



Impfstoffknappheit

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ
Aktualisierung Februar 2017

Einleitung

Impfungen sind neben Hygienemaßnahmen die mit Abstand wirksamste Form der Prävention von Infektionskrankheiten. Im Kindes- und Jugendalter stellen sie einen ganz wesentlichen Anteil der Gesundheitsvorsorge dar. Die anerkannte Basis für diese Vorsorge sind die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) ausgesprochenen Impfeempfehlungen. Die Durchführung vieler Impfungen ist zeitkritisch, weil der Impfschutz gewährleistet sein muss, bevor die Ansteckung erfolgt oder die Impfeempfehlung nur für einen begrenzten Zeitraum gilt (z.B. Rotavirusimpfung). Die zeitgerechte Umsetzung des Impfprogramms entsprechend den Empfehlungen der STIKO wird jedoch durch Lieferengpässe von Impfstoffen oder die Einstellung der Produktion von Impfstoffen gefährdet. Die Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DAKJ) hatte dies 2006 und 2013 zum Anlass genommen, die Entwicklung auf dem Impfstoffmarkt in ihren Auswirkungen auf die Versorgung von Kindern und Jugendlichen zu analysieren. Hier präsentieren wir eine aktualisierte Version.

Lieferengpässe können folgendermaßen entstehen (Hinman 2006):

- Erhöhter Bedarf, wie aktuell bei IPV durch die weltweite Umstellung mehrerer Länder vom Lebend- (OPV) auf den Totimpfstoff (IPV) zum Schutz vor Poliomyelitis (Tebbens 2016).
- Unterbrechung der Produktions- und/oder Lieferkette. Dafür hat es in den letzten Jahren eine Fülle von Beispielen gegeben (www.pei.de; -> „Archiv nicht mehr bestehender Lieferengpässe von Human-Impfstoffen“).
- Entscheidung des pharmazeutischen Unternehmers den Impfstoff vom Markt zu nehmen. Auf Grund erhöhter Qualitätsanforderungen wurden Produktionsstätten vorübergehend oder ganz geschlossen (Hinman 2006).
- Mangel an Ressourcen den Impfstoff zu kaufen. Obwohl dies eher für Entwicklungsländer zuzutreffen scheint, beeinflussen Preise auch in Deutschland die Einführung oder fehlende

Einführung und Empfehlungen für die Anwendung eines Impfstoffes. Die Bedeutung des Preises konnte an den Diskussionen zu den vergleichsweise hochpreisigen Impfstoffen gegen humanpathogene Papillomaviren und Meningokokken Gruppe B abgelesen werden.

- Geringe Zahl an Impfstoffherstellern. Im Vergleich zu kurativen Heilmitteln gelten Impfstoffe als weniger lukrativ, so dass das Interesse der pharmazeutischen Industrie, sich auf diesen Markt ein zu lassen, gering sei (Hinman 2006).

Situation

In den vergangenen Dekaden hat durch zahlreiche Fusionen oder Übernahmen von pharmazeutischen Unternehmen eine starke Konzentration in der Branche stattgefunden.

Auf dem deutschen Markt werden Impfstoffe für die Standardimpfungen im Kindes- und Jugendalter nur noch von vier pharmazeutischen Unternehmen angeboten (Tabelle 2). Alle global bedeutsamen Hersteller von Impfstoffen finden sich unter den zehn größten pharmazeutischen Unternehmen der Welt (s. Tabelle 1).

Rang	Unternehmen	Sitz	Jahresumsatz in Mrd. \$	
1	Novartis	Schweiz	46	Impfstoffsparte verkauft
2	Pfizer	USA	45	wichtiger Impfstoffhersteller
3	Hoffmann-La Roche	Schweiz	40	
4	Sanofi-Aventis	Frankreich	38	wichtiger Impfstoffhersteller
5	MSD	USA	37	wichtiger Impfstoffhersteller
6	Johnson & Johnson	USA	31	
7	GlaxoSmithKline	Großbritannien	30	Größter Impfstoffhersteller
8	AstraZeneca	Großbritannien	26	
9	Gilead Sciences	USA	24	
10	AbbVie	USA	20	

Tabelle 1: Die größten pharmazeutischen Unternehmen weltweit nach Umsatz in 2014

Quelle: Wikipedia 27.12.2016 (<http://de.wikipedia.org/wiki/Pharmaunternehmen>)

Stellt man die in der Regel verfügbaren Impfstoffe für Kinder und Jugendliche der einzelnen pharmazeutischen Unternehmen (s. Tabelle 2) zusammen, so zeigt sich, dass die zur Durchführung des Impfprogramms notwendigen Impfstoffe in der Regel von nur ein oder zwei pharmazeutischen Unternehmen vertrieben werden.

Antigene	GSK	Pfizer	Sanofi Pasteur	MSD	Verschiedene Hersteller
DTaP-Hib-IPV-Hep B	Infanrix Hexa		Hexyon		
DTaP-IPV	Infanrix				
DTaP-IPV-Hib	Infanrix IPV + Hib		Pentavac		
FSME Kinder	Encepur Kdr.	FSME immun 0,25 ml jun.			
FSME Erwachsene	Encepur Erw.	FSME immun Erw.			
Gelbfieber			Stamaril		
Hepatitis A Kinder	Havrix 720			Vaqta Kdr.	
Hepatitis A Erwachsene	Havrix 1440			Vaqta	
Hepatitis A + Typhus	Hepatyrix*		Viatim		
Hepatitis A und B Kinder / Erwachsene	Twinrix Kdr. Twinrix Erw				
Hepatitis B	Engerix B Kinder bzw. Erwachsene, Fendrix			HBVAXPRO 5, 10, 40 mg	
HPV	Cervarix			Gardasil, Gardasil-9	
Japan. Enzephalitis	Ixiaro				
Meningokokken ACWY	Menveo	Nimenrix			Mencevax ACWY
Meningokokken B	Bexsero				
Meningokokken C	Menjugate	Neisvac			Meningitec
MMR	Priorix			M-M-RvaxPro	
MMRV	Priorix Tetra				
Pneumokokken	Synflorix	Prevenar 13	Pneumovax 23		
IPV			IPV Mérieux		
Rotaviren	Rotarix			RotaTeq	
Td	Td-Rix	Td-Immun	Td-Impfstoff		
Tdap	Boostrix	Tdap-Immun			
Tdap-IPV	Boostrix Polio		Repevax**		
Td-IPV			Revaxis		
Tetanus	Tetanol pur		Tetanus-Impfstoff		
Tollwut	Rabipur		Tollwut-Impfstoff (HDC)		
Typhus	Typherix		Typhim Vi		

Varizellen	Varilrix			Varivax	
Herpes zoster				Zostavax	
Cholera	Dukoral				

*Bis voraussichtlich Ende 2017 nicht lieferbar

** auf unbestimmte Zeit nicht lieferbar

Tabelle 2: Aktive Impfstoffe für Kinder und Jugendliche mit STIKO-Impfindikationen und Reiseimpfungen in Deutschland und Ihre Hersteller bzw. Zulassungsinhaber (außer Influenza; siehe Tabelle 3)

Quellen: Rote Liste.de, fachinfo.de, pei.de (eingesehen 28.12.2016)

Im Vergleich zur Situation vor 3 Jahren sind zwei bedeutsame Veränderungen zu verzeichnen:

Im Dezember 2014 hat die Firma Pfizer Teile des Impfstoffportfolios von Baxter sowie deren entsprechende Produktionsstätten gekauft. Da beide Hersteller einen Meningokokken C-Konjugatimpfstoff vertrieben, wurde einer, Meningitec, verkauft und wird nun von verschiedenen kleinen Lieferanten vertrieben.

Am 2. März 2015 hat GSK im Rahmen einer Transaktion zwischen Novartis und GSK das Impfstoffgeschäft von Novartis (mit Ausnahme der Grippeimpfstoffe, die anderweitig veräußert wurden) übernommen. Dadurch verschwanden wegen Überschneidung und Bereinigung des Portfolios diverse Impfstoffe vom Markt (z.B. Diphtherie-Impfstoff, IPV-Virelon, Td-pur, Td-Virelon, Typhoral).

Es sind also durch Konzentration zwei Firmen aus dem Markt der Impfstoffhersteller ausgeschieden und die Zahl der vertriebenen Impfstoffe hat sich vermindert, so dass die Abhängigkeit der Impfstoffversorgung von wenigen Herstellern weiter zugenommen hat.

Dies ist auch bei der Herstellung von Influenza-Impfstoffen zu beobachten, die ja jedes Jahr auf Basis der jeweiligen Empfehlung der WHO neu produziert werden müssen. Aktuell werden Impfstoffe noch von 4 Herstellern vertrieben (siehe Tabelle 3), während es vor 4 Jahren noch 11 Hersteller waren. Dies ist auch Folge der jährlich ausgehandelten Rabattverträge, wodurch Hersteller, die keinen Vertrag mit den Krankenkassen abgeschlossen haben, die Produktion drosseln, so dass sie nicht liefern können, falls doch ein Bedarf entsteht (Barth 2013).

Hersteller	Impfstoff
Sequirus	Afluria, Begripal, Fluad,
AstraZeneca	Fluenz Tetra Nasenspray (nasaler Lebendimpfstoff)
GlaxoSmithKline	Influsplit Tetra
Sanofi Pasteur	Vaxigrip

Tabelle 3 : Hersteller von Impfstoffen gegen Influenza

Problematik

Auf Grund der zurückgegangenen Produktvielfalt kann man bei Lieferengpässen, welche bei fehlenden Vorräten zu Versorgungsengpässen werden, oder der Entscheidung des Herstellers, ein Präparat vom Markt zu nehmen, oft nicht auf ein Alternativprodukt zurückgreifen. Dann führen Versorgungsengpässe zu einem Rückgang der Zahl vollständig grundimmunisierter Säuglinge und Kleinkinder. Das begründet die Sorge, dass diese Kinder eigentlich verhinderbare Infektionen erwerben mit allen vermeidbaren Folgen für das betroffene Kind und seine Umgebung. Fehlender Wettbewerb verhindert darüber hinaus einen marktgesteuerten Preis. Allerdings gibt es bei den meisten Impfstoffen keine freie Marktsituation. Durch die Vorgaben der EMA bzw. der FDA und des PEI bedarf es enormer Investitionen um einen neuen Impfstoff zur Marktreife zu bringen. Diese Investitionen können sich nur multinational aufgestellte Großkonzerne leisten. Wenn dann eine vom Hersteller eines neuen Impfstoffes erhoffte Impfempfehlung für einen neuen Impfstoff durch die STIKO ausbleibt, kann sich das neue Produkt möglicherweise nicht mehr amortisieren, bevor der Patentschutz abläuft. Zudem haben die Regelungen zu Impfstoffen in der Folge des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG) zu einer weiteren Regulierung des Marktes geführt (Barth 2013). Entsprechend kann man nicht davon ausgehen, dass der Markt den Preis bestimmt und dadurch neue Impfstoffe zu erwarten wären. Die Entscheidungen der Impfstoffhersteller werden im Wesentlichen unter wirtschaftlichen Aspekten getroffen, so dass sie sich zurückziehen, wenn die Gewinnmarge zu gering geworden ist. In den USA hat man in solchen Situationen bisher erfolglos versucht den Hersteller zur Verfügungstellung des Produktes zu zwingen, wenn das Produkt unter Zuhilfenahme staatlicher Mittel entwickelt wurde (March-In Rights) (Treasure 2015). Eine Untersuchung in den USA zeigte einen Rückgang der Impfstoffknappheiten seit 2007 und beschreibt eine Abhängigkeit vom Preis (Ridley 2016): Lag der Preis für eine Impfstoffdosis über 75\$, wurde kein Lieferengpass beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für einen Lieferengpass sank um 1%, wenn der Preis um 10% stieg.

Lösungsmöglichkeiten

In den USA und bei der WHO hat man versucht, den Versorgungsengpässen durch Aufbau von Impfstofflagern zu begegnen. Die logistischen und finanziellen Herausforderungen sind erheblich (Truong 2012). In Analogie zu den USA müsste ein solches Lager vom Robert-Koch Institut aufgebaut und unterhalten werden.

In den USA hat man aus Anlass wichtiger Impfstoffknappheiten Impfprogramm-Manager mit der besseren Verteilung knapper Impfstoffe beauftragt (Moriarty 2014). Dabei wurden Orte besonderer Knappheit, besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen und (drohende) Ausbrüche berücksichtigt.

In Deutschland haben die STIKO und das PEI wiederholt Empfehlungen zur Impfstrategie bei Impfstoffmangel abgegeben. Die STIKO gibt auf der Seite des RKI ausführliche Handlungsempfehlungen, wie sie generell und bei bestimmten Impfstoffen das bestmögliche Vorgehen bei einem Impfstoffmangel sieht (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Lieferengpaesse/Lieferengpaesse_node.html). Auch auf der Seite des Paul Ehrlich Instituts finden sich entsprechende Hinweise (www.pei.de/lieferengpaesse-impfstoffe-human). Die Informationen beruhen auf Angaben der Hersteller, wenn eine normale Auslieferung des Impfstoffs für mehr als 2 Wochen beeinträchtigt ist. Die Lagervorräte der Zwischenhändler und Apotheken werden nicht erfasst.

Die Erfahrungen aus den USA mit der Befolgung von Empfehlungen zur Priorisierung der Grundimmunisierung gegenüber Booster-Impfungen durch die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) durch die impfenden Ärzte besagen, dass die impfenden Ärzte ihre eigene Compliance bei der Umsetzung überschätzen und dass auch eigentlich zu verzögernde Gaben zeitgerecht appliziert wurden (Fairbrother 2013). Aber auch die Grundimmunisierung wurde vermindert durchgeführt (Santibanez 2012).

Impfstoffe aus den großen Herstellernationen Indien oder China auf den Markt in Deutschland zu bringen, scheitert in der Regel an der fehlenden Zulassung in Europa. Sowohl die notwendigen klinischen Studien

zu Wirksamkeit und Verträglichkeit als auch die Erfordernisse des Herstellungsprozesses und seiner Überwachung fehlen vollständig.

Vorschläge, dass der Staat selbst Impfstoffe entwickeln und vermarkten sollte, werden aktuell nicht ernsthaft erwogen.

In den USA scheint es vielfältige Kontakte zwischen Behörden und Herstellern zu geben, um die ärgerlichen und das Ansehen der Industrie schädigenden Lieferengpässe zu beseitigen (Chamberlain, 2012). Dies ist sicher auch erleichtert durch die erhebliche Marktmacht der USA und die weitreichenden Eingriffsmöglichkeiten des CDC.

Stellungnahme der Kommission

Die Impfprävention von Infektionskrankheiten ist eine prioritäre, öffentliche Aufgabe in Deutschland. Lieferengpässe gefährden unserer Ansicht nach diese Aufgabe in erheblichem Umfang.

Die DAKJ fordert deshalb die politisch Verantwortlichen auf, sich mit der Verhinderung von Lieferengpässen mit der Folge von Versorgungsengpässen zu beschäftigen. Es ist eine wesentliche politische Aufgabe, in enger Absprache mit den betroffenen Bundes- und Landesbehörden, den Impfstoffherstellern und den wissenschaftlichen Fachgesellschaften Lösungsmöglichkeiten zu erarbeiten, wie zukünftig nachhaltig die Verfügbarkeit von Impfstoffen und die Finanzierung des nationalen Impfprogramms insbesondere für Kinder und Jugendliche gewährleistet werden kann.

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. U. Heininger, Basel (Sprecher der Kommission), Prof. Dr. H.-I. Huppertz, Bremen (federführend), Dr. Axel Iseke, Münster, Prof. Dr. C. Korenke, Oldenburg, Prof. Dr. A. Müller, Bonn, Dr. S. Peter, Berlin

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz, Generalsekretär

Chausseest. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 |

e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de

Literatur:

Barth J, Hammerschmidt T, Vollmar J, Bierbaum M, Schöffski O (2013) Funktionsweise und Auswirkungen des Referenzpreissystems bei Impfstoffen nach §130a Abs. 2 SGB V: eine Analyse am Beispiel der Grippeimpfstoffe. *Gesundheitswesen* 75:e7-e13

Chamberlain AT, Wells K, Seib K, Kudis A, Hannan C, Orenstein WA, Withney EAS, Hinman AR, Buehler JW, Omer SB, Berkelman RL (2012) Lessons learned from the 2007 to 2009 Haemophilus influenzae type b vaccine shortage and public health preparedness. *J Public Health Management Practice* 18:E9-E16

Fairbrother G, Donauer S, Staat MA, Broder K, Salisbury S, Morrow AL, Tabangin ME, Altaye M, Holloway M, Schwartz B (2013) Cincinnati pediatricians' measured and reported immunizing behavior for children during the national shortages of pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 31:2177-2183

Hinman AR, Orenstein WA, Santoli JM, Rodewald LE, Cochi SL (2006) Vaccine shortages: history, impact and prospects for the future. *Annu Rev Public Health* 27:235-259

Moriarty LF, Omer SB, Seib K, Chamberlain A, Wells A, Whitney E, Berkelman R, Bednarczyk RA (2014) Changes in immunization program managers' perceptions of programs' functional capabilities during and after vaccine shortages and pH1N1. *Public Health Reports* 129:42-48

Ridley DB, Bei X, Liebman EB (2016) No shot: US vaccine prices and shortages. *Health Affairs* 35:235-241

Santibanez TA, Shefer A, Briere EC, Cohn AC, Groom AV (2012) Effects of a nationwide Hib vaccine shortage on vaccination coverage in the United States. *Vaccine* 30:941-947

Treasure CL, Avorn J, Kesselheim AS (2015) Do march-in rights ensure access to medical products arising from federally funded research? A qualitative study. *Milbank Quarterly* 93:761-787

Truong VA (2012) The pediatric vaccine stockpiling problem. *Vaccine* 30:6175-6179