

## **INFEKT-INFO**

**Herausgeber:** Infektionsepidemiologie des Hygiene Institutes • Beltgens Garten 2 • 20537 Hamburg  
Leiter: Dr. G. Fell (v.i.S.d.P.), e-Mail: gerhard.fell@bug.hamburg.de

**Nachdruck :** mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu gewerblichen Zwecken

**Kurzbericht über die im Rahmen der  
Infektionskrankheiten-Surveillance  
nach IfSG in Hamburg registrierten  
Erkrankungen**

**Ausgabe 12 / 2002**  
14. Juni 2002

### **Entwicklung von Impfstoffen gegen Borreliose – bisher noch keine Erfolgsstory**

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene Erkrankung des Menschen in Europa und den USA. Genaue Daten zur Inzidenz liegen nicht vor, Schätzungen gehen in Deutschland von ca. 50.000 bis 60.000 jährlichen Infektionen aus. Sie ist nicht leicht zu kontrollieren, da der Erreger nicht nur in der menschlichen Population zirkuliert, sondern sich in ökologischen Nischen wie dem Vektor oder auch im Wirbeltierreservoir aufhält und sich so seiner Bekämpfung bis zu einem gewissen Grad entziehen kann.

Da auch die Diagnostik und die Behandlung weiterhin Probleme aufwerfen, liegt seit Jahren ein Forschungsschwerpunkt auf der Entwicklung einer Impfung als wirksames Instrument der Krankheitsprävention und der Eindämmung der Verbreitung der Mikroorganismen.

Dies bereitet jedoch einige Schwierigkeiten, da die Erreger eine große antigenetische Heterogenität besitzen. Zur Zeit sind mehrere Impfstoffe in der

'Pipeline' von großen Pharmakonzernen, die u. a. mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie und anderen biomolekularen Methoden versuchen, gezielt antikörperinduzierende Antigene von spezifischen Strukturproteine zu produzieren. Ihre erfolgreiche Entwicklung hätte in Deutschland vor allem für Risikogruppen wie z.B. Menschen in Hochendemiegebieten der Lyme-Borreliose eine Bedeutung.

Erreger der Lyme-Borreliose sind Schraubenbakterien der Gattung *Borrelia burgdorferi*. Es existieren verschiedene Spezies des Genus *Borrelia*, die zum sogenannten *Borrelia burgdorferi sensu lato* - Komplex (*Bbsl*) gehören. Folgende drei der insgesamt 10 bisher beschriebenen Spezies des *Bbsl*-Komplexes sind humanpathogen: *Borrelia (B.) burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia (B.) garinii* und *Borrelia (B.) afzelii*. Alle drei Spezies kommen in Europa vor und unterscheiden sich antigenetisch und hinsichtlich ihrer Pathogenität und ihrem vornehmlichen Manifestationsorgan, während humanpathogene Stämme in den USA nach derzeitigem Kenntnisstand ausschließlich der Spezies *B.burgdorferi sensu stricto* angehören.

Der Überträger, die Schildzecke *Ixodes ricinus*, infiziert sich am Borrelien-Reservoir in kleinen Nagern. In Deutschland sind etwa 10-30 Prozent der Zecken infiziert. Sie finden sich überall in Deutschland, spezielle Risikogebiete gibt es deshalb nicht. Nach bisherigen Erkenntnissen ist bei uns nach einem Zeckenstich bei 3-6 % der Betroffenen mit einer Infektion (Serokonversion) und bei 0,3-1,4 % mit einer manifesten Erkrankung zu rechnen. Der Stich einer borrelienhaltigen Zecke führt bei 20-30 % der Betroffenen zur Serokonversion.

Aktive und passive Immunisierungen stehen bisher für Europa nicht zur Verfügung. In den USA gibt es seit 1998 einen rekombinanten Impfstoff auf der Basis eines äußeren Membranproteins von *Bbsl*. Das von deutschen Wissenschaftlern identifizierte sowie molekular und funktionell charakterisierte Anti-

genepitop, das 'Outer Surface Protein A' (OspA), wird auf der Oberfläche des Erregers exprimiert und ist eine Zielstruktur für protektive Antikörper.

Die Schwierigkeit bei der Impfstoffentwicklung besteht einerseits in der starken Heterogenität der Oberflächenproteine. Bei den Europäischen pathogenen Borrelien-Spezies können allein 7 OspA-Serotypen unterschieden werden. Ein wirksamer OspA-Impfstoff für Europa müsste also aus mindestens drei Varianten des OspA-Moleküls bestehen.

Andererseits wird die Vakzine-Entwicklung erschwert durch die enorme Fähigkeit eines Mimikry, zu dem Bakterien der Gattung *Borrelia* fähig sind. Abhängig von dem sie umgebenden Mikromilieu verändern die Bakterien die Expression ihrer Oberflächenproteine, die das wesentliche Ziel der durch eine Impfung zu erzielenden Immunantwort darstellen. Beim Eintritt der Borrelien in den menschlichen Körper wird beispielsweise das OspA plötzlich kaum mehr exprimiert, sondern ein anderes Protein, das OspC. Diese Erkenntnis ergab sich erst allmählich bei der Erforschung möglicher Vakzinekandidaten *in vitro* und *in vivo* am Tiermodell.

Erstaunlicherweise zeigt der in den USA zugelassene Impfstoff auf OspA-Basis aber trotzdem eine gute Wirkung gegen den Erreger. Bei der Blutmahlzeit werden nämlich die vom Menschen durch die Impfung entwickelten Antikörper gegen OspA von der Zecke aufgenommen und gelangen so an die im Darm der Zecke lebenden Borrelien, die dann vor Ort inaktiviert werden. Der Kriegsschauplatz ist sozusagen vom Innern des menschlichen Körpers nach draußen verlagert worden. Dieser Wirkungsmechanismus eines Impfstoffes stellt ein biomedizinisches Novum dar.

Einen erheblichen Einbruch erhielt die Impfstoffentwicklung nun durch das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen bei geimpften Personen in den USA. Dabei handelte es sich sowohl um Arthritiden als auch um neurologische Symptomatiken. Insgesamt 905 Meldungen gingen bei der Amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) seit 1998 ein. Sie waren den

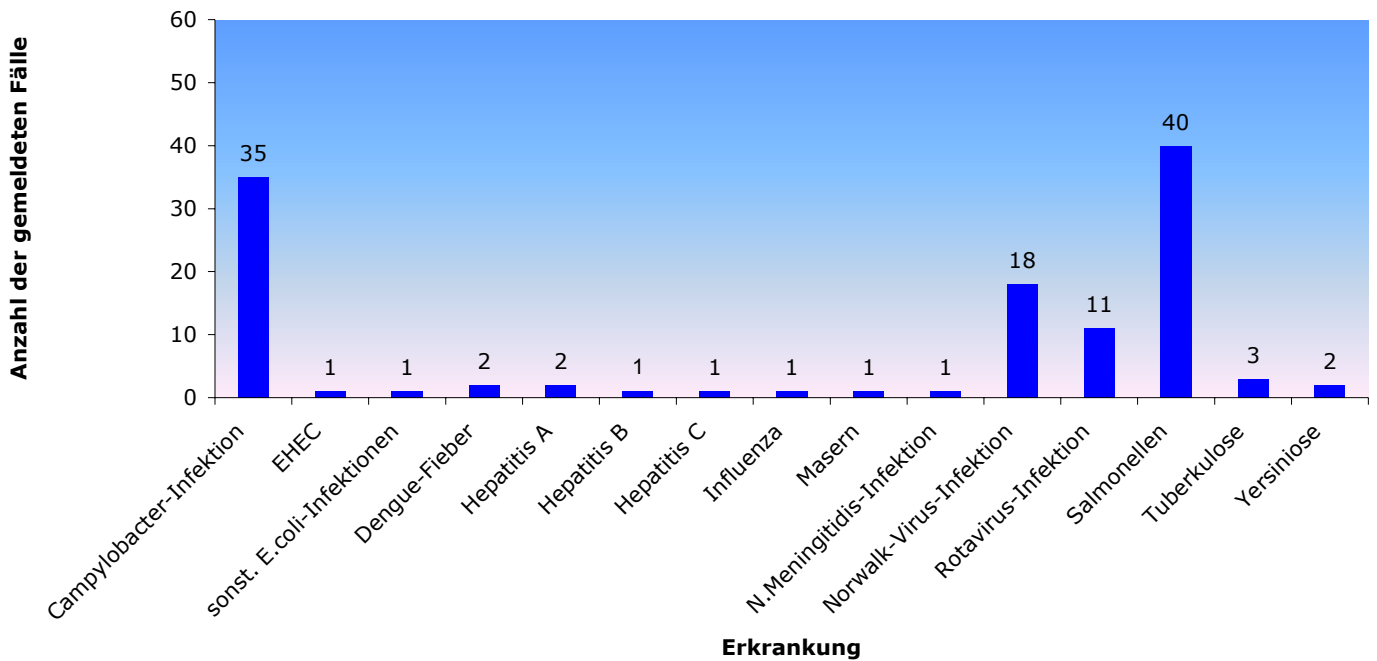
Nebenwirkungen ähnlich, die auch bei den Klinischen Tests der neuen Vakzine beobachtet worden waren. Bei genetisch entsprechend disponierten Personen verwechselt das Immunsystem das OspA-Antigen mit einem sehr ähnlichen Antigen auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen, was zu einer fehlgeleiteten Immunreaktion mit der Folge einer Autoimmunarthritits führen kann. Der Impfstoff wurde durch den Hersteller im Februar 2002 unter dem Eindruck der aufgetretenen Nebenwirkungen, aber auch weil die Nachfrage in den USA erheblich hinter den Erwartungen zurückblieb, vom Markt genommen

Auch für die Entwicklung eines Impfstoffes in Europa dürfte dies ein Rückschlag sein. Wegen der bereits erwähnten Heterogenität der humanpathogenen Borrelienspezies in Europa muss ein Impfstoff hier aus mindestens drei Varianten des OspA-Moleküls bestehen. Klinische Studien zur Erprobung einer trivalenten Borrelienimpfstoff-Präparation auf 'OspA'-Basis laufen bereits. Weitere Impfstoff-Kandidaten für Europa arbeiten mit der DNA für die antigenetischen Strukturen 'OspC' und 'Decorin Binding Protein' (DbpA), sowie der Fusion von OspC und OspA. Es bleibt abzuwarten, ob die Entwicklung fortgesetzt wird und zu den erhofften Erfolgen führt.

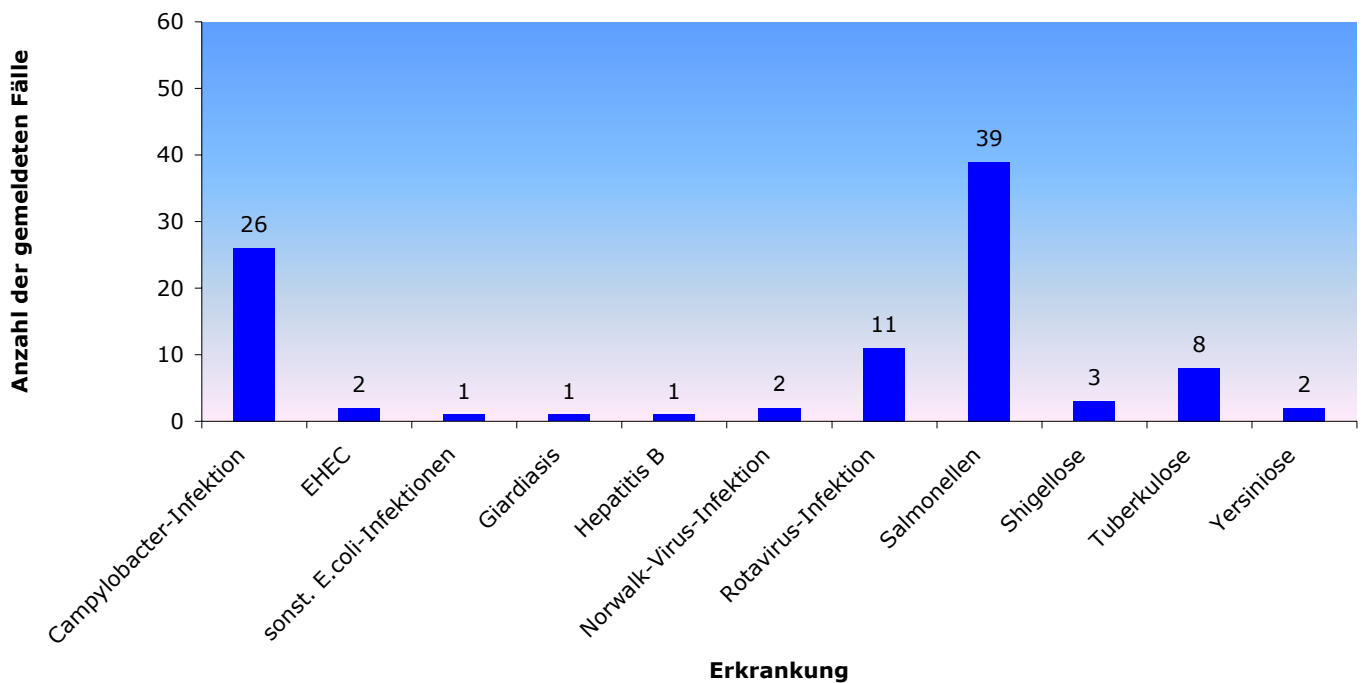
### **Übersicht über die erfassten Erkrankungsfälle in Hamburg 2002**

Auffallend ist eine Influenza-Meldung in der 22. Woche, also deutlich außerhalb der üblichen Influenza-Saison. Dabei handelt es sich aber um einen Säugling, der bereits im April erkrankt war. Die Diagnostik hatte sich relativ lange hingezogen, was dazu führte, dass auch die Meldung des Erregernachweises erst mit einigem Abstand zum Zeitpunkt der Erkrankung beim Gesundheitsamt eintraf.

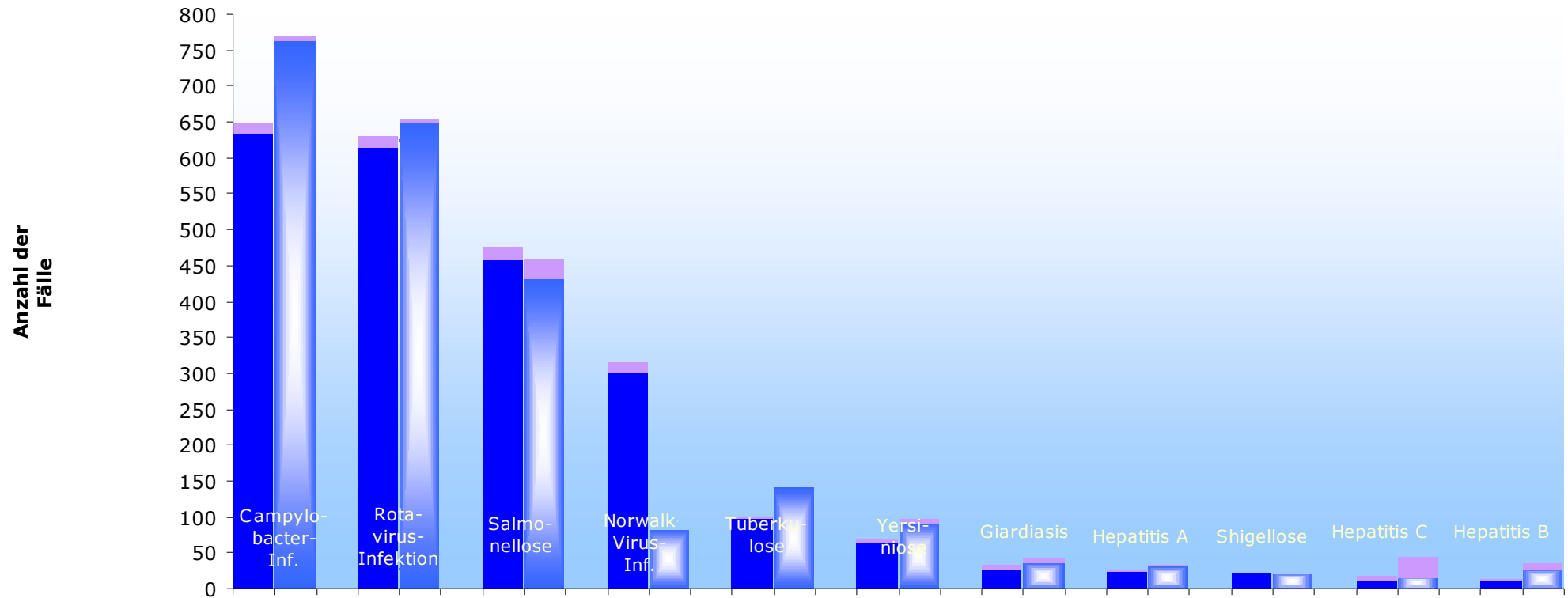
**Abb. 1: Registrierte Erkrankungen Hamburg 2002, 22. KW (n=120) - vorläufige Angaben**



**Abb. 2: Registrierte Erkrankungen Hamburg 2002, 23. KW (n=96) - vorläufige Angaben**



**Abb. 3: Die häufigsten registrierten Erkrankungen und Erregernachweise in Hamburg KW 1-22 kumulativ (n= 2347) mit Vergleichszahlen aus dem Vorjahr - vorläufige Angaben**



reine Erregernachweise	14	7	15	4	18	26	14		2		3	8	5	5	1	3			7	29	2	8
Krankheitsfälle	634	763	615	650	459	433	301	81	97	141	65	90	27	36	25	30	22	19	10	15	11	27

**Erkrankungen**

= aktuelle Fälle   
  = Fälle im Vergleichszeitraum 2001   
  = reine Erregernachweise

Tab. 1: Sonstige registrierte Erkrankungsfälle Hamburg, 2002  
für die Kalenderwochen 1-22 kumulativ (n=69)  
im Vergleich zum selben Zeitraum 2001 – vorläufige Angaben -

Meldepflichtige Infektionskrankheiten		
	Anzahl der Fälle 2002	Anzahl der Fälle 2001
EHEC	12	9
Sonstige E.coli-Infektionen	12	9
Dengue-Fieber	11	3
N. Meningitidis-Infektion	11	16
Masern	9	1
Influenza	8	11
Cryptosporidiose	2	
Listeriose	2	3
Brucellose	1	
Typhus	1	1
CJK		2
Legionellose		2
Botulismus		1
Hepatitis E		1
Q-Fieber		1
Trichinose		1