

# Vogelgrippe und präpandemische Impfung: In einer fernen Zukunft ...

Claire-Anne Siegrist

Präsidentin der Eidgenössischen Kommission für Impffragen

«Herr Doktor, ich möchte mich gegen die Vogelgrippe-Pandemie impfen lassen. Ich habe gehört, dass es acht Millionen Impfdosen in der Schweiz gibt ...». Diese Frage wurde an die Experten von InfoVac ([www.infovac.ch](http://www.infovac.ch)) mit der Bitte um Hilfestellung übermittelt. In ihr zeigt sich die Lücke – oder vielmehr die grosse Kluft – zwischen den Meldungen der Medien an die Öffentlichkeit, wenn sie ihr Augenmerk plötzlich auf das Thema richten, und den bisher begrenzten Informationen an die Gesundheitsfachleute. Um die Situation besser zu verstehen, stellen wir uns einmal vor ... Eines Tages warnt die WHO in den Morgen- und Abendnachrichten, dass ihr über ihre Überwachungsnetze von irgendeinem Ort auf der Welt mehrere Fälle einer besonders schweren Viruserkrankung gemeldet wurden und dass sie Gesundheitsermittler in das Gebiet entsenden würde. Später erfahren wir, dass es sich um Infektionen mit einem neuen Grippevirus handelt. Dabei hatten die Erkrankten keinen direkten Kontakt zu Tieren, sondern zu anderen Kranken und haben bereits weitere Personen angesteckt. Hiermit setzt die Pandemiephase 4 gemäss WHO (kleine, örtlich begrenzte Häufung von Infektionen mit vereinzelt Mensch-zu-Mensch-Ansteckungen) ein, und die Phase 5 (grössere, aber noch örtlich begrenzte Häufung von Infektionen) könnte rasch folgen. Nun werden alle verfügbaren Möglichkeiten zur Eindämmung der Infektion eingeleitet wie soziale Isolierung (Quarantäne, Reisebeschränkungen für Risikogebiete usw.), der Einsatz von Virostatika und weitere Präventionsmassnahmen. Ist der neue Virenstamm aufgrund der frühen Entdeckung noch nicht gut an den Menschen angepasst, könnte die Geschichte hier bereits enden. Werden die ersten Krankheitsfälle jedoch erst spät diagnostiziert, treten bereits viele oder verbreitet Fälle auf oder ermöglichen die mutierten Viren eine rasche Übertragung von Mensch zu Mensch, besteht die Gefahr einer Pandemie (Phase 6). Diese Phase ist durch eine «wachsende und anhaltende Übertragung eines neuen Influenzavirus-Subtypus» gekennzeichnet. Danach vergehen Monate, bevor auf der Grundlage des aus den Ausscheidungen der ersten Patienten isolierten Virenstammes ein Pandemie-Impfstoff hergestellt werden kann, der dann spezifischen Schutz gegen dieses für die Pandemie verantwortliche Influenzavirus bietet. Und noch mehr Zeit braucht man mit der Herstellung, um

die weltweite Nachfrage ausreichend zu befriedigen ...

Unter den zahlreichen Instrumenten zur Eindämmung der Folgen einer Grippepandemie auf Gesundheitswesen, Gesellschaft und Wirtschaft ist nach einhelliger Ansicht der Experten keine Massnahme so wirkungsvoll wie eine – wenn auch unvollständige – Impfprävention. Voraussetzung ist aber, dass sie verfügbar ist, bevor die Epidemie innert weniger Wochen über die Schweiz hinwegfegt. Demzufolge muss man intervenieren können, sobald ein Pandemierisiko erkennbar ist, d.h. in der präpandemischen Phase (Phase 4–5). Die Experten sind sich darüber einig, dass alles vermutlich sehr schnell gehen würde, so dass für den Aufbau eines Impfschutzes vor der Virusexposition nur einige Wochen Zeit bliebe. Wenn also eine Pandemie droht, müsste in der Schweiz bereits ein gebrauchsfertiger Impfstoff zur Verfügung stehen, eben ein präpandemischer Impfstoff. Ist es möglich, einen Impfstoff herzustellen, der gegen einen noch nicht aufgetretenen Virusstamm schützt? Ja, vielleicht – dank der Fortschritte der modernen Vakzinologie.

Die Vakzinologie verbindet unterschiedliche, aber konvergente Disziplinen miteinander. Aus der Molekularepidemiologie wissen wir, dass das Virus H5N1 die grösste Bedrohung für eine Pandemie ist. Gegen H2N2 ist die Bevölkerung mittlerweile weitgehend immunisiert, und die Viren H7 oder H9 sind weder hoch infektiös noch führen sie zu besonders schweren Erkrankungen. Die Molekularepidemiologie hat nachgewiesen, dass bei Viren selbst nach erheblichen Mutationen ein grosser Teil der Antigen determinanten unverändert bleibt. Die moderne Immunologie wiederum hat Strategien erforscht, die es ermöglichen, einerseits den Impfschutz auf Antigene auszuweiten, die sich teilweise von den im Impfstoff enthaltenen Antigenen unterscheiden, und andererseits ein immunologisches Gedächtnis aufzubauen, das von Viren oder Impfstoffen mit leicht abweichenden Antigenen reaktiviert werden kann.

Ziel einer präpandemischen Impfung ist somit, derzeit im Umlauf befindliche H5N1-Stämme zur Herstellung eines Impfstoffes zu nutzen. Dieser induziert die Bildung von Antikörpern und T-Lymphozyten, die in der Lage sind, vom Virenstamm des Impfstoffes abweichende H5N1-Stämme zu neutralisieren. Kein einfaches Ziel,

wie es das Beispiel der Impfung gegen die saisonale Grippe zeigt: Die Impfstoffe müssen jedes Jahr an die Antigenveränderungen der im Umlauf befindlichen Virenstämme angepasst werden. Daher bedarf es unterschiedlicher Strategien, und angesichts der Grössenordnung dieses Vorhabens (auch in wirtschaftlicher Hinsicht) sind alle Impfstoffhersteller und ein Grossteil der Biotechnologieunternehmen an den Start gegangen. Eine derzeit untersuchte Strategie besteht darin, attenuierte Lebendimpfstoffe einzusetzen, die im allgemeinen besonders wirksame Immunantworten induzieren und die sich gegen die externen und internen Proteine des Virus richten. Sie könnten intranasal verabreicht werden. Ihr Risiko liegt im wesentlichen in einer geringeren Impfsicherheit, insbesondere bei bestimmten Patientengruppen (bei älteren Personen, bei Erkrankungen wie Asthma, bei Immunsuppression, in der Schwangerschaft usw.).

Andere Strategien basieren auf der Verwendung vollständiger inaktivierter Viren oder gereinigter viraler Antigene unter Zusatz von Adjuvantien. Die Idee ist, die Immunreaktionen auf quantitativer Ebene verstärken, um den Anteil der Personen zu erhöhen, welche nach ein oder zwei Impfdosen ausreichend Antikörper gebildet haben. Doch die ausgewählten Adjuvantien sollen die Impfreaktionen auch erweitern. Das bedeutet, dass bei der Mehrheit der geimpften Personen die Bildung von Antikörpern und T-Lymphozyten induziert wird. Diese sollten die Virenstämme desselben Typus (H5N1), aber mit einer anderen Spezifität (als derjenigen des im Impfstoff enthaltenen Typs) neutralisieren können. Diese Eigenschaft der Induktion einer erweiterten Kreuzimmunität wurde nun eindeutig nachgewiesen. Der Nachweis erfolgte zunächst in präklinischen Untersuchungen und anschliessend in klinischen Studien. Durch den Zusatz von lipoiden Adjuvantien beispielsweise entstehen Emulsionen, welche die Antigene dem Immunsystem optimal präsentieren können. Da auf diesem sensiblen Forschungsgebiet Schweigepflicht geboten ist, kann an dieser Stelle noch nicht über die Resultate dieser Studien berichtet werden. Sie dürften in Kürze veröffentlicht werden. Jedenfalls waren die Ergebnisse bezüglich Immunogenität und Impfsicherheit so zufriedenstellend, dass die Zulassungsbehörden ihrer

Evaluation im Hinblick auf eine Registrierung zustimmen und die Regierungen sie als wichtigen Beitrag zur Bekämpfung einer Influenzaepidemie in Betracht ziehen können.

Doch zurück zu unserem Szenario ... Die Antikörper und T-Lymphozyten, die von den Teilnehmern der klinischen Untersuchungen zu den präpandemischen Impfstoffen stammen, wurden eingefroren. Sobald die Isolierung eines Stamms mit pandemischem Potenzial gemeldet wird, werden diese Immuneffektorzellen auf ihre Fähigkeit zur Neutralisierung dieses pandemischen Virenstamms getestet. Ist das Virus nicht vom Typus H5N1 oder ist es stark mutiert, wird die Neutralisationskapazität *in vitro* schlecht oder gleich Null sein, und der präpandemische Impfstoff kann nicht verwendet werden. Liegt aber eine ausreichende Kreuzimmunität vor, sind die Verantwortlichen eines kleinen Landes im (geografischen) Herzen Europas in der Lage, angesichts dieser Bedrohung ihrer Bevölkerung ein zusätzliches Präventionsinstrument zu bieten. Zwar ist der Impfschutz nicht lückenlos und nicht alle geimpften Personen werden vollständig geschützt sein. Aber sollten mit einer präpandemischen Impfung auch nur die Komplikationen vermieden werden können, die zu einer Hospitalisation führen oder lebensbedrohlich sind, so ist sie sowohl für das Gesundheitswesen als auch für die Gesellschaft und Volkswirtschaft von grossem Nutzen. Dazu muss die Impfung rechtzeitig zur Verfügung stehen, damit sie der gesamten Bevölkerung innert eines Zeitraums von zwei Wochen verabreicht werden kann. Die Rede ist von einer Massenimpfung, wie es sie seit vielen Jahren nicht mehr gegeben hat – mit all ihren Problemen der Durchführung, aber auch auf der Ebene der Kommunikation und des Umgangs mit Gesundheitsproblemen, die unweigerlich im Zusammenhang mit einer Immunisierung auftreten und vielfältige Sorgen über die Sicherheit dieser neuen Strategie hervorrufen können. Eine grosse Herausforderung, die eine lückenlose Organisation auf nationaler, kantonaler und kommunaler Ebene erfordert, und die in erster Linie von uns Ärzten getragen werden muss! Doch dies ist eine andere Geschichte ... die wir uns nicht vorstellen, sondern schreiben müssen. Wobei zu hoffen bleibt, dass wir sie niemals zu erleben brauchen.

Korrespondenz:  
Prof. Dr.med.  
Claire-Anne Siegrist  
Leiterin der Abteilung  
für Pädiatrie  
1, rue Michel-Servet  
1211 Genève 4  
[Claire-Anne.Siegrist@  
medecine.unige.ch](mailto:Claire-Anne.Siegrist@medecine.unige.ch)