



Hinweis: Dieses Dokument enthält vorläufige Empfehlungen. Anpassungen erfolgen, falls notwendig, bei Vorliegen neuer Erkenntnisse oder bei einer massgeblichen Änderung der epidemiologischen Lage.

Empfehlungen zur Impfung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009

Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen¹

Stand: 24. November 2009 (ausführliche Version)

Das Wichtigste in Kürze

Epidemiologie

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist bei der pandemischen Grippe (H1N1) 2009 mit einer Erkrankungsrate von 15-35 % zu rechnen. Dies dürfte schätzungsweise 300'000-500'000 grippebedingten Arztkonsultationen, 400-2'000 Hospitalisationen, und einer unbekanntem Zahl von Todesfällen zur Folge haben.

In absoluten Zahlen werden schwere Krankheitsverläufe vermutlich seltener sein als dies bei einer starken saisonalen Grippewelle beobachtet wird. Allerdings dürfte - im Gegensatz zur saisonalen Grippe - ein Grossteil der Hospitalisationen und Todesfälle Kinder, Jugendliche und Erwachsene unter 65 Jahren betreffen, dies besonders bei Vorliegen von Risikofaktoren.

Klinik

Klassisch für eine Grippeerkrankung sind ein plötzlicher Krankheitsbeginn mit Schüttelfrost und raschem Fieberanstieg auf über 38° C, begleitet von Atemwegssymptomen wie trockenem Husten, Halsschmerzen oder Schluckbeschwerden. Häufig sind auch Müdigkeit und/oder Kopf-, Gelenk- und Gliederschmerzen, sowie besonders bei Kindern Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Bei einem Grossteil der Erkrankten verläuft die pandemische Grippe (H1N1) 2009 aber mild, und oft nur mit einem Teil der oben beschriebenen typischen Symptome.

Vor allem bei einer Pneumonie durch Grippeviren oder bei einem Versagen eines oder mehrerer lebenswichtiger Organe kann hingegen ein sehr schwerer Verlauf auftreten, welcher eine Intensivbehandlung mit künstlicher Beatmung erfordern kann. Die bisherigen Erfahrungen aus stark von der pandemischen Grippe betroffenen Ländern zeigen, dass schwere Verläufe besonders bei Personen mit vorbestehenden Krankheiten und Schwangeren beobachtet wurden.

Impfstoffe

Zu den Impfstoffen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 liegen erst begrenzt spezifische Daten vor. Studien zur Immunogenität und zur Sicherheit sind im Gange und neue Ergebnisse erscheinen laufend. Die Beurteilung stützte sich daher vor allem auf die Erfahrungen mit verwandten saisonalen und insbesondere präpandemischen Impfstoffen ab. Die in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe enthalten alle ein Adjuvans (Substanz, welche die Immunogenität verstärkt). Dadurch ist es möglich, mit einer geringeren Antigenmenge zu impfen und dem hohen Bedarf an Impfstoff besser gerecht werden zu können. Ein weiterer Vorteil ist, dass durch die Adjuvantien auch ein Schutz gegen verwandte Subtypen erreicht werden kann. Bestandteil des Adjuvans ist Squalen, eine natürliche organische Substanz, die in zahlreichen Pflanzen wie Oliven oder Zerealien vorkommt, und von Tier und Mensch bei der Cholesterinsynthese hergestellt wird. Mit keinem der Impfstoffe wurden Studien bei

¹ C. Aebi, Bern; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gallen; H. Binz, Solothurn; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Basel; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Bern; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genf; S. Stronski Huwiler, Zürich; P. Trefny, Luzern; B. Vaudaux, Lausanne. Sekretariat: Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impffragen.

Schwangeren durchgeführt. Präliminäre Daten aus den ersten Studien mit der Impfung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 weisen daraufhin, dass, im Gegensatz zur präpandemischen H5N1-Impfung, eine einzige Dosis einen ausreichenden Schutz gewähren dürfte.

1. Impfstoff von GlaxoSmithKline: Pandemrix®

Der auf Hühnereiern produzierte Split-Impfstoff Pandemrix® enthält pro Dosis (0,5 ml) 3,75 µg Hämagglutinin A sowie Neuraminidase des Stamms A(H1N1)California/7/2009 als Antigen. Das Adjuvans AS03 besteht aus einer Öl-in-Wasser-Emulsion (Squalen, DL- α -tocopherol und Polysorbat 80 (Tween 80)). Antigen und Adjuvans sind getrennt und müssen vor Gebrauch rekonstituiert werden. Ein rekonstituierte Stechampulle enthält 10 Dosen à 0,5 ml. Daher enthält der Impfstoff als Konservierungsmittel 5 µg Thiomersal pro Dosis. Mit dem präpandemischen AS03-adjuvantierten H5N1-Impfstoff wurden gegen 10'000 Personen mit zwei Dosen geimpft. Insgesamt wurden bisher in klinischen Studien 45'000 Personen mit verschiedenen Impfstoffen, die als Adjuvans AS03 enthalten, geimpft. Pandemrix® ist in Europa ab dem Alter von 6 Monaten und in der Schweiz ab 18 Jahren zugelassen: die Daten zur Anwendung bei Kindern werden gegenwärtig evaluiert.

2. Impfstoffe von Novartis

a) Focetria®

Der auf Hühnereiern produzierte Subunit-Impfstoff Focetria® enthält pro Dosis (0,5 ml) 7,5 µg Hämagglutinin A sowie Neuraminidase des Stamms A(H1N1)California/7/2009 als Antigen. Das Adjuvans MF59 besteht aus einer Öl-in-Wasser-Emulsion (Squalen, Sorbitantrioleat und Polysorbat 80 (Tween 80)). Der Impfstoff liegt als Monodosen-Fertigspritzen vor und enthält kein Thiomersal. Die in der Schweiz zur Verfügung stehenden Impfstoffdosen sind begrenzt (240'000 Dosen).

Focetria® basiert auf dem MF59-adjuvantierten, auf Hühnereiern produzierten saisonalen Impfstoff (Fluad®), welcher in der EU seit 1997 und in der Schweiz seit 2007 für Personen ab 65 Jahren zugelassen ist. Von diesem Impfstoff wurden bisher weltweit rund 46 Mio. Dosen vertrieben.

Focetria® ist in der EU und in der Schweiz ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen und kann auch während der Schwangerschaft angewendet werden.

b) Celtura®

Der auf MDCK-Zellen (Hundenierenzellen, Madin Darby Canine Kidney) produzierte Subunit-Impfstoff Celtura® enthält pro Dosis (0,25 ml) 3,75 µg Hämagglutinin A sowie Neuraminidase des Stamms A(H1N1)California/7/2009 als Antigen. Der Impfstoff liegt als Monodosen-Fertigspritzen vor und enthält kein Thiomersal. Celtura® enthält das gleiche Adjuvans wie Focetria®. Die Beurteilung des Antigens stützt sich auf den ebenfalls auf MDCK-Zellen produzierten, nicht adjuvantierten saisonalen Impfstoff Optaflu® ab, welcher in der EU seit 2007 und in der Schweiz seit 2009 für Personen ≥ 18 Jahren zugelassen ist. Celtura® ist in Deutschland ab dem Alter von 6 Monaten und in der Schweiz ab dem Alter von 3 Jahren zugelassen. Bezüglich der Verabreichung in der Schwangerschaft siehe Abschnitt Impfschema.

Immunogenität

In zahlreichen Studien mit adjuvantierten saisonalen und insbesondere präpandemischen Impfstoffen konnte gezeigt werden, dass durch adjuvantierte Impfstoffe in allen Altersgruppen eine deutlich bessere Immunogenität erreicht werden konnte als mit vergleichbaren nicht adjuvantierten Impfstoffen. Die adjuvantierten Impfstoffe benötigen eine geringere Antigenmenge und erzeugen, im Gegensatz zu den nicht adjuvantierten, auch gegenüber heterologen Influenzaviren eine gute Immunantwort.

Erste Ergebnisse mit Pandemrix® mit 3,75 µg Hämagglutinin zeigten bei 18-60-Jährigen (n=61) 21 Tage nach der 1. Dosis eine Seroprotektionsrate von 100% und eine Serokonversionsrate von 97%. Erste Ergebnisse mit Focetria® zeigten bei 18-60-Jährigen (n=132) 21 Tage nach einer Dosis eine Seroprotektionsrate von 96% und eine Serokonversionsrate von 88% im Hämagglutinationshemmtest. Bei über 60-Jährigen (n=122) betragen die entsprechenden Werte 72% und 43%. Mit dem Mikroneutralisationstest ergaben sich eine Seroprotektionsrate von 100% und eine Serokonversionsrate von 92%.

Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)

Die Sicherheit der adjuvantierten saisonalen und präpandemischen Grippeimpfstoffe wurde in klinischen Studien mit insgesamt über 30'000 Personen geprüft. Die Studien zeigten nach adjuvantierter Impfung eine erhöhte Häufigkeit von entzündlichen lokalen und systemischen Reaktionen im Vergleich mit nicht adjuvantierten Impfungen. Beobachtet wurden vor allem lokale Reaktionen (Schmerzen, etc.), Müdigkeit, Myalgien, Kopfschmerzen, Arthralgien, Schweissausbrüche, Schüttelfrost oder Fieber. UIE Grad 3, welche eine normale Aktivität verhindern, waren insgesamt selten, aber nach

adjuvantierter Impfung deutlich häufiger. Schwerwiegende UIE, allergische Reaktionen oder neurologische Erkrankungen, wie ein Guillain-Barré-Syndrom, waren sehr selten.

Bisher wurden von den Herstellern im Rahmen der pandemischen Grippe über 30 Mio. Dosen adjuvantierter Impfstoffe ausgeliefert. Eine grobe Schätzung ergibt, dass davon bereits über 6 Mio. Dosen verabreicht wurden, inklusive einige Zehntausend Dosen an Kinder und schwangere Frauen.

Die bisher im Rahmen der Postmarketing-Surveillance eingegangenen UIE-Meldungen bestätigen das in den klinischen Studien und mit saisonalen Impfstoffen festgestellte Nebenwirkungsprofil. Bezüglich allergischer Reaktionen wird auf den Abschnitt Vorsichtsmassnahmen verwiesen.

Impfempfehlungen

Ziel der Impfempfehlungen ist die Verhütung der Komplikationen durch die pandemische Grippe (H1N1) 2009 bei Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko, sowie eine Abnahme von Morbidität und Mortalität.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Voraussetzungen nicht gegeben, eine rasche Durchimpfung der ganzen Bevölkerung zu empfehlen. Die EKIF und das BAG evaluieren regelmässig die verfügbaren Daten zur pandemischen Grippe (H1N1) 2009 und zu den Impfstoffen, um die Empfehlungen gegebenenfalls anzupassen.

Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten empfehlen EKIF und BAG die Impfung prioritär für Personen, welche ein erhöhtes Risiko von Komplikationen aufweisen oder das Virus auf Personen mit einem erhöhten Risiko übertragen können, sowie, wenn genügend Impfstoff zur Verfügung steht, als ergänzende Impfung allen Personen, die sich und ihre Umgebung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 und ihre Komplikationen schützen wollen.

A. Priorität hat die Impfung von Personen, welche ein erhöhtes Risiko von Komplikationen aufweisen oder das Virus auf Personen mit einem erhöhten Risiko übertragen können:

1. Beschäftigte im Gesundheitswesen (*mit Patientenkontakt*) und Personen, die beruflich Säuglinge unter 6 Monaten betreuen;
2. Schwangere (vorzugsweise ab dem 2. Trimenon) und Wöchnerinnen (erste 4 Wochen post partum);
3. Personen im Alter von 6 Monaten bis 64 Jahren mit chronischen Herz- und Lungenkrankheiten (speziell kongenitale Herzfehler, Herzinsuffizienz, Asthma, Mukoviszidose), chronischen Stoffwechselkrankheiten mit Auswirkungen auf Lungen, Herz oder Nieren (Diabetes, etc.), Niereninsuffizienz, Erkrankungen des Blutes oder Immunsuppression;
4. Frühgeborene Kinder (geboren vor der 33. Gestationswoche oder mit Geburtsgewicht <1500 g), die während der Grippezeit unter 24 Monate alt sein werden (ab dem Alter von 6 Monaten);
5. Enge Kontaktpersonen (gleicher Haushalt) der Gruppen 2-4 und von Säuglingen unter 6 Monaten;
6. Personen ab dem Alter von 65 Jahren mit chronischen Krankheiten (vgl. Punkt 3). Diese Personen profitieren von einer gewissen Immunität gegen Influenza (H1N1) 2009.

Bei eingeschränkter Verfügbarkeit der Impfstoffe, sollen prioritär Personen der Risikogruppen 1-5 geimpft werden.

B. Empfohlene ergänzende Impfung

Die pandemische Grippe (H1N1) 2009 kann selten auch bei gesunden Personen schwere Komplikationen nach sich ziehen. Sobald genügend Impfstoff vorhanden ist, empfehlen EKIF und BAG deshalb die Impfung allen Personen, die sich und ihre Umgebung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 und ihre Komplikationen schützen wollen. Diese Empfehlung erfolgt im Rahmen einer empfohlenen ergänzenden Impfung. Es soll kein bestimmter Durchimpfungsgrad erreicht werden, aber alle geimpften Personen vermindern das Risiko einer Erkrankung an Influenza (H1N1) 2009 für sich und ihre Umgebung.

Verfügbare Impfstoffe

Pandemrix®: Personen ≥6 Monate. Pandemrix® ist nicht für Schwangere vorgesehen.

Focetria®: Schwangere Frauen, Kinder <3 Jahren und Kinder von 3-17 Jahren mit Immunsuppression (welche bereits eine erste Dosis Focetria® erhalten haben). Aufgrund der Zulassungen sowie der beschränkten Verfügbarkeit von Focetria® (240'000 Dosen) ist dieser Impfstoff nur für diese drei Gruppen bestimmt. Wöchnerinnen können mit allen drei Impfstoffen geimpft werden.

Celtura[®]: Nicht immunsupprimierte Personen ≥ 3 Jahre (inklusive Schwangere (Notwendigkeit eines Registers)).

Wöchnerinnen und stillende Frauen können mit allen drei Impfstoffen geimpft werden.

Impfschema, Impfstoffwahl und Verabreichung

Angesichts der raschen Verbreitung der Epidemie durch das Grippevirus A(H1N1) in der Schweiz sind Impfschemata zu bevorzugen, welche schnell einen wirksamen Schutz bei einem Maximum der geimpften Personen ermöglichen. Die allerneuesten Ergebnisse aus den klinischen Impfstudien mit Pandemrix[®], Focetria[®] und Celtura[®], welche in der Woche 47 den Gesundheitsbehörden präsentiert wurden, sowie die Pharmakovigilanz-Daten, welche in Europa nach der Verabreichung von mehreren zehn Millionen Dosen von Pandemrix[®] (inklusive mehreren Zehntausend Dosen bei Kindern), erhoben wurden, erlauben es jetzt, vereinfachte und an das oben erwähnte Ziel angepasste Impfschemen zu empfehlen.

Basierend auf der Gesamtheit dieser Daten und der jeweiligen Verfügbarkeit der Impfstoffe Pandemrix[®], Celtura[®] und Focetria[®] in der Schweiz, haben die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die folgenden Impfeempfehlungen, welche dem aktuellsten Stand des Wissens entsprechen (20.11.2009) und die von Swissmedic genehmigt wurden, ausgearbeitet (vgl. Tabelle):

- Pandemrix[®] wird bevorzugt empfohlen, ab dem Alter von 6 Monaten, da dieser Impfstoff mit einer einzigen Dosis (1 halbe Dosis im Alter von 6-35 Monaten) in jedem Alter einen sehr guten Schutz bewirkt (ausser bei immunsupprimierten Personen).
Mit dem alternativen Impfstoff Celtura[®] sind bei Personen im Alter von 3-9 Jahren, sowie im Alter ab 60 Jahren 2 Dosen im Abstand von 3 Wochen notwendig. Für Erwachsene im Alter von 40-59 Jahren können die beiden Dosen Celtura[®] gleichzeitig (in unterschiedliche Extremitäten) verabreicht werden.
- Bei Kindern im Alter von 3-9 Jahren, welche bereits eine Dosis Focetria[®] erhalten haben, ist aufgrund der neuesten Daten die Injektion einer 2. Dosis nicht mehr notwendig.
- In der Schwangerschaft wird die Empfehlung, bevorzugt Focetria[®] zu verwenden, beibehalten. Celtura[®] kann ebenfalls gebraucht werden; es besteht aber die Notwendigkeit, die geimpften Frauen in einem nationalen, im Entstehen begriffenen Register zu erfassen (bis dieses bereit ist, muss eine Liste der geimpften Schwangeren geführt werden, damit diese nachträglich im Register erfasst werden können). Da ein solches Register für Pandemrix[®] nicht vorgesehen wurde, wird dieser Impfstoff weiterhin während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
- Bei immunsupprimierten Personen, wird die Empfehlung, bevorzugt 2 Dosen Pandemrix[®] (oder Focetria[®] bei Kindern, welche bereits eine erste Dosis Focetria[®] erhalten haben, und bei schwangeren Frauen) im Abstand von 3 Wochen zu verabreichen, beibehalten. Für die beiden Injektionen ist der gleiche Impfstoff zu verwenden.

Tabelle: Anwendung der Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in Abhängigkeit von Alter und medizinischen Bedingungen (Stand 20.11.2009).

Alter ¹⁾	Pandemrix®	Focetria® ²⁾	Celtura®
	3.75 µg HA/AS03	7.5 µg HA/MF59	3.75 µg HA/ halbe Dosis MF59
	auf Hühnereiern kultiviert	auf Hühnereiern kultiviert	auf Hundenierenzellen MDCK kultiviert
	Multidosen-Stechampullen	Fertigspritzen	Fertigspritzen
6 - 35 Monate	1 x 0,25 ml	2 x 0,5 ml im Abstand von 3 Wo.	∅
3 - 9 Jahre	1 x 0,5 ml	³⁾	2 x 0,25 ml im Abstand von 3 Wo.
10 - 17 Jahre	1 x 0,5 ml	-	1 x 0,25 ml
18 - 39 Jahre	1 x 0,5 ml	-	1 x 0,25 ml
40 - 59 Jahre	1 x 0,5 ml	-	2 x 0,25 ml im Abstand von 0-3 Wo.
≥60 Jahre	1 x 0,5 ml	-	2 x 0,25 ml im Abstand von 3 Wo.
Schwangerschaft	∅	1 x 0,5 ml	in Abhängigkeit vom Alter 1 oder 2 x 0,25 ml (Register notwendig)
Immunsuppression	2 x 0,5 ml im Abstand von 3 Wo.	2 x 0,5 ml im Abstand von 3 Wo.	∅ ⁴⁾

¹⁾ Zur Präzisierung des Alters: 3-9 Jahre bedeutet vom 3. Geburtstag bis zum Tag vor dem 10. Geburtstag.

²⁾ Focetria® ist ab jetzt reserviert für schwangere Frauen, Kinder unter 3 Jahren und immunsupprimierte Personen im Alter von 3-17 Jahren, die als erste Dosis Focetria® erhalten haben.

³⁾ Bei nicht immunsupprimierten Kindern, welche bereits eine Dosis Focetria® erhalten haben, ist die 2. Dosis nach 3 Wochen nicht mehr notwendig.

⁴⁾ Dieser Impfstoff ist nicht kontraindiziert, die Wirksamkeit könnte aber ungenügend sein.

Falls 2 Dosen notwendig sind, sollte der gleiche Impfstoff verwendet werden, da die drei Impfstoffe etwas unterschiedliche Antigene (Produktionsmethode) und Adjuvantien enthalten.

Die Injektionen müssen intramuskulär erfolgen.

Auch bei Personen unter Behandlung mit Antikoagulantien muss die Impfung unbedingt intramuskulär erfolgen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass antikoagulierte Personen i.m. geimpft werden können unter Beachtung der üblichen Vorsichtsmassnahmen (Kompression an der Injektionsstelle). Bei schwerer Störung der Blutgerinnung, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, darf die Impfung nicht vorgenommen werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung anderer Impfungen, insbesondere der saisonalen Grippeimpfung, ist möglich.

Kontraindikationen

- Schwere allergische Reaktionen auf die erste Dosis oder frühere Grippeimpfungen sowie auf Impfstoffbestandteile (vgl. Fachinformationen).
- Schwerere akute Erkrankung (Verschiebung der Impfung).

Vorsichtsmassnahmen:

- Eine Verabreichung der Impfung gegen Influenza (H1N1) 2009 soll im 1. Trimenon einer Schwangerschaft vermieden werden, um ein zufälliges zeitliches Zusammentreffen mit Spontanaborten, die in diesem Zeitraum häufig sind, zu vermeiden.
- Stillende Frauen können geimpft werden.
- Allergische Patienten: bei allen Impfungen ist mit einer allergischen Reaktion, die eventuell schwer verlaufen kann, zu rechnen. Eine angemessene medizinische Behandlung und Überwachung muss gewährleistet sein.

Meldungen aus Schweden bezüglich Pandemrix® zeigen, dass nicht nur Allergien auf Impfstoffbestandteile Anlass zu Reaktionen geben, sondern dass möglicherweise auch andere Allergien zum Auftreten einer allergischen Reaktion beitragen können.

Saisonale Grippeimpfung

Die saisonale Grippeimpfung ist gemäss den üblichen Empfehlungen indiziert. Sie schützt nicht vor Influenza (H1N1) 2009.

Meldung von unerwünschten Impferscheinungen (UIE)

Um die Sicherheit der neuen Impfstoffe gegen Influenza (H1N1) 2009 effizient und laufend zu überwachen, hat Swissmedic ein internet-basiertes System zur Meldung vermuteter unerwünschter Impferscheinungen (UIE) der (H1N1)-Grippeimpfstoffe entwickelt (PaniFlow-System, www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp).

Die Fachleute sind gebeten:

- alle vermuteten UIE, bei denen ein Impfstoff gegen Influenza (H1N1) 2009 in Betracht kommt, online über das PaniFlow-System einzugeben;
- vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu allen anderen Arzneimitteln, insbesondere zu den saisonalen Grippeimpfstoffen, zu antiviralen Arzneimitteln und zu allen übrigen Medikamenten wie bisher mit dem „gelben UAW-Formular“ an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu richten.

Durchführung der Impfungen und Kostenübernahme

Für die Organisation der Impfungen sind die Kantone zuständig. Sie legen fest, wie die Impfungen durchgeführt werden: in Arztpraxen, in Spitälern, in Impfzentren oder in einer Kombination aus diesen Möglichkeiten. Spezifische Informationen dazu sind auf folgender Internetseite verfügbar: www.pandemia.ch

Die Kosten der Impfungen gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 werden von Bund, Kantonen und Krankenversicherern gemeinsam übernommen. Für die Geimpften ist die Impfung kostenlos. Es wird weder Franchise (Kostenbeteiligung) noch Selbstbehalt erhoben.

Ergänzende Information finden sich in der ausführlichen Version