

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 –

sowohl 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.

Neuer Impfstoff gegen japanische Enzephalitis

Am diesjährigen Kongress der International Society of Travel Medicine, der im Mai 2009 in Budapest stattfand, waren Hirn- und Hirnhautentzündungen wichtige Themen eines Satellitensymposiums. Hintergrund: ein von der EU-Kommission und der amerikanischen FDA im April 2009 zugelassener Impfstoff gegen japanische Enzephalitis.

Julian Schilling und Danielle Gyurech

Hirn- und Hirnhautentzündungen sind meist viralen Ursprungs und oft selbstlimitierend. Die eitrige, bakterielle Meningitis entsteht entweder per Tröpfcheninfektion oder durch das Einwandern der Bakterien von angrenzenden Strukturen, zum Beispiel als Komplikation einer Mittelohrentzündung oder hämatogen. Bei Neugeborenen sind Enterobakterien, Streptokokken Gruppe B oder Listerien häufig. Bei Kindern bis sechs Jahren sind es Haemophilus influenzae, Meningokokken oder Pneumokokken. Bei Erwachsenen sind es Meningokokken und Pneumokokken. Das Spektrum der viralen Erreger ist breit. Häufig sind Varicella-Zoster-Virus, Coxsackieviren, Enteroviren, Epstein-Barr-Virus, Mumpsvirus, Masernvirus, Herpes simplex Typ 2 oder HIV-Viren.

Japanische Enzephalitis ist eine durch Culex-Mücken übertragene, virale Krankheit (1). Sie stellt gemäss den Referaten eine der Hauptursachen für Hirnentzündungen in Asien dar. Jährlich treten dort 30 000 bis 50 000 Fälle auf. Bis zu 15 000 Menschen sterben pro Jahr an dieser Infektion. Das Virus gehört wie das Gelbfieber, FSME- oder Denguevirus zu den Flaviviren. Es vermehrt sich hauptsächlich in Vögeln und Schweinen, welche nicht erkranken. Besonders die Schweine werden von Mücken gestochen, welche das Virus und somit die Krankheit auf den Menschen übertragen. In Reis- und Reisbaugeländen mit bewässerten Reisfeldern können sich Mücken bestens vermehren. Regionen mit zusätzlicher Schweinezucht sind somit während der Regenzeit (Mai bis Oktober) besonders betroffen.

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt einige Tage bis eine Woche. Klinisch treten grippeähnliche Symptome mit Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf. Differenzialdiagnostisch kommt somit immer auch eine Malaria, ein Denguefieber, eine Influenza oder ein Chikungunya-

fieber infrage. Oft ist der Verlauf mild. In etwa einem Drittel der Fälle kommt es zu einem Befall des Zentralnervensystems mit Verwirrtheit, Krämpfen, Reflexstörungen und Paresen. Bis zu einer vollständigen Genesung können bis zu zwei Jahre vergehen. Bei einem Drittel werden bleibende neurologische Ausfälle beobachtet, und bei rund 30 Prozent der Fälle endet die Enzephalitis tödlich. Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Somit wird in erster Linie wie bei Dengue symptomatisch behandelt. Dabei kann eine intensivmedizinische Betreuung (künstliche Ernährung und Beatmung) notwendig werden. Die Diagnose kann anfänglich durch einen Virusnachweis erfolgen. Wie beim Denguefieber sind Antikörper gegen das Virus erst im Verlauf der Krankheit nachweisbar.

Prävention

Die Prävention sieht in erster Linie einen möglichst umfassenden Mückenschutz

in Risikogebieten ab der Dämmerung und in der Nacht vor – wegen des ebenfalls in Asien verbreiteten Denguefiebers jedoch auch tagsüber. Zu empfehlen ist passende, leichte, aber lange Klei-



Culex-Mücke

dung, welche mit einem wasserfesten Insektizid imprägniert werden kann. Eine weitere Massnahme sind mückenabweisende Mittel, welche tropengeprüft sind und auf die unbedeckte Haut aufgetragen werden. Die Konzentration an DEET (Di-

ethyltoluamid), der eigentlichen Wirksubstanz in Mückenschutzmitteln, sollte möglichst hoch sein: mindestens 25 Prozent, besser 35 Prozent. Es empfiehlt sich ausserdem, unter einem imprägnierten

Moskitonetz zu schlafen und die Unterkunft mit Insektengift auszusprayen. Dabei ist darauf zu achten, dass keine Behälter mit (auch nur geringen Mengen von) Wasser herumstehen, in denen Mücken brüten können. Zur Prävention gehört ebenfalls eine gute Planung des Reisezeitpunktes. Nicht nur

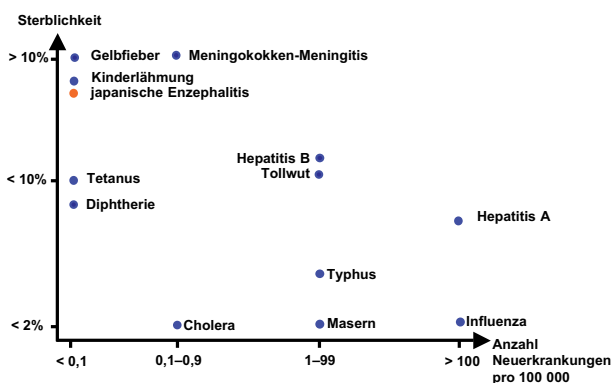
wegen der von Mücken übertragenen Krankheiten sind Reisen nach Asien in der Regenzeit unvorteilhaft.

Bisher existierte auch ein Impfstoff für Reisende in ländliche Gebiete, der jedoch weder in der Schweiz noch im Rest Europas zugelassen war. Es handelte sich um ein auf Mäusehirnzellen gezüchtetes formalinaktiviertes Produkt, welches vor der Abreise dreimal verabreicht werden musste. Dies führte zu einem recht guten Impfschutz, verursachte jedoch gelegentlich erhebliche Nebenwirkungen. Folglich wurde die Impfindikation eher streng gestellt.

Impfung

Nicht ganz zufällig wurde das Thema japanische Enzephalitis am Kongress in Budapest neu aufgenommen. Der Grund für die Aktualität ist der von der EU-Kommission und der amerikanischen FDA per April 2009 neu zugelassene Impfstoff gegen japanische Enzephalitis. Gemäss den Referaten und der European Medicines Agency (EMA) (1) handelt es sich um einen inaktivierten, adsorbierten, in sogenannten Verozellen (Säugetierzellen) unter Laborbedingungen produzierten Impfstoff. Adsorbiert heisst dabei, dass die Viren an Aluminiumverbindungen angekoppelt werden, um eine stärkere Immunantwort zu stimulieren. Zur Impfung sind zwei Injektionen im Abstand von vier Wochen in den Oberarmmuskel empfohlen. Zur Frage, wie lange die Schutzwirkung nach erfolgter Impfung anhält, fehlen zurzeit noch abschliessende Daten. Gemäss den Referaten haben 4 Wochen nach der letzten Injektion 96 Prozent der Personen, die beide Dosen erhielten (352 von 365), genügend Antikörper entwickelt (2). Nach 12 Monaten beträgt der Schutz laut ihren Informationen noch 83 Prozent. Zur Wirksamkeit einer Auffrischimpfung ist noch nichts bekannt. Wie bei anderen Impfschemata ist mit einiger Wahrscheinlichkeit damit zu rechnen, dass eine Boosterdosis den Schutz verlängern wird. Ob ein Schnellimmunisierungsschema gemacht werden kann, ist ebenfalls noch unklar. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Schmerzen und Empfindlichkeit an der Injektionsstelle, Kopf- oder Muskelschmerzen. In der Schweiz befindet sich

Sterblichkeit in % bei Erkrankungen und Inzidenz in Entwicklungsländern (3, 4)



Grafik: Verbreitung der japanischen Enzephalitis (5)



Neuer Impfstoff gegen japanische Enzephalitis

der neue Impfstoff im Zulassungsverfahren.

Impfindikation

Japanische Enzephalitis kommt in Asien vor (vergleiche Grafik). Bei Touristen in Endemiegebieten ist die Krankheit wie beispielsweise Gelbfieber in Afrika oder Südamerika selten. Die Anzahl neuer Patienten pro 100 000 Personen ist wie bei Diphtherie, Tetanus, Kinderlähmung oder Gelbfieber gering. Für impfbare Krankheiten, welche in einem beträchtlichen Teil der Fälle tödlich enden können oder aber bleibende Schäden hinterlassen, scheint eine Vorsorge sinnvoll. Da heute ein besser verträglicher Impfstoff vorhanden ist, darf aus heutiger Sicht die Impfindikation im Vergleich zu früher weniger streng gestellt werden. Die Impfung ist somit für Reisende oder Personen, welche sich während der Regenzeit länger als vier Wochen in Risikogebieten aufhalten, Auswanderer oder Personen mit chronischen Krankheiten indiziert.

Meningokokken-Meningitis

Die bakterielle Hirnhautentzündung, welche sich durch Tröpfchen (von Mensch zu Mensch) oder auch via Staub übertragen kann, tritt epidemieartig auf, vor allem in trockenen Regionen Afrikas südlich der Sahara, gelegentlich auch in Teilen Asiens und selten in Südamerika. Die Meningokokken-Meningitis beginnt mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, hohes Fieber, Nackensteife und Bewusstlosigkeit. Sie kann mit Antibiotika (z.B. Cephalosporine) behandelt werden. Für Reisen in Risikoregionen empfiehlt sich die Kombinationsimpfung gegen vier häufige Bakterientypen bei engem Kontakt zur Lokalbevölkerung, bei Aufenthalt während einer Epidemie und/oder von mehr als vier Wochen. Der Impfschutz hält drei bis fünf Jahre. Für Pilger nach Mekka ist die Impfung sinnvoll und obligatorisch. Schätzungsweise erkranken jährlich etwa 500 000 Personen, rund 10 Prozent der Erkrankten sterben, und bis zu 20 Prozent leiden an bleibenden Schäden des Zentralnervensystems.

Die zurzeit in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe sind meist gegen Zuckermoleküle aus der Zellmembran, sogenannte Kapselpolysaccharide, gerichtet. Die Impfstoffe bieten keinen Schutz vor allen Serogruppen (A, B, C, W-135 und Y). Gegen den Serotyp B, welcher in Europa häufig ist, gibt es derzeit noch keinen Impfstoff. Der heute verwendete, nicht konjugierte Impfstoff schützt für drei bis fünf Jahre gegen vier Meningokokken-Stämme. Die Wirksamkeit beträgt rund 75 Prozent, und der Impfstoff zeigt bei Kindern unter zwei Jahren keine Wirkung. Für Kleinkinder werden darum konjugierte Impfstoffe verwendet, welche eine lange Wirkdauer zeigen und zu einem immunologischen Gedächtnis führen, aber nur gegen Meningitis C wirksam sind.

Gemäss den Referaten wird sich dies in Zukunft ändern. In Entwicklung befindet sich ein neuer Konjugatimpfstoff, welcher alle Altersgruppen abdeckt und im Gegensatz zum heute verwendeten Impfstoff auch boosterfähig sei. Dazu werde innerhalb der nächsten Jahre auch eine B-Komponente entwickelt, welche für al-

le Altersgruppen verwendet werden kann. In etwas fernerer Zukunft wird es auch möglich sein, einen multivalenten Impfstoff (ABCWY) herzustellen. ♦

PD Dr. med. Julian Schilling
und Dr. med. Danielle Gyurech
Travel Clinic Zürich
Forchstr. 92
8008 Zürich
E-Mail: med@travelclinic.ch
Internet: www.travelclinic.ch

Interessenkonflikte: keine. Die Autoren wurden von Novartis Pharma Schweiz beauftragt, vom Satellitensymposium der Conference of the International Society of Travel Medicine, Mai 2009, über neue Erkenntnisse zum Thema japanische Enzephalitis zu berichten. Auf den Inhalt des Textes hat Novartis keinen Einfluss genommen.

Quellen:

1. Mackenzie S.J. et al. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nature Medicine*. 2004; 10: 98–109.

2. European Medicines Agency, 2009. EMEA/H/C/963. Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) IXIARO Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit.

3. Steffen R & Connor BA. *J Travel Med* 2005; 12: 26–35.

4. Karte: www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/map.htm

5. Dieter Gniel, Gerhard Dobler. Japanische Enzephalitis aus europäischer Sicht. *ImpfDialog* 3/2007, 89–98.