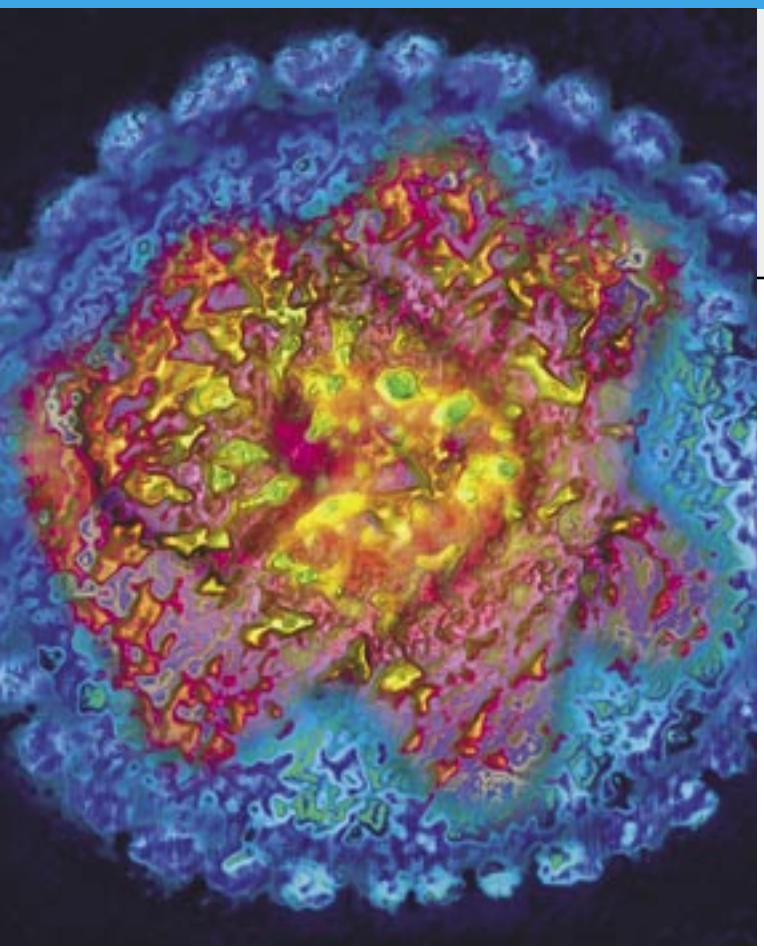
Österreichische Ärztezeitung
Supplementum
November 2008



Impfen im Alter

Experten Statement

medical dialogue

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch; Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Dr. Christian Euler, Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Fasching, Dir. Univ.-Prof. Dr. Beatrix Grubeck-Loebenstein, em. Prim. Univ.-Prof. Dr. Ingo Mutz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Univ.-Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt

Unter Patronanz der eGI Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten

1. Einleitung

Durchimpfungsraten sind vielfach gerade in der älteren Bevölkerung in Österreich noch nicht zufriedenstellend. Um dies zu verändern, geht es nicht nur um eine Verbesserung der Compliance, sondern vor allem auch um die Entwicklung von Strategien, die zu einer größtmöglichen „field effectiveness" beitragen.
Im folgenden Expertenstatement wird bewusst auf einige wenige, wesentliche Impfungen fokussiert, während z.B. Reiseimpfungen ausgeklammert bleiben. Die Autoren hoffen, mit diesem Statement einen konstruktiven Beitrag zur Verbesserung der Krankheitsvorsorge durch die Weiterentwicklung der Impfsituation bei älteren und alten Menschen zu leisten.

2. Impfimmunität im Alter

Das menschliche Immunsystem macht im Laufe des Lebens eine Reihe gravierender Veränderungen durch. Die physiologische Involution des Thymus beginnt bereits in frühester Kindheit und ist etwa zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr abgeschlossen. Damit ist ab diesem Zeitpunkt auch keine Reifung von T-Zellen mehr möglich, und das Immunsystem ist vom bis dahin gebildeten T-Zell-Repertoire abhängig. Die relativen Anteile der T-Zell-Subpopulationen verändern sich von der Kindheit bis ins Alter stark: Während Kinder einen hohen Anteil an jungen naiven T-Zellen, einen geringeren Anteil an Gedächtniszellen und kaum Effektorzellen auf-

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd, KFJ-Spital d. Stadt Wien

Univ.-Prof.
Dr. Heinz Burgmann
Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

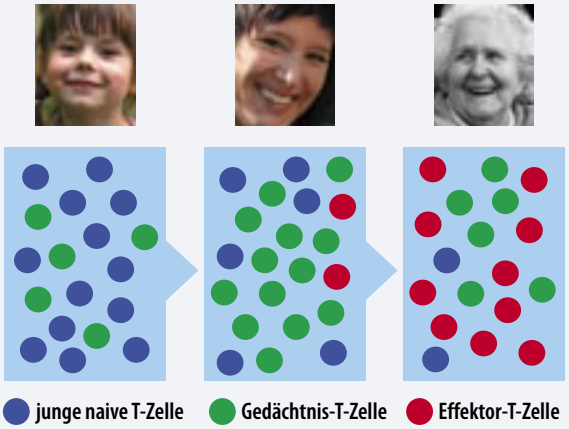
Dr. Christian Euler
Österreichischer Hausärzteverband, Rust

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Peter Fasching
5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien

weisen, ist es im Alter umgekehrt: Effektorzellen dominieren, gefolgt von Gedächtniszellen und einer geringen Zahl von – nicht selten dysfunktionalen – naiven T-Zellen (Abb. 1).

Eine der bedeutsamen Folgen dieser Tatsache ist die Veränderung des Zytokinmilieus im Körper. So werden im Alter z.B. weniger Interleukin-2 und -4 gebildet, hingegen deutlich mehr Interferon-γ. Dies führt zu subklinischen inflammatorischen Reaktionen in verschiedenen Organen – im Englischen auch als „inflammaging" bezeichnet –, was – nebst anderen Faktoren wie einer schlechteren B-Zell-Reifung – auch zu einer verminderten Antikörperproduktion beiträgt. Dieser Prozess ist unmittelbar bedeutsam für den Impferfolg – Impfungen im Alter „gehen schlechter an".
Am Beispiel der Tetanusimpfung konnte gezeigt werden, dass die Antikörperkonzentration zwar in jedem Lebensalter mit dem zeitlichen Abstand von der letzten Impfung abnimmt und dass es vor allem bei jüngeren Personen eine beträchtliche Streuung der Antikörperkonzentrationen gibt; dennoch war in diesem Kollektiv die Antikörperkonzentration zu jedem Zeitpunkt bei älteren Menschen (>65a) deutlich niedriger als bei Jüngeren (18–35a) [1]. Weiters nimmt der Unterschied zwischen der mittleren Ak-Konzentration von Jüngeren und Älteren mit steigendem zeitlichem Abstand von der Impfung zu. Tab. 1 gibt einen Überblick über die Rolle der Antikörperbestimmung zur Erfassung der Impfimmunität.

Abb. 1: Altersabhängige Veränderungen der T-Zell-Subpopulationen



Quelle: B. Grubeck-Loebenstein

Für Tetanus, Diphtherie und Pertussis konnte gezeigt werden, dass Auffrischungsimpfungen bei alten Menschen umso besser wirken, je höher die Titer der noch vorhandenen Antikörper sind [2] – was klar für kürzere Auffrischungsintervalle spricht. Außerdem korreliert die Wirksamkeit von Impfungen im Alter auch mit der spezifischen Zusammensetzung des T-Zell-Pools. Anhand der Immunität nach Influenzaimpfung lassen sich zwei Typen älterer Menschen unterscheiden, wobei der Typ 1 gegen alle drei in der Impfung enthaltenen Virustypen ausreichende Antikörpertiter entwickelt, während dies beim Typ 2 nicht der Fall ist. Bei Personen vom Typ 1 ist die Ratio von Gedächtnis- zu Effektorzellen zugunsten Ersterer verschoben, und ein relativ hoher Anteil einer bestimmten potenten Gedächtniszell-Subpopulation ($CD8^+CD25^+$) ist vorhanden [3]. $CD4^+$-Zellen, die im Alter ebenso an Aktivität abnehmen, sind essenziell für die B-Zell-Aktivierung und die Antikörperproduktion. Weiters können altersbedingte Veränderungen der Mikroumgebung die Avidität von T-Zellen beeinträchtigen.

Fazit für die Praxis:
Da aufgrund der Thymusinvolution ca. ab dem 50. Lebensjahr keine T-Zell-Reifung mehr möglich ist und auch andere altersbedingte Veränderungen des Immunsystems („inflammaging") ein Angehen von Impfungen erschweren, sollten bestimmten Impfungen bereits früher begonnen (z.B. Influenzaimpfung schon ab 50) und die Boosterungsintervalle verkürzt werden. Antikörperbestimmungen im Alter werden derzeit nur für Hepatitis B, Tetanus, Diphtherie, FSME und Tollwut empfohlen. Neue Adjuvantien, diefür ältere Personen entwickelt werden, könnten zum Impferfolg beitragen.

3. Influenzaimpfung

Während einer Grippesaison erkranken in Österreich 5 bis 10% der Bevölkerung an Influenza. Man schätzt, dass diese pro Saison zu 2.500 Todesfällen führt, wovon mehr als 90% in der Altersgruppe über 60 Jahre auftreten (Abb. 2).

Der Influenzaerreger ist ein RNA-Virus, von dem drei Typen bekannt sind. Der Typ A kommt bei Vögeln und Säugetieren vor und infiziert auch den Menschen; zwei typische Oberflächenproteine sind bekannt: Hämagglutinin (H; 15 Subtypen) und Neuraminidase (N; 9 Subtypen). Die spezifische Kombination dieser beiden Proteine wird zur genauen Subtypisierung der Influenza-A-Viren verwendet (z.B. H3N2). Der Typ B infiziert nur Menschen. Der Typ C löst lediglich milde grippale Infekte aus und ist klinisch irrelevant.
Das Hauptproblem besteht in der ständigen Veränderung von Hämagglutinin und Neuraminidasen, denen das Influenzavirus unterworfen ist. Beim Influenza-A-Virus dienen Hühner, Enten und Gänse als Erregerreservoir, während Schweine und Menschen als Wirte fungieren. Dabei entstehen Veränderungen des A-Virus vor allem in Schweinen, wobei zwei Arten der Veränderung zu unterscheiden sind. Kleinere Mutationen („antigenic drift") von H und N führen zu leicht veränderten Virusstämmen, die vom Immunsystem im Vergleich zu den (geimpften) Varianten des Vorjahres nicht mehr so gut erkannt werden. Das ist die Grundlage der jährlich auftretenden Epidemien und bedingt die Notwendigkeit der jährlichen Adaptierung des Influenzaimpfstoffs. Noch bedrohlicher ist die Rekombination („antigenic shift"), die zu einer Neukombination von H und N und damit zur Entstehung eines völlig neuen Virus führt, das vom Immunsystem überhaupt nicht wiedererkannt wird und sich somit weltweit schnell innerhalb einer immunologisch ungeschützten

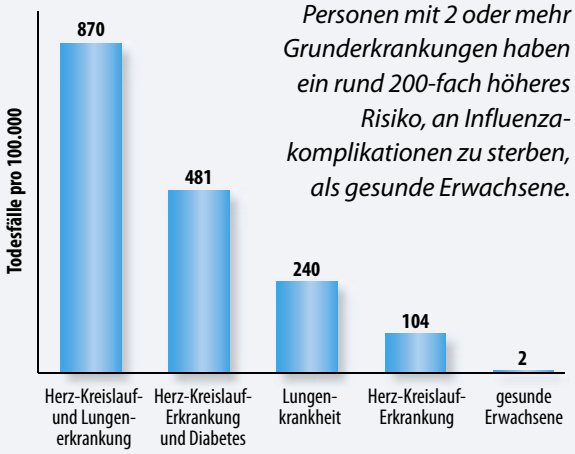
Tab. 1: Impf-Antikörperbestimmung im Alter

sinnvoll*	nicht empfohlen
Hepatitis B	Influenza
Tetanus	Masern
FSME	Mumps
Tollwut	Röteln
Diphtherie	Polio
	Keuchhusten
	Pneumokokken
	Herpes

**) bei unregelmäßigen/langen Impfintervallen oder bei Erstimpfung im Alter*

Quelle: C. Wenisch

Abb. 2: Grippebedingte Todesfälle bei Grunderkrankungen

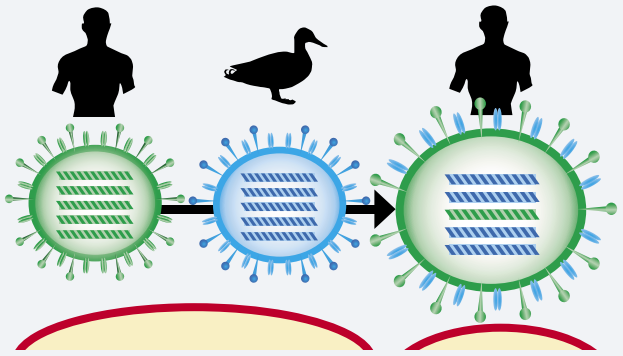


Personen mit 2 oder mehr Grunderkrankungen haben ein rund 200-fach höheres Risiko, an Influenzakomplikationen zu sterben, als gesunde Erwachsene.

Infektionen wie Influenza können eine KHK oder einen Schlaganfall verstärken oder auslösen, da sie die Blutgerinnung beeinflussen, die Gefäßwände schädigen und Arteriosklerose fördern.

Quellen: [4, 5]

Abb. 3: Schema der Entstehung eines neuen Influenzavirus



Legende: Durch "antigenic shift" kann z.B. im Schwein, das mit einem humanpathogenen und einem vogelpathogenen Influenza-A-Virus infiziert ist, durch Kombination der Eigenschaften beider Viren ein neues, humanpathogenes und von Mensch zu Mensch übertragbares Influenzavirus entstehen, das aufgrund einer neuen, bisher unbekannten Antigenkombination eine Pandemie auslösen könnte.

Quelle: G. Weiss

Dir. Univ.-Prof.
Dr. Beatrix Grubeck-Loebenstein
Institut für Biomedizinische Alternsforschung, Österr. Akademie der Wissenschaften, Innsbruck

em. Prim. Univ.-Prof.
Dr. Ingo Mutz
St. Marein i.M.

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Wolfgang Popp
11. Med. Abt. mit Lungenkrankheiten, GZW am Wienerwald, Wien

Univ.- Prof.
Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt
Institut für spez. Prophylaxe und Tropenmedizin, Zentrum für Physiologie u. Pathophys., MU Wien

Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klin. Abt. für Allgemeine Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MU Innsbruck

Bevölkerung ausbreiten kann – in diesem Fall kann es zu einer Pandemie kommen (Abb. 3).

Der zurzeit verwendete Influenzaimpfstoff ist ein in Hühnerembryonen angezüchteter, Formalin-inaktivierter Totimpfstoff. Wie bereits erwähnt, schützt die Impfung im Wesentlichen vor den Virusstämmen, die zuvor auf der südlichen Hemisphäre aufgetreten und nun auch in unseren Breiten zu erwarten sind, wodurch nach „antigenic drift" Infektionen nicht notwendigerweise gänzlich verhindert werden, jedoch milder verlaufen. MF59-adjuvierte Impfstoffe bieten durch eine breitere Wirkung Schutz vor heterologen, gedrifteten Stämmen [6]. Ein Schutz vor einem pandemischen Influenzastamm – nach erfolgter „antigenic shift" und damit Rekombination eines gänzlich neuen Virus – ist durch die saisonale Impfung nicht gegeben, hier sind entsprechende Impfstoffe in Entwicklung (Tab. 2).

Geimpft werden sollte zu Beginn der Influenzasaison, zwischen Anfang Oktober und Dezember, wobei zum Impfzeitpunkt keine akuten Infekte bestehen sollten. Die Schutzdauer nichtadjuvierter Totimpfstoffe, die einmalig appliziert werden, beträgt 6 bis 12 Monate. Die Schutzrate erreicht bei gesunden Erwachsenen 70 bis 90%, während sie bei Personen ab 65 Jahren nur mehr 50 bis 60% beträgt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass selbst bei nicht ausreichendem Impftiter die Influenza nach Impfung milder verläuft und sich Hospitalisierungen und Mortalität um ca. 50% reduzieren lassen [7]. Für ältere Menschen, die zu Hause leben, reduziert die Impfung die Erkrankungswahrscheinlichkeit um 50 bis 60%, die Gesamtmortalität um ca. 50%; bei Heimbewohnern sind die Reduktionsraten jeweils höher [8].

In vielen Studien konnte bei Personen über 65 Jahre eine klare Assoziation der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung wegen respiratorischer und kardiovaskulärer Problemen mit Influenza gezeigt werden. Die Fallzahlen sind bei Geimpften erheblich niedriger [8].
Für ältere Personen gibt es speziell adjuvierte Impfstoffe. Personen, die mit MF59-haltigen Impfstoffen immunisiert wurden, haben einen signifikant höheren Impftiter als solche mit nichtadjuvierten Impfstoffen. Protektivitätsdaten zu adjuvierten Influenzavakzinen gibt es wenige. In bislang einer Studie konnte die Überlegenheit des MF59-haltigen Influenzaimpfstoffs bei Senioren gezeigt werden [9]. Nebenwirkungen sind selten und bestehen in Lokalreaktionen, Fieber, Gelenksschmerzen, Kopfschmerzen und Müdigkeit sowie allergischen Reaktionen bei Hühnereiweißunverträglichkeit. Mit einer Häufigkeit von 1:1.000.000 tritt ein Guillain-Barré-Syndrom auf, wobei hier die Kausalität ungeklärt ist.

Fazit für die Praxis:
Die Influenzaimpfung ist bei den vom Obersten Sanitätsrat empfohlenen und in Tabelle 2 aufgelisteten Risikogruppen sinnvoll und reduziert signifikant die Morbidität und Mortalität. Aufgrund der ständigen genetischen Veränderungen der Influenzaviren und der damit verbundenen Adaptierungen des Impfstoffs sowie wegen der relativ geringen Immunogenität des verwendeten Totimpfstoffs muss diese Impfung jährlich durchgeführt werden.

4. Pneumokokkenimpfung

Pneumokokkeninfektionen können sich u.a. als Pneumonie, Bronchitis, Otitis media, Meningitis und Sepsis manifestieren. Nach einem ersten Häufigkeitsgipfel zwischen erstem und zweitem Lebensjahr beginnt die Häufigkeit etwa ab dem 65. Lebensjahr wieder stark anzusteigen und erreicht jenseits des 75. Lebensjahrs einen zweiten Häufigkeitsgipfel [10].

In Österreich stehen derzeit zwei Impfungen zur Verfügung, nämlich ein 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (PPV-23) und ein heptavalenter Saccharidimpfstoff (PCV-7), bei dem die Polysaccharidantigene an Trägerproteine gekoppelt sind. Der 13v-Impfstoff wird derzeit in Studien für die Anwendung an Erwachsenen untersucht.
Die Immunogenität von PPV-23 wird T-Zell-unabhängig induziert, daher ist dieser Impfstoff weniger immunogen. Für Kinder

unter zwei Jahren kann mit dieser Vakzine deshalb keine Immunität erzeugt werden. Für Kinder über zwei Jahre existiert auch nur eine Studie, in der in einer Population mit hohen Raten an invasiven Pneumokokkenerkrankungen in Papua-Neuguinea eine Wirkung erzielt werden konnte [11]. Bei Erwachsenen, die bestimmten Risikogruppen angehören, zeigte die PPV-23 eine Reduktion invasiver Pneumokokkenerkrankungen um mindestens 57% (soweit es sich um von der Impfung abgedeckte Serotypen handelt, die klinische Abdeckungsrate beträgt an die 90%), bei über 65-Jährigen sogar um 75% [12, 13]. Allerdings zeigten neuere Daten für ältere Patienten, dass eine Wiederholungsimpfung mit PPV-23 bei Personen, die etwa vor fünf Jahren eine Erstimpfung erhalten hatten, einen deutlich geringeren Antikörperanstieg erzeugte als die Erstimpfung [14] – man spricht von „Hyporesponsiveness".

Wird das Pneumokokken-Polysaccharid-Antigen mit Proteinen konjugiert, wie in dem derzeit in Österreich nur für Kleinkinder (2 Monate bis 5 Jahre) zugelassenen, heptavalenten Impfstoff (PCV-7), so steigt die Immunogenität des Impfstoffs, der Immunisierungsprozess wird T-Zell-abhängig und führt zu höheren Antikörperspiegeln, und die Immunantwort ist wegen der Ausbildung von Gedächtniszellen boosterbar. PCV-7 zeigt gegen invasive Pneumokokkenerkrankungen eine Effizienz von 77 bis 97%, gegen radiologisch verifizierte CAP von 19 bis 37% [15, 16]. Eine Mortalitätssenkung wurde bisher nur in einer afrikanischen Population nachgewiesen [17].

Im österreichischen Impfkalender 2008 ist eine Impfung mit PPV-23 für alle Erwachsenen ab 60 vorgesehen. Eine Wiederholung der Impfung alle fünf Jahre wird besonders bei entsprechendem Risiko (Grundkrankheiten, bisherige Erkrankungen, besondere Exposition etc.) empfohlen.
Die Boosterung einer Erstimpfung mit PCV-7 durch PPV-23 führt zu höheren Antikörperspiegeln gegen die bereits im heptavalenten Impfstoff enthaltenen Serotypen, was u.a. an der größeren, in PPV-23 enthaltenen Antigenmenge jedes Serotyps liegen dürfte [15, 16, 18].

Die Datenlage zur Pneumokokkenimpfung älterer Menschen ist komplex und nicht ganz eindeutig. Eine Studie mit fast 63.000 älteren Patienten, die mit CAP hospitalisiert wurden, zeigte, dass eine vorliegende Pneumokokkenimpfung die Mortalität um 50%, das Lungenversagen um 33% und die Hospitalisierungszeit um zwei Tage reduzierte [19]. Hingegen zeigte eine andere Arbeit, dass die PPV-Impfung zwar gegen bakteriämische, nicht aber gegen nichtbakteriämische CAP schützt [20]. Eine Kohortenstudie mit über 11.000 Personen über 65 Jahren ergab durch PPV-Impfung eine Reduktion der Pneumonierate um 21%, der Pneumokokkenpneumonien um 45%, der Pneumokokkenbakteriämien um 40% und der Pneumoniemortalität um 59% [21]. Allerdings waren über 80% dieser Patienten auch gegen Influenza geimpft, was die Interpretation der Studie erschwert. Ganz anders die Arbeit von Örtqvist und Mitarbeitern, die bei 50- bis 85-jährigen immunkompetenten Patienten mit St. p. spitalspflichtiger CAP durch anschließende PPV-Impfung keine Reduktion von CAP insgesamt oder von Pneumokokkenpneumonien fanden [22]. Allerdings traten in dieser Studie insgesamt viel weniger CAP-Fälle auf als vorhergesagt.

Zudem zeigen mehrere Arbeiten [22-25], dass bei kombinierter Influenza- und Pneumokokkenimpfung bei älteren Personen ein additiver Effekt auftritt: reduziertes Risiko der Hospitalisierung für Influenza und Pneumonien, Verhinderung invasiver Pneumokokkenerkrankungen, reduzierte Liegedauer im Krankenhaus und eine reduzierte Sterblichkeit an Lungenentzündungen. Ältere Personen, die gegenüber einem PPV-23-Serotyp keine Antikörper produzieren, sind sehr wohl gegen alle anderen 22 Serotypen geschützt [18].

Tab. 2: Die Empfehlung der Influenzaimpfung gilt prinzipiell für alle Personen, aber unter besonderer Berücksichtigung von

- Kindern (ab 7. Lebensmonat), Jugendlichen und Erwachsenen mit erhöhter Gefährdung infolge eines Grundleidens (chronische Lungen-, Herz-, Kreislauferkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechselkrankheiten und Immundefekte (angeboren oder erworben)
- Personen über 50 Jahre
- Personen mit häufigen Publikumskontakten
- Schwangeren im 2./3. Trimenon
- Reiseimpfung
- Gesundheitspersonal und Betreuungspersonen (z. B. in Spitälern, Altersheimen und im Haushalt) von Risikogruppen (kranke Kinder, Altersheim) sollen ebenfalls geimpft werden

Quelle: Österreichischer Impfplan 2008

Die Wahrscheinlichkeit eines CAP-Rezidivs hängt vom Alter und den Grundkrankheiten ab. Eine US-Studie zeigte, dass die Erhöhung der Durchimpfungsraten bei derzeit bestehender Indikation für die Impfung mehr Fälle invasiver Pneumokokkenerkrankungen verhindern würde als die Hinzunahme neuer Indikationen [26]. Allerdings würde eine Reduktion der Altersgrenze für die allgemeine Impfung von (in den USA) dzt. 65 auf 50 Jahre ebenfalls 5 bis 7% weniger Erkrankungen bringen [26].

Ein Problem der PCV-7, das z.B. bei Kindern in den USA gezeigt wurde [27-30], ist der Anstieg von Pneumokokkeninfektionen durch Serotypen, z.B. 11, 15, 19A, 33, die nicht vom heptavalenten Impfstoff erfasst werden. Von einigen Autoren wird aber darauf hingewiesen, dass die Inzidenzen bestimmter Serotypen periodischen Schwankungen unterliegen und die Zunahme eines Serotyps nicht notwendigerweise einem Pneumokokkenimpfstoff anzulasten ist. Eine gegebenenfalls durch ein Replacement hervorgerufene Änderung der Serotypen-Zusammensetzung wird möglicherweise auch zu einer Änderung der Krankheitsbilder führen, insbesondere wenn hoch-pathogene Serotypen durch weniger pathogene ersetzt werden. Letzteres bedarf aber noch weiterer Untersuchungen und unterstreicht damit die Bedeutung von nationalen Surveillance-Systemen [44, 45, 46].

Fazit für die Praxis:
Die Pneumokokkenimpfung mit dem Polysaccharid-Impfstoff PPV-23 ist sinnvoll bei

- Personen unter 60 Jahre

1. mit Immundefekten
2. bei Patienten mit Cochlea-Implantat
3. bei Liquorfistel
4. vor Organtransplantation
5. nach Stammzelltransplantation
6. bei nephrotischem Syndrom
7. vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie
8. bei HIV-Infektion
9. bei chronischen Krankheiten wie
   - Krankheiten der blutbildenden Organe
   - neoplastischen Krankheiten
   - Herz-Kreislauf-Krankheiten
   - Krankheiten der Atmungsorgane
   - Diabetes mellitus/Stoffwechselkrankheiten
   - Leberzirrhose
   - Niereninsuffizienz
10. bei neurologischen Krankheiten
11. St. p. Pneumonie, rezidivierende Atemwegsinfekte

- allen Personen über 60 Jahre (Seniorenimpfung!)

Eine Auffrischungsimpfung ist alle 5–10 Jahre notwendig.

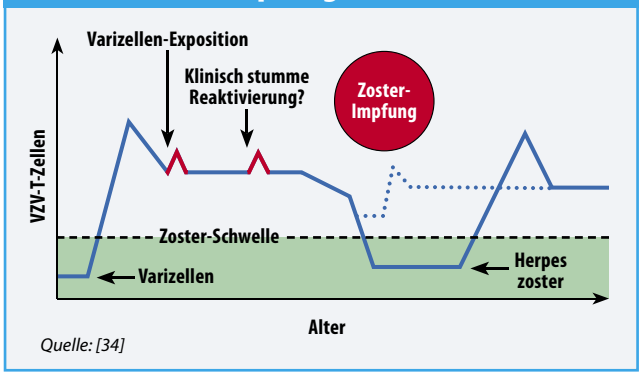
In Zukunft werden bei positiven Studienergebnissen die neuen, besser wirksamen konjugierten Impfstoffe (PCV11, PCV13 etc.) eingesetzt werden können.

5. Herpes-zoster-Impfung

Ca. 10 bis 20% der Bevölkerung erkranken einmal im Leben an Herpes zoster (HZ), jedoch 50% der 85-Jährigen. Die Zunahme der HZ-Häufigkeit ist durch die bereits erwähnte Abnahme der VZV-spezifischen zellulären (T-Zell) Immunität im Alter zu erklären.
Hauptkomplikation ist die postherpetische Neuralgie (PHN), deren Häufigkeit ab dem 50. Lebensjahr steil ansteigt [31]. 22% der PHN-Betroffenen über 55 Jahre und 48% über 70 Jahre haben eine Schmerzdauer von mehr als einem Jahr [32, 33] (Abb 4). Aktuelle Daten zeigen, dass die HZ-Inzidenz bei gegen Varizellen geimpften Patienten mit 1,0/1.000 Personenjahre (PJ) nicht höher, sondern klar geringer ist als bei Varizellen-Ungeimpften (2,15–4,05/1.000PJ) [35] (Tab. 3).

Der in Österreich zur Prävention von HZ und PHN ab dem 50. Lebensjahr zugelassene Impfstoff ist eine attenuierte Lebendvakzine, die einmalig verabreicht wird. In der Landmark-Studie von Oxman [36] konnte bei mehr als 38.000 Teilnehmern ≥60 Jahre eine signifikante Reduktion der HZ-Inzidenz um 51,3%, der Krankheitslast um 61,1% und der PHN-Inzidenz um 66,5% (p jeweils <0,001) erzielt werden. Nebenwirkungen betreffen die Stichstelle (Erythem, Schmerzen, Schwellung, Pruritus) und sind in aller Regel leicht. Zur Verhinderung eines HZ-Falls sind etwa 60 Impfungen erforderlich; die Impfung wird als kosteneffektiv gewertet [37].

Abb. 4: Zoster-Impfung und Immunität



Quelle: [34]

Tab. 3: Risikofaktoren für Herpes-zoster-Infektionen

- Höheres Alter
- Immunsuppression
- Kaukasische Ethnizität
- Weibliches Geschlecht
- Stress
- Varizellen
- Trauma des betroffenen Dermatoms

Quelle: F. Thalhammer

Fazit für die Praxis:

- Postherpetische Neuralgien treten in 25% aller HZ-Fälle bei Patienten über 55 Jahre auf
- Immunisierung mit der hochpotenten attenuierten Varizellen-Lebendvakzine verhindert das Absinken der VZV-spezifischen T-Zellen
- Die Impfung ist keine Therapie bei bestehender PHN
- Patienten, die Varizellen gehabt haben, sollen geimpft werden

6. Neue Adjuvantien zur Verbesserung der Immunität im Alter

Bis zu den frühen neunziger Jahren waren einzig Aluminiumsalze als Adjuvantien für den menschlichen Gebrauch in Verwendung, wobei man feststellen musste, dass Aluminiumhydroxid oder Aluminiumphosphat nicht bei allen Impfantigenen einen optimalen adjuvanten Effekt bewirkten. Daher wurden neue Adjuvanssysteme entwickelt [38], die auch den immunologischen Anforderungen von älteren Personen gerecht werden.

Bei der Öl-in-Wasser-Emulsion MF59 handelt es sich um ein Adjuvans, das einem Influenzaimpfstoff beigesetzt wurde. Der Hauptbestandteil von MF59 ist Squalen, das vollständig metabolisiert wird. Im Gegensatz zu Aluminiumsalzen wirkt MF59 nicht über einen Depoteffekt, sondern beeinflusst direkt die Antigenaufnahme und Prozessierung sowie die Aktivierung von T-Helferzellen, wodurch es zu einer vermehrten Zytokinproduktion kommt. Als Folge wird der Stimulus auf B-Zellen und deren Produktion von spezifischen Antikörpern verstärkt. Ältere Personen, die mit dem MF59-adjuvierten Impfstoff immunisiert wurden, zeigten signifikant höhere Antiköperwerte für längere Zeit als solche, die mit nicht adjuvierten Influenzavakzinen immunisiert wurden [39, 40]. MF59 führt zwar häufiger zu lokalen Nebenwirkungen, die Lokaleffekte sind aber nur von kurzer Dauer.
Ein anderes Adjuvanssystem, das auf der Basis von Virosomen beruht, steht im Falle der Influenzaimpfung für alle Altersklassen zur Verfügung. Dieser Impfstoff weist eine sehr geringe Ovalbuminmenge im Vergleich zu den nicht adjuvierten Influenzavakzinen auf und mag sich daher für potenzielle Eiweißallergiker besonders eignen.

Ein interessanter neuer Ansatz für verbesserte Impfstoffe für Senioren ist die Verwendung eines sogenannten „Impfpflasters". Das immunologische Konzept dieser transkutanen Impfung basiert auf der Tatsache, dass sich in der Haut äußerst potente Antigen-präsentierende Zellen, sogenannte dendritische oder Langerhanszellen, befinden, die Antigen aufnehmen, in lokale Lymphknoten transportieren und dort entsprechenden Immunzellen präsentieren. Mithilfe des hitzelabilen Toxins von Escherichia coli, das in der Haut als nicht toxisches Adjuvans fungiert, kann die Immunantwort gegen im Impfpflaster befindliche Influenzaantigene verbessert werden. Diese Form der Immunisierung führte bei Senioren zu höheren Antikörperspiegeln als ein konventioneller nicht adjuvierter Influenzaimpfstoff [41]. Demnächst ist in Österreich mit der Zulassung dieses saisonalen Grippeimpfstoffs zur intradermalen Anwendung zu rechnen.

Weitere Ansätze beruhen auf der direkten Immunstimulation von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) über bestimmte Rezeptoren, sogenannte Toll-Like-Rezeptoren (TLR), die pathogene Strukturen oder DNA von Bakterien, Viren etc. erkennen können. Durch Aktivierung der APZ über diese Rezeptoren werden sie zu vermehrter Bildung von Zytokinen angeregt, was sowohl eine zelluläre als auch eine verstärkte B-Zell-Antwort auslöst. Das Adjuvanssystem AS04 besteht aus detoxifizierten Lipopolysacchariden von Salmonella minnesota (MPL= Monophospharyl-Lipid A), das an den TLR 4 von APZ bindet. Dieses ist derzeit in einem Impfstoff gegen Hepatitis B und Zervixkarzinom enthalten und wird u.a. für die Entwicklung neuer Impfstoffe für immunsupprimierte und ältere Personen empfohlen [42].

Auf einem ganz ähnlichen Prinzip beruht das Adjuvans IC31, das einen TLR-9-Agonisten enthält, derzeit aber noch in keinem zugelassenen Impfstoff enthalten ist. In präklinischen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich dieses Adjuvants in Kombination mit einem saisonalen Influenzaimpfstoff für die Anwendung im höheren Alter eignen könnte [43].

Fazit für die Praxis:

- Neue Adjuvantien verbessern die Immunantwort durch direkte Aktivierung von Immunzellen – folglich: Erhöhung der Antikörpertiter und Verlängerung der Boosterintervalle
- Neue Adjuvantien für ältere Personen in zugelassenen Impfstoffen: MF59, Virosomen (weitere Kandidaten werden folgen).
- Adjuvierte (Influenza)Impfstoffe sind im Alter vorzuziehen.

7. Injektion

Die injizierbaren Totimpfstoffe (dip, TET, PEA, IPV, FLU, PNE, FSME) werden beim Erwachsenen intramuskulär, in den M. deltoideus, verabreicht; die zu injizierenden Lebendimpfstoffe (Zoster-Impfung) werden subkutan verabreicht. Kontraindikationen gegen Impfungen sind selten, theoretisch kommt eine relevante Allergie gegen Impfbestandteile in Frage. Eine solche könnte z.B. bei schwerer Hühnereiweißallergie nach einer Influenzaimpfung bestehen; dip, TET, PEA, IPV, PNE FSME sind davon nicht betroffen.

Totimpfstoffe können in beliebiger Zahl kombiniert werden; Zeitabstände zwischen Totimpfstoffen und Lebendimpfstoffen sind keine einzuhalten. Zur Impfung mit mehreren Impfstoffen gleichzeitig empfiehlt es sich, beide Oberarme zu verwenden. Auch ist ein Husten oder anderer banaler Infekt per se keine Kontraindikation gegen eine Impfung mit einem Totimpfstoff. Diese sollte, laut WHO Empfehlung, erst bei Fieber über 38,0° C aufgeschoben werden. ■

Mit freundlicher Unterstützung von

NOVARTIS VACCINES
ENCEPUR®
FLUAD® MF59-ADJUVANTED INFLUENZA VACCINE
sanofi pasteur MSD impfstoffe fürs leben
ADDIGRIP® Adjuvierter Influenza - Impfstoff
VAXIGRIP® Influenza Spalt - Impfstoff (inaktiviert)
Wyeth
Prevenar®

LITERATUR: *1. Hainz U, Vaccine 2005; 2. Kaml M, Vaccine 2006; 3. Herndler-Brandstetter D, J Immunol 2005; 4. Barker WH und Mullooly JP, Arch Intern Med 1982; 5. Leitner B, Statistische Nachrichten 2007; 6. Ansaldi F, Vaccine 2008; 7. Hak E, Clin Infect Dis 2002; 8. Nichol KL, Vaccine 2003; 9. Iob A, Epidemiol Infect 2005; 10. Keine Autoren angegeben,MMWR Recomm Rep 2000; 11. Riley ID, Lancet 1986; 12. Butler JC, JAMA 1993; 13. Shapiro ED, N Engl J Med 1991; 14. Törling J, Vaccine 2003; 15. Black S, Pediatr Infect Dis J 2000; 16. O'Brien KL, Lancet 2003; 17. Cutts FT, Lancet 2005; 18. Örtqvist A, Vaccine 2007; 19. Fisman DN, Clin Infect Dis 2006; 20. Musher DM, Clin Infect Dis 2006; 21. Vila-Corcoles A, Clin Infect Dis 2006; 22. Örtqvist A, Lancet 1998; 23. Christenson B, Eur Respir J 2004; 24. Christenson B, Lancet 2001; 25. Christenson B, Virol J 2008; 26. Greene CM, Clin Infect Dis 2006; 27. Singleton RJ, JAMA 2007; 28. Gonzalez BE, Pediatr Infect Dis J 2006; 29. Kyaw MH, N Engl J Med 2006; 30. Musher DM, N Engl J Med 2006; 31. Hope-Simpson RE, J R Coll Gen Pract 1975; 32. Douglas MW, Drug Saf 2004; 33. Robinson DM und Perry CM, Drugs Aging 2006; 34. Kimberlin DW und Whitley RJ, N Engl J Med 2007; 35. Hambleton S , J Infect Dis 2008; 36. Oxman MN, N Engl J Med 2005; 37. Harpaz R, MMWR Recomm Rep 2008; 38. Guy B, Nat Rev Microbiol 2007; 39. O'Hagan DT, Expert Rev Vaccines 2007; 40. Podda A, Vaccine 2001; 41. Frech SA, Vaccine 2005; 42. Vandepapeliere P, Vaccine 2008; 43. Riedl K, Vaccine 2008; 44. Kyaw M, N Engl J Med 2006; 45. Black S, Pediatr Infect Dis J 2002; 46. Choi E, Emerg Infect Dis 2008*

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Österreichische Ärztekammer, Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Mag. Martin Stickler, Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrl; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Dr. Christian Euler, Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Fasching, Univ.-Prof. Dr. Beatrix Grubeck-Loebenstein, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ingo Mutz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Popp, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Univ.-Prof. Dr. Ursula Wiedermann-Schmidt; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid; **Fotos:** Hans Ringhofer, pixelio.de; **Titelbild:** mauritius images; **Auflage:** 16.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH; Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth