

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.

Impfstoffe und Fachbegriffe: Was bedeutet rekombinant, subunit, lebend oder tot?

Um Menschen vor Viren oder fremden Mikroorganismen zu schützen, steht eine ansehnliche Anzahl Impfungen zur Verfügung. Oft werden aber Ärztinnen und Ärzte mit einer Impfterminologie konfrontiert, welche erklärungsbedürftig ist. Impfen = immunisieren = vakzinieren. Im Folgenden werden die wichtigsten Begriffe mit Beispielen kurz erklärt.

Julian Schilling

Lebend- versus Totimpfstoffe

Bei *Lebendimpfstoffen* handelt es sich um den der Natur naheliegendsten Ansatz. Diese Impfstoffe bestehen aus lebenden, vermehrungsfähigen sogenannt attenuierten (stark abgeschwächten) Erregern. Damit wird eine natürliche Infektion «simuliert». Die Impfung bewirkt eine sogenannte aktive Immunisierung (vergleiche unten). Die erzielte Immunität ist lang anhaltend, in der Regel nach zwei Dosen lebenslang. Lebendimpfstoffe können jedoch, wenn auch sehr selten, zu ernsthaften Nebenwirkungen führen. Bei der Herstellung besteht die Herausforderung darin, einen geeigneten Stamm oder Klon von Viren zu selektionieren, welcher stabil ist und später nicht zu einem virulenten Stamm zurückkonvertiert. Lebendimpfstoffe werden gegen Mumps, Masern, Röteln, Gelbfieber, Tuberkulose, Rotaviren und Windpocken verwendet. Bei *Totimpfstoffen* werden die Erreger durch chemische und/oder physikalische Massnahmen inaktiviert (= abgetötet). Sie sind nicht mehr vermehrungsfähig. Eine daraus folgende Erkrankung ist ausgeschlossen. Der Impfschutz lässt jedoch mit der Zeit nach, sodass er in regelmässigen Abständen aufgefrischt werden muss, wie beispielsweise die Impfung gegen Diphtherie und Tetanus, die nach abgeschlossener Grundimmunisierung alle zehn Jahre aufgefrischt werden sollte. Totimpfstoffe werden unter anderem gegen Grippe, Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), Hepatitis A/B oder Tollwut verwendet.

Aktive versus passive Impfungen

Aktive Immunisierung löst beim Geimpften eine von ihm aufgebaute Immunantwort aus. Dies benötigt Zeit, aber der Schutz dauert an. Bei einer aktiven Immunisierung bildet das Immunsystem aktive Antikörper und ein Erinnerungsvermögen. Bei einem späteren Kontakt mit einem Krankheitserreger werden so-

fort Abwehrstoffe in grosser Menge bereitgestellt.

Bei der *passiven Immunisierung* werden dem Körper passiv Abwehrstoffe (zum Beispiel Immunglobuline) zugeführt. Es handelt sich um eine Leihimmunität durch die Übertragung von Antikörpern von Spendern auf eine empfängliche Person ohne körpereigene Reaktion. Krankheitserreger und die Erkrankung sind damit neutralisiert beziehungsweise behandelt. Der Schutz besteht dann unmittelbar, ist aber kurzlebig. Nach einer Exposition mit einem besonders gefährlichen Krankheitserreger kann – je nach Impfstatus – eine Kombination aktiv/passive Immunisierung angewendet werden. Beispiele sind Tollwut oder Tetanus.

Valenz: mono-, poly- und multivalent

Polyvalent oder multivalent bedeutet vielseitig oder mehrwertig. Monovalente Impfstoffe kommen dann zum Einsatz, wenn die Ursache einer Erkrankung einem einzigen Antigen oder einem Subtyp eines Erregers zuzuordnen ist. Der Impfstoff muss dann nur gegen diesen Subtyp gerichtet sein. Zum Beispiel enthalten monovalente Impfungen gegen FSME oder Hepatitis A inaktivierte FSME- beziehungsweise Hepatitis-A-Viren. Bei FSME unterscheidet man den europäischen, den russischen und den asiatischen Subtyp. Der monovalente Impfstoff wirkt in diesem Fall aufgrund von Kreuzreaktivitäten gegen alle 3 Subtypen.

Polyvalente Impfstoffe kommen gegen Krankheiten, welche von verschiedenen Subtypen ausgelöst werden, zum Einsatz. Der jährlich neu zusammengestellte Grippeimpfstoff enthält zum Beispiel drei verschiedene Stämme von Grippeviren und ist somit ein trivalenter Impfstoff. Die Impfung gegen Pneumokokken enthält Antigene von 23 Subtypen.

Kombinationsimpfstoffe

Kombinationsimpfstoffe richten sich gegen mehrere, unterschiedliche Erreger, zum Beispiel Masern-Mumps-Röteln oder Diphtherie-Tetanus-Polio.

Toxin- und nichtzelluläre Impfstoffe

Manche Krankheitserreger produzieren Toxine, welche die eigentliche Erkrankung hervorrufen. Ein Impfstoff dagegen besteht aus inaktivierten Toxinen. Toxine sind denaturierte Toxine oder «entgiftete Gifte». Sie kommen beispielsweise gegen Diphtherie, Keuchhusten oder Tetanus zum Einsatz.

Nichtzelluläre (oder azelluläre) Impfstoffe enthalten nur Bruchstücke eines Erregers, die aber genügend charakteristische Merkmale aufweisen, um das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper anzuregen. Der Impfstoff gegen Keuchhusten gehört in diese Gruppe. Eine Erkrankung ist dabei ausgeschlossen. Beispielsweise enthält der

Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Polio Diphtherie-Toxoid, Tetanus-Toxoid, Pertussis-Toxoid, Hämagglutinin von *B. pertussis* und Pertactin von *B. pertussis* sowie inaktivierte Polioviren der Typen 1.

Polysaccharid- und Konjugat-Impfstoffe

Polysaccharid-Impfstoffe enthalten Poly- und/oder Oligosaccharide einer Bakterienzellwand. Sie haben den Vorteil, dass sie gegen mehrere Serotypen eines Bakteriums schützen. Beispielsweise enthält ein Impfstoff gegen Meningitis Polysaccharide von *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W135 und Y. Ein Impfstoff gegen *Streptococcus pneumoniae* enthält Saccharide der Serogruppen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Es ist anzunehmen, dass eine Kreuzimmunität gegen weitere bedeutsame Serogruppen induziert wird. Polysaccharid-Impfstoffe wirken jedoch primär auf die B-Zellen, welche IgM-Antikörper produzieren. Die Schutzwirkung ist somit zeitlich begrenzt, und es wird kein Immungedächtnis angelegt. Bei Kindern unter zwei Jahren sind diese Impfstoffe aufgrund des noch immatures Immunsystems noch nicht ausreichend immunogen und werden deshalb für die Altersgruppe nicht empfohlen. Ein weiterer Nachteil ist, dass es bei Folgeimpfungen zu einem verminderten Ansprechen auf den Impfstoff kommen kann.

Konjugat-Impfstoffe enthalten einen oder mehrere isolierte Bausteine eines Erregers. Gewisse Antigene sind aufgrund ih-

rer Molekulargrösse jedoch zu klein, um das Immunsystem zu stimulieren. Sie werden darum an Trägermoleküle, zum Beispiel Eiweissmoleküle als Carrier, chemisch gekoppelt. Als Carrier haben sich Tetanus-Toxoid und das Membranprotein CRM197 von *Corynebacterium diphtheriae* etabliert. Die Eiweissmoleküle dienen als Transportmittel und Verstärker zugleich. Beispiele sind Impfstoffe gegen *Haemophilus influenzae* Typ B oder Meningokokken Typ C. Sie sind schon früher wirksam und schützen bereits nach dem zweiten Lebensmonat. Dies ist wichtig, weil besonders Kinder in den ersten Lebensjahren von Pneumokokken- und Meningokokkenkrankungen bedroht sind.

Ganzvirus-, Split- und Subunit-Impfstoffe

Ganzvirus-Impfstoffe waren die erste Impfstoffgeneration. Zum Beispiel enthielt der Influenza-Ganzvirus-Impfstoff neben Oberflächenantigenen auch andere Antigene. Die Verträglichkeit war dementsprechend ungünstig.

Split- oder Spalt-Impfstoffe sind gereinigte Ganzvirus-Impfstoffe (zweite Generation). Sie enthalten Fragmente von Viren und sind im Vergleich zu Ganzzell-Impfstoffen besser verträglich.

Subunit-Impfstoffe, sogenannte Untereinheiten-Impfstoffe (subunit vaccines), enthalten als dritte Generation nach mehreren Reinigungsverfahren nur noch klar definierte Oberflächenproteine als Antigene. Sie sind im Vergleich zu Splitimpfstoffen noch besser verträglich.

Glossar

Adjuvanzen	Wirkungsverstärker
DNA-Impfstoffe	Enthalten DNA-Sequenzen, die durch Translation im Körper immunologisch wirksame Antigene bilden
Ganzvirus-Impfstoffe	Erste Impfstoffgeneration: Impfstoffe mit ganzen Erregern
Kombinations-Impfstoffe	Richten sich gegen mehrere, unterschiedliche Erkrankungen
Konjugierte-/Konjugat-Impfstoffe	Teile von Antigenen, gekoppelt an Eiweissmoleküle
Monovalent	Der Impfstoff ist gegen einen Serotyp eines Erregers gerichtet
Nichtzelluläre Impfstoffe	Bruchstücke eines Erregers
Poly- und multivalent	Impfstoff, der gegen mehrere Serotypen der gleichen Erregergruppe gerichtet ist
Polysaccharid-(PS-)Impfstoffe	Teile von Antigenen aus Zucker
Rekombinante Impfstoffe	Ein oder mehrere neu zusammengesetzte Antigene eines Erregers
Split- oder Spalt-Impfstoffe	Zweite Generation: Bruchstücke von Erregern
Subunit-Impfstoffe	Dritte Generation: klar definierte, einzeln aufgereinigte Moleküle als Antigen
Virosomale Impfstoffe	Antigene sind an eine Lipidmembran als Träger gebunden

Impfstoffe und Fachbegriffe: Was bedeutet rekombinant, subunit, lebend oder tot?

Rekombinante Impfstoffe

Rekombinant ist von «neu kombinieren» abgeleitet. Rekombinante Impfstoffe enthalten bis heute meist ein einzelnes Antigen eines Erregers. De facto handelt es sich somit um einen Totimpfstoff, genauer gesagt um einen Subunit-Impfstoff. Das Gen des gewünschten Antigens (Subunit) wird für die Herstellung in das Genom eines Wirtsorganismus eingebaut. Als Beispiel soll hier der Impfstoff gegen Hepatitis B aufgeführt werden. Er enthält rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), produziert in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*). Hefezellen produzieren das Antigen. Durch Aufbereitungsmethoden kann daraus ein Impfstoff hergestellt werden. Die Reinigung ist technisch allerdings komplex.

Virosomen

Virosomale Impfstoffe bedienen sich Lipidmembranen mit einem Durchmesser von rund 150 Nanometer. Es handelt sich also um eine Art Liposomen, welche als Träger oder Verpackungsvehikel für Antigene genutzt werden. Die Lipidmembranen oder Virosomen werden vollständig abgebaut. Sie bestehen zum Beispiel aus Phosphatidylcholin oder Phosphatidylethanolamin. Beispiele sind Impfungen gegen Grippe oder Hepatitis A. Dabei werden zum Beispiel aus humanen Diploidzellkulturen Hepatitis-A-Viren gewonnen, mit Formalin inaktiviert und in eine Doppelmembran von Lecithin-Phospholipid-Liposomen eingelagert.

Adjuvanzien

Um die Wirksamkeit von Impfstoffen zu erhöhen, können Aluminiumsalze oder Öl-in-Wasser-Emulsionen von Squalen in Form von Micro-Fluidized Particles (MF59) eingesetzt werden. Diskutiert wird noch immer, ob Virosomen zu den Adjuvanzien im eigentlichen Sinne gezählt werden dürfen.

Zukunft DNA-Impfstoffe?

DNA, welche für ein bestimmtes Protein (Antigen) kodiert, kann in ein Plasmid eingebaut und in Bakterien eingeführt werden. Bei der Vermehrung der Bakterien vervielfältigt sich auch das Plasmid. Die Plasmid-DNA könnte darauf extrahiert und als Impfstoff eingesetzt werden. Körperzellen des Geimpften könnten diese DNA aufnehmen und daraufhin das Protein, das eine Immunantwort gegen den Krankheitserreger induziert, produzieren. Die Idee ist, dass DNA-Impfstoffe sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort aktivieren. Damit würden nicht nur der Erreger selbst eliminiert, sondern mithilfe zytotoxischer T-Zellen auch vom Erreger befallene Zellen. Bekannte Beispiele von «körpereigenen Impfstoffen» wären Malaria, aber möglicherweise auch die Abwehr von nicht infektiösen Krankheiten. ♦

PD Dr. med. Julian Schilling
Ungergrüt 8
8704 Herrliberg
E-Mail: med@travelclinic.ch

Zeckenzephalitis: Aktuelles zur Epidemiologie vom Bundesamt für Gesundheit

Nach einer starken Zunahme 2005 (206 Fälle) und 2006 (246 Fälle) lagen die gemeldeten Fälle von Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) im letzten Jahr tiefer (111 Fälle). Die Zahl der Fälle ist damit aber immer noch höher als der jährliche Durchschnitt der Jahre 2000–04 (99 Fälle). Der Rückgang der Krankheitsfälle 2007 dürfte in erster Linie auf natürliche jährliche Schwankungen zurückzuführen sein, die bei dieser Krankheit beobachtet werden können. Deutliche Abnahmen von einem Jahr zum anderen wurden auch schon früher beobachtet. Da-

bei dürften klimatische Bedingungen, die sich auf das Verhalten der Zecken und deren Infektionsgrad, aber auch auf das Freizeitverhalten der Menschen auswirken, eine wichtige Rolle spielen.

Aufgrund des natürlichen Verlaufs dieser Krankheit ist davon auszugehen, dass die Zahl der Fälle in Zukunft wieder zunehmen wird, es sei denn, die Durchimpfung kann auch weiterhin noch deutlich gesteigert werden. Die Erfahrungen aus Österreich zeigen, dass mit einer hohen Durchimpfung der Bevölke-

rung die Zahl der Fälle wirksam verringert werden kann. Während die Durchimpfung in der Schweiz 2007 auf rund 17% geschätzt wird, beträgt sie in Österreich rund 90%.

Das BAG empfiehlt die FSME-Impfung allen Erwachsenen und Kindern, die in einem Endemiegebiet wohnen oder sich zeitweise dort aufhalten.

Bundesamt für Gesundheit,
Zeckenzephalitis (FSME) 2007, BAG Bulletin 7 vom 11. Februar 2008, 124–127.