

Bedeutung der Impfstämme für Verlauf und Komplikationsrisiko einer erstmaligen Impfung gegen Pocken¹

H. Stickl

Aus der Bayer. Landesimpfanstalt, München

Zusammenfassung

1. Die heutigen Verfahren der Pockenimpfung werden daraufhin analysiert, inwieweit sie Verbesserungen zugänglich sind. Hierbei ergibt sich, daß die heutige Impftechnik keineswegs eine unabänderliche Voraussetzung für einen guten Impfschutz bleiben muß.
2. Die für den epikutanen Impferfolg geforderte Lokalreaktion verbietet a priori die Verwendung von attenuierten Impfstoffen: denn für das Zustandekommen der vakzinalen Lokalreaktion bedarf es einer bestimmten Virulenz des Vakzinia-Virus. Diese geht aber gerade durch die Attenuierung verloren.
3. Die nachfolgenden Methoden, die Pocken-Primovakzination verträglicher zu gestalten, werden besprochen:
 - die Anwendung von Immunglobulinen,
 - die Vorimpfung mit Vakzinia-Antigen als heute überholte Reminiszenz,
 - die Impfung mit teilattenuierten Vakzinia-Virusstämmen, die noch zu einer Kutanreaktion führen (Rivers-Dekking-Stamm),
 - die Basisimmunisierung mit stark attenuierten Vakzinia-Virus-Stämmen (MVA/München), die zu keiner Kutanreaktion mehr führen (Injektion i.m., i.cut.).Größtes Interesse verdienen heute attenuierte Vakzinia-Stämme: Auf die Bedeutung des Vakzinia-Stammes für die Pockenimmunität und für die Verträglichkeit der Impfung wird hingewiesen.

Es ist schon lange bekannt, daß Immunogenität und Virulenz des für die Pockenimpfung verwendeten Vakzinia-Virus keine miteinander fest verknüpften Eigenschaften darstellen. Aus diesem Grunde wurden verschiedene Versuche unternommen, Impfstoffe zu gewinnen, die immunisieren, aber nicht zugleich auch zu einer ausgeprägten «Impfkrankheit» führen.

Davon ist aber grundsätzlich die Frage abzutrennen, ob Impfstoffe mit geringerer Reaktogenität bei der Primovakzination auch zu weniger zentralnervösen Komplikationen führen, solange bei konventioneller Art der Durchführung der Impfung als Erfolgsbeweis eine Pustel gefordert wird.

Die heute bei uns übliche epikutane Impfung gegen Pocken hat – unbeschadet ihres zweifellos segensreichen Erfolges – eine Reihe schwerwiegender Mängel: die wenig hygieni-

sche Impftechnik, die unsichere Angehrte, die unverändert unsichere Deutung der verschiedenen lokalen Reaktionsformen hinsichtlich des Pockenschutzes und die nach wie vor mangelhaften Kenntnisse über die Pathogenese der Impfkomplicationen. Folge ist letztlich die Zurückstellung zahlreicher Impflinge wegen schlechter oder fehlender «Impffähigkeit». Damit nimmt man eine Lücke im «kollektiven Impfschutz» von zunehmender Größe auf sich. Hinzu kommt, daß der Erfolg der Impfung sehr wesentlich von der Impftechnik abhängt. Sie ist jedoch so wenig objektivierbar, daß sie nur einem erfahrenen Impfarzt Erfolg verspricht.

Doch selbst bei richtiger Impftechnik und richtiger Beurteilung der Impfreaktion ist eine Aussage über ihre immunogene Wirksamkeit in vielen Fällen nicht möglich. Die bei Wiederimpfungen sehr häufige sog. «Knötchenreaktion» läßt nicht erkennen, ob die Impfung zum gewünschten Erfolg geführt hatte. In einem Teil der Fälle ist eine Stimulation des Immunsystems experimentell nachweisbar, bei anderen jedoch wieder nicht. Wenn aber mit dieser Form der Impfung trotz ihrer Unzulänglichkeiten ein *guter Pockenschutz erreicht wird, so ist daraus zu folgern, daß der optimal erzielbare individuelle Schutz gar nicht nötig ist, um eine kollektive Immunität zu erzielen*. Daraus folgt weiter, daß eine andere Form des Pockenschutzes denkbar ist, die, selbst wenn sie im Einzelfall weniger wirksam wäre, jedem Impfling den Schutz garantiert, den sie im Idealfall vermitteln kann.

Die moderne Virologie und Immunologie geben uns das Rüstzeug, die Pockenimpfung neu zu bearbeiten. Dabei müssen wir uns von dem Gedanken frei machen, die heutige Impftechnik sei eine unabdingbare Voraussetzung für das Zustandekommen einer guten Immunität.

Die epikutane Schutzimpfung mit lebenden Erregern hat manchen Nachteil. Zu nennen sind unan-

¹ Referat anlässlich des Berner Kolloquiums über Pockenimpfung, Bern, 24. Oktober 1972.

genehme Lokal- und Allgemeinreaktionen, die von der Impfpustel ausgehende Gefahr der Kontaktinfektion und entstellende Impfnarben. Ferner gilt, daß die kutane Antigenapplikation eine gute Methode ist, um die Allergie vom verzögerten Typ zu induzieren. Manche Impfkomplication, besonders die postvakzinale Enzephalitis, ist nach allgemeiner Auffassung die Folge einer *hyperergischen Reaktion vom Spättyp*, und es ist zu fragen, ob die Entstehung der Komplication nicht durch die kutane Form der Impfstoffapplikation gefördert wird. Auch der gültige Nachweis einer erfolgreichen Schutzimpfung durch den veränderten Ablauf der Wiederimpfung ist wesentlich durch die hyperergische Reaktionslage des sensibilisierten Organismus bedingt. Mit der Wiederimpfung weisen wir also eine Sensibilisierung nach, deren Bedeutung für die antivirale Immunität zumindest umstritten ist. Endlich ist zu fragen, ob die für den Impferfolg geforderte Lokalreaktion nicht a priori jede Verbesserung des Impfstoffs, insbesondere seine *Attenuierung*, verbietet. Die Forderung nach einer Impfreaktion und die Forderung nach Attenuierung des Virus schließen einander aus: denn für das Zustandekommen der lokalen Reaktion bedarf es einer bestimmten Virulenz des Virus, die durch «Attenuierung» gerade verlorengehen soll.

Die Frage, ob nur die epikutane Applikation des Impfstoffes zu einer befriedigenden Immunität führt, kann sicher heute nicht endgültig beantwortet werden. Jede andere Schutzimpfung erzeugt die Immunität durch enterale oder parenterale Verabreichung des Antigens. Freilich manifestiert sich die Pockenerkrankung klinisch im wesentlichen auf der Haut. Dies ist jedoch kein Grund dafür, mit der Immunisierung am End-Organ der Viruslokalisation anzusetzen; denn: die Pockeninfektion geschieht aerogen, keinesfalls jedoch epidermal; es wäre sinnvoller, eine Immunität am Ort der primären Viruslokalisation und an den regionalen Lymphknoten zu erzeugen und die Generalisation des Virus zu verhindern, als diese Vorgänge zu gestatten und nur der Ansiedlung in der Haut entgegenzuwirken.

Aus den besprochenen Gründen ergibt sich

die Forderung, bei der Weiterentwicklung der Pockenimmunisierung von der bisherigen Applikationsform des Impfstoffes abzuweichen und dazu die *Kriterien der Pockenimmunität neu zu bestimmen*. Nur unter diesen Voraussetzungen kann die Pockenimpfung sinnvoll verbessert werden.

Galten die früheren Bemühungen dem epidemiologischen und individuellen Schutzerfolg der Impfung, so tritt heute das Problem der *Verträglichkeit und der Verbesserung der Pockenschutzerstimpfung* immer mehr hervor. Warum sollte schließlich nicht auch gelingen, was bei einer Reihe anderer Impfungen (Polio-Oralimpfung mit attenuierten Impfviren, Masern-Lebendimpfung, Gelbfieberimpfung, Rötelnimpfung u.a.) erreicht wurde: optimaler Erfolg bei denkbar geringen Nebenwirkungen? Die Pockenimpfung hat sich zudem seit ihrer Einführung nur unwesentlich geändert. Die Überlegung, ob sie grundsätzlich verbesserungsfähig sei, ist daher berechtigt. Dabei ergibt sich die folgende Situation: da eine ständige Pockenbedrohung bei uns fehlt, sind wir in der *Wahl des Impfaltes* frei, und weil die gesetzliche Impfung in erster Linie eine kollektive Basisimmunität aufbauen soll, die eine gefahrlose und rasche Wiederimpfung im Seuchenfall ermöglicht, sind wir auch in der *Wahl des Impfstoffes* bei der Pockenschutzimpfung bzw. in der kontrollierenden Beeinflussung der Impfreaktion durch andere Maßnahmen frei.

Es lag am nächsten, den bisherigen Impfmodus zu überprüfen: Schon das Verlegen des Impfaltes jenseits des 12. und bis zur Vollendung des 36. Lebensmonats führte zu einer Senkung der Komplikationsrate. Eine weitere Senkung (nicht Eliminierung!) gelang durch die Wahl eines günstigeren Impfstammes, des Vakzinia-Stammes «Elstree» des Lister-Institutes. Beide Maßnahmen ergänzen sich, weil der weniger reaktogene Impfstamm Elstree nicht so häufig zu Infektkrämpfen im Verlaufe der fieberhaften Impfreaktion führt

und somit gestattet, die Impfung in ein Alter zu verlegen, in dem zwar eine größere Altersdisposition für Infektkrämpfe vorliegt, das Risiko tödlicher Komplikationen insgesamt aber niedriger ist (*Stickl, Berger*). Den weiteren Bemühungen, Impfwischenfälle zu verhüten, lagen bereits prinzipielle Erwägungen zugrunde. Die Beobachtung, daß ein Wiederimpfung fast nie an einer postvakzinalen Enzephalitis erkrankt, veranlaßte *Herrlich*, durch eine «Vorimpfung» mit einem durch Formalin inaktivierten Virus, dem Vakzinia-Antigen, eine vakzinale Teilimmunität (besser: Allergie) zu induzieren. Daß durch diese Maßnahmen das Vorkommen von postvakzinalen Enzephalitiden nicht vollkommen eliminiert werden könnte, hatte auch *Herrlich* nicht erwartet (s. desgl. *Rohde*).

Eine andere Untersuchung (*Stickl und Borlein*) ergab, daß bei allen postvakzinalen Enzephalitiden seit 1945 starke allgemeine und lokale Impfreaktionen bestanden hatten. Somit müßte es auch gelingen, das Vorkommen von Enzephalitiden durch Abschwächung der Impfreaktionen und des infektiös-allergischen Geschehens erniedrigen zu können. Die Verabreichung von Immunglobulinen, von Aminophenazon, von Thiosemikarbazon u. a., findet hier ihre Berechtigung.

Immunglobuline gegen das Vakzine-Virus schwächen die Impfreaktion ab, wenn sie vor der Impfung gegen Pocken oder simultan mit ihr verabreicht werden. Nach dem 3. Tag p. v. ist der Effekt nicht mehr sicher (*Huber, Hochstein-Mintzel und Stickl, 1970*). *Polak, Joppich* sowie auch andere Autoren führen die Verringerung des Enzephalitisrisikos auf die Eindämmung der Virämie zurück. Inwiefern dies zutrifft, ist letztlich noch nicht geklärt. Gesichert ist die Beobachtung, daß bei einer schon bestehenden vakzinalen Grundimmunität — sei sie inzwischen auch noch so niedrig — eine Wiederimpfung fast nie zu einer postvakzinalen Enzephalitis führt. Die Verabreichung der Immunglobuline bedeutet

letztlich nichts anderes als eine passive Induktion des humoralen Anteils einer vakzinalen Immunität. Bei der vakzinalen Allergie und Immunität steht aber die *spezifische Reaktionsbereitschaft der Zellen im Vordergrund*. Die spezifische vakzinale Reaktionsbereitschaft der Zellen und Gewebe läßt sich aber beim Menschen nicht passiv übertragen: Der Körper muß sich mit den Antigenen des Impfvirus selbst auseinandersetzen. Das Problem scheint also darin zu liegen, eine «Vorimpfung» zu finden, mit der eine vakzinale Gewebeamunität geschaffen werden kann, die der eigentlichen Impfmunität am ähnlichsten ist. Modifizierte oder «*attenuierte*» *Impfstoffe gegen Pocken*, die aus Vakzinia-Viren mit geringer Virulenz bestehen, wurden mit diesem Ziele erprobt. Die ersten Versuche unternahm *Rivers* im Jahre 1935. Doch wenige Jahre später stellte er seine Untersuchungen ein, da das gewünschte Ergebnis ausblieb. 1964 nahmen *van der Noorda und Kempe* (1968) sie getrennt wieder auf. In gleicher Richtung geht die Einführung weniger reaktogener Impfstoffe in der Sowjetunion und in England. Schon durch die Wahl eines weniger virulenten und «reaktogenen» Pockenimpfstoffes konnte die Zahl der Impfkomplicationen erniedrigt werden. Der Wechsel des Impfstoffes in Bayern und in Österreich deutet darauf hin.

Wir nehmen jedoch an, daß die *Forderung nach einer Impfpustel als infektiös-allergisches Erfolgszeichen der Impfung und zugleich nach Risikofreiheit unvereinbare Forderungen sind*.

Denn zahlreiche systemische Mitreaktionen zwischen Haut und Zentralnervensystem, wahrscheinlich auf Grund der gemeinsamen ektodermalen Abkunft, sind bekannt, und wir müssen ihr Bestehen auch bei Impfungen voraussetzen.

Die Konsequenz war demzufolge, entweder einen Vakzinia-Virusstamm soweit zu modifizieren, daß er zwar noch zu einer vakzina-

len Basisimmunität führt, nicht mehr aber bei epikutaner Applikation zu einer Impfpustel. Oder aber es müßte ein ganz anderer Impfweg gewählt werden, der die Haut umgeht (z. B. orale Impfung gegen Pocken). Vor einigen Jahren begann *Mayr* in München, *Vakzinia*-Viren über Zellkulturen zu passieren. Inzwischen wurden 523 Passagen angelegt. So entstand ein *Vakzinia*-Virus mit minimaler Virulenz (*Stickl* und *Hochstein-Mintzel*, 1971). Mit diesem «modifizierten» vermehrungsfähigen *Vakzinia*-Virus «MVA» gelingt es bei intrakutaner Applikation — besser als mit dem teildnaturierten *Vakzinia*-Antigen —, eine gewebliche vakzinale Basisimmunität zu errichten. Impfexanthen und Impfulkus kommen nicht mehr vor, und wahrscheinlich gilt dies auch für die Neuroallergie.

In Belastungsversuchen an *Cynomolgus*-Äffchen mit frisch isoliertem, hochvirulentem *Variola*-Virus ergab sich, daß sowohl der virulenzschwache, modifizierte MVA-Impfstoff wie auch die Oral-Impfung zu einem belastungsfähigen vakzinalen Immunschutz führen könnten (*Huber*, *Hochstein-Mintzel* und *Stickl*, 1971; *Hochstein-Mintzel*, *Huber* und *Stickl*, 1971, dgl. 1973 in Druck).

Die Erfahrungen mit Pocken haben uns aber wieder gezeigt, daß ein absolut sicherer Schutz vor der Erkrankung nur durch eine erfolgreiche, frische, nicht länger als 1 bis 3 Jahre zurückliegende Impfung garantiert werden kann. In der Praxis bedeutet dies, daß die meisten geimpften Menschen nach Pockenexposition sich einer Wiederimpfung unterziehen müssen. Diese ist bekanntlich harmlos und effektiv. Mit anderen Worten heißt dies aber, daß wir die Primovakzination nur in den seltensten Fällen direkt gegen den Pockenerreger richten: vielmehr bezweckt die Erstimpfung, daß wir im Notfall rasch und problemlos die niedrige vakzinale Schutzwelle auf den maximal zu erreichenden Stand bringen können. Die Primovakzination ist bei uns also eine «Impfung gegen die

Impfung», die Revakzination dagegen die eigentliche Impfung gegen Pocken.

Damit können wir uns weniger eingreifende, ganz (MVA) oder teilweise (EM 62 und CV-1/78) attenuierte Impfstämme für die Primovakzination leisten, auch wenn vorerst auf dieser aufbaubaren ersten Stufe der eigentliche Pockenschutz nicht so gut ist. Der danach risikoarm auszubauende Pockenschutz wäre dann Aufgabe einer zweiten Impfstufe oder wiederholter «Booster»-Impfungen. Es ist daher berechtigt, mehr als bisher die Aufmerksamkeit auf die Auswahl der Impfstämme zu lenken; denn hier öffnet sich ein Weg, Impfungen verträglicher und risikoärmer zu gestalten.

Literatur

- Berger K.* und *Puntigam F.*: Über die Erkrankungshäufigkeit verschiedener Altersklassen von Erstimpfungen an postvakzinaler Encephalitis. *Wien. Med. Wschr.* 102, 680 (1952).
- Herrlich A.*: Über Vaccine-Antigen. Versuch einer Prophylaxe neuraler Impfschäden. *Münch. Med. Wschr.* 101, 12 (1959).
- Hochstein-Mintzel V.*, *Huber H. Chr.* und *Stickl H.*: Virulenz und Immunogenität eines modifizierten *Vaccinia*-Virus (Stamm MVA). *Z. Immun. Forsch.* 144 140 bis 156 (1972).
- Hochstein-Mintzel V.*, *Huber H. Chr.* und *Stickl H.*: Die orale und nasale Immunisierung mit *Poxvirus Vaccinia*: Tierexperimentelle Untersuchungen. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B* 156, 30–96 (1972).
- Huber H. Chr.*, *Stickl H.* und *Hochstein-Mintzel V.*: Kann die Pockenimpfung verbessert werden? (Untersuchungen zur oralen Impfung). *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 118, 381–382 (1970).
- Joppich G.*: Probleme der Pockenschutzimpfung. *Ann. Paed. Fenn.* 12, 1–7 (1966).
- Kempe C. H.*: Smallpox vaccination of eczema patients with attenuated live Virus. *Yale J. Biol. Med.* 41, 1 (1968).
- Mayr A.* und *Munz E.*: Die Veränderung von *Vaccinia*-Virus durch Dauerpassagen in Hühnerembryo-Fibroblastenkulturen. *Zbl. Bakt. I. Orig.* 195, 24 (1965).
- Van der Norda J.*: Primary vaccination of adults with an attenuated strain of *Vaccinia* Virus. *Acad. Proef. schr.*, Leiden 1964.
- Polak M. F.*, *Beunders B. J. W.*, *van der Werff A. R.*,

Sanders F. W., van Klaveren J. M. and Braus L. M.: A comparative study of clinical reaction observed after application of several smallpox vaccines in primary vaccination of young adults. Bull. WHO 29, 311 (1963).

Rivers T. M. and Ward S. M.: Further observations on the cultivation of vaccinia virus for Jennerian Prophylaxis in man. J. exper. Med. 58, 635 (1933).

Rohde W.: Versuch einer Gegenüberstellung bisheriger Unterlagen zur Einschätzung der Encephalitisprophylaxe mittels Vaccinia Antigen in der DDR. Z. ärztl. Fortbildung 62, 177 (1968).

Rohde W. und Niemer U.: Internationales Symposium über Fragen des Pockenschutzes (Berlin, DDR, 1967) Leipzig-Berlin 1968.

Stickl H., Janetschek R. und Hochstein-Mintzel V.: Impfschutz gegen Pocken: bewährte und neue Wege. Z. Allgemeinmed. 48, 1244-1248 (1972).

Stickl H.: Impfschäden. Verh. Dtsch. Ges. Path. 56, 98-106 (1972).

Stickl H. und Hochstein-Mintzel V.: Die intracutane Pockenimpfung mit einem schwach virulenten Vaccinia-Virus (MVA-Virus). Münch. Med. Wschr. 113, 1149 bis 1153 (1971).

Stickl H.: Pockenschutzimpfungen und Verhütung von Impfkomplicationen. Ärzt. Praxis 23, 1643-1647 (1971).

Stickl H. und Borlein W.: Führt eine «asthenische Impfreaktion» zur Impfencephalitis? Münch. Med. Wschr. 110, 313-316 (1968).

Résumé

1. Les méthodes actuelles de vaccination contre la variole sont analysées dans l'optique d'améliorations possibles. Il en ressort que la technique actuelle n'est pas une condition immuable d'une bonne protection.

2. La réaction locale, exigée pour que la vaccination épicutanée soit considérée comme effective, exclut a priori l'emploi de vaccins atténués; en effet, une certaine virulence du virus vaccinal, que l'atténuation fait disparaître, est nécessaire à l'apparition de cette réaction locale.

3. Les méthodes suivantes de réduction des effets défavorables de la primo-vaccination antivariologique sont discutées:

- l'emploi d'immuno-globulines,
- la vaccination préalable par l'antigène vaccinal (réminiscence d'une notion aujourd'hui dépassée),

- la vaccination par des souches de virus vaccinal partiellement atténuées, provoquant encore une réaction cutanée (souches Rivers-Dekking),

- l'immunsation de base par des souches fortement atténuées de virus de vaccin (MVA/Munich) ne donnant plus lieu à des réactions cutanées (injection intramusculaire, intradermique).

Ce sont les souches de vaccin atténuées qui suscitent aujourd'hui le plus grand intérêt. L'importance de la souche de vaccin aussi bien pour l'immunité contre la variole que pour la tolérance de la vaccination est soulignée.

Summary

1. Present methods of smallpox vaccination are analyzed with respect to possible improvements. It turns out that today's technique is not an unchangeable precondition for a good protection.

2. The local reaction which is being postulated for a successful epicutaneous vaccination forbids a priori the use of attenuated vaccines, since a certain virulence of vaccinia virus, which is lost through attenuation, is needed for formation of local vaccination reaction.

3. The following methods of decreasing the unfavorable reactions to smallpox primovaccination are discussed:

- application of immune globulins,
- preparatory vaccination by vaccinia antigen, as a reminiscence of past times,
- vaccination by partially attenuated vaccinia virus strains, still leading to cutaneous reaction (Rivers-Dekking-strain),
- basic immunization by strongly attenuated vaccinia virus strains (MVA/Munich), not any more leading to cutaneous reaction (intramuscular or intracutaneous injection).

Today, attenuated vaccinia strains deserve greatest interest: reference is made to the significance of these vaccinia strains for smallpox immunity and for tolerance of vaccination.

Adresse des Auteurs:

Prof. Dr. H. Stickl, Bayer. Landesimpfanstalt, Postfach 950 140, D-8 München 90