

Impfempfehlungen und evidenzbasierte Medizin

S. Bigl

Einleitung

Aktive Schutzimpfungen sind die wichtigste und erfolgreichste Primärprophylaxe.

2007 wurden allein an gesetzlich Versicherte im Freistaat Sachsen 2.981.500 Dosen aktiver Impfstoff verabreicht; damit haben statistisch jährlich 70,6 % der 4.221.200 Einwohner des Freistaates Sachsen eine Impfdosis erhalten. Ist diese Tatsache allen beteiligten medizinischen Laien einschließlich Gesundheitspolitikern und Krankenkassenvertretern „einleuchtend“ und wird als „offenbar“ richtig angesehen? Kann dieser Eingriff in das natürliche Infektionsgeschehen von allen Medizinerinnen und der Mehrheit des medizinischen Personals wissenschaftlich begründet, ökonomisch gerechtfertigt und ethisch verantwortet werden; ist es evidenzbasierte Medizin (EBM) nach heutigem Verständnis? Ein Blick in die Historie der Pockenimpfung lehrt, dass am Beginn die

empirische Erkenntnis stand, dass Gesunde die Krankheit besser überwinden (Variolisierung). Diese Phase wurde abgelöst durch die abstrahierte Erkenntnis der Kreuzimmunität Kuhpocken – Menschenpocken (Vakzinierung). Da etwa jedes siebente neugeborene Kind im 18. und 19. Jahrhundert in Europa an Pocken starb, wurde diese Impfung gesetzlich durchgesetzt und führte letztlich nach 100 Jahren 1977 zur Ausrottung (Eradikation) der Pocken weltweit. Evidenzbasierte Kriterien in ihrer Vielfalt wurden bei der Bekämpfung einer solch gefährlichen Infektionskrankheit mit hoher Letalität nicht diskutiert (Abb. 1).

Bereits die nächsten Schutzimpfungen gegen gemeingefährliche Infektionskrankheiten wie zum Beispiel Tollwut und Diphtherie wurden erst nach systematischer intensiver Forschung und nicht mehr auf Grund zufälliger Beobachtungen etabliert (Abb. 2, Historie der derzeitigen Standardimpfungen).

Heutige Vorgehensweise bei der Entwicklung und Zulassung von neuen Impfstoffen

Impfstoffe sind theoretisch gegen jede Infektionskrankheit vorstellbar. Voraussetzung dafür sind fundierte mikrobiologische, immunologische, pathophysiologische und infektiologische Kenntnisse über die betreffende Infektionskrankheit. Beispiele für noch laufenden Entwicklungsprojekte sind Impfstoffe gegen Aids (HIV), Hepatitis C (HCV), Malaria, Dengue und die humane Herpesvirusgruppe (HHV 2, EDV, CMV). Welche Kriterien für die Forschungsintensitäten den Ausschlag geben, ist undurchsichtig, da der Hauptteil der diesbezüglichen Aktivitäten nicht mehr staatlich gelenkt wird wie anfangs bei den Pocken dargestellt. In der gegenwärtigen neoliberalen Gesellschaft scheint das pekuniäre Moment seitens der Pharmafirmen im Vordergrund zu stehen, wie die Preise der neuen Impfstoffe (zum Beispiel gegen Rotavirus und humane Papillomavirusinfektionen) beweisen. Ist dies noch evidenzbasierte Medizin?

Die bei der Entwicklung angewandten Arbeitsmethoden sind streng naturwissenschaftlich und gesetzlich geregelt unter anderem im Europäisches Arzneibuch und in den Vorschriften zur Impfstoffprüfung am Menschen.

Zustandekommen der Impfempfehlungen am Beispiel der Pertussisimpfung

Laut § 20 (3) Infektionsschutzgesetz (IfSG) kann und soll jedes Bundesland in Deutschland Schutzimpfungen öffentlich empfehlen. Dies geschieht auf Grund des Votums einer Expertengruppe, der staatlich berufenen Impfkommision. Seit einigen Jahren besteht Konsens, daß dafür ein zwölfteiliger Fragenkatalog zu beantworten ist, der den Bedürfnis nach Evidenz aller Betroffenen und Beteiligten (Impfprobanden = Patienten, Ärzte, Gesundheitspolitiker, Ökonomen der Krankenkassen und andere) Rechnung tragen soll. Am Beispiel der Pertussisimpfung soll dies exemplarisch veranschaulicht werden.

6. Jahrhundert – China:

Absichtliche Infektionen bei gesunden Personen, um eine abgeschwächte Erkrankung zu provozieren.

ab 1300 in Europa beschrieben; 1718 Lady Mary Wortley Montagu in England eingeführt:

Impfung durch „Variolisierung“.

1669 Pepys in England, 1769 Böse und Plett in Deutschland:

Beschreibung: „Wer Kuhpocken gehabt hat, erkrankt nicht an Blattern“ – sporadisch erste Impfungen (?)

1796: Edward Jenner – England:

Systematische Untersuchung zur Kreuzimmunität Kuhpocken – Pocken beim Menschen Impfung (Vakzinierung – vacca, lat. die Kuh) des Menschen

1802 Berlin:

Gründung der staatlichen Impfanstalt zur Gewinnung des Pockenimpfstoffes.

1807 Hessen und Bayern, 1826 Sachsen-Weimar-Eisenach:

Die Pockenimpfung wird zur Pflichtimpfung

1829 Württemberg, 1834 Preußen, 1837 Hannover, 1840 Baden, 1843 Bayern,

1866 Österreich:

Revakzination des Militärs eingeführt.

1874 Deutsches Reich:

1870/71: deutsches Heer 278 Pockentote, französisches Heer: 23 400 Pockentote
Nach einer verheerenden Pockenepidemie unter der Zivilbevölkerung 1871 – 1874 mit >181.000 Toten
Erlass des Reichspockenimpfgesetzes.
Massenimpfungen.

1926 Ausrottung der Pocken in Deutschland.

1977 Ausrottung (Eliminierung) der Pocken weltweit.

letzte Erkrankung: ein Koch in Somalia

Geschichte der Pockenelimination (Abb. 1)

Frage 1: Welches Impfziel soll erreicht werden?

Das WHO-Regionalbüro für Europa hat auf der 48. Tagung in Kopenhagen 1998 unter deutscher Beteiligung in „21 Ziele für das 21. Jahrhundert“ und der Politik „Gesundheit für Alle“ unter anderem vorgegeben, dass bis zum Jahre 2010 die Zurückdrängung der Pertussis auf Inzidenzrate von einer Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner und je Jahr erfolgen sollte. (Abb. 3)

Frage 2: Wie hoch ist die Morbidität (Fallzahlen und Anzahl der Komplikationen) der Zielkrankheit?

Die Morbiditätsstatistik der Pertussis aufgrund der Meldepflicht nach Ländergesetzen für Sachsen und die neuen Bundesländer ist aus Abbildung 4 ersichtlich. Für ganz Deutschland gibt es nur Schätzungen, weil auch in das seit 2001 gültige IfSG trotz Ersuchen der Experten keine Meldepflicht für ganz Deutschland aufgenommen wurde. Komplikationen der Erkrankung und der Impfung werden in Fragen 6 und 10 beantwortet.

Frage 3: Gibt es Vorstellungen zu den erwarteten Wirkungen der Empfehlung auf Bevölkerungsniveau (mathematische Modelle)?

Auf Grund der guten Datenlage in den neuen Bundesländern und im Freistaat Sachsen sind Berechnungen der Vakzineffizienz möglich. Sie ist für 0- bis 15-jährige aus den Abbildungen 5 und 6 ersichtlich und betrug 2007 in Sachsen 92,3 %.

Frage 4: Gibt es zugelassene Impfstoffe, deren Wirksamkeit zum Erreichen des konkreten Impfzieles geeignet erscheinen?

Es gibt wirksame und gut verträgliche Impfstoffe sowohl für Kinder als auch für Erwachsene, leider nur in Kombination mit Tetanus- und Diphtherieimpfstoff. Der monovalente Pertussisimpfstoff ist aus rein marktlichen Gründen seit 2005 nicht mehr verfügbar. Damit wurde die Boosterung bei Erwachsenen erheblich eingeschränkt. Interventionen der medizinischen Experten bei den Phar-

1923	Ramon, Glenny	Diphtherietoxoidimpfung
1923	Madson	Pertussisimpfung (Vollkeim)
1927	Ramon, Zoeller	Tetatoxoidimpfung
1935/36	Stokes et al.	Influenzaimpfung (Vollvirus)
1954	Salk	Poliomyelitisimpfung (IPV)
1960	Enders	Masernimpfung
1962	Weller	Rötelnimpfung
1966	Hillemann, Buynak	Mumpsimpfung
1969/75	Davenport, Bachmeyer	Influenza-Spalt- und Subeinheitenimpfstoffe
1970		Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoffe
1973	Kunz	FSME-Impfung
1973	Takabashi	Varizella-Zoster-Impfung
1976	Hillemann, Buynak	Hepatitis-B-Impfung
1981	Sato	Pertussisimpfung (azellulär)
1987		konjugierter Hämophilus influenzae-B Impfstoff
1988	Sjogren, Flehmig et al.	Hepatitis A Impfung
1984		23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff
1999		konjugierter Meningokokken-C-Impfstoff
2000		7-valenter konjugierter Pneumokokkenimpfstoff
2006		Rotavirusimpfstoffe
2006/07		Humane Papillomavirusimpfstoffe

Geschichte der Einführung der jetzigen Standardimpfungen (Abb.2)

Eliminierung:

Poliomyelitis	bis 2003
Neugeborenen tetanus	bis 2005
Masern	bis 2007/jetzt 2010

Zurückdrängung:

Diphtherie	bis 2010
Hepatitis B	< 0,1 pro 100.000 E
HIB	neue Carrier um 80 %
Mumps	< 1 pro 100.000 E
Pertussis	< 1 pro 100.000 E
kongenitale Röteln	< 0,01 pro 1.000 Lebendgeborene
kongenitale Syphilis	< 0,01 pro 1.000 Lebendgeborene

* Literatur: WHO, Regionalbüro für Europa Kopenhagen, Regionalkomitee für Europa 48. Tagung, Kopenhagen, 14. – 18.09.1998

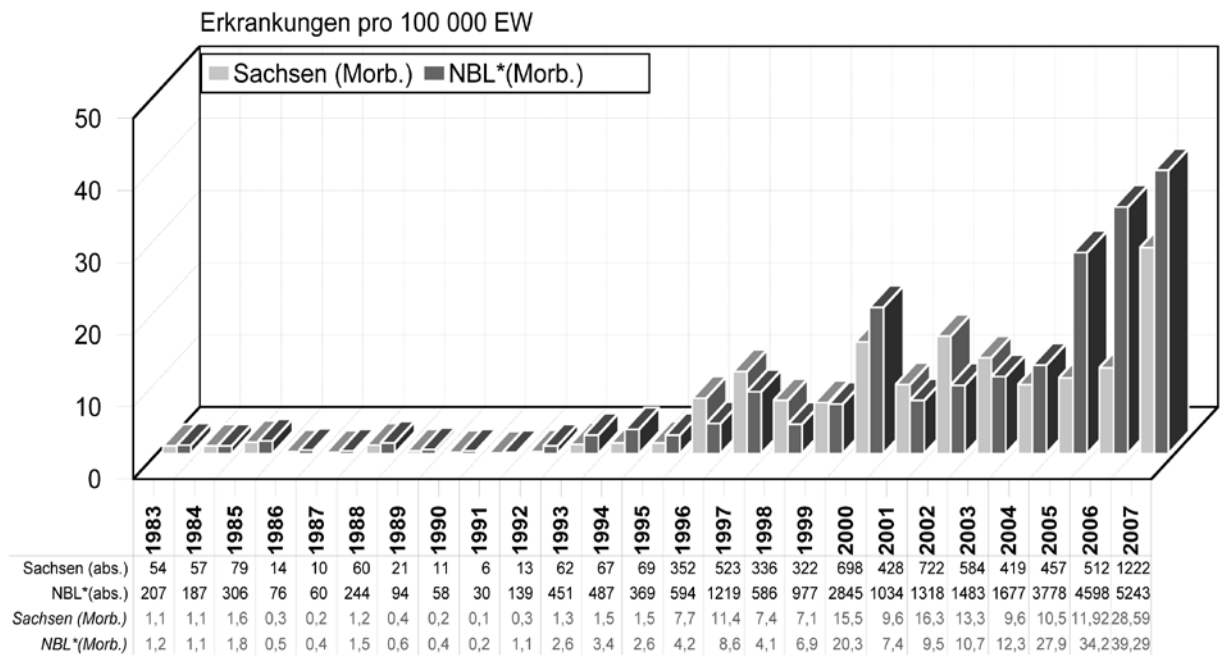
21 Ziele für das 21. Jahrhundert – „Gesundheit für Alle“ für die europäische Region der WHO (Abb. 3)

mafirma blieben bisher erfolglos. Ob eine solche auch seitens der Regierungs- und Krankenkassenvertreter erfolgte ist wenig wahrscheinlich, öffentlich zumindest nicht bekannt geworden.

Frage 5: Welche weiteren positiven Effekte können neben dem Erreichen des primären Impfzieles erwartet werden (Herdenimmunität, Eliminierung)?

Nach epidemiologischen Berechnungen wird bei einer Immunität von 92 bis 95 % der Bevölkerung die Infektionsziffer (Anzahl der Personen, die von einem Erkrankungsfall, dem

Indexfall, „erfolgreich“ infiziert werden) unter 1 sinken. Die Immunität gegen Pertussis muss nach erfolgter Grundimmunisierung im 1. und 2. Lebensjahr entsprechend dem Impfplan (je 1 x im 6. und 11. Lebensjahr, später aller 10 Jahre) aufrecht erhalten werden, da auch die Immunität nach überstandener Keuchhusten nur etwa 10 Jahre anhält. Die Boosterung alle 10 Jahre ist bisher in Deutschland nur in Sachsen empfohlen, bundesweit gibt es noch strukturelle Hemmnisse. Eine Eliminierung des Keuchhustens scheint derzeit nicht möglich.



Pertussis-Erkrankungen in den NBL und Sachsen, 1983 – 2007 (Abb. 4)

Frage 6. Welche Nebenwirkungen und Daten zur Sicherheit sind bekannt?

In Sachsen werden jährlich mehr als 300 000 Impfdosen pertussishaltiger Impfstoffe appliziert (2007 333.717 Dosen). Die Nebenwirkungsraten werden seit 1980 sorgfältig analysiert und beurteilt. Die atypischen Impfverläufe nach § 6 (3) IfSG beziffern sich 1980 bis 1989 auf 1,93 pro 100.000 Impfungen, 1990 bis 2000 auf 0,57 pro 100.000 (Umstellung

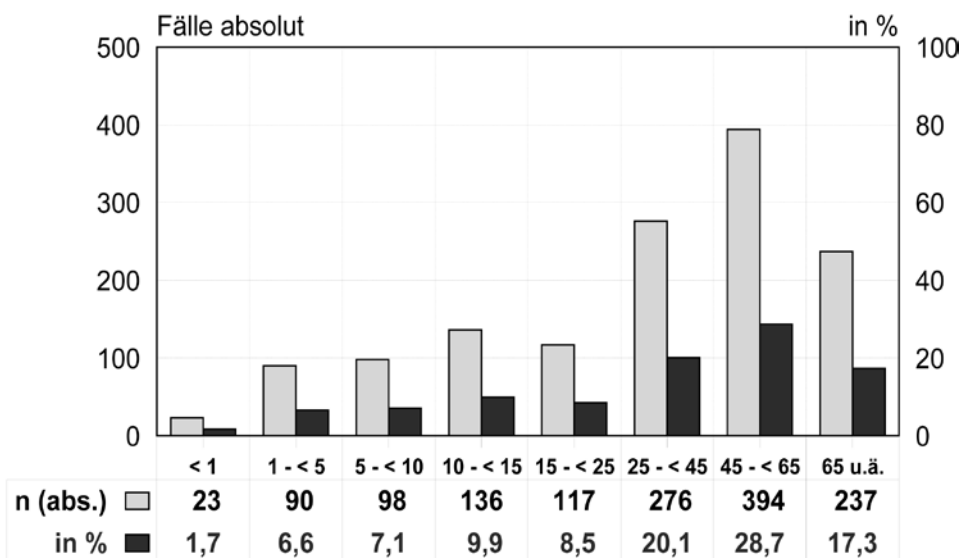
auf azellulären Impfstoff war erfolgt). In den Jahren 2000 bis 2005 wurde ein einziger Fall seitens des Amtes für Familie und Soziales (Landesversorgungsamts) als Impfschaden anerkannt.

Frage 7: Mit welchen epidemiologisch relevanten Ergebnissen durch Umsetzung einer Impfempfehlung ist zu rechnen (Altersverschiebung, Escape Mutanden)? Keuchhusten ist in der Wahrneh-

mung der Bevölkerung von einer Kinderkrankheit zu einer Erkrankung für Erwachsene geworden. Dies hat seine Ursache in der bisherigen Impfstrategie: Nur Kinder wurden geimpft, nicht Erwachsene. Das hatte zur Folge, dass nicht immune Eltern und Großeltern die Infektionsquelle für Kinder geworden sind und weniger Gleichaltrige. Dieser Erkenntniszuwachs war nur durch sorgfältige epidemiologische Analysen aufgrund der Meldepflicht in Sachsen und den Neuen Bundesländern möglich. Eine weitere Voraussetzung war die praktische Einführung der kostenlosen (vom Staat getragenen) Diagnostik mit modernen molekularbiologischen Methoden (PCR) durch die Landesuntersuchungsanstalt über den Öffentlichen Gesundheitsdienst. Seit dem 1.1.2007 wurde daher die Boosterrung für alle Personen aller 10 Jahre, wie für Tetanus und Diphtherie empfohlen (siehe Abb.5, altersspezifische Morbidität von Pertussis in Sachsen).

Frage 8: Welche Impfraten sind notwendig, um das Impfziel zu erreichen?

Es sind Impfraten von 92 bis 95 % notwendig einschließlich der Boosterrung zum lebenslangen Aufrechterhalten der Immunität. (siehe auch Frage 5)



907 Personen (= 66,2 %) älter als 25 Jahre !

Pertussisfälle im Freistaat Sachsen 2007 nach Altersgruppen (n = 1371) (Abb.5)

	Bevölkerung < 1 bis < 15. Lbj.		Erkrankungen	
	abs.	%	abs.	% ₀₀₀₀
vollständig Geimpfte	335.889	77,0	64	19,1
Ungeimpfte	100.416	23,0	249	248,0
Gesamt	436.305	100,0	313	71,7

Erwartete Erkrankungsfälle gesamt unter Zugrundelegung der Morbidität der Ungeimpften: **1082**

Durch Schutzimpfung verhütet: **769 Fälle**

Vakzineeffizienz (VE) = $(248,0 - 19,1) : 248,0 = 0,923$ oder 92,3 %

Schutz vor Keuchhusten durch Impfung im Freistaat Sachsen im Jahre 2007 bei den unter 15-Jährigen (Abb. 6)

Frage 9: Wie sieht die Gesamtbewertung aus (epidemiologische Nutzen- Risiko-Abwägung)?

Nutzen-Risiko-Abwägungen erfolgen durch Vergleich der Schwere der Erkrankung einschließlich Komplikations- und Letalitätsraten mit den Impfnutzen und -komplikationsraten sowie epidemiologisch. Die Morbidität des Keuchhustens in einer nichtgeimpften Bevölkerung liegt bei etwa 200 pro 100.000 Einwohner und Jahr, wie dies zu Beginn der Meldetätigkeit 1939 und 1962 registriert wurde (siehe Abb. 7). Sie sank seit Einführung der Schutzimpfung auf etwa 10 pro 100.000 pro Jahr

(siehe Abb. 4). Die Vakzineeffizienz beträgt 90 bis 95 % (siehe Abb. 5)

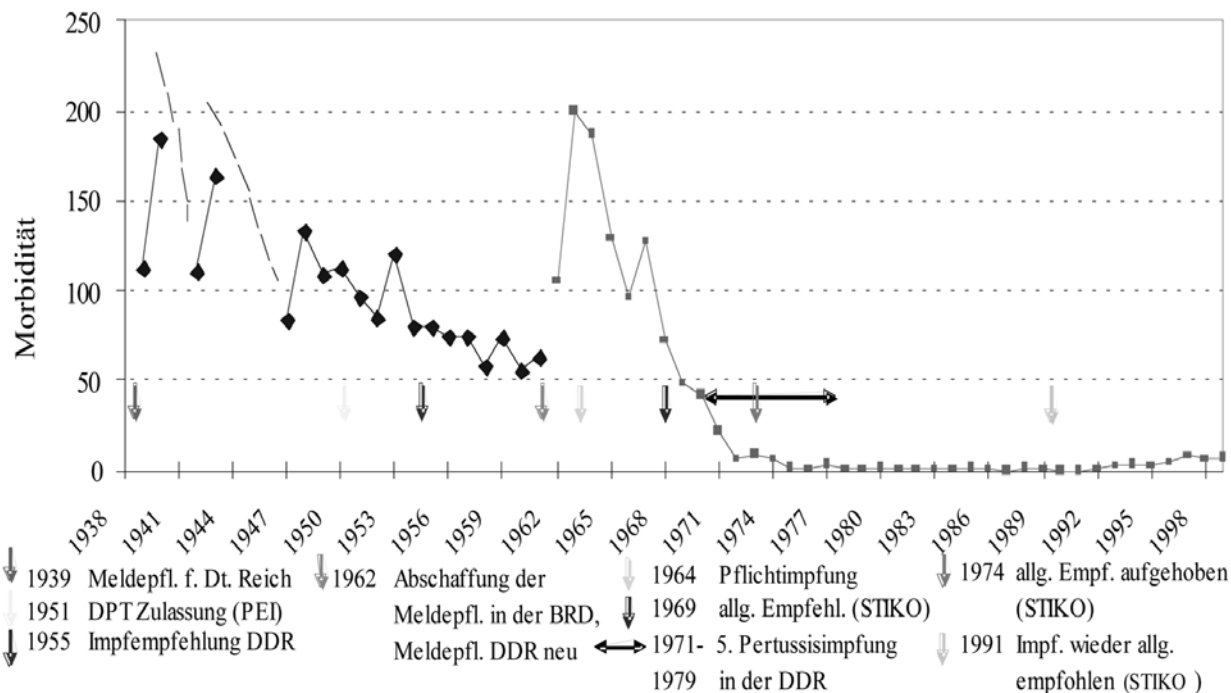
Frage 10: Wie ist die Impfempfehlung gesundheitsökonomischen im Vergleich zu anderen medizinischen Maßnahmen zu bewerten?

Wegen der hohen Komplikationsraten der Pertussiserkrankung mit bleibenden Schäden und Todesfällen insbesondere bei jungen Kindern und Säuglingen (siehe Abb. 8) noch in den 90er-Jahren auch in Deutschland sollte die 1964 in der DDR als Pflichtimpfung, seit 1990 als freiwillige Standardimpfung auch wieder in

ganz Deutschland konsequent in der am 1. 1. 2007 in Sachsen modifizierten Empfehlung umgesetzt werden (für alle Personen alle 10 Jahre Boosterimpfung). Obwohl die Unterschiede im Preis Td- versus Tdpa lediglich 13 bis 14 Euro betragen (also 1,3 bis 1,4 Euro/Jahr), wird dies aus Kostengründen von den Notfallambulanzen leider nicht konsequent umgesetzt.

Frage 11: Ist es machbar die Impfempfehlung konsequent umzusetzen?

In Sachsen werden seit 1991 regelmäßig Impfortbildungen in allen drei Regierungsbezirken für Impfärzte nach einen von der Landesärztekammer bestätigten Curriculum angeboten. Auch die Berufsverbände der Kinderärzte, Hausärzte und Allgemeinmediziner sind in Sachsen höchst aktiv, die Standardimpfempfehlungen in der Praxis umzusetzen. Hemmend wirken sich aus: keine gesonderte Bezahlung der Impfstoffe und Impfungen in Krankenhäusern und Notfallambulanzen; isolierte Tetanus oder Tetanus-Diphtherie-Impfung durch Chirurgen und Assistenzärzte in diesen Einrichtungen aus mangelnder Kenntnis; fehlender monovalenter Pertussisimpfstoff; mangelhaftes Problembewußtsein in der Bevölkerung.



Pertussismorbidity in Germany since 1939 (Abb. 7)

Altersgruppe	Zahl der Patienten	Zahl der Komplikationen	Spezifische Komplikationen %				Tod
			Pneumonie	Apnoe mit Beatmung	Krämpfe	Enzephalopathie	
< 6 Monate	110	132	83 (47.2)	28 (87.6)	15 (48.4)	6 (54.6)	2 (40.0)
6 Mon. – < 1 Jahr	14	17	11 (6.3)	2 (6.2)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 Jahr – < 6 Jahre	73	83	65 (36.9)	2 (6.2)	11 (35.5)	5 (45.4)	2 (40.0)
6 Jahre – < 9 Jahre	8	8	8 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
9 Jahre und älter	11	11	9 (5.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (20.0)
Gesamt absolut	216	255	176 (100)	32 (100)	31 (100)	11 (100)	5 (100)
in %		100	69	12	12	4	2

aus: Infection Vol. 26 (1998) No. 4, S. 228

ESPED – Pertussiskomplikationen vom 01.11.93 bis 31.10.96 an deutschen Kliniken (Abb. 8)

Frage 12: Welche Daten sind zu erfassen, um das Erreichen des Impfzieles zu dokumentieren?

Eine exakte Erfassung der Durchimpfungsraten und regelmäßigen Boosterungen gegen Pertussis der gesamten Bevölkerung und damit eine Abschätzung der Immunität kann zur Zeit nicht erfolgen, es sind nur Schätzungen auf Grund des Impfstoffverbrauches möglich. Exakte Zahlen der Durchimpfung und damit der Immunität nach epidemiologischen Gesichtspunkten (territorial, altersspezifisch, nach soziologischen und anderen Gesichtspunkten) sind nur möglich nach Installierung einer elektronischen sächsischen Impfdatenbank. Aufgrund von Interventionen der Datenschützer in Sachsen ist dafür ein eigenes spezielles Ländergesetz notwendig.

Zusammenfassung:

Schutzimpfungen gegen Infektionskrankheiten und deren staatliche Impfpfehlungen gehören größ-

tenteils zum naturwissenschaftlichen Feld der medizinischen Tätigkeiten. Sie sind daher in der Regel diesbezüglich gut begründbar und damit evidenzbasiert.

Dies ist bei modernen Impfungen wie zum Beispiel gegen Humane Papilloma-Viren, Rotaviren und Herpes zoster detailliert zu hinterfragen insbesondere in gesundheitsökonomischer Hinsicht und in der Langzeitwirkung. Ursache dafür ist die zunehmende Nichtwahrnehmung der staatlichen Verantwortung für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten, wie sie im Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland in Artikel 74 Nummer 19 festgelegt ist. Gegenwärtig ist praktisch die gesamte Impfstoffherstellung und -entwicklung privatisiert. Dies hat unter anderem zur Folge: Eine enorme Steigerung der Impfstoffkosten, gesundheitsökonomische Daten erscheinen subjektiv, je nach Auftraggeber, Fehlen jedes diesbezüglichen staatlichen

Regulativs in Deutschland im Vergleich mit anderen europäischen Ländern; die Objektivität der gesamten Daten bei Einführung eines neuen Impfstoffes wird nicht mehr von unabhängigen Institutionen nachgeprüft und hinterfragt, die Einführung der Impfungen in die Praxis erfolgt oft durch die Hersteller selbst an gesetzlich etablierten Strukturen vorbei mit Hilfe der Medien durch unseriösen Werberummel („erste Impfung gegen Krebs“); eine angemessene Zeit der Wirksamkeitsüberprüfung wird nicht mehr abgewartet; soziologische Verhältnisse und ethische Fragen werden nicht oder nur ungenügend berücksichtigt.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. habil. Siegwart Bigl
Vorsitzender der Sächsischen Impfkommision,
Ludwigsburgstraße 21, 09114 Chemnitz
E-Mail: siegwart@bigl.de