



**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 Impffragen<sup>1</sup>

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 zahlrei-

<sup>1</sup> 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 Impfungen.

chen Pflanzen wie Oliven oder Zerealien vorkommt, und von Tier und Mensch bei der Cholesterinsynthese hergestellt wird. Mit keinem der Impfstoffe wurden Studien bei 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- $\alpha$ -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 und in der Schweiz ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen.

### **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, Sorbitantriöleat 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  $\geq 18$  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 Hunderttausend 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 Stoffwechselerkrankungen 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.

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 Hunderttausende 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 <sup>1)</sup> | <b>Pandemrix®</b>                                | <b>Focetria® <sup>2)</sup></b>     | <b>Celtura®</b>   |
|---------------------|--|------------------------------------|---|
|                     | 3.75 µg HA/AS03                                  | 7.5 µg HA/MF59                     | 3.75 µg HA/<br>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<br>im Abstand von 3 Wo. | Ø   |
| 3 - 9 Jahre         | 1 x 0,5 ml                                       | <sup>3)</sup>                      | 2 x 0,25 ml<br>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<br>im Abstand von 0-3 Wo.                                   |
| ≥60 Jahre           | 1 x 0,5 ml                                       | -                                  | 2 x 0,25 ml<br>im Abstand von 3 Wo.                                     |
| Schwangerschaft     | Ø  | 1 x 0,5 ml                         | in Abhängigkeit vom Alter<br>1 oder 2 x 0,25 ml<br>(Register notwendig) |
| Immunsuppression    | 2 x 0,5 ml <sup>5)</sup><br>im Abstand von 3 Wo. | 2 x 0,5 ml<br>im Abstand von 3 Wo. | Ø <sup>4)</sup>   |

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

<sup>2)</sup> 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.

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

<sup>4)</sup> Dieser Impfstoff ist nicht kontraindiziert, die Wirksamkeit könnte aber ungenügend sein.

<sup>5)</sup> 2x 0,25 ml bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

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.

Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung der MF59/AS03-adjuvantierten Impfstoffe; unter Berücksichtigung der Risiken einer erhöhten Reaktogenität und einer verminderten Immunogenität kann diese Verabreichungsart nicht empfohlen werden. Die verfügbaren Daten zeigen, dass antikoagulierte Personen intramuskulär geimpft werden können unter Beachtung der üblichen Vorsichtsmassnahmen (Kompression an der Injektionsstelle). Bei schwerer Störung der Blutgerinnung, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, muss der mögliche Nutzen der Impfung gegenüber den Risiken einer subkutanen Injektion sorgfältig abgewägt 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<sup>®</sup> 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](http://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 Impfbüros oder in einer Kombination aus diesen Möglichkeiten. Spezifische Informationen dazu sind auf folgender Internetseite verfügbar: [www.pandemia.ch](http://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.

## Einleitung

Ab Februar 2009 kam es in Mexiko und danach in den USA zu Ausbrüchen von respiratorischen Erkrankungen. Als Ursache konnte ein neues Influenza-A(H1N1)09-Virus nachgewiesen werden. Dieses Virus verbreitete sich in der Folge weltweit und führte zu einer raschen Verbreitung in verschiedenen Regionen. Am 11. Juni 2009 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die höchste Pandemiestufe 6 erklärt. Es ist davon auszugehen, dass sich das Virus weiter verbreiten wird und dass es im Herbst/Winter auf der Nordhemisphäre zu einer stärkeren Grippewelle als gewöhnlich kommen dürfte, wie dies bereits auf der Südhemisphäre zwischen Juni und August im dortigen Winter beobachtet werden konnte. Im jetzigen Zeitpunkt entspricht die Symptomatik der einer normalen saisonalen Grippe mit dem grossen Unterschied, dass jüngere Altersgruppen häufiger und Personen ab dem Alter von 65 Jahren seltener betroffen sind. Komplikationen werden vor allem bei Personen mit chronischen Grunderkrankungen, bei Schwangeren und bei kleinen Kindern, vor allem Säuglingen, beobachtet. Wie sich die Grippe A(H1N1)09 in Zukunft entwickeln wird (Zunahme des Schweregrades?), lässt sich kaum voraussagen. Bei den nachfolgenden Ausführungen zu Epidemiologie und Klinik handelt es sich um bestmögliche Schätzungen aufgrund des aktuellen Wissens. Pandemische Grippeviren sind unberechenbar und können im Laufe der Zeit evolvieren oder sich durch Rekombination mit anderen Grippeviren verändern. Aktuell liegen dafür allerdings keine Anzeichen vor. Die Entwicklung von Resistenzen gegen Neuraminidasehemmern oder eine Zunahme der Pathogenität liegen aber im Bereich des Möglichen. Das aktuelle Wissen dazu ist begrenzt und erfordert eine fortlaufende Evaluation der Situation.

Die Impfung ist die effektivste Methode um eine Grippe und deren Komplikationen zu verhindern. Der traditionelle Impfstoff gegen die saisonale Grippe schützt nicht gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009. Vom Virus A(H1N1)09 ausgehend, wurden spezifische Impfstoffe nach den gleichen Verfahren, wie sie bei den saisonalen Impfstoffen angewendet werden, entwickelt. Die für die Schweiz gewählten Impfstoffe enthalten ein Adjuvans, welches die Immunantwort verstärkt. Dadurch kann die notwendige Antigenmenge auf die Hälfte bis einen Viertel reduziert werden und wesentlich mehr Impfstoff zur Verfügung gestellt werden. Zudem kann durch die adjuvantierten Impfstoffe auch ein Schutz gegen verwandte Subtypen erreicht werden.

## Epidemiologie der pandemischen Influenza (H1N1) 2009

Das neue Influenzavirus begann sich bereits im Februar 2009 in Mexiko auszubreiten, und im April wurde es erstmals bei 2 Patienten in den USA (Kalifornien) nachgewiesen. Für das Immunsystem der meisten Personen ist der pandemische Influenzastamm A(H1N1)09 neu. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass Personen die vor 1957 geboren wurden bereits mit ähnlichen Viren in Kontakt kamen und deshalb zumindest teilweise vor einer Erkrankung geschützt sind. In der Folge breitete sich das neue Grippevirus rasch weltweit aus. Ab Juni 2009 waren auf der Südhemisphäre im dortigen Winter vergleichsweise starke bis sehr starke Grippewellen zu verzeichnen. Dagegen war auf der Nordhemisphäre zwar eine für den Sommer unübliche Zunahme der Grippefälle feststellbar, aber dies hat erst Anfang November zu einer eigentlichen Grippewelle geführt. Mit den sinkenden Temperaturen wird verbreitet sich das Virus weiter verbreiten. Vermutlich wird dieses neue Virus nach einem oder mehreren Wintern, und nachdem ein Grossteil der Bevölkerung mit ihm in Kontakt gekommen ist, zu einer gewöhnlichen „saisonalen Grippe“ werden.

Bei einer saisonalen Grippe im Winter erkranken je nach Saison schätzungsweise 5-15% der Bevölkerung, wobei es in der Schweiz jährlich zu 100'000-300'000 grippebedingten Arztkonsultationen, 1'000-5'000 Hospitalisationen und 120-1'200 Todesfällen (Exzessmortalität) kommt. Dabei betreffen die Hospitalisationen und insbesondere die Todesfälle meist Personen über 65 Jahren.

Wenn die pandemische Grippe A(H1N1)09 in der Schweiz ähnlich wie im Winter auf der Südhemisphäre verlaufen wird, dann muss man mit einer Erkrankungsrate von 15-35 %, schätzungsweise 300'000-500'000 grippebedingten Arztkonsultationen, 400-2'000 Hospitalisationen, und einer unbekanntem Zahl von Todesfällen rechnen. Die Übersterblichkeit (Exzessmortalität) lässt sich nicht schätzen und ist für die Südhemisphäre nicht bekannt.

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. Ausserdem treten bei einer Infektion manchmal auch überhaupt keine Symptome auf.

Zu den leichteren Komplikationen bei Grippeinfektionen gehören Mittelohrentzündungen oder Fieberkrämpfe, insbesondere bei Kleinkindern. Auch weitere neurologische Komplikationen, wie eine Beteiligung der Hirnnerven wurden beschrieben. Bei einer Grippeerkrankung während der Schwangerschaft kam es teilweise zu Frühgeburten und weiteren Komplikationen. Ferner kann es zu einer Exacerbation einer vorbestehenden Krankheit, wie zum Beispiel Atembeschwerden bei Asthma kommen. Vor allem bei einer Pneumonie durch Grippeviren oder bei einem Versagen eines oder mehrerer lebenswichtiger Organe kann ein sehr schwerer Verlauf auftreten, welcher eine Intensivbehandlung mit künstlicher Beatmung erfordern kann. 15-20% der hospitalisierten Patienten benötigen eine Behandlung auf der Intensivstation mit einer durchschnittlichen Dauer von 14 Tagen.

Selten wird im Verlauf einer Grippe ein Guillain-Barré-Syndroms (GBS) beobachtet. In einer kürzlich publizierten Studie aus England wurde für das Auftreten eines GBS in den 90 Tagen nach einer influenzaartigen Erkrankung in den Jahren 1990-2005 ein relatives Risiko von 7,4 (4,4-12,4) ermittelt [1]. Innerhalb von 30 Tagen nach Erkrankung betrug das relative Risiko gar 16,6 (9,4-29,5). Dagegen betrug das relative Risiko in den 90 Tagen nach saisonaler Grippeimpfung 0,76 (0,41-1,04). Die jährliche Inzidenz des GBS wurde auf 1,5 (1,3-1,8) / 100'000 geschätzt.

Die bisherigen Erfahrungen aus stark von der pandemischen Grippe betroffenen Ländern zeigen, dass schwere Verläufe besonders bei Personen mit vorbestehenden Krankheiten beobachtet wurden, je nach Land macht dieser Anteil 50 bis 90% aller schwerer Verläufe aus. Zu den Personen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko gehören Patienten mit chronischen Krankheiten oder einer Immunsuppression, sowie Schwangere, Säuglinge, sowie auch Personen über 65 Jahren, die allerdings im Verhältnis zu den jungen Altersgruppen seltener erkranken. Eine grobe Schätzung ergibt, dass das Risiko einer Hospitalisation für Grippekranken mit einer chronischen Grunderkrankung um einen Faktor über 10 erhöht ist im Vergleich mit ansonsten gesunden Grippekranken.

Für schwangere Frauen (insbesondere in der 2. Schwangerschafts-Hälfte) zeigen die Erfahrungen aus mehreren betroffenen Ländern (USA, Kanada, Australien), dass das Risiko aufgrund einer Grippeerkrankung mit A(H1N1)09 hospitalisiert zu werden relativ gesehen etwa 4-5 mal höher ist als für nicht-schwangere Frauen [2]. Ein erhöhtes Risiko von Komplikationen besteht auch in den ersten 4 Wochen post partum.

## Impfung

### 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 Zulassung der Impfstoffe basierte in erster Linie auf den Mock-up-Zulassungen der im gleichen Verfahren produzierten präpandemischen H5N1-Impfstoffe gegen die Vogelgrippe.

Die Resultate von vergleichbaren Impfstoffen, die gegen saisonale und präpandemische Grippeviren gerichtet sind, lassen voraussagen, dass die Mehrheit der geimpften Personen genügend Antikörper produzieren werden, so dass sie geschützt sein werden. Obwohl die Impfstoffe gegen Influenza (H1N1) 2009 ein neues Antigen enthalten, sind bisher keine spezifischen Nebenwirkungen bekannt und auch nicht zu erwarten. Studien, die mit vergleichbaren Impfstoffen gemacht wurden, welche die gleichen Adjuvantien enthalten, haben gezeigt, dass die Impfstoffe sowohl bei Kindern (ab 6 Monaten) und Erwachsenen sicher sind. Die jahrelange Erfahrung mit Grippeimpfstoffen zeigt, dass die jährliche Änderung der Antigenbestandteile sich nicht wesentlich auf die Sicherheit der verschiedenen Impfstoffe auswirkt [3]. Eine Ausnahme war das Auftreten von Fällen von Guillain-Barré-Syndrom (GBS) im Zusammenhang mit der breiten Impfkation gegen die Schweinegrippe in den USA 1976 (AR: 1 Fall pro 100'000 Geimpfte) [1]. Von den diversen in der Folge durchgeführten Studien konnte dieser Zusammenhang mit der Impfung allerdings meistens nicht mehr bestätigt werden [1].

Da es sich um Totimpfstoffe handelt, die keine lebenden Viren enthalten, können sie selbst bei sehr gebrechlichen Personen keine Grippe oder deren Komplikationen auslösen. Zurzeit kann das Risiko von ganz seltenen Nebenwirkungen allerdings nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der verfügbaren Da-

ten beurteilen EKIF und BAG das Risiko einer schweren Nebenwirkung durch die Impfung als viel kleiner als das Risiko einer Komplikation bei einer Erkrankung durch Influenza (H1N1) 2009.

Für die in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe stützte sich die Beurteilung auf die Erfahrungen mit verwandten Impfstoffen ab, insbesondere auch auf Impfstoffe, die in Zusammenhang mit der potentiellen Bedrohung durch das Vogelgrippevirus A(H5N1) entwickelt wurden. Die in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe enthalten Adjuvantien, welche die Immunantwort verstärken. 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 Virustypen erreicht werden kann.

Die Impfstoffe enthalten als Bestandteil des Adjuvans Squalen, eine natürliche organische Substanz, die in zahlreichen Pflanzen wie Oliven oder Zerealien vorkommt, und von Tier und Mensch bei der Cholesterinsynthese hergestellt wird. Ihre schlechte Reputation in gewissen Kreisen geht auf eine kleine Studie zurück, welche einen Zusammenhang zwischen den Symptomen bei amerikanischen Kriegsveteranen (Golfkrieg-Syndrom) und der Verabreichung der squalenhaltigen Anthrax-Impfung suggerierte. Diese Hypothese wurde widerlegt: Antikörper gegen Squalen können nach Impfungen zunehmen, dies korreliert aber nicht mit der An- oder Abwesenheit von Symptomen [4,5]. Impfstoffe in Multidosen-Konfektionierung enthalten als Konservierungsmittel Thiomersal.

Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass die meisten Personen gegenüber Influenza (H1N1) 2009 suszeptibel sind und daher eine Impfung mit 2 Dosen notwendig sein würde. Präliminäre Daten aus den ersten Studien mit der Impfung gegen Influenza (H1N1) 2009 weisen daraufhin, dass eine einzige Dosis je nach Impfstoff und Alter einen ausreichenden Schutz gewähren dürfte [6,7].

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 Hunderttausende Dosen an Kinder.

Die bisher im Rahmen der Postmarketing-Surveillance eingegangenen UIE-Meldungen bestätigen das in den klinischen Studien und mit saisonalen Impfstoffen festgestellte Nebenwirkungsprofil [35-37]. Bezüglich allergischer Reaktionen wird auf den Abschnitt Vorsichtsmassnahmen verwiesen.

### 1. Impfstoff von GlaxoSmithKline: Pandemrix®

Der von GlaxoSmithKline 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- $\alpha$ -tocopherol und Polysorbat 80 (Tween 80)). Antigen und Adjuvans sind getrennt und müssen vor Gebrauch rekonstituiert werden. Eine 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 bisher 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 und in der Schweiz ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen [8]. Für diese Impfstoffe liegen keine Studien bei Schwangeren vor.

### Immunogenität

In einer Studie zur Klärung der notwendigen Antigendosierung des H5N1/AS03-Impfstoffes bei 18-60-jährigen Probanden, betrug die Seroprotektionsrate (Anti-HA  $\geq 1:40$ ) bei den Probanden, die 3,75 µg H5N1 und Adjuvans an den Tagen 0 und 21 erhalten hatten (n=50), 21 Tage nach der ersten Dosis 26% und 21 Tage nach der zweiten Dosis 84%, die Serokonversionsrate 24% respektive 82% (Hämagglutinationshemmtest) [9]. Im Vergleich dazu betrug die Serokonversionsrate des nicht adjuvantierten Impfstoffs mit gleicher Antigendosierung 0% und 4% nach einer respektive 2 Dosen. Die Serokonversionsrate für neutralisierende Antikörper betrug für den adjuvantierten Impfstoff 66% nach einer und 86% nach zwei Dosen. Im Gegensatz zur nicht adjuvantierten Impfung zeigte die Immunantwort bei der adjuvantierten Impfung keine Abhängigkeit von der Antigendosierung. Eine Untersuchung mit einer grösseren Probandenzahl (n=455) mit einer Antigenmenge von 7,5 µg H5N1 ergab vergleichbare Werte [10]. In einer weiteren Studie konnte nach der zweiten Dosis des adjuvantierten Impfstoffs in 75-85% der Geimpften ein vierfacher Anstieg der neutralisierenden Antikörper gegen heterologe/gedriftete Influenzaviren festgestellt werden, während mit dem nicht adjuvantierten Impfstoff keine Immunantwort erzielt werden konnte [9,11]. In einer Studie wurden 925 Erwachsenen im Alter von 18-60 Jahren mit einem H5N1/AS03-Impfstoff mit 3,75 µg Antigen geimpft [8]. Seroprotektions- und Serokonversionsrate betrug 21 Tage nach der 1. Dosis 45% und 43% und 21 Tage nach der zweiten Dosis je 94%.

In einer Studie mit 138 Kindern, die mit der halben Dosis H5N1-Antigen und Adjuvans geimpft wurden, betrug die Serokonversionsrate nach der zweiten Dosis 97% (3-5-Jährige) respektive 100% (6-9-Jährige)

gegen den homologen Virusstamm und 71% respektive 74% gegenüber einem heterologen/gedrifteten Stamm [12].

Erste Ergebnisse mit Pandemrix® mit 3,75 µg Hämagglutinin vom pandemischen Stamm A/California/7/2009(H1N1)v zeigten bei 18-60-Jährigen (n=61) 21 Tage nach der 1. Dosis eine Seroprotektionsrate von 100% und eine Serokonversionsrate von 97% [8].

### **Unerwünschte Impferscheinungen**

Die Sicherheit des adjuvantierten H5N1-Impfstoffs (15 µg Antigen) wurde unter anderem in einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 3802 Probanden (H5N1-Impfung) im Vergleich mit 1269 Kontrollen, welche einen saisonalen Impfstoff (Fluarix®) erhielten, überprüft [10]. Die Häufigkeit unerwünschter Impferscheinungen ist in Tabelle 1 für die 18-60-Jährigen zusammengestellt. Nach der ersten Dosis meldeten signifikant mehr Probanden der H5N1/AS03-Gruppe unerwünschte Impferscheinungen (UIE) im Vergleich zur Kontrollgruppe: 18-60-Jährige: 94% versus 79%, >60-Jährige: 76% versus 57%. Nur 9 der 5071 Probanden (0,2%) lehnten die zweite Impfung wegen UIE ab. Am häufigsten wurden lokale UIE, vor allem Schmerzen beobachtet. Allgemeinsymptome betrafen in abnehmender Häufigkeit Müdigkeit, Myalgien, Kopfschmerzen, Arthralgien, Schweissausbrüche, Schüttelfrost und Fieber. UIE Grad 3, welche eine normale Aktivität verhindern, waren insgesamt selten, aber deutlich häufiger in der H5N1/AS03-Gruppe (0,2-5,1%) als in der Kontrollgruppe (0,1-0,5%).

Nach der zweiten Dosis war die Häufigkeit von UIE in der H5N1/AS03-Gruppe etwas geringer: 18-60-J.: 84%, >60-J.: 69%. In der Kontrollgruppe, die als zweite Dosis ein Placebo erhielten, meldeten 40% respektive 34% eine UIE. Bis 51 Tage nach der ersten Impfung meldeten 11 Probanden der H5N1/AS03-Gruppe (0,3%) und sechs in der Kontrollgruppe (0,5%) eine schwerwiegende UIE. Alle schwerwiegenden UIE wurden von den Untersuchern als nicht impfbedingt beurteilt und verschwanden innerhalb der Studiendauer. Nach 6 Monaten Follow-up wurden keine auf die Impfung zurückzuführenden schwerwiegenden UIE beobachtet.

In einer Studie mit 138 Kindern, die mit 1,9 µg H5N1-Antigen und reduzierter Adjuvansdosierung geimpft wurden, wiesen in der Gruppe der 3-5-Jährigen 59% (Kontrollgruppe: 39%) und bei den 6-9-Jährigen 86% (67%) lokale Schmerzen auf [12]. Fieber >38,0 °C wurde in der H5N1/AS03-Gruppe bei den 3-5-Jährigen bei 14% und bei den 6-9-Jährigen bei 6% beobachtet. Vier 3-5-jährige Kinder in der H5N1/AS03-Gruppe (8%) hatten eine UIE Grad 3 (2x Fieber >39,0 °C, 2x Appetitverlust, 1x Schläfrigkeit) gegenüber keinem in der Kontrollgruppe. Vier 6-9-jährige Kinder in der H5N1/AS03-Gruppe (8%) hatten eine UIE Grad 3 (2x Kopfschmerzen, 1x gastrointestinale Symptome, 1x Myalgien) gegenüber einem (6%) in der Kontrollgruppe (Fieber >39,0).

Tabelle 1: Unerwünschte Impferscheinungen (%) nach der ersten Dosis des H5N1/AS03-Impfstoffs (n=3341) bei 18-60-Jährigen im Vergleich zu einem saisonalen Impfstoff (Fluarix<sup>®</sup>, n=1123) [10].

| Symptome                 | H5N1/AS03 % | Fluarix <sup>®</sup><br>% |
|--------------------------|-------------|---------------------------|
| Schmerzen lokal          | 88          | 65                        |
| Grad 3                   | 5,1         | 0,5                       |
| Müdigkeit                | 41          | 25                        |
| Grad 3                   | 2,7         | 0,4                       |
| Myalgien                 | 40          | 21                        |
| Grad 3                   | 2,3         | 0,4                       |
| Kopfschmerzen            | 35          | 25                        |
| Grad 3                   | 1,8         | 0,5                       |
| Arthralgien              | 19          | 9                         |
| Grad 3                   | 1,4         | 0,3                       |
| Schweissausbrüche        | 14          | 9                         |
| Grad 3                   | 5,0         | 0,1                       |
| Frösteln / Schüttelfrost | 14          | 6                         |
| Grad 3                   | 5,0         | 0,1                       |
| Fieber $\geq 37,5$ °C    | 8           | 2                         |
| $> 39,0$ °C              | 0,2         | 0                         |

Grad 3: verhindert normale Aktivität

## 2. Impfstoffe von Novartis

### a) Focetria<sup>®</sup>

Der von Novartis auf Hühnereiern produzierte Subunit-Impfstoff (Focetria<sup>®</sup>) 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, Sorbitantriöleat 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<sup>®</sup> basiert auf dem MF59-adjuvantierten, auf Hühnereiern produzierten saisonalen Impfstoff (Fluad<sup>®</sup>) [13-16], 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<sup>®</sup> ist in der EU und in der Schweiz ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen [17]. Mit keinen der genannten Impfstoffe wurden Studien bei Schwangeren durchgeführt. Aufgrund der EMEA- und Swissmedic-Zulassung kann Focetria<sup>®</sup> gemäss den offiziellen Impfpfehlungen während der Schwangerschaft angewendet werden. Der Arzt muss dabei die möglichen Vor- und Nachteile einer Impfung während der Schwangerschaft und Stillzeit abwägen. Daten von schwangeren Frauen, die mit anderen inaktivierten und nicht adjuvantierten saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, geben keine Hinweise auf Fehlbildungen oder toxische Auswirkungen auf Föten oder Neugeborene [17]. Auch in den präklinischen Studien mit den adjuvantierten Impfstoffen ergaben sich keine Hinweise auf toxische Auswirkungen auf den Föten oder den Verlauf der Schwangerschaft.

### Immunogenität

Der MF59-adjuvantierten H5N1-Impfstoff mit 7,5 µg Hämagglutinin wurde in einer Studie mit 313 18-60-Jährigen und 173 >60-Jährigen geprüft. Drei Wochen nach der 2. Impfung betrug die Seroprotektionsrate (SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, single radial haemolysis) 85% respektive 80% und die Serokonversionsrate 85% respektive 70% in den beiden Altersgruppen (Tabelle 2) [17,18]. Drei Wochen nach einer Boosterdosis nach 6 Monaten betrug die Seroprotektionsrate 89% und 84%, die Serokonversionsrate 83% und 63%. Bei 471 6 Monate bis 17 Jahre alten Kindern betrug die Seroprotektionsrate 3 Wochen nach der 2. Dosis 100% und die Serokonversionsrate  $\geq 98\%$  in allen Altersstufen (Tabelle 2) [17].

In einer zusätzlichen Studie konnte gezeigt werden, dass mit dem H5N1/MF59-Impfstoff bei Probanden, die vor 6 Jahren mit einem H5N3/MF59-Impfstoff geimpft worden waren, eine signifikant stärkere und schnellere Immunreaktion ausgelöst werden konnte, als bei Probanden, die früher einen nicht adjuvantierten H5N3/MF59-Impfstoff erhalten hatten [19].

Wie bei Erwachsenen [15,20,21] konnten auch bei 6-35-Monate alten Kindern mit Flud<sup>®</sup> signifikant höhere Antikörpertiter gegen homologe, wie auch heterologe Influenzastämme erreicht werden im Vergleich mit einem nicht adjuvantierten Impfstoff [22].

Erste Ergebnisse mit Focetria<sup>®</sup> 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% [17].

Tabelle 2: Immunogenität des präpandemischen mit MF59 adjuvantierten H5N1-Impfstoffs (7,5 µg Hämagglutinin) nach Altersgruppen [17,18].

|                               | Alter    |        |         |          |        |
|-------------------------------|----------|--------|---------|----------|--------|
|                               | 6-35 Mt. | 3-8 J. | 9-17 J. | 18-60 J. | >60 J. |
| <b>21. Tage nach 1. Dosis</b> |          |        |         |          |        |
| - Seroprotektionsrate *       | 47%      | 54%    | 59%     | 40%      | 52%    |
| - Serokonversionsrate **      | 44%      | 56%    | 57%     | 38%      | 44%    |
| - Serokonversionsfaktor ***   | 2,7      | 3,3    | 3,9     | 2,4      | 2,9    |
| <b>21. Tage nach 2. Dosis</b> |          |        |         |          |        |
| - Seroprotektionsrate *       | 100%     | 100%   | 100%    | 85%      | 80%    |
| - Serokonversionsrate **      | 98%      | 100%   | 99%     | 85%      | 70%    |
| - Serokonversionsfaktor ***   | 16       | 15     | 14      | 7,7      | 5,0    |

\* SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> (single radial haemolysis).

\*\* Serokonversion oder signifikanter Titeranstieg ( $\geq 50\%$ ).

\*\*\* Verhältnis der geometrischen Mittelwerte nach/vor Impfung

### Unerwünschte Impferscheinungen

Eine zusammenfassende Analyse von 64 klinischen Studien mit insgesamt 20'000 Personen, die einen MF59-adjuvantierten saisonalen oder präpandemischen Impfstoff und 7'500 Personen, die einen nicht adjuvantierten Impfstoff erhalten hatten, zeigte ein erhöhtes Risiko von entzündlichen lokalen und systemischen Reaktionen nach adjuvantierter Impfung (58,5% gegenüber 46,9%, RR: 1,34 (95%-KI: 1,28-1,40)) [23]. Potentielle Autoimmunerkrankungen (0,071% gegenüber 0,067%), andere Erkrankungen (inkl. Hospitalisationen und Todesfälle) war dagegen in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Daten zur Sicherheit von Flud<sup>®</sup> liegen aus über 30 Phase-1-4-Studien mit 11'000 Probanden im Vergleich zu 6'200 Kontrollen, die einen nicht adjuvantierten Impfstoff erhalten hatten, vor [24,25]. Nur bei drei schwerwiegenden UIE wurde von den Untersuchern ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung angenommen (Erythema multiforme, Herpes zoster, Pankreatitis mit Cholangitis). In einer einfachblinden, randomisierten Phase-4-Studie mit 9'194 Probanden (Flud<sup>®</sup>) und 4'550 Kontrollen (Influvac<sup>®</sup>) wurden in der Flud-Gruppe 750 (8,2%) und in der Kontrollgruppe 386 (8,5%) schwerwiegende UIE beobachtet [24]. Nur bei einer schwerwiegenden UIE wurde ein kausaler Zusammenhang mit Flud<sup>®</sup> als möglich erachtet, was einer Häufigkeit von  $< 0,05\%$  entspricht.

Die UIE nach Flud<sup>®</sup> bei 18-64-Jährigen im Vergleich zum nicht adjuvantierten Impfstoff sind in Tabelle 3 dargestellt. Nach Flud<sup>®</sup> waren vor allem Schmerzen an der Injektionsstelle signifikant häufiger, zudem Myalgien und Frösteln/Schüttelfrost [26]. Bei den  $\geq 65$ -Jährigen wurden UIE etwas seltener beobachtet [24]. Die Postmarketing-Surveillance (27 Mio. Geimpfte von 1997-2007) bestätigte die Sicherheit von Flud<sup>®</sup> [24].

In einer Studie mit 269 Kindern im Alter von 6-35 Monaten wiesen mit Flud<sup>®</sup> geimpfte Kinder etwas häufiger lokale und systemische UIE als die Kontrollen auf [22]. Ein signifikanter Unterschied bestand nur für Schwellungen an der Injektionsstelle (8% versus 2%). Weitere lokale UIE waren lokale Empfindlichkeit (33/26%), Rötung (25/22%), Induration (8/9%); weitere systemische UIE waren Reizbarkeit (32/26%), Änderung der Essgewohnheiten (18/17%), Schläfrigkeit (18/14%), ungewohntes Schreien (12/8%) und Fieber  $\geq 38$  °C (7/4%).

Die Häufigkeit lokaler und systemischer UIE nach Impfung von Kindern mit einem MF59-adjuvantierten H5N1-Impfstoff sind in Tabelle 4 dargestellt [17]. Die Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen nahm mit dem

Alter zu. Fieber wurde v.a. bei Kleinkindern beobachtet. Hohes Fieber ( $\geq 40,0$  °C) wurde in keiner der drei Altersgruppen festgestellt.

Tabelle 3: Unerwünschte Impferscheinungen (%) nach einer Dosis des adjuvantierten saisonalen Impfstoffs Flud<sup>®</sup> (n=150) bei 18-64-Jährigen im Vergleich zum nicht adjuvantierten saisonalen Impfstoff Fluzone<sup>®</sup>, (n=151) [26], sowie nach adjuvantierter H5N1/MF59-Impfung (7,5 µg Antigen) von 18-60-Jährigen (n=157) [18].

| Symptome                 | Flud <sup>®</sup> | Fluzone <sup>®</sup> | H5N1/MF59 |
|--------------------------|-------------------|----------------------|-----------|
|                          | %                 | %                    | %         |
| Schmerzen lokal          | 90                | 64                   | 49        |
| schwerwiegende [24]      | 3                 | 1                    | 2         |
| Kopfschmerzen            | 23                | 21                   | 15        |
| Myalgien                 | 15                | 6                    | 28        |
| Unwohlsein               | 4                 | 1                    | 10        |
| Frösteln / Schüttelfrost | 5                 | 1                    |           |
| Arthralgien              | 3                 | 0                    |           |
| Übelkeit                 | 3                 | 3                    |           |
| Fieber $\geq 38,0$ °C    | 1                 | 0                    | 1         |

Tabelle 4: Unerwünschte Impferscheinungen (%) nach Impfung von 334 Kindern mit einem MF59-adjuvantierten H5N1-Impfstoff (7,5 µg Hämagglutinin) [17].

| Angaben in %                                    | Alter             |                |                  |
|---|-------------------|----------------|------------------|
|   | 6-35 Mt.<br>n=145 | 3-9 J.<br>n=96 | 10-17 J.<br>n=93 |
| <b>1. Dosis</b>                                 |                   |                |                  |
| - Lokal   | 47                | 66             | 81               |
| - Systemisch                                    | 59                | 32             | 69               |
| - Fieber $\geq 38,0$ / $\geq 39$ / $\geq 40$ °C | 7 / 1 / 0         | 4 / 1 / 0      | 0 / 0 / 0        |
| - Sonstige                                      | 54                | 36             | 30               |
| <b>2. Dosis</b>                                 |                   |                |                  |
| - Lokal   | 46                | 58             | 70               |
| - Systemisch                                    | 51                | 33             | 52               |
| - Fieber $\geq 38,0$ / $\geq 39$ / $\geq 40$ °C | 12 / 3 / 0        | 2 / 0 / 0      | 1 / 0 / 0        |
| - Sonstige                                      | 49                | 31             | 27               |

#### b) Celtura<sup>®</sup>

Der von Novartis auf MDCK-Zellen (Hundenierenzellen, Madin Darby Canine Kidney) produzierte Subunit-Impfstoff (Celtura<sup>®</sup>) enthält pro Dosis (0,25 ml) 3,75 µg Hämagglutinin A sowie Neuraminidase des Stamms A(H1N1)California/7/2009 als Antigen. Das Adjuvans (MF59) ist das gleiche wie in Focetria<sup>®</sup>; die Dosierung beträgt aber nur die Hälfte jener von Focetria<sup>®</sup> (vgl. oben). Der Impfstoff liegt als Monodosen-Fertigspritzen vor und enthält kein Thiomersal.

Celtura<sup>®</sup> basiert auf dem MF59-adjuvantierten, auf Hühnereiern produzierten saisonalen Impfstoff (Fluad<sup>®</sup>, vgl. oben) für Personen ab 65 Jahren (Zulassung EU: 1997, CH: 2007) [13-17], und dem auf MDCK-Zellen produzierten nicht adjuvantierten Impfstoff (Optaflu<sup>®</sup>) für Personen  $\geq 18$  Jahren (Zulassung EU: 2007, CH: 2009) [27]. Von Fluad<sup>®</sup> wurden bisher weltweit rund 46 Mio. Dosen vertrieben. Celtura<sup>®</sup> ist in Deutschland ab dem Alter von 6 Monaten und in der Schweiz ab dem Alter von 3 Jahren zugelassen. Mit keinen der genannten Impfstoffe wurden Studien bei Schwangeren durchgeführt.

Aufgrund der Swissmedic-Zulassung kann Celtura<sup>®</sup> gemäss den offiziellen Impfpfehlungen während der Schwangerschaft angewendet werden. Der Arzt muss dabei die möglichen Vor- und Nachteile einer Impfung während der Schwangerschaft und Stillzeit abwägen. Es besteht 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). Mit diesem Register sollen Daten über den Verlauf, die anderweitig nicht verfügbar sind, erhoben werden, um die Unschädlichkeit der Impfung bestätigen zu können.

### Immunogenität

Bezüglich der Immunogenität des saisonalen MF59-adjuvantierten Impfstoffs Flud<sup>®</sup> ist der Abschnitt zu Focetria<sup>®</sup> zu beachten. Die Immunogenität von Optaflu<sup>®</sup> wurde bei 2800 erwachsenen Probanden im Vergleich mit 2000 Probanden, welche einen auf Hühnereiern produzierten saisonalen Grippeimpfstoff erhielten, geprüft [27-30]. Die Immunantworten nach Optaflu<sup>®</sup> und saisonalem Kontrollimpfstoff waren bezüglich aller Parameter (GMT (geometric mean titer), Seroprotektionsrate, Serokonversionsrate) in der gleichen Grössenordnung [34].

Erste Ergebnisse mit Celtura<sup>®</sup> zeigten bei 18-50-Jährigen (n=25) 21 Tage nach einer Dosis mit 7,5 µg Hämagglutinin eine Seroprotektionsrate von 80% und eine Serokonversionsrate von 76% mit dem Hämagglutinationshemmtest, respektive von 100% und 92% mit dem Mikroneutralisationstest [6]. Weitere Ergebnisse aus laufenden Studien mit 3,75 µg Hämagglutinin sind in Tabelle 5 zusammengefasst [Paul-Ehrlich-Institut, Deutschland]. Eine Untergruppenanalyse ergab bei den 51-60-Jährigen eine Seroprotektionsrate von 63% und 100% und eine Serokonversionsrate von 56% und 97% nach einer respektive zwei Dosen.

Tabelle 5: Immunogenität von Celtura<sup>®</sup> (3,75 µg Hämagglutinin) nach Altersgruppen im Hämagglutinationshemmtest (HHT) [Paul-Ehrlich-Institut, Deutschland].

|                               | 18-60 Jahre<br>n = 183 | >60 Jahre<br>n = 135 |
|-------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>21. Tage nach 1. Dosis</b> |                        |                      |
| - Seroprotektionsrate *       | 77%                    | 44%                  |
| - Serokonversionsrate **      | 73%                    | 35%                  |
| - Serokonversionsfaktor ***   | 12                     | 3,4                  |
| <b>21. Tage nach 2. Dosis</b> |                        |                      |
| - Seroprotektionsrate *       | 95%                    | 76%                  |
| - Serokonversionsrate **      | 93%                    | 69%                  |
| - Serokonversionsfaktor ***   | 23                     | 9,0                  |

\* HHT  $\geq 1:40$

\*\* Serokonversion oder signifikanter Titeranstieg ( $\geq 4x$ ).

\*\*\* Verhältnis der geometrischen Mittelwerte nach/vor Impfung

### Unerwünschte Impferscheinungen

Die Sicherheit von Optaflu<sup>®</sup> wurde bei insgesamt 3100 erwachsenen Probanden und 2300 Kontrollen geprüft, wobei 2200 Personen zweimal in verschiedenen Studien untersucht wurden [27-30, 34]. Für lokale und systemische UIE zeigten sich zwischen Optaflu<sup>®</sup> und Kontrollen, mit Ausnahme von Schmerzen an der Injektionsstelle keine wesentlichen Unterschiede. Nach Optaflu<sup>®</sup> waren Schmerzen an der Injektionsstelle signifikant häufiger als nach dem Vergleichsimpfstoff. Lokale UIE wurden bei 25%-60%, systemische UIE bei 16-48% der Probanden beobachtet, wobei Personen über 60 Jahren etwas weniger häufig betroffen waren als Jüngere. Schwerwiegende, auf die Impfung zurückzuführende UIE wurden keine festgestellt. Bezüglich der unerwünschten Impferscheinungen des saisonalen MF59-adjuvantierten Impfstoffs Flud<sup>®</sup> ist der Abschnitt zu Focetria<sup>®</sup> zu beachten.

## 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, Mukoviscidose), chronischen Stoffwechselerkrankungen 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, Kinder <3 Jahren und Kinder von 3-17 Jahren mit Immunsuppression (welche eine erste Dosis Focetria® erhalten haben). Aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit (240'000 Dosen) ist Focetria® nur für diese drei Gruppen bestimmt.

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

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<sup>®</sup>, Focetria<sup>®</sup> und Celtura<sup>®</sup>, welche diese Woche den Gesundheitsbehörden präsentiert wurden, sowie die Pharmakovigilanz-Daten, welche in Europa nach der Verabreichung von mehreren zehn Millionen Dosen von Pandemrix<sup>®</sup> (inklusive Hunderttausende 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<sup>®</sup>, Celtura<sup>®</sup> und Focetria<sup>®</sup> 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 6):

- Pandemrix<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> gleichzeitig (in unterschiedliche Extremitäten) verabreicht werden.
- Bei nicht immunsupprimierten Kindern im Alter von 3-9 Jahren, welche bereits eine Dosis Focetria<sup>®</sup> erhalten haben, ist aufgrund der neuesten Daten die Injektion einer 2. Dosis nicht mehr notwendig.
- In der Schwangerschaft wird die Empfehlung, bevorzugt Focetria<sup>®</sup> zu verwenden, beibehalten. Celtura<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> nicht vorgesehen wurde, wird dieser Impfstoff weiterhin während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
- Bei immunsupprimierten Personen, wird die Empfehlung, 2 Dosen Pandemrix<sup>®</sup> (oder Focetria<sup>®</sup>, falls bereits eine erste Dosis dieses Impfstoffs verabreicht wurde) im Abstand von 3 Wochen zu verabreichen, beibehalten. Für die beiden Injektionen ist der gleiche Impfstoff zu verwenden.

Tabelle 6: Anwendung der Impfstoffe gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 in Abhängigkeit von Alter und medizinischen Bedingungen (Stand 20.11.2009).

| Alter <sup>1)</sup> | <b>Pandemrix®</b>                                | <b>Focetria® <sup>2)</sup></b>     | <b>Celtura®</b>   |
|---------------------|--|------------------------------------|---|
|                     | 3.75 µg HA/AS03                                  | 7.5 µg HA/MF59                     | 3.75 µg HA/<br>halbe Dosis MF59   |
|                     | auf Hühnereiern<br>kultiviert                    | auf Hühnereiern<br>kultiviert      | auf Hundenierenzellen<br>MDCK kultiviert                                |
|                     | Multidosen-<br>Stechampullen                     | Fertigspritzen                     | Fertigspritzen  |
| 6 - 35 Monate       | 1 x 0,25 ml                                      | 2 x 0,5 ml<br>im Abstand von 3 Wo. | Ø   |
| 3 - 9 Jahre         | 1 x 0,5 ml                                       | <sup>3)</sup>                      | 2 x 0,25 ml<br>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<br>im Abstand von 0-3 Wo.                                   |
| ≥60 Jahre           | 1 x 0,5 ml                                       | -                                  | 2 x 0,25 ml<br>im Abstand von 3 Wo.                                     |
| Schwangerschaft     | Ø  | 1 x 0,5 ml                         | in Abhängigkeit vom Alter<br>1 oder 2 x 0,25 ml<br>(Register notwendig) |
| Immunsuppression    | 2 x 0,5 ml <sup>5)</sup><br>im Abstand von 3 Wo. | 2 x 0,5 ml<br>im Abstand von 3 Wo. | Ø <sup>4)</sup>   |

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

<sup>2)</sup> 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.

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

<sup>4)</sup> Dieser Impfstoff ist nicht kontraindiziert, die Wirksamkeit könnte aber ungenügend sein.

<sup>5)</sup> 2x 0,25 ml bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 6-35 Monaten.

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.

Es gibt keine Daten zur subkutanen Verabreichung der MF59/AS03-adjuvantierten Impfstoffe; unter Berücksichtigung der Risiken einer erhöhten Reaktogenität und einer verminderten Immunogenität kann diese Verabreichungsart nicht empfohlen werden. Die verfügbaren Daten zeigen, dass antikoagulierte Personen intramuskulär geimpft werden können unter Beachtung der üblichen Vorsichtsmassnahmen (Kompression an der Injektionsstelle). Bei schwerer Störung der Blutgerinnung, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, muss der mögliche Nutzen der Impfung gegenüber den Risiken einer subkutanen Injektion sorgfältig abgewägt werden.

Personen mit Immunsuppression weisen eine geringere Immunantwort auf. Sie sind daher im Abstand von 3 Wochen mit 2 Dosen Pandemrix® oder Focetria® zu impfen, die eine höhere Immunogenität aufweisen. Patienten, deren Immunsystem ungenügend auf 1 Dosis reagieren könnte, sind:

- Onkologie-Patienten unter Chemotherapie oder bis 3 Monate nach deren Abschluss – oder 2 Jahren nach einer allogenen Knochenmarktransplantation.
- Patienten mit immunsuppressiver Therapie (dazu gehören Kortikosteroide ab 20 mg/d oder 2 mg/kg/d während mindestens 2 Wochen, Antimetaboliten wie Methothrexat, Azathioprin, 6-Mercaptopurin etc., TNF $\alpha$ -Inhibitoren (Etanercept, Infliximab, etc.) oder andere Immunsuppressiva).
- Patienten mit HIV-Infektion (*unabhängig von der CD4-Zellzahl*)
- Patienten mit angeborenem Immundefekt, der die Antikörperproduktion oder die T-Lymphozytenfunktion betrifft

- Patienten mit Asplenie oder funktioneller Milzdysfunktion jeglicher Art.
- Patienten mit chronischer Krankheit, welche die Immunfunktionen in Mitleidenschaft zieht (Niereninsuffizienz unter Dialyse, schlechter Allgemeinzustand...)

Diese Liste ist nicht erschöpfend und kann vom behandelnden Arzt oder Spezialisten gegebenenfalls erweitert oder adaptiert werden.

Aufgrund einer Schwangerschaft besteht keine Immunsuppression: eine Impfdosis ist ausreichend (ausser bei Impfung mit Celtura<sup>®</sup> ab dem Alter von 40 Jahren).

Ebenso interferiert die Interferontherapie (Multiple Sklerose) nicht mit der Impfmunität.

Die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen wurde bisher nicht geprüft. Basierend auf den Erfahrungen mit anderen Impfungen ist, falls effektiv indiziert, eine gleichzeitige Verabreichung anderer Impfungen, insbesondere der saisonalen Grippeimpfung, möglich. Die Injektionen sind in unterschiedliche Gliedmassen zu injizieren. Zwischen der Impfung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 und anderen Impfungen muss kein minimaler zeitlicher Abstand eingehalten werden.

Bezüglich der Verwendung der Multidosen-Stechampullen sind die Fachinformationen zu beachten. Weitere detailliertere Erläuterungen sind in den spezifischen Empfehlungen des BAG beschrieben (<http://www.bag.admin.ch/influenza/06411/index.html?lang=de>).

Pandemrix<sup>®</sup>: Nach der Rekonstitution sind die Stechampullen zum Schutz vor Licht in der Originalpackung im Kühlschrank bei 2°C – 8°C aufzubewahren (nicht gefrieren) und innert von 24 Stunden zu verwenden.

### Kontraindikationen

- Schwere allergische Reaktionen auf die erste Dosis oder frühere Grippeimpfungen sowie auf Impfstoffbestandteile.  
Pandemrix<sup>®</sup> enthält Spuren von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Formaldehyd, Gentamycinsulfat, und Natriumdeoxycholat. Focetria<sup>®</sup> enthält Spuren von Ei- und Hühnerproteinen, Ovalbumin, Kanamycin, Neomycinsulfat, Formaldehyd und Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB). Celtura<sup>®</sup> enthält Spuren von Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) und von Hundeproteinen, hingegen keine Ei- und Hühnerproteine.
- 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. Ein erhöhtes Risiko von Spontanaborten nach Grippeimpfung ist nicht nachgewiesen. In anderen Ländern (USA, UK) wird die Grippeimpfung während der ganzen Schwangerschaft empfohlen.
- Allergische Patienten: bei allen Impfungen ist mit einer allergischen Reaktion, die selten schwer verlaufen kann, zu rechnen. Eine angemessene medizinische Behandlung und Überwachung muss gewährleistet sein.  
Meldungen aus Schweden bezüglich Pandemrix<sup>®</sup> zeigen, dass nicht nur Allergien auf Impfstoffbestandteile Anlass zu Reaktionen geben, sondern dass möglicherweise auch andere Allergien zum Auftreten einer allergischen Reaktion beitragen können.
- Stillende Frauen können geimpft werden.
- Es besteht kein erhöhtes Risiko unerwünschter Impferscheinungen bei Impfung während der Inkubationszeit (z.B. nach Kontakt mit einer erkrankten Person) oder falls die Krankheit bereits durchgemacht wurde. Die Impfung ist auch bei Personen mit Risikofaktoren indiziert, welche eine grippeartige Erkrankung durchgemacht haben (Ausnahme: positiver spezifischer H1N1-Test, ein serologischer Test ist nicht verfügbar).
- Im Weiteren sind die Ausführungen in den Fachinformationen zu den Impfstoffen zu beachten.

### Saisonale Grippeimpfung

Die saisonale Grippeimpfung ist gemäss den üblichen Empfehlungen indiziert [31,32]. Sie sollte, sobald die Impfstoffe in den Praxen verfügbar sind, verabreicht werden. Die saisonale Grippeimpfung schützt nicht vor Influenza (H1N1) 2009. Die Impfung kann, falls effektiv notwendig, gleichzeitig oder in jedem Intervall zur Impfung gegen Influenza (H1N1) 2009 verabreicht werden.

### 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](http://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.

Der Bund übernimmt die Kosten des Impfstoffes. Die Kosten für die Durchführung der Impfung und des dazu benötigten Materials werden den Kantonen aufgrund einer Sammelrechnung (entsprechend der pro Quartal durchgeführten Impfungen) durch die Gemeinsamen Einrichtungen KVG innerhalb von 60 Tagen nach Rechnungsstellung rückvergütet. Die Kosten für die Durchführung der Impfungen müssen von den Ärztinnen und Ärzten dem jeweiligen Kanton in Rechnung gestellt werden. Pro Impfung gegen die pandemische Grippe (H1N1) 2009 wird den Kantonen von der Krankenversicherung ein Pauschalbetrag von Fr. 17.15 vergütet. Für die Impfung in Arztpraxen wurde zwischen der Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) und den Vertretern der Ärzteschaft (Verbindung der Schweizerischen Ärztinnen und Ärzte (FMH)) und der Konferenz der Kantonalen Ärztegesellschaften (KKA)) ein Richtwert von Fr. 19.50 vereinbart.

### **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) [33]. Der Link zur PaniFlow-Internetadresse für die UAW-Meldungen wurde beim Start der Impfkampagne auf der Swissmedic-Homepage aufgeschaltet ([www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp](http://www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp)).

Die Fachleute sind gebeten:

- alle vermutete 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.

Gemäss Heilmittelgesetz sind grundsätzlich alle **schwerwiegenden UAW resp. UIE** sowie alle **neuen** umgehend zu melden. Als schwerwiegend gelten Reaktionen mit tödlichem oder lebensbedrohendem Verlauf, solche, die zu bleibender Schädigung, einer kongenitalen Fehlbildung oder zur Hospitalisation führen, oder sonst medizinisch wichtig sind (z.B. Impfversager). Als neu gelten Komplikationen, die nicht oder nicht ausreichend in der Arzneimittelinformation erwähnt sind.

Zu **melden sind** alle schwereren oder ungewöhnlichen Reaktionen / Ereignisse, unabhängig von der Beurteilung eines kausalen Zusammenhangs, die:

- innerhalb von 8 Wochen nach einer Impfung auftreten  
und
- der Hauptanlass für eine Arztkonsultation sind  
und
- nicht eindeutig durch eine andere Ursache bedingt sind.

**Zu melden sind insbesondere:**

- **ausgeprägte, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, Organreaktionen (z.B. Krampfanfälle, Neuritis, Arthritis, Thrombopenie), sowie alle Formen von Autoimmunerkrankungen, die neu aufgetreten sind oder sich verschlimmert haben, daneben ausgeprägte Lokalreaktionen (z.B. Schwellung, die 2 Gelenke überschreitet oder mehr als 6 Tage anhält);**
- **unerwartete Häufungen bekannter oder unbekannter Reaktionen (im Hinblick auf mögliche Chargenprobleme).**

**Nicht zu melden** sind leichtere Reaktionen wie Fieber <39°C, begrenzte Lokalreaktionen, leichte Kopfschmerzen oder Schwindelgefühle, **ausser** es wird eine **unübliche Häufung** solcher Reaktionen beobachtet.

Bundesamt für Gesundheit  
Abteilung übertragbare Krankheiten

Eidgenössische Kommission für Impffragen

Literatur:

- 1 Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré Syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. Am J Epidemiol 2009;169:382-8.

- 2 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the U(SA). *Lancet* 2009;374:451-48 (doi:10.1016/S0140-6736(09)61304-0).
- 3 Statement des Paul-Ehrlich-Instituts zu Impfstoffen gegen die pandemische H1N1-Influenza (Schweinegrippe). Gemeinsames Pressebriefing des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert Koch-Instituts am 06.08.09 in Berlin. [http://www.pei.de/cln\\_116/nn\\_1509734/DE/infos/presse/presse-briefing-statement.html](http://www.pei.de/cln_116/nn_1509734/DE/infos/presse/presse-briefing-statement.html).
- 4 Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MAK. Antibodies to squalene in US navy persian gulf war veterans with chronic multisystem illness. *Vaccine* 2009;27:3921-6.
- 5 Matyas GR, Rao M, Pittman PR et al. Detection of antibodies to squalene. III. Naturally occurring antibodies to squalene in human and ice. *J Immunol Methods* 2004;286:47-67.
- 6 Clark TW, Pareek M, Hoschler K et al. Trial of influenza A (H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine - preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361 (10.1056/NEJMoa0907650).
- 7 Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine - preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361 (10.1056/NEJMoa0907413).
- 8 European Medicines Agency (EMA). Pandemrix, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>.
- 9 Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghe T et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:580-9.
- 10 Rümke HC, Bayas JM, de Juanes J-R et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008;26:2378-88.
- 11 Leroux-Roels I, Bernhard R, Gérard P, Dramé M, Hanon E, Leroux-Roels G. Broad clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS ONE* 2008;3: e1665. doi:10.1371/journal.pone.0001665.
- 12 Ballester A, Garcés-Sánchez M, Planelles-Cantarino MV et al. Pediatric safety evaluation of an AS-adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in children aged 3-9 years. Abstract, 13<sup>th</sup> ICID, Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008.
- 13 Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol* 2001;17:135-40.
- 14 De Donato S, Granoff D, Minutello M et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1999;17:3094-101.
- 15 Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine* 1999;17:99-104.
- 16 Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003;49:177-84.
- 17 European Medicines Agency (EMA). Focetria, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>.
- 18 Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F et al. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. *PLoS ONE* 2009;4:e4384(1-10).
- 19 Galli G, Hancock K, Hoschler K et al. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *PNAS* 2009;106:7962-7. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0903181106](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0903181106).
- 20 Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008;26:1525-9.
- 21 Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R et al. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006;24:3063-5.
- 22 Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Inf Dis J* 2009;28:563-71.
- 23 Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non adjuvanted influenza vaccines: intergrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009, doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.101.
- 24 Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59<sup>TM</sup> adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209-22.
- 25 Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19:2673-80.
- 26 Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of an MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine* 2003;21:4234-7.
- 27 European Medicines Agency (EMA). Optafu, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/optafu/optafu.htm>.
- 28 Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth N, Bugarini R et al. Safety and immunogenicity of a novel influenza subunit vaccine produced in mammalian cell culture. *J Inf Dis* 2009;200:841-8.
- 29 Reisinger KS, Block SL, IzuA, Groth N, Holmes SJ. Subunit influenza vaccines produced from cell culture or in embryonated chicken eggs: comparison of safety, reactogenicity, and immunogenicity. *J Inf Dis* 2009;200:849-57.
- 30 Groth N, Montomoli E, Gentile C, Manini L, Bugarini R, Podda A. Safety, tolerability and immunogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine: a sequential phase I and phase II clinical trial. *Vaccine* 2009;27:786-91.
- 31 Bundesamt für Gesundheit, Arbeitsgruppe Influenza, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Grippeimpfung (ehemals Supplementum XIII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.
- 32 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2009. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum VIII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2009.
- 33 Swissmedic. Pandemische Grippe (H1N1) 2009 – Meldung vermuteter unerwünschter Wirkungen der (H1N1)-Grippeimpfung. *Bull BAG* 2009;Nr.43:802-3.
- 34 Doroshenko A, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optafu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines* 2009;8:679-88.
- 35 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). UK Suspected Adverse Reaction Analysis .Swine Flu (H1N1) Vaccines – Celvapan and Pandemrix. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/swinefluvaccines/index.htm>.
- 36 Medical Products Agency (Läkemedelsverket). Summary of adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix (received up to November 10). <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER---2009/Summary-of-ADR-reports-in-Sweden-with-Pandemrix-received-up-to-November-10-/>.
- 37 Swissmedic. Aktuelle Information über die Vigilance der (H1N1) Grippeimpfstoffe in der Schweiz. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01055/index.html>.