

INFEKT-INFO

Herausgeber: Infektionsepidemiologie des Instituts für Hygiene und Umwelt • Beltgens Garten 2 • 20537 Hamburg
Leiter: Dr. G. Fell (v.i.S.d.P.), E-mail: gerhard.fell@bug.hamburg.de

Nachdruck : mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu gewerblichen Zwecken

**Kurzbericht über die im Rahmen der
Infektionskrankheiten-Surveillance
nach IfSG in Hamburg registrierten
Erkrankungen**

Ausgabe 8 / 2004
16. April 2004

Aktuelles aus dem Impfwesen

⇒ Meldungen über Fortschritte bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen Influenza A (H5N1) und SARS

Einem britischen Forscherteam am National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC) ist es Anfang April gelungen, einen speziellen Prototyp des **Influenza A (H5N1) – Virus** zu züchten, das als Saatvirus für die Produktion eines für Menschen geeigneten Impfstoffes in Frage kommt. Das Influenza-Virus A (H5N1) ist bekanntlich verantwortlich für eine der schwersten Epizootien in Geflügelbeständen in Südostasien („Vogelgrippe“) und hat zu über 30 vereinzelt Infektionen beim Menschen mit hoher Letalität geführt. Erlangt das Virus die Fähigkeit zur direkten Übertragung von Mensch zu Mensch, droht eine Influenza-Pandemie.

Für die Impfstoffentwicklung musste das Virus zunächst seiner krankmachenden Eigenschaften entkleidet werden. Dies erfolgte mittels einer als ‚reverse genetics‘ bezeichneten Technik, bei der die DNA-Sequenzen, die für die Virus-Strukturen codieren, welche für das Entstehen der Krankheitssymptome maßgeblich sind, gentechnisch modifiziert werden. Dabei musste ein Virus entstehen, das außerdem in der Lage war, sich in Zellkulturen unter den für die Impfstoffproduktion vorgeschriebenen Sicherheits-Rahmenbedingungen zu vermehren und den Verlust seiner Virulenz im Tiermodell unter Beweis zu stellen. Diese Schritte sind erfolgreich absolviert worden, so dass das Virus nun der pharmazeutischen Industrie übergeben werden konnte. Laut WHO sind momentan drei Hersteller an der Produktion eines entsprechenden Impfstoffes interessiert. Allerdings werden noch Monate bis zur allgemeinen Verfügbarkeit vergehen, da neben der Produktion noch die klinische Prüfung auf Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen und die erforderlichen Zulassungsverfahren durchlaufen werden müssen.

Noch gedämpfter sind indessen gegenwärtig die Erwartungen hinsichtlich der zeitnahen Verfügbarkeit eines Impfstoffes gegen das **SARS-Coronavirus** (SARS-CoV) – auch wenn hier gerade aktuell über Fortschritte berichtet wird. Demnach ist es einer Forschergruppe aus den USA gelungen, bei Mäusen durch eine DNA-Vakzine eine sowohl zelluläre als auch humorale Immunantwort gegen SARS-CoV zu stimulieren (1). Dieser Erfolg im Tiermodell darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass es noch ein weiter und ungewisser Weg bis zur Verfügbarkeit eines entsprechenden Impfstoffes beim Menschen ist. Leider hat bisher noch kein DNA-Impfstoff beim Menschen die in ihn gesetzten Erwartungen hinsichtlich der Wirksamkeit gegen Krankheitserreger erfüllt. Auch konservativere Forschungsansätze mit abgetötetem, vollständigem SARS-CoV-Antigen, wie sie u.a. in den Niederlanden und in China verfolgt werden, können momentan nicht mit überzeugenden Erfolgsmeldungen aufwarten.

Neueste wissenschaftliche Informationen zu diesen und anderen Themen sind gewiss von der „International Conference on SARS one year after the (first) outbreak“ zu erwarten, die vom 8. bis 11. May in Lübeck stattfinden wird. Näheres dazu ist im Internet unter www.conventus.de/sars verfügbar.



⇒ **Internationaler Chargen-Rückruf beim "Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert"**

In einem ‚Rote-Hand-Brief‘ vom 5. April 2004 informierte die Firma Aventis Pasteur MSD über den vorsorglichen Rückruf zweier in der Bundesrepublik im Handel befindlicher Chargen des o.g. Impfstoffes mit den Chargen-Nummern: X0071-2 und X0253-4. Kurz zuvor hatte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die sofortige Rücknahme der Freigabe der genannten Chargen bekannt gegeben. Zu den Gründen führt das PEI folgendes aus:

„Bei diesen Chargen besteht der Verdacht, dass bei der Freigabe nicht die erforderliche Qualität und Unbedenklichkeit vorgelegen haben. Bei Qualitätsuntersuchungen von *Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert* wurde in einer Produktionscharge die Anwesenheit von nicht-inaktiviertem Pitman-Moore-Virus (attenuierter Impfstamm) festgestellt. Diese Produktionscharge wurde nicht in den Handel gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer Aventis Pasteur MSD hat mitgeteilt, dass die Chargen X 0071-2 und X 0253-4 *Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert* im gleichen Zeitraum wie die oben erwähnte - nicht in den Verkehr gebrachte - Produktionscharge hergestellt worden seien und hat daher als vorsorgliche Maßnahme eigenverantwortlich die beiden Chargen zurückgerufen. Nach dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand ist es äußerst unwahrscheinlich, dass die Impfung mit Impfstoff aus den zurückgerufenen Chargen ein Risiko für die geimpften Personen darstellt.

Die Bestätigung einer tatsächlich vorliegenden Kontamination dieser Chargen liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor. Die genannten Chargen erfüllten in den vor Freigabe durchgeführten Tests alle Anforderungen nach europäischen und US-amerikanischen Standards. Es handelt sich also um eine rein vorsorgliche Maßnahme“. (2)

Zu den Konsequenzen für die Empfänger des zurückgerufenen Impfstoffes verweist das PEI auf Empfehlungen amerikanischer Gesundheitsbehörden (FDA, CDC), die wie folgt wiedergegeben werden:

„Personen, die nach einer möglichen natürlichen Tollwutexposition, z.B. nach einer Bissverletzung durch ein Tollwut-verdächtiges Tier, mit zurückgerufenem Impfstoff im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe geimpft wurden

- **Vorher nicht immune Personen, d. h. Personen, die vor einer möglichen Tollwutexposition weniger als 3 Impfdosen erhalten haben:**
Routinemäßig erhalten nicht geschützte Personen nach einer möglichen Tollwutexposition fünf Impfdosen. Falls diese Impfserie noch nicht abgeschlossen war, sollte die Immunisierung mit nicht zurückgerufenem Impfstoff vervollständigt werden. Die Wiederholung einer Impfung ist nicht notwendig, auch wenn Impfstoff aus einer der zurückgerufenen Chargen verwendet wurde. Wurde kein Tollwut-Immunglobulin gleichzeitig mit der ersten Dosis gegeben und liegt diese erste Dosis weniger als 7 Tage zurück, sollte Tollwut-Immunglobulin jetzt verabreicht werden. Sobald die postexpositionelle Prophylaxe abgeschlossen ist, kann davon ausgegangen werden, dass die geimpften Personen sowohl gegen eine Wildvirusinfektion mit Tollwut als auch im Falle einer möglichen Exposition durch nicht-inaktiviertes Impfvirus aus den zurückgerufenen Impfstoffchargen geschützt sind.
- **Bereits immune Personen, d. h. Personen, die vor einer möglichen natürlichen Tollwutexposition mindestens 3 Impfdosen erhalten hatten:**
Routinemäßig erhalten Personen mit bereits bestehender Immunität, d. h. nach Abschluss einer kompletten prä- oder postexpositionellen Impfserie, nach einer möglichen Tollwutexposition 2 Auffrisch-Dosen Tollwut-Impfstoff. Stammen eine oder beide Dosen aus den zurückgerufenen Chargen, sollten 2 zusätzliche Dosen mit nicht zurückgerufenem Impfstoff gegeben werden. Die Gabe von Tollwut-Immunglobulin wird nicht empfohlen.

Personen, die mit zurückgerufenem Impfstoff aus anderen Gründen (präexpositionelle, prophylaktische Impfung z. B. aus beruflichen Gründen oder als Reiseimpfung) geimpft wurden:

- **Vorher nicht immune Personen, d. h. Personen, die nicht mindestens 3 Impfdosen zu einem früheren Zeitpunkt erhalten hatten:**
Nicht geschützte Personen, die zurückgerufene Impfdosen im Rahmen des Drei-Dosen-Präexpositionsschemas erhalten haben, sollten zusätzliche Dosen mit nicht zurückgerufenem Impfstoff bis zur Gesamtmenge von 5 Dosen erhalten, wobei sich die Impfabstände möglichst eng an das Postexpositionsschema halten sollten. Liegt die erste Dosis Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert aus einer zurückgerufenen Charge weniger als 7 Tage zurück, wird die zusätzliche Gabe von Tollwut-Immunglobulin empfohlen.
- **Bereits immune Personen, d. h. Personen, die bereits mindestens 3 Impfdosen erhalten haben:**
Personen mit vorhandener Immunität, d. h. Personen, die bereits zuvor eine komplette Prä- oder Postexpositions-Impfserie mit nicht zurückgerufenem Impfstoff erhalten hatten und kürzlich eine routinemäßige Auffrischimpfung mit zurückgerufenem Impfstoff erhalten haben, sollten 2 zusätzliche Dosen mit nicht zurückgerufenem Impfstoff erhalten. Die Gabe von Tollwut-Immunglobulin wird nicht empfohlen.“ (2)

Dem Vernehmen nach waren von der Rückrufaktion betroffene Chargen weltweit in mehr als 20 Länder ausgeliefert worden. Anwender, die sich im Rahmen einer rationalen Risiko-Abschätzung für ihre Patienten auf der Suche nach detaillierteren Informationen zur Genese und zum Umfang des Problems oder nach Antworten auf die zahlreichen praktischen Fragen bei der konkreten Umsetzung der o.g. Empfehlungen befinden, sind auf ausländische Informationsquellen angewiesen. So fassen die Kollegen vom Schweizer Heilmittelinstitut Swissmedic die Erkenntnisse zu den Vorgängen bei der Produktion der Impfstoff-Chargen und zu den Eigenschaften des Pitman-Moore-Impfstammes in nützlicher Form zusammen (www.swissmedic.ch). Zum praktischen Vorgehen, z. B. bei den verschiedenen Stadien der Immunisierung, finden sich auf der Website der CDC (www.cdc.gov) unter der Rubrik [FAQ Regarding the IMOVAX® Rabies Vaccine Product Recall](#) ausführliche Hinweise.

Auch wenn das Risiko, dass sich in den zurückgerufenen Chargen tatsächlich nicht-inaktiviertes Virus befunden hat, offenbar als gering einzustufen ist, hat das IMPFZENTRUM HAMBURG in Erwägung der fehlenden Erfahrung mit dem Verhalten und der Virulenz eines lebenden attenuierten Tollwut-Virus im menschlichen Organismus die Lage zum Anlass für die größte Rückverfolgungs- und Nachsorgeaktion seiner Geschichte genommen.

Nach der unverzüglichen teils telefonischen, teils schriftlichen Information der mehr als 100 Empfänger der Impfstoff-Charge finden seit dem 5. 4. täglich ärztliche Sondersprechstunden zur Beratung und Nachimpfung der Betroffenen im Sinne der Empfehlungen statt. Über die Osterfeiertage wurde eine telefonische Informations-Hotline geschaltet und zur Gewährleistung der zeitnahen Nachimpfungen innerhalb des Schemas zur postexpositionellen Prophylaxe Sonder-Öffnungen des Impfzentrums am Ostersonnabend und Ostermontag organisiert. Bei keinem der bisher kontaktierten Empfänger der zurückgerufenen Impfstoff-Charge ergaben sich irgendwelche Anhaltspunkte für ungewöhnliche Reaktionen oder Komplikationen.



⇒ **Versorgungsengpass beim Pneumokokken-Impfstoff Prevenar®**

Ende März teilte die Firma Wyeth Pharma GmbH mit, dass sie „von April bis Sommer des Jahres 2004 aus produktionstechnischen Gründen mit weltweiten Engpässen in der Prevenar® -Versorgung“ rechnet. Dieser Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff ist als Einziger zur Prophylaxe der Pneumokokken-Infektion bei Kindern zwischen 2 Monaten und 2 Jahren wirksam und zugelassen. Die STIKO empfiehlt die Pneumokokken-Immunisierung bei Kindern dieser Altersgruppe als Indikationsimpfung, falls bestimmte angeborene oder erworbene Grundkrankheiten bestehen. Damit auch in den Zeiten des Lieferengpasses nach Möglichkeit alle diese Kinder weiterhin in den Genuss eines Schutzes vor Pneumokokken gelangen können, empfehlen weltweit zahlreiche Behörden und Fachgesellschaften einschließlich der STIKO eine individuelle Prüfung der Impfindikation und ein am jeweiligen Gefährdungsrisiko orientiertes, zeitlich abgestuftes Vorgehen bei der Immunisierung bis der Engpass überwunden ist. Die Empfehlungen der STIKO im Detail wurden im Epidemiologischen Bulletin des RKI veröffentlicht (3).

1. Yang Z-Y, Kong W-P, Huang Y, Roberts A, Murphy B R, Subbarao K, Nabel G J. A DNA Vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. Nature 428; 561-564.

2. Paul-Ehrlich-Institut. Informationen zum Chargenrückruf eines Tollwut-Impfstoffes. www.pei.de

3. Robert Koch Institut. Hinweis zur Umsetzung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken mit einem konjugierten Impfstoff in der Zeit eines Lieferengpasses. Epidemiologisches Bulletin 14/2004; 117.



Übersicht über die aktuellen Meldezahlen in Hamburg

Die folgenden Abbildungen und die nächste Tabelle zeigen die Zahlen der registrierten meldepflichtigen Infektionskrankheiten und Erregernachweise für die Kalenderwochen 14 und 15 des Jahres 2004 sowie kumulativ für die Wochen 1 bis 15. Die im Vergleich zu anderen Meldewochen etwas erhöhte Zahl von Tuberkulose-Meldungen in der 14. KW stellt eine Zufallsschwankung dar. Die niedrige Gesamtzahl der Meldungen in der 15. KW ist eine Auswirkung der Osterfeiertage.

Abb. 1: Registrierte Erkrankungen Hamburg 2004, 14. KW (n=76) -vorläufige Angaben-

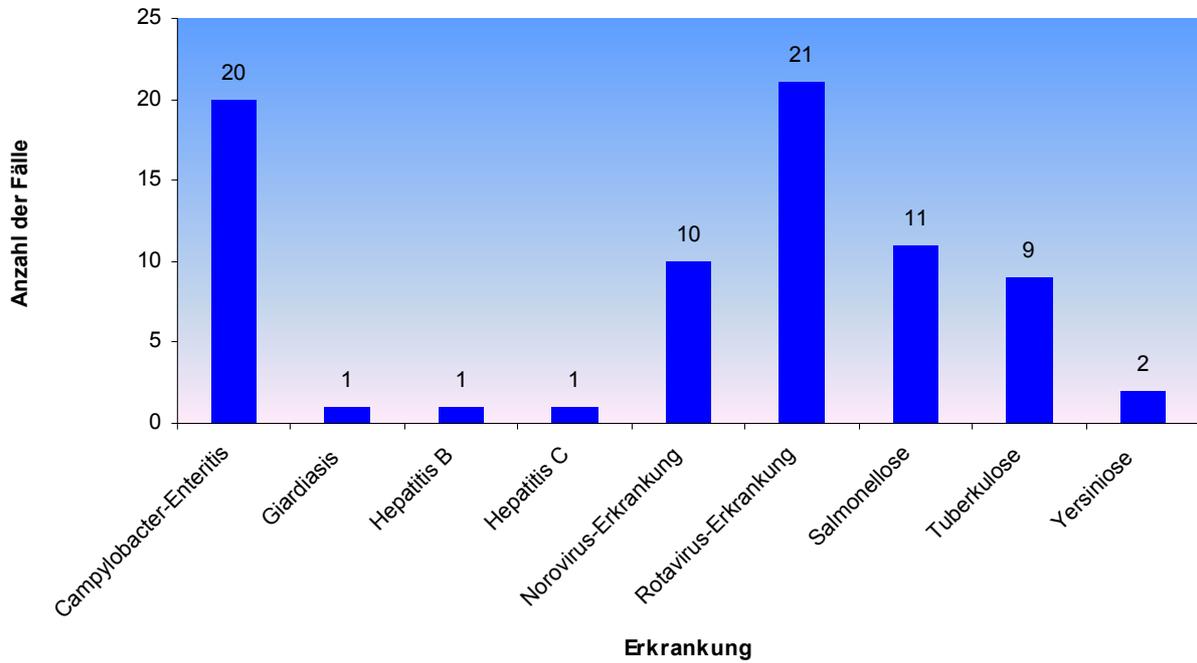


Abb. 2: Registrierte Erkrankungen Hamburg 2004, 15. KW (n=40) -vorläufige Angaben-

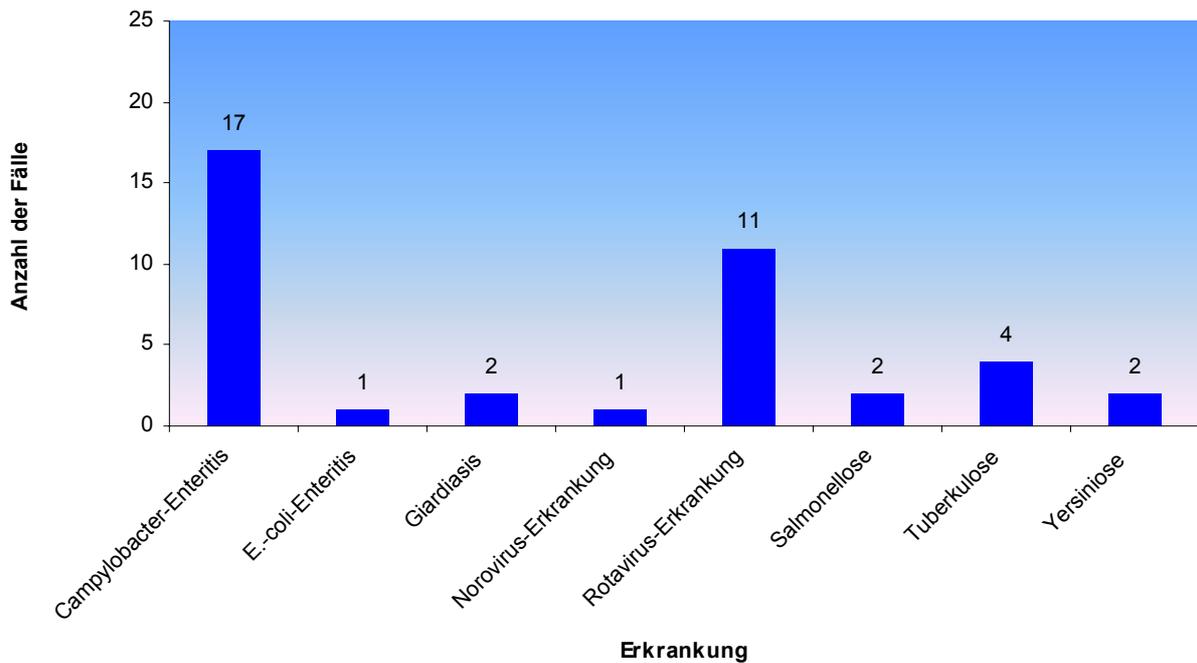
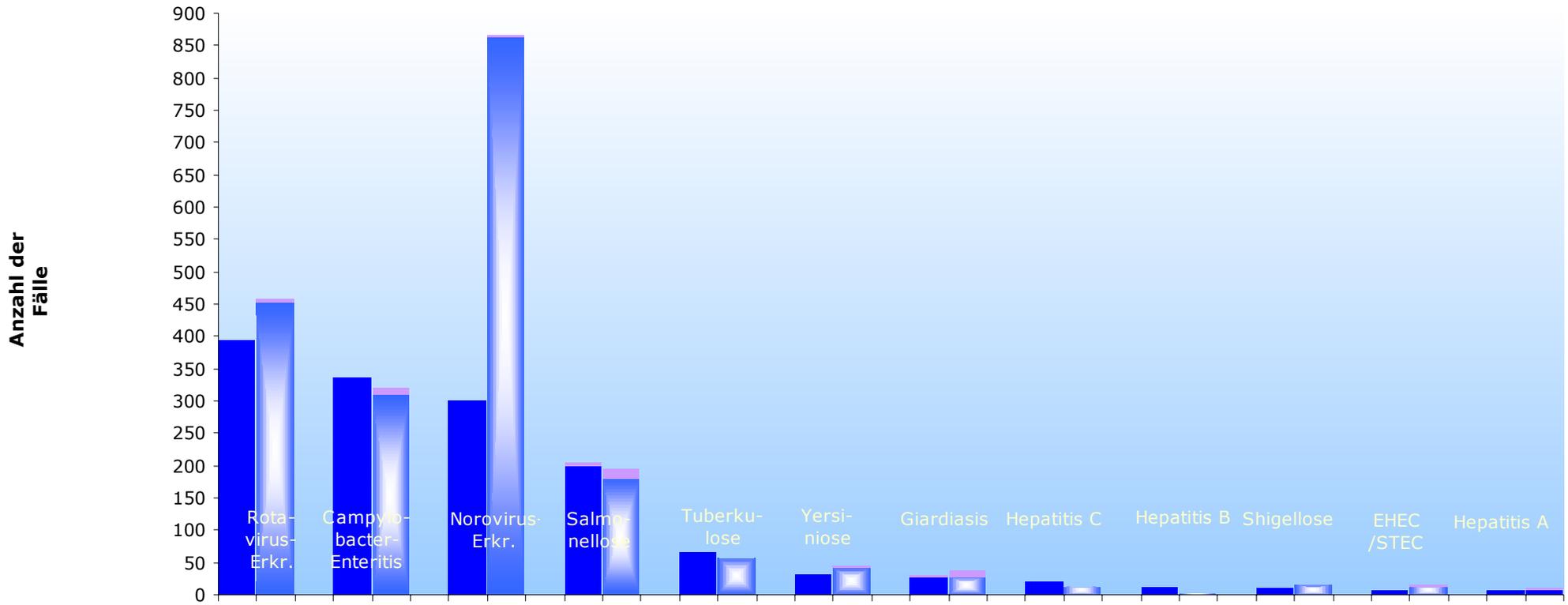


Abb. 3: Die häufigsten registrierten Infektionskrankheiten in Hamburg KW 1-15 2004 kumulativ (n =1422) mit Vergleichszahlen aus dem Vorjahr (n =2029) – vorläufige Angaben



Erkrankungen

■ = Fälle KW 1-15 2004

■ = Fälle KW 1-15 2003

■ = Referenzdefinition nicht erfüllt

Tab.1: Seltene Krankheiten und Meldetatbestände (mit und ohne Erfüllung der Referenzdefinition) in Hamburg KW 1-15 2004 kumulativ (n=143) mit Vergleichszahlen aus dem Vorjahr (n=60) - vorläufige Angaben -

Bezeichnung	Anzahl der Fälle KW 1-15 2004	Anzahl der Fälle KW 1-15 2003
Influenza	22	17
E. coli-Enteritis (außer EHEC)	9	4
Kryptosporidiose	4	1
Denguefieber	2	3
Legionellose	2	2
Adenovirus-Konjunktivitis	1	
Listeriose	1	
Masern	1	4
Meningokokken-Erkrankung	1	8
Paratyphus	1	1
Creutzfeld-Jakob-Krankheit		1
Haemophilus influenzae-Erkrankung		1
Typhus		1
Fälle aus ätiologisch nicht gesicherten Häufungen	59	17
Fälle aus Häufung mit RSV-Nachweis	40	