

Pandemieimpfstoffe in der Schwangerschaft

Sicherheitsaspekte

1 Einleitung

Für Impfstoffe, die an Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht werden können, werden präklinische Studien zur Embryo- und Fetotoxizität in kleinen Tierarten (zumeist Mäuse, oder Ratten) gefordert, mit deren Hilfe ein möglicher negativer Einfluss auf die prä- und postnatale Entwicklung des Nachwuchses abgeschätzt werden kann. Das Ausmaß dieser präklinischen Studien hängt von der Impfstoffformulierung ab und ist umso aufwändiger gestaltet, je weniger Erfahrungen mit neuen Antigenen oder anderen Impfstoffkomponenten vorliegen.

Neue Adjuvanzsysteme unterliegen besonderen Anforderungen und werden alleine sowie in Kombination mit dem Impfantigen in prä- sowie peri- und postnatalen Tierstudien untersucht.

Bisher gibt es keine Hinweise aus präklinischen oder klinischen Studien bzw. aus der Anwendung im Menschen, dass die relativ neu entwickelten Öl-in-Wasser-Adjuvanzen embry- oder fetotoxische Wirkungen aufweisen. Insbesondere für die squalenhaltigen Adjuvanzen MF59 (Novartis) und AS03 (GSK), die auch in pandemischen H1N1-Impfstoffen enthalten sind, sind keine toxischen Wirkungen bekannt.

Indirekte embryo- oder fetotoxische Effekte, die sich nach der Impfung mit einem adjuvantierten Impfstoff über die sich entwickelnde Immunantwort manifestieren, sind dagegen wesentlich schwerer zu erfassen. Hypothetische embryo- oder fetotoxische Effekte diverser Zytokine oder Zytokinkombinationen, die nach der Impfung mit MF59 oder AS03 enthaltenden Impfstoffen in erhöhter Konzentration nachzuweisen sind, werden diskutiert. Diese Überlegungen konnten bisher aber weder in Tiermodellen noch im Menschen untermauert werden.

2 Zusammensetzung der Adjuvanzen MF59 und AS03

Das Adjuvanz MF59 enthält Squalen (9,75mg/Dosis), Polysorbat (1,175mg/Dosis), Sorbitanoleat (1,175mg/Dosis) und Zitratpuffer. AS03 setzt sich aus Squalen (10,68mg/Dosis), Polysorbat (4,86mg/Dosis), Vitamin E (DL- α -Tocopherol; 11,68mg/Dosis) und Phosphatpuffer zusammen.

3 Embryotoxizität

3.1 *Einzelsubstanzen der Adjuvanzsysteme*

3.1.1 Vitamin E (klinische Studien)

Vitamin E (DL- α -Tocopherol) ist ein Bestandteil der Nahrung, der übliche Tagesbedarf liegt bei 20-30mg. Untersuchungen an schwangeren Frauen, denen hoch dosierte Mengen Vitamin E (das ca. 20 bis 40-fache des Tagesbedarfs) verabreicht wurden, zeigten, dass daraus keine negativen Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung der Kinder resultierten. In anderen Studien wurde ein höherer Vitamin E-Gehalt in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Geburtsgewicht des Neugeborenen assoziiert bzw. konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Vitamin E während der Schwangerschaft zu einer geringeren Häufigkeit von (obstruktiven) Atemwegserkrankungen führt.

Demnach gibt es keinen Anhaltspunkt, dass Vitamin E in Adjuvanzien embryo- oder fetotoxische Wirkungen haben könnte.

3.1.2 Polysorbat (präklinische Studien und medizinische Anwendung)

Polysorbat 80 ist ein weit verbreiteter Bestandteil vieler Lebensmittel, eine Menge von 10mg/kg Körpergewicht kann täglich bedenkenlos zu sich genommen werden. Polysorbate gelten als unbedenklich und gehen in den Fettstoffwechsel ein.

Weiterhin wird Polysorbat 80 in vielen Arzneimitteln wie Nasensprays, Tabletten und Injektionslösungen als Zusatzstoff eingesetzt. Polysorbat 80 wird aus Getreide gewonnen, die Qualität für die Impfstoffherstellung entspricht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches.

Weiterhin belegen Untersuchungen an Ratten und Kaninchen, denen Polysorbat 80 intravenös verabreicht wurde, dass durch die im Impfstoff enthaltene Konzentration keine Schädigung des Embryos bzw. des Fetus oder ein erhöhtes Abortrisiko zu erwarten sind.

Demnach gibt es keinen Anhaltspunkt, dass Polysorbat in Adjuvanzien embryo- oder fetotoxische Wirkungen haben könnte.

3.1.3 Squalen

Physiologisches Vorkommen und Einfluss der Adjuvanzgabe

Squalen ist ein natürliches Zwischenprodukt des menschlichen endogenen Cholesterinstoffwechsels und Bestandteil der Körperzellen. Es ist im Blut konstant nachzuweisen. Zudem ist es ein Hauptbestandteil vieler Nahrungsergänzungs- und Lebensmitteln wie z.B. Lebertran, Fisch- und Olivenöl. Etwa 60 bis 80 % des in der Nahrung enthaltenen Squalens werden über den Magen-Darmtrakt aufgenommen und im Körper anschließend abgebaut. Die Menge an Squalen, die in einer Dosis Impfstoff enthalten ist, liegt nicht höher als die durchschnittliche Menge, die täglich mit der Nahrung aufgenommen wird, wobei es auf Grund der unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten große Unterschiede zwischen einzelnen Popu-

lationen gibt. Untersuchungen konnten zeigen, dass die squalenhaltigen Adjuvanzen an der Einstichstelle innerhalb weniger Tage nicht mehr nachzuweisen sind.

Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass Squalen in Adjuvanzen embryo- oder fetotoxische Wirkungen haben könnte.

Mögliche Verunreinigung mit Vitamin A

Squalen wird aus Haifischleberölen gewonnen, die unterschiedlich hohe Mengen an Vitamin A enthalten können. Da bei Einnahme sehr hoher Dosen an Vitamin A während der Schwangerschaft die Gefahr von kindlichen Missbildungen besteht, dürfen Schwangere täglich nicht mehr als 10 000 I.E. (ca. 3 mg) zu sich nehmen.

Bei der Herstellung der Adjuvanzen MF59 und AS03 wird hoch gereinigtes Squalen (Reinheitsgrad über 97%) eingesetzt. Der theoretisch mögliche Vitamin A Gehalt einer Impfdosis mit etwa 10 mg Squalen liegt unter Berücksichtigung des genannten Reinheitsgrads im ungünstigsten Fall bei 0.33 mg und damit weit unter der täglich erlaubten Menge von 3 mg. Nachdem squalenhaltige Pandemieimpfstoffe für eine effiziente Grundimmunisierung nur zweimal angewendet werden müssen, ergibt sich auch insgesamt kein Risiko für Schwangere und deren ungeborene Kinder durch eventuell in den Squalenpräparationen enthaltenen Vitamin A.

3.1.4 Sorbitantrioleat

Sorbitantrioleat wird aus Kiefern gewonnen, es wird ebenfalls bei der Herstellung anderer Arzneimittel als Zusatzstoff eingesetzt. Es gibt keine Hinweise, dass dieser Zusatzstoff in der eingesetzten Menge eine schädliche Wirkung besitzt.

3.2 Präklinische Studien mit MF59 und AS03

MF59 und AS03 wurden alleine oder in Kombination mit verschiedenen Impfantigenen in *einer Vielzahl präklinischer Studien mit verschiedenen Tierarten (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen und Hund)* entsprechend den gültigen europäischen Richtlinien für Impfstoffe untersucht. Ziel war es, die Toxizität und lokale Verträglichkeit nach ein- oder mehrmaliger Gabe zu überprüfen sowie den Einfluss der Adjuvanzen auf das Herz-Kreislauf- und das Nervensystem, auf das Erbgut, oder die Entwicklung des Embryos zu untersuchen. In den Studien wurde kein schädlicher Einfluss des Adjuvanz auf den Organismus oder die Embryonalentwicklung festgestellt.

Die Untersuchungen zum Wirkmechanismus der beiden squalenhaltigen Adjuvanzen zeigen, dass es zu einer lokalen Stimulierung des Immunsystems kommt, die zu einer erhöhten Ausschüttung von Botenstoffen und damit zu einer verbesserten Antigenpräsentation führt. Dies hat zur Folge, dass eine verstärkte Immunantwort für das gleichzeitig verabreichte Impfantigen erreicht wird.

3.3 Sonstige Inhaltsstoffe

3.3.1 Thiomersal

Die Pandemieimpfstoffe werden bis zu 25µg Thiomersal (entsprechend 12,4 µg Hg) pro Dosis enthalten, da die Impfstoffe in Mehrdosenbehältnisse abgefüllt werden. Thiomersal verhindert die Verkeimung der Impfstoffe nach Erstöffnung und bei der mehrfachen Entnahme und somit das Risiko einer unerwünschten bakteriellen Infektion.

- Toxizität von Thiomersal

Epidemiologische Studien zur Entwicklung des Embryos / der Föten durch Impfung der Mutter in der Schwangerschaft mit einem thiomersalhaltigen Impfstoff sind nicht durchgeführt worden.

Die zweimalige intramuskuläre Applikation geringer Mengen von Thiomersal in pandemischen Impfstoffen bei Schwangeren muss vor dem Hintergrund der Methylquecksilber-Aufnahme durch Nahrungsmittel, insbesondere Fisch, betrachtet werden. Die Einnahme von Quecksilber in Nahrungsmitteln von 96 µg pro Woche durch eine 60 kg schwere Schwangere gilt als sicher¹.

Methylquecksilber und seine Salze werden gut im Magen-Darm-Trakt resorbiert (>80 %). Im Vergleich zur lebenslangen Aufnahme von quecksilberhaltigen Verbindungen mit der Nahrung erscheint die zweimalige Applikation von thiomersalhaltigen Impfstoffen im Abstand von zwei oder mehr Wochen vernachlässigbar.

- Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen

Thiomersal gehört zu den häufigsten Kontaktallergenen (Prävalenz der Sensibilisierung ca. 10-12 %), die klinische Bedeutung ist jedoch sehr gering. Einzelfälle von generalisierten allergischen Hautreaktionen auf Thiomersal nach Impfungen sind in der Literatur beschrieben.

Eine Studie zeigte, dass Patienten mit positivem Hauttest auf Thiomersal nicht häufiger Impfreaktionen auf thiomersalhaltige Impfstoffe zeigen als solche mit negativem Hauttest.

Eine gezielte Untersuchung bei Patienten mit bekannter Kontaktallergie auf Thiomersal zeigte, dass eine intramuskuläre Impfung mit einem thiomersalhaltigen Impfstoff bei mehr als 90 % dieser Personen keinerlei Reaktionen hervorruft.

Konsens herrscht deshalb auch darüber, dass eine bestehende Thiomersal-Kontaktallergie keine Kontraindikation für eine notwendige Impfung darstellt, die Thiomersal enthält.

¹ (http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/information_note_mercury-fish_21-04-2008.pdf, Stand 20.7.09).

4 Unspezifische Stimulierung des Immunsystems

4.1 Fieber als Zeichen einer unspezifischen Stimulierung des Immunsystems in der Schwangerschaft

Es ist unbestritten, dass Hyperthermie (erhöhte Körpertemperatur) in der Schwangerschaft bei verschiedenen Tierspezies teratogen ist (Übersicht bei Graham JM et al: Teratogen Update: Gestational Effects of Maternal Hyperthermia Due to Febrile Illness and Result Patterns of Defects in Humans, Teratology 58.209-221 (1998)). Die Art der Schädigung des Embryos ist dabei vom Zeitpunkt der schädigenden Wirkung in der Schwangerschaft, von der Höhe und von der Dauer des Fiebers abhängig. Eine Reihe von Schädigungen des Zentralen Nervensystems, aber auch der Herzens wurden experimentell bei Tieren durch Hyperthermie erzeugt.

Es besteht heute überwiegend Konsens, dass auch beim Menschen Fieber über 39°C für mehr als 24 Stunden teratogene Effekte wie Anomalien des Zentralnervensystems, insbesondere Neuralrohrdefekte verursachen kann. Möglicherweise kann Fieber auch zu kardio-vaskulären Missbildungen und zu Aborten führen (Graham J et al.). Andere Studien konnten keine Korrelation zwischen Fieber und erhöhtem intrauterinem Tod bzw. erhöhter Abortrate nachweisen (Nybo Andersen AM et al. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study Lancet 2002, 360: 1552-1556).

In klinischen Studien mit AS03 adjuvantierten H5N1-Impfstoff traten bei 18-60jährigen, gesunden Versuchsteilnehmern bei 5,7 % Fieber (> 38,0°C bei axillärer Messung) auf. Bei ca. 0,8 % der Teilnehmer war das Fieber \geq 39,0°C. Höheres und lange andauerndes Fieber in der Schwangerschaft sollte daher antipyretisch behandelt werden (Paracetamol).

4.2 Abortrisiko

4.2.1 Präklinische Daten mit adjuvantierten Impfstoffen

Studien zur embryofetalen Toxizität der Öl-in-Wasser-Adjuvanzen an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf eine Erhöhung der Abortrate.

4.2.2 Theoretische Risiken neuartiger adjuvantierter Impfstoffe und Anwendung in der Schwangerschaft

Es konnte gezeigt werden, dass bei Aborten in der Schwangerschaft die Immunantwort offenbar in Richtung Th1 (IL-2, TNF- α , TNF- β und IFN- γ) verschoben ist. Allerdings ist unklar, ob die Verschiebung der Immunantwort Ursache oder Folge eines Aborts ist.

Die neuartigen Öl-in-Wasser-Adjuvanzen AS03 und MF59 bewirken eine verbesserte Präsentation des Antigens durch Induktion der Zytokin- und Chemokinexpression und somit eine verbesserte Th1-Immunantwort [Reed SG et al Trends Immunol 2009; 30:23-32]. Die Applikation von MF59-adjuvantiertem H5N1 Impfstoff verursachte eine verstärkte Th1-Immunantwort, die durch CD4⁺ T-Zellen vermittelt wird und zu einer verlängerten Persistenz von schützenden Antikörpern führt [Galli G et al., PNAS 2009; 106: 3877-3882]. Studien an

humanen Immunzellen zeigen, dass z.B. MF59 die lokale (also an der Einstichstelle) Sekretion von Chemokinen (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β und IL-8) induziert, die Differenzierungsrate von Monozyten zu dendritischen Zellen steigert und die adaptive Immunantwort (IL-5 und IFN γ Sekretion) initiiert [Seubert et al. J. Immunol 2008; 180: 5402-5412]. Ob die lokal induzierte Stimulation von Th1 Zytokinen aber systemisch im Körper und auch in der Plazenta einer Schwangeren zu signifikant erhöhten Konzentrationen von Th1 Zytokinen und zu Effekten in der Plazenta führt, erscheint im Hinblick auf den überwiegend lokalen Wirkmechanismus der adjuvantierten Impfstoffe eher fraglich.

Für eine erfolgreich verlaufende Schwangerschaft ist es notwendig, dass das mütterliche Immunsystem so beschaffen ist, dass es zu einer Tolerierung und nicht zu einer Abstoßung des Fötus kommt. Dies wird in der Plazenta durch verschiedenste immunologische Mechanismen erreicht, z.B. durch eine verminderte, nicht-induzierbare HLA-Expression in der Plazenta. (Andere Mechanismen sind die lokal-gesteigerte Apoptose, Expression regulatorischer CD4⁺ CD25⁺ T Zellen und uteriner NK-Zellen sowie eine Verschiebung der Zytokinsekretion in Richtung Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF- α und TGF- β [Koch CA und Platt JL Cell Immunol. 2007, 248: 12-17; Saito S et al. Semin Immunopathol 2007, 29:115-122]) Die Tatsache, dass die HLA-Expression in Plazentagewebe nicht stimulierbar ist, lässt vermuten, dass eine Schwangerschaft gegenüber der Ausschüttung von Zytokinen (z.B. durch Impfung) in gewisser Weise geschützt ist

Darüber hinaus lassen die Ergebnisse von Galli et al vermuten, dass die Immunantwort der mit Öl-in-Wasser-Adjuvantien versetzten Influenzaimpfstoffen beim Menschen weniger qualitativ, sondern eher quantitativ gegenüber der von nicht-adjuvantierten Influenzaimpfstoffen induzierten Immunantwort verändert ist. Insgesamt erscheint ein negativer Effekt von squalenhaltigen Influenzaimpfstoffen auf die Schwangerschaft eher unwahrscheinlich. Da jedoch umfangreichen Daten bei Schwangeren in klinischen Studien fehlen, kann ein Effekt auch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

5 Erfahrungen aus der Pharmakovigilanz (klinische Studien, adjuvantierte saisonale Influenzaimpfstoffe)

5.1.1 Klinische Erfahrungen

Die Zahl der Schwangerschaften in klinischen Studien mit squalenhaltigen H5N1-Impfstoffen (MF59 und AS03) bzw. anderen Antigenen ist begrenzt und wenig aussagefähig, da eine Schwangerschaft ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an klinischen Studien war.

5.1.2 Klinische Studien und deren Machbarkeit

Klinische Studien im Rahmen der Musterzulassung von H5N1 Impfstoffen an Schwangeren sind aus ethischen Gründen nicht durchgeführt worden, da Schwangere in inter pandemischen Zeiten keinen Nutzen von der Impfung haben.

Außerdem müssten ca. 4500 Schwangere in eine Studie eingeschlossen und nachbeobachtet werden, um eine Erhöhung größerer, normalerweise vorkommender Fehlbildungen des Kindes von insgesamt ca. 3,0 % auf 3,9 % (30 % Steigerung) untersuchen zu können (histo-

rische Kontrolle). Würde man noch genauer zumindest bei der wichtigsten Gruppe der Fehlbildungen, den Herzfehlbildungen, die bei 0.8% aller Neugeborenen zu beobachten sind, einen 30% Risikoanstieg (RR=1,3, d.h. auf 1.04%) mit hinreichender statistischer Sicherheit ausschließen, so müssen bei einem einseitigen Binomialtest zum Niveau $\alpha = 0.025$ und 80% (90%) Teststärke ca. 13000 Schwangerschaften ausgewertet werden.

Es wird ersichtlich, dass Studien zu pandemischen Impfstoffen in der Schwangerschaft nicht, bzw. nicht vor einem möglicherweise notwendigen Einsatz durchgeführt werden können.

5.1.3 Anwendungsbeobachtungen

Um mögliche Risiken der Immunisierung gegen H1N1 für das ungeborene Leben beurteilen zu können, wird eine Überwachung der geimpften Schwangeren und die Untersuchung der Neugeborenen auf mögliche Schädigungen durch das PEI in Zusammenarbeit mit dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (BBGes) Berlin angestrebt.

Ziel der Surveillance-Studie zum Impfrisiko bei Schwangeren ist es, Verlauf und Ergebnis der Schwangerschaften zu dokumentieren und aus den erhobenen Daten das zusätzliche Risiko für Spontanaborte, das bei klinisch erkannten Schwangerschaften bei 15% liegt, die Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt sowie das Risiko von Fehlbildungen, Wachstumsstörungen und neonatalen Anpassungsstörungen abzuschätzen.

6 Zusammenfassung und Risikobewertung

Insgesamt ergibt sich anhand der durchgeführten Analysen keine unmittelbar erkennbare Gefährdung Schwangerer durch die in Deutschland ab Herbst zur Verfügung stehenden adjuvantierten pandemischen H1N1-Impfstoffe. Diese Einschätzung bedeutet jedoch zunächst nicht, dass alle Schwangeren zum jetzigen Zeitpunkt geimpft werden sollen. Vielmehr hängt die optimale Anwendung von Pandemieimpfstoffen in dieser Personengruppe derzeit noch von der präzisen Bewertung des höheren Krankheits- und Schädigungsrisikos in Folge einer H1N1-Infektion ab. Weiterhin sollte eine individuelle Abschätzung ergeben, dass der Nutzen der Impfstoffe deren theoretisch mögliche Impfrisiken bei weitem überwiegt.