

IMPfung GEGEN SCHWEINEGRIPPE: ALLES IM GRIFF? (II)

FEHLEINSCHÄTZUNGEN, HAFTUNGSFREISTELLUNG UND VIEL GELD

In den **USA** sind seit Mitte September vier Impfstoffe gegen Schweinegrippe zugelassen: Vakzinen der Firmen CSL, MedImmune, Novartis Vaccines und Sanofi-Pasteur. Alle vier Impfstoffe werden mit identischem und bei den saisonalen Vakzinen bewährtem Herstellungsverfahren auf Hühnereibasis produziert und enthalten keine Wirkverstärker (1).

In **Europa** und in **Deutschland** ist die Situation hingegen sehr unübersichtlich: Vier Vakzinen haben Musterzulassungen auf der Basis von Vogelvirusantigenen, drei davon werden in Hühnereiern angezüchtet und enthalten unterschiedliche (patentierte) Wirkverstärker. Der vierte, ohne Adjuvans, soll auf Verozellen (Nierenzellen von Grünen Meerkatzen) angezüchtet werden. Zudem steht ein Impfstoff zur Zulassung an, der auf permanenten (unsterblichen) tumorigenen Zelllinien (MDCK-Zellen) vermehrt wird. Zulassungsstudien laufen derzeit. Die Bedenken gegen diese Produktionsmethode haben wir in a-t 2007; **38**: 111-2 am Beispiel des 2007 zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs OPTAFLU formuliert, der im Übrigen bis heute in Deutschland nicht im Handel ist.

Am heutigen Freitag teilt die europäische Behörde EMEA mit, dass sie die Zulassung der beiden adjuvantierten Schweinegrippeimpfstoffe PANDEMRIX (GlaxoSmithKline (GSK), Wirkverstärker AS03) und FOCETRIA (Novartis, Wirkverstärker MF59) empfiehlt (2). Aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsverfahren und der verschiedenen Wirkverstärkersysteme gehen wir davon aus, dass jede einzelne Impfstoffvariante gesondert auf Nutzen und Schaden geprüft werden muss. Angesichts der Produktvielfalt in Europa - man könnte auch sagen, des Produktchaos - erscheinen Äußerungen aus dem Paul-Ehrlich-Institut, wonach Europa bei Pandemie-Impfstoffen die Nase vorn habe - "Die USA haben da noch kein klar definiertes Konzept" (3) - als grobe Fehleinschätzung. Auch wurden die Impfstoffe in den USA zwei Wochen früher zugelassen als in Europa, sodass der behauptete Vorteil der Musterzulassungen, im Falle einer Pandemie Impfstoffe rascher zur Verfügung stellen zu können, ad absurdum geführt worden ist.

Als Fehleinschätzung dürfte sich auch das bisherige Credo erweisen, dass generell zweimal gegen Schweinegrippe geimpft werden muss, eine Vorschrift ohne hinreichenden Beleg (blitz-a-t vom 25. Aug. 2009). Mitte September beeilte sich GSK (Großbritannien), per Pressemitteilung mitzuteilen, dass nach vorläufigen Ergebnissen einer Studie mit 130 gesunden Freiwilligen zwischen 18 und 60 Jahren drei Wochen nach nur einer Impfung mit adjuvantiertem Impfstoff mehr als 98% der Probanden die erforderlichen Antikörpertiter haben (4). Die Mitteilung von GSK irritiert, da die Prüfung mit einer Vakzine erfolgte, die 40% höher dosiert ist als die für die Massenimpfung in Deutschland vorgesehene PANDEMRIX-Vakzine (5,25 µg Antigen statt 3,75 µg). GSK begründet dies auf Anfrage mit dem Fehlen der "finalen standardisierten Testreagenzien" bei Studienbeginn (5). Die Eile, mit der GSK halbfertige Testergebnisse verbreitet, mag darin begründet sein, dass kurz zuvor klinische Ergebnisse mit Produkten der Firmen Novartis und CSL veröffentlicht wurden. Demnach wird bei Erwachsenen zwischen 18 und 50 Jahren durch einen mit MF59-wirkverstärkten Impfstoff (FOCETRIA, 7,5 µg Antigen) innerhalb von drei Wochen eine Serokonversion bei 76% erreicht (6) und nach einer australischen

Studie mit 18- bis 64-Jährigen durch einen Impfstoff ohne Wirkverstärker (15 µg Antigen) nach drei Wochen bei 97% (7). Die heute von der EMEA ausgesprochene Zulassungsempfehlung gilt aber nach wie vor für die zweimalige Impfung. Die Behörde will die laufenden klinischen Studien "in den kommenden Monaten" beobachten und "möglicherweise die Empfehlung aktualisieren" (2). Zur Erinnerung: Die Impfkampagne soll in den nächsten Wochen starten.

Hierzulande wird der Schweinegrippeimpfstoff PANDEMRIX (GSK) verimpft. Dieser enthält den Wirkverstärker AS03, der bislang in keinem handelsüblichen Impfstoff verwendet wurde. Die Großbestellung von 50 Millionen Dosierungen geht auf einen Ende 2007 zwischen GSK, dem Bundesministerium für Gesundheit und den Bundesländern geschlossenen Vertrag zur Bereitstellung eines Pandemie-Impfstoffs zurück. Die Vertragspartner verpflichten sich darin zur Geheimhaltung. Dies verwundert nicht, da der Vertrag, der der Redaktion vorliegt, brisante Details enthält:

2007 wurden die **Kosten** des Pandemie-Impfstoffes pro Dosis mit 7 Euro zuzüglich Mehrwertsteuer angegeben (inzwischen auf 9 Euro pro Dosis erhöht), wobei 1 Euro auf das in Deutschland produzierte Antigen entfällt und 6 Euro dem aus Belgien stammenden Adjuvans zugerechnet werden. Im Klartext bedeutet dies, dass Wirkverstärker-Impfstoffe nicht nur - wie in a-t 2009; **40**: 77-80 beschrieben - die Verträglichkeit der Vakzinen deutlich verschlechtern und möglicherweise auch das Risiko verstärkter beziehungsweise häufigerer überschießender Immunreaktionen wie Guillain-Barré-Syndrom erhöhen, sondern die Impfungen auch drastisch verteuern. Ein Pandemie-Impfstoff ohne Wirkverstärker, aber mit ausreichender Antigenmenge (also 15 µg anstatt 3,75 µg) würde gemäß der Vertragskalkulation höchstens 4 Euro kosten. Die schlecht verträgliche Wirkverstärkervariante verteuert die Impfstoffkosten also um 75% (3 Euro pro Dosis), bei 50 Millionen bestellten Impfdosierungen um 150 Millionen Euro. Eine "Kalkulation", bei der 6 Euro für 27,4 mg Wirkverstärker - eine Emulsion aus Squalen, Polysorbat und Tokopherol - angesetzt werden, bewerten wir als Abzockerei.

Einseitig zugunsten des Herstellers fallen auch andere Vertragsbedingungen aus: **Lieferbedingungen** fehlen, stattdessen wird eine "Bereitstellung" definiert. Nach Chargenfreigabe stellt GSK den Impfstoff im sächsischen Serumwerk in Dresden "zur Abholung durch die Länder bereit". Das muss man sich einmal vorstellen: Die Vakzinen werden auf Paletten mit jeweils 240 Großpackungen zu insgesamt 120.000 Impfdosen geliefert. 33 der Paletten sollen auf einen LKW passen (8). Das Einhalten der Kühlkette bei Transport und Verteilung der Impffläschchen von den Paletten an Gesundheitsämter, Schwerpunktpraxen u.a. dürfte die Landesbehörden vor ungeahnte logistische Probleme stellen.

Und schließlich hat sich GSK vertraglich eine weitgehende **Haftungsfreistellung** zusichern lassen: "Da aufgrund der besonderen Situation im Pandemiefall weder umfangreiche klinische Daten noch Erfahrungen mit dem Pandemie-Impfstoff in seiner konkreten Zusammensetzung vorliegen", wird die Firma für Umstände, die die Nutzen-Schaden-Abwägung der Vakzine negativ ausfallen lassen und die nicht in der Produktinformation der Zulassung (SPC) enthalten sind, von einer Haftung freigestellt.

Mit Wirkverstärker-Impfstoffen gegen Schweinegrippe verlassen Zulassungsbehörden und Hersteller die Strategie, eine optimale Verträglichkeit von

Impfstoffen sicher zu stellen. Stattdessen ziehen sie billiger herzustellende, aber teuer verkaufte und schlecht verträgliche Produkte vor. Wie mögen wohl Impfwillige auf die erforderliche Aufklärung über Nutzen und Schaden der Maßnahme reagieren, wenn sie erfahren, dass sehr häufig auch mit beeinträchtigenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist einschließlich Kopfschmerzen und Arthralgie sowie mit unkalkulierbaren seltenen Folgen? Und schwangere Frauen, wenn sie erfahren, dass Erfahrungen mit den Vakzinen fehlen, weil Studien mit Schwangeren aus ethischen Gründen nicht machbar sein sollen, aber auch schwerwiegende überschießende Reaktionen des Immunsystems nicht auszuschließen sind, mit der Folge beispielsweise von Fehlgeburten? Und dass sich viele dieser Probleme durch Verzicht auf Wirkverstärker hätten vermeiden lassen?

Nach wie vor verläuft die Schweinegrippe in Deutschland milde. Eine Massenimpfung mit den in Europa avisierten Impfstoffen könnte die größere Gefährdung bedeuten. Schon jetzt ist klar, dass das Gesundheitswesen der Verlierer sein wird, da es auf jeden Fall mit mehreren hundert Millionen Euro für den überbewerteten und riskanten Impfstoff aufkommen muss.

1 FDA News Release: FDA Approves Vaccines for 2009 H1N1 Influenza Virus, 15. Sept. 2009

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182399.htm>

2 EMEA: Pressemitteilung vom 25. Sept. 2009

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/60258209en.pdf>

3 PFLEIDERER, M., zit. nach Ärzte Zeitung vom 27. Juli 2009

<http://www.aerztezeitung.de/suchen/default.aspx?query=pfleiderer&sid=559418>

4 GlaxoSmithKline (London): Pressemitteilung vom 14. Sept. 2009

http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10087.htm

5 GlaxoSmithKline: Schreiben vom 16. Sept. 2009

6 CLARK, T.W.: N. Engl. J. Med. 2009; **361**, publ. online 10. Sept. 2009

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0907650v1.pdf>

7 GREENBERG, M.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; **361**, publ. online 10. Sept. 2009

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0907413v1.pdf>

8 KIETZMANN, D.: apotheke adhoc 20. Aug. 2009

<http://www.apotheke-adhoc.de/Nachrichten/Wissenschaft+und+Forschung/7401.html>

Redaktion **arznei-telegramm**