

Warum Kombinationsimpfstoffe und nicht Einzelimpfstoffe im Kindesalter?

Ursula Wiedermann
Institut f. Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
www.meduniwien.ac.at/tropenmedizin

18. Sommergespräche – Impfungen
Dornbirn, Samstag, 25. Juni 2011

Vorteile von Kombinationsimpfstoffen

- ☐ Reduktion der Anzahl an Injektionen und Reduktion des Impfstresses für Kinder
 - ☐ Vereinfachung des Impfplans
 - ☐ Reduktion der Anzahl an Arztbesuchen und erhöhte Compliance
 - ☐ Reduktion von verspäteten/vergessenen Impfungen
 - ☐ Optimierung des individuellen Impfschutzes
 - ☐ Erhöhung der Durchimpfungsrate mit Aufbau eines kollektiven Impfschutzes = Herdenimmunität
-

Besteht ein Unterschied bezüglich Immunogenität, Effektivität und Sicherheit zwischen Kombinationsimpfstoffen und Einzelimpfstoffen?

- ☐ DTPa-Hib vs Hib Einzelimpfstoff
 - ☐ Hib-Men C vs MenC Einzelapplikation
 - ☐ MenC vs konj MenACWY
 - ☐ MMR+V vs MMRV
 - ☐ Hep A+B vs Hep B
-

☐ **DTPa-Hib vs Hib Einzelimpfstoff**

Kombinationsimpfstoff versus monovalenter Impfstoff

Southern J. et al; *Vaccine 2006*: Kleinkinder (n= 106)
3x mit Infanrix-Hib geimpft: 2, 3, 4 Mo: Evaluierung bezogen auf Hib

	Infanrix-Hib (AK: GMC)
1. Dosis	0, 14 µg (0,1-0,18)
2. Dosis	0,54 µg (0,33-0,9)
3. Dosis	2,04 µg (1,52-2,74)



Für Hib-Kombinationsimpfstoff: 3 Dosen nötig

Immunisierung mit Hib-monovalentem Impfstoff

Guimaraes T et al; Int. J. Infect. Dis.2002:
Kleinkinder (n= 117) **2 x** mit Hib-T geimpft: **3**, 5 Mo; und
3x DPT: **2**, 4, 6 Mo

Hib-T	GMC 1 Mo nach 2. Dosis	GMC 14 Mo nach 2. Dosis
	27,42 µg/ml	5,45 µg/ml
Seroprotektion (> 0,15 µg/ml)	98 %	93 %

Hypothese: 2 Dosen ausreichend aufgrund von „**carrier-priming**“
und keiner Interferenz mit DPT (keine Koadministration, s.o.)

Koadministration versus Kombination

Daum R.S et al; J. Infect. Dis. 2001:
Kleinkinder (n= 356) 3 x geimpft DTP-Hib/DTP+Hib: **2, 4, 6 Mo**

	Kombi vs Koadministr.	Hib-GMC µg/ml (1 Mo nach Grundimm)
Gruppe I	3x DTP-Hib	2, 68 (2,19-3,27)
Gruppe II	2x DTP-Hib; 1 x DTP + Hib	3,32 (2,09-5,26)
Gruppe III	1x DTP-Hib 2x DTP + Hib	5,25 (3,43-8,04)

 Höchster Hib-Titer, wenn Hib mit DTP ko-administriert (getrennt) und nicht kombiniert geimpft wird: **negative Interferenz** (Varianzanalyse: p = 0,02)

Koadministration versus Kombination

Daum R.S et al; J. Infect. Dis. 2001:
Kleinkinder (n= 356) 3 x geimpft: **2, 4, 6 Mo**

	Kombi vs Koadministr.	TT-GMC IU/ml
Gruppe I	3x DTP-Hib	0.09 (0.08-0.1)

Phänomen der Interferenz bei Mehrfachimpfungen

*Theory of „carrier suppression“ (negative interference)
Reduced immune responses to multiple vaccines sharing
common protein epitopes-*

*Dose dependent epitopic suppression based on the
dominance of carrier-specific B cells*

Trotter et al FEMS 2006, Dagan et al Inf Imm 1998

*Positive Interferenzphänome mit erhöhter Immunantwort sind
ebenso bekannt (Ursache unbekannt, Boostereffekt?).*

Grundimmunisierung und Booster mit DTPa-HBV und Hib in Kombination oder getrennt

360 Kinder wurden geimpft mit DTPa-HBV+ Hib in Kombination oder getrennt, 2,4,6 Mo und Booster mit DTPa-HBV/Hib mit 18-19 J; Memory wurde in Low-respondern (anti-PRP < 0,545 µg/ml) durch challenge mit PRP nach GI mit 12-15 Mo getestet.

Table 1 Seroprotection/seropositivity rates and antibody geometric mean concentrations one month after the third dose of DTPa-HBV and Hib vaccines (ATP cohort for immunogenicity)

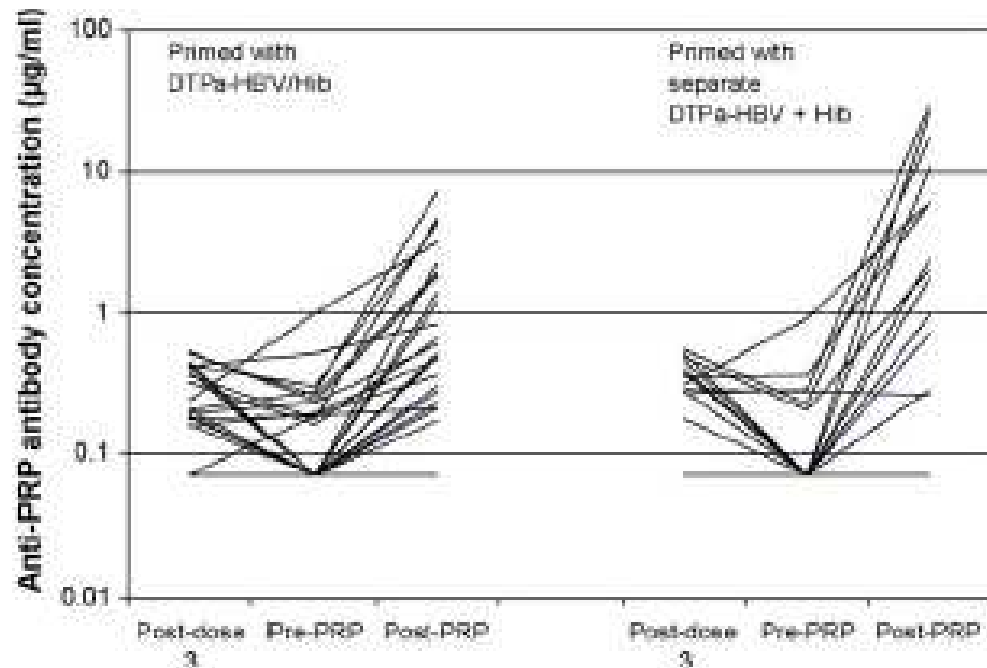
Antigen	DTPa-HBV/Hib (N = 160)				DTPa-HBV + Hib (N = 168)			
	%	95% CI	GMC	95% CI	%	95% CI	GMC	95% CI
Anti-PRP								
≥0.15 µg/ml	94.4	89.6–97.4	2.034	1.574–2.628	97.6	94.0–99.3	4.553	3.647–5.685
≥1.0 µg/ml	68.1 ^a	60.3–75.3	-	-	84.5 ^a	78.2–89.6	-	-
Anti-HBs								
≥10 mIU/ml	98.8	95.6–99.8	920.3	752.1–1126.1	98.2	94.9–99.6	783.6	629.7–975.0

94% protektive AK (anti-PRP > 0,15 µg/ml) nach Kombinationsimpfung
 98% protektive AK nach separater Hib-Injektion
 Anti-Hbs GMTs höher mit Kombinationsimpfstoff

Evaluation von immunologischer Memory in Low-respondern durch PRP-Challenge: 94% erreichten Seroprotektionslevel unabhängig von GI

Relevanz von niedrigeren AK Werten?

Boosterimmunisierung mit DTPa-HBV/Hib



Vor Booster vergleichbar hohe Anti-PRP AK unabhängig von Impfapplikation;
Nach Booster: 98-100% anti-PRP > 1 µg/ml **unabhängig** vom Impfschema

99,1% protektive AK gegen Diphtherie, Tetanus, Hep B **unabhängig** vom Impfschema

Verträglichkeit und Sicherheit:

Nach GI: gute Verträglichkeit, keine Unterschiede zw. Kombinationsimpfung und separater Applikation

Nach Booster: erhöhte lokale Symptome (Rötung, Schwellung) in beiden Gruppen.

9 SAEs – nicht impfassoziert.

Zusammenfassend für DTPa-Hib Kombination oder Einzelapplikation

- ❑ Auftreten von Interferenzphänomenen (positive und negative) zw. Di, Tet, Hib
- ❑ Bedeutung niedrigerer AK Spiegel: Titerhöhe nicht aussagekräftig über klinische Effektivität:
 - Funktionelle AK sind gleich hoch nach Kombinationsimpfstoffen wie separater Applikation (Poolman et al, Vaccine 2001; Nolan et al, Vaccine 2004)
 - Epidemiolog. Daten zeigen hohe Effektivität der Impfprogramme mit Kombinationsimpfstoffen (Schmitt et al, Ped. Infect Dis. 2001)
 - Das immunologische Gedächtnis wird in gleichwertiger Weise aktiviert mit Kombinations- oder Einzelimpfstoffen (Marshall et al, Int Infect Dis 2010; Schmitt et al, Ped Infect Dis, 2001)
- ❑ Nebenwirkungsrate und Verträglichkeit:
 - Gleiches NW profil und hohe Sicherheit bei Kombinationsimpfstoffen oder separat applizierten Impfstoffen: **keine additiven NW bei Kombinationsimpfung**
 - Bei Boosterimmunisierungen mit DTPa etwas höhere lokale NW Raten – keine mit Impfung in Zusammenhang stehende SAEs

☐ Hib-Men C vs Einzelapplikation

Neue Kombinationsimpfstoffe: Hib-MenC versus MenC Einzelimpfstoff

Tejedor et al, Ped Inf Dis 2007

Grundimmunisierung (n= 461)

Gruppe 1:

Infanrix penta
(DTPaPolioHBV) 3x (2,4,6 mo)
und
Hib-MenC 3 x (2,4,6)

Gruppe 2:

Infanrix hexa 3 x (2,4,6 mo)
und
Men C-TT 2 x (2,4 mo)

Gruppe 3:

Infanrix hexa 3 x (2,4,6 mo)
und
Men C-CRM 3x (2,4,6 mo)

Boosterimmunisierung

Hib-MenC (2. Lj)

Hib-MenC (2. Lj)

Infanrix hexa

Impfantworten nach GI

Tejedor et al, Ped Inf Dis 2007

Antibody	Vaccine Group								
	Hib-MenC-TT Primed*			MenC-TT Primed†			MenC-CRM Primed‡		
	N	% or GMC/GMT	95% CI	N	% or GMC/GMT	95% CI	N	% or GMC/GMT	95% CI
Anti-PRP	83			178			88		
% $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$		96.4 [§]	89.8–99.2		96.1 [§]	92.1–98.4		86.4	77.4–92.8
% $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$		49.4	38.2–60.6		44.9	37.5–52.6		36.4	26.4–47.3
GMC ($\mu\text{g/mL}$)		0.963 [§]	0.742–1.251		0.908 [§]	0.764–1.079		0.617	0.473–0.806
SBA-MenC	81			169			82		
% $\geq 1:8$		96.3 [§]	89.6–99.2		90.5	85.1–94.5		85.4	75.8–92.2
% $\geq 1:128$		84.0 [§]	74.1–91.2		59.8	52.0–67.2		56.1	44.7–67.0
GMT		366.1 [§]	270.1–496.2		131.0	103.5–165.6		120.5	80.2–180.9

AK Spiegel gegen Hib sind in der Gruppe 1 (HIB-MenC) und Gruppe 2 (Menc-TT) deutlich höher als in der Gruppe 3 (MenC-CRM); AK Spiegel gegen MenC sind in Gruppe 1 deutlich höher als in den beiden anderen Gruppen.

Seroprotektionsraten annähernd gleich in allen 3 Gruppen (Tendenz niedriger in MenC-CRM Gruppe).

Impfantworten nach Booster

Tejedor et al, Ped Inf Dis 2007

Antikörperspiegel 1 Monat nach Booster immunisierung

Antibody	Vaccine Group								
	Hib-MenC-TT Primed*			MenC-TT Primed†			MenC-CRM Primed‡		
	N	% or GMC/GMT	95% CI	N	% or GMC/GMT	95% CI	N	% or GMC/GMT	95% CI
Anti-PRP	81			165			86		
% $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$		100	95.5–100		100	97.8–100		100	95.8–100
% $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$		100	95.5–100		98.8	95.7–99.9		100	95.8–100
GMC ($\mu\text{g/mL}$)		63.85	49.35–82.61		77.15	62.87–94.69		52.40	40.363–68.03
SBA-MenC	81			167			84		
% $\geq 1:8$		100	95.5–100		99.4	96.7–100		77.4	67.0–85.8
% $\geq 1:128$		100	95.5–100		99.4	96.7–100		56.0	44.7–66.8
GMT		5266.2	4265.6–6501.3		1710.5	9441.5–14524.8		94.1	59.6–148.7

Hib: Seroprotektionsraten (anti-PRP $> 0,15 \mu\text{g/mL}$) in allen Gruppen 100%
GMT in Gruppen 1 und 2 deutlich höher als in Gruppe 3

MenC: Seroprotektionsraten und GMT deutlich höher in Gruppe 1+2 als
in Gruppe 3.

99,4 % der protektiven AK gegen PRP und 92,7% der protektiven SBA
bleiben in Gruppe 1+2 auch 18 Monate nach Booster messbar (Gruppe 3
nicht ausgewertet).

Zusammenfassend für Hib-MenC versus MenC Einzelimpfung

- ❑ Kein Unterschied in AK Titern und Protektionsraten zwischen Kombinationsimpfstoff Hib-MenC und Men-C-TT Einzelimpfstoff nach GI oder Booster
 - ❑ Unterschied in den Einzelimpfstoffen MenC in Abhängigkeit von Konjugationspartner (TT vs CRM)
 - ❑ Nebenwirkungsprofil:
 - Reaktogenität vergleichbar bei allen 3 Impfschemata/Impfstoffen
 - Boosterimmunisierung mit Hib-Menc-TT geringere NW als nach Boosterimmunisierung mit Infanrix hexa (nicht wirklich vergleichbar, da unterschiedliche Komponenten).
-

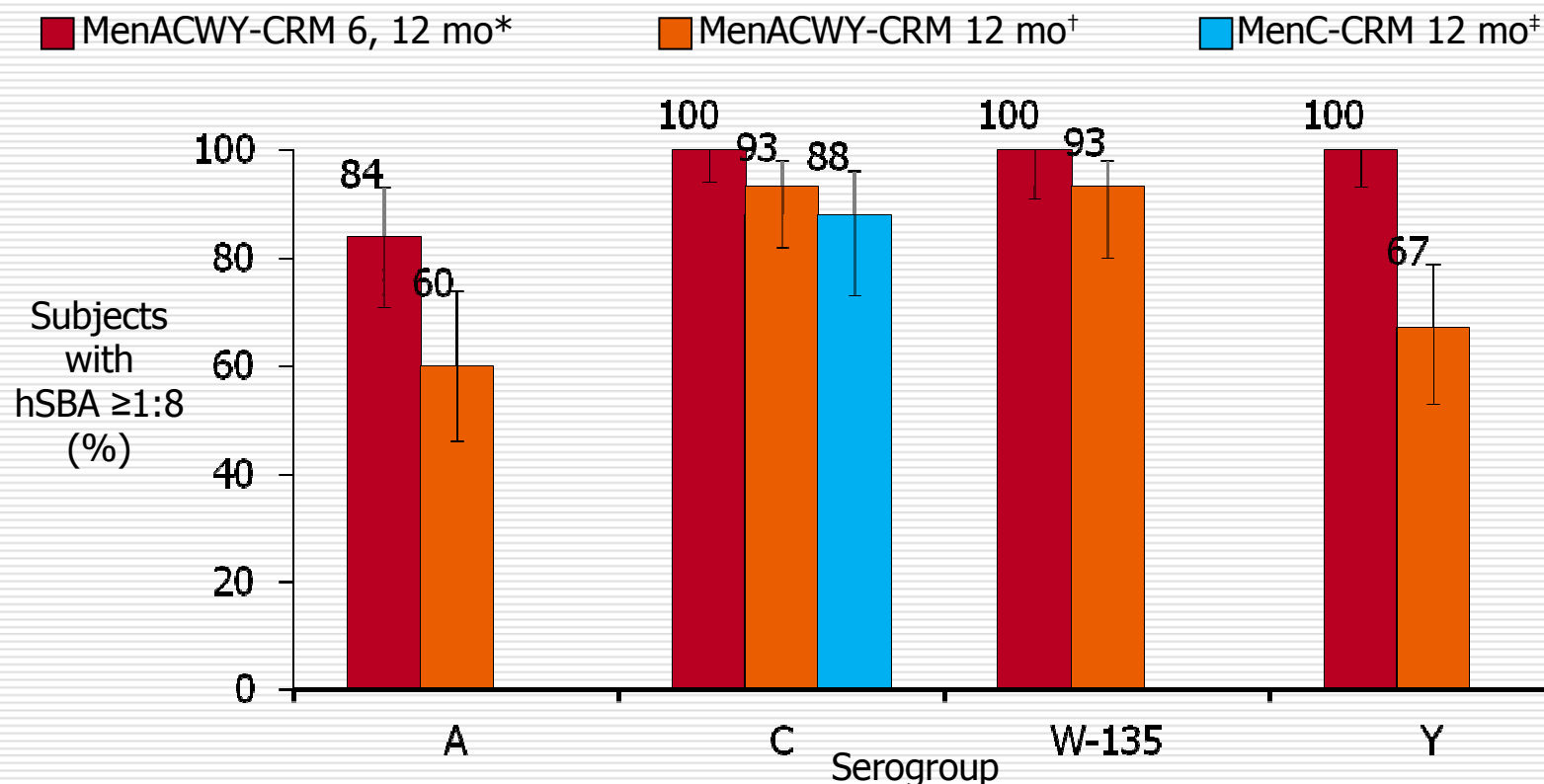
☐ **MenC vs konj Men ACWY**

Phase II Immunogenicity in Older Infants[§]

Immune Responses After 1 or 2 Doses



MenACWY-CRM given at 6 and 12 months or only at 12 months



*A: n=50; C: n=55; W-135: n=40; Y: n=53; †A: n=53; C: n=54; W-135: n=41; Y: n=54; ‡n=40.

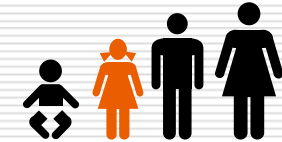
Halperin SA, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:259-267;

Data on file, Novartis Vaccines.

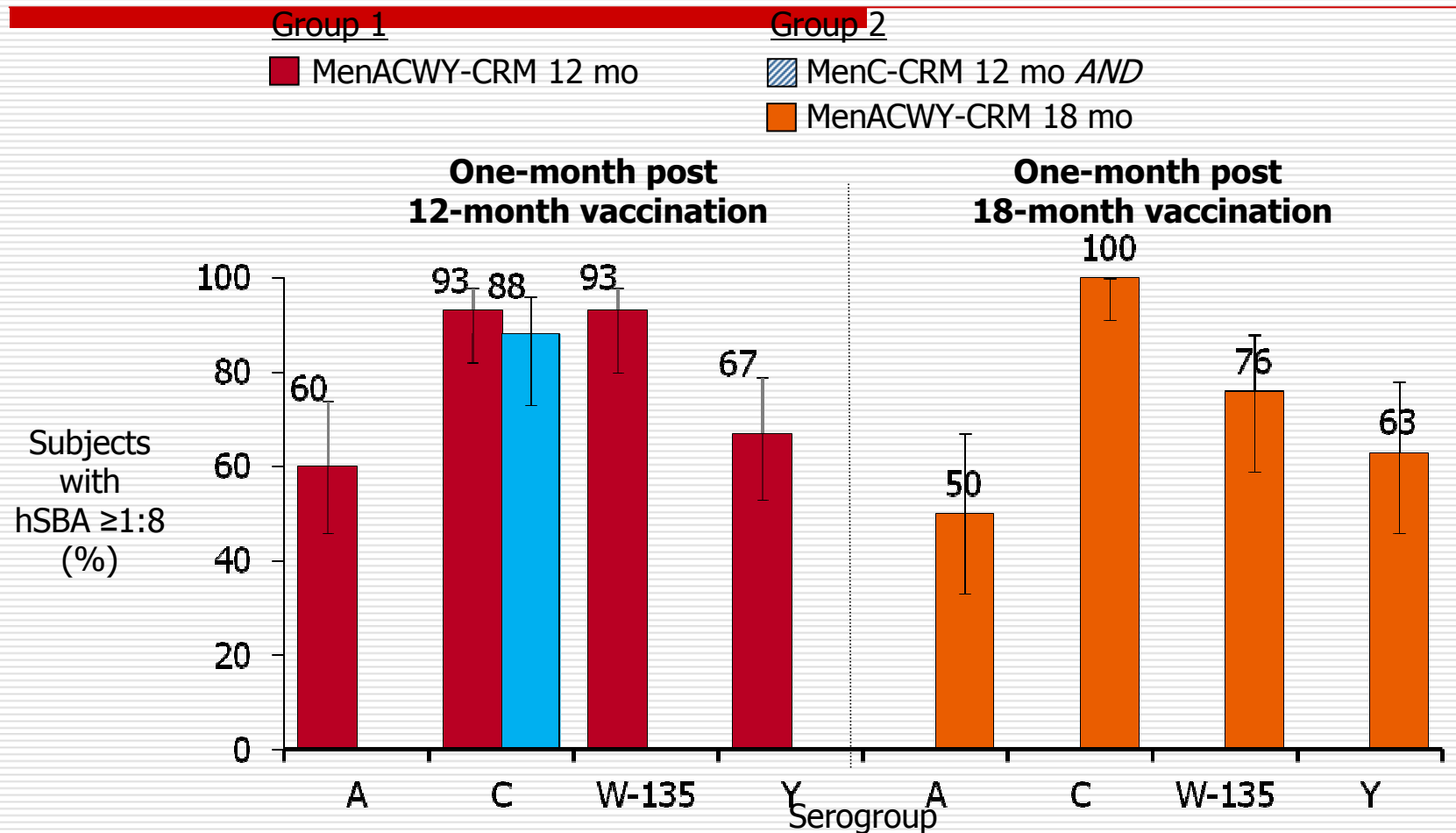
§Menveo is not indicated in this age group. Menveo is approved for use in individuals >11 years of age.

Study V59P9 Canada

Phase II Immunogenicity in Toddlers Aged 18 Months^s Boosting With MenACWY in Toddlers Primed With MenC



MenACWY-CRM given at 12 mo *or* MenC given at 12 mo and MenACWY-CRM given at 18 mo



Halperin SA, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:259-267;
 Data on file, Novartis Vaccines.

^sMenveo is not indicated in this age group. Menveo is approved for use in individuals >11 years of age.

Study V59P9 Canada

Zusammenfassend für MenC Einzel- oder 4fach-Kombinationsimpfstoff

- ☐ Kein Unterschied in der Immunogenität von MenC Einzelimpfstoff vs 4fach Men Impfstoff bzgl. Serogruppe C
 - ☐ Jeweilige epidemiologische Situation wird daher Hauptkriterium für den Einsatz des einen oder anderen Impfstoff sein (Kleinkinder vs Jugendliche)
 - ☐ Verträglichkeitsdaten zeigen vergleichbares Nebenwirkungsprofil bei den beiden Impfstoffen
-

☐ **MMR+V vs MMRV**

Masern-Mumps-Röteln-Varicellen (MMRV)-Kombinationsimpfstoffe

- Kombinationsimpfstoffe MMRV – Postlicensure Studien:
 - Proquad®: Shinefield et al, 2005 Pediatr. Infect Dis
 - Priorix-Tetra®: Knuf et al, 2006 Pediatr. Infect Dis

Vorteile:

Reduktion der Anzahl von Impfungen; höhere Flexibilität im Impfplan
Höhere Antikörpertiter durch Kombinationsimpfstoff

Nachteile:

Nebenwirkungsrate

Immunogenität v. Proquad®

Impfung mit 1 versus 2 Dosen Varicellenantigenen

(Shinefield *et al* 2005, 2006, Pedr. Inf. Dis)

n=480
Kinder
12-23 Mo

Antigen	MMR+V 1 Dosis (GMT)	MMRV 1 Dosis (GMT)	MMRV 2 Dosen (GMT)
Masern (mIU/ml)	201,0	284,7	371,6
Mumps (EU/ml)	68,1	94,5	227,9
Röteln (IU/ml)	101,9	106,2	137,9
Varicellen (gpEU/ml)	13,3	13,0	588,1

Boosterimmunisierung mit MMRV 4-6 Jahre nach MMR-V Impfung:

4-6 J. nach V- Impfung: 11 -12 %: AK Titer < 5 gpEU/ml

nach Boosterimpfung: 200-300 pgEU/ml



2 Dosen-Regime mit Kombi-Impfstoff empfohlen

Fraglich: 2. Dosis im 2 Lj oder mit 4-6 J. (Reisinger *et al*, 2006 Pediatrics)

Immunogenität v. Priorix-tetra®

Vergleich von 2 Dosen MMRV mit MMR+V

(Knuf M *et al*, 2006 Ped. Infect. Dis; Nolan *et al* 2002 Vaccine)

N=494 Kinder
12-24 Monate

Antigen	MMRV (GTM)	MMR+V (GTM)
Masern (mIU/ml)	6103,9	3719,2
Mumps (EU/ml)	1465,4	1667,8
Röteln (IU/ml)	101,5	107,1
Varicellen (gpEU/ml)	4932,1	155,2

(1.+2. Dosis:
Abstand 6-8 Wo)

GMTs: nach der 2. Dosis,
Tag 84.

Deutlich höhere AK Titer gegen Varicellen (und Masern) nach 2 Impfungen mit MMRV als nach V Einzelapplikation

Nebenwirkungsprofil von MMRV vs MMR+V Impfstoffen (MMWR, 7. Mai 2010)

- ❑ Beide post-Licensure Studien zeigen, dass MMRV 5-12 Tage nach 1. Impfung zu einem mind. 2fach erhöhtem Risiko für Fieber/Fieberkrämpfe führt verglichen mit MMR+V.
 - ❑ Das erhöhte Risiko zu Fieberkrämpfen tritt bei Kindern < 48 Monate auf („biolog. Fenster für Fieberkrämpfe bei Kindern < 4 Jahre)
 - ❑ Kein Hinweis von Studien, dass Kinder (4-6- Jahre) bei 2. Dosis von MMRV erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe haben im Vergleich zu Kindern, die mit MMR+V geimpft wurden.
 - ❑ Das Risiko für Fieberkrämpfe nach der 2. Impfung war auch bei Kindern mit 15-16 Monaten niedriger als bei der Erstimpfung
 - ❑ Gründe für erhöhte Fieberanfälligkeit unbekannt; Konz. von Varicellenantigen in MMRV Impfung 7 x höher als im monovalenten Varicellenimpfstoff; Masern AK nach 1. Dosis MMRV höher als nach MMR+V – positive Korrelation mit Fiebertemperatur und Vakzin-assoziiertes Masernexanthem
-

Empfehlungen für Impfung mit MMRV lt CDC Mai, 2010 (MMWR, 7. Mai 2010)

- ❑ 1. Dosis MMR und V mit 12-15 Monaten; 2. Dosis mit 4-6 Jahren (Unterschied zur österr. Empfehlung)
 - ❑ 1. Dosis mit 12-47 Monaten: MMR+V oder MMRV. CDC Empfehlung (wenn nicht anders von Eltern oder Arzt/Pfleger gewünscht) Impfung mit MMR+V
 - ❑ 2. Dosis zu jedem Alter (15 Monate-12 Jahre) oder 1. Dosis nach 48 Monaten mit MMRV
 - ❑ Bei entsprechender Anamnese (persönlich oder Familienanamnese) von Krämpfen (jeglicher Ätiologie) zurückhaltende Verwendung von MMRV. Kinder mit persönlicher Krampfanamnese sollen bevorzugt mit MMR + V geimpft werden
-

☐ **Hep A+B vs Hep B**

Vergleich der Seroprotektion von HepA+B Vakzine vs Hep B Einzelvakzine

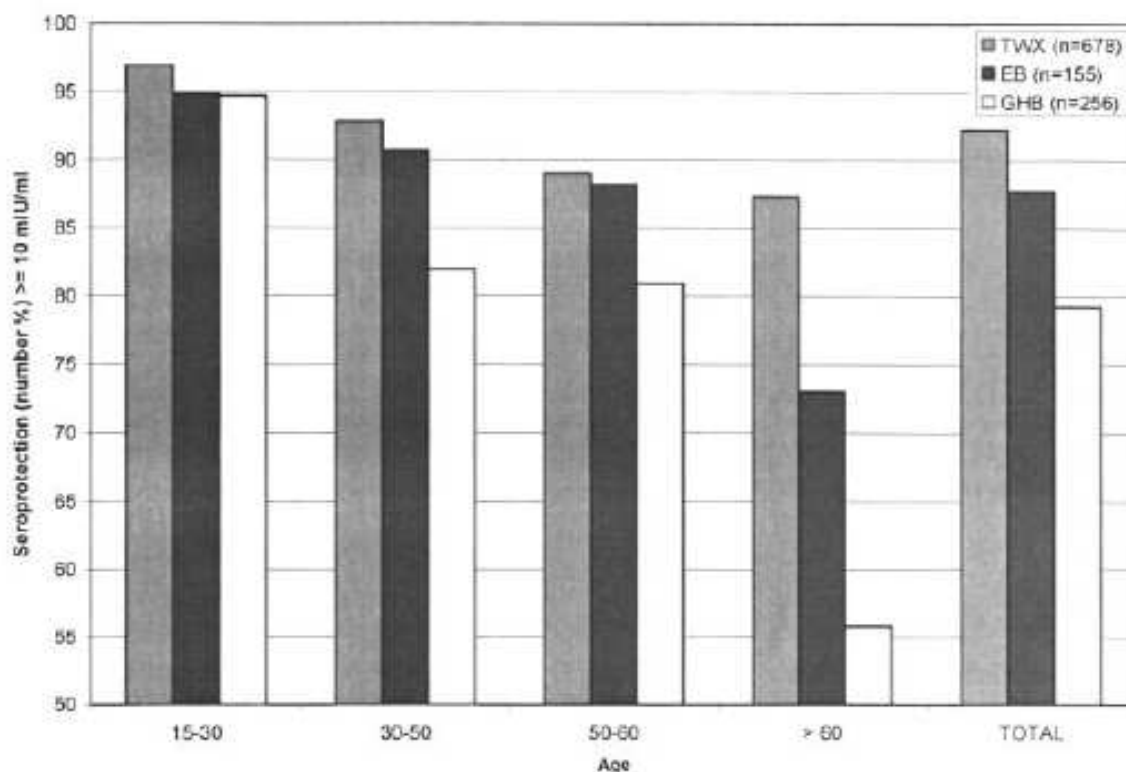


Fig. 1. Vaccine-specific seroprotection rates (≥ 10 mIU/ml) by age (years).

	EB	TWX	GHB
n	518	990	366
age	42	42	47
Female %	43	53	49

Seroprotektionsraten
Bei älteren Personen
deutlich höher mit
Kombinationsimpfstoff
als mit Einzelimpfstoff

Hepatitis B Titerkinetik: Zeitpunkt- und impfstoffabhängig

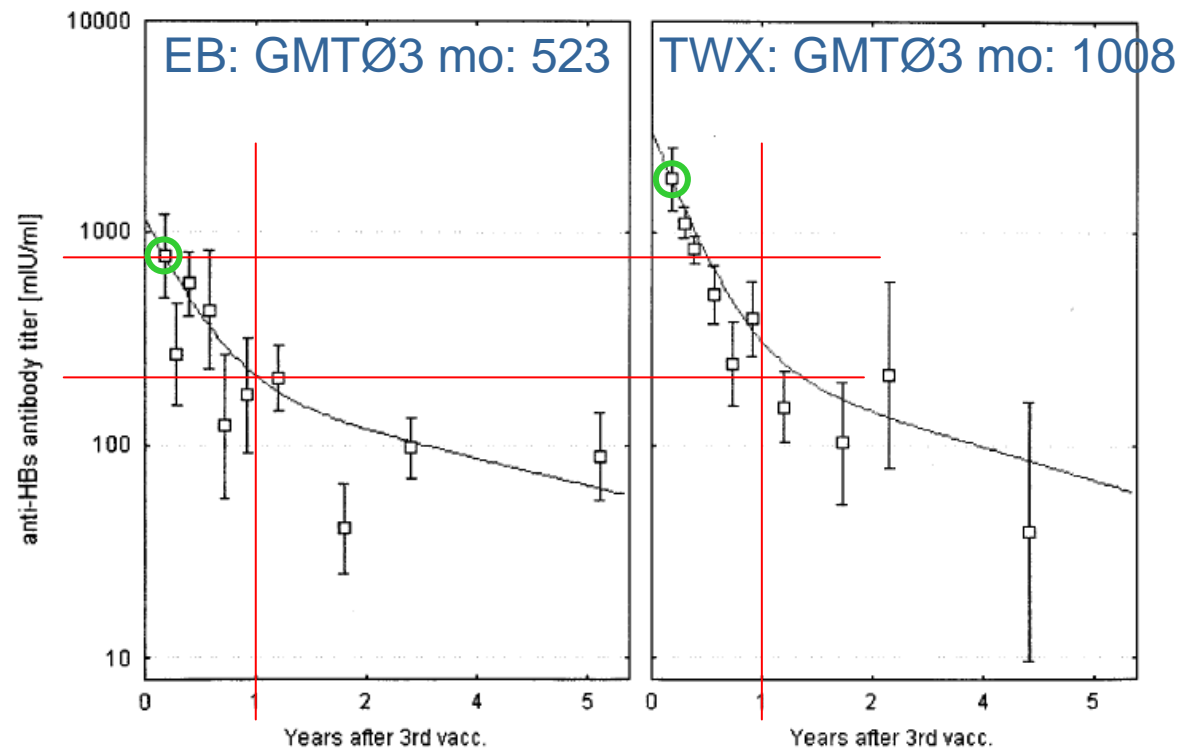


Fig. 2. Comparison of EB (left) and TWX (right) cross-sections of anti-HBs antibody, 1 month to 5 yr following the third vaccination.

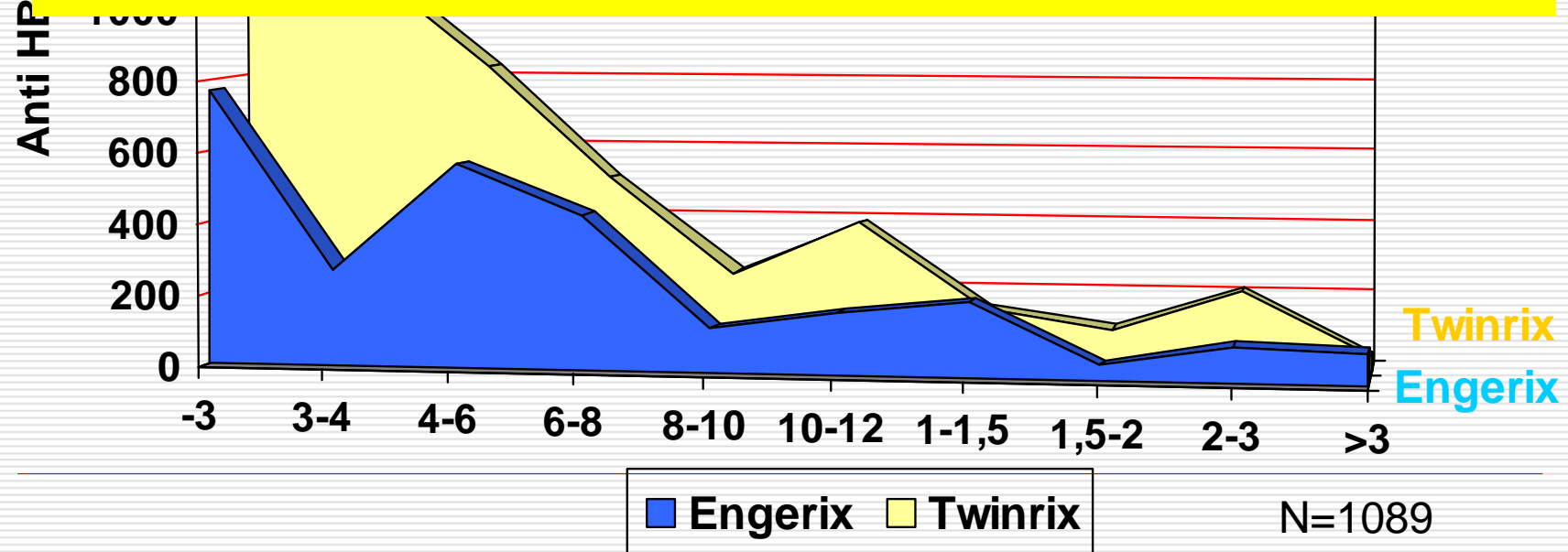
Anti HBs Titer im zeitlichen Abstand vom Booster

Rendi-Wagner et al, Vaccine, 2001

TWINRIX induziert postvakzinal nach der 3. Teilimpfung höhere Anti-HBs-Titer als Engerix B, der Titerabfall im ersten postvakzinalen Jahr ist aber deutlich stärker als für Engerix und gleicht sich in der Folge völlig an.

Daraus folgt:

Die postvakzinale Titerhöhe (bis ~ 6 Monate nach GI) ist kaum relevant für die Schutzdauer



Zusammenfassend für HepA+B vs Hep B Einzelimpfung

- ❑ Kombinationsimpfstoff A+B führt initial zu höheren AK-Titern (anti-Hbs) als Einzelimpfstoffe (und besonders bei älteren Personen)
 - ❑ Innerhalb eines Jahres kommt es zu einem stärkeren AK-Abfall, sodass nach 1 Jahr die AK-Spiegel zwischen Einzelimpfstoff (Engerix) und Kombiimpfstoff vergleichbar sind
 - ❑ Für Protektionsdauer kein Unterschied zwischen Impfstoffen (Engerix/Twinrix)
 - ❑ Für unmittelbaren Schutzzustand und bei älteren Personen Kombinationsimpfstoff vorteilhaft
 - ❑ Verträglichkeit der Impfstoffe: vergleichbar
 - ❑ **Keine Titerkontrollen VOR einem halben Jahr nach Grundimmunisierung sinnvoll!!!!**
-

Allgemeine Konklusion

- Der Vorteil der Kombinationsimpfstoffe liegt in der Praktikabilität: Reduktion der Impfungen, Vereinfachung des Impfplans, Compliance etc
- Von immunologischer Seite besteht kein Unterschied zwischen der Verwendung von Kombinations- und Einzelimpfstoffen
- Die NW Rate unterscheidet sich nicht zwischen Kombinations- und Einzelimpfstoffen (Ausnahme: Kombinationsimpfstoffe mit adjuvantierten Einzelimpfstoffen – es kommt zu keinen additiven Effekten)
- Generell gilt: Kombinationsimpfstoffe sind Einzelimpfstoffen vorzuziehen
 - dies deckt sich mit den nationalen Impfempfehlungen (CDC)
 - Kombinationsimpfstoffe sind als Kombinationsimpfstoffe zu verwenden
 - Kombinationsimpfstoffe sind mit „ausgesuchten“ Einzelimpfstoffen nicht austauschbar
 - der kollektive Impfschutz (Herdenimmunität) nur mit Kombinationsimpfstoffen erreicht wird

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit