

Fazit: So nicht!

G. Eich, S. Krähenbühl, U. Flückiger

Nasalflu Berna: intranasaler, inaktivierter Grippeimpfstoff, SMF 2001;1(10):260-2.

In der Märzangabe 2001 des Swiss Medical Forum, immerhin einer offiziellen FMH-Zeitschrift, welche sämtlichen FMH-Mitgliedern automatisch zugestellt wird, ist ein Artikel erschienen, welcher unkritisch Vorteile eines neuen Impfstoffes des schweizerischen Impfstoffherstellers Berna suggeriert. Diese an versteckte Produktwerbung grenzende Darstellung darf aus Sicht des Infektiologen/Vakzinologen nicht unkommentiert bleiben:

Impfstoffe sind Medizinalprodukte, die zur Vorbeugung von Krankheiten bei – in der Regel gesunden – Individuen dienen. Neben der Wirksamkeit kommt deshalb dem Aspekt der Impfstoffsicherheit ganz besondere Bedeutung zu. In ihrer Schlussfolgerung schreiben die Autoren, dass die Verträglichkeit des Impfstoffs Nasalflu gut sei, obwohl sie wenige Zeilen weiter oben angeben, dass 50% (!) der geimpften Personen eine lokale oder systemische Nebenwirkung angegeben hätten. Auf mögliche Risiken, die die endonasale Applikation des als Adjuvans bezeichneten E.coli-Toxins beinhalten könnte, wird nicht eingegangen.

Es wird in dem Artikel ausführlich und wiederholt der mögliche (aber keineswegs gesicherte!) Vorteil einer verstärkten, lokalen sekretorischen IgA-Immunantwort hervorgehoben. Dieser Effekt ist rein spekulativ, er wurde bisher nur im Tierversuch nachgewiesen. Die Autoren erwähnen zwar, dass bisher keine Daten zur klinischen Wirksamkeit veröffentlicht worden sind. Kritiklos übernehmen sie dann aber unpublizierte Herstellerangaben einer epidemiologischen Studie mit über 500 (epidemiologisch!) Teilnehmern und schliessen daraus, dass Nasalflu den bisherigen parenteralen Impfstoffen mindestens ebenbürtig sei. Bei der Charakterisierung der Vorteile von Nasalflu führen die Autoren weiter aus, dass mit diesem Impfstoff eventuell Massenimpfungen bei Kindern durchgeführt werden könnten. Es wird mit keinem Wort erwähnt, dass noch keine, eine Quantifizierung der Sicherheit in dieser Altersgruppe erlaubende Anzahl von Kindern geimpft, geschweige denn evaluiert wurde. Ich rufe dabei nochmals in Erinnerung, dass immerhin ein Bakterientoxin endonasal

appliziert wird. Dies mag sich in der Zukunft möglicherweise als harmlos erweisen, zum jetzigen Zeitpunkt sind solche Spekulationen aber nicht angemessen.

Die beiden auf den Artikel folgenden Kommentare der Herstellerfirma Berna und des Bundesamtes für Gesundheit schlagen dem Fass endgültig den Boden heraus. Während es ja noch nachvollziehbar ist, dass die Herstellerfirma Berna ihr Produkt kritiklos mit spekulativen Vorteilen anpreist (der Wunsch ist Vater des Gedankens), kann die Wertung des BAG nur noch als freundeidgenössische Schützenhilfe gegen die böse ausländische Konkurrenz interpretiert werden. Hymnisch werden Theorien (erhöhter Schutz durch Virusneutralisierung im Nasensekret) als gesicherte Erkenntnisse dekretiert («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.»). Mit keinem Wort wird auf mögliche Risiken des verwendeten Adjuvans (hitze-labiles E.coli-Toxin) eingegangen. Von solchen möglichen Risiken eines schweizerischen Produktes erfährt der Anwender in der Schweiz – wie übrigens auch der Experte – erst aus der Laienpresse («Verursacht die neue Grippeimpfung Nasalflu Gesichtslähmungen?» Tagesanzeiger vom 09.03.2001).

Fazit: So nicht!

Dr. med. Daniel Desgrandchamps, FMH Pädiatrie und Infektiologie, Mitglied der Schweizerischen Kommission für Impffragen

Korrespondenz:

Dr. med. Daniel Desgrandchamps
Kinderarztpraxis
Rigistrasse 15
CH-6340 Baar

Replik des Schweiz. Serum- und Impfinstitut Bern

Dr. med. D. Desgrandchamps kritisiert in seiner Leserzuschrift, dass die Aussagen über Nasalflu Berna im Artikel von G. Eich et al. zu wenig belegt seien und erläutert dies an verschiedenen Beispielen.

Als Hersteller von Nasalflu Berna möchten wir zu den wichtigsten Kritikpunkten wie folgt Stellung nehmen:

1. **Überbewertung der Verträglichkeit.** G. Eich und Kollegen machen ihre Aussage der «guten Verträglichkeit» aufgrund publizierter und an verschiedenen Kongressen vortragener Daten. Als Beispiel geben sie

Zahlen aus einer publizierten Arbeit an [1], wobei die Aussage von 50% lokalen oder systemischen Nebenwirkungen auf dieser einzigen Studie beruht, welche – wie für alle Nasalflu-Studien – die Nebenwirkungsraten nach aktiver Befragung (solicited questioning) erfasste. Für die gesamte klinische Entwicklung wurden Raten von 25–30% systemischer und 35–40% nasaler Symptome gefunden, die in über 90–95% leicht oder mässig stark waren und nur 1–3 Tage dauerten. Im Vergleich zu parenteralen Grippeimpfstoffen, wie z.B. einem in der Schweiz erhältlichen Splitimpfstoff, war die systemische Verträglichkeit identisch.

2. **Sekretorische IgA-Immunität beim Menschen spekulativ.** Es stimmt nicht, dass sIgA bisher nur im Tierversuch nachgewiesen wurden. In zwei Humanstudien konnte nachgewiesen werden, dass Nasalflu, im Gegensatz zum parenteral verabreichten Grippeimpfstoff, die Bildung von Influenzaspezifischen IgA in der Nasenschleimhaut auslöst. Die in der Nasenlavage gemessenen IgA-Daten wurden am ICAAC 2000 in Toronto präsentiert [2] und waren somit bekannt.
3. **Ungenügende Erfahrung bei Kindern.** Aufgrund der eingereichten Unterlagen wurde Nasalflu in der Schweiz ab dem Alter von fünf Jahren zugelassen. Es stimmt, dass die publizierte Erfahrung der Anwendung von Nasalflu bei Kindern noch gering ist. Am ICAAC 2000 wurde über die Impfung von 67 Kleinkindern mit chronisch-rezidivierender Otitis media berichtet [3] und über die Impfung von hundert 6–12jährigen gesunden Kindern wurde in öffentlichen Vorträgen, wie z.B. am 2. Schweiz. Impfkongress in Fribourg (Nov. 2000), berichtet. Der Firma liegen bis heute Daten von über 400 komplikationslos mit Nasalflu geimpften Kindern vor.
4. **Schutz vor Erkrankung nicht belegt.** An verschiedenen Stellen seiner Zuschrift bemängelt Dr. med. D. Desgrandchamps die ungenügende Beweislage bezüglich des Schutzes durch die Impfung mit Nasalflu. Wir möchten darauf hinweisen, dass Nasalflu von 1997 bis 2000 jedes Jahr im Rahmen von klinischen Studien an jeweils 100 Erwachsenen die von den Schweizerischen

und Europäischen Registrierungsbehörden vorgegebenen Wirksamkeitskriterien für die humorale Immunantwort erfüllt hat. Auf diesem konstanten Leistungsausweis, welcher die Anforderungen für parenterale Grippeimpfstoffe abdeckt, beruhte auch die im Oktober 2000 erfolgte Registrierung von Nasalflu in der Schweiz. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass für Neuzulassungen auch von parenteralen Grippeimpfstoffen von den Behörden in Europa keine Feldwirksamkeitsstudien verlangt werden. Zusätzlich zur serologischen Immunantwort konnten auch beim Menschen – im Gegensatz zum parenteralen Grippeimpfstoff – mukosale Antikörper im Nasenraum bestimmt werden (sIgA in der Nasenlavage und virusneutralisierende Aktivität der darin gemessenen Influenza-spezifischen IgA-Antikörper).

5. **Risiken des verwendeten Adjuvans (hitze-labiles E. coli-Toxin).** Die Sicherheit des mukosalen Adjuvans wurde nach den Vorgaben der Schweizerischen, der Englischen und der Deutschen Behörden in Tierversuchen breit abgeklärt und ergab keinerlei Hinweise auf eine Neurotoxizität des hitze-labilen E.coli-Toxins bei nasaler Verabreichung. Dieses positive Ergebnis war eine der Voraussetzungen für die Lizenzerteilung in der Schweiz.

Das von Dr. med. D. Desgrandchamps am Schluss seiner Zuschrift erwähnte Auftreten von Gesichtslähmungen ist ein Phänomen, das im Winter 2000/2001 in grösserem Ausmass bei nicht geimpften Personen und erstmals auch bei Nasalflu-Geimpften registriert wurde. Eine breit angelegte epidemiologische Studie, unter der Federführung zweier Institutionen der Universität Zürich, wurde eingeleitet und wird hoffentlich bald Klärung bringen über mögliche Zusammenhänge.

Dr. med. Ch. Herzog, Leiter der Medizinischen Abteilung

Korrespondenz:
Schweiz. Serum- und Impfinstitut Bern
Rehhagstrasse 79
Postfach
CH-3018 Bern

Literatur

- 1 Glück R, Mischler R, Durrer P et al. Safety and immunogenicity of intranasally administered inactivated trivalent virosomeformulated influenza vaccine containing *Escherichia coli* heat-labile toxin in adult volunteers, *J Inf Dis* 2000;181: 1129-32.
- 2 Herzog C, Durrer P, Lang A et al. Humoral and mucosal immune response in young healthy adults of an Intranasal *Escherichia coli* heat-labile toxin (HLT) adjuvanted compared to a parenteral inactivated virosome-formulated influenza vaccine. Abstracts 40th ICAAC Toronto, 2000;Abstract 2205.
- 3 Marchisio P, Cavagna R, Gironi S et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in preventing acute otitis media in children. Abstracts 40th ICAAC Toronto, 2000;Abstract 1939.