
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet Impfprävention

Seestraße 10

13353 Berlin

19.10.2018

Empfehlungen der STIKO zu "Grippe"-Impfungen in der Schwangerschaft

Sehr geehrter Herr Prof Mertens,

als praktisch tätiger Gynäkologe werde ich mit der Informationsbroschüre von BZgA und RKI zur "Grippeimpfung" bei Schwangeren konfrontiert. Dazu habe ich als Mitglied von Mezis (mezis.de) folgende Fragen:

1. Hintergrund: In der Broschüre von BZgA & RKI wird durchgängig von "Grippe" gesprochen, gegen die eine Impfung der sicherste Schutz sei. Die Impfung bietet aber nur einen mäßigen Schutz gegen "Influenza"-Viren (Cochrane 2018). Influenza-Viren machen nur einen (je nach Saison) sehr begrenzten Anteil der "Grippe"-Viren aus (Jefferson 2009). Andere Einflussfaktoren für Infektionsrisiken wie Ernährung, Stressreduktion, Bewegung, Nicht-Rauchen, Schlaf, Hygiene etc. werden gegenüber den Schwangeren nicht erwähnt.

Die Broschüre gleicht vielen anderen emotions-orientierten Werbebroschüren im Medizinmarkt, die Angst erzeugen wollen, damit ein Produkt gekauft wird, dessen Konsum Sicherheitsgefühle erzeugen soll. Die Wirksamkeit der Auslösung solcher neuro-physiologischer Effekte ist in der Placebo-Forschung vielfach beschrieben, und wird auch von unseriösen Anbietern im Markt gerne genutzt.

Frage: Warum informieren Sie die Betroffenen nicht auf der Basis wissenschaftlicher Evidenz? Warum setzen Sie in der Broschüre nicht auf rationale Aufklärung über „Für und Wider“?

2. Hintergrund: In der Ausgabe von Nature vom 04.10.2018 werden die Zusammenhänge der T-Zell-Reaktion als Ursache der Narkolepsie erläutert (Liblau 2018). Bei Pandemrix®-2009 lag das Risiko für das Entstehen einer Narkolepsie bei 1: 10-15.000 (Ahmed 2015) Bei Kindern stieg das Risiko für Narkolepsie nach Impfung um das 4 bis 14-Fache und um das 2 bis 7-Fache bei Erwachsenen (Stowe 2016, Sarkanen 2018). Insgesamt sollen durch Pandemrix® in Europa etwa 1.300 Personen an Narkolepsie erkrankt sein. (Vogel, 2015, Doshi 2018). Ursprünglich war ein Zusammenhang mit dem Adjuvanz vermutet worden, was u.a. dazu führte, dass die STIKO adjuvantierte Influenza-Impfstoffe für Schwangere nicht mehr

empfohl. Das Risiko war aber nach neueren Studien offenbar nicht unmittelbar mit dem Adjuvanz assoziiert. Stattdessen scheint eine Kreuz-Reaktion zwischen körpereigenen Eiweißen und dem Antigen des Impfstoffes vorgelegen zu haben, ggf. infolge eines bestimmten Produktionsprozesses, der sich von dem der Herstellung eines ähnlichen Impfstoffes unterschied, bei dem kein erhöhtes Narkolepsie-Risiko beobachtet wurde.

Frage: Können sie garantieren, dass ähnliche Kreuzreaktionen bei den neuen Vierfach-Impfstoffen nicht auftreten?

3. Hintergrund: Die Entwicklung des fetalen Gehirns während der Schwangerschaft hat lebenslange Auswirkungen. Die entscheidende Phase der Ausformung immunologischer und neurophysiologischer Grundmuster ist sehr störungsanfällig. Einwirkung von außen können u.a. zu epigenetischen Fehleinstellungen (Schrey 2016), und zu Störungen der Stabilisierung der Neuronen-Oszillation (Buzsáki 2018), der Hirnfaltung und der Myelinisierung führen. Das Wissen um diese neuro-physiologischen und immunologischen Zusammenhänge befindet sich im Anfangsstadium. Das meiste ist noch völlig unbekannt. Angesichts des "unbekannten Nichts-Wissens" der fetalen Hirnreifung gilt bei medizinischen Interventionen z.B. durch Medikamente das Vorsorgeprinzip ("Nicht schaden"). Wenn, wie z.B. bei psychiatrisch eingesetzten Medikamenten, bekannt ist, dass ihre Einnahme mit einem höheren Risiko für Störungen des Autismus-Spektrums einhergehen kann (Dheeraj 2017, Schendel, 2017), müssen die Nutzerinnen auf der Basis verfügbarer Evidenz über das "Für und Wider" der Medikation sorgfältig aufgeklärt werden. Zum Ausschluss, ob ähnliche Zusammenhänge auch bei Impfungen in der Schwangerschaft bestehen könnten (Zerbo 2017), müssten Langzeitstudien durchgeführt werden, die Entwicklungsverzögerungen beobachten könnten. Bei der Pandemrix®-Vermarktung wurde 2009 auf eine Postmarketing-Studie verzichtet. Die Anstiege der beobachteten Narkolepsie-Fälle beruhten daher auf spontanen individuellen Meldungen mit vermutlich hoher Dunkelziffer, und Hinweise zum Nutzen ergaben sich nur zufällig, weil sich Polen als einziges europäisches Land der Pandemrix®-Vermarktung verweigerte.

Frage: Welchen Stellenwert hat der Umfang des "unbekannten Nicht-Wissens" hinsichtlich der fetalen Hirnentwicklung für Ihre Entscheidung "Grippe"-Impfungen in Schwangerschaft zu empfehlen? Wenn Sie glauben, das Vorsorgeprinzip umkehren zu müssen ("Nicht-Handeln schadet mehr als Handeln"), wie begleiten Sie dann geimpfte und nicht-geimpfte Neugeborene durch großangelegte, bevölkerungsbezogene Studien hinsichtlich der neurophysiologischen, immunologischen und motorischen Entwicklung (idealerweise bis zur Einschulung)?

Für die Beantwortung dieser Fragen danke ich Ihnen herzlich

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Helmut Jäger

Unterschrift

Literatur

- Ahmed S et al: Narcolepsy and influenza vaccination-induced autoimmunity. *Ann Transl Med.* 2017 Jan;5(1):25 Bednarczyk RA et al: Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and the neonate. *AJOG* 2012 207(3):S38-S46
- Brown AS: Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizo. Bull.* 2006 32: 200–202
- Buzsáki G. et al.: Brain rhythms and neural syntax, *Dial. Clinical Neurosci.* 2012 14:345-67, Mehr: <http://buzsakilab.com>
- Canelle Q et al: Evaluation of potential immunogenicity differences between Pandemrix™ and Arepanrix™. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 12(9):2289-98.
- Cochrane Review 2018: Demicheli V: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Coch. Database* 01.02.2018, Jefferson T: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Coch. Database* 01.02.2018:
- Doshi P: Pandemrix vaccine: why was the public not told of early warning signs? *BMJ* 2018;362:k3948
Faa G et al: Fetal programming of the human brain: is there a link with insurgence of neurodegenerative disorders in adulthood? *Curr Med Chem.* 2014;21(33):3854-76 - Fetal programming of neuropsychiatric disorders *Birth Defects Res.* 2016 108(3):207-223
- Fell DB (WHO): Influenza epidemiology and immunization during pregnancy 2017. *Vaccine.* 35(43):5738–50
- Gadroen K: Patterns of spontaneous reports on narcolepsy following administration of pandemic influenza vaccine. *Vaccine.* 2016 22;34(41):4892-7
- Hutcheon JA: Detectable Risks in Studies of the Fetal Benefits of Maternal Influenza Vaccination *Am J Epidemiol.* 2016;184(3):227–232
- Jefferson, P.: Editorial, Mistaken identity: seasonal influenza versus influenza-like illness, *Clinical Evidence*, (2009), Zugang: www.infectioncontrolday.com/epidemiology-surveillance/portrayal-flu-pandemic-doesnt-reflect-reality
- Kharbanda, E.O. et al: Assessing the safety of influenza immunization during pregnancy. *AJOG* 2012 207(3):S47-S51
- Lehmann, H. et al.: Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus, *Lancet Inf Dis.* 2010 10:643–651
- Liblau R: Putting to sleep by immune cells, *Nature* 04.10.2018
Marshall, V.; Gruber, M. Influenza immunization during pregnancy. *AJOG* 2012 207(3 Suppl):S57-62
Salmon, D. et al.: Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis, *Lancet* 2013 381(9876):1461–8
- Sarkanen T et al: Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. *Current Neurology and Neuroscience Reports. Curr Neurol Neurosci Rep* (2018) 18: 43 - Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-anal. *Sleep medicine Volume 38, Pages 177–186*
- Schendel D: Prenatal antidepressants and use of autism *BMJ* 2017;358:j3388
- Schlaudecker EP. Et al: Pregnancy Influences the Antibody Response to Trivalent Influenza Immunization. *Jour. Infect Dis.* 2012 1;206(11):1670-3
- Schrey S et al: Pränatale epigenetische Prägung. *Stand des Wissens. DÄB* 2016, 113(45):B1706-08
Simonsen, L. et al.: Influenza vaccination and mortality benefits. *Vaccine* 2009 27(45):6300-04
Shakib JH et al: Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy *Pediatrics* 2016 137(6). pii: e20152360
- Stowe J et al Risk of Narcolepsy after AS03 Adjuvanted Pandemic A/H1N1 2009 Influenza Vaccine in Adults: A Case-Coverage Study in England. *Sleep.* 2016 May 1; 39(5): 1051–1057.
- Verstraeten T et al: Pandemrix™ and narcolepsy: A critical appraisal of the observational studies. *Hum Vac Immuno* 2016 12(1): 187–193
Vogel G: Narcolepsy link becomes to pandemrix flu vaccine becomes clearer, *Science* 2015 Vol 349(6243):17
- Zaman, K. et al.: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *NEJM* 2008 359: 1555–64
- Zerbo O. Is Maternal Influenza or Fever During Pregnancy Associated with Autism or Developmental Delays? *J Autism Dev Disord.* 2013;43(1):25-33. Abruf 31.05.2017 - Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder *JAMA Pediatr.* 2017 Jan 2;171(1):e16360