

Impfung gegen die Neue Influenza



Professor Dr. Dr. Hans Wolf

Ende April wurde ein Ausbruch von Atemwegserkrankungen in Mexiko bekannt, der einem kurz darauf von den Amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) isolierten neuen Influenzavirus zugeschrieben wurde. Dieser Erreger wurde als ein bislang unbekanntes Schweinevirus identifiziert. In der Folgezeit breitete sich die Infektion, inzwischen als Neue Influenza bezeichnet, weltweit aus und wurde am 11. Juni von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pandemie erklärt. Als Pandemie gilt ein weltweiter Ausbruch, wenn eine fortgesetzte Übertragung von Mensch zu Mensch in mindestens zwei verschiedenen WHO-Regionen nachgewiesen werden kann. Damit trat in Deutschland auch der nationale Pandemieplan in Kraft, der als eine der wichtigsten Maßnahmen vorsieht, durch Impfungen Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung möglichst gering zu halten.

Die Neue Influenza

Bis zum 30. August wurden der WHO über 250.000 bestätigte Fälle von Neuer Influenza mit mindestens 2.837 Todesfällen gemeldet. Da aber Menschen mit nur milder Erkrankung oder inapparenten Verläufen in der Regel ärztliche Hilfe nicht in Anspruch nehmen, darf man davon ausgehen, dass die Zahl der tatsächlichen Infektionen beträchtlich höher ist. In den meisten Ländern erreichte die Erkrankung ein Ausmaß, das mit der jährlich wiederkehrenden saisonalen Influenza vergleichbar ist. Die Krankenhausweisungen schwankten zwischen

sieben und 20 Prozent aller Erkrankten und betragen in Europa im Mittel fünf bis sechs Prozent. Schwere Verläufe wurden, ähnlich wie bei der saisonalen Influenza, vorwiegend bei Menschen mit vorbestehenden chronischen Krankheiten, Schwangeren, adipösen Patienten und bei Kindern bis zum Alter von vier Jahren beobachtet. Zu den Grundliden, die in allen Altersstufen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bedingen, gehören chronische Erkrankungen der Lunge, des Herzens und der Nieren, Stoffwechselstörungen wie zum Beispiel Diabetes, Immunsuppression und chronische neurologische Erkrankungen. Eine Schwangerschaft stellt, wahrscheinlich wegen der speziellen immunologischen Veränderungen in dieser Situation, einen Risikofaktor vor allem im zweiten und dritten Trimenon dar. Auch in den ersten Wochen nach der Geburt ist das Risiko schwerer Influenzaerkrankungen noch erhöht. Todesfälle durch die Neue Influenza traten in der Mehrheit in den gleichen Risikokollektiven auf. Allerdings muss angemerkt werden, dass auch Menschen ohne die genannten Risikofaktoren schwer erkranken und sterben können.

Während sich die Neue Influenza in den genannten Punkten nicht wesentlich von der saisonalen Influenza unterscheidet, weist die Altersverteilung einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Infektionen auf. Im Zuge einer saisonalen Influenza erkranken vor allem Säuglinge und Personen über 65 Jahren schwer, während die höchsten Inzidenzen von Hospitalisierungen aufgrund der Neuen Grippe bei den unter 30-Jährigen zu beobachten waren. In Deutschland wurden bis Ende August etwa 15.000 laborbestätigte Fälle registriert. In der überwiegenden Mehrzahl waren diese Infektionen leicht, die Hospitalisierungsrate lag bei sieben Prozent, Todesfälle gab es bislang nicht. Der Altersgipfel der Erkrankten lag bei 15 bis 19 Jahren.

Das Virus

Bei dem neuen Erreger handelt es sich um ein Influenzavirus vom Subtyp A/H1N1 mit Komponenten von Influenzaviren von Schweinen, Vögeln und Menschen, wie es bisher nur bei Schweinen gefunden wurde. Die spezifische Zusammensetzung der Genkomponenten dieses Erregers weist allerdings gegenüber den in amerikanischen Schweinepopulationen beobachteten Viren einige Unterschiede auf; so enthält

es genetische Elemente, die bislang nur in europäischen Schweineviren beobachtet wurden. Das Hämagglutinin, das Oberflächenprotein des Virus, gegen das neutralisierende, also die Infektion verhindernde Antikörper gebildet werden, unterscheidet sich deutlich vom Hämagglutinin der beim Menschen vorkommenden saisonalen A/H1N1-Stämme und weist gewisse Ähnlichkeiten mit dem Virus der Pandemie von 1918/19 auf. Dieser Unterschied könnte erklären, warum jüngere Menschen ungeschützt gegen den neuen Erreger sind, während Ältere offensichtlich einen gewissen Schutz aufweisen. Epidemiologische Untersuchungen sprechen für eine etwas leichtere Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch als für die saisonalen Erreger beobachtet. In Tierversuchen in Mäusen, Frettchen und Cynomolgus-Affen erwies sich der neue Erreger als pathogener. Er vermehrte sich stärker und führte zu ausgeprägteren pathologischen Veränderungen in der Lunge der Tiere. Bislang waren praktisch alle Isolate des Neuen Virus empfindlich gegenüber den Neuraminidasehemmern Zanamivir und Oseltamivir, vereinzelt wurden aber auch schon resistente Mutanten isoliert.

Brauchen wir eine Impfung?

Gegenwärtig ist schwer abzuschätzen, wie sich der weitere Verlauf der Pandemie gestaltet. Obwohl es durchaus möglich ist, dass die Welle wieder verebbt, ist es doch wahrscheinlicher, dass im kommenden Herbst und Winter in Deutschland die Zirkulation des Virus zunimmt und die Zahl der Infektionen ansteigt. Damit muss auch mit einer Zahl von schweren Verläufen und Todesfällen gerechnet werden, die denen der saisonalen Influenza entspricht oder sie sogar übersteigt. Auch eine Veränderung des Erregers zu erhöhter Pathogenität und eine Resistenzentwicklung gegenüber Neuraminidasehemmern kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb erscheint die Impfung zumindest bestimmter Bevölkerungsgruppen als beste Schutzmaßnahme durchaus angebracht, vorausgesetzt wir verfügen über wirksame und gut verträgliche Impfstoffe.

Impfstoffe

Wichtigste Bestandteile aller Influenza-Totimpfstoffe – der Impfstoffe gegen die saisonale Grippe ebenso wie der gegen die Neue Influenza

za – sind das Hämagglutinin der Virusoberfläche, gegen das die neutralisierenden Antikörper gerichtet sind, und die Neuraminidase, die ebenfalls auf der Virusoberfläche exprimiert wird. Zur Herstellung des Impfstoffes werden Influenzaviren in befruchteten Hühnereiern, seit kurzem auch in Zellkulturen gezüchtet. Aus den durch Formaldehyd oder β -Propiolacton inaktivierten Viren werden die Lipide der Virusmembran mittels organischer Lösungsmittel oder Detergentien entfernt und die resultierende Präparation als so genannte „Spalt“- oder „split“-Vakzine eingesetzt. „Subunit“-Vakzine werden durch weitere Reinigung der Virusproteine und Anreicherung des Hämagglutinins hergestellt. Die saisonalen Influenzaimpfstoffe sind nach den Vorgaben der WHO bezüglich ihres Hämagglutiningehalts standardisiert und enthalten 15 μ g des Proteins jedes Subtyps pro Dosis. Alle saisonalen Influenzaimpfstoffe sind trivalent: sie enthalten Impfantigene von zwei Varianten des Influenza-A-Virus und eines Influenza-B-Virus. Die Zusammensetzung wird jährlich den aktuell zirkulierenden Influenzastämmen angepasst.

Die Impfstoffe gegen die Neue Influenza – die so genannten pandemischen Impfstoffe – unterscheiden sich in einigen Punkten von den saisonalen Impfstoffen. Grund dafür ist in erster Linie die Notwendigkeit, im Pandemiefall in sehr kurzer Zeit sehr viele Impfstoffdosen zu produzieren, einmal, weil man natürlich möglichst viele Menschen schützen möchte, zum zweiten, weil für eine ausreichende Immunisierung zwei Dosen verabreicht werden müssen. Letzteres ist erforderlich, weil die Menschen mit diesem oder einem ähnlichen Erreger bisher noch keinen Kontakt hatten und daher immunologisch „naiv“ sind (wie Kleinkinder, die ja auch bei der Impfung gegen die saisonale Impfung zwei Dosen bekommen). Um genügend Impfstoff herstellen zu können, hat man sich entschlossen, die Antigenmenge pro Dosis zu reduzieren. Um aber eine ausreichende Immunantwort zu induzieren, war es in diesem Fall notwendig, entweder statt gereinigter Virusantigene gesamte, inaktivierte Viren einzusetzen (diese Impfstoffe, die früher auch gegen die saisonale Grippe verwendet wurden, weisen eine höhere Immunogenität, allerdings auch stärkere Nebenwirkungen auf), oder dem Impfstoff Adjuvantien zuzufügen, die die Immunantwort verstärken. Entsprechende Pandemieimpfstoffe wurden als „Musterimpfstoffe“ gegen den Vogelgrippeerreger in den vergangenen Jahren hergestellt und getestet. Vier dieser gegen H5N1 gerichteten Impfstoffe wurden aufgrund von Untersuchungen an jeweils mehreren hundert Probanden, in denen sie sich als wirksam und gut verträglich erwiesen hatten, von der Europäischen Zulassungs-

behörde (EMA) als pandemische Impfstoffe (für den Fall einer Pandemie mit dem Vogelgrippevirus H5N1) zugelassen.

Impfstoffe gegen den jetzt zirkulierenden Schweinegrippeerreger unterscheiden sich von diesen bereits zugelassenen Pandemieimpfstoffen nur dadurch, dass die Antigene des H5N1-Virus durch die Antigene des neuen Erregers H1N1 ersetzt wurden (also durch den gleichen Prozess, der jedes Jahr bei der Herstellung des neuen saisonalen Impfstoffs angewandt wird).

In Deutschland hat man sich für den Einsatz der beiden durch Adjuvans verstärkten Impfstoffe entschieden. Die Adjuvantien, die diese Impfstoffe enthalten, sind prinzipiell gleich. Es handelt sich um so genannte Öl-/Wasser-Emulsionen, die in Form winziger Tröpfchen dem Impfantigen beigemischt sind. Das eine Adjuvans (MF59) enthält als Bestandteile Squalen und die nichtionischen Detergentien Polysorbat 80 und Sorbitantriöleat, das andere (AS03) ebenfalls Squalen und Polysorbat 80, statt Sorbitantriöleat aber DL- α -Tocopherol. Squalen ist ein Zwischenprodukt der Steroidbiosynthese und kommt daher auch im Organismus vor, Polysorbat 80 wird in der Lebensmittelindustrie, aber auch zur Virusinaktivierung in Blutprodukten eingesetzt und ist für die parenterale Anwendung zugelassen, Sorbitantriöleat ist eine nichttoxische, in der Kosmetikindustrie verwendete Substanz, und DL- α -Tocopherol ist eine Form des Vitamins E. MF59 wird seit über zehn Jahren als Adjuvans für einen saisonalen Influenzaimpfstoff für Menschen über 65 Jahre eingesetzt; die Substanz ist an etwa 28.000 Menschen erprobt worden. Über 40 Millionen Dosen des mit MF59 durch Adjuvans verstärkten Impfstoffs wurden bisher verkauft, ohne dass Zweifel an der Sicherheit und Verträglichkeit dieses Impfstoffs laut wurden. Als Adjuvans eines pandemischen H5N1-Impfstoffs wurde die Substanz an fast 500 Personen getestet. Der pandemische H5N1-Impfstoff mit AS03 wurde an über 4.000 gesunden Erwachsenen untersucht. Alle Studien zeigten die gute Wirksamkeit (Induktion schützender Antikörper) und Verträglichkeit der beiden Impfstoffe, allerdings waren Häufigkeit und Stärke von Lokalreaktionen etwas ausgeprägter als nach nicht durch Adjuvans verstärkten Vakzinen. Inzwischen liegen den Zulassungsbehörden auch Daten über die Impfung von Kindern mit diesen beiden Impfstoffen vor, die ebenfalls keinen Hinweis auf außergewöhnliche Nebenwirkungen lieferten. Ein zusätzlicher spezifischer Effekt dieser Adjuvantien besteht darin, dass die Immunantwort breiter ausfällt, das heißt auch Schutz vor leicht veränderten Antigenen bietet.

Bevor derartige Impfstoffe mit den Antigenen des Neuen Influenzavirus H1N1 zur generellen Anwendung gelangen, wird ihre Wirksamkeit noch an einigen hundert Probanden unter genauer Beobachtung untersucht. Sowohl die Wirksamkeit als insbesondere auch die Verträglichkeit dieser pandemischen H1N1-Impfstoffe ist also weitestgehend garantiert, wenn sie in der Bevölkerung eingesetzt werden. Sehr seltene Nebenwirkungen können aufgrund der begrenzten Zahl von Probanden, an denen die pandemischen Impfstoffe getestet wurden, allerdings nicht erfasst werden. Deshalb ist der Hersteller verpflichtet, während des klinischen Einsatzes des Impfstoffs Informationen über Nebenwirkungen und Sicherheit zu sammeln.

Nicht getestet wurde aus ethischen Gründen der Einsatz pandemischer Impfstoffe in der Schwangerschaft. Nachdem die saisonale Influenzaimpfung in den USA und einigen anderen Ländern für Schwangere empfohlen ist, gibt es begrenzte Erfahrungen für diese Impfung in der Schwangerschaft, allerdings keine Daten über die Adjuvantien. Für die saisonale Impfung liegen keine Hinweise auf eine Gefährdung von Mutter oder Kind durch die Impfung vor. Bezüglich der Adjuvantien gibt es für deren einzelne Bestandteile zumindest tierexperimentelle Daten, die eine teratogene Wirkung ausschließen.

Resume

Der Einsatz pandemischer Impfstoffe gegen das Neue Influenzavirus H1N1 ist sicherlich kein „Großversuch an der deutschen Bevölkerung“, wie gelegentlich behauptet wird. Wirklich neu ist lediglich die Antigenzusammensetzung des Impfstoffs – das ist aber in gewisser Weise auch beim jedes Jahr neu hergestellten saisonalen Impfstoff der Fall. Die eingesetzten Adjuvantien, die von manchen als neu und gefährlich angesehen werden, sind bereits umfangreich erprobt. Eines der beiden ist millionenfach problemlos angewandt worden, für das andere, fast identische, liegen Daten von mehreren tausend Probanden vor. Eine entsprechende epidemiologische Situation vorausgesetzt spricht nichts gegen eine breite Anwendung der Impfstoffe in der Bevölkerung. Lediglich bei Schwangeren ist aufgrund fehlender Daten eine strenge Indikationsstellung angeraten.

*Professor Dr. rer. nat., Dr. med. habil.
Hans Wolf, Direktor des Instituts für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
der Universität Regensburg,
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg*