

# Abschlussarbeit

## ÖÄK Diplomlehrgang Geriatric

**Wissenschaftliche Leitung:**

Prof. Dr. Franz Böhmer  
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

**Rückfragen:**

österreichische akademie der ärzte  
Weihburggasse 2/5  
A-1010 Wien  
Tel.: +43 1 512 63 83-40DW

**ÖÄK Diplomkurs Geriatrie und Palliativ 2008/2009**

# **Impfen im Alter**

**Dr. Marlen Kleinhans**

**Graz, Juli 2009**

# Impfen im Alter

## Die Wirksamkeit von Impfungen zur Verhinderung von Infektionskrankheiten bei älteren Menschen

### 1. Einleitung

Speziell ältere Menschen sind häufiger und schwerer von Infektionskrankheiten betroffen und zeigen deutliche Besonderheiten im Bezug auf die Klinik und der Therapie. Obwohl Impfungen die Morbidität und die Mortalität, welche durch Infektionskrankheiten verursacht werden, verhindern sollen, ist der protektive Effekt von Impfungen bei älteren Personen aufgehoben. Dies ist im speziellen auf die Abnahme eines funktionierenden Immunsystems zurückzuführen.

Einleitend wird der aktuelle Stand der Forschung über die Wirksamkeit von Impfungen im Alter, welche die Morbidität und Mortalität verhindern sollen, zusammengefasst. Typische Infektionen im Alter für welche Impfungen existieren sind z.B. Influenza, Pneumonie und Tuberkulose. In weiterer Folge soll kurz auf den altersbezogenen Mechanismus eingegangen werden, welcher mit dem Abfall der Wirksamkeit von Impfungen in Zusammenhang steht.

Infektionen bei älteren Personen sind nicht nur häufiger und schwerwiegender, sondern haben auch klare Eigenschaften hinsichtlich der klinischen Präsentation, mikrobielle Epidemiologie und Behandlung. Urogenitale Infektionen, Infektionen des unteren Respirationstraktes, infektiöse Endokarditis, bakterielle Meningitis sowie Tuberkulose und Herpes Zoster kommen bei Älteren häufiger vor. Der Grund für diese höhere Anfälligkeit für Infektionskrankheiten liegt in der Epidemiologie, einem geschwächtem Immunsystem, Malnutrition und altersbezogenen anatomischen Veränderungen.

Zusätzlich sprechen ältere Personen oft ungenügend auf die Therapie an und leiden an opportunistischen Infektionen, rezidivierenden Infekten mit dem selben Keim oder unter der Reaktivierung von latenten Infektionen, wie z.B. durch Mykobakterium tuberculosis oder Varizellen Zoster Virus.

Die physiologische Involution des Thymus beginnt bereits in frühester Kindheit und ist zwischen dem 40. u. dem 50. Lebensjahr abgeschlossen. Ab diesem Zeitpunkt ist keine Reifung von T-Zellen mehr möglich. Das Immunsystem ist von bis dahin gebildeten T-Zell-

Repertoire abhängig. Die relativen Anteile der T-Zell-Subpopulationen verändern sich von der Kindheit bis in alter stark: Während Kinder einen hohen Anteil an jungen naiven T-Zellen, einen geringeren Anteil an Gedächtniszellen und kaum Effektorzellen aufweisen, ist es im Alter umgekehrt: Effektorzellen dominieren, gefolgt von Gedächtniszellen und einer geringen Zahl von – nicht selten dysfunktionalen – naiven T-Zellen.

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- $\gamma$ . Dies führt zu subklinischen inflammatorischen Reaktionen in verschiedenen Organen, was nebst anderen Faktoren wie einer schlechteren B-Zell-Reifung auch zu einer verminderten Antikörperproduktion beiträgt. Dieser dargestellte Prozess ist unmittelbar bedeutsam für den Impferfolg; Impfungen im Alter „gehen schlechter an“.

Dies ist auch der Grund, weshalb die Boosterintervalle verkürzt werden sollten sowie neue, verbesserte Adjuvantien, speziell für ältere Personen entwickelt werden sollten, welche in hohem Maße zum Impferfolg beitragen könnten.

## **2. Übersicht über ausgewählte Vakzine**

### **2.1 Pneumokokkenimpfung**

#### **Epidemiologie**

Weltweit verzeichnet man rund 2 Mio. Todesfälle pro Jahr durch Pneumokokken. Diese sind weltweit die häufigsten Erreger bei ambulant erworbenen Pneumonien, sowie die häufigste Ursache einer bakteriellen Meningitis, Bronchitis, Otitis media oder Sepsis.

Nach einem ersten Häufigkeitsgipfel zwischen 1. und 2. Lebensjahr beginnt die Häufigkeit ab dem 65. Lebensjahr wieder stark anzusteigen und erreicht jenseits des 75. Lebensjahres einen zweiten Häufigkeitsgipfel.

#### **Risikofaktoren**

- Lebensalter (Kinder bis 2 Jahre, alte Menschen),
- onkologische Patienten,

- Abwehrschwäche einschl. AIDS,
- Alkoholiker,
- chronische Herz- u. Lungenerkrankungen (insb. Bronchitis),
- nephrotisches Syndrom,
- Patienten nach Splenektomie,
- Sichelzellanämie.

Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren sollten prophylaktisch eine Impfung erhalten. Fall-kontrollierte Studien zeigen, dass die Inzidenz von Infektionen durch die Impfung um 65 % gesenkt werden kann. Jedoch ist der Schutz von Hochrisikogruppen mit einer Komorbidität geringer.

### **Erreger**

Der Erreger ist Streptococcus pneumoniae; von diesem existieren über 40 Serogruppen mit insgesamt etwa 90 verschiedenen Kapsel-Polysaccharid-Typen. Die Polysaccharidkapsel, ein Virulenzfaktor der Pneumokokken, hemmt die Phagozytose. Pneumokokken finden sich zu ca. 50 % in der Mundhöhle gesunder Erwachsener, wobei die Abwehrmechanismen des Respirationstraktes eine Erkrankung verhindern. Pneumokokkeninfektionen sind daher meist endogene Infektionen.

### **In Österreich stehen folgende Impfungen zur Verfügung:**

- 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (PPV-23)
- Heptavalenter Saccharidimpfstoff (PVC-7) – bei dem die Polysaccharidantigene an Trägerproteine gekoppelt sind.
- 13v-Impfstoff ist noch nicht für den allgemeinen Gebrauch zugelassen und wird derzeit in klinischen Studien für die Anwendung an Erwachsenen untersucht.

Die Immunogenität von PPV-23 wird T-Zell-unabhängig induziert, daher ist dieser Impfstoff weniger immunogen (löst eine geringere Immunantwort aus). Für Kinder unter 2 Jahren kann mit dieser Vakzine deshalb keine Immunität erzeugt werden.

Bei Erwachsenen, die bestimmten Risikogruppen angehören, zeigte die PPV-23 eine Reduktion invasiver Pneumokokkenerkrankungen um mind. 57% (soweit es sich um von der Impfung abgedeckte Serotypen handelt, die klinische Abdeckung beträgt an die 90%). Allerdings zeigten neuere Daten für ältere Patienten, dass eine Wiederholungsimpfung mit PPV-23 bei Personen, die etwa vor 5 a eine Erstimpfung erhalten hatten, einen deutlich geringeren AK-Anstieg erzeugte als die Erstimpfung – man spricht in diesem Fall von „Hyporesponsiveness“.

In Österreich wird eine Impfung mit PPV-23 für alle Erwachsenen ab 60 vorgesehen. Eine Wiederholung alle 5 Jahre wird besonders bei Risikogruppen empfohlen. Die Boosterung einer Erstimpfung mit PCV-7 durch PPV-23 führt zu höheren Antiköperspiegeln gegen die bereits im heptavalenten Impfstoff enthaltenen Serotypen, was unter anderem an der größeren, in PPV-23 enthaltenen Antigenmenge jedes Serotyps liegen dürfte. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Datenlage zur Wirksamkeit von Pneumokokkenimpfung, speziell für ältere Menschen, nicht eindeutig ist und sich die Interpretation klinischer Studien sehr komplex darstellt.

So zeigen verschiedene klinische Studien, dass bei kombinierter Influenza- u. Pneumokokkenimpfung bei älteren Personen ein additiver Effekt auftritt. Dies bedeutet einerseits ein reduziertes Risiko der Hospitalisierung für Influenza und Pneumonien, eine Verhinderung invasiver Pneumokokkenerkrankungen und andererseits eine reduzierte Liegedauer im Krankenhaus sowie eine reduzierte Sterblichkeit an Lungenentzündungen. In Zukunft werden bei positiven Studienergebnissen und Zulassung die neuen, vermutlich besser wirksamen konjugierten Impfstoffe (PCV11, PCV13 etc.) eingesetzt werden können.

## **2.2 Herpes-Zoster-Impfung**

### **Epidemiologie**

Ca. 10 – 20 % der Bevölkerung erkranken einmal im Leben an Herpes zoster, jedoch mehr als 50 % der 85-Jährigen. Die Zunahme der Herpes-Zoster-Häufigkeit ist durch die Abnahme der Varizella-Zoster-Virus-pezifischen zellulären (T-Zell) Immunität im Alter zu erklären.

## **Risikofaktoren**

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

Hauptkomplikation ist die postherpetische Neuralgie (PHN), deren Häufigkeit ab dem 50. Lebensjahr steil ansteigt. 22 Prozent der postherpetischen-Neuralgie-Betroffenen über 55 Jahre und 48 Prozent über 70 Jahre haben eine Schmerzdauer von mehr als einem Jahr.

Der in Österreich zur Prävention von Herpes Zoster und postherpetische Neuralgie ab dem 50. Lebensjahr zugelassene Impfstoff ist eine attenuierte (geschwächte) Lebendvakzine, die einmalig verabreicht wird. Nebenwirkungen der Impfung betreffen vor allem die Stichstelle (Erythem, Schmerzen, Schwellung, Pruritus) und sind in aller Regel leicht.

## **Erreger**

Varizella-Zoster-Virus (VZV) – auch als Humanes-Herpes-Virus-3 (HHV-3) bezeichnet – ist ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus (dsDNA). 90 Prozent der Europäer sind durch Windpocken-Infektionen bereits Träger von Varizella-Zoster-Viren. Das Virus verbleibt nach Abklingen der Windpocken im Körper und kann später z.B. durch Stress oder durch ein geschwächtes Immunsystem, in seltenen Fällen auch durch Sonneneinwirkung (UV-Licht!), reaktiviert werden. Die Viren verbleiben latent in den Nervenwurzeln des Rückenmarks, den so genannten Spinal-Ganglien, sowie in den Ganglien der Hirnnerven.

## **Zusammenfassung**

Zusammenfassend ergeben sich die folgenden Punkte welche für die Behandlung und Prophylaxe von Herpes Zoster relevant erscheinen:

- Postherpetische Neuralgien treten in 25 Prozent aller Herpes-Zoster Fälle bei Patienten über 55 Jahren auf
- Immunisierung mit der hochpotenten attenuierten Varizellen-Lebendvaccine verhindert das Absinken der Varizellen-Zoster-Virus spezifischen T-Zellen
- Die Impfung ist keine Therapie bei bestehender PHN
- Patienten, die Varizellen gehabt haben, sollen geimpft werden

## **2.3 Influenzaimpfung**

### **Epidemiologie**

Während einer Grippezeit 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.

### **Erreger**

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 ausschließlich 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 Bevölkerung ausbreiten kann – in diesem Fall kann es zu einer Pandemie kommen.

In vielen Studien konnte bei Personen über 65 Jahre ein klarer Zusammenhang zwischen der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung wegen respiratorischer und kardiovaskulärer Probleme mit Influenza gezeigt werden. Die Schutzrate erreicht bei gesunden Erwachsenen im Durchschnitt 70 bis 90 Prozent. Dem gegenüber steht eine Schutzrate bei Personen ab 65 Jahren von nur mehr 50 bis 60 Prozent. Dennoch konnte in verschiedenen klinischen Studien gezeigt werden, dass selbst bei nicht ausreichender Immunisierung die Influenza nach einer Impfung weit abgeschwächerter verläuft und die Hospitalisierung und Mortalität um rund 50 Prozent reduziert werden kann. Zusätzlich reduziert sich bei älteren Menschen die Erkrankungswahrscheinlichkeit um 50 bis 60 Prozent sowie die Gesamtmortalität um ca. 50 Prozent. Auch existieren für ältere Personen speziell adjuvierte Impfstoffe durch welche die Schutzraten erheblich verbessern werden können.

### **3. Neue Adjuvantien zur Verbesserung der Immunität im Alter**

Um die Wirksamkeit von Impfungen im Alter zu verbessern begann man Anfang der neunziger Jahre neue Adjuvantien zu erforschen. 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.

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 Antikörper-Werte für längere Zeit als solche, die mit nicht adjuvierten Influenzavakzinen immunisiert wurden. MF59 führt zwar häufiger zu lokalen Nebenwirkungen, die Lokaleffekte sind aber nur von kurzer Dauer.

Ein weiterer 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. Mit Hilfe 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 Influenzimpfstoff. Demnächst ist in Österreich mit der Zulassung dieses saisonalen Grippeimpfstoffs zur intradermalen Anwendung zu rechnen.

Andere Ansätze beruhen auf der direkten Immunstimulation von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) über bestimmte Rezeptoren, sogenannten 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 ASO4 besteht aus detoxifizierten Lipopolysacchariden von *Salmonella minnesota*, das an den TLR 4 von APZ bindet. Dieses ist derzeit in einem Impfstoff gegen Hepatitis B und Zervixcarcinom enthalten und wird unter anderen für die Entwicklung neuer Impfstoffe für immunsupprimierte und ältere Personen empfohlen.

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 diese Adjuvants in Kombination mit einem saisonalen Influenzaimpfstoff für die Anwendung im höheren Alter eignen könnte

### **Zusammenfassung**

Gerade in Hinblick auf eine erfolgreiche Immunisierung im Alter ergeben sich aus der derzeit herrschenden Praxis noch viele offene Fragestellungen welche durch den Einsatz von neuen Adjuvantien erfolgreich gelöst werden können. Für die laufende Tätigkeit ergeben sich dadurch die folgenden Implikationen:

- Neue Adjuvantien verbessern die Immunantwort durch direkte Aktivierung von Immunzellen; daraus folgt: eine Erhöhung der Antikörper-Titer sowie eine Verlängerung der Boosterintervalle
- Neue Adjuvantien für ältere Personen in zugelassenen Impfstoffen: MF 59, Virosomen
- Adjuvierte (Influenza)Impfstoffe sind im Alter vorzuziehen.

Wie sich aus dem oben dargestellten ableiten lässt zeigt sich dass Impfungen im Alter einen wesentlichen Stellenwert in der Prävention von verschiedensten Erkrankungen einnehmen und durch gesteigerte Durchimpfungsraten in der Bevölkerung die Mortalität und Morbidität im Alter entschieden gesenkt werden kann.