

Dauer des Impfschutzes nach Pockenimpfung¹

Ingrid Haenzel

Aus dem Schweiz. Serum- & Impfinstitut Bern

Zusammenfassung

Der Schutz vor einer Infektion hängt sowohl von der immunologischen Abwehrbereitschaft des Individuums wie von der Infektionsdosis ab. Die Titerhöhe der neutralisierenden Antikörper erlaubt keinen Rückschluß auf den Grad der Immunität, dagegen der Ausfall der lokalen Impfreaktion. Voraussetzung dafür ist jedoch die Verwendung von stabilen Trocken-Impfstoffen mit bekannter Viruskonzentration ($>10^8$ pfu/ml).

Nach der WHO werden die Impfreaktionen in zwei Gruppen eingeteilt je nach zeitlichem Auftreten des Reaktionsmaximums vor oder nach dem 3. Tag p.v. Die "major reaction" ist Ausdruck einer erfolgreichen (Wieder-)Impfung, die "equivocal reaction" zweifelhaft.

Innerhalb der ersten 3 Jahre nach erfolgreicher Impfung treten nur selten Variola-major-Erkrankungen auf, danach nimmt das Erkrankungsrisiko wieder zu. Für Reisen in Endemiegebiete wird deshalb eine Wiederimpfung alle 3 Jahre verlangt. Für das besonders gefährdete medizinische Personal sowie für Flughafen- und Zollbeamte wird die Wiederimpfung in 3jährigen Abständen gefordert. Bei länger als 3 bis 5 Jahre zurückliegender Impfung soll bei zweifelhaftem Ausfall der Wiederimpfungsreaktion sofort mit einwandfreiem Trocken-Impfstoff (WHO) nachgeimpft werden.

Die Pocken-Einschleppungen innerhalb der letzten Jahre in Europa machen uns immer wieder deutlich, daß der Immunitätsgrad der Bevölkerung ungenügend ist und nur dank der seuchenhygienischen Maßnahmen größere Ausbrüche vermieden werden. In der Schweiz rechnet man (*Schär*) mit höchstens 10% immunen Personen, also solchen, die innerhalb der letzten 5 Jahre erfolgreich geimpft oder wiedergeimpft worden sind. Der weitaus größere Teil der Bevölkerung — über 50% — ist früher einmal geimpft worden und besitzt noch eine Restimmunität. Diese Personen können, epidemiologisch gesehen, zu Krankheitsüberträgern werden, wenn sie infiziert werden und Virus ausscheiden. Infolge der partiellen Immunität entwickeln sie auch nur geringe oder flüchtige Hauteruptionen.

Stellt man die Frage nach der Dauer des Impfschutzes, so muß man sich darüber klar

sein, daß «Immunität» ein relativer Begriff ist. Sie wird bestimmt durch die Infektionsdosis einerseits und die immunologische Abwehrbereitschaft andererseits. Zum Beispiel kann ein vor 15 Jahren geimpft Individuum «immun» sein gegenüber einem schwachen Impfstoff oder gegenüber einem Pockenkranken, der nur sehr geringe Mengen Variolavirus ausscheidet. Vor einer massiveren Infektion dagegen würde ihn seine Restimmunität nicht schützen. Bevor ich auf diese Zusammenhänge näher eingehe, möchte ich kurz über die Abwehrmechanismen sprechen, die sich nach der Vakzination im Organismus abspielen: Beim Erstimpfung entsteht an der Impfstelle um den 7. Tag die typische Jennerische Bläschen-Pustelreaktion. Der Virusinokulation folgen zwei Abwehrphasen: Die erste beginnt kurz nach der Infektion. Sie ist charakterisiert durch Phagozytose, physikochemische Abwehr, Hemmung der Virusvermehrung durch Interferon und andere, noch unbekannte Mechanismen. Diese erste Phase der Abwehrfunktion hat nichts mit einer immunologischen Reaktion zu tun. Erst die zweite Phase, die Bildung der 7-S und 19-S-Immunglobuline, die vakzinale Allergie und die spezifische Aktivität der Leuko- und Lymphozyten ist immunologischer Natur. Das Ausmaß der Impfreaktion, sowohl lokal wie allgemein, wird durch die Qualität des Impfstoffes (u.a. seine bakterielle Reinheit) und den Virusstamm bestimmt. Bei erfolgreicher Impfung lassen sich im Serum nach dem 10. Tag neutralisierende und hämagglutinationshemmende Antikörper nachweisen. Deren Konzentration ist jedoch geringer als nach einer Wiederimpfung oder nach einer Pockenkrankung. Neutralisierende Antikörper sind über viele Jahre nachweisbar, während der Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper innerhalb eines Jahres wieder absinkt. Auch komplementfixierende und präzipitierende Antikörper kommen vor. Leider ist es nicht möglich, aus der Titerhöhe der

¹ Referat anlässlich des Berner Kolloquiums über Pockenimpfung, Bern, 24. Oktober 1972.

neutralisierenden Antikörper einen Rückschluß auf den Grad der Immunität zu ziehen. Den neutralisierenden Antikörpern kommt jedoch eine wichtige Bedeutung zu, indem sie die Virämie verhindern. So gelingt es denn auch, mittels Vaccinia-Immunglobulin eine Variolainfektion bzw. eine Virusgeneralisation zu verhindern [1].

Über die Dauer des Impfschutzes liegen keine definitiven Angaben vor. Auch variieren die Ansichten, ob man nur den absoluten Schutz oder auch die Modifikation einer Infektion als Immunität anerkennt. Untersuchungen der WHO (1964 [2]) in Pocken-Epidemiegebieten zeigten, daß innerhalb der ersten 3 Jahre nach erfolgreicher Impfung nur selten Variola-major-Erkrankungen auftraten. Das Erkrankungsrisiko der Geimpften beträgt im Vergleich zu Ungeimpften im ersten Jahr nach der Impfung 1 : 1000, innerhalb der ersten 3 Jahre 1 : 200, nach 10 Jahren 1 : 8 und nach 20 Jahren 1 : 2. Danach besteht nur noch ein sehr geringer Schutz. Gegenüber Infektionen mit dem Variola-minor-Virus besteht ein länger andauernder immunologischer Impfschutz.

Die Wiederimpfung muß für den Internationalen Reiseverkehr in Endemiegebiete alle 3 Jahre wiederholt werden. Da Ärzte und Krankenschwestern etwa 100mal stärker gefährdet sind als die übrige Bevölkerung, sollten sie über einen optimalen Impfschutz verfügen. Ebenso sollte das Flughafen- und Zollpersonal alle 3 Jahre wiedergeimpft werden. In der amerikanischen Armee wird in Endemiegebieten jährlich revakziniert. In der indischen Armee sollen keine Pockenfälle mehr aufgetreten sein, seit alle 3 Jahre revakziniert wird. In Schweden werden nach den Empfehlungen der dortigen Gesundheitsbehörde Säuglinge im Alter von 2 Monaten erstgeimpft – weil in diesem Alter Impfkomplicationen praktisch nicht auftreten. Im 11. Lebensjahr werden dann die Kinder revakziniert und die 20jährigen im Militärdienst. Das medizi-

nische Personal wird alle 3 Jahre wiedergeimpft, und die Ärzte empfehlen allen Personen, sich vor internationalen Reisen, auch innerhalb Europas, wiederimpfen zu lassen, um den eigenen Schutz sowie den Immunitätsgrad der Bevölkerung zu verbessern [3]. Leider kommt es immer wieder vor, daß erfolglos revakzinierte Personen in Endemiegebiete reisen und die Pocken von dort nach Europa einschleppen. Die WHO schreibt – aus mir nicht verständlichen Gründen – für die internationale Bescheinigung der Wiederimpfung keine Nachschau, also Kontrolle des Impferfolges, vor. Sie stellt aber Minimalanforderungen an die Herstellung und die Prüfung der Impfstoffe und gibt Richtlinien für die Beurteilung und Interpretation der Impfreaktionen. Bei einer erfolgreichen Wiederimpfung kommt es zur Vermehrung des Vaccinia-Virus und zu einer Stimulation des immunologisch aktiven Zellsystems und damit zu einer Immunitätsauffrischung (Abb. 1). In Anlehnung an Untersuchungen von

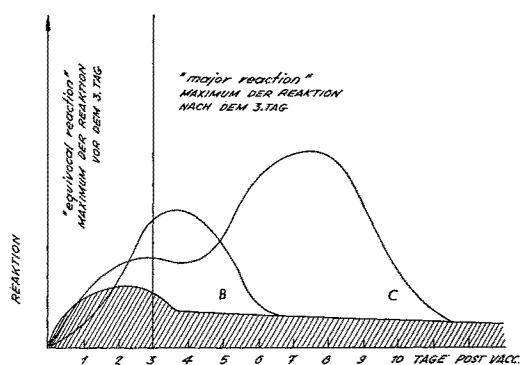


Abb. 1 Typen der Reaktion auf Wiederimpfung (nach Benenson [4])

Benenson [4] teilt man nach der WHO die Lokalreaktionen nach einer Wiederimpfung in zwei Typen ein, nämlich 1. in die «major reaction», die Ausdruck einer erfolgreichen Impfung ist, und 2. in die «equivocal reac-

tion», die Ausdruck einer zweifelhaften bzw. einer nicht erfolgreichen Impfung ist. Als «major reaction» werden alle Reaktionstypen bezeichnet, deren Maximum nach dem 3. Tage auftreten (Kurve B + C in Abb. 1). Dies ist für die Beurteilung der Impfreaktion ein wichtiges Kriterium. Es handelt sich dabei um Bläschen-Pustelreaktionen entweder vom Erstimpfungstyp, um eine umschriebene tastbare Induration oder um eine entzündliche Schwellung mit zentraler Läsion. Diese «major»-Reaktionstypen sind die Folge einer lokalen Virusvermehrung. Bei einer «equivocal reaction», d. h. einer Reaktion mit zweifelhaftem Impferfolg, tritt deren Höhepunkt innerhalb der ersten 3 Tage auf (gestrichelter Kurvenbereich in Abb. 1). Es werden dabei Rötungen, Knötchen und in seltenen Fällen auch geringe Bläschenbildungen beobachtet, die aber bis zur Nachschau am 7. Tag bereits verschorft sind. Zu der «equivocal reaction» gehört auch die Frühreaktion nach von Pirquet, die allergischer Natur ist und der eine Sensibilisierung des Organismus gegenüber Proteinen des Vaccina-Virus zugrunde liegt. Sie kann demzufolge auch mit Totimpfstoff ausgelöst werden.

Das Ausbleiben jeglicher Impfreaktion bei einer Revakzination ist Ausdruck einer fehlerhaften Impftechnik und nicht, wie oft behauptet wird, Ausdruck einer hohen Immunität. Eine Knötchenreaktion ist entweder das Impfergebnis bei einem partiell immunen Impfling, der mit einem zu schwachen Impfstoff wiedergeimpft wurde, oder die Reaktion bei einem häufig und z. B. innerhalb der letzten 9 Monate revakzinierten Impfling gegenüber einem Impfstoff mit einer hohen Viruskonzentration. Man kann also aus dem Verlauf der Lokalreaktion einen Rückschluß auf die Immunitätslage des Impflings ziehen. Dies ist aber nur dann erlaubt, wenn die verabreichte Menge an Challenge-Virus bekannt ist. Um bei der Wiederimpfung eine hohe Rate an beschleunigten Bläschen-Pustelreaktionen

zu erzielen (Kurve B, Abb. 1), die Beweis einer erfolgreichen Revakzination ist und die in einem hohen Prozentsatz mit einem Titeranstieg der neutralisierenden Antikörper verbunden ist [5, 6], muß die Viruskonzentration des Impfstoffes nach WHO pro ml mindestens 10^8 pock-forming units sein.

Über die Zusammenhänge zwischen Restimmunität einerseits und applizierter Virusmenge andererseits zum Impferfolg liegen eine Reihe von Untersuchungen vor [6–8]. Bei einem Erstimpfling genügen kleinere, d. h. etwa 8mal geringere Virusmengen als beim Wiedergeimpften nach 5 bis 10 Jahren für

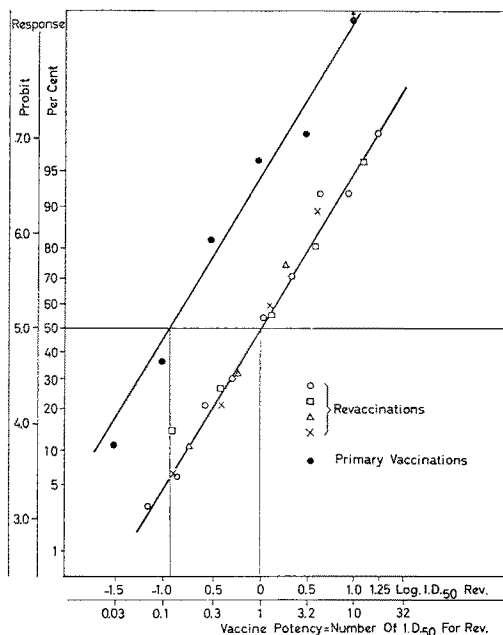


Abb. 2 Impfstoffkonzentration und Impferfolg bei Erst- und Wiederimpfungen (nach Espmark [7])

eine erfolgreiche Revakzination. Ich möchte dazu eine Abbildung (Abb. 2) zeigen aus einer Studie von Espmark [7]. Auf der

Abszisse sind steigende Vaccinia-Viruskonzentrationen eingetragen, auf der Ordinate die Rate des Impferfolges. Die mittlere horizontale Linie entspricht einer Angehrate von 50%. Die linke schräge Kurve zeigt den Impferfolg in Abhängigkeit von der Vaccinia-Viruskonzentration bei Erstimpfungen. Bei 20jährigen Erstimpfungen ist die erforderliche Vaccinia-Viruskonzentration am geringsten. Die nächsthöhere Konzentration wird für 5 bis 12 Monate alte Säuglinge benötigt. Die rechte Kurve zeigt die Abhängigkeit der Angehrate von der Vaccinia-Viruskonzentration bei Wiederimpfungen. Es ergibt sich, daß die Gruppe der Wiederimpflinge eine 8mal höhere Vaccinia-Viruskonzentration benötigt, um eine gleiche Angehrate wie bei Erstimpfungen zu erreichen. Innerhalb der Gruppe der Wiedergeimpften konnte *Espmark* außerdem zeigen, daß eine Beziehung zwischen Intervall zur letzten Impfung und der Höhe der erforderlichen Impfstoffkonzentration besteht. Außerdem sind noch altersabhängige Unterschiede vorhanden. Bei länger als 3 bis 5 Jahre zurückliegender Impfung empfiehlt sich bei zweifelhaftem Ausfall der Wiederimpfreaktion ein sofortiges Nachimpfen mit einem einwandfreien stabilen Trocken-Impfstoff.

Das Problem der Pockenwiederimpfung besteht, wie übrigens auch bei der Wiederimpfung mit Poliomyelitis-Lebendimpfstoff, in der Durchbrechung der Restimmunität. Wie bei der Erstimpfung muß es zur Virusmehrung kommen. Nur dann wird eine Stimulation des immunologisch kompetenten Zellsystems und damit eine Boosterung des Impfschutzes erreicht.

Richtig durchgeführte Impfungen und regelmäßige Wiederimpfungen mit stabilen Vaccinia-Trockenimpfstoffen, die die Anforderungen der WHO erfüllen, vermitteln auf Grund der Erfahrungen in Endemiegebieten eine ausreichende Immunität gegen Pockeninfektionen.

Literatur

- [1] *Kempe C. H. et al.*: Bull. Wld. Hlth. Org. 25, 41 (1961).
- [2] WHO Expert Committee on Smallpox, I. Report, Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 283 (1964).
- [3] *Hambraeus L. M.*: Brit. med. J. June 24, 1972/2, 771.
- [4] *Benenson A. S.*: Revaccination against Smallpox. Symp. Int. Vaccination Antivariologique, Lyon 1962, Karger, Basel 1963.
- [5] *Quincke G., Dostal V. und Haenzel I.*: Z. Immun. Allergieforsch. 130, 306 (1966).
- [6] *Millar J. D. et al.*: Bull. Wld. Hlth. Org. 41, 749 (1969).
- [7] *Espmark A.*: Acta path. microbiol. Scand. 63, 97 (1965).
- [8] *Dostal V. und Haenzel I.*: Schweiz. med. Wschr. 95, 1749 (1965).

Résumé

La protection contre une infection dépend à la fois de l'état immunologique et de la dose de l'infection. Tandis que le taux d'anticorps neutralisants ne permet pas de déduction quant au degré de l'immunité, une conclusion est possible si l'on se base sur le type de réaction postvaccinale locale, à condition d'employer un vaccin lyophilisé et stable de concentration connue (>10⁸ pfu/ml).

Selon l'OMS, les réactions postvaccinales devraient être classées comme «majeures» ou «douteuses» d'après le moment de leur apparition (avant ou après le délai de 3 jours). Une réaction «majeure» atteste une (re-)vaccination faite avec succès, tandis qu'une réaction douteuse ne permet pas de se prononcer.

Très peu de cas de variole surviennent dans les 3 ans qui suivent une vaccination faite avec succès, mais le risque d'infection augmente avec le temps. Les voyageurs qui se rendent dans les pays endémiques doivent être revaccinés tous les 3 ans; la même règle s'impose pour les personnes à risque élevé, tels que médecins, infirmières, employés des aéroports et douaniers. Au cas où une réaction douteuse est observé après 7 jours et que la vaccination précédente date de 3 à 5 ans, la revaccination est à refaire au moyen du vaccin lyophilisé choisi selon les spécifications de l'OMS.

Summary

Protection from infection (smallpox, vaccinia) depends as well on the state of immunity as on the dose of

infection. The level of neutralizing antibodies is no measure of the degree of immunity, but it is possible to draw a conclusion from the type of local post-vaccinal reaction, if a stable, freeze-dried vaccine of known potency ($>10^8$ pfu/ml) is used.

According to WHO the postvaccinal reactions should be classified as "major reaction" or as "equivocal reactions", depending on the time of appearance (after the first three days or within 3 days). A "major reaction" is evidence of a successful (re-)vaccination, whereas an "equivocal reaction" is questionable.

Within 3 years after successful vaccination there are only very few cases of smallpox, but the risk of infection increases thereafter. Travellers to endemic countries are required to be revaccinated every 3 years.

This is strongly recommended also for people at high risk like doctors and nurses, and airport and custom officers. If an "equivocal reaction" is observed on inspection after 7 days and the interval to the last vaccination has been more than 3 to 5 years, re-vaccination must be repeated with freeze-dried vaccine meeting WHO requirements.

Adresse des Autors:

Dr. med. *Ingrid Haenzel*, Schweiz. Serum- & Impf-
institut, Postfach 2707, 3001 Bern