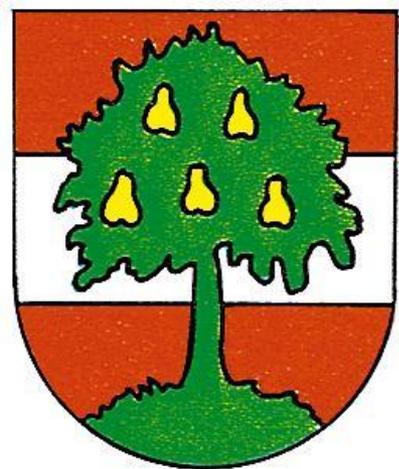


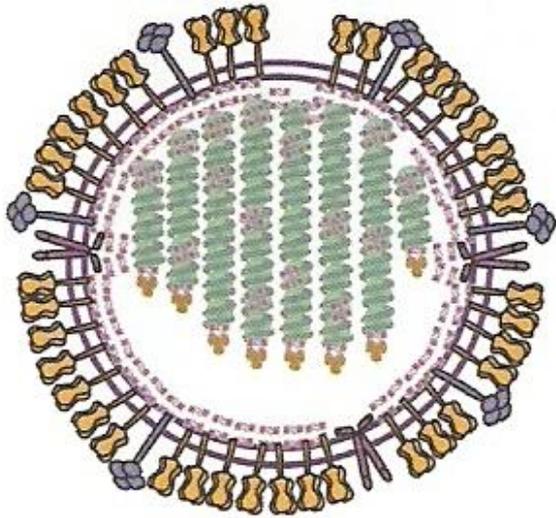
## 22. Sommergespräche - Impfungen

Dornbirn, 27. Juni 2015

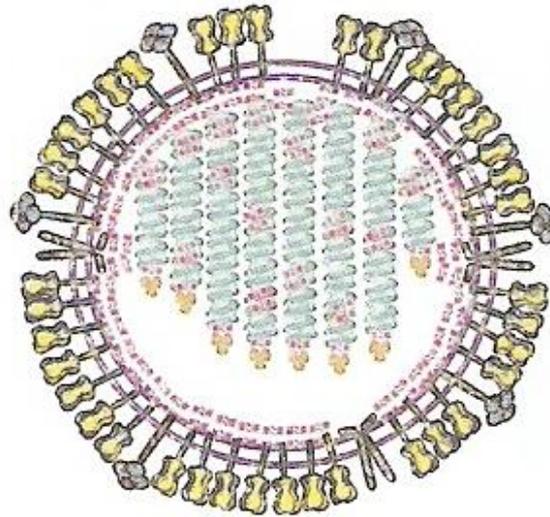
# Influenza- Impfung lebend - nasal



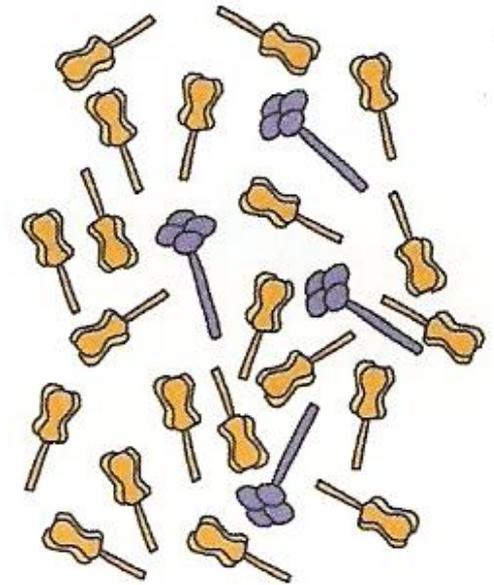
Univ.-Prof.Dr. Ingomar Mutz



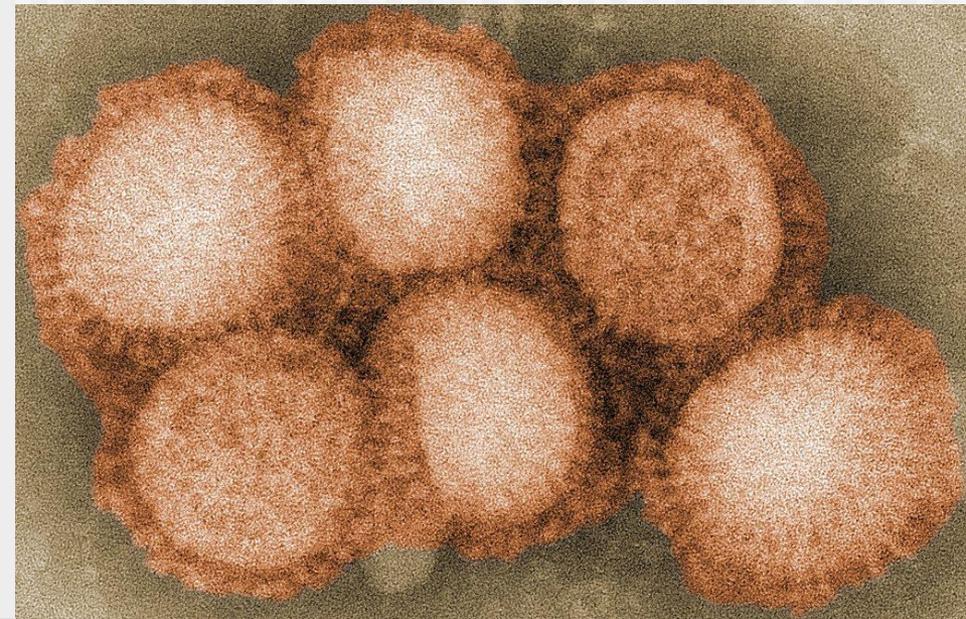
Lebendimpfstoff  
attenuierte Viren



Totimpfstoff  
inaktivierte Viren



Spalt-/Subunit-Impfstoff  
Hüllproteine der Viren

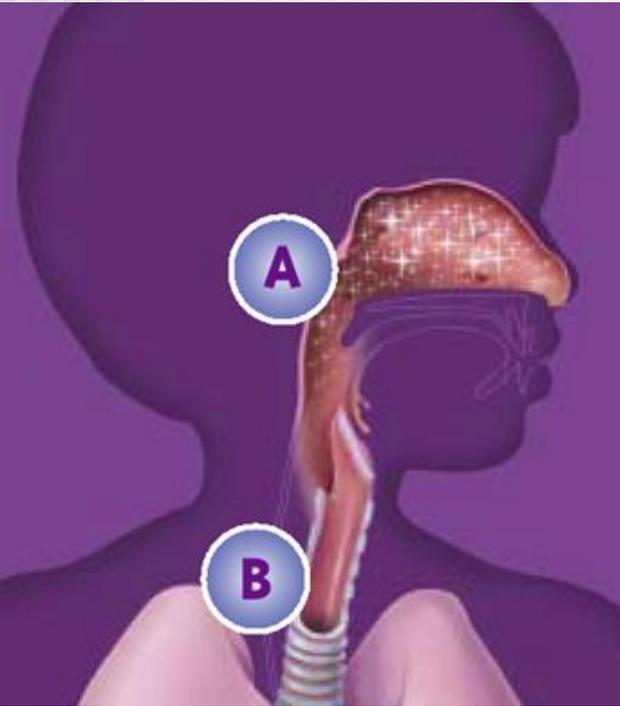


## Live attenuated influenza vaccine LAIV

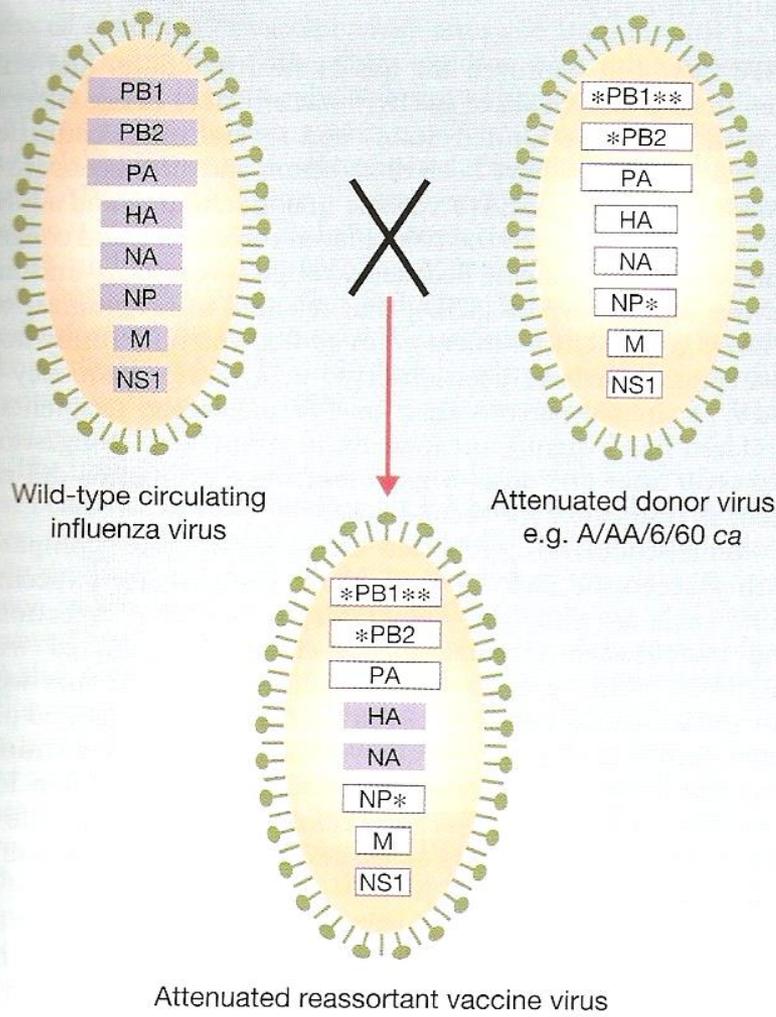
Lebend (= vermehrungsfähiger) Impfstoff ist wirksamer, weil er an der **natürlichen Eintrittspforte** des Influenza-Virus d.h. Nasenschleimhaut verabreicht wird und daher eine deutlich stärkere Immunantwort bewirkt.

**Cold-adapted:** Das Virus wurde in Hühner-Nierenzellen bei abnehmenden Temperaturen vermehrt und ein Klon ausgewählt, der sich bei 25°C gleich gut vermehrte wie bei den üblichen 33°C. Für die Gewinnung des jährlich wechselnden Stammes wird ein **Reassortment** durch Ko-Infektion mit dem abgeschwächten Donor-Virus und ein zirkulierenden Wild-type Influenza-Virus oder mittels **reverser Genetik** durchgeführt.

# FLUENZ<sup>®</sup> immunisiert über den natürlichen Infektionsweg

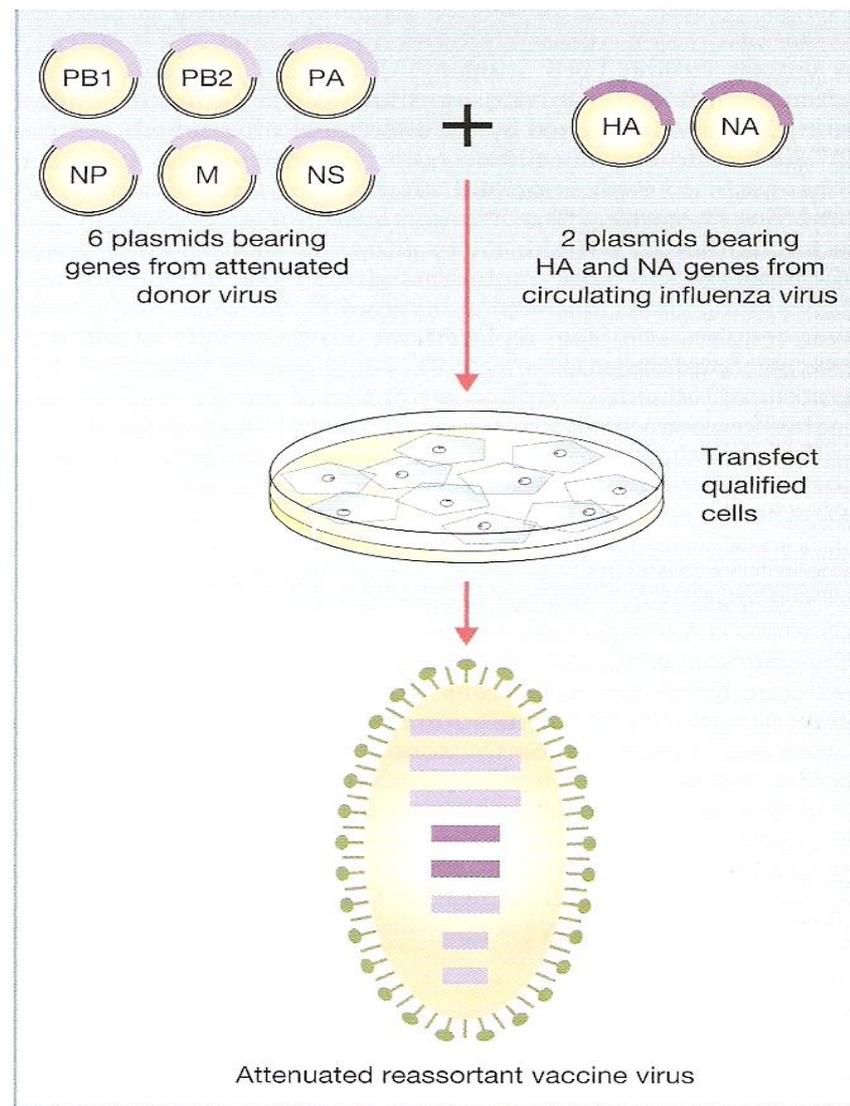


- lebend-attenuierter Impfstoff
- kälte-adaptiert (A) = Stämme sind bei Temperaturen um 25 °C zur Vermehrung fähig, was die Viren auf die oberen Atemwege beschränkt.
- temperatur-sensitiv (B) = die Replikation der Stämme ist im Temperaturbereich von 38–39 °C limitiert.
- Stimulation der Immunabwehr auf dem natürlichen Infektionsweg
- FLUENZ<sup>®</sup> enthält keine Konservierungsstoffe und keine Adjuvantien



B

**Figure 18-1, cont'd B.** Generation of live attenuated influenza vaccine viruses with the six internal protein genes from the attenuated donor viruses (the five major attenuating mutations for the A/AA cold-adapted donor virus are indicated by an asterisk), and the HA and NA genes from the circulating influenza virus by classical reassortment. The 6:2 reassortants generated by this method are selected in the presence of antiserum specific for the HA and NA of the attenuated donor virus. (Adapted from Luke CJ, Subbarao K. Vaccines for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 12:66-72, 2006.)



A

**Figure 18-1 A.** The eight-plasmid reverse-genetics system to generate recombinant live attenuated influenza vaccines. Six plasmids encoding the internal protein genes of the attenuated donor virus (three polymerase proteins [PA, PB1, and PB2], nucleoprotein [NP], nonstructural protein [NS], and matrix protein [M]) are mixed with two plasmids encoding the hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) genes of the circulating influenza virus. Qualified cells are transfected with the plasmids, and the attenuated reassortant virus is isolated.

(Continued)

# Live attenuated influenza vaccine LAIV

## Immunantwort:

Als Zeichen einer Immunantwort werden in Impf-Studien die Serum-Antikörper-Titer (gegen das Influenzavirus HA-Protein) gemessen.

Eine Serokonversion nach LAIV-Impfung ist in immunologisch naiven Personen deutlich häufiger.

**Bei gesunden Erwachsenen sind die AK nach LAIV niedriger** als nach Verabreichung des Tot-Impfstoffes.

Influenza-spezifische **IgA**-AK im Nasensekret von Erwachsenen finden sich bei **83% nach LAIV** und bei 38% nach TIV.

Influenza-spezifische **IgG**-AK im Nasensekret von Erwachsenen finden sich bei **59% nach LAIV** und bei 94% nach TIV.



# Influenza-Impfung lebend

In USA 2003  
für Personen im Alter von  
2-49 Jahren zugelassen.

**Nebenwirkungen** bei  $\geq 10\%$  der Impflinge:

- Nasensekretion, Nasenschleimhautschwellung
- Fieber über 38°C bei Kindern
- Rachenschmerzen bei Erwachsenen.

**FluMist schützt möglicherweise nicht alle Impflinge ausreichend.**

## Influenza-Impfung und Otitis media

LAIV = live attenuated influenza vaccine

TIV = trivalent inactivated influenza vaccine

24.046 Kinder mit 290 Fällen von Otitis media:

6 placebo-kontrollierte Studien

**36 von 8,353 LAIV-Impflingen 0,4%**

**165 von 5.756 Placebo-Empfängern 2,9%**

**= 85% Efficacy (78% <24 Monate; 91% >24 Monate)**

2 Studien mit TIV-Kontrolle

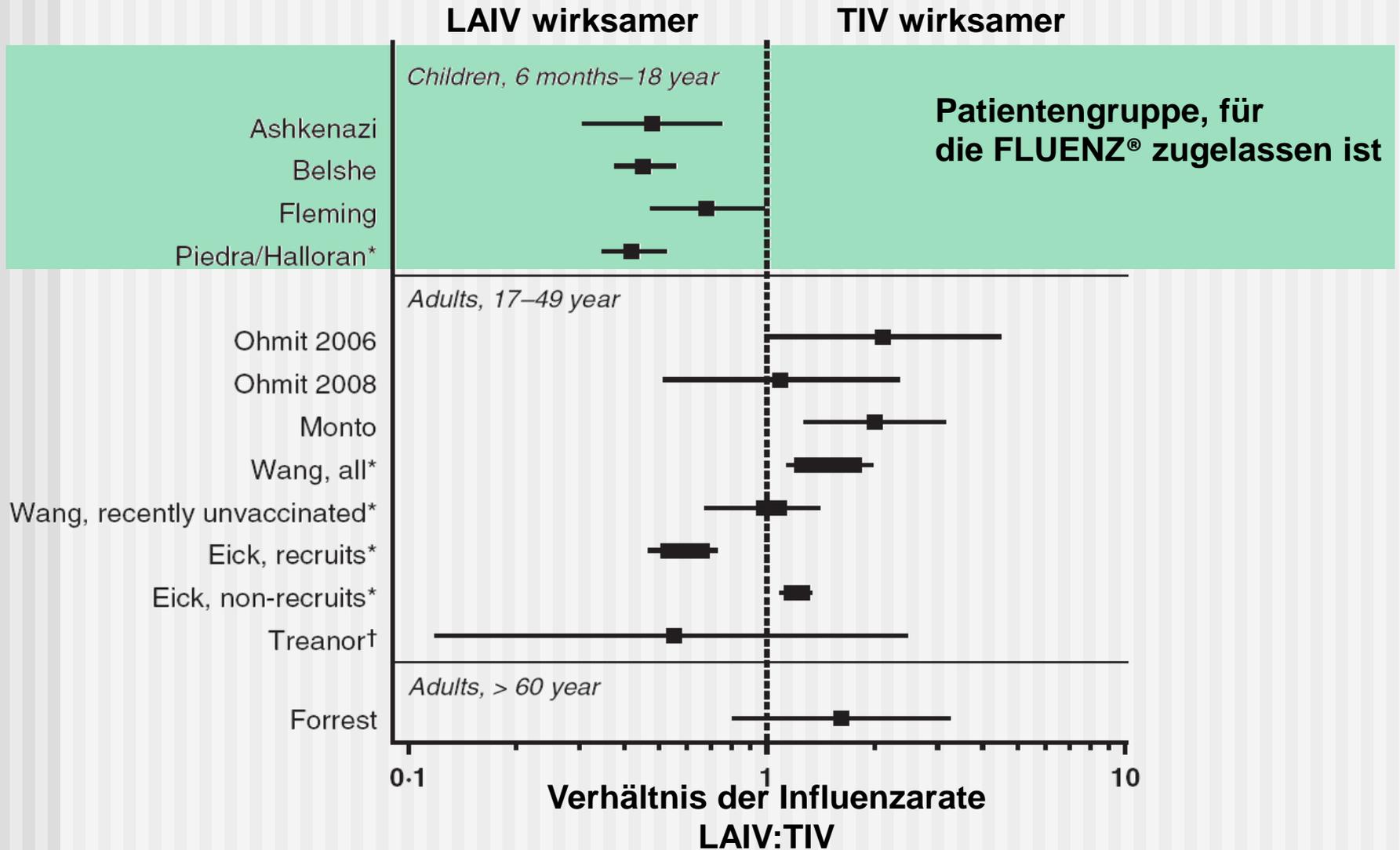
**28 von 4.966 LAIV-Impflingen 0,6%**

**61 von 4.971 TIV-Impflingen 1,2%**

**= 54% Efficacy**



# Wirksamkeit von FLUENZ® im Vergleich zu trivalenten inaktivierten Impfstoffen (TIV)



## Influenza-Impfung lebend = Fluenz<sup>®</sup> Nasenspray

Am **27. Januar 2011** erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Fluenz in der gesamten Europäischen Union.

Fluenz wurde im Rahmen von neun Hauptstudien mit rund **24 000 Kindern und Jugendlichen** sowie in vier Studien mit rund **11 000 Erwachsenen** entweder mit Placebo oder einem anderen injizierbaren Grippeimpfstoff, der inaktiviertes (abgetötetes) Virusmaterial derselben drei Grippevirusstämme enthielt, verglichen.

Im **Dezember 2013** wurde in Europa FLUENZ<sub>TM</sub> TETRA zugelassen mit lebend-attenuierten Influenzaviren von 4 Stämmen: A/H1N1, A/H3N2 und beide B-Linien (B/Victoria-Linie & B/Yamagata-Linie)

**LAIV4**

  
**Fluence Tetra** Nasenspray, Suspension  
Influenza-Impfspray (lebend attenuiert, nasal). Saison 2014/2015

  
**Fluence Tetra** Nasenspray, Suspension  
Influenza-Impfspray (lebend attenuiert, nasal). Saison 2014/2015

**10** Nasenapp

**1** Nasenapplikator zum Einmalgebrauch (je 0,2 ml)

 MedImmune



## Fluenz Tetra - Immunogenität

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie wurden zur Beurteilung der Immunogenität von Fluenz Tetra im Vergleich zu Fluenz (aktive Kontrollgruppe) mit **Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren wurden 2.312 Kinder und Jugendliche** im Verhältnis **3:1:1** in Gruppen randomisiert, die entweder Fluenz Tetra oder eine von zwei Fluenz-Vergleichsimpfstoffen erhielten, welche jeweils einen B-Stamm enthielten, der einem der beiden B-Stämme in Fluenz Tetra entsprach (ein B-Stamm der Yamagata-Linie und ein B-Stamm der Victoria-Linie).

## Fluenz Tetra - Immunogenität

Die Immunogenität wurde durch Vergleich der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMTs) der stammspezifischen Antikörper im Hämagglutinationshemmtest (HAH) im Serum nach der Impfung bewertet.

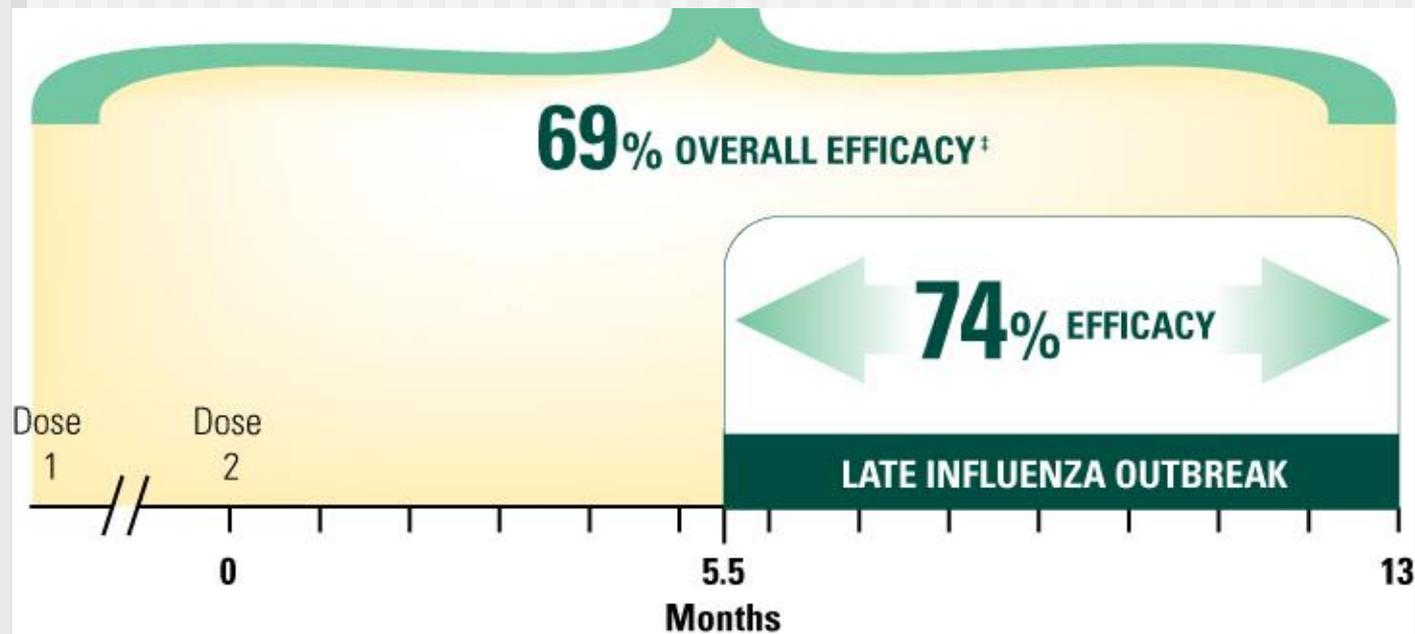
**Fluenz Tetra zeigte eine immunologische Nichtunterlegenheit gegenüber den beiden Fluenz-Varianten;** die Obergrenze jedes der vier 95 %-KIs für die GMT der stammspezifischen HAH-Antikörperraten nach der Impfung war  $\leq 1,5$ .

# Anhaltender Impfschutz durch FLUENZ<sup>®</sup>

Antikörper sind auch nach 5-8 Monate nach Impfung vorhanden

Impfschutz bleibt mindestens für 1 Jahr aufrecht

Multizentrische Wirksamkeitsstudie  
mit 3.174 Kindern im Alter zwischen 24 und 35 Monaten



# Influenza-Impfung lebend = Fluenz® Nasenspray

## Warum wurde Fluenz zugelassen?

Nach Ansicht des CHMP [Committee for Medicinal Products for Human Use] haben die Studien überzeugend gezeigt, dass Fluenz bei Kindern und Jugendlichen, nicht aber bei Erwachsenen **wirksamer als Placebo und der inaktivierte Vergleichsimpfstoff** war.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Fluenz bei Kindern und Jugendlichen **ab 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr** gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen für diese Patientengruppe zu erteilen.

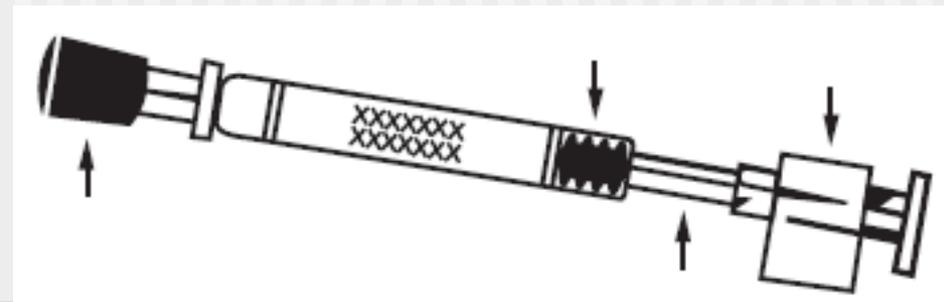
*In USA (FDA) für gesunde Personen im Alter von 2 bis 49 Jahren zugelassen.*

# Influenza-Impfung lebend = Fluenz Tetra® Nasenspray

0,2 ml = **0,1 ml in jedes Nasenloch**

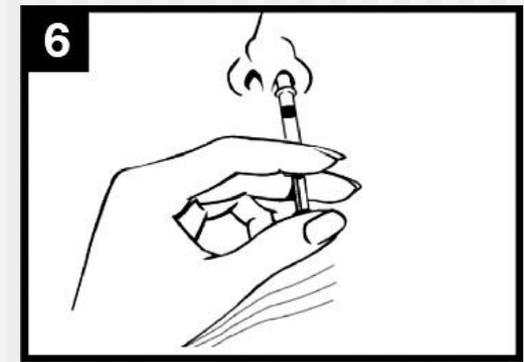
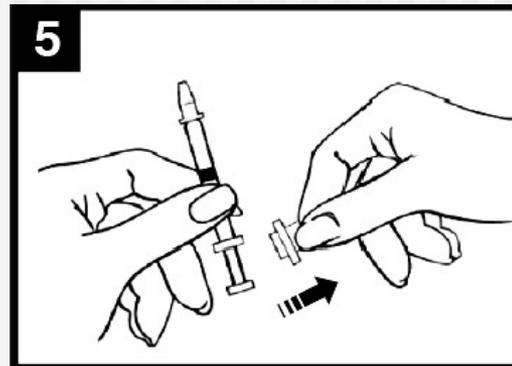
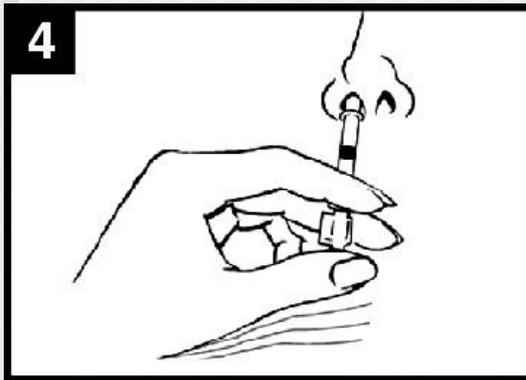
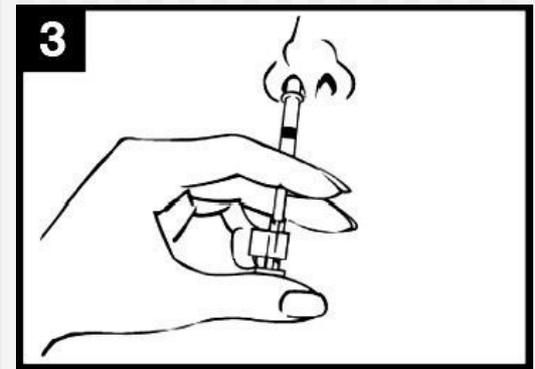
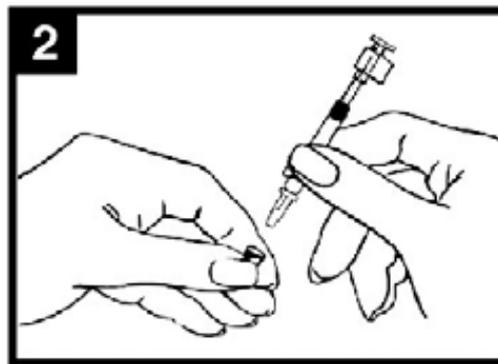
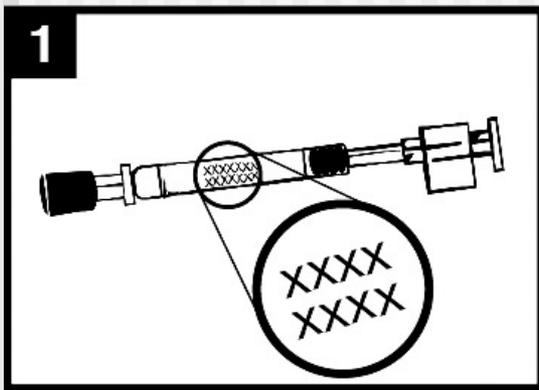
Nach Verabreichung der halben Dosis in ein Nasenloch wird die zweite Hälfte der Dosis sofort oder kurze Zeit später in das andere Nasenloch verabreicht. Der Patient kann normal atmen, während der Impfstoff verabreicht wird – er muss nicht aktiv inhalieren oder Luft durch die Nase einziehen.

Kinder, die zuvor noch nicht gegen saisonale Influenza geimpft wurden, sollten frühestens nach 4 Wochen eine **zweite Dosis** verabreicht bekommen.



# Intranasale Applikation (Sprühnebel)





- 1 Überprüfung des Ablaufdatums
- 2 Schutzkappe entfernen
- 3 Applikator in Position bringen
- 4 Kolben schnell hineindrücken
- 5 Dosierungsklemme entfernen
- 6 Impfstoff schnell in das andere Nasenloch sprühen



# Influenza-Impfung lebend = Fluenz® Nasenspray

Wirksamkeit von FLUENZ in sechs placebokontrollierten pädiatrischen Studien (n=>10.500):

Übereinstimmende Stämme: **62,2% bis 100%**

Alle Stämme: **46,6% bis 93,4%**

Relative Wirksamkeit von FLUENZ in drei aktiv-kontrollierten pädiatrischen Studien (n=14.000) mit einem injizierbaren Influenza-Impfstoff: Verbesserte Wirksamkeit!

Übereinstimmende Stämme: **34,7% bis 52,7%**

Alle Stämme: **31,9 bis 54,9%**

# Influenza-Impfung lebend = Fluenz® Nasenspray

FLUENZ darf **nicht** bei Säuglingen und Kleinkindern **unter 12 Monaten** angewendet werden. In einer klinischen Studie wurde nach der Impfung von Säuglingen und Kleinkindern unter 12 Monaten ein **Anstieg der Hospitalisierungen** beobachtet.

Bei Säuglingen und Kleinkindern **im Alter von 12-23 Monaten** wird die Impfung mit FLUENZ **nicht** empfohlen. In einer klinischen Studie wurde bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 12-23 Monaten nach der Impfung ein **Anstieg der Häufigkeit eines akuten Giemens** beobachtet.

# Influenza-Impfung lebend = Fluenz® Nasenspray

Die Impflinge sollen informiert werden, dass FLUENZ ein attenuierter Lebendvirus-Impfstoff ist und daher die Gefahr einer Virus-Übertragung auf immungeschwächte Personen besteht.

In klinischen Studien wurde 2-3 Tage nach der Impfung die maximale Impfvirus-Konzentration beobachtet.

Die Impflinge sollten sich bemühen, in den ersten 1-2 Wochen nach der Impfung soweit wie möglich jeden engen **Kontakt zu stark immungeschwächten Personen** (z. B. Empfängern von Knochenmarktransplantaten während der Isolation) zu **vermeiden**.

**Zwischen der LAIV4-Impfung und anderen Lebendvirusimpfungen sollte (vorher und nachher) ein Abstand von 4 Wochen eingehalten werden.**

# Influenza-Impfung lebend = Fluenz Tetra® Nasenspray

Influenza virus type A, H1N1

Influenza virus type A, H3N2

Influenza virus type B (Victoria lineage)

Influenza virus, type B (Yamagata lineage)

## sonstige Bestandteile:

Saccharose, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliummonohydrogenphosphat, Gelatine (Schwein) resorbierbar, Arginin-HCl, Natrium-L-hydrogenglutamat, H<sub>2</sub>O, Gentamicin, Protein (Ovalbumin, Huhn) – *kein Thiomersal*

Haltbarkeit im Kühlschrank = 18 Wochen

Fluenz Tetra® wurde von der Europäischen Kommission am **6.12.2013** zugelassen.



# Influenza-Impfung lebend

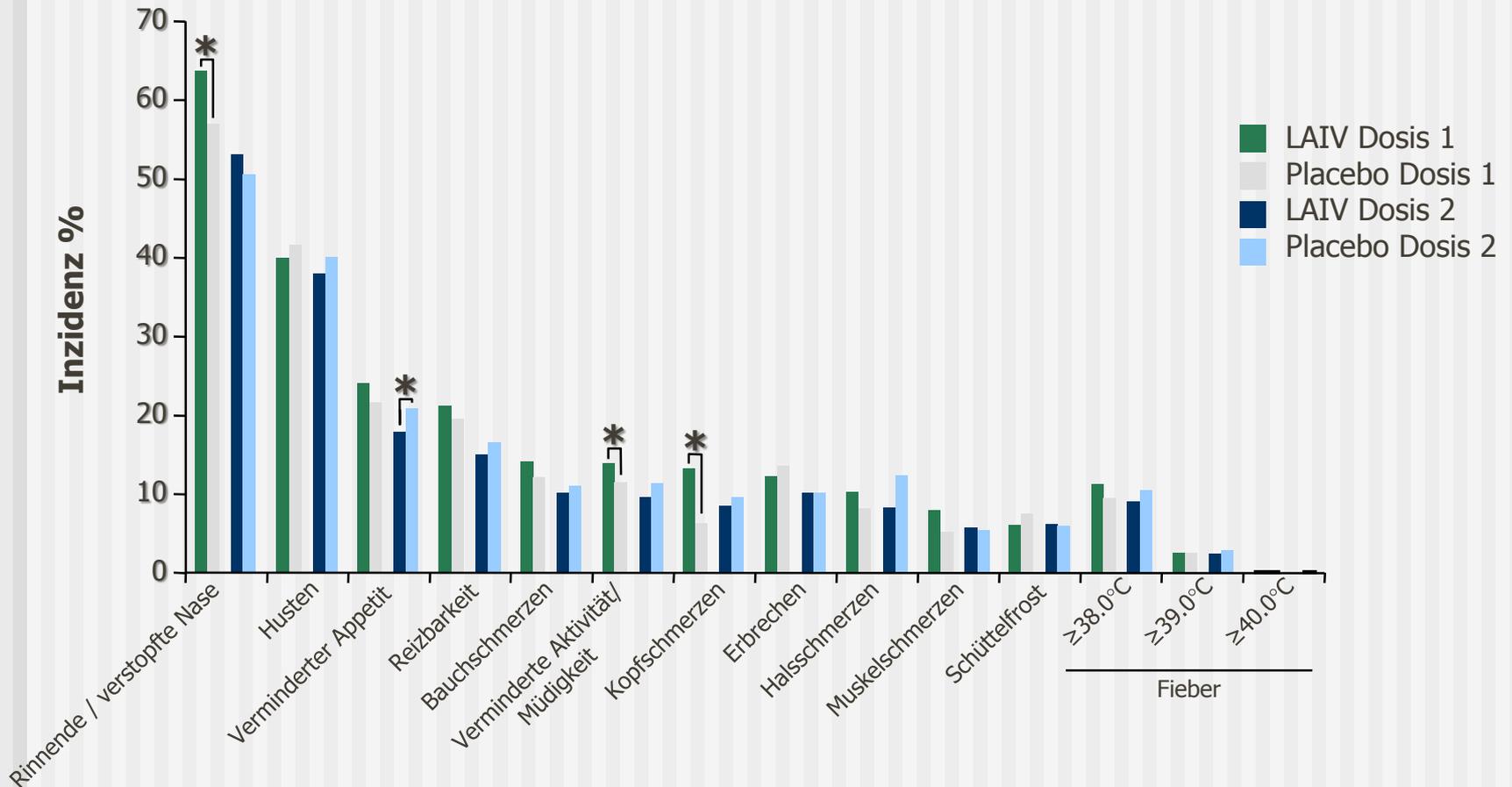


Wer sollte damit nicht geimpft werden?

- Kinder unter zwei Jahren
- Erwachsene über 50 Jahren
- Personen mit einer Vorgeschichte von schweren allergischen Reaktionen auf einen Bestandteil des Impfstoffes oder auf eine frühere Dosis eines Influenza-Impfstoffes
- Personen mit Asthma
- Kinder oder Jugendliche mit Aspirin-Langzeit-Behandlung
- Kinder und Erwachsene mit chronischen Erkrankungen (pulmonal, kardiovaskulär [ausgenommen isolater Hypertonus], renal, hepatisch, neurologisch/neuromuskulär, hämatologisch oder metabolisch)
- Kinder und Jugendliche mit Immunosuppression (einschließlich Immunosuppression durch Medikamente oder HIV)
- Schwangere

# Vergleichbare Sicherheit gegenüber Plazebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-17 Jahren<sup>†</sup>

## Gemeldete Nebenwirkungen in den Tagen 0–10



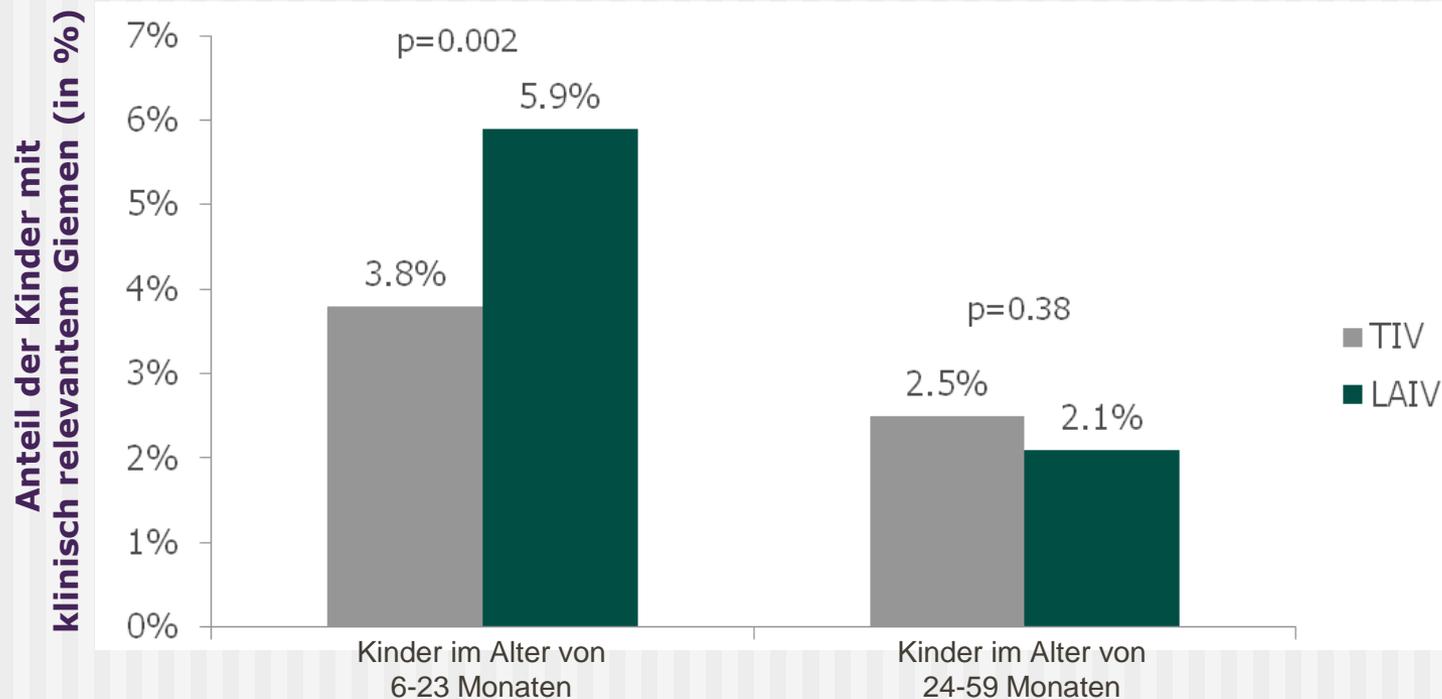
<sup>†</sup>Daten von 14 Placebo-kontrollierten Studien.

\*Statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ )

# Meldungen von Giemen bei Kindern innerhalb von 42 Tagen nach Impfung

Ein geringfügiges, aber signifikantes Ansteigen der Rate von klinisch relevantem Giemen wurde bei Kindern im Alter 6–23 Monate nach Verabreichung von LAIV im Vergleich zu TIV gesehen. Bei älteren Kindern im Alter  $\geq 2$  Jahren wurde kein Unterschied mehr gesehen.

## Meldungen von klinisch relevantem Giemen in Abhängigkeit vom Alter



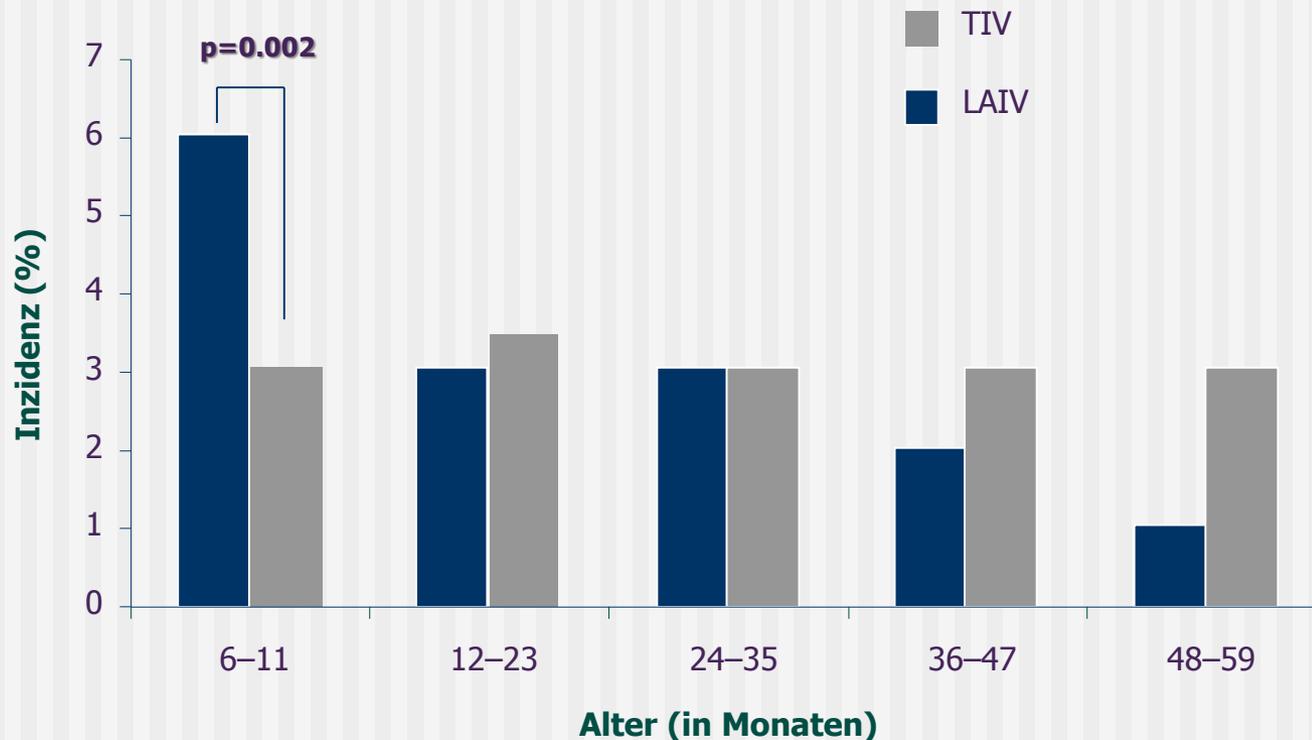
**\*LAIV ist nicht zugelassen für Kinder mit einem Alter bis 24 Monate**

†Alter zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Impfdosis

# Erhöhte Rate an Hospitalisierungen bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Monaten innerhalb von 180 Tagen

Die Rate an Hospitalisierungen jeglichen Grundes war innerhalb von 180 Tagen nach der Impfung ausschließlich in der LAIV-Patientengruppe im Alter von 6-11 Monaten erhöht.

## Hospitalisierungsrate in Abhängigkeit vom Alter



\*LAIV ist nicht zugelassen für Kinder mit einem Alter bis 24 Monate

## Fluenz Tetra - Nebenwirkungen

Sehr häufig:	$\geq 1/10$	
Häufig:	$\geq 1/100$	$< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$	$< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$	$< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$	

Sehr häufig:	<b>verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Verstopfung der Nase, Rhinorrhoe, Unwohlsein</b>
Häufig:	<b>Muskelschmerzen, Fieber</b>
Gelegentlich:	<b>Gesichtsödem, Urtikaria, Nasenbluten, Hautausschlag</b>
Selten:	
Sehr selten:	<b>Anaphylaxie</b>

## LAIV Not Effective Against Influenza A H1N1 Viruses in Children 2 through 8 Years During the 2013-'14 Influenza Season

*Red Book Online Special Alerts—November 7, 2014*

New observational data from the US Flu Vaccine Effectiveness Network and two additional studies conducted during the 2013-'14 influenza season unexpectedly showed that the **live attenuated influenza vaccine (LAIV) was not effective against the influenza A H1N1 pandemic strain (H1N1 pdm09) virus when compared with inactivated influenza vaccine (IIV) in children 2 through 8 years of age.** Specifically, children 2 through 8 years immunized with LAIV were not protected against H1N1 pdm09.

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has **not changed its recommendations for the preferential use of LAIV in healthy children 2 through 8 years of age** for this season.

## Red Book Online Special Alerts—May 6, 2015

Flu activity continues to decrease in the United States. Influenza viruses are still causing disease, and have been known to still circulate into May and June. To date, **133 pediatric deaths** have been reported this season.

**The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices has removed its preference for live attenuated influenza vaccine (LAIV). In the 2015-16 season, either inactivated influenza vaccines (IIV) or LAIV is recommended.**

The American Academy of Pediatrics (AAP) continues to express no preference for one product over the other.

The AAP and the CDC recommend that seasonal influenza vaccine be administered to people of all ages **6 months and older** as soon as it becomes available. It is safe to vaccinate children late in one flu season and early in the next one.

# Influenza-Impfstoffe 2014/2015

---

## Spaltimpfstoffe

**Vaxigrip®** für Kinder geeignet

**\*Fluad®** = adjuvierter Spaltimpfstoff, ab 65 Jahren

## Subunit-Impfstoffe

**Fluvaccinol®** für Kinder geeignet

**Influvac®** für Kinder geeignet

**\*Sandovac®** für Kinder ab 6 Monaten geeignet

**Inflexal V®** = virosomal für Kinder geeignet

**Intanza®** - intradermal, 2 Dosierungen

**\*Optaflu®** - Oberflächenantigen, Zellkultur, ab 18 Jahren

**\*Fluenz Tetra®** = Lebendimpfstoff; intranasal; von 2 bis 18 Jahren

\* In Österreich im Handel; lt. telefonischer Auskunft der Österreichischen Apothekerkammer vom

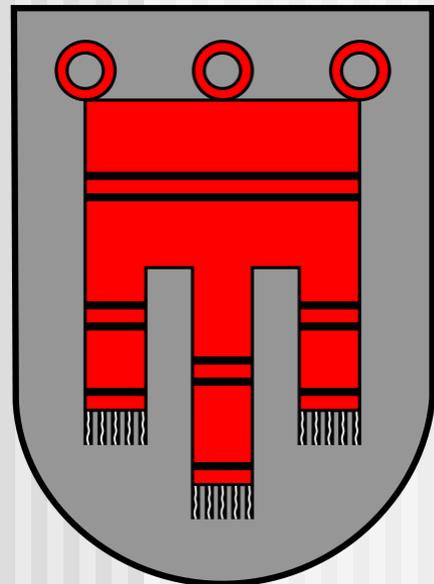
# Danke für das Interesse!



14. Jhdt.



bis 1918



jetzt

Univ.-Prof.Dr. Ingomar Mutz

0676 6278320

[mutz.ingomar@speed.at](mailto:mutz.ingomar@speed.at) 31