

M. Pfeleiderer · J. Löwer · R. Kurth
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Influenza-Lebendimpfstoffe – eine Nutzen-Risiko-Bewertung

Zusammenfassung

Zur Klärung der Nutzen-Risikobeziehung von Influenza-Lebendimpfstoffen hat das Paul-Ehrlich-Institut im Dezember 1998 einen Workshop „Fact Finding and Assessment Workshop for Cold Reassortant Influenza Vaccine“ mit 23 Experten aus sechs Nationen organisiert. Dies ermöglichte die Erörterung des Themas aus verschiedenen Blickwinkeln, ausgehend von grundlegenden virologischen, molekularbiologischen, epidemiologischen und klinischen Aspekten bis hin zu regulatorischen, politischen und praktischen Betrachtungsweisen. Die Bedeutung dieses Workshops lag insbesondere in der Tatsache, daß das amerikanische Biotechnologieunternehmen AVIRON einen trivalenten Influenza-Lebendimpfstoff in den USA bereits zur Zulassung eingereicht hat.

Schlüsselwörter

Influenza-Virologie · Influenza-Epidemiologie · Influenza-Lebendimpfstoffe und Totimpfstoffe

Hintergrundinformation zur Influenza

Krankheitsbild

Die Influenza ist eine fieberhafte, akute Erkrankung der Atemwege, die als Tröpfcheninfektion übertragen wird. Sie ist in der Regel gekennzeichnet durch einen abrupten Krankheitsbeginn, verläuft oft mit erträglichen Symptomen und heilt selbständig aus. Die Krankheit kann aber auch ernstere Verlaufsformen annehmen. Die primäre virale Pneumonie kann per se letal verlaufen, die meisten letalen Verlaufsformen sind aber sekundären, bakteriellen Superinfektionen zuzuschreiben.

Das Virus

Die Influenza wird durch ein pleomorphes, umhülltes, negativ-strängiges RNA-Virus mit einer Partikelgröße von 80 bis 120 nm im Durchmesser verursacht. Die hauptsächlich vorkommenden beiden Virus-Antigentypen sind das Influenza A- und das Influenza B-Virus. Deren Genom besteht aus acht Segmenten (Genen), die zehn Virusproteine kodieren. Sechs Genprodukte sind für die interne Struktur und für die Replikationsfähigkeit des Virus notwendig. Die zwei verbleibenden Gene kodieren das Oberflächenhämagglutinin (HA) des Virus, das an zelluläre Rezeptoren bindet und unerlässlich für

die Infektion ist, und die Neuraminidase (NA), die N-Acetylneuraminsäure enthaltende Substrate auf der Zelloberfläche spaltet und ebenso essentiell für die Infektion einer Zelle ist.

Das Influenza C-Virus ist der dritte antigene Typus, der weniger häufig beobachtet wird und als Humanpathogen von erheblich geringerer Bedeutung ist. Das Influenza C-Virus unterscheidet sich zudem durch sein Oberflächenglykoprotein (HEF), das die Funktionen der Rezeptorbindung (H), Esterase (E) und Membranfusion (F) in sich vereinigt.

„Die drei großen pandemischen Grippe-Epidemien dieses Jahrhunderts wurden durch Influenza A-Subtypen mit unterschiedlichen Antigenkombinationen verursacht.“

Antikörper gegen die HA-Antigene sind der wichtigste Faktor zur immunologischen Bekämpfung viraler Influenza-Infektionen. In diesem Jahrhundert waren bzw. sind drei HA- und zwei NA-Subtypen des Influenza A-Virus beim Menschen prädominant. Diese besitzen die

Dr. Michael Pfeleiderer
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59,
D-63225 Langen

M. Pfeleiderer · J. Löwer · R. Kurth

Risk versus benefit assessment of Live Influenza Vaccines

Summary

A workshop on attenuated cold-adapted influenza virus vaccines (CAIV) was organized in Langen, Germany on December 16–17, 1998 by Prof. Reinhard Kurth, President of the Paul Ehrlich Institute.

23 experts from 6 nations attended the meeting. With their knowledge and expertise in viral influenza, basic virology, molecular biology, epidemiology, clinical investigations, world health, industry, engagement in regulatory control and licensure and distribution of biological products it was possible to discuss the subject from different points of view.

The main purpose was to review the information currently available about the Maassab temperature-sensitive cold mutant influenza virus vaccine (CAIV). Special reference was given to safety and efficacy of reassortant vaccines in human subjects and to feasibility for use in controlling viral influenza in man. When appropriate, comparisons were made with inactivated influenza vaccines that have been used successfully since the early 1940's. The attendees were not asked to give judgement as to acceptability of CAIV for general use and were not expected to provide a consensus agreement on the various facets that were discussed. Instead, the workshop provided commentary on what is known and what should be known before CAIV vaccine may be considered by national and international regulatory authorities if and when asked to give judgement and decision for licensure and routine application at some future time.

The workshop itself might have been of special significance since there has been announced intent by a commercial U.S. company (AVIRON) to develop and seek licensure of a CAIV product. Selected literature references have been listed at the end of this report.

Key words

Influenza Virology and Epidemiology ·
Live and Inactivated Influenza vaccines

Originalien und Übersichtsarbeiten

Antigenkombinationen H₁N₁, H₂N₂ und H₃N₂, die erstmals mit der pandemischen „spanischen Grippe“ 1918/1919 (H₁N₁), der pandemischen „Asiengrippe“ 1957 (H₂N₂), bzw. der pandemischen „Hongkonggrippe“ 1968 (H₃N₂) auftauchten. Einige andere Subtypen des Influenza A-Virus, insbesondere H₅ und H₉, zirkulierten kurzzeitig und sporadisch in der humanen Population.

Für das Influenza B-Virus erfolgt keine Unterteilung in HA- oder NA-Subtypen. Die Variabilität der Oberflächen-glykoproteine des Influenza B-Virus ist erheblich eingeschränkter, wie weiter unten noch erläutert werden wird.

Epidemiologie

In der nördlichen Hemisphäre beginnt die epidemische Aktivität der Influenza gewöhnlich im Spätherbst und dauert im allgemeinen bis zum Anfang des Frühjahrs. Beginn, Höhepunkt und Nachlassen der epidemischen Aktivität in einer beliebigen Population erstrecken sich über einen Zeitraum von nicht mehr als vier Wochen. Hohe Infektionsraten ergeben sich, wenn sich eine substantielle Veränderung im HA des Influenza A-Virus (derzeit H₁N₁ und H₃N₂) durchgesetzt hat (antigene drift), gegen die es keine oder nur unzureichend komplementäre Antikörper in der Bevölkerung gibt. Je geringer die Spezifität dieser Antikörper in der Gesamtpopulation zu einem gedrifteten HA ist, umso schneller und weitläufiger kann sich eine Influenzaepidemie ausbreiten.

Eine echte pandemische Influenza ist durch eine extrem hohe Infektionsrate und eine explosionsartige globale Ausbreitung gekennzeichnet. Sie tritt auf, wenn sich ein Influenza A-Virus mit einem neuartigen HA-Gen in der humanen Population durchgesetzt hat. Dies kann, muß aber nicht, mit dem Auftreten eines ebenfalls neuartigen NA-Gens verbunden sein. Vögel und einige größere Säugetiere sind das natürliche Reservoir für Influenza A-Viren, mit insgesamt möglichen 15 HA- und 9 NA-Subtypen, gegen die es in der humanen Population keinen Antikörperschutz gibt. Neue HA- und NA-Gene werden über eine genetische Reassortierung (antigene

shift) in zirkulierende Influenzavirus-Wildtypen eingeführt, beispielsweise wenn ein animales und ein humanes Influenzavirus eine humane oder animale Zelle gleichzeitig infizieren. Man nimmt an, daß Wasservögel das Influenza A-Virus auf Schweine übertragen, die als Zwischenwirte dienen. Über den schon erwähnten Mechanismus der genetischen Reassortierung können dann das HA-Gen und das NA-Gen eines derart übertragenen Influenza A-Virus in ein in der humanen Population zirkulierendes Influenza A-Virus eingefügt werden. Aufgrund der veränderten immunologischen Eigenschaften einer solchen Reassortante gibt es im Menschen zunächst keinen oder nur einen unzureichenden Immunschutz. Somit sind einige der erforderlichen Voraussetzungen dafür gegeben, daß sich ein solches Influenza A-Virus rasch ausbreiten kann.

Alternativ zu diesem Mechanismus können Influenza A-Viren auch direkt, also ohne Genomreassortierung zwischen einem animalen und einem humanen Influenza A-Virus, von einem Tier auf den Menschen übertragen werden.

„Neben einem neuen HA- bzw. NA-Gen, gegen die es keine komplementären Antikörper in der humanen Population gibt, müssen offenbar noch andere, unbekannte Voraussetzungen erfüllt sein, damit ein Influenza A-Virus eine Pandemie verursachen kann.“

Antigene shifts in Influenza A-Viren, die eine Pandemie zur Folge haben, sind glücklicherweise sehr selten und traten in diesem Jahrhundert erst dreimal auf. Dies deutet darauf hin, daß neben einem neuen HA bzw. NA, gegen die es keine komplementären Antikörper in der humanen Population gibt, noch andere, unbekannte Voraussetzungen erfüllt sein müssen, welche die pandemische Qualifikation eines Influenza A-Virus definieren. Für das Influenza B-Virus gibt es kein animales Reservoir, womit der Mechanismus der genetischen Reassortierung mit zoonotischen Influenzaviren für dieses Virus nicht zur Verfügung steht. Veränderun-

gen in der Struktur der Oberflächenglykoproteine sind nur über den antigenen Drift möglich. Reassortierungen zwischen Influenza A- und Influenza B-Viren kommen nicht vor.

Ein weiteres Charakteristikum, das neben der Einführung neuer HA/NA-Gene durch den Mechanismus der Reassortierung erworben werden kann, ist die Einführung serieller Arginine im Bereich der Proteaseerkennungsstelle innerhalb des HA-Proteins. Die für eine Infektion notwendige Spaltung des HA in HA₁ und HA₂ könnte dann auch von Proteasen ausgeführt werden, die normalerweise keine Spezifität zur HA-Spaltung besitzen. Die Spezifität der Influenzaviren für die Atmungsorgane definiert sich im Normalfall u.a. dadurch, daß nur dort die benötigten spezifischen Proteasen vorhanden sind. Unter den geschilderten Voraussetzungen, also Spaltbarkeit des HA durch zusätzliche Proteasen, kann der Organotropismus für Influenza A-Viren erheblich erweitert werden. Ein Beispiel dafür kann das zoonotische H₅N₁-Virus sein, das bei Hühnern und bei einigen Menschen, die Kontakt mit infizierten Tieren hatten, letale Krankheitsverläufe bedingte. Glücklicherweise konnte das Virus aufgrund seiner Eigenschaften und der ergriffenen Maßnahmen nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden und ist offenbar eliminiert worden. Allerdings wurde befürchtet, daß die letalen Eigenschaften des H₅N₁-Virus auf zirkulierende Influenza-Wildviren übertragen werden könnten, um so die Evolution einer neuen pandemischen Variante zu begünstigen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist ein solches Virus allerdings noch nicht aufgetaucht.

Zentraler Ansatzpunkt großer Influenza-Epidemien und Pandemien ist also die ungehemmte Verbreitung eines reassortierten (shift) oder erheblich veränderten (drift) Influenzavirus in der Bevölkerung aufgrund fehlender spezifischer Antikörper gegen das HA. Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung wird zudem durch den Organpolytropismus solcher Virusvarianten bestimmt. Zusätzlich zu den erwähnten Elementen sind weitere, bisher nicht definierte Faktoren, notwendig, die Verbreitungsgeschwindigkeit,

Verbreitungsgrad und Schwere der Influenza diktiert. Gegen Infektionen durch das Influenza A- oder das Influenza B-Virus kann man sich durch eine jährlich neu durchzuführende Impfung schützen. Der Impfstoff enthält die saisonal aktualisierten HA- und NA-Oberflächenglykoproteine der zirkulierenden Influenza-Wildviren in einer hochgereinigten und inaktivierten Form. In Deutschland sind für die Saison 1999/2000 insgesamt sieben Produkte zugelassen. Neuentwicklungen, die das Spektrum der vorhandenen Influenza-Impfstoffe erweitern sollen, sind vielfältig und in Vorbereitung. In erster Linie sind dies in Gewebekultur hergestellte Influenza-Impfstoffe und Lebendvirusimpfstoffe, basierend auf attenuierten, kälteadaptierten Influenzavirus-Ausgangsstämmen, über die nun berichtet werden soll.

Gegenwärtiger Kenntnisstand zu Influenza-Lebendimpfstoffen

Die Diskussionen im Rahmen des Workshops im Paul-Ehrlich-Institut waren um drei zentrale Aspekte gruppiert: Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendbarkeit von Influenza-Lebendimpfstoffen basierend auf „cold-adapted influenza virus (CAIV) strains“. Lebendvirusimpfstoffe dieser Art werden, hauptsächlich in den USA, seit etwa 15 Jahren experimentell eingesetzt. Entsprechend umfangreich sind die Daten bezüglich Immunogenität und Wirksamkeit. Sicherheitsdaten zu CAIV-Impfstoffen wurden an Kindern ab einem Alter von zwei Monaten, an jungen Erwachsenen und an älteren Menschen erhoben [1–3].

Schutzwirkung von Influenza-Lebendimpfstoffen

Klinische Studien

Der von Maassab et al. [4] entwickelte „CAIV master strain“ (A/Ann Arbor/6/60/H₂N₂) trägt Mutationen in drei der sechs Virusgene, die für interne virale Funktionen notwendig sind, nicht aber in den Genen, die das HA bzw. NA kodieren. Diese Mutationen bewirken eine Attenuierung der Virulenz im Menschen. Für das Influenza B-Virus gibt es

ebenfalls einen entsprechenden „master strain“. Die „master strains“ werden grundsätzlich als Ausgangsvirus zur klassischen oder gentechnischen Reassortierung mit zirkulierenden Influenza-Virusstämmen verwendet, um die saisonal aktualisierten Impfstämme zu erhalten. Der Impfstoff wird intranasal als Spray oder als Tropfen appliziert und induziert sowohl eine lokale als auch eine systemische Immunantwort. Bedingt durch die Temperatursensitivität ist die Vermehrung der Impfviren im unteren Respirationstrakt ausgeschlossen, die permissive Temperatur (25°C) ist nur in der Mukosa des oberen Respirationstraktes gegeben.

Die wohl umfangreichsten und informativsten Studien zu CAIV-Impfstoffen wurden 1994 von Edwards et al. [1] und 1998 von Belshe et al. [5] durchgeführt. Die Edwards-Studie war kompliziert angelegt und umfaßte fünf aufeinanderfolgende Jahre, in denen die Studienteilnehmer bivalente Formulierungen (H₁N₁ und H₃N₂) des saisonal aktuellen Influenza-Totimpfstoffes oder des aktuellen CAIV-Impfstoffes verabreicht bekamen. Eine dritte Gruppe erhielt ein Placebo. Von den insgesamt 5210 Studienteilnehmern entsprachen 809 der Altersstufe ein bis 15 Jahre und 4401 der Altersstufe 16 bis 65 Jahre.

Das Studiendesign der Belshe-Studie von 1996 und 1997 umfaßte 1070 Kinder im Alter von 15 Monaten bis sechs Jahren, die mit einem trivalenten CAIV-Impfstoff, appliziert als nasales Spray, behandelt wurden sowie eine Placebo-Kontrollgruppe (532 Kinder). Aus diesen Gruppen erhielten 18% (193 Probanden) eine Impfdosis bzw. ein Placebo (96 Probanden) und 82% (877 Probanden aus der Verumgruppe und 436 Probanden aus der Placebogruppe) eine zweite Impfdosis, 60 Tage nach der ersten Dosis.

„Eine besonders gute Wirksamkeit zeigen Influenza-Lebendimpfstoffe bei seronegativen Kindern, wohingegen die Schutzwirkung bei bereits seropositiven Personen schwierig zu beurteilen ist.“

In beiden Studien war die Reaktogenität (Ausmaß und klinische Bedeutsamkeit der beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [UAWs]), der CAIV-Impfstoffe gering. Sie wirkten schützend vor Influenza-Infektionen, insbesondere bei seronegativen Kindern, bei denen eine Schutzwirkung von 89% nach einer Dosis und von 94% nach zwei Dosen demonstriert werden konnte. Schwieriger ist die Frage der Schutzwirkung bei seropositiven Personen zu beantworten, die schon natürliche Influenza-Virusinfektionen erlebt haben. Verglichen mit den Influenza-Totimpfstoffen scheinen die CAIV-Impfstoffe in dieser Personengruppe weniger wirksam zu sein. Offenbar wird das Impfvirus bei seropositiven Individuen durch den vorhandenen Immunschutz neutralisiert, womit die Aktualisierung des Immunsystems bezüglich des aktuellen HA bzw. NA unzureichend ist oder ausbleibt. Gleichermäßen ist unklar, ob die Lebendimpfstoffe bei wiederholter Anwendung ihre Wirksamkeit aufgrund dieses Mechanismus verlieren. Fragen zu einer möglichen Langzeitimmunität, d.h. einer Immunität gegenüber Influenza-Varianten, die im Impfstoff nicht enthalten waren, sind unbeantwortet und werden kontrovers diskutiert.

Es gilt allerdings zu bedenken, daß die Wirksamkeitsprüfung klassischer Art, also mittels serologischer Methoden zur Bestimmung des Hämagglutinationshemmtiters, für Influenza-Lebendimpfstoffe möglicherweise falsch-negative Resultate hervorbringt. Klarheit über die schützende Wirkung dieser Impfstoffe läßt sich nur in breit angelegten Langzeitstudien gewinnen.

Betrachtungen zur Sicherheit der CAIV-Impfstoffe

Sowohl bestehende als auch theoretische Sicherheitsaspekte wurden diskutiert und in sechs Kategorien unterteilt:

Virussicherheit

CAIV-Impfstoffe werden, wie die Totimpfstoffe, in bebrüteten Hühnereiern hergestellt. Nachdem bei den Influenza-Lebendimpfstoffen kein Reinigungs-

und Inaktivierungsschritt stattfindet, muß die Qualität der zur Impfstoffproduktion verwendeten Eier bezüglich der Freiheit von Humanpathogenen sichergestellt und kontrolliert werden.

Allergische Sensibilisierung und allergische Reaktionen

CAIV-Impfstoffe enthalten die ungereinigte Allantoisflüssigkeit des Hühnereis. Im Gegensatz zu den Influenza-Totimpfstoffen, die hochgereinigt sind und somit nur noch Spuren an Hühnereiweiß enthalten, tragen Hühnereiweißallergiker bei der Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen auf jeden Fall ein erhöhtes Risiko, zumal bisher nur sehr wenige diesbezügliche Studien durchgeführt wurden, welche die Sicherheit für diesen Personenkreis demonstrieren [6,7].

Im Gegensatz zu anderen Lebendvirusimpfstoffen, die entweder in bebrüteten Hühnereiern (Gelbfieberimpfstoff) oder auf Zellsubstraten hergestellt aus bebrüteten Hühnereiern, (z.B. Mumps- und Masernimpfstoff) produziert werden und im Rahmen einer Grund- und Auffrischungsimpfimmunisierung nur ein- bis zweimal im Leben angewendet werden, besteht bei den Influenza-Lebendimpfstoffen bei möglicherweise jährlich zu wiederholender Applikation auch für Nichtallergiker die potentielle Gefahr einer Sensibilisierung gegen Hühnereiweißkomponenten. Der Grad der Risikoerhöhung für eine solche Sensibilisierung ist im Rahmen der bisher durchgeführten klinischen Studien nicht erkennbar gewesen und kann, wenn überhaupt, erst nach der Vermarktung ermittelt werden. Zu bedenken ist allerdings, daß diese Problematik bei den ebenfalls in bebrüteten Hühnereiern hergestellten inaktivierten Influenzaimpfstoffen aufgrund des hohen Reinheitsgrades keine Rolle zu spielen scheint.

Anwendung bei Risikopatienten

Bevor ausreichende Sicherheitsdaten verfügbar sind, stellt die Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen bei immunkompromittierten Patienten ein mögliches Risiko dar, vergleichbar mit

der Anwendung zugelassener Lebendvirusimpfstoffe. Für die Sicherheit der Anwendung bei Asthmatikern, CF-Patienten und Personen mit Erkrankungen des Respirationstrakts liegen nur wenige Daten vor [8].

Schädigung der nasalen Mukosa durch die nasale Applikation der Influenza-Lebendimpfstoffe

In den beschriebenen klinischen Studien ist ein solcher Effekt bisher nicht beobachtet worden. Befürchtungen, daß eine mögliche CAIV-induzierte Schädigung der Nasenschleimhaut bakterielle Superinfektionen begünstigt, haben sich nicht bestätigt. Im Gegenteil, die Belshe-Studie belegt eine deutlich verminderte Fallzahl an Otitis media-Erkrankungen bei Kindern, die intranasal mit einem Influenza-Lebendimpfstoff behandelt wurden. Ebenso wenig konnte bisher eine direkte Neurotoxizität, ausgelöst durch die Impfviren selbst, oder eine indirekte Neurotoxizität, bedingt durch bakterielle Superinfektionen, festgestellt werden.

Genetische Stabilität der Influenza Lebendimpfstoffe

Wie bei allen attenuierten Virusarten besteht auch bei den Influenza-Lebendimpfstoffen das Risiko einer Reversion zur Virulenz. Aufgrund der Verteilung der phänotypischen Determinanten, also des kälteadaptierten und des temperatursensitiven Phänotyps, auf drei Virusgene ist eine Spontanreversion unwahrscheinlich. Alle bisher nachgewiesenen Mutationen bei ausgeschiedenen Impfviren hatten keine Zunahme der Reaktogenität zur Folge. Für eine präzise Evaluierung der genetischen Stabilität sind allerdings größer angelegte Studien erforderlich.

Reassortierung der Influenza-Lebendviren mit zirkulierendem Influenza-Wildvirus

Dieser Punkt wird sehr kontrovers diskutiert und muß von zwei verschiedenen Ansatzpunkten her betrachtet werden, der zwischen pandemischen, also

momentan aktuellen Situation und einer, im Moment theoretischen, pandemischen Situation:

■ in zwischenpandemischen Perioden enthalten die Influenza-Lebendimpfstoffe und die in der menschlichen Population zirkulierenden Wildviren vergleichbare genetische Information. Eine Reassortierung zwischen beiden würde also kein neues, für das menschliche Immunsystem unbekanntes, möglicherweise sogar pandemisches Influenzavirus kreieren. Es bleibt allerdings die Frage, ob die Massenanzahl von Influenza-Lebendimpfstoffen die Evolution eines pandemischen Influenza-Virus, gemäß den Mechanismen, wie sie oben beschrieben sind, beschleunigen würde. Dagegen spricht, daß alle großen Pandemien dieses Jahrhunderts keine zweite Pandemie in direkter Folge erzeugten. Gleiches gilt für jedes „normale“ Jahr, in dem sich global etwa 350 Millionen Menschen infizieren, ohne daß es zur Bildung pandemischer Reassortanten kommt. In diesem Zusammenhang ist auch zu vermerken, daß Influenza-Lebendimpfstoffe in der früheren Sowjetunion und anderen osteuropäischen Ländern über mehrere Jahrzehnte hinweg bei schätzungsweise einer Milliarde Menschen angewendet wurden, ohne daß dabei pandemische Influenza-Wildtypen auftauchten. Im Moment gibt es keine Möglichkeit zu berechnen und zu simulieren, ob es aufgrund der massenhaften Präsenz attenuierter CAIV-Impfviren zu einer Risikohöherung kommen könnte.

■ Im Falle des Auftretens neuer HA/NA-Typen (shift-Varianten) ist das mögliche Risiko klarer zu bewerten. Hier muß der Beginn einer Pandemie von kompetenter und autorisierter Seite, also von der WHO, bestätigt sein, bevor Influenza-Lebendimpfstoffe mit diesem neuartigen HA/NA-Typ eingesetzt werden. Die willkürliche Anwendung von Influenza-Lebendimpfstoffen mit nicht-pandemischen, aber trotzdem neuartigen HA/NA-Varianten, beispielsweise H5N1, ist als sehr risikoreich anzusehen, da diese sehr schnell mit den zirkulierenden Wild-

viren reassortieren könnten, womit man möglicherweise durch den Einsatz eines solchen Impfvirus der Entstehung einer Pandemie Vorschub leistet.

Praktikabilität der routinemäßigen Herstellung von Influenza-Lebendimpfstoffen

Aufgrund der Variabilität des Influenzavirus-HA ist die jährliche Aktualisierung der derzeit erhältlichen Spaltimpfstoffe erforderlich. Dies ist ein zeitlich präzise vorgegebener Prozeß, der im Februar mit der Bekanntgabe der für die nördlichen Hemisphäre relevanten Influenzastämme beginnt und im Juli/August/September mit der Auslieferung des neuen Impfstoffes endet. Zur Herstellung dieser Spaltimpfstoffe gelten EU-weit harmonisierte Vorschriften, welche Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Impfstoffe sicherstellen. Ob sich der Herstellungsprozeß und die zu fordernden Kontrollen für Influenza-Lebendimpfstoffe in dieses Zeitdiktat einpassen lassen, ist unklar und muß sich in der Praxis erst erweisen. Logistisch schwer zu gestaltende Erfordernisse, wie beispielsweise die Lagerung der Lebendimpfstoffe bis zur Verwendung bei -20°C , kommen hinzu. Harmonisierte Leitfäden, wie sie zur Herstellung und Bewertung der inaktivierten Influenza-Impfstoffe zur Verfügung stehen, sind für die Influenza-Lebendimpfstoffe noch zu entwickeln.

Zusammenfassende Bewertung

Influenza-Lebendimpfstoffe basierend auf CAIVs stehen in den USA offenbar vor der Zulassung. Obwohl Impfstoffe dieser Art in der ehemaligen Sowjetunion und in Osteuropa seit vielen Jahrzehnten angewendet wurden, rücken sie für die USA und für Europa erst jetzt in den Mittelpunkt des Interesses. Wie wirksam und sicher der AVIRON-Impfstoff ist, kann nur sehr vorsichtig bewertet werden. Unbestritten ist die überlegene Wirksamkeit bei seronegativen Kindern. Protektionsraten von 95% könnten signifikant dazu beitragen, epidemische Influenza-Aktivitäten, die ihren Ausgang oft bei ungeschützten Kin-

dern nehmen, innerhalb einer Population zu begrenzen und zu verkürzen. Die Wirksamkeit bei seropositiven Personen sowie die Wirksamkeit nach mehrmaliger Anwendung sind bisher nicht eindeutig bewertbar. Über die gemeinsame Verabreichung von Influenza-Lebend- und -Totimpfstoff wird daher nachgedacht.

„Die positiven Eigenschaften von Influenza-Lebend- und -Totimpfstoffen könnten sich ergänzen. Die nasale Applikation eines Lebendimpfstoffes könnte die Akzeptanz der Impfung erhöhen.“

Die positiven Eigenschaften beider Impfstoffe könnten sich ergänzen. Die nasale Applikationsroute ist ein eindeutiger Vorteil, um die Akzeptanz der Influenzaimpfung bei Kindern zu erhöhen. Ob Influenza-Lebendimpfstoffe der beschriebenen oder anderen Art sich erfolgreich auf dem Impfstoffmarkt behaupten können, hängt davon ab, ob sie innerhalb kurzer Zeit in der erforderlichen Qualität hergestellt werden können und ob sie preislich mit den sich bereits auf dem Markt befindlichen Produkten konkurrieren können.

Wann diese Impfstoffe auf dem deutschen Markt verfügbar sein werden, ist nur schwer vorherzusagen und hängt sicherlich auch davon ab, wie erfolgreich der AVIRON-Impfstoff nach erfolgter Zulassung auf dem US-Markt sein wird. Sollte sich eine überlegene Wirksamkeit herausstellen, so sind, wie es für alle derzeitigen Influenzaimpfstoffe üblich ist, die europäischen Verfahren zur Arzneimittelzulassung, insbesondere das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung einer bestehenden Zulassung in einem EU Mitgliedsstaat, gefordert. Eine allein auf Deutschland bezogene Zulassung der Influenza-Lebendimpfstoffe wird es vermutlich nicht geben. Eine Zulassung wird harmonisiert, EU-weit, erfolgen. Mittelfristig, das bedeutet in diesem Zusammenhang für die kommenden fünf bis zehn Jahre, werden in Europa nur die inaktivierten Influenzaimpfstoffe und diesbezügliche Neuentwicklungen zur Verfügung ste-

hen. Eine solche Zeitspanne ist allerdings im Rahmen der Entwicklung neuer Impfstoffe als kurz einzustufen.

Literatur

1. Edwards KM, Dupont W D, Westrich MK, Plummer WDJ, Palmer PS, Wright PF (1994) **A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease.** *Journal of Infectious Diseases* 169: 68–76
2. Gruber WC, Darden P, Still JG, Lohr J, Wright PF, Acivi NIW (1994) **Dose-response, safety, and immunogenicity of bivalent live attenuated cold-adapted (ca) influenza vaccine in healthy children 2–36 months old.** *Pediatric Research (Abstr. 1069)* 35: 181A
3. Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G et al. (1992) **Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly.** *Annals of Internal Medicine* 117: 625–633
4. Maassab HF, Heilman CA, Herlocher ML (1990) **Cold-adapted influenza viruses for use as live vaccines for man.** *Advanced Biotechnology Processes* 14: 203–242
5. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. (1998) **The efficacy of live attenuated coldadapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children.** *New England Journal of Medicine* 338: 1405–1412
6. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA (1995) **Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs.** *New England Journal of Medicine* 332: 1262–1266
7. James JM, Zeiger RS, Lester MR (1998) **Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy.** *Journal of Pediatrics* 133: 624–628
8. Gruber WC, Campbell PW, Thompson JM, Reed GW, Roberts B, Wright PF (1994) **Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study.** *Journal of Infectious Diseases* 169: 241–247

H. Scholz

Kommunikation im Gesundheitssystem. Handbuch zur Konfliktvermeidung

Göttingen: Verlag für Angewandte Psychologie, 1999. 260 S., (ISBN 3-8017-1111-0), DM 59,-

Das Handbuch will einen Überblick über die Gesetzmäßigkeiten der Kommunikation und Organisation im therapeutischen Umfeld sowie Maßnahmen zur Konfliktidentifizierung und -lösung bieten. Nach einer kurzen Einführung in die Grundzüge zwischenmenschlicher Kommunikation werden die verschiedenen Rollen, Wünsche und Ängste der Kommunikationspartner (Ärzte, Psychologen, Pflegebereich und die Patienten/Angehörigen), Hierarchien und Strukturprobleme der Krankenhäuser sowie die Verbesserung kommunikativer und organisatorischer Abläufe in Praxis und Ambulanz dargestellt. Gleichfalls widmet sich der Autor Fehleranalysen und Kommunikationsstrategien von Außenbeziehungen der Krankenanstalten, etwa mit einweisenden Ärzten, Selbsthilfegruppen und Medien. Checklisten nach einzelnen Kapiteln sollen als Hilfestellung für den Leser die Umsetzung in die Praxis ermöglichen. Ergänzend werden die Ergebnisse aus einer langfristigen Patientenbefragung und einer Erhebung unter den Mitarbeitern einer Krankenhausabteilung vorgestellt und Vorschläge zur Verbesserung der Kommunikation aufgezeigt.

Das Buch liefert eine Fülle von Informationen, die das Wesen und die Hintergründe der Kommunikationsprobleme zwischen den einzelnen Teilkomponenten des therapeutischen Gesundheitssystems durchleuchten. Unverkennbar dabei der berufliche Hintergrund des Autors, der nicht nur in den angeführten Beispielen, sondern auch in der Terminologie durchscheint. Die angeführten Beispiele stammen überwiegend aus dem Alltag der Abteilung Neurologie und Psychosomatik im LKH Villach (Österreich) und können nicht immer problemlos auf andere Krankenhäuser übertragen werden. Auch die Terminologie ist zumindest für den bundesdeutschen Leser in einigen Fällen gewöhnungsbedürftig und bestimmte Begriffe hätten einer klaren Definition bedurft.

So ist schon der Titel irreführend, da nicht das gesamte Gesundheitssystem im Zentrum der Betrachtungen steht, sondern zunächst die reale zwischenmenschliche Kommunikation in Teilbereichen des Gesundheitssystems, vorrangig im klinischen Bereich. Auch der Begriff der Kommunikation wird nach anfänglicher Verwendung im Sinne zwischenmenschlicher Kommunikation im weiteren Verlauf sehr viel breiter gefaßt und im Sinne sozialen Handelns und eines Betriebsmanagements verstanden. Dieser Eindruck wird zusätzlich durch die dargestellten Untersuchungsergebnisse verstärkt, die sich eher auf infrastrukturelle Aspekte beziehen denn auf Kommunikation im eigentlichen Sinne. Wer in diesem Buch in erster Linie Anleitungen zur Gesprächsführung mit Patienten oder Kollegen erwartet, wird enttäuscht.

Wenngleich die Rolle der Patienten als Kommunikationspartner immer wieder Berücksichtigung findet, richtet sich das Buch in erster Linie an die Vertreter der therapeutischen Berufe aus dem medizinischen und psychologischen Bereich. Die am Ende mancher Kapitel dargestellten Checklisten liefern gute Ansätze zur Sicherung der Kommunikationsqualität, doch eine klarere Strukturierung verbunden mit einer didaktischen Aufbereitung der Informationen, bspw. durch zusammenfassende Darstellungen am Ende der Kapitel oder einem Schlagwortregister am Ende des Buches, hätten sowohl der Lesbarkeit als auch der Verwertbarkeit für die Praxis genützt.

Das Buch ermöglicht einen umfassenden Einblick in die strukturellen und organisatorischen Rahmenbedingungen der Beziehungen zwischen Patient und den Vertretern des therapeutischen Versorgungssystems und stellt die kommunikationsrelevanten Problemfelder eindringlich dar, als Handbuch zur Lösung von Kommunikationsproblemen eignet es sich jedoch nicht. Während die Ansätze zur Sicherung und Steigerung der Kommunikationsqualität auf struktureller Ebene einer Kurzfassung modernen Betriebsmanagements gleichkommen, wird der Leser für Lösungsvorschläge im Bereich der direkten zwischenmenschlichen Kommunikation pauschal auf bestimmte Methoden verwiesen, auf die aber nicht näher eingegangen wird.

K. Riedmann (Berlin)