschland und in anderen Ländern ist, dass bislang nur sehr wenige schwere Verläufe\* beobachtet wurden. Auch der Anteil der Personen, die hospitalisiert werden mussten, war mit 7% in Deutschland niedriger als in den USA, Australien oder Kanada (s. unten). Würde man die internationalen Verhältnisse bezüglich der Todesfallzahlen auf Deutschland anwenden,<sup>19</sup> hätte man bei 15.000 laborbestätigten Fällen zwischen 15 (angenommene Letalität von 0,1%) und 90 (angenommene Letalität von 0,6%) Todesfälle durch die Neue Influenza A (H1N1) erwarten müssen. Es gab jedoch auch Länder, wo bislang die Letalität ebenso niedrig war wie in Deutschland: In Neuseeland wurde diese z. B. auf 0,005% geschätzt.<sup>5</sup> Bislang hat kein Land mit einer zeitnahen Mortalitätsüberwachung ein Signal in der Gesamt- oder Pneumonie/Influenza-Todesfallinzidenz ausmachen können.

\* Bisher ist ein Todesfall bekannt geworden, der mit einer Neuen Influenza A (H1N1)-Infektion assoziiert ist. Dieser trat am 25.09.2009 in Nordrhein-Westfalen auf.

### Prognose des weiteren epidemiologischen Verlaufes

Grundsätzlich kann die künftige Entwicklung der Neuen Influenza A (H1N1) nicht vorausgesagt werden. Das ECDC hat auf Grundlage aktueller Daten aus dem Vereinigten Königreich und Norwegen und unter Berücksichtigung der vergangenen Pandemien geschätzt, dass im nächsten Winterhalbjahr 2009/2010 30% der europäischen Bevölkerung an der Neuen Influenza A (H1N1) erkranken könnten, wovon 0,6–1% in ein Krankenhaus eingewiesen werden müssten.<sup>20</sup>

Auch für Deutschland wird es im kommenden Herbst/Winter 2009/2010 mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer epidemiologisch relevanten autochthonen Zirkulation des Neuen Influenza A (H1N1)-Virus kommen. Ausgehend von noch unveröffentlichten Modellierungen des RKI auf Grundlage des international angenommenen Spektrums der Basisreproduktionszahlen und der Letalität können im Herbst/Winter 2009/2010 auch bei weiterhin eher moderatem Verlauf bei Ausbreitung des Virus die Krankheitsfälle und damit auch die schweren Verläufe oder Todesfälle deutlich zunehmen. Vergleiche zwischen verschiedenen Impfstrategien im Rahmen von Modellannahmen zeigen, dass durch entsprechende Impfmaßnahmen die Anzahl der Todesfälle auf die Hälfte bis ein Drittel gesenkt werden könnte. Die Ausbreitung des Virus ist abhängig von seiner Virulenz, dem individuellen Transmissionsverhalten und der Immunität der Bevölkerung. Bei Hinweisen auf ein deutliches Ansteigen von schweren Erkrankungen oder Todesfällen kann die STIKO zeitnah ihre derzeitige Empfehlung der neuen Entwicklung anpassen.

### Auftreten der Neuen Influenza A (H1N1) in einzelnen Bevölkerungsgruppen

Bei den Hospitalisierungen und bei den Todesfällen offenbaren sich weltweit auf Basis von Fallserien relativ klar umrissene Risikogruppen, die im Detail nachfolgend beschrieben werden. Bei etwa 50–80% der Patienten mit schweren Verläufen von Neuer Influenza A (H1N1) lagen chronische Grundkrankheiten oder eine Schwangerschaft vor. Eine Übersicht zur Häufigkeit von zugrunde liegender Grund-

krankheit bzw. Schwangerschaft bei hospitalisierten und verstorbenen Personen mit Neuer Influenza A (H1N1) gibt Tabelle 1. Die Berechnungen zur Odds Ratio (OR) haben jedoch einige Limitationen und können lediglich als Orientierungsgrößen angesehen werden. So wurde oft in den herangezogenen Referenzen allgemein von „Grundkrankheiten“ gesprochen, ohne diese näher zu spezifizieren. Zudem gelten die Risiken lediglich für die betreffenden Länder unter Berücksichtigung der in den Publikationen dargestellten nationalen Daten und der nationalen Gesundheitsversorgung. Insgesamt sollte bei der quantitativen Einschätzung des Risikos für besondere Bevölkerungsgruppen bedacht werden, dass die bisher verfügbaren Daten zur Epidemiologie der Neuen Influenza A (H1N1) aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraums und der bereits erwähnten Untererfassung von Erkrankungsfällen keinen hohen Grad der Qualität der Evidenz aufweisen können. Sie sind somit nur begrenzt aussagefähig für die Situation in Deutschland.

### Personal in Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege mit Kontakt zu Patienten oder infektiösem Material

Bislang ist international kein relevant erhöhtes Morbiditätsrisiko bei Personal im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege aufgrund von Neuer Influenza A (H1N1) beschrieben worden. Es ist allerdings anzunehmen, dass Beschäftigte im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege mit Kontakt zu Influenzapatienten oder zu infektiösem Material ein erhöhtes Risiko haben, an einer Influenza zu erkranken. Bei Patienten, die wegen einer Influenzainfektion hospitalisiert worden waren, bestand nachweislich eine längere und aktivere Virusreplikation.<sup>22</sup> Daher kann man insbesondere bei Betreuung von hohen Patientenzahlen von Neuer Influenza A (H1N1) von einem erhöhten Infektionsrisiko für die hier genannten Berufsgruppen ausgehen.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Beschäftigte im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege das Virus im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit an weitere, bislang nicht infizierte Patienten weitergeben, bei

Risikofaktor (RF)	Komplikation	Anteil RF bei Patienten mit Komplikation	Vergleichsgruppe	Anteil RF in der Bevölkerung (bzw. Vergleichsgruppe)	Land	Odds Ratio	Referenzen
(chronische) Grundkrankheit	Hospitalisierung	54%	NB	19%	Kanada	5,1	13
		61%	NB	18%	Australien	7,2	11
	Tod	42%	Kinder (0–16 Jahre)	5% (angen.)	Australien	13,8	11
		76%	NB	19%	Kanada	13,8	13
		49%	NB	20%	Global	3,8	19
Schwangerschaft	Hospitalisierung	4%	NB	1%	Australien	4,3	11
		4%	NB	1%	Kanada	4,1	13
	Tod	6%	NB	1%	Kanada	6,3	13

**Tab. 1:** Berechnungen des RKI auf der Basis von publizierten Daten zum Risiko ausgewählter Personengruppen, aufgrund einer Neuen Influenza A (H1N1) im Vergleich zur Normalbevölkerung (NB=alle Menschen in der Bevölkerung) in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden oder zu sterben. Der Wert in der 3. Spalte entstammt den auf den Webseiten der Länder veröffentlichten Surveillancedaten, derjenige in der 5. Spalte entweder Bevölkerungsdaten oder Schätzungen. Berechnet wurde das Odds Ratio, das, da die Vergleichsgruppe der gesamten Basisbevölkerung entspricht, dem Risikoverhältnis gleichzusetzen ist (Methode nach Literatur 21)

denen wiederum häufiger als in der Normalbevölkerung das Risiko eines schweren Erkrankungsverlaufes besteht. Ein weiterer wichtiger Grund für eine Impfung dieser Berufsgruppe im Rahmen des pandemischen Geschehens liegt in der Sicherstellung der Aufrechterhaltung der medizinischen Versorgung, die unter Umständen durch die Krankheitslast der Neuen Influenza A (H1N1) stark beansprucht sein könnte.

Die Definition der Zugehörigkeit der Berufsgruppen in den Bereichen Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege wird in Deutschland unterschiedlich gehandhabt. Die STIKO führt aus diesem Grund im Folgenden beispielhaft Berufsgruppen auf, die in erster Linie eine Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) erhalten sollen. Dabei spielt eine wesentliche Rolle, ob diese Berufsgruppen überdurchschnittlich häufig mit potenziell an Neuer Influenza A (H1N1) erkrankten Patienten oder infektiösem Material in Kontakt kommen. Hier sind besonders zu erwähnen:<sup>23</sup>

Alle Beschäftigten, die in der unmittelbaren Gesundheitsversorgung tätig sind, wie ärztliches und zahnärztliches Personal; Beschäftigte in der Krankenpflege, Physiotherapie, Geburtshilfe, in Laboren und Apotheken; Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker sowie die mit der Raumpflege Beschäftigten, zum Beispiel auf Infektionsstationen.

Beschäftigte in der Wohlfahrtspflege können zum Beispiel in Einrichtungen der Gesundheitshilfe (Krankenhäuser, Beratungsstellen, ambulante Dienste) oder Einrichtungen der Jugendhilfe (wie zum Beispiel Kinderkrippen, Kindergärten, Horteinrichtungen, Tagespflege, Freizeitstätten) besonders häufig mit dem Virus in Kontakt kommen.

Vor Beginn der Impfungen der Beschäftigten ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung in Form einer Gefährdungsbeurteilung durch den verantwortlichen Arbeitsschutz vorzunehmen.

#### **Personen mit chronischer Grundkrankheit**

Personen mit chronischen Grundkrankheiten haben, das zeigen die internationalen Daten recht übereinstimmend, ein etwa 4- bis 13-fach erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung oder den Tod durch Neue Influenza A (H1N1) (s. Tab. 1). Mit der Publikation des *Interim Risk Assessment* durch das ECDC wurde eine Bewertung der aktuellen Situation mit Stand 20. Juli 2009 zur Schwere der Neuen Influenza A (H1N1) veröffentlicht.<sup>24</sup> Zu den ausgewiesenen Patientengruppen mit besonderem Risiko für schwere Verläufe zählen dabei Personen mit chronischen Krankheiten. Explizit und unabhängig vom Alter ausgewiesen wurden Personen mit Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankheiten, Stoffwechselerkrankungen (hierbei v. a. Diabetes mellitus), Nieren- und Leberkrankheiten, neurologischen und neuromuskulären Krankheiten sowie Krankheiten, die das Immunsystem und die Atemfunktion beeinträchtigen können.<sup>6,15,25</sup> Die bisher analysierten und publizierten Daten zur Neuen Influenza A (H1N1) zeigen, dass definierte Risikogruppen bzgl. chronischer Krankheiten für schwer verlaufende Infektionen durch die Neue Influenza A (H1N1)

weitgehend den Risikogruppen entsprechen, für die auch eine Impfung gegen die saisonale Influenza empfohlen wird. In einigen Fallbeschreibungen wurden auch schwere Krankheitsverläufe bei Patienten mit einer Adipositas beschrieben. Adipositas kann zur Einschränkung der Atmung führen. Sie wird in der Regel allerdings zudem von einer Vielzahl von Risikofaktoren, wie z. B. einem arteriellen Hypertonus oder Diabetes mellitus, begleitet. Inwieweit Adipositas daher als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf sowohl für pandemische als auch für saisonale Influenza angesehen werden kann, ist bisher noch nicht ausreichend in Studien untersucht und auch nicht durch die zur Neuen Influenza A (H1N1) vorliegenden Daten belegt. In den USA wurden Studien dazu begonnen.<sup>12</sup> Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass unter den Todesfällen von z. B. 0- bis 9-jährigen Kindern und 20- bis 29-jährigen Erwachsenen in 27% bzw. 22% keine chronischen Vorerkrankungen bekannt waren.<sup>19</sup>

#### **Schwangere und Wöchnerinnen**

Die Schwangerschaft stellt einen Risikofaktor für erhöhte influenzabedingte Komplikationen sowie für die Häufigkeit und Zeitdauer einer Hospitalisierung wegen respiratorischer Infektionen dar. Dies gilt sowohl für die saisonale als auch für die pandemische Influenza.<sup>26,27,28,29</sup>

Eine aktuelle Publikation von Jamieson et al. über die Surveillance von laboridiagnostisch bestätigten Fällen bei Schwangeren in den USA zeigte im ersten Monat des Ausbruchs von Neuer Influenza A (H1N1) eine signifikant erhöhte Inzidenz an Hospitalisierungen gegenüber der Allgemeinbevölkerung (0,32 pro 100.000 schwangere Frauen, 95% KI 0,13–0,52 vs. 0,08 pro 100.000 der Bevölkerung, 95% KI 0,07–0,09). Bei weniger als der Hälfte der gemeldeten 34 H1N1-Fälle (hospitalisierte und nichthospitalisierte Schwangere) mit entsprechenden Informationen waren weitere chronische Grundkrankheiten bekannt (7 x Asthma, 1 x Diabetes, 1 x Hypertonie und Hyperthyreose). Die Hospitalisierungsrate lag bei 32% (11 von 34 gemeldeten Schwangeren). Unter den 45 in den USA gemeldeten Todesfällen in den ersten 2 Monaten traten 6 (13%) bei Schwangeren auf.<sup>30</sup> Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und eines möglichen Selektionsbias sollten diese Beobachtungen aber noch mit Vorsicht interpretiert werden.

Aus australischen, US-amerikanischen und kanadischen Erhebungen kann vermutet werden, dass Schwangere im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko für eine Krankenhauseinweisung haben, wenn sie mit Neuer Influenza A (H1N1) infiziert sind (s. Tab. 1, S. 411). In Australien wurde ermittelt, dass das zweite Trimenon gegenüber dem ersten mit einem 3-fach und das dritte gegenüber dem ersten mit einem 8-fach erhöhten Risiko für eine Krankenhauseinweisung mit Neuer Influenza A (H1N1) assoziiert ist (RKI, eigene Berechnungen basierend auf<sup>11,13,30</sup>). Natürlich ist auch bei einem Großteil der schwangeren Frauen – laut US-CDC-Information – ein unkomplizierter Verlauf der Neuen Influenza A (H1N1)-Erkrankung zu erwarten. Die vorhandenen Daten zur Neuen

Influenza A (H1N1) bei Schwangeren implizieren jedoch eine erhöhte Gefährdung der Schwangeren besonders ab dem zweiten Trimenon.

In Deutschland wurden bislang 2 von 9 an einer Neuen Influenza A (H1N1) erkrankte Schwangere hospitalisiert.<sup>31</sup> Die Datenlage für andere europäische und außer-europäische Länder ist aufgrund der geringen Fallzahlen ebenfalls limitiert. Zusätzlich zu den oben erwähnten US-amerikanischen Berichten wurden H1N1-bedingte Todesfälle unter Schwangeren in einigen anderen Ländern (u. a. Australien, Spanien, Kanada) verzeichnet, jedoch lässt sich aus diesen Berichten allein kein zusätzliches Risiko quantifizieren.<sup>13,32,108</sup>

Während der Influenzapandemien im 20. Jahrhundert – im Besonderen bei den Pandemien von 1918 und 1957 – sind zahlreiche influenzabedingte Schwangerschaftskomplikationen beobachtet worden.<sup>25,26,33,34,36,37,38</sup> So wurde über eine erhöhte Mortalität von Schwangeren im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen berichtet. In einer Fallserie von 1.350 schwangeren Frauen erkrankten 50 % an Pneumonie, die Letalität lag in der gesamten Gruppe bei 27%.<sup>33,39</sup>

Das erhöhte Erkrankungs- und Komplikationsrisiko hängt vermutlich mit verschiedenen physiologischen und immunologischen Veränderungen während einer Schwangerschaft zusammen. So findet beispielsweise eine Verlagerung von zellvermittelter hin zu humoraler Immunität statt. Diese Verlagerung kann schwangere Frauen für virale Pathogene wie das Influenzavirus empfänglicher machen.<sup>26,40</sup> Ferner kann möglicherweise auch bei der Neuen Influenza A (H1N1) die Erkrankung der Mutter negative Auswirkungen auf den Fetus haben. Fallberichten zufolge kam es bereits zu Neue Influenza A (H1N1)-bedingten Fehlgeburten und anderen schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen.<sup>18,41,42</sup>

Das Auftreten einer Virämie beim Fetus bei einer Influenzavirusinfektion der Mutter wurde bisher nur sehr selten nachgewiesen.<sup>43</sup> Auch eine diaplazentare Übertragung des Virus kommt nur vereinzelt vor.<sup>26,44</sup> Für die Neue Influenza A (H1N1) liegen hierzu noch keine Daten vor. In Tierversuchen wurde jedoch gezeigt, dass auch ohne eine nachweisbare Virusinfektion des Fetus negative Effekte auftreten können. So wurde beispielsweise eine pränatale Influenzavirusinfektion bei Mäusen mit histopathologischen Veränderungen im Gehirn sowie mit Verhaltensänderungen assoziiert. Da die Influenza-RNA nicht im Gehirn des Fetus gefunden wurde, lassen diese Veränderungen darauf schließen, dass die Effekte sekundärer Natur sind und eventuell auf Entzündungsreaktionen bei der Mutter zurückzuführen sind.<sup>45</sup>

Studien zu den Auswirkungen der saisonalen Influenza auf den Fetus zeigten widersprüchliche Ergebnisse.<sup>26</sup> So wurde in einigen Untersuchungen ein leicht erhöhtes Risiko für Fehlbildungen im Allgemeinen beobachtet, einige Autoren fanden ein leicht erhöhtes Risiko für spezifische Fehlbildungen wie Anecephalie, ösophageale Atresie, kardiovaskuläre Abnormalitäten, orofaziale Spalten oder angeborene Gliederfehlbildungen, wohingegen in andere Stu-

dien kein Zusammenhang zwischen Fehlbildungen und saisonaler Influenza objektiviert werden konnte.<sup>46</sup>

Die post-partum-Periode ist gekennzeichnet durch die Regenerierung des mütterlichen Immunsystems, das – wie bereits erwähnt – während der Schwangerschaft eine Verlagerung von zellvermittelter zu humoraler Immunität erfährt. Diese immunologische Regenerierung dauert ungefähr ein Jahr an und ist bisher nur wenig erforscht.<sup>47</sup> Nach der Entbindung erfolgt die physiologische und insbesondere hormonelle Umstellung des mütterlichen Organismus schrittweise. Für die Wöchnerinnen kann somit ebenfalls wie für Schwangere ein erhöhtes Risiko eines schwereren Verlaufes einer Influenza angenommen werden. Bei der Impfung von Wöchnerinnen gegen die Neue Influenza A (H1N1) spielt – neben dem Schutz der durch die Beeinträchtigung des Immunsystems in der post-partum-Phase gefährdeten Mutter – auch die Überlegung eine wesentliche Rolle, das Neugeborene vor einer Infektion durch die Mutter zu schützen, da der pandemische Impfstoff gegen die Neue Influenza A (H1N1) nicht für Kinder unter 6 Monate zugelassen ist.

Auf Grund der dargestellten Datenlage muss die Entscheidung bezüglich der Impfung (vorzugsweise ab dem zweiten Trimenon) basierend auf der individuellen Situation der Schwangeren nach Beratung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Hierbei sollten besonders gleichzeitig vorliegende Grundkrankheiten oder weitere Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko einer Infektion führen können, wie z. B. ein vermehrter Umgang mit Kindern und Jugendlichen, bedacht werden.

Da aus ethischen Gründen klinische Impfstoffstudien mit schwangeren Frauen problematisch sind, werden hierfür zunächst keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvantierten Impfstoffe gegen die Neue Influenza A (H1N1) vorliegen. Aus den USA, wo Schwangeren ab dem zweiten Trimenon die Impfung gegen die saisonale Influenza empfohlen wird, liegen umfangreiche Sicherheitsdaten aus der breiten Anwendung eines nicht-adjuvantierten saisonalen Influenza-Spaltimpfstoffs bei Schwangeren vor. Der nun in den USA zum Einsatz kommende pandemische Impfstoff gegen Influenza A (H1N1) wird ebenfalls ein nicht-adjuvantiertes Spaltimpfstoff sein, bei dem im Vergleich zum saisonalen Influenzaimpfstoff allein eine Stammanpassung erfolgt ist, so dass auf Basis der bisher bekannten Anwendungssicherheit zu den saisonalen Influenzaimpfstoffen eine gute Verträglichkeit und angemessene Sicherheit des pandemischen, nicht-adjuvantierten Influenzaimpfstoffes angenommen werden kann.

Erfahrungen mit saisonalen Impfstoffen lassen darauf schließen, dass die Immunantworten immunkompetenter Schwangerer ähnlich sind wie diejenigen nicht schwangerer immunkompetenter Frauen.<sup>48,29</sup>

Aufgrund oben stehender Ausführungen empfiehlt die STIKO, dass bis zum Vorliegen weiterer Daten Schwangere ab dem zweiten Trimenon mit einem nicht-adjuvantierten Spaltimpfstoff geimpft werden sollten.

### **Haushaltskontaktpersonen, die eine mögliche Infektionsquelle für ungeimpfte Risikopersonen darstellen können**

Das vorrangige Ziel der Immunisierung von Risikogruppen ist es, schwere und auch tödliche Krankheitsverläufe in dieser Population deutlich zu senken. Manche Personen bzw. Personengruppen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben, können oder sollten jedoch nicht gegen die Neue Influenza A (H1N1) geimpft werden. Dazu gehören z. B. Säuglinge unter 6 Monaten, Schwangere im ersten Trimenon oder auch Personen mit chronischer Grundkrankheit, bei denen zusätzlich eine Kontraindikation gegen die Impfung vorliegt. Durch gezielte Immunisierung von Haushaltskontaktpersonen kann versucht werden, die Infektionsgefahr dieser nicht impfbaren Personen zu reduzieren (sog. Kokonstrategie). Da jedoch Haushaltskontaktpersonen – wenn sie keine entsprechende berufliche Exposition oder Vorerkrankung haben oder schwanger sind – ihrerseits kein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an Neuer Influenza A (H1N1) haben, empfiehlt die STIKO vorerst noch nicht, diese Personengruppe vorrangig mit pandemischem Impfstoff zu impfen. Sollte der weitere Verlauf zeigen, dass eine aktive Förderung der Kokonstrategie notwendig ist, um die nicht impfbaren Risikogruppen besser zu schützen, wird die STIKO eine entsprechende Anpassung der Empfehlung vornehmen.

### **Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis 24 Jahre ohne chronische Grundkrankheit**

Die der STIKO vorliegenden Daten zur momentanen Pandemie durch die Neue Influenza A (H1N1), aber auch neuere Untersuchungen zur saisonalen Influenza belegen, wie oben beschrieben, die erheblichen Infektionsraten unter Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zum Alter von 24 Jahren durch Influenza-Viren. Die saisonale Influenza gilt bei Kindern generell als eine bedeutsame, häufig nicht diagnostizierte und daher epidemiologisch unterschätzte Erkrankung. In Deutschland waren bisher besonders die Altersgruppen zwischen 15 und 24 Jahren von der Neuen Influenza A (H1N1) betroffen. Die Erkrankungen in diesen Altersgruppen gingen allerdings nicht mit einem höheren Anteil schwerer Verläufe einher.

Im Verlauf der aktuellen Pandemie konnte übereinstimmend in den USA, Australien und Kanada gezeigt werden, dass besonders häufig die jungen Kinder unter 4 Jahren hospitalisiert wurden.<sup>13,29,49</sup> Dies könnte allerdings auch in einem besonderen, mit dieser Altersgruppe assoziierten Konsultations- und Aufnahmeverhalten begründet liegen. In einer am 4. September 2009 erschienenen Publikation wurden die bis Ende August in den USA gemeldeten pädiatrischen Neuen Influenza A (H1N1)-Todesfälle zusammengefasst<sup>50</sup>: Bis zu diesem Zeitpunkt waren 36 Todesfälle bei Kindern unter 18 Jahren beobachtet worden, davon waren 19 % jünger als 5 Jahre alt. Höher als bei saisonaler Influenza war in dieser Population der Anteil an Kindern mit Grundkrankheiten: Insgesamt wiesen 67 % der Todesfälle eine Grundkrankheit auf, wobei neurologische Grundkrankheiten überwogen (61 %), gefolgt von

chronischen Lungen- (28 %) und angeborenen Herzkrankheiten (8 %).

Kinder und Jugendliche, besonders Schulkinder, gelten zudem als der „Motor einer Influenzaübertragung“ aufgrund der höheren Transmissionsraten durch enge Kontakte, einer geringeren sozialen Distanz und weniger ausgeprägten hygienischen Verhaltensweisen.<sup>51,52,105</sup> Verschiedene Autoren konnten einen indirekten Nutzen der Impfung von Kindern gegen die saisonale Influenza für die allgemeine Bevölkerung nachweisen.<sup>51,53,54</sup> Zudem wurde im Rahmen von Modellierungen errechnet, dass Impfprogramme gegen die pandemische Influenza vermutlich epidemiologisch besonders erfolgreich sind, wenn primär Schulkinder und junge Erwachsene, allerdings hier zwischen 30 und 39 Jahren, geimpft werden.<sup>55,56</sup>

Die STIKO hält aufgrund der vorliegenden Daten eine Impfung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen zur Senkung der Krankheitslast generell für sinnvoll. Angesichts der aktuell noch limitierten Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit der pandemischen H1N1-Impfstoffe bei jungen Kindern ab 6 Monaten und der derzeit milden Verläufe in Deutschland sollten weitere Daten zu den Impfstoffen abgewartet und der weitere epidemiologische Verlauf beobachtet werden, um eine ausgewogene Nutzen-Risiko-Analyse vornehmen zu können. Es wird erwartet, dass entsprechende Daten vorliegen, bevor die Immunisierung der ersten drei in der Empfehlung aufgeführten Gruppen abgeschlossen sein wird, so dass auch bei veränderter epidemiologischer Lage kein zeitlicher Verzug eintreten sollte.

### **Jüngere Erwachsene (25–65 Jahre) ohne chronische Grundkrankheit**

Die zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten zur Neuen Influenza A (H1N1) implizieren eine erhöhte Krankheitslast schwererer Erkrankungen und Todesfälle bei jüngeren Erwachsenen als sonst bei der saisonalen Influenza üblich. In einer Zwischenanalyse von 268 in den USA hospitalisierten Personen waren 47 % zwischen 18 und 64 Jahre alt.<sup>7,15</sup> Von 127 Todesfällen unter den dem US-CDC gemeldeten Fällen waren 63 % zwischen 25 und 64 Jahre alt. Diese Daten sind allerdings nicht altersstandardisiert.

Da die häufigsten Erkrankungen in jüngeren Altersgruppen erfolgten und die schweren Verläufe bei den 26- bis 65-Jährigen häufig mit anderen Risikofaktoren einhergingen, empfiehlt die STIKO zunächst in dieser Personengruppe keine vordringliche Impfung mit pandemischem Impfstoff.

### **Erwachsene über 65 Jahre ohne chronische Grundkrankheit**

Bei saisonaler Influenza ist bei älteren Menschen (über 65 Jahre) das Risiko von Komplikationen, Hospitalisierungen und Todesfällen im Vergleich zu anderen Altersgruppen besonders hoch.<sup>57,58,59,60</sup>

Dies steht in starkem Kontrast zur Situation bei der Neuen Influenza A (H1N1): Immunologische und epidemiologische Daten deuten auf eine gewisse Grundimmunität

bei Erwachsenen über 65 Jahre hin. Aus den USA wurde jedoch berichtet, dass bislang etwa 5% der Hospitalisierten und 8% der an Neuer Influenza A (H1N1) Verstorbenen älter als 64 Jahre alt waren.<sup>12</sup> 12% von 574 auf die Neue Influenza A (H1N1) zurückgeführten international aufgetretenen Todesfällen waren über 60 Jahre alt. Diese Tatsache wies allerdings von Land zu Land durchaus Unterschiede auf. So waren in Kanada 36% und in Australien 28% der Verstorbenen über 60 Jahre alt.<sup>19</sup> In diesem Zusammenhang wurde zudem beobachtet, dass in Deutschland der Anteil der Senioren unter den gemeldeten Fällen im zeitlichen Verlauf während des Sommers 2009 leicht zunahm.<sup>61</sup> Die bevölkerungsbezogene Mortalität stieg mit zunehmendem Alter in den USA, Australien und dem Vereinigten Königreich leicht und linear (und nicht exponentiell, wie bei der saisonalen Influenza) an, so dass die ab 50-Jährigen im Vergleich zu Kindern eine 2- bis 5-fach höhere Letalität aufwiesen (Literatur 19, eigene Berechnungen des RKI auf Grundlage von Literatur 7).

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass mit der Neuen Influenza A (H1N1) infizierte über 60-Jährige trotz eines im Vergleich zur saisonalen Influenza geringeren Infektionsrisikos – sofern sie infiziert sind – auch bei der Neuen Influenza A (H1N1) (in einigen Ländern sogar möglicherweise besonders häufig) von schweren und tödlichen Krankheitsverläufen betroffen sind. Die erhöhten Hospitalisierungs- und Todesraten sind dabei zum Teil sicherlich auf einen mit zunehmendem Alter höheren Anteil von Grundkrankheiten zurückzuführen.<sup>7</sup> Daher ist ein Großteil dieser Altersgruppe im Rahmen der Impfempfehlung bereits durch das Kriterium der Grundkrankheit abgedeckt.

### Virologische und immunologische Eigenschaften des Virus

Die erstmals im März 2009 bei zwei Kindern in Kalifornien isolierte neue Influenza A (H1N1)-Variante zeichnet sich durch eine einzigartige Genomkonstellation aus, die durch Reassortierung zweier Influenzaviren des Schweins erklärbar ist.<sup>62</sup> Sie wird daher auch als „Swine-origin H1N1 Influenzavirus“ (S-OIV) bezeichnet. Das Antigenprofil der Variante zeigt bisher keine Kreuzreaktivität zu saisonalen H1N1-Stämmen.<sup>63</sup> Mit saisonalem Impfstoff geimpfte Individuen besitzen nur zu einem geringen Anteil kreuzreaktive Antikörper-Titer, die bei älteren Personen höher liegen als bei Kindern.<sup>62</sup> Ältere Personen (Jahrgang 1950 oder älter) scheinen zu einem gewissen Grad kreuzreagierende Antikörper zu haben.<sup>62,64</sup> Weitere, kürzlich publizierte Daten aus serologischen Untersuchungen in den USA sprechen dafür, dass frühere Impfungen gegen die saisonale Influenza mit einem adjuvantierten sowie mit einem nicht-adjuvantierten Impfstoff in keiner Altersgruppe zu einer ausreichenden Kreuzimmunität gegen die Neue Influenza geführt haben. Eine gewisse Kreuzimmunität, wahrscheinlich auf dem Boden einer Exposition mit einem früheren H1N1-Virus, konnte auch bei Personen, die vor 1950, geboren wurden, nachgewiesen werden.<sup>65</sup> Ob es sich hierbei jedoch um kreuzreaktive oder kreuzprotektive Antikörper

handelt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt und muss in weiterführenden Feldstudien zur Impfstoffeffektivität ermittelt werden.

Das Neue Influenza A (H1N1)-Virus konnte sich in den letzten Monaten weltweit verbreiten und ist als pandemischer Stamm derzeit das dominierende Influenza A-Virus in den meisten Regionen.<sup>66</sup>

Auf der Südhalbkugel gab es während der Winterzeit eine je nach Region unterschiedlich stark ausgeprägte Ko-zirkulation mit saisonalen Influenzaviren, die überwiegend dem Subtyp H3N2 angehören. Bisher besitzen die untersuchten Isolate der neuen H1N1-Variante eine einheitliche Antigenität, die derjenigen der empfohlenen Impfstoffe entspricht.<sup>67</sup>

Die neue Virusvariante wird aufgrund bestimmter genetischer Eigenschaften als niedrigpathogen eingestuft, was auch mit einer niedrigen Aktivität der viralen RNA-Polymerase in humanen Zellen verknüpft ist. Ersten Tierstudien zufolge besitzt das Neue Influenza A (H1N1)-Virus aber ein erhebliches Virulenzpotenzial. So unterscheidet es sich in Frettchen von saisonalen Stämmen durch die Fähigkeit, sich in der Lunge zu vermehren und letale Infektionen zu verursachen.<sup>68</sup>

Niedrigpathogene Varianten können leicht zu Formen höherer Pathogenität mutieren. Dies könnte auch für die bisherige gute Therapierbarkeit der Neuen Influenza A (H1N1)-Variante durch Neuraminidase-Inhibitoren gelten. Innerhalb von zwei Jahren haben praktisch alle zirkulierenden saisonalen H1N1-Stämme eine einzelne Resistenzmutation gegen Oseltamivir erworben. Es ist daher nicht überraschend, dass seit Ende Juni 2009 auch einige wenige neue H1N1-Viren mit der funktionell identischen Resistenzmutation isoliert wurden. Bisher scheinen sich Therapie-resistente H1N1-Viren jedoch nicht weitflächig verbreitet zu haben.

Im Verlauf der bisherigen Pandemie konnte keine genetische Veränderung bei den untersuchten Neuen Influenza A (H1N1)-Viren nachgewiesen werden. Zudem wurde bisher kein Reassortment mit saisonalen oder H5N1-Viren festgestellt. Aus virologischer Sicht gibt es derzeit keine Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer Veränderung der neuen H1N1-Viren zu höherer Virulenz und die Ausbreitung von Virus-Reassortanten quantitativ abschätzen zu können. Die Tatsache, dass sich derartige Veränderungen in den letzten Monaten noch nicht eingestellt haben, lässt jedoch nicht darauf schließen, dass die neue H1N1-Variante besondere Stabilität besitzt. Die sich oft dynamisch entwickelnden Infektketten mit hoher Virusreplikation und die hohe Veränderungsfähigkeit der Influenzaviren lassen eher mit großer Wahrscheinlichkeit erwarten, dass Virusvarianten mit einer höheren viralen Fitness entstehen und selektioniert werden. Da bei Influenzaviren die Vermehrungsfähigkeit mit der Schwere der Erkrankung korreliert, muss damit gerechnet werden, dass die Bevölkerung in der kommenden Saison mit veränderten Neuen Influenza A (H1N1)-Varianten mit erhöhter Pathogenität und ggf. Resistenzmutationen konfrontiert sein kann.

### Übertragbarkeit und Übertragungswege

Influenzaviren werden überwiegend durch Tröpfchen übertragen.<sup>69</sup> Auch eine Übertragung durch Aerosole (Tröpfchenkerne;<sup>70</sup>) wird diskutiert. Die Übertragung kann aber auch über Oberflächen oder Hände erfolgen, die mit virus-haltigen Sekreten verunreinigt sind. Über die Hand gelangen die Viren in Mund, Nase oder Augen. Der Anteil der Übertragungen auf diesem Wege ist aber nicht bekannt.<sup>71,72</sup> Im Ergebnis besteht Konsens, dass sich die meisten Übertragungen über kurze Distanz ereignen.<sup>73</sup> Die bisherigen Erfahrungen mit dem Neuen Influenza A (H1N1)-Virus lassen nicht auf andere Übertragungsmechanismen als bei saisonalen Influenzaviren schließen.

Zur Einschätzung der Übertragbarkeit eines Virus wird in der Regel die Basisreproduktionszahl  $R_0$  errechnet. Diese gibt an, wie viele Personen durch eine an einem bestimmten Infektionserreger erkrankte Person infiziert werden können, wenn keine Immunität gegen den entsprechenden Erreger in der Population vorliegt. Die Basisreproduktionszahl  $R_0$  ist ein wesentlicher Parameter, um den möglichen Verlauf einer Epidemie vorherzusagen. Andere Faktoren wie z. B. Bevölkerungsimmunität, Kontaktverhalten etc. sind weitere wesentliche Faktoren, die letztendlich die effektive Reproduktionsrate bestimmen.

Das Neue Influenza A (H1N1)-Virus ist möglicherweise etwas leichter übertragbar als die Viren der saisonalen Influenza. Die saisonale Influenza weist eine Basisreproduktionszahl  $R_0$  von 1,2–1,4 auf.<sup>74,75</sup> Für die Neue Influenza A (H1N1) wurden je nach Land und Situation verschiedene Werte für  $R_0$  berechnet. Nach Modellierungen von Daten eines Neuen Influenza A (H1N1)-Ausbruchs in einer mexikanischen Gemeinde wurde eine  $R_0$  von 1,4–1,6 (beste Schätzung: 1,58 (95% KI 1,34–2,04)<sup>75</sup>) und für Gesamt-mexiko eine  $R_0$  von unter 2,0–3,1 geschätzt.<sup>76</sup> In mexikanischen Schulen wurde eine  $R_0$  von 2,3–2,7 errechnet. Eine Modellierung von Daten eines Clusters in einem College in den USA ergab eine effektive Reproduktionszahl  $R$  von 2,69 (95% KI 2,20–3,22)<sup>77</sup>.

Im Vergleich dazu wird die  $R_0$  der pandemischen Influenza von 1918 im Vereinigten Königreich für die drei ersten Wellen auf 2,0, 1,6 und 1,7, für die Pandemie im Jahr 1957 auf 1,7 und für die Pandemie im Jahr 1968 auf 2,2 geschätzt.<sup>78</sup> Sie lag allerdings auch hier in Schulen oder auf Schiffen deutlich höher. In einer Untersuchung in den USA auf dem Land sowie in Gefängnissen und Schiffen wurde für die Pandemie von 1918 eine  $R_0$  von 4,97 (Schiffen) bis 10,6 (Gefängnissen) errechnet.<sup>79,80</sup>

Für die aktuelle Pandemie mit dem Neuen Influenzavirus A (H1N1) wurde beobachtet, dass der Anteil der Erkrankten bei Kindern höher als bei Lehrern ist.<sup>17,106,107</sup> Es wurde errechnet, dass 17–43% der Personen, die in einem Haushalt mit einer an Neuer Influenza A(H1N1) erkrankten Person leben, ebenfalls erkranken (sekundäre klinische Erkrankungsquote).<sup>15,81</sup> Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass das Neue Influenza A (H1N1)-Virus sehr gut von Mensch zu Mensch übertragbar ist.

### Andere risikominimierende Maßnahmen

Neben Impfstoffen stehen weitere Maßnahmen zur Verfügung, die das Risiko der Infektion und des schweren Verlaufes senken können.

Verschiedene antiepidemische Maßnahmen im Bereich des Infektionsschutzes und des Arbeitsschutzes, aber auch der individualmedizinischen Versorgung können dazu beitragen, eine weitere Ausbreitung von Pandemieerregern zu verzögern bzw. zu reduzieren. In einem in der Literatur beschriebenen mathematischen Modell wurde die mögliche Wirksamkeit des klassischen seuchenhygienischen Instrumentariums bei einer Influenzapandemie berechnet.<sup>82,83</sup> Demnach ergibt eine Modellrechnung mit einer angenommenen Basisreproduktionszahl von 1,8 selbst unter der Annahme einer Compliance aller Betroffenen von nur 50% bei einer Kombination von a) Isolation von Erkrankungsfällen in einer Einrichtung außerhalb des Haushaltes mit b) gleichzeitiger Quarantäne der Kontaktpersonen innerhalb des Haushaltes und c) gezieltem Einsatz antiviraler Substanzen für Erkrankte und (vordefinierte oder leicht identifizierbare) Kontaktpersonen eine Reduktion der *attack rate* (AR) im ersten Jahr der Pandemie von 49% auf 27%.<sup>83</sup> Beim Auftreten von Influenza-Einzelfällen oder begrenzten Ausbrüchen in der pandemischen Warnperiode können Isolationsmaßnahmen von Erkrankten oder Ansteckungsverdächtige noch sinnvoll sein, bei einer verbreiteten und anhaltenden Übertragung des Pandemievirus in der Bevölkerung sind diese Maßnahmen jedoch nicht mehr effektiv.

Nichtpharmazeutische Schutzmaßnahmen im Rahmen des Individualschutzes wurden in einer Untersuchung von Aledort et al. bewertet. Dabei wurde die Literatur bezüglich der Prävention einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung durch nichtpharmazeutische Maßnahmen in verschiedenen Situationen überprüft und Expertenmeinungen eingeholt.<sup>84</sup> Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Qualität der Evidenz der Studien die Wirksamkeit der oben genannten nichtpharmazeutischen Maßnahmen nicht eindeutig belegen kann. Daraufhin wurde eine Expertenbefragung durchgeführt. Auf individueller Ebene schlugen diese in erster Linie eine ausreichende Handhygiene und die Einhaltung allgemein geltender Regeln beim Husten und Niesen zum Schutz der Übertragung von Influenzaviren vor. Auch von Grayson et al. wurde Handhygiene, definiert als Händewaschen mit Seife und Wasser oder als die Verwendung von alkoholhaltigen Händedesinfektionsmitteln, als effektive Maßnahme zur Reduzierung von Influenza A-Viren auf menschlichen Händen identifiziert. Das Händewaschen mit Seife und Wasser stellt einer australischen Studie zufolge die effektivste Methode dar.<sup>85</sup> Jefferson et al. führten eine systematische Literaturrecherche und Metaanalysen zur Einschätzung der Wirksamkeit von physikalischen Maßnahmen zur Reduzierung der Ausbreitung respiratorischer Viren durch. Die Autoren kamen darin zu dem Schluss, dass routinemäßige physikalische Maßnahmen (Hygienemaßnahmen bei Kindern, wiederholtes Händewaschen, Atemschutzmasken, Isolation von Patienten) effektiv zu sein scheinen, um eine Ausbreitung von

respiratorischen Viren zu verhindern, besonders wenn sie im Rahmen eines strukturierten Programms zusammen durchgeführt werden. Die Compliance spielt bezüglich des Erfolges eine wichtige Rolle und war in den in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien der limitierende Faktor. Weitere Studien seien erforderlich, um Kombinationen von Interventionen zu identifizieren, die sich als besonders effektiv herausstellen.<sup>86</sup>

Bezüglich des Individualschutzes kann das konsequente Tragen eines geeigneten Atemschutzes in Situationen, in denen ein Kontakt zu anderen vermutlich infizierten Personen in geschlossenen Räumen nicht vermeidbar ist, einen gewissen Schutz bieten. Dies wurde für die SARS-Infektion belegt.<sup>87,88,89</sup> Ob diese Erkenntnisse auf die Influenza übertragen werden können, ist bisher nicht untersucht worden.<sup>72</sup> Daten zur Schutzwirkung dieser Maßnahme bei einem Einsatz außerhalb der Krankenbetreuung liegen bisher ebenfalls nicht vor.

Antivirale Medikamente sind zur Therapie und Prophylaxe menschlicher Erkrankungen durch saisonale wie pandemische oder aviäre Influenza-Stämme in der Regel wirksam.<sup>90</sup> In der Frühphase einer Pandemie könnte, solange nur eine begrenzte Anzahl von Fällen aufgetreten ist, eine weitere Ausbreitung der Influenza eventuell durch die Gabe von antiviralen Arzneimitteln an Kontaktpersonen von Erkrankten verhindert bzw. verlangsamt werden. Eine generelle prophylaktische Gabe von antiviralen Arzneimitteln ist, abgesehen von begrenzten Ressourcen, für größere Bevölkerungsgruppen insbesondere in der epidemischen/pandemischen Situation nicht praktikabel, da Beginn und Ende der Prophylaxe nicht bestimmbar sind. Auch wegen der Gefahr der Resistenzbildung und der potenziellen risikobehafteten Dauermedikation sollte eine Prophylaxe mit antiviralen Medikamenten über eine lange Zeit eher restriktiv gehandhabt werden.

Zusammenfassend wird aus den oben dargestellten Daten gefolgert, dass die zur Verfügung stehenden Daten noch nicht eindeutig belegen können, dass nichtpharmazeutische Maßnahmen oder eine prophylaktische Gabe von antiviralen Arzneimitteln auf bevölkerungsbezogener wie individueller Ebene zur Erreichung der gestellten Ziele eine Alternative zu Impfungen gegen die Neue Influenza A (H1N1) darstellen. Als Ergänzung zur Impfung sind nichtpharmazeutische Maßnahmen jedoch erforderlich, weil auch unabhängig von der Impfempfehlung kaum davon ausgegangen werden kann, dass bei dem vorgesehenen zeitlich gestaffelten und gezielten Einsatz der Impfstoffe rechtzeitig eine ausreichende Herdenimmunität gegen das Neue Influenzavirus A (H1N1) entstehen kann.

## Pandemische Impfstoffe

### Zulassungsverfahren für pandemische H1N1-Impfstoffe

Die Zulassung pandemischer Neue Influenza A (H1N1)-Impfstoffe erfolgt entweder europaweit koordiniert durch die Europäische Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) oder national durch das Paul-Ehrlich-Institut. Für das Zulassungsverfahren entscheidend ist hierbei,

ob ein Hersteller bereits eine bestehende Zulassung für einen pandemischen Musterimpfstoff besitzt oder ob eine Neuzulassung eines pandemischen Influenzaimpfstoffes beantragt wird.

Bisher gibt es vier europäische Zulassungen für pandemische Musterimpfstoffe. Dies sind die Impfstoffe Celvapan<sup>®</sup>, Daronrix<sup>®</sup>, Focetria<sup>®</sup> und Pandemrix<sup>®</sup>.<sup>91</sup> Für die Zulassung dieser Musterimpfstoffe musste u. a. nachgewiesen werden, dass der Impfstoff, hergestellt mit einem potenziell pandemischen Virusstamm, in der Lage ist, bei immunologisch naiven Personen einen ausreichenden Immunschutz hervorzurufen. Weiterhin musste die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit der Musterimpfstoffe durch präklinische und klinische Studien belegt werden.

Bei tatsächlichem Auftreten eines pandemischen Virusstamms wird die Herstellung und Zulassung dieser Musterimpfstoffe dann an den neuen Virusstamm angepasst. Dabei müssen die gleichen wie für die Zulassung der Musterimpfstoffe genehmigte Herstellungsprozess und die gleichen Qualitätskontrollen eingesetzt werden. Die Zusammensetzung des Impfstoffs (verwendete Hilfsstoffe, Adjuvanzkomposition usw.) bleibt bis auf den Virusstamm, der für die Herstellung des Impfantigens eingesetzt wird, gleich. Ein vergleichbares Verfahren wird jährlich für die Stammanpassung der saisonalen Grippeimpfstoffe praktiziert.

Für die pandemischen H1N1-Impfstoffe Focetria<sup>®</sup> (Novartis) und Pandemrix<sup>®</sup> (GSK) wurde am 24. September 2009 eine Empfehlung zur H1N1-Stammanpassung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ausgesprochen. Die Europäische Kommission ist dieser Empfehlung gefolgt und hat mit dem 1. Oktober 2009 die Zulassung genehmigt. Für den Impfstoff Celvapan<sup>®</sup> läuft das Verfahren zur H1N1-Stammanpassung derzeit noch.

Weitere Hintergrundinformation zur Stammanpassung der Musterimpfstoffe gibt die *Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A (H1N1)v vaccines* des CHMP vom 24. September 2009.<sup>92</sup>

Liegt keine Zulassung für einen pandemischen Musterimpfstoff vor und handelt es sich um einen neuartigen Impfstoff, so kann ein beschleunigtes europäisches Zulassungsverfahren (*emergency procedure*) oder ein beschleunigtes nationales Zulassungsverfahren beantragt werden. Bei diesen Verfahren werden die erhobenen Daten zum Herstellungsverfahren, der nichtklinischen und klinischen Prüfungen kontinuierlich bei den Zulassungsbehörden eingereicht und bewertet. Ein derartiges, rein nationales Zulassungsverfahren wird derzeit für den Impfstoff Celtura<sup>®</sup> (Novartis) durchgeführt.

Eine weitere Möglichkeit einer beschleunigten Zulassung eines pandemischen Neue Influenza A (H1N1)-Impfstoffs in verschiedenen europäischen Staaten ergibt sich auf Grundlage einer bestehenden Zulassung eines saisonalen Grippeimpfstoffes. Auf Basis der jahrelangen Erfahrungen mit saisonalen Grippeimpfstoffen können hier insbesondere nicht-adjuvantierte monovalente H1N1-Impfstoffe in kurzer Zeit zugelassen werden. Eine derartige Zulassung kann sowohl rein national oder auch über dezentrale Zulassungsverfahren mit einzelnen Mitgliedsstaaten der Eu-

ropäischen Union erfolgen. Verschiedene Impfstoffhersteller überlegen momentan, eine Zulassung für nicht-adjuvantierte H1N1-Impfstoffe insbesondere für Schwangere zu beantragen.

### **Pandemrix® (GSK)**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA hat am 24. September 2009 eine positive Empfehlung für die H1N1-Stammanpassung des Impfstoffes Pandemrix® ausgesprochen. Die Europäische Kommission ist der Empfehlung gefolgt und hat die Anpassung des Impfstoffs Pandemrix® der Firma GlaxoSmithKline (GSK) an den neuen Influenzastamm A (H1N1) mit dem 1. Oktober 2009 genehmigt.

Nach Empfehlung des CHMP ist Pandemrix® indiziert zur Prophylaxe gegen Influenza in einer offiziell deklarierten Pandemie. Pandemrix® (A/California/7/2009 (H1N1)-ähnlicher Stamm (X-179A)) ist ein auf Hühneriern gezüchteter, inaktivierter, adjuvantierter Spaltimpfstoff, der pro Dosis 3,75 µg Hämagglutinin (HA) enthält. Die Antigenherstellung entspricht der des in Dresden produzierten saisonalen Impfstoffs Influxplit®. Das Adjuvanz ASO<sub>3</sub> besteht aus Squalen (10,69 mg), DL- $\alpha$ -Tocopherol (11,86 mg) und Polysorbat 80 (4,86 mg). Eine Impfdosis enthält 5 µg Thiomersal.

Die Zulassung des H1N1-Impfstoffes Pandemrix® basiert auf den Daten eines Musterimpfstoffes, der H5N1-Antigen enthält. Erste vorläufige Ergebnisse aus laufenden klinischen Studien an gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit einem Influenzaimpfstoff A (H1N1) wurden ebenfalls ergänzend vom CHMP berücksichtigt. Die Fachinformation entspricht dabei dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse. Es wird damit gerechnet, dass die Zulassung an die in Kürze zu erwartenden Ergebnisse der klinischen Studien bei Kindern und Erwachsenen angepasst wird.

### *Wirksamkeit und Anwendungsbereich*

#### ► Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren

Klinische Daten: Die Ergebnisse einer klinischen Studie an Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mit Pandemrix® H5N1, die im Abstand von drei Wochen zwei Impfdosen mit 3,75 µg HA erhielten, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der 1. Impfung (n=925)	21 Tage nach der 2. Impfung (n=924)
Seroprotektionsrate	44,5%	94,3%
Serokonversionsrate	42,5%	93,7%
Serokonversionsfaktor	4,1	39,8

**Tab. 2:** Immunantwort nach Impfung mit Influenzaimpfung H5N1 bei gesunden Personen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren<sup>113</sup>

Seroprotektionsrate: Anteil der Personen mit Hämagglutination Inhibition (HI) Titer  $\geq 1:40$

Serokonversionsrate: Anteil der Personen, die serokonvertierten bzw. nach der Impfung einen protektiven Titer von  $\geq 1:40$  oder die einen 4-fachen Titeranstieg hatten

Serokonversionsfaktor: Verhältnis des Geometrischen Mittleren Titers (GMT) nach und vor der Impfung

Die Ergebnisse wurden im Neutralisationstest bestätigt. Die Kreuzreaktivität gegenüber Driftvarianten betrug 70–80 %. Eine vergleichbare Immunantwort zeigte sich bei einem Impfabstand von 6 Monaten. Vorläufige Ergebnisse einer klinischen Studie an 62 gesunden Erwachsenen im Alter von 18–60 Jahren mit einem Influenzaimpfstoff A (H1N1) mit erhöhtem Antigengehalt (5,25 µg HA\* im Vergleich zu 3,75 µg HA) haben ergeben, dass 21 Tage nach der ersten Impfung die Seroprotektions- und die Serokonversionsrate gemäß den CHMP-Kriterien 98,4 % betrug.

\* Zur Einstellung des Antigengehaltes auf 3,75 µg HA wurde für den Prüfimpfstoff ursprünglich die HPLC-Methode eingesetzt, da die offiziellen Testreagenzien für den SRD-Test zu diesem Zeitpunkt nicht zur Verfügung standen. Nach Versand der offiziellen Testreagenzien wurde der Antigengehalt des Prüfimpfstoffes mit dem SRD-Test auf 5,25 µg HA korrigiert.

#### ► Personen über 60 Jahre

Klinische Daten: In einer klinischen Studie wurde die Immunogenität von Pandemrix® H5N1 mit 3,75 µg HA getestet. Die Immunogenität war bei über 80 Jahre alten Personen vergleichsweise niedriger (s. Tab. 3).

Anti-HA Antikörper	Immunantwort gegen A/Vietnam/1194/2004 (Tag 42, 2 Dosen)		
	61–70 Jahre (n=91)	71–80 Jahre (n=48)	>80 Jahre (n=13)
Seroprotektionsrate	84,6%	87,5%	61,5%
Serokonversionsrate	74,7%	77,1%	38,5%
Serokonversionsfaktor	11,8	13,7	3,8

**Tab. 3:** Immunantwort bei zweimaliger Impfung im Abstand von drei Wochen mit Pandemrix® H5N1<sup>113</sup>

Derzeit fehlen Daten aus klinischen Prüfungen mit Influenzaimpfstoff A (H1N1) an Personen, die älter als 60 Jahre sind.

#### ► Kinder und Jugendliche im Alter von 10–17 Jahren

Klinische Daten: Es liegen derzeit keine Studienergebnisse in dieser Altersgruppe vor. Klinische Studien mit H1N1-Impfstoff werden gegenwärtig durchgeführt.

#### ► Kinder im Alter von 3–9 Jahren

Klinische Daten: In einer klinischen Studie erhielten Kinder im Alter von 3–9 Jahren (n=179) entweder die halbe (0,25 ml) oder die ganze Erwachsenendosis (0,5 ml) am Tag 0 und 21. Die Immunantwort wurde am Tag 42 und sechs Monate nach der zweiten Dosis untersucht. Die Serokonversions- und -protektionsrate betrug zwischen 95,9 und 100 %. Am Tag 180 nach der zweiten Impfung zeigte sich eine höhere Immunogenität bei Gabe der Erwachsenendosis im Vergleich zur halben Dosis, allerdings war die Rate von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen wie Fieber, Appetitverlust etc. nach Gabe der ganzen Dosis höher als nach der halben Dosis.

► *Kinder im Alter von 6 Monaten und 3 Jahren*

Klinische Daten: Klinische Daten lagen zum Zeitpunkt der Zulassung nicht vor. Derzeit werden klinische Studien mit H1N1-Impfstoff durchgeführt.

► *Säuglinge, die jünger als 6 Monate sind*

Klinische Daten: Keine. Die Impfung ist laut Fachinformation nicht empfohlen.

► *Schwangere*

Derzeit gibt es keine klinischen Studien mit Pandemrix® bei Schwangeren. Die Erfahrung mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen in der Schwangerschaft hat bisher keinen Hinweis auf Embryotoxizität einschließlich Fehlbildungen des Embryos ergeben. Tierstudien mit Pandemrix® geben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

► *Patienten mit Immunsuppression*

Es gibt keine Daten zur Gabe des AS03-adjuvantierten Impfstoffes bei Patienten mit primärer oder sekundärer Immunsuppression. Die Immunantwort kann reduziert sein. Insgesamt sind die Empfehlungen der STIKO hinsichtlich Immunsuppression zu berücksichtigen.

*Sicherheit von Pandemrix®*

Die Sicherheit von Pandemrix® wurde in klinischen Studien bei ungefähr 5.000 Probanden im Alter von 18 Jahren und älter, die Impfstoffformulierungen mit mindestens 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) mit AS03 erhalten hatten, untersucht. Schwerwiegende Nebenwirkungen im ursächlichen Zusammenhang mit Pandemrix® wurden nicht beobachtet. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Studien aufgrund der untersuchten Probandenzahlen keine Auskunft über seltene Nebenwirkungen geben können.

Sehr häufig wurde über Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Verhärtungen, Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle sowie Fieber und Mattigkeit berichtet. Häufig kamen zudem eine Lymphadenopathie, Hautblutungen an der Injektionsstelle, verstärkte Schweißsekretion, eine grippeähnliche Erkrankung und Lokalreaktionen vor. Schlaflosigkeit, Parästhesien, Benommenheit, Schwindel, gastrointestinale Symptome (wie Diarrhö, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit) Juckreiz oder ein Hautausschlag traten gelegentlich auf. Hinsichtlich seltener auftretender Nebenwirkungen wird mit ähnlichen Reaktionen wie sie auch nach Anwendung saisonaler Grippeimpfstoffe beobachtet werden gerechnet.

► *Kinder im Alter von 3 bis 9 Jahren*

In einer klinischen Studie an ca. 400 Kindern wurde die Reaktogenität bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren sowie im Alter von 6 bis 9 Jahren untersucht, die entweder eine ganze oder eine halbe Dosis eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/

Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten. Die beobachtete Nebenwirkungshäufigkeit pro Dosis war in der Gruppe der Kinder, die die ganze Dosis des AS03-adjuvantierten Impfstoffes mit 3,75 µg Hämagglutinin vom Stamm A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) erhalten hatten, höher als die in der Gruppe der Kinder, die die halbe Dosis erhalten hatten, mit Ausnahme von Rötung in der Altersgruppe der 6- bis 9-Jährigen. Die Häufigkeit pro Dosis der folgenden Nebenwirkungen war überwiegend bei den Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren pro Dosis höher als bei Kindern im Alter von 3 bis 5 Jahren (s. Tab. 4).

	Kinder 3–5 Jahre	Kinder 6–9 Jahre
Verhärtung	9,9%	12,0%
Schmerzen	48,5%	68,0%
Rötung	10,9%	13,0%
Schwellung	11,9%	14,0%
Fieber > 38,0°C	2,0%	2,0%
Fieber > 39,0°C	2,0%	0%
Schlaflosigkeit	7,9%	NA
Reizbarkeit	7,9%	NA
Appetitlosigkeit	6,9%	NA
Schüttelfrost	1,0%	4,0%

Tab. 4: Häufigkeit von Nebenwirkungen pro Dosis nach Gabe von zweimal einer halben Dosis im Abstand von drei Wochen<sup>113</sup>  
NA = not applicable

Aufgrund der Studiengröße konnten pro Gruppe lediglich sehr häufige Nebenwirkungen ( $\geq 1 : 10$ ) beobachtet werden.

**Verfügbarkeit von nicht-adjuvantiertem Impfstoff für Schwangere und Einschätzung, welcher Impfstoff am ehesten für Schwangere geeignet wäre**

*Celvapan®, nicht-adjuvantiertes Neue Influenza A (H1N1)-Ganzvirus-Impfstoff*

Der nicht-adjuvantierte Neue Influenza A (H1N1)-Ganzvirus-Impfstoff Celvapan® der Firma Baxter ist derzeit noch nicht zugelassen, die Zulassung wird im Oktober erwartet. Ganzvirus-Impfstoffzubereitungen können über zelluläre Lipide der Virushülle einen gewissen Adjuvanzeffekt bewirken. Ohne dass Daten mit einem Ganzvirus-Impfstoff vorliegen, wird auf Basis veröffentlichter Daten zu Spaltimpfstoffen, die als weniger immunogen gelten, davon ausgegangen, dass eine einzelne Dosis einen ausreichenden Immunschutz hervorruft. In welchem Zeitraum eine entsprechende Anzahl von Dosen von der Firma Baxter geliefert werden kann, ist nicht bekannt.

Im Rahmen der Musterzulassungen von pandemischen Influenzaimpfstoffen wurden aus ethischen Gründen keine klinischen Studien an Schwangeren gefordert und durchgeführt. Dies gilt auch für den Ganzvirus-Impfstoff der Firma Baxter. Klinische Studien an Schwangeren mit den Neuen Influenza A (H1N1)-Impfstoffen sind in der EU nicht geplant.

Formalininaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe waren im Jahr 1945 die ersten in den USA zugelassenen Influenza-

impfstoffe. Die damaligen Impfstoffe verursachten jedoch eine hohe Rate von Lokalreaktionen und Fieber sowie Fieberkrämpfen bei Kindern. Die Nebenwirkungen wurden mit Verunreinigungen bei der Herstellung in Eiern, insbesondere bei der Herstellung von Influenza-B-Stämmen, in Zusammenhang gebracht. In den 1960er und -70er Jahren wurden diese Impfstoffe daher größtenteils ersetzt durch weniger reaktogene Spalt- und Untereinheiten-Impfstoffe.<sup>93</sup> Vermutlich wurden Schwangere zumindest in der Vergangenheit in den USA mit saisonalen Ganzvirus-Impfstoffen geimpft. So wird berichtet, dass zwischen den Jahren 1959 und 1965 über 2.000 geimpfte Schwangere in einer Studie nachbeobachtet wurden. 650 Frauen wurden in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten geimpft. Es wurde keine Assoziation zwischen Impfung und Missbildungen gefunden. Zudem wurden keine kognitiven oder neurologischen Defizite bei den Kindern festgestellt.<sup>94</sup> In den nachfolgenden Studien mit sehr viel kleineren Fallzahlen und kürzerer Nachbeobachtung wurden die Impfungen zumeist nicht im ersten Trimenon durchgeführt. Zudem ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich Ganzvirus-Impfstoffe verabreicht wurden.

Zusammenfassend sind sehr wenige Daten zur Sicherheit von Ganzvirus-Impfstoffen in der Schwangerschaft bekannt. Eine robuste Aussage über ein Abortrisiko oder Fehlbildungen wäre nur bei höheren Fallzahlen von Frauen in der frühen Schwangerschaft möglich.

Insgesamt gibt es zu Celvapan<sup>®</sup> wie für Pandemrix<sup>®</sup> keine Erfahrung bei Schwangeren. Eine Extrapolation von Daten zu anderen saisonalen Impfstoffen aus der Vergangenheit erscheint wegen der Produktunterschiede und der insgesamt limitierten Daten schwierig.

#### *Nicht-adjuvantierte Neue Influenza A (H1N1)-Impfstoffe (Spalt- und Untereinheiten-Impfstoffe)*

Derzeit gibt es keine nationale oder europäische Zulassung für einen nicht-adjuvantierten Spalt- oder Untereinheiten-H1N1-Impfstoff. Verschiedene Firmen überlegen, eine Zulassung für einen derartigen Impfstoff insbesondere für die Anwendung bei Schwangeren zu beantragen.

Nicht-adjuvantierte inaktivierte Impfstoffe, die Spalt- und Untereinheiten-Antigen enthalten, können bei Schwangeren angewendet werden, da sie prinzipiell mit saisonalen Grippeimpfstoffen vergleichbar sind. Die WHO empfiehlt inaktivierte saisonale Impfstoffe in der Schwangerschaft vom ersten bis zum dritten Trimenon. Diese Empfehlung wurde von den USA und Kanada übernommen.

#### **Pharmakovigilanz**

Bei Anwendung des Impfstoffs sind alle Impfstoffhersteller verpflichtet, die im Rahmen der Zulassung festgelegten CHMP Anforderungen für die Pharmakovigilanz als Bestandteil des Risikomanagementplans zu erfüllen.<sup>95</sup>

Die Hersteller müssen monatlich aktualisierte Berichte zur Unbedenklichkeit (*Simplified Periodic Safety Update Report*, s-PSUR) bei den Zulassungsbehörden einreichen. Alle auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen müssen innerhalb von 7 Tagen gemeldet werden. Die

Impfstoffhersteller sind weiterhin verpflichtet, bei Beginn der Impfkampagne eine prospektive Kohortenstudie zum Nachweis der Unbedenklichkeit des Impfstoffs bei 9.000 Impfungen aller Alters- und Risikogruppen durchzuführen. Über die Ergebnisse dieser Kohortenstudie muss in regelmäßigen Abständen berichtet werden. Für die Anwendung des Impfstoffs bei Schwangeren muss eine Studie in Zusammenarbeit mit einem Schwangerschaftsregister erfolgen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs muss in einer Wirksamkeitsstudie entsprechend dem vom *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) festgelegten Studienprotokoll untersucht werden. GSK wird die Kohortenstudie im Vereinigten Königreich in Zusammenarbeit mit der *Health Protection Agency* durchführen.

#### *Passive Pharmakovigilanz-Surveillance in Deutschland*

Im Rahmen der Impfeempfehlung sind besondere Anforderungen an eine Begleitforschung bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit der eingesetzten Impfstoffe zu stellen. So fordert die STIKO Ärzte und Geimpfte dazu auf, mit besonderer Sorgfalt aufgetretene Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen gegen das Neue Influenza A (H1N1)-Virus aufgetreten sind, zu melden, um so frühzeitig mögliche Risikosignale erfassen zu können. Nach dem Infektionsschutzgesetz muss ein Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Synonym: Impfkomplication) von den impfenden Ärzten über das zuständige Gesundheitsamt an die zuständige Landesbehörde und an das PEI gemeldet werden (Link zum Meldebogen<sup>107</sup>, weitere Informationen: [www.pei.de](http://www.pei.de)).

Das PEI plant, die gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz bzw. von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz wöchentlich in der öffentlich zugänglichen Nebenwirkungsdatenbank zu publizieren. Das PEI wird einmal pro Monat einen Bericht zum Sicherheitsprofil der Impfstoffe dem Robert Koch-Institut und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Verfügung stellen und nach Diskussion auf seiner Homepage veröffentlichen. Signale werden durch regelmäßige Datenbankabfrage mittels automatischer Datenbankanalyse und durch eine Analyse der erwarteten im Vergleich zu den gemeldeten Fällen (*observed versus expected analysis*, O/E) detektiert. Um eine solche O/E Analyse durchführen zu können, benötigt das PEI Angaben zur Exposition. Da die vom PEI freigegebenen Chargen und die von GSK zur Verfügung gestellten Impfdosen vermutlich nur ein sehr schlechtes Maß für die Exposition sind, benötigt das PEI von den Bundesländern Unterstützung. Das PEI wird dazu die Bundesländer anschreiben und bitten, dem PEI in regelmäßigen Abständen die Erkenntnisse zu den verimpften Dosen zur Verfügung zu stellen.

#### *Aktive Pharmakovigilanz-Surveillance in Deutschland*

##### ► *Surveillance in der Schwangerschaft*

Um mögliche Risiken der Immunisierung gegen Neue Influenza A (H1N1) für Schwangere und das ungeborene

Leben beurteilen zu können, strebt das PEI eine Studie zur (freiwilligen) Überwachung der geimpften Schwangeren und die Untersuchung der Neugeborenen auf mögliche Schädigungen in Zusammenarbeit mit dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (BBGes) Berlin an und zwar unabhängig davon, welcher Impfstoff eingesetzt wird. Ziel der Surveillancestudie zum Impfrisiko bei Schwangeren ist es, den Verlauf der Schwangerschaften zu dokumentieren und hinsichtlich möglicher Risiken zu untersuchen. Weiterhin soll schwangeren Frauen ein Beratungsangebot gemacht werden, was insbesondere bei Risikoschwangerschaften (z. B. chronische Erkrankungen, Begleitmedikation) von hohem Nutzen sein wird.

► *Epidemiologische Untersuchung zur Assoziation einer Influenza-Impfung und einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS)*

In der Folge eines Ausbruchs von Schweineinfluenza im Jahr 1976 bei Rekruten im Fort Dix und Befürchtungen einer Schweineinfluenza-Epidemie wurden Influenzaimpfstoffe in den USA produziert und verimpft. Bereits kurz nach Beginn der Impfkampagne kam es zu gehäuften Meldungen eines GBS. Während die Epidemie ausblieb, besteht heute kaum Zweifel daran, dass die eingesetzten Schweineinfluenza-Impfstoffe (insgesamt vier verschiedene nicht-adjuvantierte Impfstoffe) mit einem erhöhten Risiko für GBS bei Erwachsenen assoziiert waren.<sup>108,109</sup> Insgesamt acht kontrollierte Studien in der erwachsenen Zivilbevölkerung ergaben zwischen 4,9 bis 11,7 zusätzliche Fälle eines GBS auf 1 Millionen Impfungen innerhalb von 6 Wochen nach der Impfung. Bei Kindern wurde kein erhöhtes Risiko für ein GBS festgestellt. Die Ursache für die erhöhte Inzidenz ist bis heute ungeklärt. Bisher sind mehrere kontrollierte Studien zum Risiko eines GBS nach saisonalen (derzeit verfügbaren) Grippeimpfstoffen veröffentlicht worden.<sup>110,111,112</sup> Mit Ausnahme von zwei Studien, die ein geringfügig erhöhtes Risiko fanden, wurde keine Assoziation zwischen GBS und den saisonalen Impfstoffen festgestellt. Sofern überhaupt ein Risiko für GBS nach saisonalen Grippeimpfstoffen besteht, ist es ausgesprochen gering und würde nicht den Nutzen der Impfung überwiegen. GBS ist in der Fachinformation von trivalenten Influenzaimpfstoffen als Nebenwirkung genannt.

Für die jetzigen pandemischen Influenzaimpfstoffe A (H1N1) ist ein GBS in Zusammenhang mit einer möglichen Impfung bei Erwachsenen zumindest als rein theoretisches Risiko zu bedenken. Da in zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auch rein zufällig Fälle eines GBS auftreten und berichtet werden, ist eine Untersuchung der möglichen Assoziation mit der Impfung geboten. Das PEI wird eine epidemiologische Studie durchführen, mit der die Assoziation zwischen GBS und der Grippeimpfung (saisonal und gegen Neue Influenza A (H1N1)-Viren) eingehend untersucht werden soll. Dazu soll ein Surveillance-System etabliert werden, um Patientencharakteristika, Anamnese, Impfanamnese und das Auftreten von GBS detailliert zu erfassen. Die Daten werden über die Kontaktdressen der AFP-*(acute flaccid paralysis, Poliosurveillance)* Surveillance und zusätzliche neurologische Kliniken abge-

fragt. Es ist vorgesehen, dass die Auswertung der Daten am PEI erfolgt. Das PEI hat ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission erhalten.

**Thiomersal in Impfstoffen**

Die Pandemieimpfstoffe werden 5 µg bzw. 25 µg Thiomersal (entsprechend 2,5 µg bzw. 12,4 µg Quecksilber) pro Dosis enthalten, wenn die Impfstoffe in Mehrdosenbehältnisse abgefüllt werden. Thiomersal verhindert die Verkeimung der Impfstoffe nach Erstöffnung und bei der mehrfachen Entnahme und somit das Risiko einer unerwünschten bakteriellen Infektion.

*Neurotoxizität von Thiomersal bei Kindern*

Es wurde immer wieder die Sorge geäußert, dass der Zusatz von Thiomersal in Impfstoffen mit Autismus und neurologischer Entwicklungsverzögerung assoziiert sei. Basierend auf den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen haben die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das Institute of Medicine in den USA und die European Medicines Agency (EMA) übereinstimmend geschlussfolgert:<sup>96,97,98</sup>

- die epidemiologischen Daten sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen Thiomersal in Kinderimpfstoffen und Autismus;
- der Nutzen Thiomersal-haltiger Impfstoffe ist deutlich höher als dieses hypothetische Risiko.

Eine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Daten zu Thiomersal hat das PEI auf seiner Homepage veröffentlicht.<sup>99</sup>

*Thiomersal-Exposition in der Schwangerschaft*

Quecksilber ist bekanntermaßen dosisabhängig toxisch für das ungeborene Kind. Schwangere sind aber auch exponiert gegenüber geringen Mengen von Methylquecksilber über die Nahrung, speziell durch Fischkonsum. Die *Joint Food and Agriculture Organization (FAO)/WHO Expert Committee on Food Additives* haben kürzlich eine provisorische tolerierbare wöchentliche Aufnahme durch Fisch von 1,6 µg/kg Körpergewicht pro Woche (= 96 µg Methylquecksilber/89 µg Quecksilber für eine 60 kg schwere Person pro Woche) etabliert, die ausdrücklich auch für Schwangere als unbedenklich gilt.<sup>100,101</sup> Das PEI hat dazu auf seiner Homepage Stellung genommen.<sup>102</sup>

Methylquecksilber und seine Salze werden gut im Magen-Darm-Trakt resorbiert (> 80%). Im Vergleich zur lebenslangen Aufnahme von quecksilberhaltigen Verbindungen mit der Nahrung erscheint die ein- oder zweimalige Applikation von Thiomersal-haltigen Impfstoffen im Abstand von zwei oder mehr Wochen somit vernachlässigbar.

*Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Thiomersal*

Thiomersal gehört zu den häufigsten Kontaktallergenen (Prävalenz der Sensibilisierung ca. 1–5%), die klinische Bedeutung ist jedoch sehr gering. Einzelfälle von generalisierten allergischen Hautreaktionen auf Thiomersal nach Impfungen sind in der Literatur beschrieben. Eine Studie

zeigte, dass Patienten mit positivem Hauttest auf Thiomersal nicht häufiger Impfreaktionen auf Thiomersal-haltige Impfstoffe zeigen als solche mit negativem Hauttest. Eine gezielten Untersuchung bei Patienten mit bekannter Kontaktallergie auf Thiomersal zufolge ruft eine intramuskuläre Impfung mit einem Thiomersal-haltigen Impfstoff bei mehr als 90% dieser Personen keinerlei Reaktionen hervor. Konsens herrscht deshalb auch darüber, dass eine bestehende Thiomersal-Kontaktallergie keine Kontraindikation für eine notwendige Impfung darstellt, bei der eine Thiomersal-haltige Vakzine verwendet wird.

### Konsequente oder sequenzielle Impfung mit verschiedenen Impfstoffen

Es gibt keine klinischen Daten zur zeitgleichen Gabe saisonaler und pandemischer H1N1-Impfstoffe. Die Fachinformation von Pandemrix® schließt dies jedoch auch nicht aus (bitte Fachinformation des jeweiligen Impfstoffes beachten). Die STIKO macht aber darauf aufmerksam, dass nur ein zeitversetztes Impfen beider Influenza-Impfstoffe eine differenzierte Zuordnung eventueller unerwünschter Wirkungen zu einem Impfstoff ermöglicht. Bei einem rechtzeitigen Beginn der Impfung gegen die saisonale Influenza (vor Verfügbarkeit der pandemischen Impfstoffe) werden zudem mehr Ressourcen bei der Impfung gegen die pandemische Influenza zur Verfügung stehen.

### Weitere Empfehlungen der STIKO

#### Zur Surveillance

- ▶ Eine Surveillance der Epidemiologie bzw. Krankheitslast der Neuen Influenza A (H1N1) sowie von möglichen Impfnebenwirkungen (insbesondere GBS) sollte mit Beginn der Impfung gegen Neue Influenza A (H1N1) etabliert sein. Das Vorhandensein einer ausreichenden aktiven Surveillance unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Schwangeren und die Möglichkeit einer umfassenden Beratung der Schwangeren zur Abwägung der individuellen Vor- und Nachteile und Information über weitere Schutzmaßnahmen werden von der STIKO als essenziell angesehen.
- ▶ Neben den bestehenden Surveillanceinstrumenten sind weitere begleitende epidemiologische Studien unerlässlich, insbesondere zur zeitnahen Einschätzung der erreichten Impfquoten und Zielgruppen. Aber auch eine molekulare Surveillance der zirkulierenden Influenzaviren scheint ebenso essenziell zu sein wie epidemiologische Studien zur Erhebung der tatsächlichen Impfstoffeffektivität, die möglicherweise niedriger ist als die Effektivität, die auf Grundlage der in den Immunogenitätsstudien gewonnenen serologischen Daten angenommen wird.

#### Zur Impfung gegen die saisonale Influenza

Die STIKO weist zudem auf die bestehenden aktuellen Empfehlungen für die Impfung gegen saisonale Influenza hin. Aufgrund der unveränderten Gefährdung durch die saisonale Influenza wird die Impfung gegen die saisonale

Influenza für die von der STIKO definierten Ziel- und Risikogruppen weiterhin empfohlen.<sup>103</sup>

#### Zur Impfung gegen Pneumokokken

Die STIKO weist zudem auf die bestehenden aktuellen Empfehlungen der Impfung gegen Pneumokokken hin, die angesichts einer möglichen pandemischen Influenzawelle in Deutschland besondere Berücksichtigung finden sollten (*Epidemiologisches Bulletin* 30/2009). Bei jeder Impfung gegen die saisonale Influenza oder Neue Influenza A (H1N1) sollte geprüft werden, ob auch eine Indikation für eine Impfung gegen Pneumokokken vorliegt. Die STIKO wird das weitere epidemiologische Geschehen kontinuierlich verfolgen und ggf. ihre Empfehlungen auch bzgl. der Pneumokokken-Impfung überarbeiten.

#### Literatur

1. [http://www.flu.gov/professional/community/community\\_mitigation.pdf](http://www.flu.gov/professional/community/community_mitigation.pdf)
2. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/index.html>
3. Nationaler Pandemieplan (2007): [http://www.rki.de/cls\\_100/nn\\_200120/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/Influenzapandemieplan.html](http://www.rki.de/cls_100/nn_200120/DE/Content/InfAZ/1/Influenza/Influenzapandemieplan.html)
4. WHO: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_18/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/index.html)
5. 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 Aug 27; 14(34)
6. ECDC: Pandemic (H1N1) 2009 – Weekly report: Individual case reports EU/EEA countries. 31-7-2009: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090731\\_Influenza\\_A\(H1N1\)\\_Analysis\\_of\\_individual\\_data\\_EU\\_EEA-EFTA.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090731_Influenza_A(H1N1)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf)
7. Daten des CDC, Stand: 24.07.09: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/mtg-slides-jul09-flu/02-Flu-Fiore.pdf>
8. Muller CP: Pandemic Flu: From the Front Lines. *Nature* 2009 Sep 3; 461(7260): 20–21
9. WHO: [http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_july2009/en/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_july2009/en/)
10. MMWR: 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infections - Chicago, Illinois, April-July 2009. *MMWR* 2009 Aug 28; 58(33): 913–918
11. Australian Influenza Surveillance Summary Report: [http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/18Do6BAC4644C98DCA25763E00823442/\\$File/ozflu-no16-2009.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/18Do6BAC4644C98DCA25763E00823442/$File/ozflu-no16-2009.pdf)
12. MMWR: Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009 Aug 28.; 58(RR-10)
13. Canadian influenza report (FluWatch), 15-08-2009: [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w32\\_09/pdf/fw2009-32-eng.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w32_09/pdf/fw2009-32-eng.pdf)
14. Australian Influenza Surveillance Summary Report vom 28.08.2009: [http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/18Do6BAC4644C98DCA25763E00823442/\\$File/ozflu-no16-2009.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/18Do6BAC4644C98DCA25763E00823442/$File/ozflu-no16-2009.pdf)
15. Uyeki T 2009: <http://www.insp.mx/encuentroh1n1/index.php?ln=en&ident=ponencias>
16. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al.: Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009 Aug 13; 361(7): 680–689
17. HPA Weekly National Influenza Report 06 August 2009 (Week 32): [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1249543005132](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1249543005132)
18. CDC: Flu Activity and Surveillance. Atlanta,GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>
19. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, the epidemic intelligence team at InVS: Epidemiology of Fatal Cases Associated with Pandemic H1N1 Influenza 2009. *Euro Surveill* 2009 Aug 20; 14(33)
20. ECDC: Revised Planning assumptions for in Europe: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelists/ECDC%20Reviews/ECDC\\_DispatchForm.aspx?List=512ff74f%2D77d4%2D4ad8%2Db6d6%2Dbf0f23083f30&ID=650&Source=http%3A%2F%2Fstaging%2Eecdcdmz%2Eeuropa%2Eeu%2Ffen%2Factivities%2Fsciadvicelists%2FECDC%2520Reviews%2FAllItems%2Easpx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispatchForm.aspx?List=512ff74f%2D77d4%2D4ad8%2Db6d6%2Dbf0f23083f30&ID=650&Source=http%3A%2F%2Fstaging%2Eecdcdmz%2Eeuropa%2Eeu%2Ffen%2Factivities%2Fsciadvicelists%2FECDC%2520Reviews%2FAllItems%2Easpx)

21. Farrington CP: Estimation of Vaccine Effectiveness Using the Screening Method. *Int J Epidemiol* 1993; 22(4): 742–746
22. Lee N, Chan P, Hui D, et al.: Viral Loads and Duration of Viral Shedding in Adult Patients Hospitalized with Influenza. *J Infect Dis* 2009; 200(4): 492–500
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 46: „Beschäftigte im Gesundheitswesen“ [http://www.rki.de/cln\\_171/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Beschaeftigte,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Beschaeftigte.pdf](http://www.rki.de/cln_171/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Beschaeftigte,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Beschaeftigte.pdf)
24. ECDC: ECDC Interim Risk Assessment - Influenza A (H1N1) 2009 pandemic. 20-7-2009: [http://www.h1n1registry.com/Portals/0/ECDC\\_20\\_July.pdf](http://www.h1n1registry.com/Portals/0/ECDC_20_July.pdf)
25. MMWR: Intensive-Care Patients with Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection-Michigan, June 2009. *MMWR* 2009 Jul 17; 58(27): 749–752
26. Rasmussen S, Jamieson D, Bresee J: Pandemic Influenza and Pregnant Women. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(1): 95–100
27. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al.: Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007 Feb 13; 176(4): 463–468
28. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR: Impact of Influenza on Acute Cardiopulmonary Hospitalizations in Pregnant Women. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1094–1102
29. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers of Disease Control and Prevention: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Jul 31; 58(RR-8): 1–52
30. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al.: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 Aug 8; 374(9688): 451–458
31. Gilsdorf A, Poggensee G, working group pandemic influenza A(H1N1) v. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases. *Euro Surveill* 2009 Aug 27; 14(34)
32. [http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publicshing.nsf/Content/7A20F971B FE9B3E5CA257631000B71A2/\\$File/150909.pdf](http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publicshing.nsf/Content/7A20F971B FE9B3E5CA257631000B71A2/$File/150909.pdf)
33. Harris JW: Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919; 72: 978–980
34. Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE: Pandemic influenza and pneumonia in a large civilian hospital. *JAMA* 1919; 71: 1562–1565
35. Hardy JMB, Azarowicz EN, Mannini A, Medearis DN, Cooke RE: The Effect of Asian Influenza on the Outcome of Pregnancy, Baltimore, 1957–1958. *Am J Public Health Nations Health* 1961; 51(8): 1182–1188
36. Coffey V, Jessop WJE: Maternal influenza and congenital deformities: A Follow-up Study. *Lancet* 1963; 281(7284): 748–751
37. Saxen L, Hjelt L, Sjöstedt JE, Hakosalo J, Hakosalo H: Asian influenza during pregnancy and congenital malformations. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1960; 49: 114–126
38. Wilson MG, Stein AM: Teratogenic effects of Asian influenza: An extended study. *JAMA* 1969; 210: 336–337
39. Freeman DW, Barno A: Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1172–1175
40. Jamieson D, Theiler R, Rasmussen S: Emerging infections and pregnancy. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(11): 1638–1643
41. MMWR a: Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection - California, April-May 2009. *MMWR* 2009; 58(19): 536–541
42. MMWR b: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections in Three Pregnant Women - United States, April-May 2009. *MMWR* 2009; 58:1–3
43. Zou S: Potential Impact of Pandemic Influenza on Blood Safety and Availability. *Transfusion Medicine Reviews* 2006; 20(3): 181–189
44. Irwing WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DWG, Boon ACM, Zambon MC: Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107(10): 1282–1289
45. Shi L, Tu N, Patterson PH: Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2004; 23(2-3): 299–305
46. Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE: Maternal Influenza during Pregnancy and Risk of Congenital Abnormalities in Offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(12): 989–996
47. Groer MW, Davis MW, Smith K, Casey K, Kramer V, Bukovsky E: Immunity, Inflammation and Infection in Post-partum Breast and Formula Feeders. *American journal of reproductive immunology* 2005; 54(5): 222–231
48. Sumaya CV, Gibbs RS: Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979; 140: 141–146
49. [http://www.mja.com.au/public/rop/contents\\_rop.html](http://www.mja.com.au/public/rop/contents_rop.html)
50. MMWR: Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection-United States, April-August 2009. *MMWR* 2009 Sep 4; 58(34): 941–947
51. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen P, Simonsen L, Tashiro M: The Japanese Experience with Vaccinating Schoolchildren Against Influenza. *N Engl J Med* 2001; 344(12): 889–896
52. Buda S, Haas W, Buchholz U: Epidemiologie der Influenza bei Kindern in Deutschland. *Pädiatrische Praxis* 2008; 72: 105–113
53. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, Burls A: Universal vaccination of children against influenza: Are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006 Feb 20; 24(8): 1047–1062
54. Schmier J, Li S, King JC, Nichol K, Mahadevia J: Benefits And Costs Of Immunizing Children Against Influenza At School: An Economic Analysis Based On A Large Cluster-Controlled Clinical Trial. *Health Affairs* 2008; 27(2): w96–w104
55. Medlock J, Galvani AP: Optimizing Influenza Vaccine Distribution. *Science* 2009 Aug 20; DOI: 10.1126/science.1175570
56. Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM: Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of schoolchildren in the United States. *Am J Epidemiol* 2009 Sep 15; 170(6): 679–686
57. Nicoll A, Cianco BC, Tsovala S, Blank PR, Yilmaz C: The scientific basis for offering seasonal influenza to risk groups in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13(43): 36–43
58. Blank PR, Szucs TD: Increasing influenza vaccination coverage in recommended population groups in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2009 Apr; 8(4): 425–33
59. Hak E, Nordin J, Wei F, et al.: Influence of High Risk Medical Conditions on the Effectiveness of Influenza Vaccination among Elderly Members of 3 Large Managed Care Organizations. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35(4): 370–377
60. Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Chou P: Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* 2007; 25(7): 1196–1203
61. Dettmann M, Poggensee G, Buda S, Claus H, Krause G und die AG Pandemie am RKI (2009): Verlauf der Neuen Grippe. Trifft es bald mehr ältere Patienten? *MMW - Fortschr Med*; 151 (40): 35–37
62. MMWR: Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. *MMWR* 2009 May 22; 58(19): 521–524
63. Garten RJ, Davis CT, Russel CA, et al.: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009 Jul 10; 325(5937): 197–201
64. Klimov A 2009: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-july09-flu.htm>
65. Hancock K, Veguilla V, Lu x, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM: Cross-reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N Engl J Med* 2009; 361 online)
66. [www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_second\\_wave\\_20090828/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html)
67. ECDC: New ECDC risk assessment. 28.08 2009. Verfügbar unter: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
68. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al.: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021–1025
69. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M: Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(4): 257–265
70. Tellier R: Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006 Nov; 12(11): 1657–662

71. Weber TP, Stilianakis NI: Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: A critical review. *J Infect* 2008; 57: 361–373
72. Bridges CB, Kühnert MJ, Hall CB: Transmission of Influenza: Implications for Control in Health Care Settings. *CID* 2003; 37: 1094–1101
73. Roy CJ, Milton DK: Airborne transmission of communicable infection: the elusive pathway. *N Engl J Med* 2004 Apr 22; 350(17): 1710–1712
74. Coloumbier D, Giesecke J: Why Are Mexican Data Important? *Eurosurveillance* 14 (19): MAi 2009
75. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al.: Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science* 2009; 324(5934): 1557–1561
76. Boelle PY, Bernillon P, Desenclos JC: A preliminary Estimation of the Reproduction Ratio for New Influenza A (H1N1) From the Outbreak In Mexico, March-April 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(19): 1–4
77. Paterson B, Durrheim DN, Tuyl F: Influenza: H1N1 Goes to School. *Science* 2009; 325: 1071–1072
78. Gani R: Potential Impact of Antiviral Drug Use during Influenza Pandemic. *Emerg Infect Dis* Sep 2005; 11(9): 1355–1362
79. Vynnycky E, Trindall A, Mangtani P: Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data. *International J of Epidemiology* 2007; 36: 881–889
80. Forsberg White L, Pagano M: Transmissibility of the Influenza in the 1918 Pandemic. *PLoSOne* 2008 Jan 30; 3(1): e1498
81. Lighthouse N 2009: <http://www.insp.mx/encuentroh1n1/index.php?ln=en&ident=ponencias>
82. Ferguson N M, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS: Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006; 442(27): 448–452
83. Wu JT, Riley S, Fraser C, Leung GM: Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. *PLoS Medicine* 2006; 3(9): 001–009
84. Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA: Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health* 2007 Aug 15; 7: 208
85. Grayson ML, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PDR, Mastorakos T, Birch C: Efficacy of Soap and Water and Alcohol-Based Hand-Rub Preparations against Live H1N1 Influenza Virus on the Hands of Human Volunteers. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 285–291
86. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, Prabhala A, Nais S, Rivetti A: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2008 Jan 12; 336(7635): 77–80
87. Lau JT, Tsui H, Lau M, Yang X: SARS transmission, risk factors, and prevention in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004; (10): 587–592
88. Nishiura H, Kurasutji T, Quy T, Phi NC, Van Ban V, Ha LE et al.: Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2005; (73): 17–25
89. Dreiler S, Jatzwauk L, Nassauer A, Paczkiewicz P, Tobys H-U, Rüden H: Zur Frage des geeigneten Atemschutzes vor luftübertragenen Infektionserregern. *Gefahrstoffe-Reinhalung der Luft* 2006; 66 (No. 1/2): 14–24
90. WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic. Verfügbar unter: [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/consultation/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/)
91. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/vaccines.htm>
92. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>
93. Geeraedts F et al.: in: Plotkin, Orenstein: Vaccines. Saunders 2004, IV Edition, p. 346
94. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehrmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, Lezen WP: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192 (4), 1098–106
95. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/35938109en.pdf>
96. World Health Organization: Statement on thiomersal (2003): [http://www.who.int/vaccine\\_safety/to-pics/thiomersal/statement200308/en/print.html](http://www.who.int/vaccine_safety/to-pics/thiomersal/statement200308/en/print.html)
97. Institute of Medicine (2004): Immunization safety review: vaccines and autism: <http://www.nap.edu/books/030909237X/html/>
98. EMEA Public Statement (2004): On Thiomersal in vaccines for human use – recent evidence supports safety of Thiomersal-containing vaccines: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>
99. Paul-Ehrlich-Institut: Wissenschaftliche Darstellung zum Thiomersal: [http://www.pei.de/cln\\_109/nn\\_159868/SharedDocs/Downloads/bgbl/2004/2004-thiomersal-impf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/2004-thiomersal-impf.pdf](http://www.pei.de/cln_109/nn_159868/SharedDocs/Downloads/bgbl/2004/2004-thiomersal-impf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/2004-thiomersal-impf.pdf)
100. <http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/JECFA-PTWI.htm>
101. [http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/information\\_note\\_mercury-fish\\_21-04-2008.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/information_note_mercury-fish_21-04-2008.pdf)
102. Paul-Ehrlich-Institut: Stellungnahme zur FAO: [http://www.pei.de/cln\\_116/nn\\_154420/DE/infos/fachkreise/impf-fach/schweineinfluenza/schweineinfluenza-node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.pei.de/cln_116/nn_154420/DE/infos/fachkreise/impf-fach/schweineinfluenza/schweineinfluenza-node.html?__nnn=true)
103. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2009. *Epid Bull*, 27.07.09, 30/ 2009. [http://www.rki.de/cln\\_153/nn\\_1493664/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/30\\_09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/30\\_09.pdf](http://www.rki.de/cln_153/nn_1493664/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/30_09,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/30_09.pdf)
104. Guinard A, Grout L, Durand CSV: Outbreak of Influenza A (H1N1)v Without Travel History In A School In The Toulouse District, France, June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(27): 1–3
105. Smith A, Coles S, Johnson S, Saldana L, Ihekweazu C, O'Moore E: An Outbreak of Influenza A (H1N1)v in a Boarding School in South East England, May–June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(27)
106. <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=1571>
107. Link zum Meldebogen des PEI: [http://www.pei.de/cln\\_116/nn\\_158242/DE/infos/fachkreise/pharmakovigilanz/nw-pharm/nw-pharm-form/nw-pharm-form-node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.pei.de/cln_116/nn_158242/DE/infos/fachkreise/pharmakovigilanz/nw-pharm/nw-pharm-form/nw-pharm-form-node.html?__nnn=true)
108. Breman JG, Hayner NS: Guillain-Barré Syndrome And Its Relationship To Swine Influenza Vaccination in Michigan, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 1984; 119 (6): 880–889
109. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, Eddins DL, Bryan JA: Guillain-Barré Syndrome Following Vaccination In The National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1970; 110 (2): 105–123
110. Haber P, DeStefano F, Angulao FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, Chen RT: Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination. *JAMA* 2004; 292 (20): 2478–2481
111. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC: No Association between Immunization and Guillain-Barré Syndrome in the United Kingdom, 1992–2000. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1301–1304
112. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E: Investigation of the Temporal Association of the Guillain-Barré Syndrome With Influenza Vaccine and Influenzalike Illness Using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382–38
113. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17de.pdf>

## Vorläufige Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert Koch-Instituts zur Anzahl der benötigten Teildosen des pandemischen Impfstoffs Pandemrix® (GSK) zum Schutz gegen die Neue Influenza A (H1N1) und zu dessen Anwendung in der Schwangerschaft

### I) Anzahl der zum Erreichen einer protektiven Immunität notwendigen Teildosen

Die STIKO, die ihre Empfehlungen im Rahmen der Zulassungen nach dem Arzneimittelgesetz ausspricht, hat sich selbst nicht zur Anzahl der Impfstoffdosen, die bei der Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) verabreicht werden müssen, geäußert. Die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfohlenen Produktbeschreibungen erläutern mögliche Optionen zur Immunisierung verschiedener Alters- und Risikokategorien. Diese Optionen basieren auf den gegenwärtig zur Verfügung stehenden klinischen Daten.

Für den H1N1-Impfstoff Pandemrix® (GSK) bietet sich die Möglichkeit, dass die zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten neben der in den Zulassungsstudien hauptsächlich untersuchten zweimaligen Impfung zunächst auch eine einmalige Impfung empfehlen können. Der Grund dafür ist, dass zumindest für Erwachsene im Alter von 18 bis 60 Jahren erste Daten aus kleineren klinischen Studien vorliegen, die auf die ausreichende Wirksamkeit auch einer einmaligen Impfung schließen lassen. Diese Daten werden durch die Ergebnisse klinischer Studien mit anderen pandemischen H1N1-Impfstoffen unterstützt.

Eine Entscheidung, ob letztlich doch noch eine zweite Impfung durchgeführt werden muss oder nicht, wird nach dem Vorliegen weiterer klinischer Daten fallen, die bis Mitte November 2009 erwartet werden. Die zweite Impfung käme auch dann noch rechtzeitig, da in der Fachinformation nur ein Mindestabstand von drei Wochen festgelegt ist und da klinische Daten zeigen, dass eine zweite Impfung auch noch nach sechs Monaten wirksam ist.

Diese Auffassung wurde von den Amtschefinnen und Amtschefs der Ministerien und Senatsverwaltungen für Gesundheit der Länder auf ihrem Arbeitstreffen am 02.10.2009 unterstützt.

Die klinisch belegte einmalige Impfung gegen die Neue Influenza A (H1N1) bietet noch einige zusätzliche Vorteile:

- ▶ innerhalb derselben Zeit können mehr Personen geimpft werden;
- ▶ die zu impfenden Personengruppen müssen nur noch einen Impftermin wahrnehmen;

Allerdings könnten bei einer ungenügenden Schutzwirkung bei einmalig Geimpften eine relevante Zahl schwerer Krankheitsverläufe von Neuer Influenza A (H1N1) trotz Impfung auftreten. Eine grundsätzlich zweimalige Impfung bietet daher eine größere Gewissheit bezüglich der individuellen Schutzwirkung.

Vor dem Hintergrund dieser Vor- und Nachteile und der bisher ausgewerteten Daten aus den Zulassungsstudien

für den pandemischen Musterimpfstoff (H5N1) und dem daraus resultierenden Pandemieimpfstoff (H1N1) Pandemrix® empfehlen Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und Robert Koch-Institut (RKI) eine nach Altersgruppen differenzierte Impfdosierung. Diese sieht für einige Altersgruppen derzeit eine einmalige Impfung vor. Falls die zukünftigen Ergebnisse derzeit laufender Studien für die Notwendigkeit einer zweiten Impfung sprechen, wird diese Empfehlung angepasst.

Die nachfolgende Tabelle fasst die vorläufige Dosierungsempfehlung des PEI und des RKI für den pandemischen Influenza-Impfstoff Pandemrix® der Firma GlaxoSmithKline (GSK) zusammen:

Altersgruppe	Anzahl Impfdosen
Kinder von 6 Monate bis 9 Jahre	2 halbe Erwachsenendosen (0,25 ml) im Mindestabstand von 3 Wochen
Personen von 10 bis 60 Jahre	1 ganze Erwachsenendosis (0,5 ml)
Erwachsene über 60 Jahre	2 ganze Erwachsenendosen (0,5 ml) im Mindestabstand von 3 Wochen

Tab. 1: Dosierungsempfehlung des PEI und des RKI für den pandemischen Influenza-Impfstoff Pandemrix® (GSK) (Stand: 05.10.2009)

Sollte sich durch weitere klinische Daten zeigen, dass sich eine zweifache Impfung auch für die Altersgruppe der 10- bis 60-Jährigen empfiehlt, kann diese nachgeholt werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die zweite Impfung mit Pandemrix® über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten nachgeholt werden kann.

### II) Anwendung in der Schwangerschaft

Die STIKO empfiehlt, dass Schwangere bis zum Vorliegen weiterer Daten mit nicht-adjuvantierten Spaltimpfstoffen geimpft werden sollten.

Bis ein zugelassener nicht-adjuvantierter pandemischer H1N1-Impfstoff in Deutschland oder den EU-Mitgliedsstaaten zur Verfügung steht, weisen PEI und RKI darauf hin, dass im Rahmen einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Analyse die Anwendung von einer Erwachsenendosis Pandemrix® auch bei Schwangeren sinnvoll sein kann. In eine angemessene Nutzen-Risiko-Abwägung geht die epidemiologische Entwicklung der Neuen Influenza A (H1N1) innerhalb der nächsten Wochen sowie das individuelle Risiko einer Schwangeren, insbesondere das erhöhte Risiko für eine schwer verlaufende A (H1N1)-Erkrankung in Folge einer bereits vorbestehenden Grunderkrankungen ein. Zudem sollte ein mögliches erhöhtes Infektionsrisiko für eine Influenza A (H1N1)-Infektion,

z. B. durch weitere(s) Kind/Kinder im Haushalt, eine besondere berufliche Exposition und dergleichen berücksichtigt werden.

Die Anwendung von Pandemrix® in der Schwangerschaft ist unter Berücksichtigung von offiziellen Empfehlungen von der Zulassung abgedeckt, wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird.

Pandemrix® kann auch stillenden Frauen verabreicht werden. Die wissenschaftliche Datenlage wurde von der EMEA als ausreichend erachtet, um die Impfung von Schwangeren mit einem adjuvantierten Impfstoff zu vertreten.

### Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

#### ► Häufung von Hepatitis-A-Fällen in Rheinland-Pfalz

Aus Rheinland-Pfalz (RLP), Kreis Altenkirchen (Westerwald), wird über eine Häufung von Hepatitis-A-Fällen mutmaßlich im Zusammenhang mit einer Eisdielen berichtet. Als Übertragungszeitraum wird die 3. Augustwoche 2009 angenommen. Bisher sind 13 Personen aus drei Kreisen in RLP und einem Kreis in Bayern erkrankt. Bei den Exponierten wurde eine freiwillige Impfkation durchgeführt. Neben dem Fall aus Bayern könnten auch andere Personen betroffen sein, die sich als Touristen dort aufgehalten hatten. Die Behörden vor Ort untersuchen den Ausbruch. Die Presse wurde informiert und hat berichtet. (Stand: 07.10.2009)

#### ► Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 40. Kalenderwoche 2009

**Deutschland:** Die Aktivität der ARE ist im Vergleich zur Vorwoche weiter angestiegen, lag aber bundesweit im Bereich der jahreszeitlich zu erwartenden Werte. Die in Deutschland auftretenden Fälle an Neuer Influenza A (H1N1) sind weiterhin nicht auf Bevölkerungsebene als zusätzliche Krankheitslast messbar.

Weitere Informationen zur aktuellen Situation Neue Influenza A (H1N1) unter <http://www.rki.de/influenza> bzw. täglich aktualisierte Informationen, Hinweise und Empfehlungen unter [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV\\_\\_Node.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/IPV/IPV__Node.html).

**International, Ergebnisse der europäischen Influenza-Surveillance durch EISN:** Vier Länder (Belgien, Irland, Spanien und das Vereinigte Königreich und Nordirland) berichten für die 39. Woche über eine für diese Jahreszeit ungewöhnliche Influenza-Aktivität über dem Hintergrundbereich.

Weitere Informationen zur europäischen Situation erhalten Sie auf den Internetseiten des ECDC (European Centre for Disease Control and Prevention) unter <http://ecdc.europa.eu>.

Informationen zur weltweiten Situation können auf den Internetseiten der WHO aufgerufen werden unter <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.

**Quelle:** Influenza-Wochenbericht für die 40. Kalenderwoche 2009 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der AGI, dem NRZ für Influenza am RKI und dem Deutschen Grünen Kreuz (DGK).

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

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

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: [Seedatj@rki.de](mailto:Seedatj@rki.de)  
► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)  
► Redaktionsassistentin: Sylvia Fehrmann;  
Claudia Paape, Franziska Bading (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)

### Vertrieb und Abonentenservice

Plusprint Versand Service Thomas Schönhoff  
Bucher Weg 18, 16356 Ahrensfelde  
Tel.: 030.9487813  
Fax: 030.948781-50  
E-Mail: [info@pvsberlin.de](mailto:info@pvsberlin.de)

### Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abbruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

### Druck

MB Medienhaus Berlin GmbH

### Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273