

H. U. Albonico
P. Klein

Generelle Impfung gegen Hepatitis B im Kindesalter?

Unverhältnismässige Impfkampagne in der Schweiz

Aufgrund der Abklärungen der Schweizerischen Experten-Gruppe für virale Hepatitis (SEVHEP) und der Fachgruppe für Impffragen [BAG Bulletin 1994, 1995] erwägt das Bundesamt für Gesundheitswesen die Einführung der generellen Durchimpfung der Schweizer Kinder [Schaad 1994]. Wie üblich, stützt sich dieser Schritt auf entsprechende Empfehlungen der WHO (WHO 1992). Als Massnahme des öffentlichen Gesundheitswesens unterstehen solche Impfkampagnen der öffentlich-rechtlichen Beurteilung, welche nach der Erforderlichkeit, der Eignung und der subjektiven Zumutbarkeit der Massnahme zu fragen hat [Müller 1994]. Nach unserem Dafürhalten sind diese Forderungen bei der generellen HBV-Durchimpfung nicht erfüllt.

Erforderlichkeit

Dem BAG werden jährlich 400–500 akute Hepatitis-B-Fälle gemeldet; das Bundesamt für Statistik erfasst jährlich 6–12 Todesfälle an einer fulminanten Verlaufsform [BAG 1994]. Wie Schaad betont, sind indessen nicht die akuten HBV-Infektionen, sondern die chro-

nischen Infektionen für Morbidität, Mortalität und Infektiosität hauptverantwortlich [Schaad 1994]. Nach Grob gehen in der Schweiz insgesamt etwa 7% der akuten Infektionen in chronische über, daraus entwickelt sich in 25% eine chronisch-aktive Hepatitis, in 15% eine Leberzirrhose, und in unbekannter Häufigkeit ein Leber-Karzinom [Grob 1995]. Bei Neugeborenen, die von der Mutter infiziert sind, kann das Risiko einer chronischen Hepatitis allerdings bis 70–90% betragen [BAG 1994], diese Fälle sind jedoch in der Schweiz selten [BAG 1994]. Die Letalität beträgt nach Krugmann im Allgemeinen weniger als 1% [Krugmann 1994].

Niedrige HBV-Prävalenz in der Schweiz

Die Schweiz gehört zu den Ländern mit niedriger HBV-Prävalenz, das BAG schätzt die Prävalenz bei Gebärenden aufgrund verschiedener Erhebungen auf 0,5% [BAG 1996]. Demgegenüber wurden in afrikanischen und asiatischen Ländern Prävalenzen über 10% ermittelt [Krugmann 1994].

Wir haben es in der Schweiz also mit einer seltenen Krankheit zu tun. Die Hepatitis-B war zudem im Abnehmen begriffen, bis 1990 eine massive Zunahme unter den

intravenösen Drogenkonsumenten eintrat; seither entfallen in der Schweiz etwa 50% aller Infektionen auf diese Risikogruppe [BAG 1996]. Ein Drittel der HBV-Infektionen betreffen Ausländer [Grob 1995].

Bisherige Impfstrategie bewährt

Die bisherige Impfstrategie hat sich insgesamt bewährt (haben doch zu einer Zeit, da sich die HIV-Infektion stark verbreitete, die HBV-Fälle nicht zugenommen): Aktive Impfung von Risikogruppen, angepasstes Vorgehen nach akzidenteller Exposition, Routine-Screening der Schwangeren auf HBV und aktive/passive Immunisierung der Neugeborenen von HB-Ag-positiven Müttern. Bei den Risikogruppen besteht allerdings eine denkbar grosse Diskrepanz zwischen Medizinalpersonal (bei welchem kaum mehr Infektionen aufgetreten sind) und Iv-Drogenkonsumenten, welche sich der Erfassung fast vollständig entzogen haben [BAG 1994].

Mit einer generellen Durchimpfung aller Säuglinge oder Kinder können die akuten B-Hepatitis bei den Ausländern (ein Drittel der Fälle) kaum verhindert werden, umgekehrt werden die perinatalen Infektionen (20–70) bereits erfasst; es

bleiben also ca. 250 Fälle akuter Erkrankungen mit insgesamt 7% = rund 15–25 Übergängen in chronische Formen, die man verhindern möchte. Damit eine Durchimpfung der gesamten Geburtskohorten der Schweiz von ca. 80'000 Säuglingen pro Jahr verhältnismässig wäre, müssten die Bedingungen der Eignung und der Zumutbarkeit in sehr hohem Masse erfüllt sein.

Eignung

Die Beurteilung der Eignung wirft insbesondere die Fragen nach der langfristigen Verlässlichkeit der Impfung und nach den Kosten auf.

Die HBV-Impfung hat sich kurzfristig insgesamt als gut wirksam erwiesen, dennoch ist mit 5–10% primären Impfversagern zu rechnen [BAG 1996, Morgan 1995]. Hinsichtlich längerfristiger Wirksamkeit wird betont, dass der Schutz gegen die Krankheit auch dann bestehen kann, wenn keine Antikörper mehr nachweisbar sind [BAG 1996]. Das schliesst indessen nicht aus, dass auch das Gegenteil eintreten kann, so fiel der Impfschutz bei einer Impfkampagne in Senegal innert 5–6 Jahren von 100% auf 67% ab [Coursaget 1986].

Sind HBV-Impfstoffe auf längere Sicht geeignet?

Über 50% der HBV-Infizierten in der Schweiz erkrankten im Alter von 20–29 Jahren [BAG 1996]. Damit eine Impfung im Säuglingsalter sinnvoll erschiene, müssten die Impfstoffe eine verbürgte Wirksamkeit von 20–30 Jahren haben. Die bisherigen Studien umfassen aber nur eine Zeitspanne von 2–12 Jahren [BAG 1995] – damit kann eigentlich nichts über die Eignung der Impfstoffe auf längere Sicht gesagt werden. So nennt denn auch die neueste Broschüre der Berna vorsichtigerweise für «Heprecomb-Berna» eine Impfschutzdauer von nur 3–5 Jahren (Berna 1996).

Entsprechend ist es nicht möglich, die Kosten, welche immerhin

immens sind, richtig einzuschätzen. Der Publikumspreis der HBV-Impfung beträgt z.Zt. etwa SFr. 45,-; der jährliche Aufwand bei 3 Impfungen pro Kind damit rund 10 Millionen Franken. Entsprechend ist diese Impfung von der bundesrätlichen Verordnung zum neuen KVG nur als gezielte Indikationsimpfung in die Grundversorgung aufgenommen worden.

Zumutbarkeit

Die Beurteilung der subjektiven Zumutbarkeit verlangt in erster Linie nach zuverlässigen Angaben zur Sicherheit der Impfstoffe. Gerade diese fehlen aber bei der HBV-Impfung. Immerhin wird anerkannt, dass es sich um eine hoch reaktogene Impfung handelt, was bereits an den häufigen, als normal eingestuften Impfreaktionen abgelesen werden kann: Lokalreaktionen im Bereiche der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, leichtes Fieber, Bauchbeschwerden [Quast 1993]. Beschrieben werden auch akute allergische Reaktionen wie Urticaria [Hudson 1991]. Die ernsthafteren Nebenwirkungen und Komplikationen scheinen durch eine Störung im Immunsystem bedingt zu sein. So schreiben Quast et al. im deutschen Impfreaktionen-Kompodium: «Aus heutiger Sicht handelt es sich bei derartigen Komplikationen um ein weitgehend immunologisches Geschehen, bei dem bei vorhandener Bereitschaft viele verschiedene Stimuli eine Erkrankung auslösen können» [Quast 1993]. Auslöser solcher Reaktionen scheinen in erster Linie die Impfstoff-Additive Aluminiumhydroxid und Thiomersal zu sein; die umfassendste Übersicht dazu findet sich bei Huber [Huber 1995].

«Underreporting» der Impfkomplicationen

Bei den Impfkomplicationen besteht – wie bei den Medikamenten-Nebenwirkungen [Inman 1980] – das Problem des «underreportings». Bis vor kurzem beruhte die

Erfassung allfälliger Impfkomplicationen ausschliesslich auf passiver Meldung. So schreiben die amerikanischen Centers for Disease Control in einem «Surveillance Report» zur Häufigkeit von Impfkomplicationen (CDC 1989): «(Das Erfassungssystem) erhält wahrscheinlich nur einen Bruchteil potentieller Fallmeldungen. Das wahre Ausmass des underreportings ist unbekannt.» Der vielzitierte Bericht «Postmarketing Surveillance for Neurologic Adverse Events Reported after Hepatitis B Vaccination» relativiert seine Aufzählung von nur 41 schweren Komplikationen bei schätzungsweise 850'000 Impfungen wie folgt: «Eine wichtige Verzerrung dieser Studie ist möglicherweise durch underreporting bedingt...». Underreporting ist ein gut bekanntes Problem solcher Überwachungssysteme. Die Gröszenordnung des underreportings von neurologischen Komplikationen nach Hepatitis-B-Impfung ist unbekannt [Shaw 1988]. Modernere Methoden der «Postmarketing Surveillance» z.B. mittels Vergleich von Spitaleintritts-Diagnosen mit den Impfausweisen haben gezeigt, dass schwere Impfkomplicationen bis fünf mal häufiger sind als bisher angenommen [Farrington 1995].

Die wichtigste bisher als kausal anerkannte schwere Impfkomplication ist das Guillain-Barré-Syndrom [Shaw 1988, Tuohy 1989, WHO 1990]. Bei weiteren Komplikationen wurde die Kausalität als nicht als gesichert betrachtet: Multiple Sklerose [Herroelen 1991], Optikus-Neuritis [Brézin 1993], Fazialisparese [Shaw 1988], Thrombozytopenie [Meyboom 1995]. Aufgrund der Postmarketing-Überwachung [Shaw 1988] wäre bei Annahme eines Underreportings um den Faktor 5 in der Schweiz bei Einführung der generellen Impfung mit jährlich 5–20 schweren neurologischen Komplikationen zu rechnen.

Aus Neuseeland wurde im Mai 1996 über eine beträchtliche Häufung des jugendlichen Diabetes nach Einführung der Hepatitis-B-Impfkampagne berichtet [Classen

1996]: Das Impfprogramm war 1988 eingeführt worden und erreichte eine Durchimpfrate bei den unter 16-jährigen Kindern von 70%. In den folgenden Jahren stieg die Inzidenz des insulinabhängigen Diabetes in Neuseeland um 60%. In einer prospektiven Erfassung der unter Zwanzigjährigen in Christchurch musste eine Zunahme der Inzidenz von 11,2 Fällen/100'000 in den Jahren 1982–1987 auf 18,2 Fälle/100'000 in den Jahren 1989–1991 festgestellt werden. Eine solche Induktion des jugendlichen Diabetes durch immunologische Eingriffe mit Störung des Interferon-Gleichgewichts ist durchaus bekannt und plausibel [Classen 1996]. Aufgrund der vergleichbaren Prävalenz des jugendlichen Diabetes [Teuscher 1995] wäre für die Schweiz bei Einführung der generellen HBV-Impfung mit 7 zusätzlichen Fällen von jugendlichem Diabetes pro Jahr zu rechnen.

Eine weitere Auswirkung der ausgeprägten Reaktogenizität der HBV-Vakzine muss grundsätzlich zu denken geben: Die Impfung kann zu falsch-positiven HIV-Tests Anlass geben [Lee 1992]. Obschon diese Kreuzreaktion bisher nur für die Elisa-(Screening)-Tests nachgewiesen wurde, und nicht für Western-Blot-(Bestätigungs)Tests, kann dieser Sachverhalt zu grossen Problemen beim HIV-screening Anlass geben.

Die wichtigsten Bedenken gegenüber einer HBV-Durchimpfkampagne betreffen jedoch die längerfristigen Auswirkungen. Es gibt noch kaum Untersuchungen zur Nachhaltigkeit eines solchen Eingriffes. Immerhin haben Carman et al. bereits 1990 über die ersten impfverursachten Virus-Mutationen bei 32 Kindern mit z.T. schwerer Erkrankung berichtet [Carman 1990].

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage der vorgenannten Ausführungen verfügen wir heute nicht über die erforderlichen

Entscheidungsgrundlagen zu einer verantwortungsvollen Beurteilung von Erforderlichkeit, Eignung und Zumutbarkeit der generellen HBV-Durchimpfung im Säuglings- oder Kindesalter, welche auf einen möglichen Nutzen 10–30 Jahre später ausgelegt ist. Hingegen können die eben erst erschienenen «Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung» des BAG mit systematischem HBs-Ag-Screening für Schwangere mit Impfung der exponierten Säuglinge und mit frühzeitiger Impfung von iv-Drogenbenützer(innen) [BAG 1996] mit hohem Konsens bei den Ärzten und in der Bevölkerung rechnen.

Literatur

- BAG: Virale Hepatitiden 1992/93. BAG-Bulletin 12.12.1994: 814–819.
- BAG: Prävention der Hepatitis B in der Schweiz – Prüfung neuer Strategien. BAG-Bulletin 12.12.1994: 820–823.
- BAG: Prävention der Hepatitis B – Revidierte Empfehlungen zur Auffrischimpfung. SAeZ 1995; 76: 1974–1978.
- BAG: Seroprävalenz von Hepatitis B bei 9000 Gebärenden in der Schweiz von 1990 bis 1991. BAG-Bulletin 4.3.1996: 3–6.
- BAG: Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung, Stand April 1996. BAG-Bulletin, Supplementum II April 1996: 1–6.
- Brézin A.: Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine. *The Lancet* 28.8.1993: 563–564.
- Bundesratsverordnung zum KVG 1996: Massnahmen der Prävention: 8.
- Carman W. et al.: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *The Lancet* 1990; 336: 325–329.
- Classen J. B.: Childhood immunisation and diabetes mellitus. *New Zealand Med. J.* 24.5.1996: 195–196.
- Coursaget P. et al.: Seven-year study of Hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *The Lancet* 15.11.1986: 1143–1144.
- Farrington P. et al.: A new method for active surveillance of adverse effects from DPT- and MMR-vaccines. *The Lancet* 1995; 345: 567–69.
- Grob P.: Hepatitis-B-Impfung in der Praxis. Impfsymposium in Bern vom 2.3.1995
- Inman W. H. W.: Monitoring for drug safety. MTP Press Lancaster, England 1980: 36–37.
- Krugman S., Stevens C.: Hepatitis B Vaccine, in: Plotkin & Mortimer: Vaccines, 2nd edition, Saunders 1994

Herroelen L. et al.: Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *The Lancet* 9.11.1991: 1174–1175.

Huber W.: Nebenwirkungen der Impfstoff-additive Aluminiumhydroxid und Thiomersal am Beispiel des Impfstoffes gegen Hepatitis B. Oekoskop, Informationsbulletin der Ärztinnen und Ärzte für Umweltschutz 1/1995.

Hudson Th. J. et al.: Adverse reaction to the recombinant hepatitis B vaccine. *J. Allergy Clin. Immunol.* November 1991: 821–822.

Lee D. A. et al.: HIV false positivity after hepatitis B vaccination. *The Lancet* 25.4.1992: 1060.

Meyboom R. H. B. et al.: Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines. *The Lancet* 24.6.1995: 1638.

Morgan P.: Hepatitis B Vaccine: Still has its problems. *Ped Hematology Oncology* 1995; 12: 1115–1116.

Müller M.: Die M+M+M-Impfkampagne des Bundes auf dem juristischen Prüfstand. SAeZ 9.3.1994: 385–390.

Schaad U. B.: Hepatitis B (HBV), Vortrag am Symposium «Impfempfehlungen 1995» in Bern am 30.6.1994.

Shaw, F. E. et al.: Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after Hepatitis B vaccination. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 127/2:337–352.

Teuscher A. U. et al.: Häufigkeit des insulinabhängigen Diabetes mellitus in der Schweiz (1972–1993) bei 19-jährigen Männern. *Schweiz. Med. Wschr.* 1995; 125: 1041–45.

Tuohy P. G.: Guillain-Barré Syndrome following immunisation with synthetic hepatitis B vaccine. *New Zealand Med. J.* 8.3.1989: 114–115.

WHO: Hepatitis B vaccines: reported reactions. *WHO Drug Information* 1990;4: 129.

Anschrift der Autoren:

Dr. med. Hansueli Albonico
FMH Allgemeinmedizin
Bernstrasse 13
CH-3550 Langnau
Dr. med. Peter Klein
FMH Allgemeinmedizin
Länggassstrasse 36
CH-3012 Bern