Nasalflu Berna: intranasaler, inaktivierter Grippeimpfstoff

G. Eich[a], S. Krähenbühl[b], U. Flückiger[a]

Influenzaviren verursachen jährlich im Winterhalbjahr Grippeepidemien, in deren Verlauf in der Schweiz jeweils zwischen 100 000 und 300 000 Erkrankungen auftreten. Mehrere hundert, bei schweren Epidemien über 1000 Todesfälle, sind auf die Grippe zurückzuführen. Die höchste Infektionsrate wird bei Kindern beobachtet. Personen über 65 Jahre und solche mit Grunderkrankungen haben ein hohes Risiko, eine Komplikation der Influenza zu erleiden. Für diese Personengruppen empfiehlt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die jährliche Grippeimpfung [1]. Diese wurde bisher mit intramuskulär verabreichten, inaktivierten Impfstoffen durchgeführt [2]. Bei gesunden Erwachsenen können durch die Impfung 70–90% der kulturell bestätigten Influenza-Erkrankungen verhindert werden [3], allerdings sinkt dieser Anteil bei älteren Personen mit Grunderkrankungen auf <50% ab [4]. Zudem wird in der Schweiz nur bei einer Minderheit der Risikopersonen die Grippeimpfung tatsächlich durchgeführt. Trotz intensiver Informationskampagnen des Bundesamtes für Gesundheit stagnierte die Zahl der verwendeten Impfdosen [5] in den letzten Jahren.

Mit **Nasalflu Berna**® hat das BAG eine neue Grippeimpfung zugelassen, die intranasal verabreicht wird. Mehrere Gründe sprechen für die Entwicklung und Evaluation eines nasalen Impfstoffes:

- Falls der Spray auf eine bessere Akzeptanz stösst als die Injektion, könnte eine höhere Durchimpfung der Risikogruppen erreicht werden.
- Mit einer nasalen Impfung könnte eventuell eine Massenimmunisierung bei Kindern durchgeführt werden. Bei Kindern beträgt die jährliche Inzidenz der Influenza bis >30% [6]. Epidemiologisch spielen sie zudem eine wichtige Rolle bei der Verbreitung der Influenza in der Gesellschaft [7].
- Schliesslich induziert die nasale Impfung möglicherweise eine verstärkte lokale sekretorische IgA-Immunantwort.

Bisher wurde noch kein Impfstoff mit inaktivierten, nasal applizierten Influenza-Vakzinen zum Markt zugelassen, obwohl erste Versuche bereits vor 25 Jahren durchgeführt wurden. Der Impfschutz war jedoch deutlich geringer als nach Injektion des Impfstoffes, und es konnten keine Serumantikörper nachgewiesen werden [8]. Durch die Einbettung der gereinigten, inaktivierten Komponenten der Virusoberfläche (Hämagglutinin und Neuraminidase) in Lipidmembran-Partikel (Virosomen) wird eine verstärkte Immunantwort erzielt [9]. Um die immunologische Antwort weiter zu verbessern, enthält der Impfstoff als zusätzliches Adjuvans das Hitze-labile Toxin (HLT) von *E. coli* [10]. Wie beim parenteralen Grippeimpfstoff entspricht die Zusammensetzung der Virusantigene der jährlichen Empfehlung der WHO.

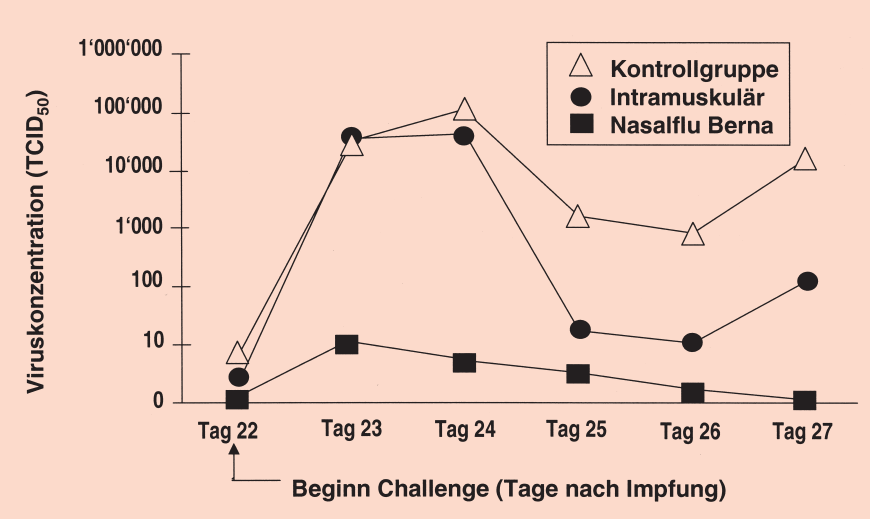
Der Impfstoff wird mittels Sprühflacon in jedes Nasenloch gegeben (je 0,1 ml) und die Applikation nach einer Woche wiederholt. Ungefähr 50% der geimpften Personen geben eine lokale oder systemische Nebenwirkung an. Am häufigsten sind Nasenlaufen (23%), verstopfte Nase (23%), Niesen (21%) oder Kopfschmerzen (13%); febrile Reaktionen sind sehr selten (1,2%). Die Symptome sind im allgemeinen mild und klingen nach 1–2 Tagen ohne Therapie ab [11].

Im Serum können zwei Wochen nach der intranasalen Impfung neutralisierende IgG-Antikörper gegen Hämagglutinin festgestellt werden. Das Ausmass des Titeranstiegs ist vergleichbar mit demjenigen nach einer intramuskulären Immunisierung [11–13]. Bisher wurden noch keine Daten zur klinischen Wirksamkeit von Nasalflu Berna publiziert. Gemäss den Angaben des Herstellers wurde in einer epidemiologischen Beobachtungsstudie mit über 500 Teilnehmern eine Schutzrate gegen kulturell bestätigte Influenza von 85% bei Erwachsenen und 90% bei Kindern über 5 Jahre gefunden. Die nasale Impfung vermittelt somit einen Schutz, der demjenigen von parenteralen Impfstoffen entsprechen dürfte. Mehrere Argumente sprechen für eine lokale Immunantwort nach intranasaler Impfung: Transformation von B-Lymphozyten in Zentroblasten im Nasopharyngealsekret und ein signifikanter Anstieg sezernierter IgA im Speichel. Dies ist beim parenteralen Impfstoff nicht der Fall [12]. Die klinische Bedeutung bleibt vorläufig noch ungeklärt, allerdings ist das Resultat eines Tierversuchs in diesem Zusammenhang interessant [14]: Wenn Frettchen, kleine Nagetiere, intranasal bzw. intramuskulär geimpft und 22 Tage später mittels Nasenspray mit Grippeviren infiziert wurden, so waren die Tiere nach beiden Impfvarianten gleich gut gegen eine febrile Erkrankung geschützt, während die nicht geimpften Kontrolltiere erkrankten. Jedoch setzten die intranasal geimpften Tiere nach der experimentellen Infektion nahezu keine Grippeviren frei. Die intramuskulär

[a] Abteilung für Infektiologie
[b] Abteilung für klinische Pharmakologie
Universitätskliniken, Kantonsspital Basel

immunisierten Tiere schieden etwa gleich viele Viren aus wie die Kontrolltiere. Beim Menschen sind keine Daten über die Virusausscheidung bei geimpften Personen nach Grippeexposition bekannt, weder bei parenteral noch bei intranasal Geimpften. Es ist deshalb auch unbekannt, ob diese Daten aus dem Frettchenmodell eine epidemiologische Relevanz haben.

Abbildung 1.
Virusausscheidung im Nasopharyngealsekret bei Frettchen, die 22 Tage nach Impfung (● intramuskulär; ■ intranasal, Δ Kontrollgruppe mit NaCl) mit Influenza-Viren exponiert wurden [14].



Zusammenfassung

Der Grippeimpfstoff Nasalflu Berna stellt eine neue Impftechnologie dar. Über eine nasale Applikation des Impfstoffs wird eine serologische Immunantwort erreicht, die derjenigen von parenteral verabreichten Impfstoffen entspricht. Zusätzlich wird eine lokale Immunreaktion im Nasen-Rachen-Raum erzielt, die nach intramuskulärer Injektion nicht beobachtet wird. Die Verträglichkeit des Impfstoffs ist gut. Zur klinischen Wirksamkeit wurden bisher keine Daten publiziert, gemäss den Angaben des Herstellers sind sie aber bei Kindern und gesunden Erwachsenen mit denjenigen des parenteralen Impfstoffs vergleichbar. Im Tiermodell wird die Virusausscheidung nach einer Exposition mit Influenzaviren durch eine Immunität der Schleimhaut um das 10 000fache reduziert. Ob dies auch beim Menschen zutrifft, ist nicht bekannt. Insgesamt stellt der neue Impfstoff eine interessante Neuerung dar. Es bedarf aber zusätzlicher, vor allem klinischer Informationen, um zu entscheiden, ob allfällige Vorteile den 3fach höheren Preis von Nasalflu im Vergleich zur konventionellen Impfung rechtfertigen.

Literatur

1 Bundesamt für Gesundheitswesen, Arbeitsgruppe Influenza, Fachgruppe Impffragen. Empfehlungen zur Grippeprävention. In: Bundesamt für Gesundheitswesen (ed.) Infektionskrankheiten. Diagnose und Bekämpfung. Bern: Bundesamt für Gesundheitswesen, Suppl. XIII; 2000;1-18.
2 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. MMWR 2000;49(No. RR-3):1-38.
3 Nichol KL.. Efficacy/clinical effectiveness of inactivated influenza virus vaccines in adults. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 358-72.
4 Gevaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. JAMA 1994;272:1661-5.
5 Fedson DS, Hannoun C, Leese J, Hampson AW, Bro-Jorgensen K, Ahlbom AM, et al. Influenza vaccination in 22 developed countries, an update to 1995. Vaccine 1995; 15:1506-11.
6 Wright PF, Thomson T, Karzon DT. Differing virulence of H1N1 and H3N2 influenza strains. Am J Epidemiol 1980;112:814-9.
7 Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurence of infection and related illness. Am J Epidemiol 1982;116: 228-42.
8 Potter CW, Jennings R, McLaren C, Clark A. Immunity following intranasal administration of an inactivated, freeze-dried A/England/42/72 vaccine. Arch Virol 1975;48: 307-16.
9 Glück R, Mischler R, Finkel B, Que JU, Scarpa B, Cryz SJ. Immunogenicity of new virosome influenza vaccine in the elderly people. Lancet 1994;344:160-3.
10 Cusi MG, Lomagistro MM, Valassina M, Valesin PE, Glück R. Immunopotentiating of mucosal and systemic antibody responses in mice by intranasal immunization with HLT-combined influenza virosomal vaccine. Vaccine 2000;18: 2838-42.
11 Glück R, Mischler R, Durrer P, Fürer E, Lang AB, Herzog C, Cryz SJ. Safety and immunogenicity of intranasally administrated inactivated trivalent virosome-formulated influenza vaccine containing *Escherichia coli* heat-labile toxin as a mucosal adjuvant. J Inf Dis 2000;181:1129-32.
12 Glück U, Gebbers J, Glück R. Phase 1 evaluation of intranasal virosomal influenza vaccine with and without *Escherichia coli* heat-labile toxine in adult volunteers. J Virol 1999;73:7780-6.
13 Herzog C, Durrer P, Lang A, Moser R, Spyr C, Glück U, Glück R. Humoral and mucosal immune response in young healthy adults of an *Escherichia coli* heatlabile toxin (HTL) adjuvanted compared to a inactivated virosome-formulated subunit influenza vaccine. 40th ICAAC Toronto; 2000. Abstract 2205.
14 unpublizierte Daten des Herstellers.

Kommentar der Firma Berna

Nasalflu Berna® beinhaltet zwei grundlegende Innovationen: es ist der erste Impfstoff in **Sprayform** und bietet damit einen **doppelten Schutzmechanismus** gegen Influenza.
Dank der patientenfreundlichen Sprayanwendung kann mit erhöhten Durchimpfungsraten gerechnet werden. Bei Impfaktionen in Firmen ergaben sich Impfraten bis zu 50% der Belegschaft. Für antikoagulierte Patienten ist die Sprayform besonders geeignet.
Nach Impfung mit Nasalflu Berna werden zusätzlich neben Antikörpern im Blut (IgG) rasch neutralisierende sekretorische IgA (sIgA) im Nasen-Rachen-Raum gebildet. Dies bringt folgende Vorteile:

- sofortige Neutralisation von Wild-Typ-Influenzaviren im nasopharyngealen Raum, bevor Zellen befallen werden können → optimierter Individualschutz;
- Verhinderung der Vermehrung und Ausscheidung von Wild-Typ-Influenzaviren bei asymptomatischen Trägern → ideal für Pflegepersonal und Personen mit Umgang mit älteren oder immungeschwächten Patienten;
- rasche mukosale Immunantwort → Impfung bis zum Beginn einer Epidemie möglich.

Kommentar des BAG [1]

Mit der Registrierung von Nasalflu Berna® steht in der Schweiz erstmals ein grundsätzlich neuer Grippeimpfstoff zur Verfügung. Er unterscheidet sich gegenüber den herkömmlichen Grippeimpfstoffen nicht nur in der Art der Anwendung, sondern auch im Aufbau der schützenden Immunantwort. Nasalflu wird nicht injiziert, sondern ähnlich einem Nasenspray in die Nase gesprüht. Dort wird er von der Schleimhaut aufgenommen, was nicht nur zur Bildung von Grippevirus neutralisierenden Antikörpern (IgG) im Blut führt, sondern auch zur Bildung von sekretorischen Antikörpern (sIgA) im Nasensekret. Die IgG-Menge im Blut erreicht eine Höhe (Antikörpertiter), die vergleichbar ist mit dem erreichten Antikörpertiter nach Injektion eines herkömmlichen Grippeimpfstoffes. Damit ist in etwa der gleiche Schutz vor Erkrankung gewährleistet, wie er mit herkömmlichen Grippeimpfstoffen erreicht wird. Neu kommt nun aber hinzu, dass die sIgA die Grippeviren bereits im Nasensekret abfangen (neutralisieren), so dass die Viren ihr Ziel, die Schleimhautzellen, um sich dort zu vermehren, schon gar nicht erreichen. Es konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass die sIgA eine Infektion verhüten können. Auch im Menschen erscheinen nach Impfung mit Nasalflu Grippevirus neutralisierende sIgA im Nasensekret. Es darf daraus geschlossen werden, dass diese sIgA auch den Menschen vor Infektion zu schützen vermögen. In diesem Fall ist der durch Nasalflu induzierte Schutz ein zweifacher: Schutz vor Erkrankung und Schutz vor Infektion. Der Schutz vor Infektion ist medizinisch ebenfalls von Bedeutung, weil er dem Nasalflu-Geimpften einerseits eine höhere Wirksamkeit gegen Erkrankung verspricht und andrerseits die Ansteckungsgefahr für Mitmenschen erheblich reduziert sein dürfte.

1 Bulletin 46 des Bundesamt für Gesundheit, 13. November 2000.

Preisvergleich mit anderen Methoden für gleiche Indikation

Nasalflu Berna	Fr. 63.20[1]
Inflexal Berna V	Fr. 18.45[2]
Influvac plus	Fr. 18.45[2]
Influvac	Fr. 16.35[2]
Fluarix	Fr. 16.30[2]
Mutagrip	Fr. 16.35[2]

[1] empfohlener Publikumspreis 2000
[2] Publikumspreis gemäss Spezialitätenliste 2000