ÖÄZ
Österreichische Ärztezeitung

Entgeltliche Sonderpublikation | April 2019

supplementum.

Zellbasierte, tetravalente Influenza-Impfstoffe

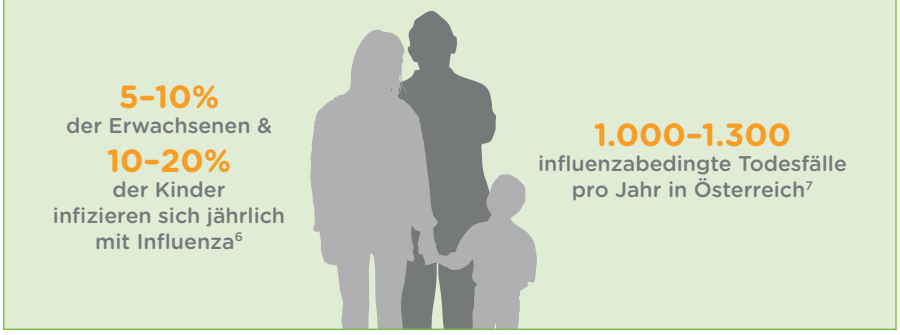
Zellbasierte, tetravalente Influenza-Impfstoffe

Influenza ist eine häufige, ansteckende Infektionskrankheit, die bei vielen Menschen zu schweren Erkrankungen und lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann. Die Technologie der Zellkultur-basierten Produktion von Influenza-Impfstoffen stellt eine bedeutende Weiterentwicklung dar und kann unter bestimmten Umständen durch das Erreichen einer größeren Ähnlichkeit mit den tatsächlich auftretenden Influenzaviren zu einer verbesserten Schutzwirkung führen.[1,2]

Influenza kann zu klinischen Symptomen führen, die von leichten bis mittelschweren Erkrankungen der Atemwege bis zu schweren Komplikationen, Hospitalisierung und in manchen Fällen bis zum Tod reichen.[3] Aufgrund der Übertragung durch Tröpfcheninfektion und durch Berührung von Oberflächen, Türgriffen und ähnlichem kann die Ansteckung anderer Personen rund einen Tag vor der Symptomentwicklung und bis zu fünf bis sieben Tage nach Ausbruch der Erkrankung erfolgen.[4] Um das Risiko von schwereren Folgen, etwa Hospitalisierung und Tod, zu reduzieren, empfiehlt das Nationale Impfgremium (NIG) eine jährliche Impfung für alle Personen ab dem vollendeten 6. Lebensmonat, besonders für ältere Menschen, chronisch Kranke, Personengruppen mit anderen Risikofaktoren und Personal im Gesundheitswesen.[5]

Influenza-Epidemien stellen ein relevantes globales Gesundheitsproblem dar – laut WHO werden 5-10% der Erwachsenen und 10-20% der Kinder während einer Saison mit Influenza (Abb.1) infiziert.[6] In den Influenza-Saisonen von 2001–2009 wurden in Österreich jährlich 1.000–1.300 influenzabedingte Todesfälle ermittelt, was einem Durchschnitt von 15,5 Todesfällen/100.000 Menschen entspricht.[7]

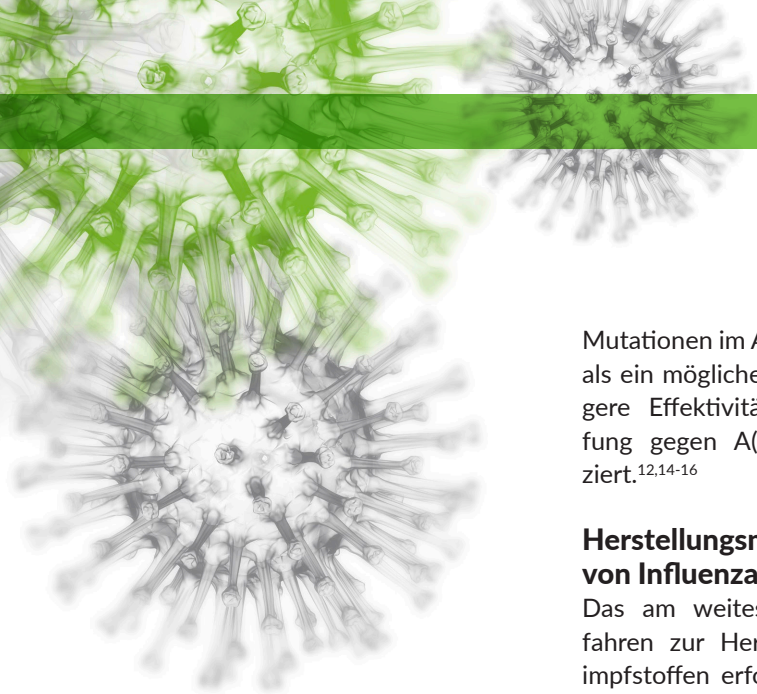
Abb. 1: AUSWIRKUNGEN DER INFLUENZA AUF DIE ÖSTERREICHISCHE BEVÖLKERUNG



Obwohl die Influenza-Impfung eine wichtige und empfohlene Schutzmaßnahme vor der Erkrankung darstellt,[3,5] besteht leider im EU-Vergleich in der österreichischen Bevölkerung ein geringes Vertrauen in die Sicherheit und Wichtigkeit der Influenza-Impfung. Aus diesem Grund ist das medizinische Beratungsgespräch von besonderer Bedeutung, da die Empfehlung der Impfung durch Ärzte mit einem gesteigerten Vertrauen in der Bevölkerung korreliert.[8,9]

Schwankende Effektivität der saisonalen Influenza-Impfung

Die Wirksamkeit saisonaler Influenza-Impfstoffe variierte in den vergangenen zehn Jahren erheblich, speziell die Effektivität der A(H3N2)-Viruskomponente war dabei großen Schwankungen unterworfen (Abb. 2).[10,11] Laut einer Metaanalyse betrug die Effektivität der Influenza-Impfung bezüglich des Subtyps A(H3N2) zwischen 2004 und 2015 nur ca. 33%.[12] Verschiedene Faktoren beeinflussen die Wirksamkeit saisonaler Grippeimpfstoffe, allen voran die Herausforderung der Übereinstimmung der Impfviren mit den tatsächlich auftretenden Influenzaviren.



Zwischen dem Zeitpunkt der Stammselektion durch die WHO und der Verfügbarkeit des Impfstoffs liegen etwas mehr als 9 Monate. In dieser Zeit können die für den Impfstoff vorgesehenen Virusstämme durch Zirkulation in der Bevölkerung mutieren, da das Influenzavirus eine fehleranfällige RNA-Polymerase besitzt, was zu Punktmutationen führt (Antigen Drift).[13] Dadurch kann die vom Impfstoff induzierte Immunität gegen den durch Mutation veränderten Wildvirusstamm vermindert oder sogar gar nicht vorhanden sein.[10-13] Der derzeitige Herstellungsprozess, der eine Vermehrung des Virus im Hühnerei beinhaltet, macht es zusätzlich noch nötig, dass der für die Impfstoffproduktion verwendete Impfstamm für die Vermehrung im Hühnerei optimiert werden muss. Dieser Prozess, der die Herstellung rekombinanter, ans Hühnerei angepasster Impfviren beinhaltet, stellt eine zusätzliche Mutationsgefahr und damit einen potenziellen Wirksamkeitsverlust dar (Ei-Adaption) (Abb. 3).[14-16] Ein systematischer Review von Influenza-Impfungen in den USA in der Dekade zwischen 2004 und 2015 zeigte eine variable Effektivität der Impfung abhängig von Virusstamm und Subtyp.[12,17] Während ein mittlerer bis hoher Schutz vor Influenza A(H1N1) und Influenza Typ B nachgewiesen werden konnte, zeigte die Impfung eine verringerte Schutzwirkung vor Virenstämmen des Subtyps A(H3N2).[12,17] Der Ei-basierte Produktionsprozess und die daraus resultieren Mutationen im A(H3N2)-Virus wurden als ein möglicher Grund für die geringere Effektivität der Influenza-Impfung gegen A(H3N2)-Viren identifiziert.[12,14-16]

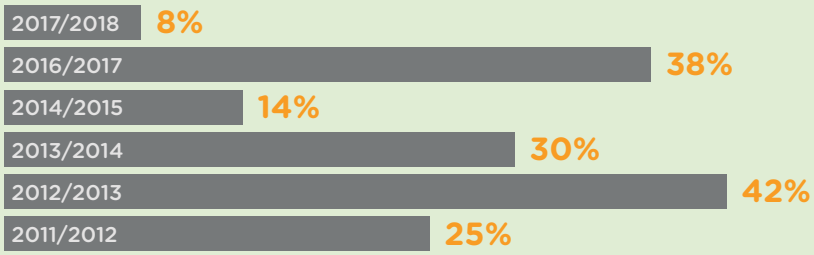
Herstellungsmethoden von Influenza-Impfstoffen

Das am weitesten verbreitete Verfahren zur Herstellung von Grippeimpfstoffen erfolgt, wie erwähnt, auf Hühnerei-Basis und wird seit vielen Jahren erfolgreich angewendet. Zellkultur-basierte Influenza-Impfstoffe kommen in der Produktion komplett ohne Hühnereier aus, stattdessen wird für die Virusvermehrung anstelle der bisher verwendeten Hühnereier eine spezielle Zelllinie genutzt (MDCK Zelllinie, Madin Darby Canine Kidney). [2,18] Die Vermehrung von Influenza-Viren in Zellkultur macht eine Ei-Adaption demnach unnötig (Abb. 4).[1,2,14-16]

Durch den Produktionsprozess in Zellkultur weisen zellbasierte Influenza-Impfstoffe außerdem eine besonders geringe Hühnereiweißkonzentration auf.[19] Da die Anzucht des A(H1N1) Virusstamms durch die WHO noch im Hühnerei erfolgt, kann aber auch der zellbasierte Influenzaimpfstoff theoretisch noch geringe Mengen von Hühnereiweiß enthalten.[19]

Die produktionsbedingte, größere Ähnlichkeit von Zellkultur-basierten Influenzaviren mit Wildtyp-Viren kann möglicherweise zu einem höheren Schutz von zellbasierten Impfstoffen gegen zirkulierende Influenzaviren führen, da die im Impfstoff enthaltenen Stämme näher am Ausgangsmaterial sind, wie auch eine Studie der WHO im Vergleich mit konventionell hergestellten A(H3N2) Impfviren gezeigt hat (Abb. 5).[1,20-23]

Abb. 2: EFFEKTIVITÄT DER SAISONELLEN INFLUENZAIMPFUNG GEGEN ZIRKULIERENDE A/H3N2 VIREN IN DER EU[10-11]



Aufgelistet sind Influenzasaisonen mit relevanter Zirkulation von A/H3N2-Viren.

Abb. 3: HERKÖMMLICHE IMPFSTOFFE: EI-BASIERTE PRODUKTION[2,6]

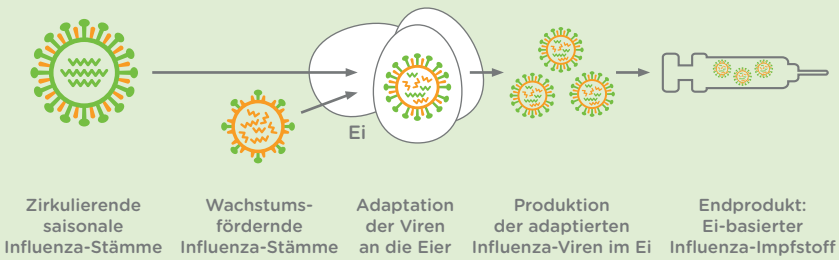
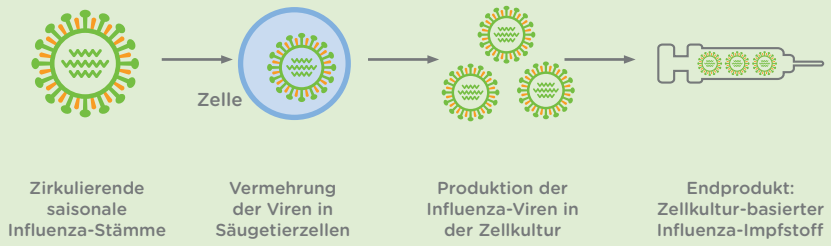


Abb. 4: ZELLKULTUR-BASIERTE IMPFSTOFFE: PRODUKTION OHNE HÜHNEREI[2,18]



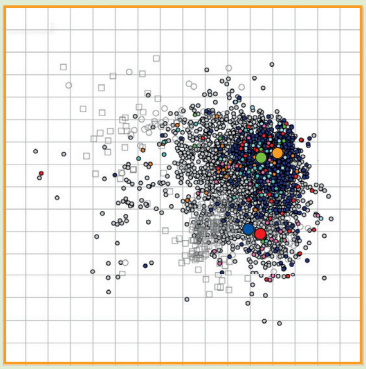


Abb. 5: ZELLBASIERTE INFLUENZAVIREN SIND ZIRKULIERENDEN WILDTYP-VIREN ÄHNLICHER ALS EI-BASIERTE INFLUENZAVIREN[20]

- in Zellkultur produzierte A/H3N2-Viren
- im Hühnerei produzierte A/H3N2-Viren
- zirkulierende A/H3N2-Viren

Immunogenität und Sicherheit bei Kindern und Erwachsenen

Tetravalente, zellbasierte Influenza-Impfstoffe zeigten in Studien ähnliche Immunogenität und ein ähnliches Sicherheitsprofil wie trivalente zellbasierte Impfstoffe sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern im Alter von 4 bis <18 Jahren.[25,26]

Der tetravalente Impfstoff demonstrierte hinsichtlich seiner Immunogenität Nicht-Unterlegenheit gegenüber trivalenten Impfstoffen bezüglich beider Influenza-Typ-A und beider Influenza-Typ-B Linien anhand geometrischer Mittel der Antikörpertiter (GMTs) und Serokonversionsraten. Die Immunogenitäts- und Sicherheitsprofile von zellbasierten, tetravalenten und zellbasierten, trivalenten Influenzaimpfstoffen waren in allen untersuchten Altersgruppen vergleichbar.

Die am häufigsten berichteten (≥ 10%) Reaktionen bei Probanden, die den zellbasierten Impfstoff erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle (34%), Kopfschmerzen (14%), Müdigkeit (14%), Myalgie (14%), Erythem (13%) und Verhärtung an der Injektionsstelle (10%). Basierend auf diesen Studien hat der untersuchte tetravalente, zellbasierte Influenza-Impfstoff ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie traditionelle, Ei-basierte Influenza-Impfstoffe.[25,26]

valneva

Unsere Mission ist es Menschen durch innovative Impfstoffe vor Infektionskrankheiten zu schützen. Schwerpunkte sind Reiseimpfstoffe (Japan Enzephalitis, Cholera, Typhus, Influenza).

Valneva Austria GmbH
www.valneva.at

Referenzen:

1. Barr IG. et al. NPJ Vaccines. 2018 Oct 9;3:44. • 2. CDC. (2018). Cell-Based Flu Vaccines. Abgerufen von: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/cell-based.htm • 3. CDC. (2018). Key facts about seasonal influenza vaccine. Abgerufen von: https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm • 4. CDC. (2018). How influenza spreads. Abgerufen von: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm • 5. Stellungnahme des Nationalen Impfgremiums, Empfehlung Influenza-Impfung Saison 2018/2019. Abgerufen von: https://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Krankheiten_und_Impfen/Impfen/Empfehlung_zur_jaehrlichen_Influenza_Impfung_Grippeimpfung • 6. WHO Influenza (2018) Abgerufen von: https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en • 7. Kuo HW. et al. Wien Klin Wochenschr. 2011 Oct;123(19-20):593-8. • 8. European Commission (2018) State of vaccine confidence in the EU 2018. Abgerufen von: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2018_vaccine_confidence_en.pdf • 9. Kundi M. et al. Curr Drug Saf. 2015;10(1):16-22. • 10. ECDC (2018). Influenza vaccine effectiveness. Abgerufen von: https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-effectiveness • 11. Rondy M. et al. Euro Surveill. 2018 Mar;23(9). • 12. Belongia EA. et al. Lancet Infect Dis. 2016 Aug ;16(8):942-51. • 13. Boni MF. Vaccine 2008 Jul 18;26 Suppl 3:C8-14. • 14. Skowronski DM. et al. PLoS One. 2014 Mar 25;9(3):e92153 • 15. Wu NC. et al. PLoS Pathog. 2017 Oct 23;13(10):e1006682. • 16. Zost SJ. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Nov 21;114(47):12578-12583 • 17. CDC (2018). Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2004-2008. Abgerufen von: https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm • 18. Fachinformation Flucelvax® Tetra, Stand 12/2018 • 19. Grohskopf LA. et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Aug 7;64(30):818-25. • 20. Barr IG. et al. Vaccine. 2014 Aug 20;32(37):4713–4725. • 21. Flannery B. et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Feb 16;67(6):180-185. • 22. Izurieta HS. et al. J Infect Dis. 2018 Dec 18 23. Boikos C. et al. Effectiveness of the cell culture- and egg-derived, seasonal influenza vaccine during the 2017-2018 Northern Hemisphere influenza season. Poster presented at the Canadian Immunization Conference 2018. • 24. Klein NP. et al. Open Forum Infect Dis. 2018 Nov; 5(Suppl 1): S 764. • 25. Bart S. et al. Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep 12(9):2278-2288. • 26. Hartvickson R. et al. Int J Infect Dis. 2015 Dec;41 :65–72.

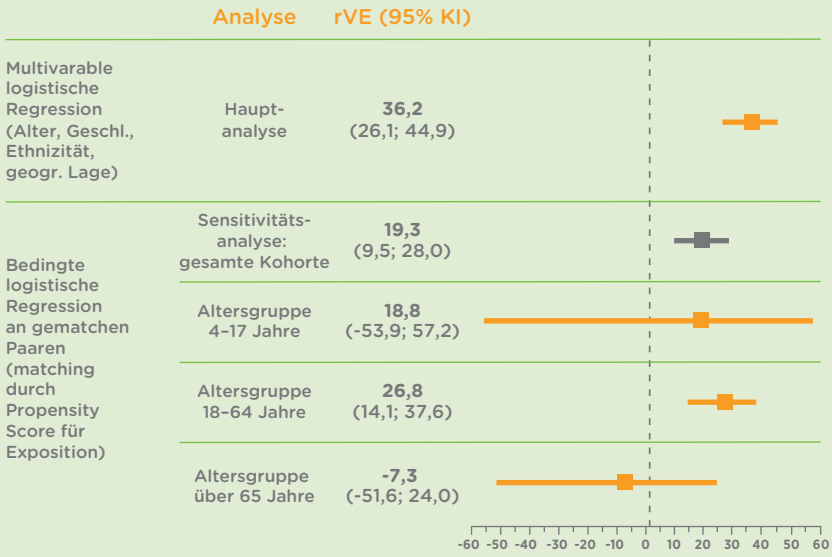
Erste Real-World Daten zur Schutzwirkung zellbasierter Impfstoffe

In der Influenzasaison 2017/2018 in den USA, welche vom Subtyp A(H3N2) dominiert wurde, wurde eine Effektivität von 36% (95% Konfidenzintervall (KI) 27%; 44%) für die Influenzaimpfung festgestellt, wobei die Effektivität für A(H3N2) Impfkomponente nur 24% (KI 13%; 34%) betrug.[21] Erste Vergleichsdaten zur Effektivität von zellbasierten, tetravalenten, inaktivierten (QIVc) und Ei-basierten, tetravalenten, inaktivierten Influenzimpfstoffen (QIVe) wurden von der amerikanischen FDA in einer retrospektiven Analyse erhoben.[22] Diese Analyse von Personen über 65 Jahren, welche zwischen August 2017 und Jänner 2018 einen QIVc (N=659.249) oder einen QIVe (N=1.863.654) erhalten hatten, ergab eine Steigerung der relativen Wirksamkeit (rVE) von 10,0% (KI 7,0%; 13,0%) des zellbasierten im Vergleich zum Ei-basierten Impfstoff in Bezug auf das Verhindern von influenzabedingten Krankenhausbesuchen.[22]

Eine Analyse von Patienten aller Altersklassen (ab 4 Jahren) wurde Ende 2018 auf der Canadian Immunization Conference (CIC) präsentiert. Diese retrospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie analysierte ebenfalls die Effektivität von QIVc gegenüber QIVe.[23] In dieser Studie wurden über 1,3 Millionen Versicherungsdaten von U.S.-Patienten ab 4 Jahren ausgewertet, welche zwischen August 2017 und März 2018 in einer allgemeinmedizinischen Arztpraxis eine Influenza-Impfung erhielten. Die Forscher analysierten die Aufzeichnungen von 92.192 Personen die einen QIVc erhielten, und 1.225.983 Personen die einen QIVe erhielten, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen welcher Impfstoff bei der Prävention von influenzaähnlichen Erkrankungen (influenza-like illness, ILI) wirksamer ist. Die Primäranalyse dieser Studie ließ darauf schließen, dass der zellbasierte Impfstoff bei der Prävention von ILI um 36,2% (KI 26,1%; 44,9%; P < 0,001) wirksamer war als der Ei-basierte Impfstoff (Abb. 5).[23] Um statistische Störfaktoren zu vermeiden, wurden Patienten mittels der Propensity-Score-Methode gepaart. Die bessere Wirksamkeit von QIVc gegenüber QIVe in der Gesamtkohorte scheint vor allem durch die Altersgruppe 18-64 getrieben zu sein, für die anderen Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 5).[23]

Eine weitere Studie untersuchte die Effektivität eines zellbasierten Influenzaimpfstoffes im Vergleich zu Ei-basierten Impfstoffen bei laborbestätigten Influenzafällen in Kalifornien.[24] In dieser Studie wurden Personen von 4-64 Jahren untersucht welche entweder mit einem zellbasierten (N=84.440), oder einem Ei-basierten Impfstoff (N=932.874) geimpft wurden und später trotzdem an Influenza erkrankten. Für den zellbasierten Impfstoff wurde eine absolute Effektivität gegen Influenzaviren des Subtyps A von 30,2% (KI 17,2%; 41,3%; P<0.0001) festgestellt, während die Ei-basierte Impfung nur eine Effektivität von 17,9% (KI 12,1%; 23,3%; P<0,0001) erreichte.[24] Die relative Effektivität von zellbasierten im Vergleich zu Ei-basierten Influenzaimpfstoffen gegen Influenza A war 6,8% (KI 11,2%; 21,9%; P=0.43). Obwohl der relative Effektivitätsunterschied in dieser Studie statistisch nicht signifikant war, zeigte sich auch bei laborbestätigten Fällen von Influenza ein Trend für eine erhöhte Effektivität von zellbasierten im Vergleich zu Ei-basierten Influenzaimpfstoffen.[24] Die Influenzasaison 2017/2018 gilt in den Vereinigten Staaten aufgrund der Prädominanz des A(H3N2) Virus als eine der stärksten der vergangenen Jahre. Diese ersten Real-World Daten weisen darauf hin, dass Zellkultur-basierte Influenza-Impfstoffe insbesondere in A(H3N2)-dominierten Saisonen eine Weiterentwicklung von Influenza-Impfstoffen darstellen.[22-24] Weitere Studien sind allerdings notwendig, um die klinischen Vorteile der Zellkultur-basierten Produktionsmethode von Influenza-Impfstoffen in verschiedenen Influenzasaisonen zu belegen.

Abb. 6: RETROSPEKTIVE ANALYSE DER RELATIVEN EFFEKTIVITÄT (RVE) VON EI-BASIERTEN UND ZELLBASIERTEN IMPFSTOFFEN IN DER US-INFLUENZASAISON 2017/2018[23]



Priv. Doz. Ing. Dr. Monika Redlberger-Fritz
Fachärztin & Labor Laborleiterin Virusisolierung National Influenza Center Austria, Medizinische Universität Wien

Die Influenza Impfung hat in Österreich leider ein denkbar schlechtes Image, wir als Ärzte stehen vor der ständigen Herausforderung gesunde Menschen durch rationale Argumente dazu zu bewegen, sich einer Behandlung zu unterziehen um eine Krankheit zu vermeiden. Im Vergleich zu anderen Impfungen weist die Influenza-Impfung eine geringere Wirksamkeit auf, jede Innovation, die dazu führt die Effektivität der Impfstoffe zu erhöhen ist daher ein Schritt in die richtige Richtung. Die gesteigerte Effektivität von zellbasierten Impfstoffen, welche ab der Influenzasaison 2019/2020 nun auch in Österreich verfügbar sein werden, ist eine dieser notwendigen Weiterentwicklungen. In weiterer Folge werden noch weitere Innovationen notwendig sein um dem Ziel der „Universal Influenza Vaccine" - einem universellen Influenza-Impfstoff mit langer Schutzdauer und guter Wirksamkeit gegen alle Influenzavirusstämme - näher zu kommen.

Univ. Prof. Dr. Ursula Kunze
Medizinische Universität Wien, Zentrum für Public Health Institut für Sozialmedizin

Innovationen in der Herstellung von Influenzaimpfstoffen sind prinzipiell zu begrüßen. Wie schon seit langem u.a. von der Weltgesundheitsorganisation gefordert, besteht die dringende Notwendigkeit der Entwicklung neuer, moderner und vor allem effektiver Influenza-impfstoffe. Der erstmals in der EU zugelassene zellbasierte Vierfachimpfstoff ist eine weitere mögliche Alternative, um Probleme bei der Herstellung von Ei-basierten Impfstoffen zu überwinden. Antigenetischer Mismatch, bedingt durch Drift oder Mutationen während der Impfstoffherstellung im Ei, stellt vor allem bei Influenza A/H3N2 ein bedeutendes und globales Problem dar. Der zellbasierte Influenzaimpfstoff könnte helfen, die Impfraten zu erhöhen und damit die hohe Morbidität und Mortalität durch Influenza zu senken, gerade in einem Land wie Österreich mit sehr gering ausgeprägtem Bewusstsein um die Gefahren der Influenza und dementsprechend extrem niedriger Durchimpfungsrate.

Univ. Prof. Dr. Ursula Köller
Mitglied der Bioethikkommission

Impfungen zählen zu den erfolgreichsten Public Health Maßnahmen und haben großen Einfluss auf den Rückgang von Sterblichkeit und die Verbesserung der Lebensqualität. Allerdings handelt es sich dabei um eine medizinische Intervention an gesunden Menschen und vor allem auch Kindern, weshalb hier besondere Vorgaben in Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit bestehen. Impfskepsis und Impfverweigerung sind mittlerweile ein nicht zu unterschätzendes Problem und daher Maßnahmen die das Vertrauen der Bevölkerung in diese bedeutende Präventionsmaßnahme stärken wichtig. Dazu zählen alle Schritte in Richtung der Entwicklung besser standardisierbarer sichererer Produktionsmethoden sowie eine verbesserte Wirksamkeit.

Prof. DDr. Martin Haditsch
Facharzt für Hygiene und Mikrobiologie, Facharzt für Infektiologie und Tropenmedizin, Ärztlicher Leiter TravelMedCenter Leonding

Der Ruf nach besseren Influenza-Impfstoffen bezieht sich in erster Linie auf den Wunsch einer besseren Wirksamkeit. Während die Immunogenität durch messbare Antikörper auch bisher als zufriedenstellend bezeichnet werden konnte, ergab sich das faktische Defizit im Bereich des „Schutzes vor Krankheit" (protektive Effektivität). Ursachen hierfür sind u.a., dass Influenzaviren in der Zeitspanne zwischen Ernte der impfstoff-relevanten Ausgangsviren und der Verfügbarkeit des Impfstoffes weiteren Veränderungen unterliegen und die für die Impfstoffherstellung verwendeten Viren durch die bisher praktizierte Herstellung in Hühnereiern eine Adaptierung an dieses Vermehrungsgewebe vollziehen (müssen). Weiters handelt es sich bei der „Grippeimpfung" ja um eine Mehrfachimpfung, wobei die einzelnen Komponenten eine völlig unterschiedliche Veränderungskinetik aufweisen (die höchste Veränderungsrate zeigt sich bei Influenza A / H3N2). Mit der Umstellung der Herstellung der in den letzten Jahren verfügbaren 4-fach-Impfstoffe (mit 2 Influenza-B-Komponenten) von Hühnerei-Basis auf zellbasierte Influenzaimpfstoffe konnte offensichtlich ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung Verbesserung des Influenzaimpfstoffs realisiert werden.

IMPRESSUM: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel. 01 512 44 86-0 // Fotos: SPL, picturedesk.com // Auflage: 12.500 Stück // Entgeltliche Sonderpublikation // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // Druck: Druckerei Berger, Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // Für den Inhalt verantwortlich: Valneva Austria GmbH, Campus-Vienna-Biocenter 3, A-1030 Wien. 1901-AT-FLU-003 | 15-APR-19