

Impfseminar für Apotheker GRUNDLAGEN I

Prof. DDr. Martin Haditsch
TravelMedCenter Leonding /A und
Labor Hannover MVZ GmbH /D

Mit Dank an Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch / Wien und
Prof. Dr. Tomas Jelinek / Berlin für einen Teil der Unterlagen



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Offenlegung / COI

Präsentationen für:

- Baxter, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur MSD, Sigma Tau

Teilnahme bei „Advisory Boards“ / in Expertengruppen für:

- Baxter, GSK, Pfizer, Sanofi Pasteur MSD, Bavarian Nordic, Boehringer Ingelheim, Valneva

Finanzielle Unterstützung bei Konferenzteilnahme durch:

- Baxter, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur MSD

Vorstandsmitglied von / Teil des Organisationskommittees von Fortbildungsveranstaltungen der Österr. Gesellschaft für Reise- und Touristikmedizin (ASTTM) und der Österr. Gesellschaft für Tropenmedizin, Parasitologie und Migrationsmedizin (ÖGTPM) – Kontakt mit:

- Baxter, Bayer, Gebro, GSK, MSD, Nobite, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi Pasteur MSD, Sigma Tau, Valneva

Die Inhalte der Vortragsfolien sind teilweise durch externe copyrights geschützt. Jede Verwendung, ausser zum rein persönlichen Gebrauch könnte strafbar sein.

Die Autoren der Folien betonen ausdrücklich, dass sie sich bei missbräuchlicher Verwendung am Verursacher schadlos halten werden.



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

EINLEITUNG



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Drei Faktoren

...sind dafür verantwortlich, dass sich (bei uns) die durchschnittliche Lebenserwartung in den letzten 200 Jahren fast verdoppelt hat:

1. ausreichende Ernährung
2. sauberes Trinkwasser

3. Schutzimpfungen

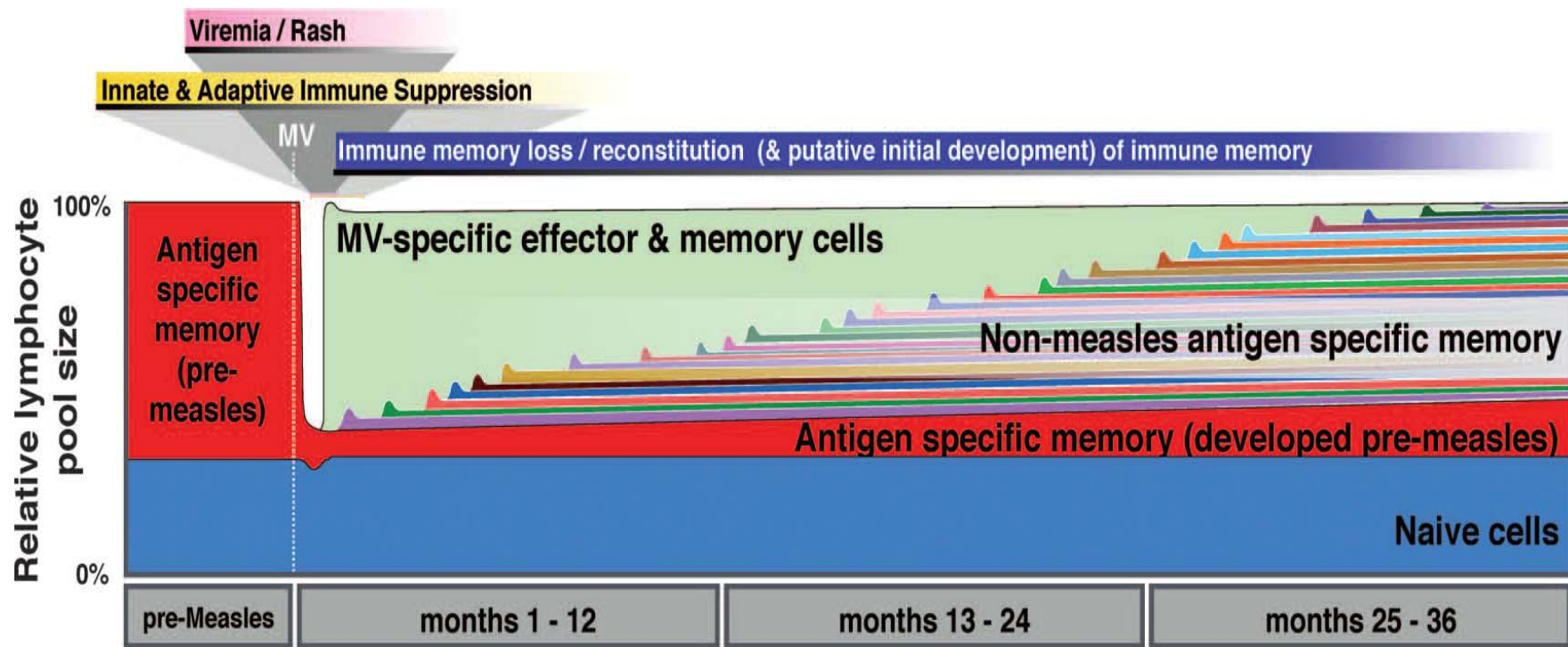
Während ausreichende Ernährung und sauberes Trinkwasser als selbstverständlich gelten und auch eingefordert werden, wird die Sinnhaftigkeit von Schutzimpfungen immer wieder in Frage gestellt.

Bei hochinfektiösen Krankheiten können auch schon geringere Impflücken zu Ausbrüchen führen, ein gutes Beispiel dafür sind die Masern (Verhinderung von Epidemien bei Impfrate $\geq 95\%$).

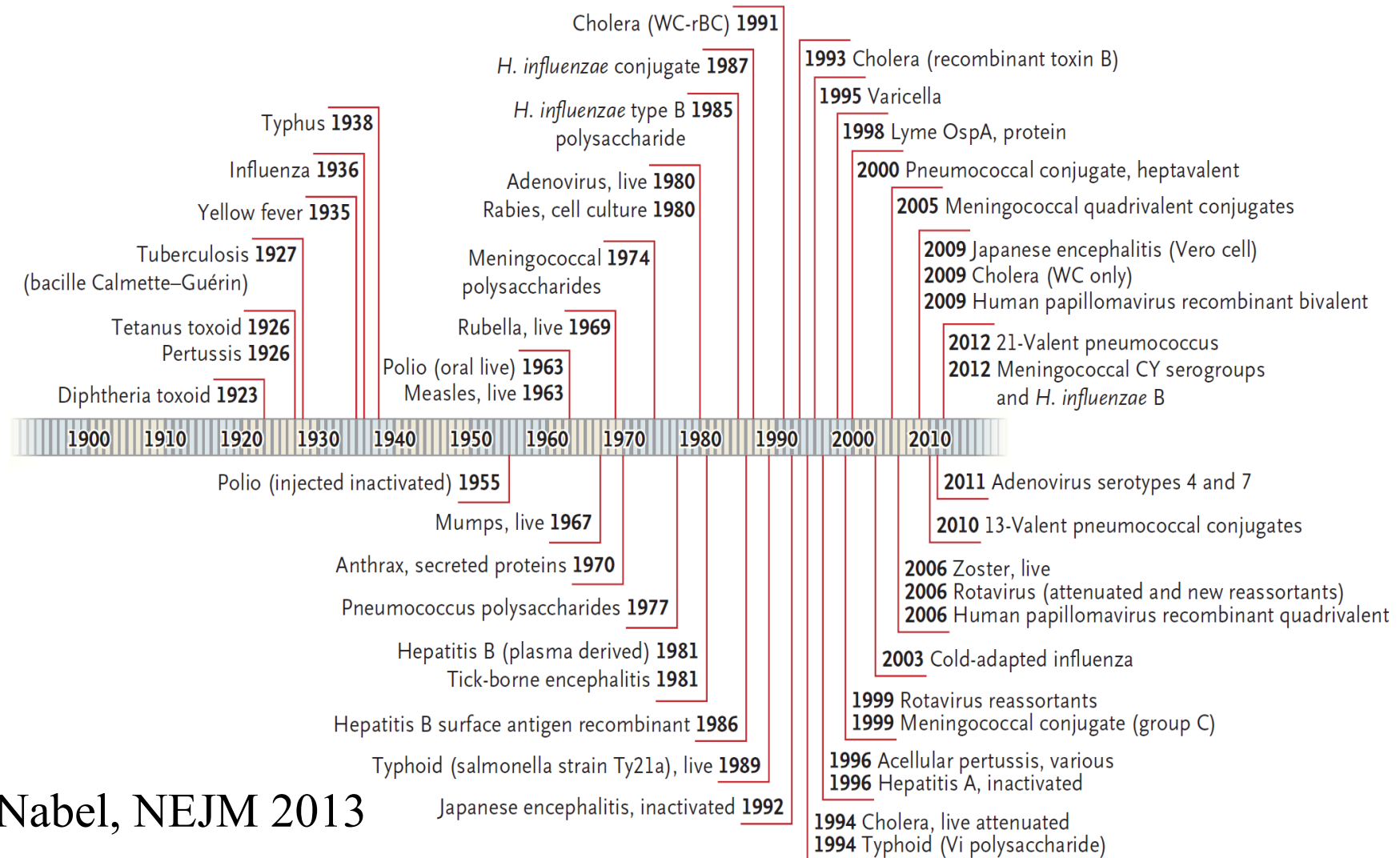
Masern: keine harmlose Krankheit!

- Zielzellen: dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten – Leukopenie in der Frühphase
- CD8+ zytotoxische T-Zellen: Schlüsselrolle bei spezifischer zellulärer Immunantwort für Ausheilen der Infektion - starke Proliferation (Lkn-Schwellung)
- Masernvirus befällt ganz bestimmte Gedächtniszellen (CD150-Rezeptor), fast ausschliesslich diese memory-Zellen gehen verloren – **VERLUST DER ABWEHR GEGEN BEREITS FRÜHER DURCHGEMACHTE INFEKTIONEN**
- „Immunanmnésie“: erhöht Infektanfälligkeit weil memory fehlt
- Geamtzahl der T-Zellen bleibt unverändert
- Masern-Impfvirus verhält sich immunologisch gleich, jedoch in vivo kaum messbar, d.h. klinisch kaum relevant

Masern schwächen das Immunsystem über mehrere Jahre!



B



Nabel, NEJM 2013



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

GESETZLICHE GRUNDLAGEN REGULATORISCHE FRAGEN



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Grundsätzliches/Formalrechtliches: Leistung des Impfarztes

- Information und Aufklärung über die zu verhütende Krankheit und die Impfung (siehe Aufklärungspflicht)
- Anamnese inklusive Impfstatus, sowie allfälliger Allergiestatus
- Feststellung der Impftauglichkeit
- Dokumentation der Impfung inklusive Chargennummer im Impfausweis (Klebeetikett) bzw. in den ärztlichen Aufzeichnungen (§ 51 Ärztegesetz) (Ziel: zweifelsfreie Identifikation des Impfstoffes und des Arztes!)
- Meldepflicht für pathologische Impfreaktionen und Impfzwischenfälle:

[http://www.basg.gv.at/news-center/patientinnen/meldung-von-nebenwirkungen/?sword_list\[\]=nebenwirkungen&no_cache=1](http://www.basg.gv.at/news-center/patientinnen/meldung-von-nebenwirkungen/?sword_list[]=nebenwirkungen&no_cache=1)



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Beachte!

- Manche Impfungen können (je nach Land) nur durch bestimmte dazu ermächtigte Impfstellen bestätigt werden.
- Dies hat nichts damit zu tun, ob der jeweilige Impfstoff zugelassen ist oder nicht.
- Die Zulassung regelt nur, wer im Anlassfall bei korrekter Verabreichung bei einem Zwischenfall die Haftung übernimmt.

Beachte!

Bestes Beispiel: Gelbfieber-Impfung

- Ist von der EMA zugelassen, kann somit von jedem Arzt bestellt/bezogen werden.
- Ist hinsichtlich Verabreichungstechnik eine Standardimpfung – d.h. jeder Arzt sollte die Fertigkeit besitzen, diese Impfung zu verabreichen.
- **DARF NUR VON AUTORISIERTEN STELLEN ENTSPRECHEND DEN IHR BESTÄTIGT WERDEN.**
- **AUS HAFTUNGSRECHTLICHEN GRÜNDEN SIND DIESE STELLEN ANGEHALTEN, NUR SELBST DURCHGEFÜHRTE IMPFUNGEN ZU BESTÄTIGEN.**



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Beachte weiters:

- In Österreich wird der Impfplan durch das Gesundheitsministerium herausgegeben und hat Empfehlungscharakter.
- Innerhalb der EU, ja selbst innerhalb der deutschsprachigen Länder gibt es hier durchaus relevante Unterschiede:
 - + hinsichtlich der Inhalte
 - + hinsichtlich der rechtlichen Verbindlichkeit



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

BEISPIEL: Impfempfehlungen in Deutschland

Ständige Impfkommission (STIKO)
des Bundesgesundheitsministeriums

- Bis April 2007 nur Vorschlagscharakter, seitdem müssen Empfehlungen befolgt werden, sofern kein besonders begründeter Widerspruch des gemeinsamen Bundesausschusses erfolgt.
- Besonderheit in Sachsen: SIKO
(weiterhin nur Vorschlagscharakter)

Sachliche Bewertung: Der Evidenzgrad ist allerdings niedrig und entspricht dem einer Expertenmeinung.



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

IMPFAUFKLÄRUNG



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

IMPFAUFKLÄRUNG

- Die Aufklärung muß wie bei jeder invasiven medizinischen Handlung erfolgen
- Muß detailliert sein und es muß sichergestellt werden, daß der Patient dies auch verstanden hat
- Die Aufklärung muß so dokumentiert werden, daß im Streitfall der *Arzt* beweisen kann, ausreichend informiert zu haben
- Insbesondere bei Kinderimpfungen und Schulimpfungen keine eindeutige Rechtssprechung bis dato
- Faustregel: Je weniger dringend die Impfintervention, desto umfassender die Aufklärung
- Aufklärungsbögen:
http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/Einverstaendniserklaerungen_mit_Hinweisen_zu_einzelnen_Impfstoffen



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Punkte der Impfaufklärung

Eine korrekte Aufklärung muss u.a. folgende Punkte beinhalten:

- + impfpräventable Krankheit (Übertragungsweg, Häufigkeit, Behandlungsmöglichkeiten, Komplikationsrisiko)
- + Impfstoff (Schema, Wirksamkeit, Nebenwirkungen: Art und Wahrscheinlichkeit, Kontraindikationen, Alternativen)
- + Impfschema (Zahl, Frequenz, Abstände, „interchangeability“ im Falle vergleichbarer Produkte)
- + zu erwartende Schutzdauer, weiteres Vorgehen
- + Kosten

Beispiel:

Im Rahmen einer Hepatitis B Impfung kann es in sehr seltenen Fällen ($< 1:10.000$) zu Neuropathien wie z.B. einer Opticusneuritis kommen. Wann müssen Sie nicht über diese sehr seltene Nebenwirkung aufklären?

1. Im Rahmen des Schulkinderimpfprogramms
2. Im Rahmen einer reisemedizinischen Versorgung
3. im Rahmen einer Betriebsimpfung
4. im Rahmen einer post-expositionellen Prophylaxe

Beispiel:

Im Rahmen einer Hepatitis B Impfung kann es in sehr seltenen Fällen ($< 1:10.000$) zu Neuropathien wie z.B. einer Opticusneuritis kommen. Wann müssen Sie nicht über diese sehr seltene Nebenwirkung aufklären?

1. Im Rahmen des Schulkinderimpfprogramms
2. Im Rahmen einer reisemedizinischen Versorgung
3. im Rahmen einer Betriebsimpfung
4. **im Rahmen einer post-expositionellen Prophylaxe**

Umfang der gebotenen Aufklärung

Sachlich und zeitlich notwendige Eingriffe (drohende Lebensgefahr bzw. erhebliche Gesundheitsgefahr)	Behandlung sachlich geboten, jedoch nicht dringlich	Behandlung weder sachlich notwendig, noch zeitlich dringend
Aufklärung auf das Wesentlichste zu beschränken (z.B.: OGH 23.1.1986, 6 Ob 683/84). Im Einzelfall sogar gänzlicher Entfall denkbar.	Umfassende Aufklärung auch dann nötig, wenn nachteilige Folgen wenig wahrscheinlich sind; d.h. es ist auch auf äußerst seltene Zwischenfälle hinzuweisen (z.B.: OGH 20.5.1998, 2 Ob 124/98v).	Besonders strenge Anforderungen an Aufklärung („Totalaufklärung“). Alle Für und Wider des Eingriffs umfassend darzustellen; selbst bloße Unannehmlichkeiten (Schmerzen). (z.B.: OGH 8.3.2001, 8 Ob 33/01p)

ARTEN VON IMPFSTOFFEN ADJUVANTIEN, HILFSSTOFFE



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



**SONIC
HEALTHCARE**

Unterschiedliche Prinzipien der aktiven Immunisierung (Impfung)

- **Lebendimpfstoffe**
 - **attenuiert, reassortiert, rekombinant**

- **Totimpfstoffe**
 - **inaktivierte Erreger (Ganzkeim-Impfstoffe)**
 - **Antigen-Präparationen (subunit vaccines)**
 - **Erregerantigene, rekombinant, synthetisch**

- **Polynukleotid-Impfstoffe (DNS, RNS)**

LEBENDVAKZINEN

- ATTENUIERTER ERREGER:
- **Immunogenität erhalten**
- **Pathogenität vermindert**
- ACHTUNG:
Attenuierung erfolgt an die Gegebenheiten eines funktionsfähigen Abwehrsystems!

(wird erreicht durch Fremdwirtpassagen, Gewebekultur, Gentechnologie wie Entfernen von Virulenzmarkern, Reassortantentechnologie, Vektoren u.a.)



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



Labor Schottdorf MVZ GmbH

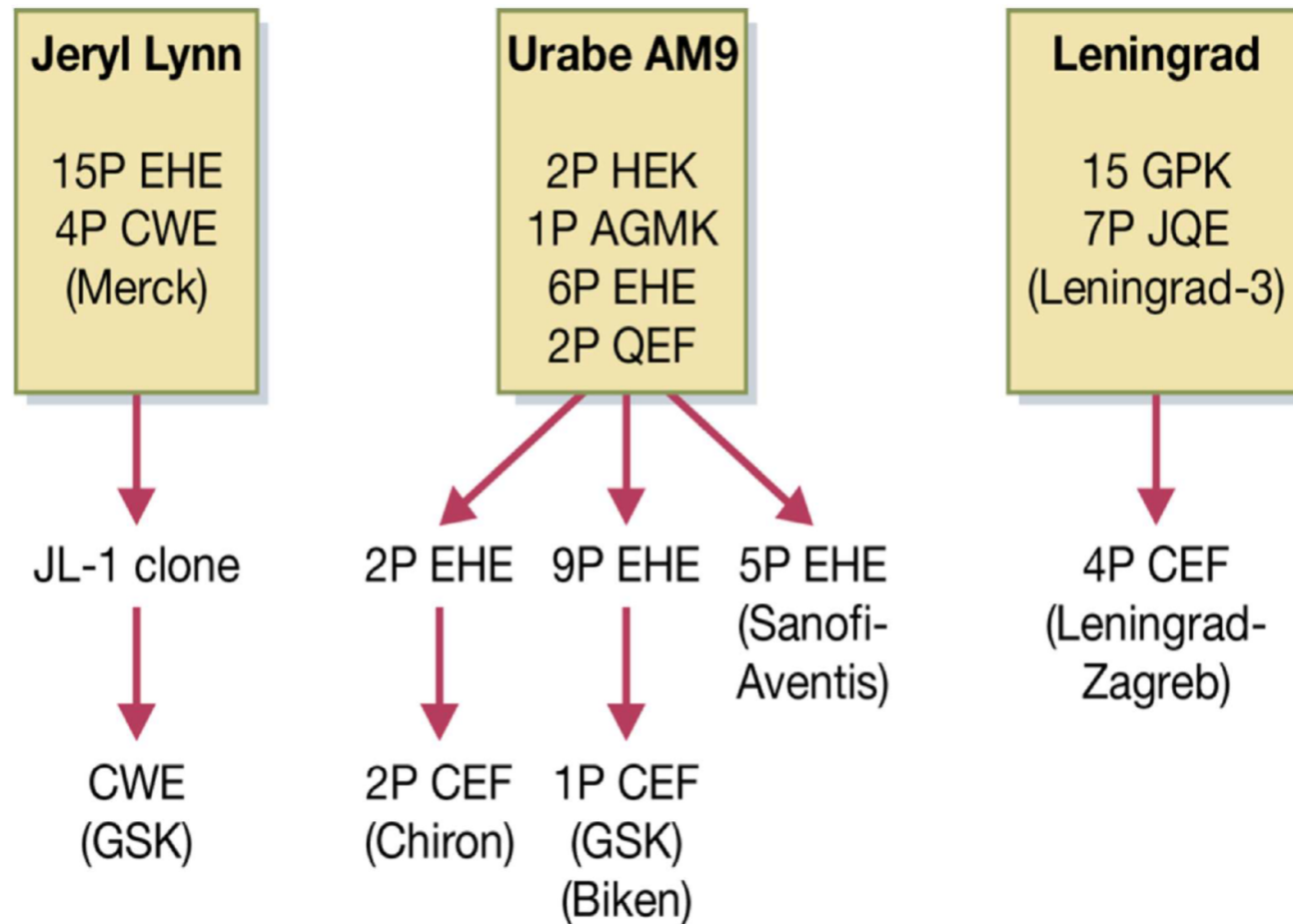


SONIC
HEALTHCARE

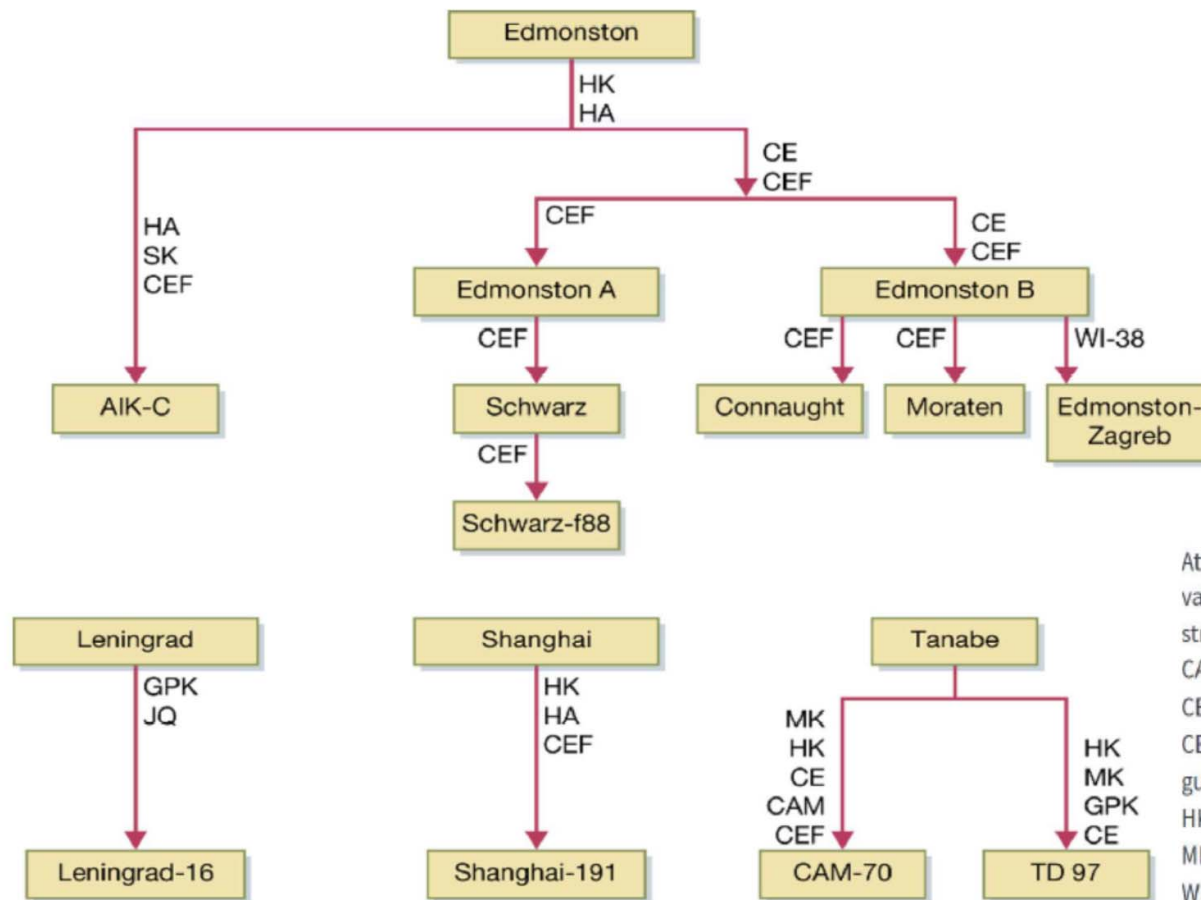
Lebendimpfstoffe (Beispiele für Technologien)

Antigen	Herkunft/Präparation
Masern (1960)	Stamm Edmonston/Enders(Clade A); gewebekulturattenuiert (HKC/PCEC)
Mumps (1945)	Stamm Jeryl-Lynn gewebekulturattenuiert (HKC/PCEC)
Röteln (1969)	Wistar RA 27/3 gewebekulturattenuiert (WI-38 diploide Lungenfibroblasten)
Gelbfieber (1937)	Stamm 17D (Maushirn-PCEC)
Rotavirus (2005)	a) Human reassortiert b) bovin-human reassortiert
Dengueimpfstoff (2010)	YF 17 D Chimären-Vakzine (Vektorimpfstoff, rekombinant)
Ebolaimpfstoff (2016)	VSV-Vektorimpfstoff, rekombinant

Mumpsimpfstoff: Attenuierung



Masernvirusattenuierung



Attenuation history of selected measles vaccine strains. Cell cultures in which strains were passed during attenuation: CAM, chick chorioallantoic membrane; CE, chick embryo intra-amniotic cavity; CEF, chick embryo fibroblast; GPK, guinea pig kidney; HA, human amnion; HK, human kidney; JQ, Japanese quail; MK, monkey kidney; SK, sheep kidney; WI-38, human diploid cell line.

Entstehung 17-D-Impfstamm

Passagenhistorie u. Effekt auf Rhesus Makaken von 17D Gelbfieber-Virusvarianten

Asibi Stamm YFV →	Maus hirn →	Maus- embryo- zellen →	Hühnerembryo- zellen →	Hühnerembryo- zellen ohne Nervenzellen
Intrazerebral infizierte Makaken	Verlust des Viszero- tropismus	Verlust des Neuro- tropismus	Verlust des Neuro- tropismus	

Max Theiler
(1899 - 1972)



1951
Nobel Preis für Medizin

© RKI 03 / 2016



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



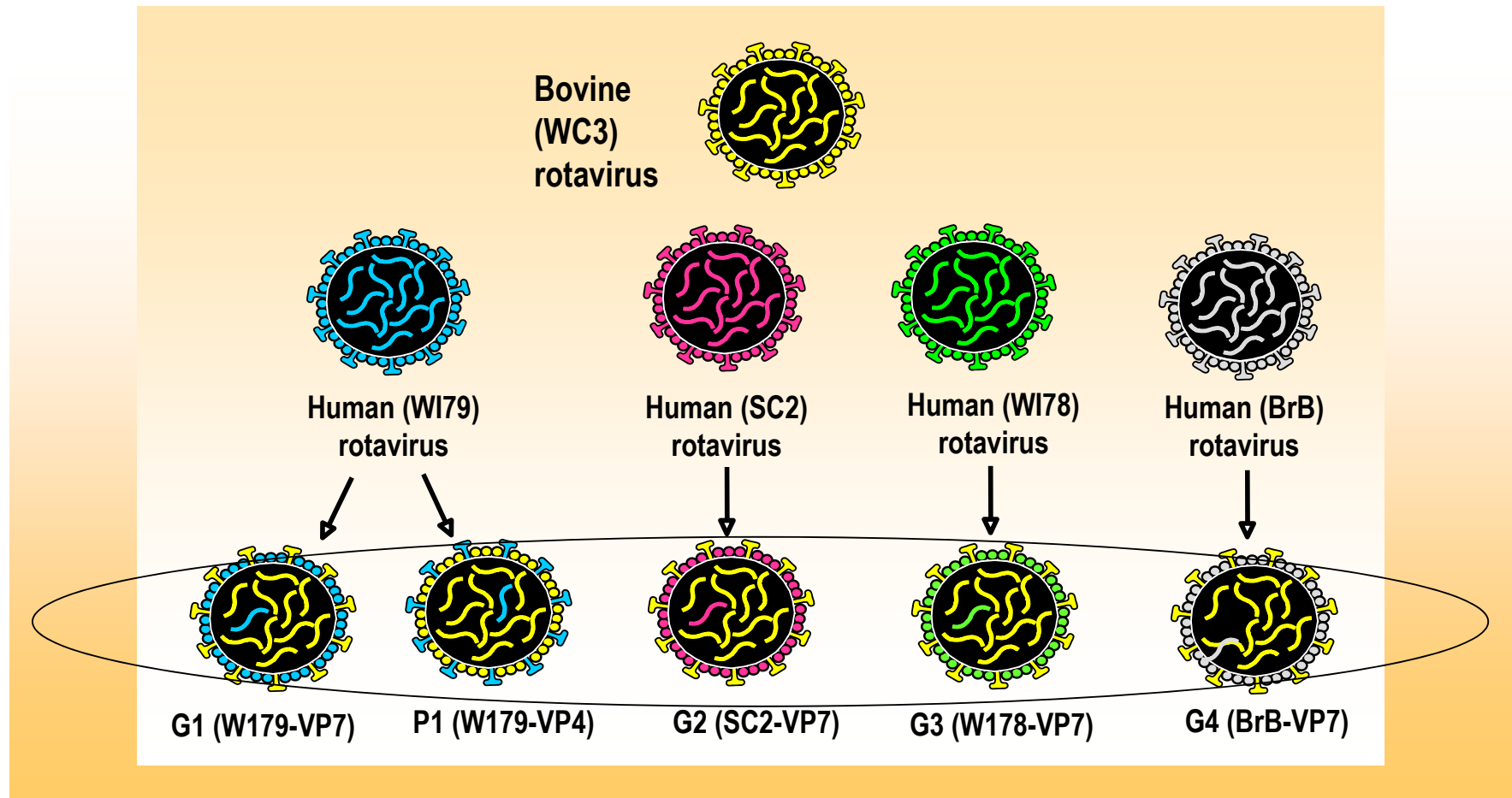
medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

RotaTeq[®]: human-bovine reassortant strains



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



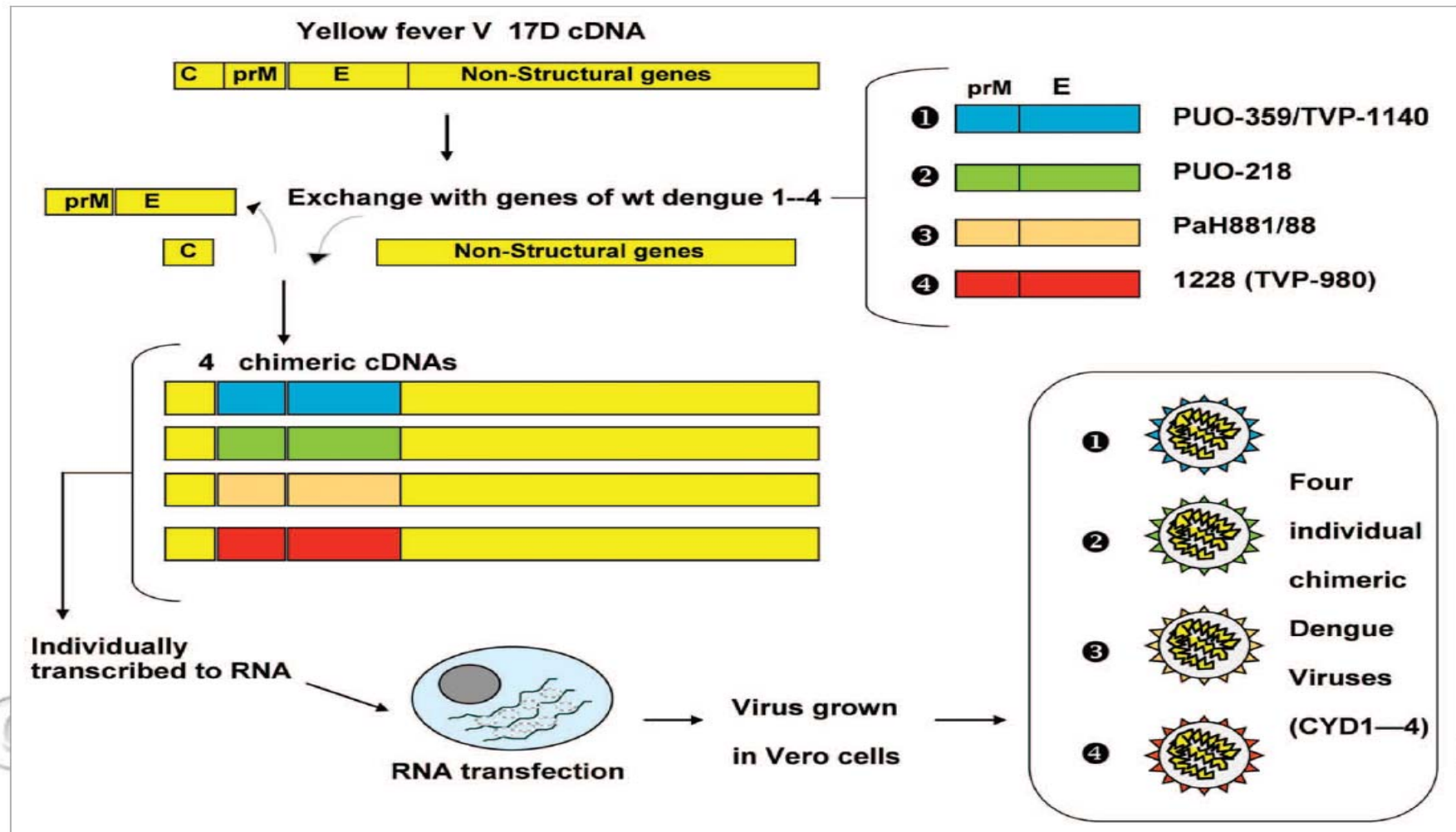
medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



**SONIC
HEALTHCARE**

Tetravalentes 17D-YF Dengue Konstrukt



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



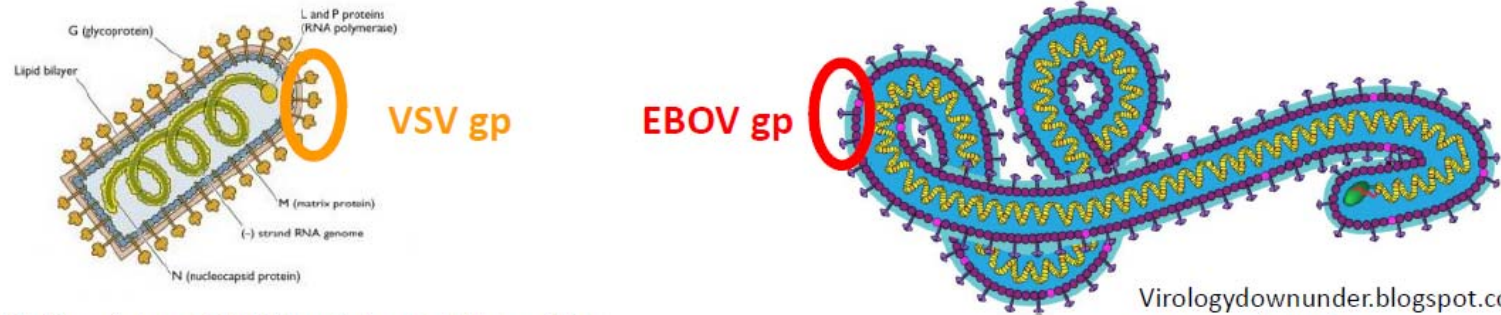
medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



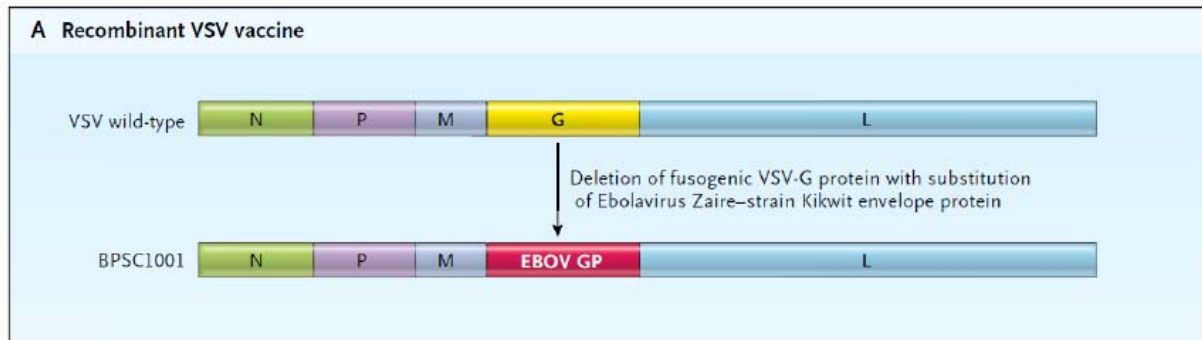
SONIC
HEALTHCARE

Heutige Hightech: rVSV chimerischer Impfstoff gegen Ebola

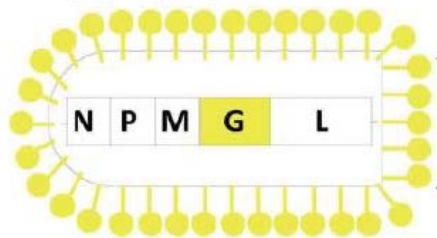


<http://www.virology.ws/2010/02/23/architecture-of-a-bullet-shaped-virus/>

Virologydownunder.blogspot.com.au
Ian M Mackay, PhD



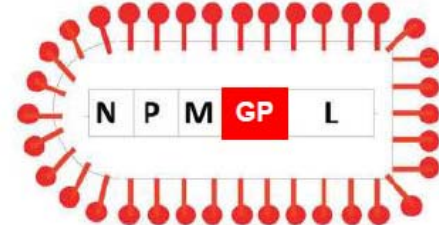
VSV (wild type)



VSV G protein

Takada A.: Frontiers Microbiol. 2012

Chimeric Ebola VSV



Ebolavirus GP



TMC LEONING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC HEALTHCARE

Totimpfstoffe

- Generell wird dem Organismus eine definierte Menge an Antigen zugeführt, auf das eine immunologische Reaktion folgt
- Die Ausbildung einer schützenden Immunantwort wird von mehreren Faktoren abhängen
 - Identifikation von Antigenen, die eine protektive Immunantwort induzieren können
 - Präparierung dieser AG's unter Erhaltung der biologischen Eigenschaften
 - Dosisfindungsstudien (!)
 - Bedarfsadaptierte Adjuvierung zur Verbesserung der immunogenen Eigenschaften
 - Impfschema

Heutige moderne Impfstoffe

- **Konjugatimpfstoffe:**
erhöhte Immunogenität durch konvertierte Immunantwort; erhöhte Effizienz
- **Kombinationsimpfstoffe:**
erhöhte Anzahl an kombinierten Impfantigenen – reduzierte Anzahl an nötigen Impfungen (Kinder !)
- **Rekombinante Impfstoffe:**
erhöhte Reinheit des Impfstoffs, verbesserte Wirksamkeit, besseres Nebenwirkungsprofil
 - HBs-Antigen
 - HPV-Virushüllen
- **Neue Adjuvantien und Darreichungsformen:**
 - Adjuvantien (**Virosomen**, **MF59**, **MPL**, etc)
 - Delivery Systeme (virosomale Systeme; **Milchsäurebakterien**)



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at

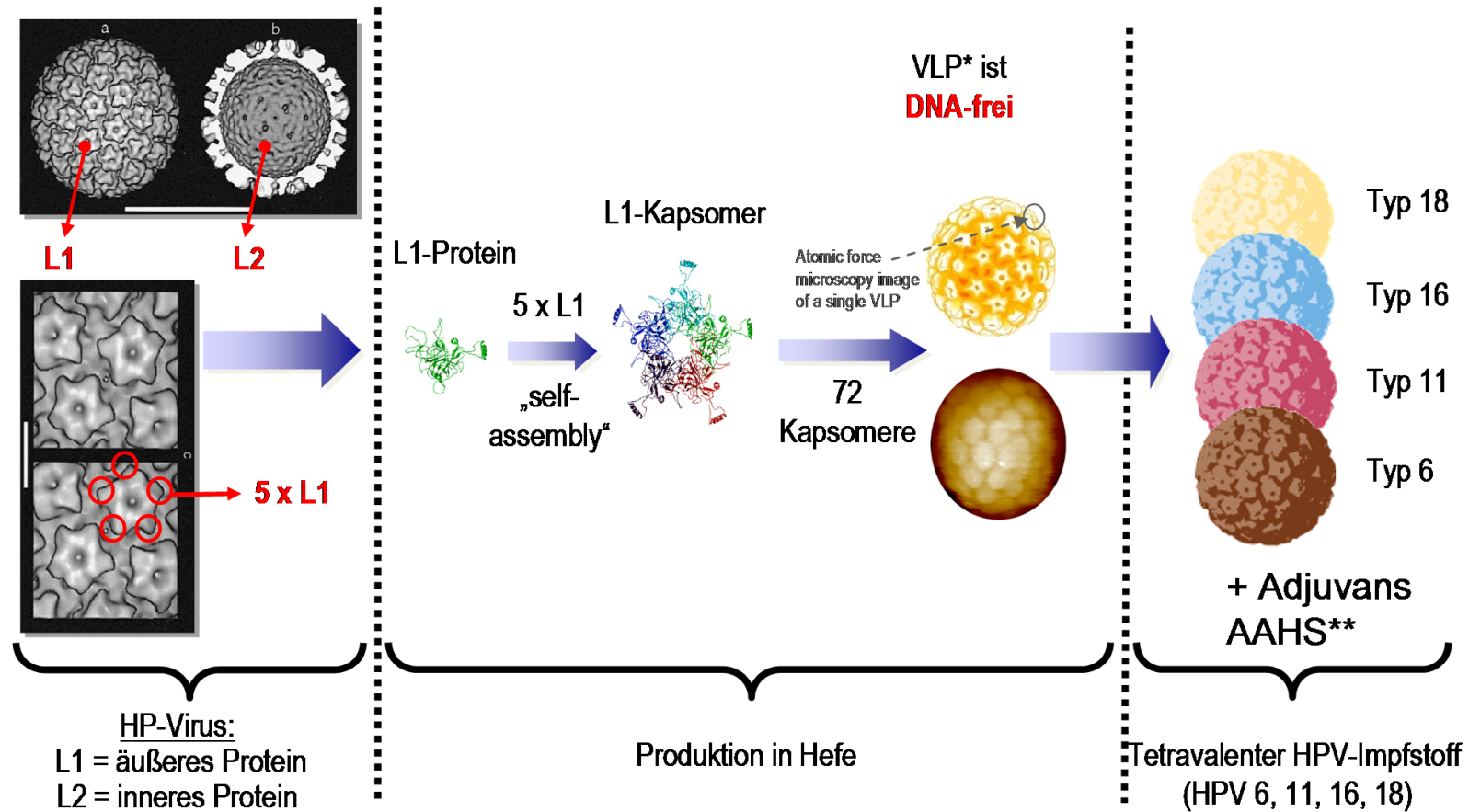


Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Herstellung des tetravalenten HPV-Impfstoffs



VLP-Technologie: Molekulare Grundlage für Sicherheit und Wirksamkeit

* VLP: Virus-Like Particle ** AAHS = amorphes Aluminium Hydroxysulfatphosphat

Zusammensetzung eines Impfstoffes

- Immunologisch wirksames Antigen
- Hilfsstoffe:
 - Restsubstanzen von der Herstellung (Ovalbumin)
 - Antibiotika (Neomycin, Kanamycin, Gentamycin)
 - Inaktivierungsmittel (Formaldehyd)
 - Konservierungsmittel (Thiomersal)
 - Stabilisatoren (Humanalbumin)
 - Adjuvantien
 - Puffer, Lösungsmittel

Adjuvantien in lizenzierten Impfstoffen

- Alum (Aluminiumhydroxid, Aluminiumphosphat)
- MF59, AS03: Öl in Wasser Emulsion
- AS04: Monophospharyl Lipid A+Alum
- Virosomen
- Cholera Toxin B Subunit, Hitze-labiles
Toxin von *E.coli* (LT)

EIN GEHEIMNIS DES IMPFERFOLGS: ADJUVANTIEN

PRINZIP

- Keine antigene Struktur *per se*
- Verstärkt die Immunantwort
- Drei Mechanismen:
 - Adsorption und Aggregation des Antigens
 - unspezifischer Mediator der Immunzellfunktion
 - Träger, der die Makrophagen-Phagozytose verbessert
- (typische) Beispiele in lizenzierten Impfstoffen
 - Aluminiumhydroxid (-phosphat): Di, TET, HPV etc
 - MF59 (Squalen): Influenza
 - „Virosomen“ (Phospholipidvesikel als Antigenträger): Influenza, Hepatitis A



EIN GEHEIMNIS DES IMPFERFOLGS: ADJUVANTIEN

EFFEKTE

- Gebildete Antikörpermengende (Titer)
- Antikörper-Isotyp
- Antikörperavidität („Qualität“ der AK)
- Stimulation von APC'S (antigen presenting cells)
- Stimulation von Zytokinen (IL-6, IL-4, IL-12,)
- zellvermittelte Immunität
(Mobilisierung von T-Helferzellen, Modulation von Immunglobulinrezeptoren auf B-Zellen, Erleichterung von Zell-Zell Interaktionen)



Notwendigkeit von Adjuvantien

NEIN

- Lebendvakzine
- Ganzzellvakzine (viral, bakteriell)
- Polysaccharidimpfstoffe (ohne Konjugation schlechte Immunität; in konjugierter Form u.U. auch ohne Adjuvans immunogen)

JA

- Protein-basierte Vakzine (hoch gereinigt, rekombinant, Teilantigene, Spaltimpfstoffe)

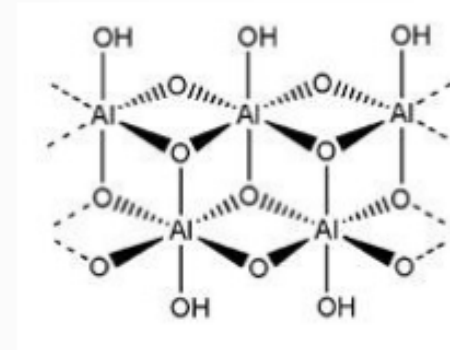
Hilfsstoffe

Aluminiumhydroxid

Aluminiumsalze als Adjuvanzien

- Al liegt in den zur Impfstoffherstellung verwendeten kolloidalen Suspensionen in sehr **komplexen, koordinativen Strukturen** vor: (vereinfacht "Aluminiumhydroxid" oder "-phosphat")

- > **schwerlöslich** in Wasser bei pH 7
- > **Partikelcharakter ist essentiell für die Wirkung**
- > **ermöglicht die Wirksamkeit** von (Tot-)Impfstoffen, nicht ersetzbar (z.B. HepB)



- Adjuvanzien sind **Hilfsstoffe**

EU: "**qualitative and quantitative declaration** of any adjuvant or adsorbent" in vaccines in section 2 of SmPC

(EC-Guideline on summary of product characteristics (SmPC) (2009) and CHMP-Guideline on the pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines (2003; EMEA/CPMP/BWP/2758/02))



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH

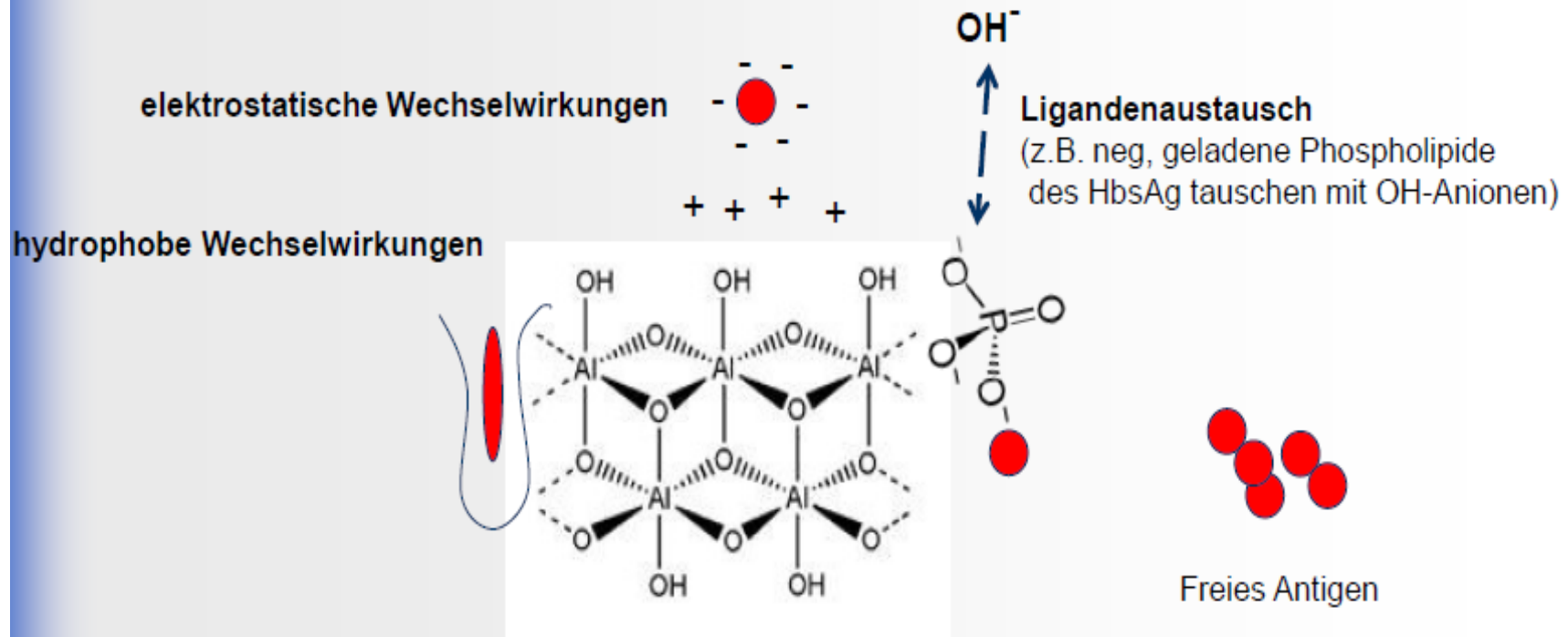


K. Weissner PEI 2015

SONIC
HEALTHCARE

Antigen-Adsorption an Aluminium

Adsorbierte Impfantigene bilden einen schwerlöslichen Komplex:



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



K. Weissner PEI 2015

SONIC
HEALTHCARE

Aluminium-Verträglichkeit: lokal

- **Knötchen/Granulome („Fremdkörperreaktion“)**
 - vorübergehend (selten persistierend)
 - i.d. > s.c. > i.m.
- **Makrophagische Myofasciitis (MMF):**
 - entzündliche Muskelerkrankung, bei Muskelbiopsien im M. deltoides in Frankreich entdeckt (Gherardi et al. 1998)
 - typisches histopathologisches Bild; Makrophagen mit kristallinen Einschlüssen (Aluminium)
 - „postvakzinale immunogene Granulome“
 - Dauer der Persistenz der Läsionen im Muskel unklar
 - **auch Fälle ohne vorangegangene Impfung bekannt (z.B. Park et al. 2005)**
 - Hinweise auf genetische Disposition
 - **Assoziation zu systemischen neurologischen Symptomen nicht belegt**



Aluminium-Verträglichkeit: systemisch

- Der Großteil des resorbierten Aluminiums (>95%) wird aus dem Plasma schnell renal eliminiert
- Aluminium kann toxische Konzentrationen erreichen bei längerer parenteraler Zufuhr und eingeschränkter Nierenfunktion:

„**Dialysis encephalopathy syndrome**“ (**DES**) in langjährigen Hämodialyse-Patienten: Anämien, Knochenerweichung, Enzephalopathien; Al in Plasma: 200-500 µg/L (Alfrey AC, 1976)

- Hauptzielorgane der Toxizität: **Knochen** und **ZNS**
Kritische Konzentrationen (Krewski et al. 2007):
Serum aluminium > 30 µg/L assoziiert mit Osteomalazie
Serum aluminium > 80 µg/L assoziiert mit Enzephalopathie
- Mechanismen der toxischen Wirkungen noch nicht vollständig aufgeklärt



Aluminium-Impfungen

Impfempfehlungen	Systemisch verfügbare Aluminium-Menge (24 Monate)
3, 5, 12-14 Monate : 3 x DTaP-Kombi 6fach 3 x PNC	1,8 – 2,5 mg 0,4 – 1,5 mg
Summe:	2.2 - 4.0 mg
Geschätzte Grenzwerte für Aufnahme aus Nahrung:	
TWI (EFSA 2008) 1 mg/kg/Woche	~ 3 mg*
PTWI (JECFA/WHO, 2012) 2 mg/kg/Woche	~ 6 mg*
MRL (ATSDR/US 2007) 7 mg/kg/Woche	~ 21 mg*

K.Weisser, PEI, 2015

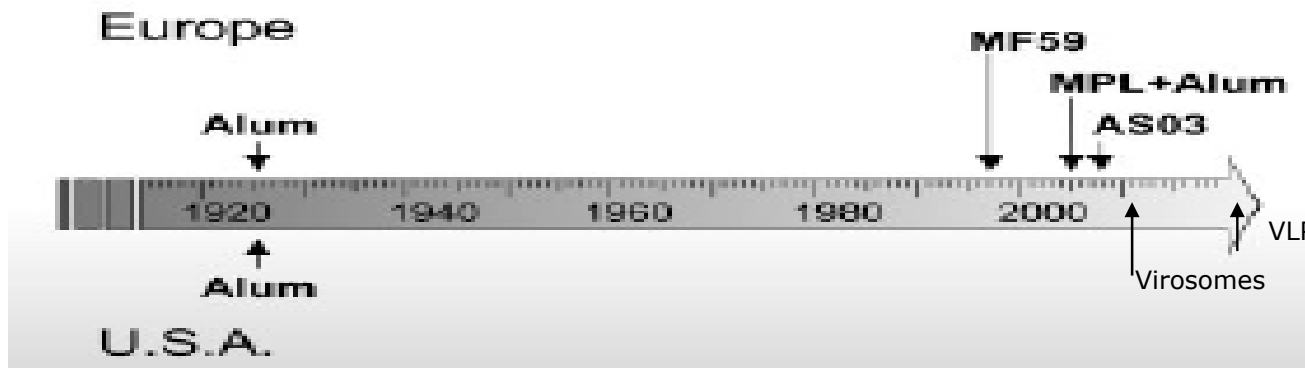
*geschätzt unter Annahme v. Gewichtsentwicklung gemäß 50.Perzentilenkurve WHO (Jungen) und peroraler Res. 0.3%

Sicherheitsstatements

- **US Institute of Medicine (IOM)** (2001, 2002 und 2004):
 - keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Thiomersal in Impfstoffen und **Autismus** bzw. **neurodegenerativen Erkrankungen**“ (Impfstoffe enthielten auch Al !)
 - Evidenz für Ablehnung eines Zusammenhangs zwischen HBV-Impfung (enthält Al !) in Erwachsenen und Auftreten von **Multipler Sklerose**
- **Meta-Analyse** aus 5 vergleichenden Studien von Jefferson et al. 2004
(Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. Lancet Infect Dis. 2004):
„We found no evidence that aluminium salts in vaccines cause any serious or long-lasting adverse events.“
- **„Global Advisory Committee for Vaccine Safety“ (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO)** (2012):
„die wissenschaftliche Datenlage zu aluminiumhaltigen Impfstoffen zeigt keine Hinweise auf erhöhte Risiken“
http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jun_2012/en/



Aluminiumhydroxid als Adjuvans



(Ramon Gaston; Alexander Glenn)

Sicherheitsbewertung von Aluminium in Immuntherapien und Impfstoffen:



www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/

Es sind keine wissenschaftlichen Daten bekannt, die eine Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch eine subkutane Immuntherapie mit aluminiumhaltigen Adjuvantien gezeigt haben. Die derzeitige Datenlage lässt außerdem bei der Anwendung von Aluminiumhydroxid keine Erhöhung des Risikos erkennen, Allergien zu entwickeln. Es liegen keine Gründe vor, die Praxis der Verwendung von zugelassenen Therapieallergenen, die mit Aluminium adjuvantiert sind, zu ändern.

IMPFIMMUNOLOGIE



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Unterschiedliche Prinzipien der Immunisierung

- **aktive Immunisierung (Vakzinierung)**
 - Induktion einer körpereigenen Immunantwort
 - durch Verabreichung von Erregern
 - durch Verabreichung von Antigenen

- **passive Immunisierung**
 - Gabe von Antikörpern bestimmter Spezifität
 - menschlicher Herkunft
 - tierischer Herkunft
 - monoklonale Antikörper

Was geschieht beim Impfen?

- **Der Ablauf der Immunreaktion nach einer Impfung entspricht weitgehend dem Ablauf nach natürlicher Infektion – jedoch**
 - Das Antigen wird für das Immunsystem sehr oft „mundgerecht“ aufbereitet (z.B. durch Adjuvantien oder durch Attenuierung)
 - Durch z.B. die Dosiswahl wird die ablaufende Immunreaktion im Unterschied zur natürlichen Infektion kontrollierbar gemacht
- **Impfungen imitieren daher den Erwerb einer natürlichen Immunität wie bei einer natürlichen Infektion, nur ohne die negativen Folgen einer natürlichen Infektion (Erkrankung)**

Was geschieht (vereinfacht) bei der Immunabwehr?

- Ein Antigen (nicht körpereigenes Protein) kommt mit Schleimhäuten oder dem Blutkreislauf in Kontakt⇒Infektion!
 - Es wird als „fremd“ erkannt (durch Makrophagen, dendritische Zellen)
 - Es wird entweder sofort durch diese oder andere Zellen der unspezifischen Abwehr eliminiert
 - Und/oder an nachgeordnete naive T- und B-Lymphozyten „präsentiert“
 - Die sich dann nach Anbindung ans Antigen vermehren und clonal differenzieren
 - Zu Antikörper-produzierenden Zellen oder T-Effektor-Zellen werden
 - und das Antigen eliminieren
- Als „Rest“ bleiben ein paar spezifische Lymphozyten als „Erinnerung“
 - memory-Zellen: das immunolog.Gedächtnis
- Das bei erneuten Antigenkontakt rascher reagiert.



T-Lymphozyten

CD8 (Cytotoxische T-Zellen)

CD4 (Helferzellen)

Th17

Intrazelluläre Erreger (Viren)
Autoimmunerkrankungen

Bakterienabwehr,
Entzündungen

Th1

Th2

Interferon γ Freisetzung
→ Makrophagenaktivierung
→ zelluläre Immunantwort
→ Hemmung der Th2-Antwort

IL 4/5/9/13-Freisetzung
→ B-Lymphozytenaktivierung
→ Bildung von IgE, IgA, IgG
→ humorale Immunantwort

Impfschutz



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Plasma-B-Zellen

- Antigen-spezifische Plasmazellen, die in LKN oder Milz entstehen, haben eine kurze Lebenszeit (Wochen)
 - Impfantikörper nehmen daher postvazinal in den ersten Wochen/Monaten stark ab
 - Nach 6-12 Monaten ist die „Talsohle“ erreicht, dann
- Eine kleine Fraktion der PC's überleben lange Zeit vornehmlich im KM und produzieren dort AK über Jahre
- Das Impfantigen hat wesentlichen Einfluss auf die Proportionalitäten des postvazinalen Geschehens:
 - Lebendimpfstoffe induzieren zumeist sehr ausgeprägt langlebige PC's
 - Am kürzesten sind PC's nach reinen Polysaccharidimpfstoffen vorhanden
- Impfabstände bei Totimpfstoffen nehmen auch Einfluss
 - Teilimpfungen in kurzen Intervallen (Tage-Wochen) führen zum rascheren Anstieg, aber auch zum rascheren Abfall von AK's und
 - Zur geringeren Induktion von KM-Plasmazellen

„Memory-B-zellen“

- Werden nur bei T-Zell-abhängiger Immunantwort induziert
- Sind „ruhende“ spezifische Zellen, die keine Antikörper produzieren
- Reifen im Verlaufe mehrerer Monate
- Differenzieren sich rasch (Tage) in antikörpersezernierende Plasma-B-Zellen bei Reexposition mit dem für sie spezifischen Antigen
- Differenzieren sich in PC's, die AK mit höherer Affinität produzieren



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at

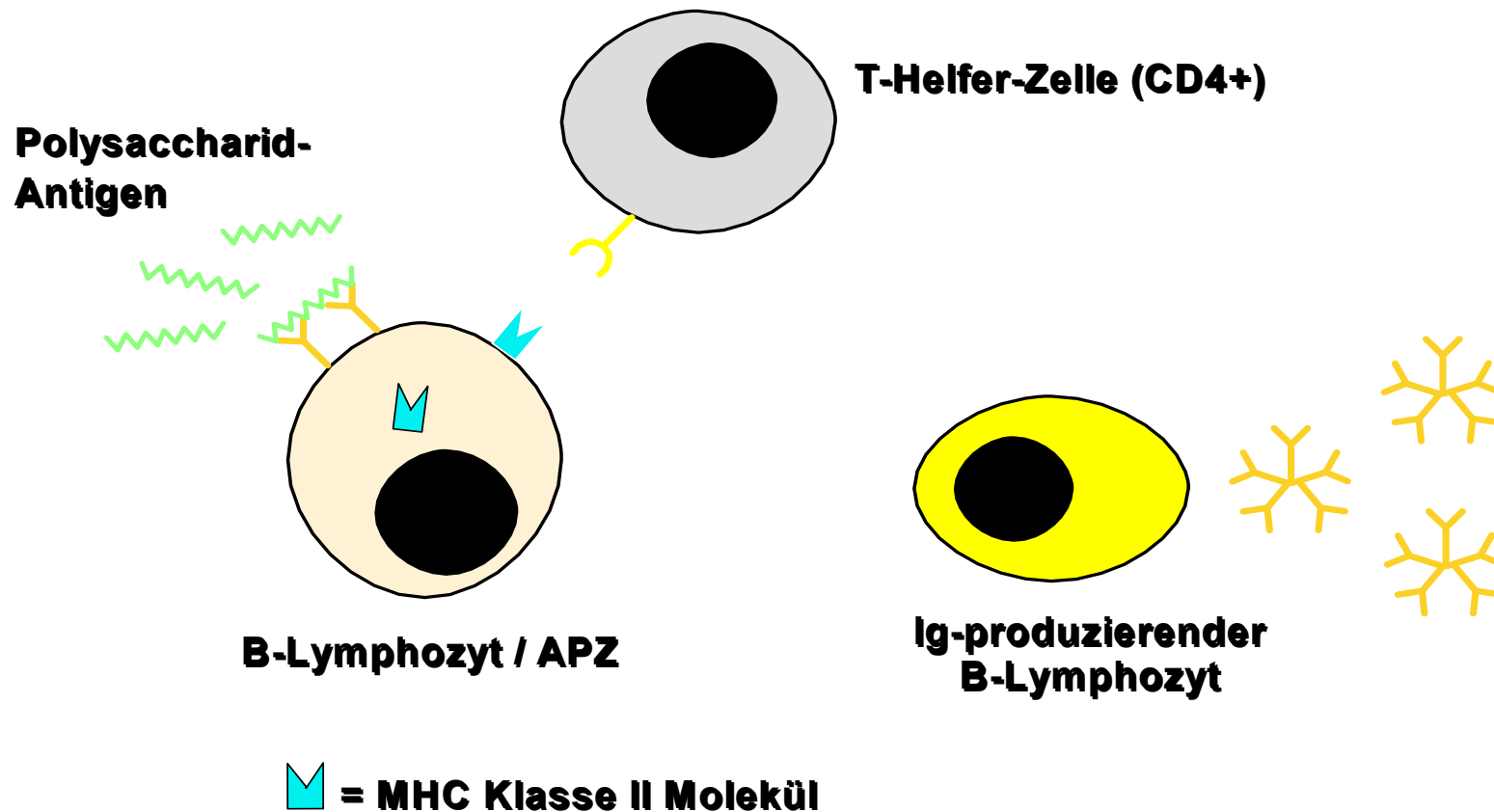


Labor Schottdorf MVZ GmbH

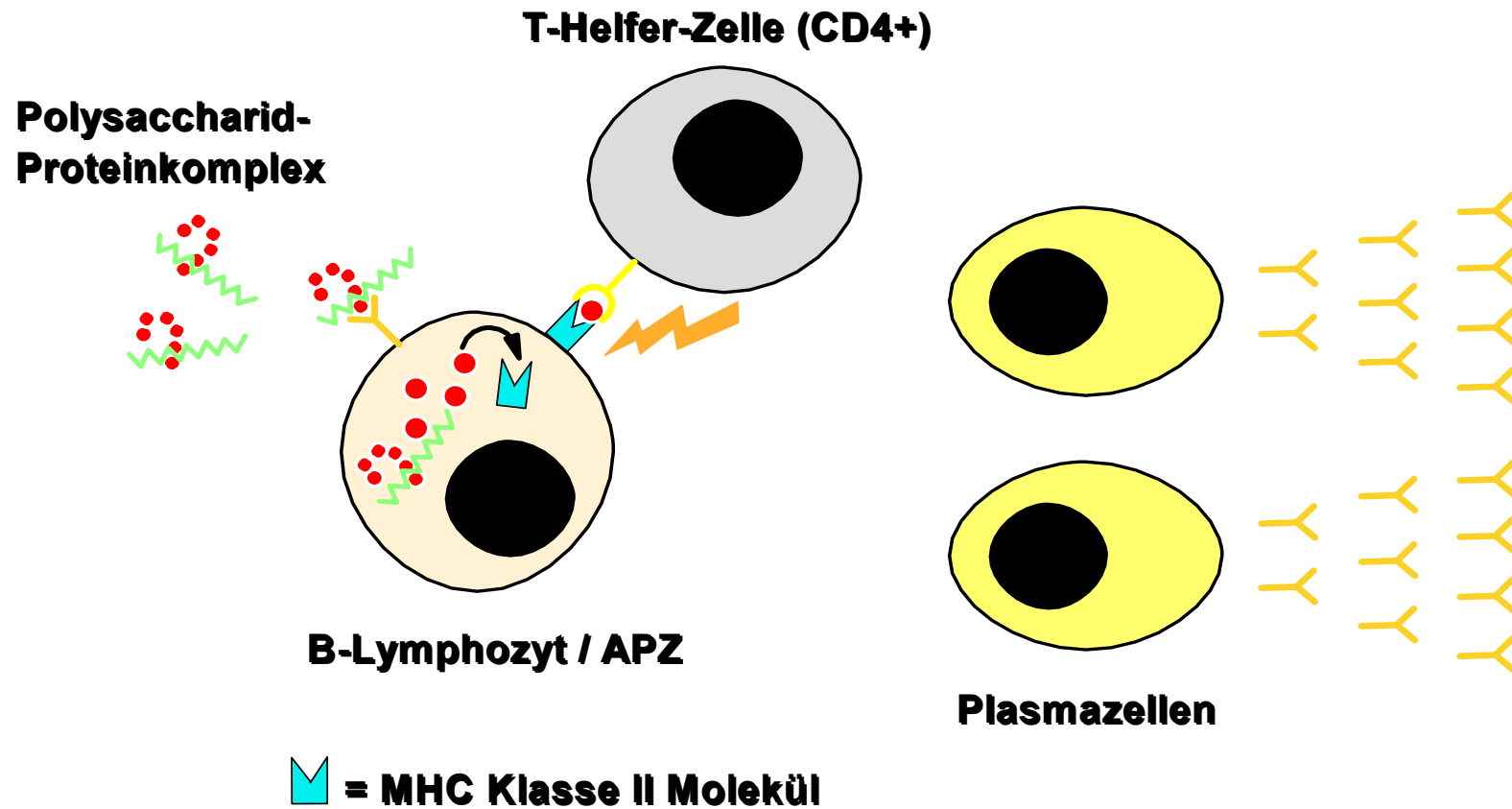


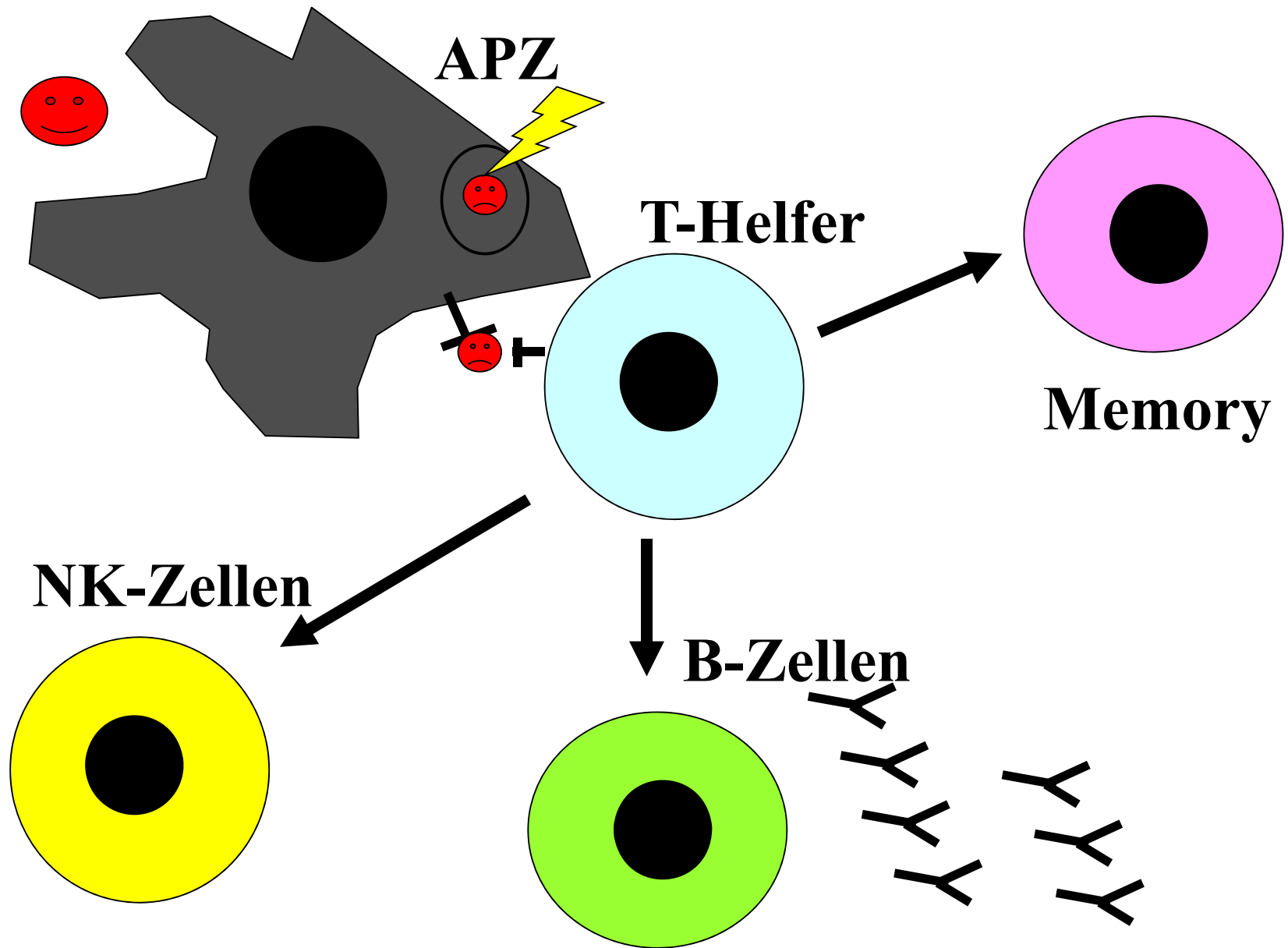
SONIC
HEALTHCARE

Bildung von Antikörpern gegen Polysaccharide

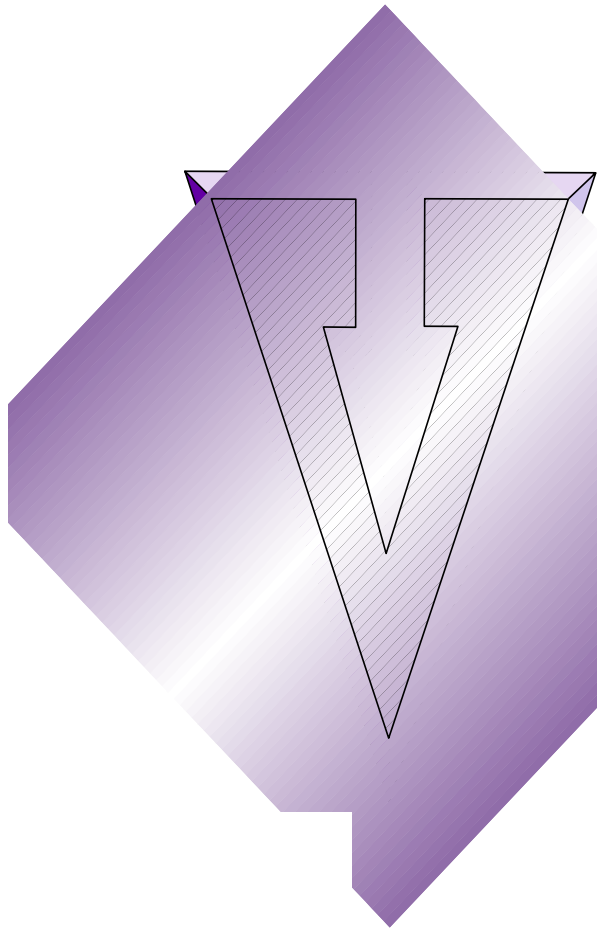


Bildung von Antikörpern gegen Polysaccharid - Proteinkomplex





Vorkommen antigenpräsentierender Zellen (APZ)



- Haut, Schleimhäute
- Subkutangewebe, Muskulatur
- Blut
- Parenchymatöse Organe
- Knochen, Bindegewebe
- Fettgewebe



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



SONIC
HEALTHCARE

Vergleich Polysaccharid (PS)- und Konjugat-Vakzinen

	PS	Konjugat
Effektivität bei Kindern	Nein	Ja
Anlage von Gedächtniszellen	Nein	Ja
Langzeitschutz	Nein	Ja
Boostereffekt	Nein	Ja
Reduktion der Trägerrate	Nein	Ja
Führt zu Herdimmunität	Nein	Ja
“Hyporesponsiveness” nach mehrfacher Impfung	Ja	Nein

Harrison. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:142-64

Schutzwirkung von Impfungen

- Individualschutz
 - „jeder Geimpfte ist geschützt“
- Kollektivschutz
 - Innerhalb einer zum größten Teil geimpften Population nimmt die Erkrankungs- und Infektionsfrequenz auch unter Nicht-Geimpften ab



TMC LEONDING
leonding@travelmed.at



medEXCITE
www.medexcite.org

Labor Schottdorf MVZ GmbH



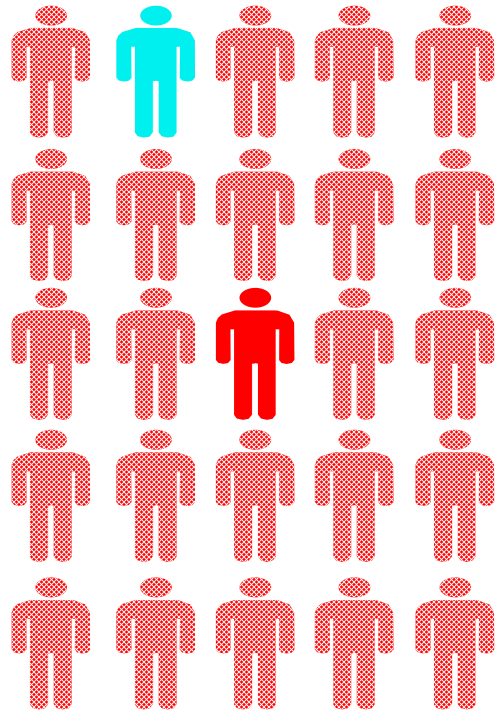
SONIC
HEALTHCARE

Herdenimmunität durch Impfung

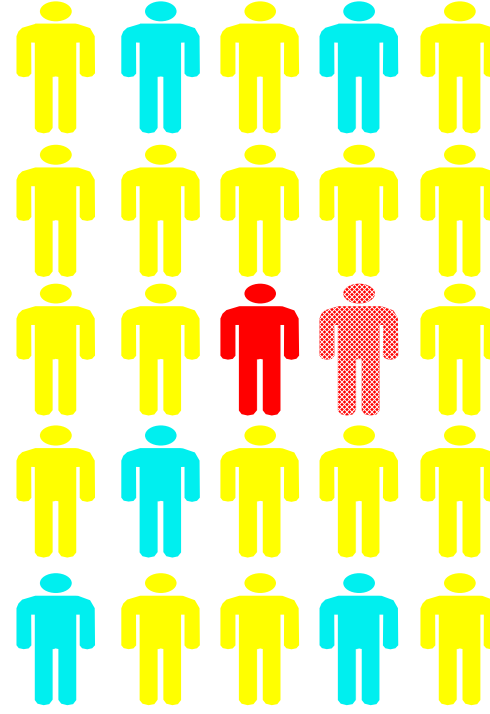
Voraussetzungen

- Mensch muss alleiniger / vorwiegender Überträger des Erregers sein
 - Beispiele: Pocken, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln, Hepatitis A, Hepatitis B
- Impfung muss die Infektion unterbinden („Infektionskette unterbrechen“) und nicht nur die Erkrankung verhindern
 - Impfung verhindert auch die Kolonisation

Herdenimmunität am Beispiel der Masern



ungeimpftes Kollektiv



geimpftes Kollektiv



Index-
Patient



Ge-
impft



Ungeimpft
+ erkrankt



Ungeimpft
+
Nicht erkrankt

Multiple Impfungen und Immunogenität

- Kombination von Impfstoffen erhöht die Immunogenität!
- Bei Non-Respondern multiple Impfungen versuchen
- Ein Deltoidmuskel verkraftet mehrere Injektionen!

Studie zur Verträglichkeit multipler Impfungen

(Börner *et al.* J Travel Med 2003)

- Mit der Zahl applizierter Impfungen erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten systemischer Nebenwirkung:
24% bei Einzel-, 37% bei Doppel-,
40% bei Tripel-, 50% bei mehr als 3 Impfungen

Kein Unterschied im Quality-of-Life-Assessment!

- Vergleich Vakzine-spezifische Lokalreaktionen:
Typhus (Einzel): 70% lokale NW
Typhus (Multi): 28% lokale NW ($p < 0,00001$)