

01. September 2020

Saisonale Influenza: Basiswissen Impfstoff – Herbst 2020

September 2020

Die saisonale Influenza beginnt in Deutschland meist nach der Jahreswende, umfasst über ganz Europa hinweg aber die Monate Oktober bis Mitte Mai. Der Verlauf schwankt jährlich mit 4 bis 15 Millionen Infizierten (5-20%), 2-14 Millionen Erkrankten und bis zu 8.000 Toten allein in Deutschland. Wie sich dies im Zusammentreffen mit SARS-CoV-2 entwickelt, bleibt abzuwarten (1). Die Schwere einer Grippewelle hängt von verschiedenen Determinanten ab. Ein wichtiger Faktor ist die Grundimmunität der Bevölkerung, die aus der Zahl der im Vorjahr Infizierten und der Erkrankten resultiert. Eine Wetterlage mit niedrigen Temperaturen begünstigt die Ausbreitung der Influenzaviren, hat aber wenig Einfluss auf die Schwere der Erkrankung selbst. Auch die Impfung als solche hat nur einen begrenzten Einfluss, weil die Wirksamkeit in der Regel bei etwa 50% liegt. Einer der wichtigsten Determinanten ist die Variabilität (Mutation) der zirkulierenden gegenüber der vorjährigen Virusstämme (1).

Influenza-Subtypen durch häufige Mutation

Die Viren der saisonalen Influenza gehören zur Familie der Orthomyxoviridae und treten in den 4 Typen Influenza A, B, C und D auf. Influenza A und B sind für die saisonalen Ausbrüche der Influenza beim Menschen verantwortlich (1).

Die verschiedenen Subtypen von Influenza A werden nach dem Auftreten der Proteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (NA) benannt, die wie Stacheln (Spikes) auf der Virusoberfläche sitzen. Das Virus heftet sich mithilfe von Hämagglutinin an α -2,3-Sialinsäurerezeptoren an, die beim Menschen besonders im unteren Atemtrakt vorkommen; mithilfe von Neuraminidase spaltet das Virus Sialinsäurereste der Zellmembran und ermöglicht so die Aufnahme in die Zelle. Für beide Proteine sind mehrere Varianten bekannt (H1-H18 sowie N1-N11), aus deren Kombination die Bezeichnung der Subtypen und Stämme abgeleitet wird. Die Benennung der Influenza B-Stämme erfolgt über den Ort des ersten Auftretens. Die bisher zugelassenen Impfstoffe gegen saisonale Influenzaviren enthalten überwiegend HA-Antigene, wenn auch zunehmend NA-Antigene in den Fokus geraten (2).

Virenvariabilität

Anders als die humane Influenza, wird die Tierseuche Geflügelpest („Vogelgrippe“) durch aviäre Subtypen von Influenza A (H5N1, H5N8, H7N9) ausgelöst, die für den Menschen weniger ansteckend sind, aber hoch pathogen sein können, wie sich im Jahr 2005 in Südostasien zeigte. Auch die Schweineinfluenza (porzine Virusstämme) wird durch Varianten der Influenza A (H1N1) ausgelöst und verursachte 2009 eine Pandemie unter Schweinen und einige eher milde Verläufe beim Menschen. Influenza C und D sind weniger virulent und genetisch stabiler, sodass sie derzeit als lediglich tierpathogen betrachtet werden (2).

Die vielen Varianten der Viren entstehen durch die Variabilität des Influenzagenoms aus segmentierter einzelsträngiger RNA. Mutationen treten bei Nukleinsäuren ganz natürlich und spontan durch Lesefehler in der der Replikation (Vermehrung) auf. Bei Einzelstrang-RNA sind sie allerdings besonders durchdringend, weil die gängigen Reparaturmechanismen von Organismen mit Doppelstrang-DNA (Mensch, Tier und Bakterien) hier nicht greifen und keine Korrektur der Fehler erfolgt. Neue Stämme entstehen durch einzelne Punktmutationen, was als Antigendrift bezeichnet wird. Ein sogenannter Antigen shift dagegen wird durch das Rearrangement ganzer Virussegmente ausgelöst, wodurch komplett neue Antigene entstehen können (2).

Die Bestimmung von Influenzastämmen in Patientenproben erfolgt mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) als Goldstandard, Antigennachweis mittels ELISA oder im Schnelltest, der teils nur mäßige Sensitivität zeigt. Ein serologischer Antikörpernachweis mittels Hämagglutinationstest und Mikroneutralisationstest erfolgt in der Regel

im Rahmen epidemiologischer Studien und die Virusisolierung nach Kultur wird in der Regel am Nationalen Referenzzentrum für Influenza des RKI zur definitiven Stammbestimmung im Rahmen der Influenza Surveillance durchgeführt (1).

WHO-Empfehlungen zur Herstellung saisonaler Influenza-Impfstoffe

Die jährlich für die Nord- und Südhalbkugel getrennt erstellten WHO-Empfehlungen zur Impfstoffherstellung basieren auf weltweit gesammelten epidemiologischen und klinischen Daten aus dem Globalen Influenza Surveillance und Response System (GISRS) der WHO (https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/). Im vergangenen Jahr wurden hierzu etwa 4 Millionen klinische Proben unter Beteiligung von 146 Nationalen Influenza-Zentren (in Deutschland das Nationale Referenzzentrum für Influenza des RKI) in 122 WHO-Mitgliedstaaten getestet und eine große Menge von Studien zur Wirksamkeit der Vorjahresvakzine ausgewertet. Die WHO sagt für die Nordhalbkugel jedes Jahr im Februar per Schätzung voraus, welche Influenza-Stämme wahrscheinlich in der kommenden Saison im Umlauf sein werden. Diese frühzeitige Voraussage ist wichtig, damit genügend Zeit für die Herstellung ausreichender Impfstoffmengen zur Verfügung steht. Aufgrund der Unsicherheit der Voraussagen und der ständig möglichen Mutation der zirkulierenden Viren besteht natürlich immer die Möglichkeit, dass die tatsächlich zirkulierenden Viren nicht genau mit den vorhergesagten übereinstimmen und nur einen schwächeren Schutz bieten als erwartet. Für die Saison 2020/2021 wurden von der WHO folgende vier Influenzastämme für die Impfstoffherstellung empfohlen: Influenza A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus; Influenza A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus; Influenza B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; und Influenza B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus (3). Je nach Integration von 3 oder 4 dieser Antigene in einen Impfstoff wird dieser als trivalent oder quadrivalent bezeichnet.

Herstellung und Parameter der gängigen Impfstoffe gegen saisonale Influenza

Bei den meisten Influenzaimpfstoffen handelt es sich um Totimpfstoffe, die inaktivierte Viren bzw. Virenbestandteile enthalten, die nicht vermehrungsfähig, aber immunogen sind. Die zur Antigenproduktion benötigten Impfviren werden in Kultur vermehrt. So werden Ei-basierte Impfviren für Totimpfstoffe über mehrere Monate hinweg in bebrüteten Hühnereiern, zellbasierte Impfviren dagegen in permanenten Zelllinien vermehrt (z. B. in Madin-Darby canine kidney cells (MDCK) oder Vero-Zellen (Nierenzellen der Grünen Meerkatze)). Die Erreger werden im Anschluss daran mit Hitze, Formaldehyd oder der organischen Verbindung β -Propiolacton inaktiviert und aufgereinigt (4).

Ganzvirus-, Spalt- und Untereinheitenimpfstoffe

Ganzvirusimpfstoffe sind von Spaltimpfstoffen und Untereinheitenimpfstoffen zu unterscheiden, für die das virale Oberflächenprotein Hämagglutinin isoliert wird. Untereinheitenimpfstoffe sind stärker aufgearbeitet als Spaltimpfstoffe, die weitere nicht näher charakterisierte Virusbestandteile enthalten. Je stärker aufgereinigt ein Impfstoff ist, desto höher ist seine Verträglichkeit, allerdings nimmt dabei die Immunogenität ab. Die zugelassenen Impfstoffe sind in der Regel auch bei Patienten mit leichter Hühnerei-Allergie einsetzbar, bei schwerwiegender Allergie ist die Indikation streng zu stellen und entsprechende Maßnahmen sind beim Impfen angezeigt (4).

Adjuvantierte Impfstoffe

Adjuvantierte Impfstoffe enthalten Adjuvantien, die als Immunstimulans dienen und die Immunantwort gegen die eingesetzten Influenza-Antigene verstärken. Auf diese Weise kann die Virusantigenlast bei gleichbleibender Wirkintensität verringert werden, was insbesondere bei Impfstoffen für ältere Menschen und für chronisch Kranke wichtig ist, deren Immunsystem häufig weniger effizient funktioniert. Ganzvirusimpfstoffe enthalten in der Regel keine Adjuvantien, weil hier aufgrund mehrerer Virusantigene per se eine stärkere Immunantwort zu erwarten ist (4).

Die Zugabe von Adjuvantien verstärkt das Einwandern antigenpräsentierender Zellen an die Injektionsstelle, die Antigenpräsentation und die Antikörperbildung gegen das Virusantigen. Bei vielen Adjuvantien, wie z.B. MF59 oder AF03, handelt es sich um Öl-in-Wasser-Emulsionen, deren Einzelsubstanzen seit Jahrzehnten bekannt sind und als unbedenklich angesehen werden. Impfstoff-Adjuvantien sind allerdings im Zusammenhang mit Therapieallergien in Verruf geraten. Das PEI (Paul-Ehrlich-Institut) veröffentlicht regelmäßig

Sicherheitsbewertungen zu Adjuvantien, wobei auch für das umstrittene Adjuvans Aluminiumhydroxid bisher keine Risikoerhöhung beschrieben wurde (5). Neben klassischen Adjuvantien werden inzwischen auch neuartige Adjuvantien untersucht, wie Matrix-M und Poly I:C sowie die Integration der Virusfragmente in kationische Liposomen oder in Nanopartikel (virosomale Impfstoffe) (6, 7).

Tot- und Lebendimpfstoffe

Neben den gängigen Totimpfstoffen, ist in Deutschland für Kinder im Alter von 2-17 Jahren ein quadrivalenter, attenuierter Lebendimpfstoff (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) als Nasenspray zugelassen (<https://www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoffe/influenza-grippe/influenza-node.html>). Lebendimpfstoffe enthalten Virusstämme der empfohlenen Subtypen und Stämme, welche die Erkrankung nicht auslösen, aber eine Immunantwort induzieren. Lebendimpfstoffe werden mithilfe von Impfviren in speziell kontrollierten (SPF, specific pathogen free) Bruteiern hergestellt und zur Abschwächung über mehrere Kulturpassagen seriell selektioniert, bis Stämme mit geringer Pathogenität bei gleichbleibender Immunität erhalten werden (6).

Die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe sind immer aktuell unter

<https://www.pei.de/DE/Arzneimittel/impfstoffe/influenza-grippe/influenza-node.html> abrufbar.

Rekombinanter Impfstoff

Neben Tot- und Lebendimpfstoffen ist in den USA ein gentechnisch (rekombinant) hergestellter Impfstoff gegen Influenza zugelassen, bei dem das Virusantigen HA in Insektenzellen produziert wird. Der Vorteil des Impfstoffs liegt in der verkürzten Produktionszeit und einer geringeren Menge an Fremdprotein, weil passgenaue Influenzasequenzen eingesetzt werden können. Für die Zulassung in Deutschland sind allerdings weitere Studien erforderlich (8).

Empfehlungen der STIKO zu Impf-Zielgruppen

Auch wenn in Europa noch trivalente Impfstoffe zur Verfügung stehen, empfiehlt die Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Instituts (RKI) seit November 2017 ganz generell den Einsatz eines quadrivalenten Impfstoffs („4-fachimpfung“) als kostengünstige Präventionsmaßnahme gegen saisonale Influenza. Darüber hinaus wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Schutzimpfungsrichtlinie beschlossen, dass die Gripeschutzimpfung ab der Saison 2018/19 mit einem quadrivalenten Impfstoff erfolgen sollte, der somit nun zur Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherung zählt (9, 10).

Impfzeitraum und Zielgruppen

Als Impfzeitraum werden von der STIKO die Monate Oktober und November empfohlen. Die Impfung sollte gemäß STIKO bei folgenden Personengruppen durchgeführt werden (1).

(i) allen Personen > 60 Jahre; (ii) allen Personen im Alter > 6 Monate mit Grunderkrankungen wie chronische Erkrankungen der Atemorgane, chronische Herz-Kreislauf-, Leber- oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und weitere Stoffwechselerkrankungen, chronische neurologische Erkrankungen, angeborene oder erworbene Immundefizienzen, Immunsuppression sowie HIV-Infektion (Indikationsimpfung), (iii) allen Schwangeren ab dem 2. Trimenon und Schwangeren mit Grunderkrankungen ab dem 1. Trimenon, (iv) allen Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen und (v) Personen, die andere, im Haushalt lebende oder von ihnen betreute Personen gefährden können. Die Impfung von Kindern wird derzeit nicht standardmäßig empfohlen, allerdings wurde auf der 95. Sitzung der STIKO im März 2020 über einen Standardgripeschutz für Kinder beraten (11, 12).

Influenza-Impfquoten

Trotz jährlicher Empfehlungen sind die Influenza-Impfquoten laut Nationaler Lenkungsgruppe Impfen (NAL) in Deutschland noch weit von den von der EU geforderten 75% entfernt (13). Außerdem unterliegen sie starken regionalen Schwankungen zwischen den Bundesländern mit höheren Impfquoten in den neuen Bundesländern. Bei den 60-70-Jährigen waren bisher zwischen 20 und 50% und bei den > 70-Jährigen zwischen 25 und 70% (2014-2018) geimpft. In der Gruppe mit angezeigter Indikationsimpfung aufgrund eines Grunderkrankens waren dies etwa 20% der 18- bis 50-Jährigen, 20-50% der 60-70-Jährigen und 35-70% der >70-Jährigen (2014-2019). Unter dem Klinikpersonal hatten in der Saison 2018/2019 etwa 52% der Beschäftigten (Ärzte > Pflegepersonal) einen Impfschutz gegen Influenza (14).

Mögliche Nebenwirkungen

Nicht zu verschweigen sind natürlich mögliche Nebenwirkungen der Impfung, wie Rötung an der Einstichstelle, Abgeschlagenheit, Kopf- und Muskelschmerzen und leichtes Fieber, die aber in der Regel nach wenigen Tagen abklingen (1). Ebenfalls nicht zu vergessen ist, dass auch Geimpfte an Influenza erkranken können, sei es aufgrund starker Abweichungen der tatsächlich zirkulierenden Viren von den vorhergesagten oder mangels Antikörperbildung durch das Immunsystem des Geimpften. Kommt es zur Erkrankung eines Geimpften, läuft diese aber in der Regel in abgeschwächter Form ab. Trotz aller Bedenken in Teilen der Bevölkerung rät das RKI zur Impfung, damit möglichst wenig Menschen angesteckt werden und so schon die Ausbreitung der Viren eingedämmt werden kann (1).

Literatur:

- (1) RKI-Ratgeber - Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. Accessed August 2, 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html
- (2) Francis, M. et al. Back to the Future for Influenza Preimmunity—Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. *Viruses*. 2019;11(2):122. doi:10.3390/v11020122
- (3) WHO | Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. WHO. Accessed July 30, 2020. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/
- (4) Wutzler, P. et al. Zielgruppenspezifische Wahl des Impfstoffs bei Grippeimpfung. *Deutsches Ärzteblatt*. Published November 22, 2013. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/149561/Zielgruppenspezifische-Wahl-des-Impfstoffs-bei-Grippeimpfung>
- (5) Paul-Ehrlich-Institut - Sicherheitsinformationen - Sicherheitsbewertung von Aluminium in Therapieallergenen. Accessed August 2, 2020. <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapieallergenen.html>
- (6) Wagner, R. & Hildt, R. E. Zusammensetzung und Wirkmechanismen von Adjuvantien in zugelassenen viralen Impfstoffen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):462-471.
- (7) Schuster N. Adjuvantien: Booster für die Impfung. *Pharmazeutische Zeitung online*. Accessed July 30, 2020. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-132017/booster-fuer-die-impfung/>
- (8) Redaktion Deutsches Ärzteblatt DÄG. Rekombinanter Grippe-Impfstoff erzielt bei älteren Menschen bessere Schutzwirkung. *Deutsches Ärzteblatt*. Published June 23, 2017. Accessed July 30, 2020. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/76559/Rekombinanter-Grippe-Impfstoff-erzielt-bei-aelteren-Menschen-bessere-Schutzwirkung>
- (9) Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2/2018. Published online 2018:16. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/02_18.pdf?__blob=publicationFile
- (10) Gemeinsamer Bundesausschuss. *Schutzimpfungs-Richtlinie*, Accessed August 1, 2020. <https://www.g-ba.de/richtlinien/60/>
- (11) Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2019. Published online 2019:52. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.html
- (12) Müller, C. Kommt eine standardmäßige Grippeimpfung für Kinder? *DAZ.online*. Published July 13, 2020. Accessed July 31, 2020. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/07/13/kommt-eine-standardmaessige-grippeimpfung-fuer-kinder>
- (13) Nationale Lenkungsgruppe Impfen (NaLI). *Evaluation der Influenza-Impfquoten bei Senioren und weiteren Risikogruppen*, Accessed August 2, 2020. <https://www.nali-impfen.de/monitoring-daten/impfquoten/evaluation-der-influenza-impfquoten-bei-senioren-und-weiteren-risikogruppen/>
- (14) Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 44/2019. Published 10,2019, Accessed July 29, 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/44_19.html