

Impfungen beschäftigen uns alle in der täglichen Praxis zunehmend. Nicht nur sind die Richtlinien zur Impfpraxis ständigen Änderungen unterworfen, auch unsere Patienten wollen immer mehr und bessere Informationen. DoXMedical hat sich daher entschlossen, über Impfungen – so-

wohl alltägliche wie auch seltenere – regelmässig in der eigenen Rubrik DoXVaccine zu orientieren. Es freut uns ausserordentlich, dass wir dafür einen kompetenten Partner gefunden haben, nämlich die Division Vaccines & Diagnostics der Firma Novartis Pharma Schweiz AG.

Ein massgeschneiderter Impfstoff für Senioren

Der speziell für Personen ab 65 Jahren entwickelte Influenzaimpfstoff Fluad® trägt der nachlassenden Funktion des Immunsystems in dieser Altersgruppe Rechnung. Neben den hoch aufgereinigten Influenzaantigenen Hämagglutinin und Neuraminidase enthält Fluad® den Wirkverstärker MF59, der die Impferfolge bei älteren Patienten signifikant zu steigern vermag, und dies bei vergleichbar guter Verträglichkeit (1–3).

Michael Endrich

In der Schweiz sterben jedes Jahr zwischen 400 und 1000 Menschen an den Folgen einer Influenzainfektion. Mehrheitlich erfolgt der Tod aufgrund einer Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems oder im Rahmen einer Pneumonie. Rund 90 Prozent der grippebedingten Todesfälle treffen Personen im Rentenalter. Das Nachlassen der Immunfunktionen mit zunehmendem Alter führt dazu, dass gerade diese Menschen ein erhöhtes Risiko haben, bei einer Influenzainfektion auch schwer zu erkranken und gefährliche Komplikationen zu erleiden. Personen über 65 Jahre gehören daher zur wichtigsten Zielgruppe in der Empfehlung zur jährlichen Grippeimpfung. Konventionelle Grippeimpfstoffe vermitteln jedoch nur einen eingeschränkten Schutz, aufgrund der natürlich verminderten Immunkompetenz bei Senioren. Während die Wirksamkeit bei gesunden, jüngeren Erwachsenen mit bis zu 90 Prozent sehr gut ist, sinkt sie mit zunehmendem Alter bis unter 40 Prozent ab. Hinzu kommt, dass die Wirksamkeit noch schlechter ausfällt, je mehr die in der Saison zirkulierenden Viren von jenen in der Impfstoffzusammensetzung abweichen.

Immunogenität durch MF59-Wirkverstärkung

Wesentlich für den Schutz vor einer Influenzaerkrankung ist die Höhe der spezifischen Antikörpertiter gegen die Influenzaantigene. Der für die Zulassung geforderte Mindesttiter von 1:40 im Hämagglutinations-Hemmtest entspricht einer Schutzrate von etwa 50 Prozent, und erst Titer über 1:128 beziehungsweise 1:160 korrelieren mit einem sehr guten, über 90-prozentigen Schutz (4). Eine Metaanalyse bewertete die Ergebnisse aus 20 Studien mit Fluad® bei Senioren (3). Verglichen mit acht konventionellen Grippeimpfstoffen erweist sich der MF59-wirkverstärkte Impfstoff als signifikant immunogener bei allen drei

im Impfstoff enthaltenen Influenzastämmen und erwirkt höhere spezifische Antikörpertiter. Die höhere Immunogenität gilt ebenso für Wiederholungsimpfungen in den darauffolgenden Saisons bei unverändert gutem Verträglichkeitsprofil. Bei Studienteilnehmern mit chronischen Grunderkrankungen, wie Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen, lagen die Titer (GMT) nach einer Impfung mit Fluad® höher als nach Impfung mit einem konventionellen Vergleichsimpfstoff. Der MF59-wirkverstärkte Impfstoff schützt ausserdem besser vor Grippeviren, die sich während der Saison leicht verändern, den sogenannten Drift-Varianten (1, 2).

Höhere Immunogenität heisst weniger Erkrankungsfälle

Der für Senioren massgeschneiderte Impfstoff Fluad® führt nicht nur zu höheren Schutztitern, sondern tatsächlich auch zu weniger influenzatypischen Erkrankungen (ILI: Influenza-like illness; Diagnose anhand der Symptome ohne Labornachweis) unter den Geimpften, wie eine neuere Untersuchung zur Grippeinzidenz aus Norditalien zeigt (5).

In den beiden Provinzen Bologna und Ferrara erkrankten in den ersten zwölf Wochen des Jahres 2005 deutlich mehr Menschen bis 64 Jahre an influenzatypischen Erkrankungen als in den sieben anderen Provinzen der Region Emilia Romagna. Bei Menschen ab 65 war die Grippeinzidenz in Bologna und Ferrara dagegen niedriger als in den Nachbarprovinzen. Der Unterschied bei den Personen ab 65 Jahren betrug 18,45 Fälle von ILI pro 1000, was einem signifikant reduzierten Grippeerisiko für die Senioren in Bologna und Ferrara entspricht (relatives Risiko: 0,79; 95%-KI: 0,71–0,88; $p < 0,0001$). Dabei war die allgemeine Durchimpfungsrate in dieser Population über 65 Jahren in allen Provinzen praktisch gleich hoch – sie erreichte beachtliche 70 Prozent. Doch während in Bologna und Ferrara 40 Prozent der Personen über 65 Jahren mit Fluad® geimpft waren, hatten nur 7 Prozent der Senioren in den anderen Provinzen Fluad® erhalten. Der häufigere Einsatz des MF59-wirkver-

stärkten Impfstoffs in Bologna und Ferrara bot den dort ansässigen Senioren einen zusätzlichen Influenzaschutz von 21 Prozent (95%-KI: 29%–12%) gegenüber einem konventionellen Grippeimpfstoff (Abbildung 1).

Reduktion von saisonalem Herzinfarkt und Schlaganfall

Wenn eine Grippewelle grassiert, steigt nicht nur die Zahl der Patienten sprunghaft an, die mit akuten Grippe-symptomen ins Krankenhaus kommen. Auch andere Erkrankungen, die häufig in Verbindung mit Influenza auftreten, werden in den Krankenhäusern öfter als sonst diagnostiziert. Dazu zählen vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Pneumonien. Betroffen sind hauptsächlich ältere Menschen aufgrund ihres schwächer werdenden Immunsystems.

Forscher fanden jetzt heraus, dass der MF59-wirkverstärkte Grippeimpfstoff nicht nur vor Influenza schützt, sondern im Praxisalltag auch die Zahl von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lungenentzündungen während der Grippe-saison senken kann (6).

Weniger Krankenhausbehandlungen

Während der Grippe-saison 2004/05 verglichen die Forscher in der spanischen Region Valencia die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen bei grippegeimpften Rentnern mit der von nicht geimpften Senioren. Die Gesundheitsbehörden hatten in dieser Region routinemässig den MF59-wirkverstärkten Impfstoff Fluad® zur Immunisierung der Bevölkerung ab 65 Jahren verwendet. Es stellte sich heraus, dass geimpfte Senioren ab 65 Jahren in der Grippezeit erheblich seltener wegen Herz-Kreislauf-

Zusatzschutz durch adjuvierten Grippeimpfstoff

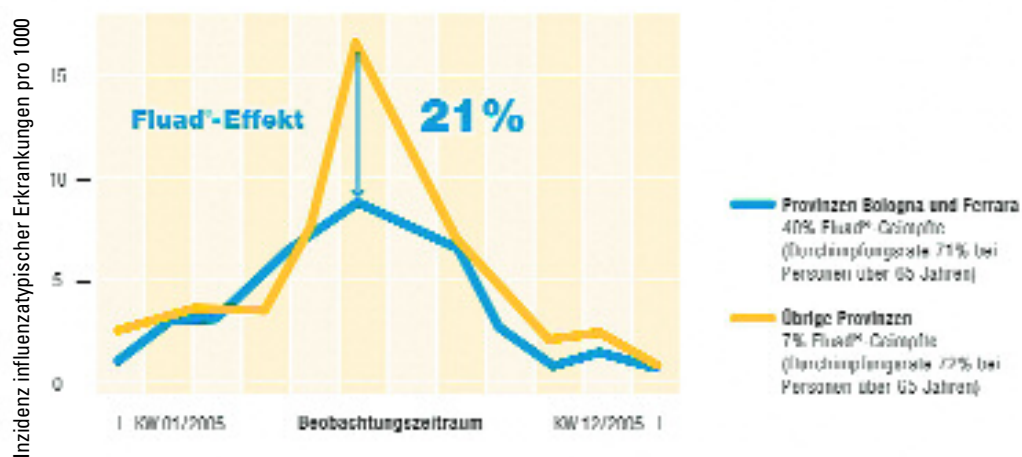


Abbildung 1: Zusatzschutz durch Impfung mit Fluad® (5)

Reduktion von saisonalen Krankenhauseinweisungen um ...

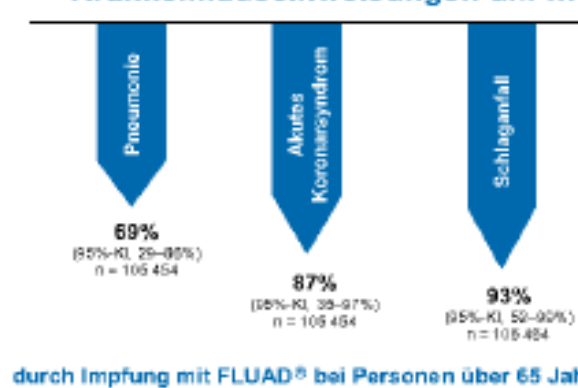


Abbildung 2: Reduktion von Krankenhauseinweisungen durch Impfung mit Fluad® (6)

Gemeldete Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen pro 100 000 Dosen

0,5	systemische Reaktionen
0,5	Reaktionen an der Impfstelle
0,1	allergische Reaktionen
0,2	neurologische Reaktionen
0,03	Reaktionen bezüglich des Gefässsystems
0,3	Andere

Abbildung 3: Analyse sämtlicher Spontanmeldungen über 25 Millionen Dosen Fluad® (7)

Ein massgeschneiderter Impfstoff für Senioren

Erkrankungen, Schlaganfall und Pneumonien ins Krankenhaus mussten als ungeimpfte (*Abbildung 2*). Die Impfung mit Flud[®] senkte das Hospitalisierungsrisiko durch eine schwere Herzerkrankung oder einen Herzinfarkt um 87 Prozent. Krankenhauseinweisungen durch Schlaganfälle waren bei Flud[®]-Geimpften um 93 Prozent seltener, und bei Pneumonien sank das Risiko um 69 Prozent. Ausserhalb der Grippezeit hat die Influenzaimmunisierung keinerlei Einfluss auf die Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen durch diese Erkrankungen. Eine Infektion mit dem Influenzavirus kann schon bestehende Schäden an Herz- oder Hirngefässen stark verschlimmern. Dadurch kann es bei den Betroffenen beispielsweise zum Herzinfarkt kommen. Ausserdem sind Personen mit Vorschädigung ihres Atemgewebes, die sich mit Influenza infiziert haben, anfälliger für Superinfektionen, etwa durch Pneumokokken. Wird die echte Grippe durch effektive Impfung verhindert, hat das auch einen positiven Effekt auf die gefürchteten Folgeerkrankungen.

Verträglichkeit – Erfahrung nach 25 Millionen Dosen

Die bisherigen Studienergebnisse zur Verträglichkeit des MF59-wirkverstärkten Flud[®] zeigen, dass Lokalreaktionen wie Rötung oder Schmerzen an der Injektionsstelle auftreten können (2, 3). Diese Reaktionen waren in der Regel mild, von kurzer Dauer und bedurften keiner weiteren Behandlung. Bezüglich des Auftretens systemischer Reaktionen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Flud[®] und einem konventionellen Grippeimpfstoff beobachtet werden.

Eine Analyse wertete sämtliche Meldungen über Nebenwirkungen im Rahmen des Spontanmeldesystems von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) seit der Markteinführung von Flud[®] aus (7). Die Ergebnisse belegen das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil und die ausgezeichnete Verträglichkeit dieses speziell für Senioren entwickelten, wirkverstärkten Grippeimpfstoffs.

In einem Zeitraum über 8½ Jahre wurden rund 25 Millionen Impfdosen von Flud[®] abgesetzt. Insgesamt gingen über diesen Zeitraum 328 Meldungen ein, die 1315 einzelne Reaktionen umfassten. 132 Fälle betrafen Lokalreaktionen an der Impfstelle, was einer Melderate von 0,5 pro 100 000 Impfdosen entspricht. In den meisten Fällen handelte es sich um geringfügige Schmerzen, Erytheme oder Ödeme an der Impfstelle, die nicht behandlungsbedürftig waren. Schwerwiegende Reaktionen waren sehr selten. Ausserdem wurden 113 Fälle von systemischen Reaktionen registriert, was ebenfalls einer Melderate von 0,5 pro 100 000 Dosen entspricht. Die Melderraten für neurologische Ereignisse, allergische Reaktionen, Reaktionen des Gefässsystems und weitere Reaktionen betrugen 0,2, 0,1, 0,03 und 0,3 (*Abbildung 3*). In dem untersuchten Zeitraum wurden 9 Meldungen über Fälle von Guillain-Barre-Syndrom registriert, das entspricht einer Melderate von 0,4 pro 100 000 Dosen. Diese Zahl liegt deutlich unter der Spontaninzidenz von 1–2 Fällen pro 100 000 Personen pro Jahr. Verglichen

mit der Anzahl von UAW-Spontanmeldungen nach der Gabe eines Standardimpfstoffs, etwa gegen Diphtherie und Tetanus, liegt die Melderate dieser Reaktionen für Flud[®] um etwa einen Viertel tiefer. ♦

Kontaktadresse:

Dr. Michael Endrich
Novartis Vaccines & Diagnostics
Novartis Pharma Schweiz AG
Monbijoustrasse 118
3007 Bern
E-Mail: michael.endrich@novartis.com

Literatur:

1. O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev. Vaccines* 2007; 6 (5): 699–710.
2. Puig-Barberà J and Vidal DG. MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine: an improved interpandemic influenza vaccine for vulnerable populations. *Expert Rev. Vaccines* 2007; 6 (5): 659–665.
3. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673–80.
4. Potter CW et al. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Brit Med Bulletin* 1979; 35 (1): 69–75.

5. Francia F. et al. Preliminary evaluations on the incidence of influenza-like illness in 2005 among populations of Emilia-Romagna, Italy, who received different flu vaccines. Poster presented at the ICID Congress, June 2006, Lisbon.
6. Puig-Barberà J et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25: 7313–7321.
7. D'Agosto V et al. Tolerability and safety of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine Flud[®]. Poster presented at the Int. Conference on Influenza Vaccines for the World, October 2006, Vienna.