

Grundlagen zum Impfen....

Univ.Prof.Dr.Herwig Kollaritsch

Facharzt f. Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin

Facharzt f. Hygiene und Mikrobiologie

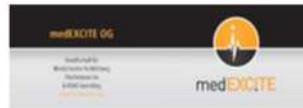
Leitender Arzt, Zentrum f.Reisemedizin, Wien

Geschäftsführender Gesellschafter,

MedEXCITE OG



ZENTRUM FÜR REISEMEDIZIN
CENTER OF TRAVEL MEDICINE



Impfschemata



Impfschemata



- **Lebendimpfungen:**
zumeist einmalige Impfung, die nach Ablauf der Immunität durch eine erneute Impfung aufgefrischt wird. Manchmal zweimalige Gabe wegen Versagerquote beim „Angehen“
- **Totimpfstoffe:** meist dreimalige Impfung zur Grundimmunisierung
 1. Impfung („priming des Immunsystems“),
 2. Impfung nach 4 Wochen (Ausbildung der memory und erste AK-Antwort)
 3. Impfung nach 6-12 Monaten (1. „Booster“: hohe Antikörpertiter und hochavide AK's)„Boosterungen“ in konstanten Abständen

Impfabstände bei Totimpfstoffen



- Derzeit gepflogene Impfabstände bei GI mit Totimpfstoffen sind
 - Zumeist empirisch festgelegt
 - Sehr oft traditionell beeinflusst
 - Nehmen Rücksicht auf die Praktikabilität
 - Streben zeitliche Kompatibilität mit anderen Vakzinen an
 - Versuchen so kosteneffektiv wie möglich zu sein
- Sind aber in dieser Form aus immunologischer Sicht nicht immer begründbar

Regelgrenzen...



- Nach *nur einer einzigen Impfung* ist bei 3+1 oder 2+1 Impfungen bereits nach etwa 1 Jahr mit unsicherem Ansprechen der nächstfolgenden Impfung zu rechnen
- Nach *2 Teilimpfungen* ist durch die zumeist langlebige immune memory auch noch nach 10 Jahren (und mehr) mit einem Ansprechen der 3. Impfung zu rechnen (v.a. bei adjuvierten Impfstoffen)
- Nach *kompletter GI* sind Auffrischungen zumindest 20 Jahre möglich, bei einzelnen Impfstoffen noch länger (z.B. FSME, Hepatitis A und B)

FESTLEGUNG VON BOOSTERINTERVALLEN



- Die Boosterempfehlungen müssen zahlreiche **kandidatenspezifische** Variable berücksichtigen (Alter, Geschlecht, Gewicht etc)
- Das impliziert, dass eine Boosterempfehlung mit einer Art „**Garantiezertifikat**“ definiert sein muss, dass alle Impflinge im Mindestfall für die festgelegte Periode geschützt sind
- **Diese grundlegenden ethischen Überlegungen müssen zu extrem konservativen Empfehlungen führen und sich am „schwächsten Glied der Kette“ orientieren**

Gene, die mit Impfantwortvariationen assoziiert sind



- HLA
 - HBV, measles, rubella, and anthrax vaccines
 - HLA-DQA1*0201 for measles and rubella replicated
- TLRs
 - TLR3
 - measles-specific antibody persistence
 - persistence of capsular C meningococcal(MenC)-specific antibody
 - TIRAP (rs1893352): essential adaptor molecule that binds to both TLR2 and TLR4
 - Hib vaccine failure, recessive homozygosity 7.6 times more common in the bacteremic study cohort than in healthy controls
- IL-10
 - antibody to diphtheria toxoid, hepatitis A vaccine, hepatitis B vaccine, and pneumococcal serotype 6B capsular polysaccharide
 - SNP (rs1554286) has been associated with Hib vaccine failure

Pollard, pers.com

Impferfolg: Nichtgenetische Faktoren



- Mütterliche Antikörper
- Alter
- Ernährung/Übergewicht
- Begleiterkrankungen
- Vorangegangene Exposition (verwandte Antigene)
- Medikamente
- Rauchen
- Microbiome
- Untersuchungsmethodik
- Vaccinetyperformance/delivery

Folgerungen für die Praxis



- Unterscheidung zwischen *medizinisch möglichem Schema und forensisch erlaubtem* (FI!, Impfempfehlung im Impfplan, solide abgesicherte Publikation)
- Individuelle Parameter berücksichtigen, die Einfluss auf den Impferfolg haben könnten
- Im Zweifelsfall testen, jedoch nur bei Vorliegen eines validen Tests mit klarer Aussage

Impferfolgsprüfung



Das Prinzip des George W. Bush.



Unklare Impfanamnese, extrem überzogenes Intervall,
fragliche Immunantwort, Änderung der
Impfstoffzusammensetzung



EIN BOOSTER SOFORT („shoot first, think later“)



Kontrolle der Antikörper – rd. 4 Wochen später*



**SOLIDE AK-BILDUNG:
ALS ECHTEN BOOSTER
WERTEN**



**SCHWACHE ANTWORT:
NEUERLICHE
IMMUNISIERUNG UND
NACHTESTUNG**



**KEINE ANTWORT:
NEUBEGINN DER
GRUNDIMMUNISIERUNG**

*) NUR ANWENDBAR, WENN FÜR DIE IMPFUNG EIN VALIDIERTER SEROLOGISCHER TEST EXISTIERT:
z.B. Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A, B, Polio SALK, Rabies, Masern, Mumps, Röteln, Yellow Fever (NT), FSME

Zweck der Titerbestimmungen:

„what you want“



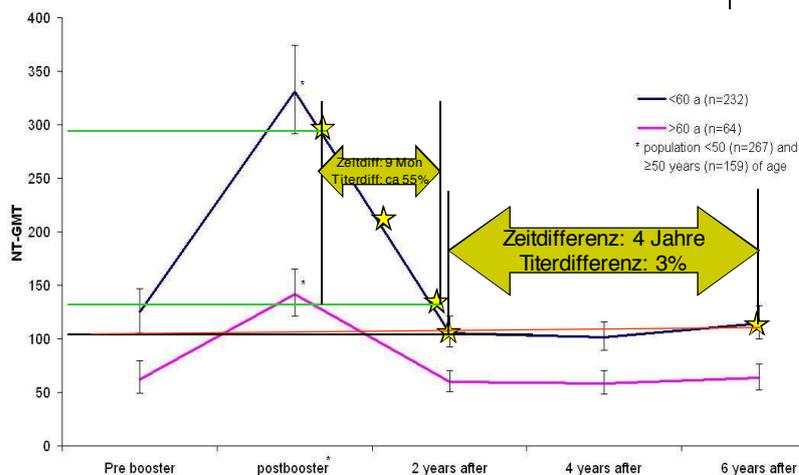
- Detektion von postvakzinalen Antikörpern
 - Korrelierend mit einem Schutz (qualitativ)
 - Aussagekräftig für die Dauer des Schutzes (quantitativ)
 - Reproduzierbar
 - Keine Schwankungsbreite
 - Laborunabhängig

Die Tests

- *Antikörper* ist nicht immer gleich *klinischer Schutz*!
- Serologische Tests erfassen nur Antikörper
 - Keine Aussage über zelluläre Immunität
 - Keine Aussage über die immune memory
 - Keine Aussage über einen Schutz ohne vorhandene Serumantikörper
 - Keine Aussage über **Qualität** der Antikörper
 - Keine Aussage über Quantität der schützenden AK in der Probe
- Antikörperaufbau ist auch zeitbestimmt
- Zukünftige Antikörperverschwinderate hängt stark ab
 - vom **Abnahmezeitpunkt** und
 - Von der Zahl vorausgehender Impfungen
 - Vom Impfstoff
 - Vom Alter



FSME: Zahl der Vorimpfungen und Titerkinetik



Adaptiert nach Rend-Wagner et al., 2004a, 2004b, 2007, Paulke-Korinek et al 2009





Wozu sind Titerprüfungen brauchbar?

- Die antigenbezogene Immunreaktion eines Patienten *generell* zu erfassen
 - Beim Immunsupprimierten
 - Bei unklarer Vorgeschichte



Kriterien für Titerprüfungen

- Aussagekraft wird **erhöht**
 - durch das Testen von gepaarten Seren (Vorwert-Nachwert)
 - Durch die Qualität des Testsystems (Validierung, Ringversuche etc)
 - Durch Vorhandenseins zweifelsfreier Standards
 - Durch Vorhandenseins eines klinischen Korrelates zum Testergebnis (z.B durch challenge-Versuche)

Impferfolgskontrolle I



Impfung gegen	Methode	Akzeptierte Grenzwerte	Kommentar
Diphtherie	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	IgG $\geq 0,11\text{E/ml}$	
FSME	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA; NT ²		FSME-IgG-Ak nur aussagekräftig, wenn die FSME-Impfung der einzige Flavivirus-Kontakt war. Bei Impfung (Gelbfieber, Japan, Enzephalitis) oder Kontakt mit anderen Flaviviren (z.B. Dengue, West-Nil) ist als Spezialdiagnostik ein FSME-NT ² zur Messung der funktionell aktiven Antikörper notwendig (Interpretation entsprechend den jeweiligen NT-Tests)
Hepatitis A Hepatitis B	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	Anti-Hbs-Ak, Anti-HAV-Ak, Serokonversion: $> 10\text{IE/ml}$	Hepatitis A: Bewertung laut Testsystem Hepatitis B: Langzeitschutz: $> 100\text{IE/ml}$
HIB ³	RABA ⁴	IgG $\geq 0,15\mu\text{g/ml}$ „Kurzzeitschutz“ IgG $\geq 1\mu\text{g/ml}$ „Langzeitschutz“	
Masern	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹ ; NT ²	IgG pos. (n.d. ⁵)	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem
Meningokokken	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	n.d. ⁵	Schutz ist für jeden Serotyp vom Vorhandensein von Antikörpern gegen die jeweiligen spezifischen Kapselantigene abhängig. Für serumbakterizide Antikörper (hSBA) gilt 1:4 als Schutzgrenze (kommerziell nicht erhältlich).
Mumps	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹ , NT ²	IgG pos. n.d. ⁵	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem

Impferfolgskontrolle II



Impfung gegen	Methode	Akzeptierte Grenzwerte	Kommentar
Pertussis	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	n.d. ⁵	Beurteilbar ist nur Seronegativität ($<$ Detektionslimit) bzw. Anstieg von PT-spezifischen AK vor/nach Impfung
Pneumokokken (Konjugat-Impfstoff)	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	IgG $> 0,35\mu\text{g/ml}$	Dieser Grenzwert bezieht sich auf einen ELISA ohne 22F-Präadsorption. ELISAs mit Präadsorption sind spezifischer. Hier ist von niedrigeren Grenzwerten auszugehen. Kommerzielle Kits weisen AK gegen ein Pneumokokkengemisch nach – keine Aussage über einzelne Serotypen möglich; OPA ⁶ -spezifische Assays sind derzeit kommerziell nicht erhältlich.
Polio (IPV)	NT ²	pos.	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem
Röteln	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	Laut Grenzwert des jeweils verwendeten Testsystems	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem
Tetanus	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	IgG $\geq 0,11\text{E/ml}$	
Tollwut	RFFIT ⁷ , Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹	RFFIT ⁷ $> 0,5\text{IE/ml}$; ELISA ¹ $> 0,125$ bzw. $0,5\text{EU/ml}$	
Varizellen	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA ¹ ; NT ²	IgG pos.	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem

¹ ELISA = Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; ² NT = Neutralisationstest; ³ Hib = Haemophilus influenzae B; ⁴ RABA = Radio-Antigen Binding Assay; ⁵ n.d. = nicht definiert; ⁶ OPA = Opa-Phagozytose-Antikörper; ⁷ RFFIT = Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test

Impfkombinationen



Immunogene in Impfstoffen..



1960		1980		2000		2015	
Vaccine	Proteine	Vaccine	Proteine	Vaccine	Proteine	Vaccine	Proteine
Pocken	200	Diphtherie	1	Diphtherie	1	Diphtherie	1
Diphtherie	1	Tetanus	1	Tetanus	1	Tetanus	1
Tetanus	1	Pertussis	3.000	Pertussis AC	2-5	Pertussis AC	2-5
Pertussis	3.000	Polio	15	Polio	15	Polio	15
Polio	15	Masern	10	Masern	10	Masern	10
Summe	3.217	Mumns	9	Mumns	9	Mumns	9
		Röteln	5	Röteln	5	Röteln	5
		Summe	3.041	Varicellen	69	Varicellen	69
				Hämonhilus	2	Hämonhilus	2
				Pneumokokk	8	Pneumokokken	13 bzw. 14
				Hepatitis B	1	Hepatitis B	1
				Summe	123	Hepatitis A	3
						Meningokok	2
						Rotavirus	12 bzw 60
						FSME	1
						Summe	Max 208

Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System?

Paul A. Offit, MD^{*}; Jessica Quarles[‡]; Michael A. Gerber, MDS[§]; Charles J. Hackett, PhD^{||};
Edgar K. Marcuse, MD[¶]; Tobias R. Kollman, MD[#]; Bruce G. Gellin, MD^{**}; and Sarah Landry[‡]

Pediatrics 2002

- Annahme: 10ng/ml spez.AK pro Epitop schützt
- Für Erzeugung dieser AK-Menge sind $\sim 10^3$ B-Zellen/ml nötig
- 1 einzelner B-Zell-Klon benötigt ca. 1 Woche um diese Zahl zu erreichen und 10ng/ml AK zu produzieren
- Etwa 10^7 B Zellen sind pro ml Blut in der Zirkulation
- Durchschnitt: Ein Impfstoffantigen hat rd. 10 Epitope.....

10 Vakzinen à 10 antigene Epitope
gleichzeitig appliziert
würden eine Auslastung von 0,1% der
Kapazität des Immunsystem bedeuten

Bakterielle Artenvielfalt

- Bestimmung der Bakterienvielfalt in kleinem Maßstab
 - Meerwasser 160 bakt. Spezies/ml
 - Erde 6.400 bis 38.000 bakt. Spezies/gr
- Pro Bakterium 3000 Proteine = 3000 Antigene
 - 19,2 Mio bis 114 Mio Antigene pro Gramm Erde
- ⇒ Immunsystem ist nicht überfordert

TP Curtis, WT Sloan, JW. Scarnel
Estimating prokaryotic diversity and ist limits. PNAS 2002;99:10494-9

Hand aufs Herz: Wieviel Erde hat jedes (gesunde) Kind schon zu sich genommen??

**Kombinierbar OHNE ZEITLICHES
INTERVALL:**



ALLE IMPFUNGEN AUSSER:

**Es steht im Beipackzettel *expressis verbis*
etwas anderes!**

„*Etwas anderes*“ bedeutet:

**Regulatorische, aber nicht medizinische
Einschränkung**

**Richtlinien für die gleichzeitige Anwendung von
Impfstoffen (Guidelines der AAP, 2011)**



Antigenkombination	Empfohlener Minimalabstand zwischen 2 Dosen
2 oder mehr inaktivierte Impfstoffe	Gleichzeitig oder in jedem beliebigen Abstand
1 (oder mehr) inaktivierte(r) Impfstoff(e) und 1 Lebendimpfstoff	Gleichzeitig oder in jedem beliebigen Abstand
2 oder mehr Lebendimpfstoffe	Entweder gleichzeitig oder im 4 Wochen Intervall

Impfkontraindikationen



„falsche“ Kontraindikationen I



- Leichte Erkrankung mit subfebrilen Temperaturen (bis 38°C), leichtem Durchfall bei einem sonst gesunden Kind und Hauterkrankungen (z.B. Ekzem).
- Chronische Erkrankungen von Herz, Leber, Lunge, Nieren; stabile neurologische Erkrankungen.
- Antimikrobielle Therapie (Antibiotika) oder Verabreichung niedriger Dosen von Kortikosteroiden oder lokal angewendete steroidhaltige Präparate (unbehandelte Injektionsstelle wählen). Ausnahme: Bakterielle Lebendimpfstoffe.
- Gerinnungshemmende Medikationen
- Rekonvaleszenzphase nach einer Erkrankung.

„falsche“ Kontraindikationen II



- Frühgeburtlichkeit:
- Schwangerschaft der Mutter oder anderer Haushaltsangehöriger sowie die Stillperiode der Mutter
- Ein möglicher Kontakt des Impflings zu Personen mit ansteckenden Krankheiten.
- Allergien, Asthma oder andere atopische Erkrankungen (siehe Kontraindikationen) oder Allergien in der Verwandtschaft.
- Penizillinallergie; kein Impfstoffhersteller verwendet Penizillin in der Produktion oder als Konservierungsstoff.
- Fieberkrämpfe in der Anamnese des Impflings.
- Plötzlicher Kindestod (SIDS) in der Familienanamnese.
- Neugeborenenengelbsucht.

Herdenschutz



Herdenschutz



Resultiert aus:

Reduktion der Transmission eines Erregers in einer Population, die zu einem bestimmten Prozentsatz durch Impfung immun ist („*herd protection*“):

- nur bei Erregern mit Mensch zu Mensch Übertragung möglich;
- Erreichbar mit Tot- oder Lebendvakzinen

Basisreproduktionszahl und „Herd immunity threshold“= Durchimpfungsraten für VPD



Infektion	Basisreproduktionszahl (R_0)	Durchimpfungsrate (%)*
Diphtherie	6-7	85
Influenza	1,2-2	40-50
Masern	12-18	92-94
Mumps	4-7	75-86
Pertussis	12-17	92-94
Polio	2-15	50-93
Röteln	6-7	83-85
Varizellen	8-10	88-90

- unter der Annahme, dass die Vakzine zu 100% wirksam ist – ist die Wirksamkeit < 100%, muss die Durchimpfungsrate entsprechend höher sein

Herdenimmunität/Herdenschutz

- = die protektive Bedeutung einer Impfung basiert auf:
 - direkten protektiven Effekts der Impfung
 - der Anzahl der Geimpften

Führt zu:

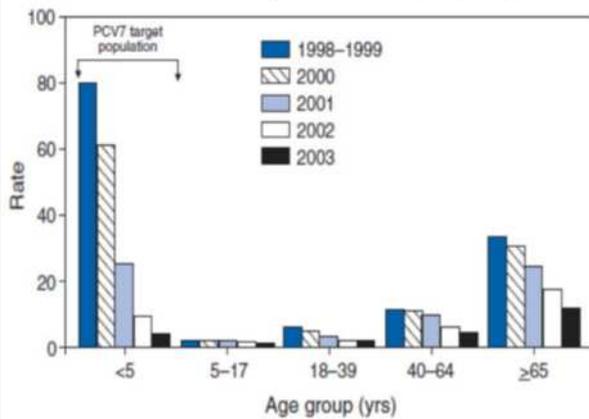


- Protektion von Ungeimpften
- Verbesserte Protektion von Geimpften
- Verbesserung der Kosten-Nutzen-Relation

Beispiel

Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff

ROBERT KOCH INSTITUT

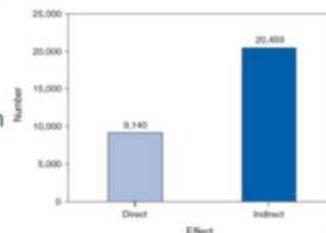


Alters-spezifische
Inzidenz invasiver
Pneumokokken-
Erkrankung
nach Einführung
Konjugat-Impfstoff,
USA, 1998-2003

* Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998-1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

CDC. MMWR 2005



22

Impfungen bei Schwangeren



Impfungen und Gravidität- allgemeines



- Es gibt keine Evidenz für eine Schädigung des Ungeborenen durch inaktivierte bakterielle, virale oder Toxoid-Impfstoffe (Koren et al, NEJM, 1998; Grabenstein, Hosp.Pharm, 1999)
- Es gibt keine Evidenz für die Schädigung von Ungeborenen durch Lebendvakzinen, ausgenommen die (nicht mehr gebräuchliche) Pockenvakzine (Plotkin, 2012)
- Lebendimpfungen gelten aber als kontraindiziert (höhere allg. NW-Quote) und dürfen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung verabreicht werden
- Das ACIP (MMWR, 2006, vol 55, 22-3) empfeht die Vornahme bestimmter Impfungen in der Gravidität

Empfehlungen für Impfungen bei Schwangeren des Österr. Impfausschusses



IMPFUNGEN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Prinzipiell sollten die empfohlenen Impfungen bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt werden ("Prepare for pregnancy"). Besonders gilt dies für die Abklärung einer Immunität hinsichtlich Masern-Mumps-Röteln und Varicellen. Fehlende Impfungen müssen so bald als möglich durchgeführt werden.

Eine **Influenzaimpfung** (im 2. od. 3. Trimenon) wird für alle Schwangeren empfohlen (vor ev. auch während Influenzasaison)

Totimpfstoffe, Toxoide können während der Schwangerschaft angewendet werden, bevorzugt im 2. oder 3. Trimenon

Schwangerschaft ist eine **KI für Lebendimpfungen**, allerdings ein Impfisiko ist theoretisch. Bei einer versehentlichen Rötelnimpfung in der Schwangerschaft wurde bisher keine Rötelnembryopathie beobachtet – keine Indikation für Schwangerschaftsabbruch

4 Kategorien von Impfungen in der Schwangerschaft



- Impfungen, die immer KI sind:
 - MMR, Varicellen, (BCG)
- Impfungen, die üblicherweise KI sind:
 - Gelbfieber
- Impfungen, bei denen es keine Daten gibt
 - Typhus, Japan Encephalitis, Meningokokken
- Impfungen, die unbedenklich sind
 - DTP, Polio (inaktiviert), Hep A/B, Influenza

ACIP recommendations 2011

Anthrax	Low risk of exposure – not recommended. High risk of exposure – may be used.
BCG	Contraindicated.
Japanese Encephalitis	Inadequate data for specific recommendation.
Rabies	May be used if otherwise indicated.
Typhoid	Inadequate data. Give Vi polysaccharide if needed.
Smallpox	Pre-exposure – contraindicated. Post-exposure – recommended.
Yellow Fever	May be used if benefit outweighs risk.

Hepatitis B	Recommended in some circumstances.
Human Papillomavirus (HPV)	Not recommended.
Influenza (Inactivated)	Recommended.
Influenza (LAIV)	Contraindicated.
MMR	Contraindicated.
Meningococcal (ACWY)	May be used if otherwise indicated.
Meningococcal (B)	Base decision on risk vs. benefit.
PCV13	No recommendation.
PPSV23	Inadequate data for specific recommendation.
Polio	May be used if needed.
Td	Should be used if otherwise indicated (Tdap preferred).
Tdap	Recommended.
Varicella	Contraindicated.
Zoster	Contraindicated.



Sicherheit der Pertussisimpfung in der Gravidität



- Säuglinge sind bez. Mortalität durch Pertussis die höchstgefährdete Gruppe und gleichzeitig wird der Impfschutz durch die 6-fach Impfung erst nach der 2. Teilimpfung evident
- Boosterung der Graviden führt zur Verbesserung des Nestschutzes während der vulnerablen Zeit des Neugeborenen
- Studie mit 125.000 graviden Frauen, davon 21% in der Gravidität geimpft (Kharbanda et al, JAMA 2014)
 - Kein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit
 - Kein erhöhtes Risiko für niedriges Geburtsgewicht
 - Kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftshypertonie
 - Ganz gering erhöhtes Risiko für Chorioamnionitis (asymptomatisch)

Impfen unter Immunsuppression



Impfen bei Immundefekt/Immunsuppression



- ISDA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host 2013: Clin Infect Dis. Rubin L et al
- Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG) 2014

Wien Klin Wochenschr
DOI 10.1007/s00508-016-1033-6



Wiener klinische Wochenschrift
The Central European Journal of Medicine

Impfungen bei Immundefekten/Immunsuppression – Expertenstatement und Empfehlungen

Ursula Wiedermann · Harald H. Sitte · Heinz Burgmann · Alexander Eser · Petra Falb · Heidemarie Holzmann ·
Maria Kitchen · Marcus Köller · Herwig Kollaritsch · Michael Kundi · Hans Lassmann · Ingomar Mutz ·
Winfried F. Pickl · Elisabeth Riedl · Maria Sibilia · Florian Thalhammer · Barbara Tucek · Werner Zenz · Karl Zwiauer

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00508-016-1033-6>

NEU!!!

Impfentscheidung abhängig von:

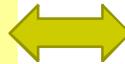


• Patientenspezifisch

- Allgemeinzustand
- Alter
- Laufende Therapie
- Therapiedauer
- Weitere Grundkrankheiten



Grad der Immunsuppression



• Impfstoffspezifisch

- Lebendvakzine
 - Attenuierung
- Inaktivierte Vakzine
 - Immunogenität allgemein
 - Adjuviert, konjugiert
- Impfvorgeschichte
 - Revakzination/Boosterung
 - Primovakzination

Arten und Schweregrad von Immunsuppression



1. Erkrankungen/Therapien ohne signifikante Immunsuppression
2. Erkrankungen und Therapien mit geringer Immunsuppression
3. Erkrankungen/Therapien mit schwerer/hochgradiger Immunsuppression

Impfstoffe bei Immundefizienz



- Totimpfstoffe
 - kein Risiko bei Immundefizienz
 - Fraglich ist Impferfolg – daher Impferfolgskontrolle empfohlen (wenn möglich)
- Lebendimpfstoffe
 - große Vorsicht, aber nicht ausgeschlossen – abhängig von immunolog. Restfunktion
 - Ganz entscheidend: Abstände beachten

Lebendimpfungen bei ISP: Wartefrist ≠ Halbwertszeit!



Substanz	HWZ	Wartefrist	Stärke ISP
Prednisolon	3,6 h	1 Monat bei > 20mg/d	I-III nach Dosis
Methotrexat	3-15h	3 Monate	II-III nach Dosis
Ciclosporin A	7-19 h	3 Monate	III
Sulfasalazin	6-10h	0	I
Infliximab (TNF- α)	7-12 d	3 Monate	III
Anakirna (IL-1)	4-6 h	3 Monate	III
Alemtuzumab (CD-52)	6 d	12 Monate	III
Rituximab (CD-20)	18-32 d	12 Monate	III
Abatacept (CD-80/CD 86)	8-25 d	3 Monate	III

@ 1: Vorgehensweise beim Impfen



- **Totimpfstoffe** können wie bei Gesunden Personen appliziert werden
 - Routineimpfungen
 - Reise-assoziierte Impfungen
- Keine Titerkontrollen notwendig

@ 1: Vorgehensweise beim Impfen



- **Lebendimpfstoffe** können wie bei Gesunden unter Einhaltung ev. notwendiger Zeitabstände gegeben werden;
- Bei Autoimmunkranken ohne Therapie: Lebendimpfungen ja (obwohl keine Daten)
- HIV Patienten $> 500/\text{mm}^3$:
 - Gelbfieber ja (bei Indikation); MMR ja (nicht MMRV); Varicella (2x 3 Mo Abstand); Influenza lebend nein (keine Daten); Zoster nein (keine Daten)

Immunsuppression Grad I & II



1. Erkrankungen/Therapien ohne relevante Immunsuppression – Grad I	
Herz-Kreislauferkrankungen	Kortikosteroidtherapie (z.B. bei Rheuma, Psoriasis, COPD)
Diabetes mellitus	Zitostatika (z.B. bei Krebs, Leukämie, Lymphom)
Autoimmunerkrankungen	Antikörpertherapie (z.B. bei MS, MSN, NMOSD)
Chroniche Nierenerkrankung	Antikörpertherapie (z.B. bei MS, MSN, NMOSD)
Chroniche Lebererkrankung	Antikörpertherapie (z.B. bei MS, MSN, NMOSD)
Multiple Sklerose ohne Therapie	Antikörpertherapie (z.B. bei MS, MSN, NMOSD)
Diabetes mellitus	Antikörpertherapie (z.B. bei MS, MSN, NMOSD)
Komplement(MBL)defizienz	Antikörpertherapie (z.B. bei MS, MSN, NMOSD)

2. Erkrankungen/Therapien mit leichter bis mittelgradiger Immunsuppression – Grad II	
HIV-Infektion	Asymptomatische Patienten mit CD4-Zellen von 200–499/mm ³ bzw. 15–25% bei Kindern
Kortisontherapie ¹	<20mg, aber >2 Wo bzw. regelmäßige Tagesdosis von <20mg/die Bei >20mg/die für <2 Wo: Lebendimpfungen erst 2 Wochen nach Therapieende Verabreichung von Depot-Kortison
Niedrig dosierte Immunsuppressiva	MTX ² : <0,4mg/kg/Wo Azathioprin: <3mg/kg/Tag 6-Mercaptopurin: <1,5mg/kg/Tag
Anatomische oder funktionelle Asplenie	
Chronische Nierenerkrankung	
Chronische Lebererkrankung	
Multiple Sklerose ohne Therapie	
Diabetes mellitus	Bei fortgeschrittener Erkrankung und schlechtem Allgemeinzustand
Komplement(MBL)defizienz	

@2: Vorgehensweise beim Impfen



- Alle **Totimpfstoffe** möglich
 - ev. Titerkontrolle empfohlen wo möglich (siehe dann)
- Bei Asplenie *zusätzlich (wegen OPSI-Syndrom)*
 - H. influenzae type B
 - Meningokokken (ACYW-135 und B)
 - Pneumokokken (laut Österr. Impfplan: PCV13 +
 - ≥ 8 Wo PPV23)
- Bei chron. Erkrankungen (HK, Lungen, Nieren, Diabetes, Leber, GI) *zusätzlich:*
 - Influenza, Pneumokokken, Hepatitis B, Hepatitis A

Immunsupprimierte Impfungen: „Low response“ auf FSME Vakzine bei RA+Therapie

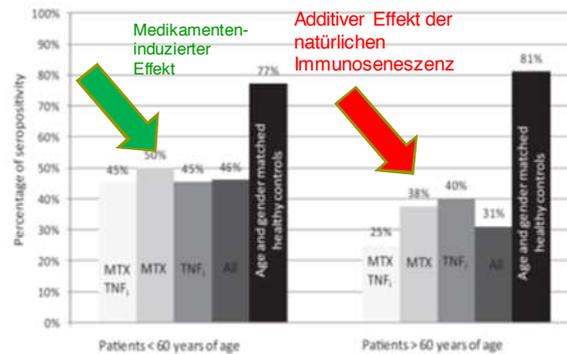


Fig. 2. Seroprotection (percentage) as given one month after the last TBE-vaccine dose (3 doses for <60 years and 4 doses for ≥60 years) for patients (n=66) and corresponding healthy controls (56; 10 unmatched patients) divided by age and treatment groups. Seroprotection was defined as ED₅₀ ≥ 5. TNFi = TNF-inhibitor, MTX = Methotrexate.

Hertzell et al, Vaccine 2016

@2: Vorgehensweise beim Impfen



• Lebendimpfungen:

- asypt. HIV Patienten:
 - Gelbfieber zurückhaltende Empfehlung; nur wenn reisemäßig nicht anders möglich
- KI: Influenza lebend; MMRV; Zoster
- Kortison: < 20 mg/d > 2 Wo: erst nach 2 Wo Lebendimpfung möglich;

Asplenie, Sichelzellanämie:

MMR, MMRV, Rotavirus, Varicella, Zoster: möglich/bzw. wie empfohlen. Influenza-Lebend: KI

Chron. inflammatorische Erkrankungen mit Niedrigdosis Dauertherapie:

- Varicellenimpfung kann laut IDSA Empfehlung bei Seronegativen wg. erhöhter Komplikationsgefahr überlegt werden (Abweichung von ACIP Empfehlung)

Immunsuppression Grad III



3. Erkrankungen/Therapien mit hochgradiger Immunsuppression – Grad III	
HIV-Infektion	CD4-Zellen $\leq 200/\text{mm}^3$ bzw. $< 15\%$ bei Kindern
SZT ³	$\leq 2a$ oder unter immunsuppressiver Therapie oder mit GvHD ⁴
SOT ⁹	$\leq 1a$ oder unter immunsuppressiver Therapie oder mit GvHD ⁴
Behandlung von Organabstoßung nach SOT ⁹	
Akute hämatologische Erkrankung, metastasierte maligne Erkrankung	
CLL ¹⁰	
Rezente Strahlentherapie (Abstand mindestens 6 Wochen nach Radiatio; Bestimmung der Lymphozytenzahl [14, 15])	
Aplastische Anämie	
Kongenitaler Immundefekt	
Kortisontherapie ¹	$> 20\text{mg}/\text{Tag}$ für > 2 Wo (Lebendimpfung erst 1 Monat nach Therapieende)
Transplantationsbedingte Immunsuppressiva	Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus Mycophenolat-mofetil Mitoxantron
Manche Chemotherapeutika	
Großteil der Biologika (bei Interaktion mit Immunzellen)	Z.B. TNF- α -Blocker (Adalimumab, Certolizumab-pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), Alemtuzumab, Natalizumab, Rituximab u.v.a.

¹ Prednisolon bzw. entsprechende Äquivalenzdosis; ² HWZ = Halbwertszeit; ³ SZT = Stammzelltransplantation; ⁴ GvHD = Graft-versus-Host-Disease; ⁵ SLE = Systemischer Lupus erythematoses; ⁶ RA = Rheumatoide Arthritis; ⁷ IBD = Entzündliche Darmerkrankung („Inflammatory Bowel Disease“); ⁸ MTX = Methotrexat; ⁹ SOT = Transplantation eines soliden Organs („Solid Organ Transplant“); ¹⁰ CLL = Chronisch-lymphatische Leukämie

@3 Vorgehensweise



- **Totimpfstoffe möglich**, aber *Impferfolg* fraglich, Titerkontrolle wünschenswert
- Keine Totimpfstoffe während Rituximab (wg. schlechter/fehlender AK Antwort) 6 Monate Intervall (HWZ/Wirkung von Ritux) bis zur Impfung
- Bei SZT: 3-6 Monate danach Impfungen möglich (heterolog: 3 Dosen GI)
- Bei Reiseimpfungen oft keine Daten, Reiseziel bei Infektionsrisiko überdenken/diskutieren

@3 Vorgehensweise



- **Lebendimpfungen kontraindiziert**
 - Kortisontherapie > 20 mg/d für > 2 Wochen: erst 1 Monat nach Therapieende Lebendimpfungen
 - Alykierende Med, Cyclosporine, Tacrolimus etc: nach 3 Monaten Lebendimpfung
- Bei allogener oder autologer SZT:
 - MMR und Varicellen möglich, wenn:
 - bei Seronegativen mit SZT > 24 Monate
 - keine GvH und keine immunsuppressive Therapie
 - ➔ 2 Dosen

CDC Yellow Book 2016; Immunocompromised Traveler

Beispiel: Impfen bei MS



Impfen und MS: Grundlagen



- Impfungen können MS nicht verursachen
- Impfungen können (theoretisch) Schübe auslösen durch Immunstimulation (aber bisher keine Evidenz)
- innerh. 4-6 Wo nach Schubbeginn keine Impfung
- Totimpfstoffe werden immer als sicher angesehen
- Lebendimpfstoffe nur bei MS ohne Therapie

IoM (USA), 2011

Impfen und MS: Patienten OHNE Immunsuppression



- MS Patienten ohne Immunsuppression
 - Haben ein normal funktionierendes CMI
 - Antworten normal auf Impfungen
- MS Patienten sollten *grundsätzlich* Infektionen vermeiden
 - Impfpräventable Infektionen *sind* vermeidbar
 - Lebendimpfungen sind „Infektionen“ mit attenuierten Erregern, Nutzen-Risikoabwägung nötig, vgl. Masern
 - Inaktivierte Impfstoffe sind keine Infektionen

Immunsuppressive Therapien in der Neurologie

Erkrankung	Schubtherapie	Intervalltherapie	
		Basistherapie	Eskalation
		<ul style="list-style-type: none"> Interferon-β Glatiramer A-säure Dimethylfumarat Teriflunomid 	<ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphid Siponorexol Alemtuzumab Mitoxantron Rituximab Azathioprin
Neuromyelitis optica	Kortikosteroide Plasmapherese		<ul style="list-style-type: none"> Azathioprin Mycophenolatmofetil Rituximab Mitoxantron Cyclophosphamid
Akute Disseminierte Enzephalomyelitis	Kortikosteroide Plasmapherese		Cyclophosphamid
Erkrankungen durch Auto-Antikörper gegen Transmitter, Rezeptoren oder Ionenkanäle (z.B. NMDA-R; VGKC-Komplex; AMPA-R, GABA-R)		Langzeit-Steroidtherapie I.v. Immunglobuline Plasmapherese	Rituximab Cyclophosphamid
CD8+ T-Zell-vermittelte Erkrankungen (z.B. Paraneoplastische Syndrome; Rasmussen-Enzephalitis)		Langzeit-Steroidtherapie	Tacrolimus
Neurosarkoidose		Langzeit-Steroidtherapie	Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil Ciclosporin A Cyclophosphamid, Infliximab, Rituximab
Zerebrale Vaskulitis		Langzeit-Steroidtherapie	Azathioprin Methotrexat Infliximab Rituximab
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	I.v. Immunglobulin Plasmapherese		
Chronische Inflammatorische Polyneuropathie (CIDP)	Glukokortikoide I.v. Immunglobuline Plasmapherese	I.v. Immunglobuline Langzeit-Steroidtherapie	
Demyelinisierende Neuropathie bei IgM-Paraproteinämie		I.v. Immunglobuline Plasmapherese	Rituximab? Immunsuppression?

CS-statement Immunsuppression, 2016

MS-Therapie und Suppression der Impfantwort

- Impfantwort vom Antigen UND vom Therapeutikum abhängig, insgesamt schlechte Datenlage
 - *Weitgehend normale Antwort* unter: Beta Interferon, Natalizumab, Alemtuzumab
 - *Eingeschränkte Antwort*: Glatiramer, Mitoxantron
 - *Stark eingeschränkte Antwort*: Rituximab,
- Titerkontrollen bei red.Immunantwort sinnvoll

Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis

Arch Neurol. 2011;68(10):1267-1271. Published online June 13, 2011. doi:10.1001/archneurol.2011.131

Mauricio F. Farez · Jorge Correale

Systematische Metaanalyse von Publikationen zwischen 1961-2011



- Unverändertes Risiko für MS Erkrankung oder Erkrankungsschub nach Totimpfstoffen (HepB, Influenza, Polio, Typhus, FSME); MMR und BCG
- Reduziertes Risiko für MS oder Erkrankungsschub nach Diphtherie und Tetanusimpfung

J Neurol
DOI 10.1007/s00415-016-8263-4

Received: 20 July 2016 / Revised: 6 August 2016 / Accepted: 8 August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

REVIEW

Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review

Mia Topsøe Mailand¹ · Jette Laurrup Frederiksen²



Abstract Vaccinations are often the most effective tool against some disease known to mankind. This study offers a literature review on the role of vaccines regarding the risk of developing multiple sclerosis (MS) and MS relapse. The method used in this study is a systematic literature review

on the database PubMed. The study found no change in risk of developing multiple sclerosis (MS) after vaccination against hepatitis B virus, human papillomavirus, seasonal influenza, measles-mumps-rubella, variola, tetanus, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), polio, or diphtheria. No change in risk of relapse was found for influenza. Further research is needed for the potential therapeutic use of the BCG vaccine in patients in risk of developing MS and for the preventive potential of the tetanus and diphtheria vaccine.

MS und inaktivierte Impfstoffe



- Pat. *ohne Therapie dürfen uneingeschränkt* mit inakt. Impfstoffen versorgt werden. Grundlage: öst. Impfplan
- **Als sicher UND ZUMINDEST TW. wirksam (Impferfolgskontrolle!!)** angesehen werden inakt. Impfstoffe bei MS plus folgenden Therapien:
 - Basistherapeutika: Beta-Interferone, Teriflunomid, Glatiramer-Azetat, Dimethylfumarat,
 - Eskalationstherapie: Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Mitoxantron
- Als sicher aber möglicherweise NICHT ausreichend wirksam bei schwerer Immunsuppression
- Boosterungen sind weniger betroffen als Primovakzinationen, wenn das priming VOR Therapiebeginn erfolgt ist

Hepatitis B Impfung und MS



- Fallberichte aus Frankreich in den 90ern stellen den Verdacht einer Assoziation in den Raum
- Vertrauensverlust
- Sistieren der Hepatitis B Impfung im allg. Impfplan
- Massiver Rückgang der Impfung im Gesundheitswesen

Ascherio et al NEJM 2001

Hepatitis B Impfung und MS

- 5 Fall-Kontroll Studien, eine Kohortenstudie und vier Beobachtungsstudien später:
- Keine Assoziation nachweisbar

Table 1 Single or pooled analysis of data from comparative studies assessing an association between exposure to hepatitis B vaccine, multiple sclerosis and demyelinating disease

Study design	Case definition	Time from vaccination	Number of studies	References	Pooled odds ratio or rate ratio ^a	95% Confidence interval		Overall population size ^b
						Lower limit	Upper limit	
Case control	MS ^c	2 months	1	[1]	2.00	0.80	5.40	193
	MS ^c	Any time	2	[2,3]	1.01	0.68	1.50	431
	MS and DD ^d	2 months	2	[1,4]	1.62	0.82	3.21	357
	MS and DD ^d	1 year	3	[1,3,5]	1.07	0.75	1.53	1157
	MS and DD ^d	Any time	1	[3]	1.48	0.89	2.46	481
Case cross-over	MS relapse	2 months	1	[6]	0.66	0.19	2.37	643
	MS and DD ^d	6 months	1	[7]	1.30	0.40	4.80	63 227
Cohort	MS and DD ^d	1 year	1	[7]	1.00	0.30	3.00	113 221
	MS and DD ^d	2 years	1	[7]	1.00	0.40	2.40	162 872
	MS and DD ^d	3 years	1	[7]	0.90	0.40	2.10	185 485
	MS	2 months	1	[8]	1.05	0.80	1.37	7 180 000
Ecological	ON	3 months	1	[10]	0.41	0.08	2.11	136 111
	TM	3 months	1	[10]	0.63	0.05	7.60	133 333
	MS	Any time	1	[9]	0.55	0.19	1.65	289 651
	MS and DD ^d	Any time	1	[11]	0.87	0.71	1.05	10 790 000

MS, multiple sclerosis; DD, demyelinating disease; ON, optic neuritis; TM, transverse myelitis.

Demicheli et al, J.Viral Hep. 2003

FSME Impfung und MS

- Totimpfstoff bedeutet grundsätzlich geringe Bedenken, jedoch neurotropes Virus
- Eine kontrollierte Studie vorhanden
- Keine Assoziation zwischen MS und FSME-Impfung hinsichtlich Schubauslösung
- Völlig normale Immunantwort
- Einschränkung: keine immunmodulierenden Therapien

Baumhackl et al, Vaccine 2003

MS + ISP und Lebendimpfstoffe



- Lebendimpfstoffe werden im allgemeinen bei MS+Immunsuppression *nicht empfohlen*
- Limitierend ist das verwendete Therapeutikum
 - Gilt insbesondere für Alemtuzumab, Natalizumab und Rituximab
 - Für viele Biologika gibt es keinerlei Daten
 - Refraktärzeiten für Impfungen nach Biologikatherapie HWZ abhängig, bei Rituximab bis zu 1 Jahr (!)

ONLINE FIRST

Yellow Fever Vaccination and Increased Relapse Rate in Travelers With Multiple Sclerosis

Mauricio F. Farez, MD, MPH; Jorge Correale, MD



Conclusion: For patients with MS traveling to endemic YF areas, vaccination should be recommended on the basis of carefully weighing the risk of exacerbation against the likelihood of exposure to the YF virus.

Patients: Seven patients with clinical relapsing-remitting MS traveling to endemic YF areas who received the YF 17D-204 vaccine were studied.

Intervention: The YF 17D-204 vaccine.

Main Outcome Measure: Number of relapses. Secondary outcomes included the number of new lesions on

Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics

Patient No./ Sex/Age, y	Disease Duration, mo	Treatment	EDSS Score		During Follow-up, No.			After Vaccination	
			Study Entry	End of Follow-up	Relapses	New or Enlarging T2 Lesions	Gadolinium- Enhancing Lesions	Time to First Exacerbation, d	Clinical Picture at 1-5 wk
1/F/33	36	Interferon beta-1a	1.0	4.0	3	4	2	15	Optic neuritis
2/F/35	44	Interferon beta-1a	2.0	4.0	2	4	4	22	Myelitis
3/F/28	42	Interferon beta-1a	1.5	1.5	4	2	2	21	Internuclear ophthalmoplegia
4/M/32	38	Glatiramer acetate	1.5	3.5	3	5	3	32	Diplopia, myelitis
5/M/40	50	Interferon beta-1a	2.0	4.0	2	6	4	28	Myelitis
6/F/38	48	Glatiramer acetate	1.5	1.5	0	0	0	0	
7/F/39	62	Glatiramer acetate	2.0	2.0	0	0	0	0	

3 Monate nach YF Impfung signifikant erhöhte Anzahl an Schüben und messbaren Läsionen im Vergl. zu 12 Monate vor oder 9 Monate nach Impfung.
Keinerlei derartige Effekte nach Influenzaimpfung!

MS und Lebendimpfstoffe



- Sonderfall Varizella/Zosterprävention:
 - VZV Antikörper negative Patienten sollen 2x im 4-Wochenabstand geimpft werden: VZV Komplikationsrisiko wesentlich höher als Impfrisiko
- Fingolimod und Alemtuzumab sind VZV Reaktivatoren
 - Eine Zostavax Impfung sollte erwogen werden
 - Abhilfe schafft ein ca. 2018 verfügbarer inaktivierter Zosterimpfstoff (HZ/su GSK: Lal et al NEJM 2015)

MS Patienten mit JCV-Positivität



- (therapeutische) Immunsuppression(T-Zell) begünstigt Angehen der JCV Infektion
- JC Polyomavirus Infektion demnach *Folge* gestörter Abwehr, aber nicht ihre *Ursache*
- PML (*progressive multifokale Leukencephalopathie*) Risiko demnach abhängig von JCV Infektion
- Impfungen beeinflussen JCV Infektion nicht
- Überlegung: Mefloquin-Therapie bei JCV?

Sanjo et al, Intern.Med.2016

MS und Reisen



- Reisen sind für MS Patienten mit stabilem Zustand unproblematisch.
 - Jede (virale) Infektion kann für MS Patienten möglicherweise einen Trigger darstellen (vgl. EBV)
 - Erhöhte UV-Exposition möglicherweise risikomindernd
 - Erhöhte körperliche Belastung bedeutsam?
- Reisen werden meist durch immunsuppressive Therapie bei MS limitiert
- Impfungen sind meist von untergeordneter Bedeutung für Reisefähigkeit

Ascherio et al, Sem.Neurol., 2016