



Grippe-Impfung – ja bitte!

Warum die Influenza-Impfung so schwer fällt

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Alljährlich verursachen saisonale Influenzaepidemien in Deutschland zusätzliche eins bis fünf Millionen Arztbesuche, 5 000 bis 20 000 Klinikaufenthalte und einige Tausend Todesfälle. Über den Influenzaschutz und die Sicherheit der Impfung besteht demnach weiterhin Aufklärungsbedarf.

von Sieghart Dittmann und Petra Sandow

Globale Krankheitslast

Weltweit erkranken während einer saisonalen Epidemie durchschnittlich etwa 20-30% der Kinder und 5-10% der Erwachsenen an Influenza. Daten über Morbidität und Mortalität liegen vorrangig aus industrialisierten Ländern vor. Saisonale Anstiege über einen aus langjähriger Surveillance festgelegten Schwellenwert werden meist zur Aussage über die Schwere einer Epidemie genutzt.

Die höchsten Infektionsraten treten bei 5 bis 9-jährigen Kindern auf. Kinder scheiden den Erreger länger aus als die Älteren, initiieren häufig den Ausbruch und befördern die Ausbreitung. Die wesentliche Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit beobachtet man bei Kleinkindern unter 2 Jahren, Älteren und gesundheitlich Vorgeschiedigten.

Risikofaktoren

Risikofaktoren sind Herzkreislauf- oder Lungenkrankheiten, Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen, starke Fettleibigkeit sowie unterschiedliche Formen von Immunsuppression. Über 90% der Todesfälle an Influenza und Lungenentzündung betrifft über 65-Jährige und danach Angehörige anderer Risikogruppen. Bei der Untersuchung von 480 Influenzasterbefällen in Großbritannien wiesen 68% mindestens einen Risikofaktor auf, drei Viertel der Verstorbenen waren nicht gegen Influenza ge-

impft. Eine hohe Sterblichkeit wird auch bei Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen beobachtet. Ergänzende Studien der letzten Jahre unterstrichen die besondere Gefährdung Schwangerer hinsichtlich Hospitalisierungsraten und Sterblichkeit, insbesondere beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren.

Das Gesundheitspersonal trägt gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Infektionsrisiko und ebenso das Risiko der Weiterverbreitung auf die anvertrauten Patienten, unter denen sich in vielen Kliniken gesundheitlich schwer Vorgeschiedigte befinden.

In industrialisierten Ländern verursacht die Influenza eine erhebliche ökonomische Belastung durch erhöhte Ausgaben für die medizinische Behandlung, Ausfalltage in Produktion und Bildung und teilweise negative soziale Einflüsse. Schätzungen aus Frankreich, Deutschland und den USA gehen von einer Größenordnung für die zusätzlichen jährlichen Kosten von 1 und 6 Millionen US Dollar pro 10 000 Einwohner aus.

In Deutschland verursachen saisonale Influenzaepidemien jährlich zwischen 1 und 5 Millionen zusätzliche Arztkonsultationen und etwa 5 000 bis 20 000 zusätzliche Krankenhausbehandlungen. Die geschätzte Zahl der zusätzlichen Todesfälle in einer Epidemie (Exzessmortalität)

schwankt stark und wird unter anderem vom Grad der antigenetischen Änderung (Drift) des die Epidemie bestimmenden Erregers beeinflusst. Durchschnittlich kam es im Zeitraum von 1985–2006 zu 8 000 zusätzlichen Todesfällen. Für 1995/96 wurden bis zu 27 000 zusätzliche Sterbefälle geschätzt, andererseits gab es auch Epidemien ohne eine statistisch erkennbare Exzess-Mortalität.

STIKO-Empfehlung 2012

Die STIKO empfiehlt die jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination als

- Standardimpfung aller Personen ab 60 Jahre sowie
- Indikationsimpfung für Personen mit gesundheitlichen Risikofaktoren
- Indikationsimpfung für Personen mit beruflichen Risikofaktoren

Die jährliche Impfung wird auch dann empfohlen, wenn die Antigenzusammensetzung des Impfstoffs gegenüber der vorhergehenden Saison unverändert ist.



© Alexander Rath/photos.com



Ferner empfiehlt die STIKO die Impfung für **Reisende**

- ab 60 Jahren und
- für o.g. Indikationsimpfungen für Personen mit gesundheitlichen Risikofaktoren, die nicht über einen aktuellen Impfschutz verfügen.

Für andere Reisende kann eine Influenza-Impfung nach Risikoabwägung sinnvoll sein. Voraussetzung für eine Reiseimpfung ist die Impfstoffverfügbarkeit, die in der Regel nur in den Herbst/Wintermonaten gegeben ist

Für den Sonderfall einer drohenden schweren Epidemie oder Pandemie (Warnungen der WHO, der Europäischen Gemeinschaft) treten spezielle Impfempfehlungen der nationalen Gesundheitsbehörden in Kraft.

Influenzavirus – Antigen drift und Antigen shift

Zu unterscheiden sind die Influenzaviren A, B und C. Die großen Epidemien sowie die in Abständen von Jahrzehnten auftretenden weltweiten Pandemien sind nur durch den Typ A bedingt, während Influenza B häufig auf lokale Epidemien beschränkt bleibt. Die große genetische Variabilität der Influenzaviren beruht einerseits auf ihrer hohen Mutationsfrequenz und andererseits darauf, dass die acht Gensegmente, die das Influenzavirus definieren, frei kombinierbar sind.

Antigen drift

Im Prozess der periodischen saisonalen Auseinandersetzung des Influenzaerregers mit der Population nehmen die individuelle und die Populationsimmunität gegen diesen Erreger quantitativ unterschiedlich zu. Der Erreger beantwortet dies mit Punktmutationen in den Nukleotiden der Oberflächenantigene Haemagglutinin (vorrangig) und Neuraminidase und lässt antigene Mutanten (Varianten) entstehen (Antigen drift). Diese Mutanten können im nächsten Jahr zu einer Epidemie führen, da die durch das Vorgängervirus induzierte Immunität gegenüber der Driftvariante inkomplett ist. Dies betrifft sowohl Influenza A- als auch Influenza B-Viren.

In den letzten Jahrzehnten war die saisonale epidemiologische Situation durch die Zirkulation von 2 Subtypen von Influenza A – A/H1N1 und A/H3N2 – und Influenza B (besitzt keine Subtypen) gekennzeichnet. Saisonale Impfstoffe sind deshalb trivalent und erfordern infolge der Antigen drift fast jedes Jahr eine Anpassung der Stammzusammensetzung. Diese Anpassung folgt den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation, die in einem weltweiten laborgestützten Surveillance-System die antigenetischen Veränderungen des Influenzavirus erfasst.

Antigen shift

Die Entstehung eines neuen Subtyps setzt die Doppelinfektion einer Zelle mit zwei verschiedenen Subtypen voraus. Dies kann im Menschen, aber auch in anderen Wirten, beispielsweise in Vögeln oder Schweinen erfolgen. Die so verursachten und als Antigen shift bezeichneten Veränderungen in den viralen Oberflächenantigenen – es können sowohl das Haemagglutinin und die Neuraminidase oder auch nur eines der Oberflächenantigene betroffen sein – werden allein bei Influenza A-Viren beobachtet und resultieren in einem neuen Subtyp. Erlangt ein neuer Subtyp die Fähigkeit, sich massiv im Menschen zu vermehren, kann er zum Ursprung einer weltweiten Pandemie werden, da keine oder eine nur gering ausgeprägte Immunität der Population zur Abwehr zur Verfügung steht. Auch eine eventuelle Antigen shift wird durch die WHO-Surveillance erfasst.

Influenza-Impfstoffe

Die Vermehrung der Viren für Influenza-Impfstoffe erfolgt vorwiegend in bebrüteten Hühnereiern, alternativ auch in Zellkulturen. Insbesondere Formaldehyd und beta-Propiolacton werden für die Herstellung inaktivierter Präparate angewendet. Bei der ersten Generation der Impfstoffe handelte es sich um relativ rohe, aus der Allantoisflüssigkeit gewonnene Produkte. Verunreinigungen verursachten hohe Nebenwirkungsraten.

Die Einführung der Zonenzentrifugation in den Herstellungsprozess entfernte weitgehend die Verunreinigungen und führte, ergänzt durch die Techniken der

Impfvirusspaltung, zu den modernen verträglichen Injektionsimpfstoffen der zweiten Generation. Diese enthalten die für die Entwicklung einer schützenden Immunantwort wesentlichen Glykoproteine Haemagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) der Virusoberfläche, während nicht benötigte Virusbestandteile nur noch in geringen Mengen (Spaltimpfstoffe) nachweisbar sind oder fast vollständig entfernt wurden (Subunit-/Subeinheiten-Impfstoffe).

Saisonale und pandemische Impfstoffe

Die Veränderungen des Influenzavirus im Sinne einer 'drift' resultieren in periodischen saisonalen Epidemien, das Phänomen einer 'shift' kann im Zusammenhang mit entsprechenden epidemiologischen Kriterien auf eine Pandemiegefährdung hinweisen. Entsprechend ist bei der Prävention in saisonale und pandemische Influenzaimpfstoffe zu unterscheiden.

Saisonale inaktivierte Impfstoffe enthalten je 15 µg der HA-Antigene der entsprechend den aktuellen Empfehlungen der WHO saisonal epidemiologisch prävalenten Influenzaviren. Attenuierte Lebendimpfstoffe enthalten ebenfalls die 3 saisonal empfohlenen Impfstämme. Für die Länder der nördlichen Halbkugel sind für die Saison 2012/13 empfohlen:

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-ähnliches Virus
- A/Victoria/361/2011 (H3N2)-ähnliches Virus
- B/Wisconsin/1/2010-ähnliches Virus.

Das „Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)“ der WHO überwacht die weltweite Entwicklung des Influenzavirus und erarbeitet auf dieser Grundlage Empfehlungen für Labordiagnostik, Impfstoffe, und Virustatikaresistenz. GISRS funktioniert zugleich als Alarmmechanismus für den Fall des Auftretens von Influenzaviren mit pandemischem Potential.

Nicht-adjuvantierte und adjuvantierte Impfstoffe

Die Mehrzahl der saisonalen inaktivierten Impfstoffe enthalten kein Adjuvans. Für ≥65-Jährige und Personen mit gesundheitlichen Risikofaktoren, auch für



Personen mit geschwächtem Immunsystem, wird seit einigen Jahren ein Influenza-Impfstoff mit einem sogenannten Adjuvans der zweiten Generation angeboten. Bisher stehen im Vordergrund:

- das Adjuvans MF59, ein squalenölbasiertes Öl-in Wasser-Adjuvanssystem, im seit vielen Jahren zugelassenen saisonalen Impfstoff Flud® und 2009/10 im pandemischen Impfstoff Focetria sowie
- das Adjuvant System 03 (AS03), in der Ölphase auf Squalen und α -Tocopherol basierend, im pandemischen Impfstoff Pandemrix.

Der ungesättigte Kohlenwasserstoff Squalen ist ein natürliches Zwischenprodukt des menschlichen Cholesterinstoffwechsels und Bestandteil der Körperzellen. Es ist ein Bestandteil vieler Nahrungsergänzungs- und Lebensmittel wie beispielsweise Lebertran, Fisch- und Olivenöl, ebenfalls enthalten ist es in verchiedenen Kosmetika. Die Menge an Squalen, die in einer Dosis Impfstoff enthalten ist, liegt nicht höher als die durchschnittliche Menge, die täglich mit der Nahrung aufgenommen wird. Squalen wird im Organismus vollständig abgebaut.

Im Gegensatz zu konventionellen Adjuvantien wie Aluminiumhydroxid oder -phosphat, deren Wirkung in erster Linie auf einer verzögerten Freisetzung der Antigene beruht, verstärkt MF59 im Organismus die Aufnahme und Präsentation des Antigens, bezieht die immunkompetenten Zellen am Ort der Antigendeposition verstärkt ein und induziert auf diese Weise höhere Antikörpertiter. Von besonderem Wert sind Adjuvantien beim Auftreten neuer Haemagglutinin-Varianten. Die Erfahrungen bei der Entwicklung und Anwendung von Pandemieimpfstoffen haben ferner gezeigt, dass es durch den Zusatz von Adjuvantien gelingt, mit verringertem Antigeneinsatz eine protektive Immunantwort zu erzielen.

Impfstoffapplikation

Die überwiegende Mehrzahl der Influenzaimpfstoffe wird intramuskulär, gegebenenfalls tief subkutan, in einer Dosis von 0,5 ml (0,25 ml bei Kindern entsprechend Fachinformation) injiziert. Bei

dem Impfstoff Intanza® wird mit einem Mikroinjektionssystem 0,1 ml intradermal injiziert. Der attenuierte Lebendimpfstoff Fluenz® wird nasal gesprüht.

Konservierungsmittel in Influenzaimpfstoffen

Einigkeit besteht in Deutschland wie in allen industriell entwickelten Ländern in der Auffassung, dass Impfstoffe in der Regel nicht mehr in Mehrdosen-Ampullen sondern in Einzeldosen herzustellen sind. Eine Einzeldose bedarf keines Konservierungsmittels. Ausnahme: Bei drohender Influenza-Pandemiegefahr ist der Einsatz von Mehrdosenampullen unvermeidbar. Der Zusatz des Konservierungsmittels Thiomersal trägt zur Vermeidung mikrobiologischer Kontaminationen während der Entnahme der Einzeldosen bei.

Lebendimpfstoffe

2003 wurde in den USA ein attenuierter Lebendimpfstoff unter dem Namen FluMist® zugelassen und schrittweise für die Altersgruppen der 2 bis 49-Jährigen erweitert. Unter dem Namen Fluenz® wird der von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA im Februar 2011 für die Altersgruppe der 2 bis <18-Jährigen zugelassene Impfstoff für die Saison 2012/13 in beschränktem Umfang auch auf dem deutschen Markt zur Verfügung stehen.

Fluenz® basiert auf dem im Hühnerei vermehrten Reassortanten-Influenzavirus der von der WHO jeweils aktuell empfohlenen und in VERO-Zellen mittels reverser Gentechnologie produzierten 3 Impfstämme. Der Impfstoff wird mit einer Sprüheinrichtung nasal verabreicht. Bei Kindern mit mildem oder moderatem Asthma liegen ausreichende Daten zur Sicherheit des Impfstoffs vor; diese sind jedoch noch begrenzt für Kinder mit Lungenerkrankungen oder chronischen Herzkreislauf-, Stoffwechsel- und Nierenkrankheiten.

Zukunft der Influenza-Impfung

Mittelfristig wird der Anwendung von Adjuvantien, der Weiterentwicklung von Zellkultur- und Applikationstechniken die wesentliche Bedeutung zukommen. Adjuvantien der nächsten Generation befinden sich in frühen Phasen der klinischen Testung.

Mittelfristig verfolgt wird auch das Bemühen um einen Influenza-Universalimpfstoff, basierend auf einem universellen oder gemeinsamen Epitop des Influenzavirus, durch dessen Anwendung zumindest die alljährliche saisonale Impfung, vielleicht auch der Schutz vor neuen pandemischen Erregern, ermöglicht würde.

Längerfristig werden neue Technologien der Impfstoffherstellung zu entscheidenden Fortschritten führen. Forschungs- und Entwicklungsarbeiten betreffen neuartige attenuierte Lebendimpfstoffe, den Einsatz rekombinanter Proteine, virusartiger Partikel, viraler Vektoren sowie DNA-basierte Impfstoffe

Effektivität der Influenza-Impfung

Laut WHO-Angaben variieren die Daten zur Wirksamkeit inaktiverter Impfstoffe in Abhängigkeit vom Grad der Übereinstimmung zwischen Impf- und Epidemievirus, Alter und Gesundheitsstatus des Impflings, Exaktheit der Diagnose und gewähltem Endpunkt einer Studie.

Bei guter Übereinstimmung von Impf- und Epidemievirus wird für gesunde Erwachsene eine 70 bis 90%ige Schutzrate für labordiagnostisch bestätigte Influenza angegeben.

Bei $\geq 60/65$ -Jährigen wird während einer Influenzasaison eine Verringerung der Hospitalisierungsrate um 25 bis 39% (bei Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen um 50%) berichtet und eine Erniedrigung der generellen Mortalität um 39 bis 75%.

Sicherheit der Influenzaimpfung Konventionelle inaktivierte Impfstoffe

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es gelegentlich innerhalb von 1 bis 3 Tagen an der Impfstelle zu leichten Schmerzen, Rötung und Schwellung kommen, gelegentlich auch zu Verhärtungen oder Schwellung der zugehörigen Lymphknoten.

Ebenfalls kann es nach der Impfung zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Frösteln, Übelkeit, Unwohlsein, Müdigkeit, Schwitzen, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen kommen. Die letztgenannten



Allgemeinreaktionen dürften der Grund dafür sein, dass die Influenza-Impfung fälschlicherweise für das Auftreten Influenza-ähnlicher Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung verantwortlich gemacht wird. In der Regel sind diese genannten Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.

Sehr selten werden allergische Reaktionen an Haut und Bronchialsystem beobachtet; über allergische Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) wurde nur in Einzelfällen berichtet. Eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist eine Gegenanzeige gegen die Impfung, da der Impfstoff in Hühnerembryonen produziert wird. Ebenfalls sehr selten kann es zu einer Vaskulitis oder einer vorübergehenden Thrombozytopenie kommen, als deren Folge Blutungen auftreten können.

Adjuvantierte inaktivierte Impfstoffe

Zu Flud[®] liegen inzwischen Pharmakovigilancedaten (System zur Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen) zu mehr als 65 Millionen saisonal angewendeter Impfstoffdosen vor. Eine Metaanalyse ergab als häufigste Nebenwirkung bei älteren Impflingen Lokalreaktionen an der Impfstelle. Schmerzen traten bei durchschnittlich 29 % auf, zum Vergleich nach nicht-adjuvantierten Impfstoffen in durchschnittlich 18 %. Rötung und Induration wurden bei mehr als 10 % der Impflinge ermittelt. Die Mehrzahl der Lokalreaktionen verlief mild und kurz.

Erfasst wurden bis zum Zeitpunkt der Verabreichung von 45 Millionen Dosen 9 Fälle von Guillain-Barré-Syndrom. Dies entspricht, abgesehen vom fraglichen kausalen Zusammenhang, einer mit Beobachtungen nach nicht-adjuvantierten Impfstoffen übereinstimmenden Inzidenz. Über Todesfälle wurde nicht berichtet.

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Daten zur Verträglichkeit für die Anwendung des 2011 von der EMA zugelassenen attenuierten Lebendimpfstoffs Fluenz[®] liegen von mehr als 28 500 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren aus klinischen Studien vor. Weitere Daten zur Verträglichkeit gibt es von mehr als 52 500 Kindern und Jugendli-

chen aus Studien nach Zulassung. Die in klinischen Studien am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Verstopfung der Nase/Rhinorrhö, gelegentlich auch Epistaxis. Häufig Fieberreaktion sowie Allgemeinreaktionen (Kopf- und Muskelschmerzen, verminderter Appetit). Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Gesichtssödem, Urtikaria und sehr selten Anaphylaxie).

Anmerkungen der Autoren

In Deutschland gibt es seit 2005 einen nach WHO-Vorgaben erarbeiteten „Nationalen Pandemieplan“ zur Bekämpfung pandemischer Influenza, der in seiner 2007 aktualisierten Fassung als Handlungsanleitung für die Pandemie 2009/10 diente. Ferner wurde im Ergebnis von 2 Nationalen Impfkongressen der Jahre 2009 und 2011 ein „Nationaler Impfplan“ erarbeitet. Dieser enthält umfassende Zustandsbeschreibungen zum Stand der Impfprävention in Deutschland sowie Hinweise auf den für Bund und Länder resultierenden Handlungsbedarf; Umsetzungsstrategien und Verantwortlichkeiten für prioritäre impfpräventable Krankheiten fehlen. Hinsichtlich Influenza wird auf das EU-Ziel einer bis 2015 zu errei-

chenden Impferfassung von $\geq 75\%$ der Senioren und Angehörigen der Risikogruppen hingewiesen. In Anbetracht der außerordentlich hohen gesundheitlichen und finanziellen Belastungen durch saisonale Influenzaepidemien erscheint die Ausarbeitung eines entsprechenden Präventionsplans mit Festlegung von Zielen sowie jeweiliger Verantwortung und Strategien der Umsetzung diskutierenswert.

Der STIKO könnte die zusätzliche Aufgabe zukommen, sich in Abstimmung mit dem Paul-Ehlich-Institut zu verschiedenen Applikationsformen und unterschiedlichen Impfstoffkategorien zu äußern. Erlaubt sei auch die Frage, ob wir zukünftig die Entscheidung über zur Verfügung gestellte Impfstoffe allein den Kassen und Apothekerverbänden überlassen sollten oder eine wesentliche inhaltliche Mitsprache von Gesundheitsbehörden und Ärzteverbänden brauchen.

Literatur bei den Verfassern

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. Sieghart Dittmann

Hatzenporter Weg 19, 12681 Berlin

E-mail: sd.internat.immun.consult@t-online.de

Mögliche Interessenkonflikte: Die Autoren sind beratend für die Firma Novartis Vaccines Vertriebs-GmbH, Holzkirchen, tätig.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Jährliche saisonale Influenzaepidemien verursachen in Deutschland zusätzliche eins bis fünf Millionen Arztbesuche, 5 000 – 20 000 Krankenhausaufenthalte und bis zu einigen Tausend Todesfälle.
- Die STIKO empfiehlt die saisonale Impfung für alle ≥ 60 -Jährigen, ferner für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit gesundheitlichen und beruflichen Risikofaktoren.
- Zwischen Impfpflicht und Realisierung besteht eine sehr große Diskrepanz, die es nach dem Vorbild anderer Länder zu beseitigen gilt.
- Die Diskrepanz ist extrem ausgeprägt bei den Angehörigen der Gesundheitsberufe einer Gruppe mit hoher Gefährdung, die zugleich eine Vorbildfunktion erfüllt.
- Das erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Schwangere und die Notwendigkeit des gleichzeitigen Schutzes auch für den Säugling hat zur Einbeziehung Schwangerer in die Impfpflicht geführt.
- Bei Übereinstimmung von Impfstoff und Epidemievirus wird für gesunde Erwachsene eine 70 bis 90%ige Schutzrate für labor diagnostisch bestätigte Influenza angegeben.
- Bei $\geq 60/65$ -Jährigen wird während einer Influenzasaison eine Verringerung der Hospitalisierungsrate um 25 bis 40 %, bei Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen um 50 % berichtet und eine Erniedrigung der generellen Mortalität um 40 bis 75 %.
- Gegenwärtig und mittelfristig kommt der Anwendung von Adjuvantien, der Weiterentwicklung von Zellkultur- und Applikationstechniken die wesentliche Bedeutung zu.