

„Impftrain“ – Impfungen im leistungssportlichen Training

(AZ 072026/16-17)

Tim Meyer¹ (Projektleitung), Martina Sester², Barbara Gärtner³, Tanja Stenger¹, David Schub², Tina Schmidt², Alexandra Ledo² & Clemens Ziller¹

¹Universität des Saarlandes, Sport- und Präventivmedizin

²Universität des Saarlandes, Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie

³Universität des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

1 Problem

Ein rationales und wissenschaftlich begründetes Impfmanagement bei Leistungssportlerinnen und Leistungssportlern stößt neben der auch in der Allgemeinbevölkerung gelegentlich zu findenden pauschalen Impfskepsis auf drei weitere Schwierigkeiten (Gärtner & Meyer, 2014; Gärtner & Meyer, 2014a):

- › Anekdotische Berichte und einzelne wissenschaftliche Befunde weisen darauf hin, dass intensive sportliche Aktivität in Training und Wettkampf die Immunreaktion einschränken könnte.
- › Nicht selten wird vermutet, dass Impfnebenwirkungen bei Leistungssportlern und Leistungssportlerinnen bei zeitlicher Nähe zu Belastungen schwerer verlaufen.
- › Der enge Trainings- und Wettkampfplan erschwert das Finden eines adäquaten Impfzeitpunktes. Da das Verhältnis von positiven Effekten (Nutzen) einer Impfung zu möglichen Nachteilen (Nebenwirkungen) für Leistungssportler und Leistungssportlerinnen eher günstiger ausfällt als für die Normalbevölkerung, ist es jedoch besonders wünschenswert, dass ihnen alle indizierten Impfungen verabreicht werden (Gärtner & Meyer, 2014).

Ziel des Projektes war es daher, die humorale und zelluläre Immunantwort sowie das Nebenwirkungsprofil nach einer Grippeimpfung bei Leistungssportlern und Leistungssportlerinnen zu charakterisieren und etwaige Unterschiede zu nicht sportlichen Kontrollpersonen herauszuarbeiten. Ein besonderes Augenmerk galt einem Einfluss der zeitlichen Platzierung eines vorangehenden Trainings oder Wettkampfs, da hier potenziell die Möglichkeit zur Optimierung von Impferfolg und -verträglichkeit besteht. Die Influenzaimpfung erschien für diesen Zweck besonders geeignet, weil sie einen Prototyp für Impfungen darstellt. Im Vergleich zu anderen Impfungen muss diese einmal jährlich appliziert werden, und es besteht ein enges Zeitfenster von der Verfügbarkeit des Impfstoffs (i. d. R. September) bis zum letztmöglichen sinnvollen Impfzeitpunkt vor Beginn der Influenzawelle (i. d. R. ab November). Die Influenza-Impfung ist bei allen Leistungssportlern bzw. -sportlerinnen indiziert, da Influenza häufig ist, jeden befallen und akut zu einem relevanten Ausfall führen kann. Zudem sind langfristige Komplikationen als Folge einer Influenza (z. B. Myokarditis) möglich. Daher sollte die Influenza-Impfung zu den am häufigsten regelmäßig bei Sportlern und sportlerinnen verabreichten Impfungen zählen (Gärtner & Meyer, 2014). Aufgrund der notwendigen wiederkehrenden saisonalen Applikation ist es im Kontext des Leistungssports allerdings besonders schwer, für die Influenza-Impfung einen geeigneten Zeitpunkt (z. B. Trainingspause) zu finden.

2 Probanden und Methoden

Probanden: Geeignete Leistungssportler und Leistungssportlerinnen (u. a. mindestens fünf Stunden leistungsorientiertes Training pro Woche, Wettkämpfe auf mindestens nationaler Ebene, Mindestalter 16 Jahre, keine relevanten Vorerkrankungen) überwiegend vom Olympiastützpunkt in Saarbrücken wurden stratifiziert nach Geschlecht und randomisiert auf zwei Subgruppen verteilt.

Kontrollgruppe: Gematcht nach Alter und Geschlecht der Sportlerinnen und Sportler wurden Kontrollpersonen (N = 25) in die Studie eingeschlossen. Diese wurden vorwiegend unter Auszubildenden aus medizinischen Berufen und Medizinstudierenden ausgewählt.

Ablauf: Die erste Gruppe der Sportlerinnen und Sportler (N = 24) wurde innerhalb von zwei Stunden nach einer intensiven Trainingseinheit geimpft, die zweite Gruppe (N = 21) nach einer mindestens 26-stündigen Trainingspause. Zur Erfassung der Immunantwort erfolgten am Tag der Impfung, nach einer Woche, nach zwei Wochen und nach sechs Monaten venöse Blutentnahmen. Am Impftag wurden standardisierte Fragebögen zur Erfassung von Nebenwirkungen und Trainingszeiten verteilt.

Impfungen: Die Impfungen fanden entweder im Institut für Sportmedizin Saarbrücken, direkt am Trainingsort oder am Universitätsklinikum in Homburg statt. Der Impfvorgang wurde zuvor standardisiert. Als Impfstoff wurde der tetravalente Influenzaimpfstoff ("Influsplit Tetra 2016/2017", GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Charge: AFLBA 152AB) verwendet. Alle Impfungen fanden von Ende September bis Mitte Dezember 2016 statt.

Messung der zellulären Immunantwort: Für die Stimulation spezifischer T-Zellen in vitro wurde der Standard-Vierfachimpfstoff der Saison 2016/2017 direkt im Vollblut verwendet. Basierend auf der spezifisch induzierten Aktivierung und Zytokinproduktion, wurde der

prozentuale Anteil der Influenza-spezifischen T-Zellen durchflusszytometrisch quantifiziert. Zur Erfassung ihrer Aktivierung wurde CD69 analysiert, als Zytokin primär IFN- γ herangezogen. Als Positivkontrolle diente eine Stimulation mit Staphylococcus-aureus-Enterotoxin-B (SEB). Darüber hinaus wurden qualitative Änderungen in der Funktionalität und im Phänotyp spezifischer T-Zellen sowie B-Zell-Subpopulationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach der Impfung erfasst. Dies erfolgte durch Analyse des Zytokinprofils (IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-21), der Differenzierungsmarker CD127 und CD27 und des Anergiemarkers CD152 (CTLA-4).

Messung der Antikörpertiter: Die humorale Immunantwort wurde durch die Analyse neutralisierender Antikörper mittels eines Neutralisationstests spezifisch für die im Impfstoff enthaltenen Stämme bestimmt. IgG-, IgM- und IgA-Antikörpertiter gegen die Impfantigene wurden parallel mittels Standard-ELISA gemessen.

Dokumentation von Impfnebenwirkungen: Zur Erfassung von Impfnebenwirkungen wurde ein standardisierter Fragebogen über eine Woche nach der Impfung verwendet. Es wurden an jedem Tag Lokalnebenwirkungen (z. B. Schmerzen an der Einstichstelle) und Allgemeinsymptome (z. B. Fieber: tägliche Temperaturmessung) erfasst. Darüber hinaus wurden alle weiteren Symptome, die in dem Zeitraum bis zu 6 Wochen nach Impfung auftraten, durch gezieltes Nachfragen bei den Teilnehmenden erfasst.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 46 Leistungssportler und Leistungssportlerinnen geimpft. Ein Sportler brach die Teilnahme nach der ersten Woche aufgrund eines Wohnortwechsels ab und wurde ausgeschlossen, ein weiterer lehnte die Blutentnahme nach sechs Monaten aus persönlichen Gründen ab.

Tab. 1: Kollektiv der Sportlerinnen und Sportler sowie Kontrollpersonen

Gruppe	N	Alter (MW ± SD)	m	w	ØTrainingsstunden/Woche (MW ± SD)
2 h	24	21,5 ± 4,5	19	4	14,7 h ± 4,9 h
26 h	21	25,2 ± 9,9	17	4	13,1 h ± 4,4 h
Kontrolle	25	22,8 ± 4,2	17	8	*

*Einschlusskriterium für die Kontrollpersonen war eine Anzahl an Trainingsstunden von durchschnittlich maximal 2/Woche in den letzten 12 Monaten.

Nebenwirkungen: Insgesamt gaben 80 % (N = 56) der Probanden irgendeine Form von unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen an. In der 2 h-Gruppe betraf dies 87 % (N = 21), in der 26 h-Gruppe 71 % (N = 15) und in der Kontrollgruppe 80 % (N = 20) der Probanden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich nicht (Vergleich Sportlergruppen: $p = 0,27$; Vergleich Kontrollgruppe vs. 2 h-Gruppe: $p = 0,70$; Vergleich Kontrollgruppe vs. 26 h-Gruppe: $p = 0,73$).

Die häufigste lokale Nebenwirkung war der Schmerz. Dieser wurde von 66 % (N = 46) aller Probanden angegeben. Es gaben mehr Probanden in der 2 h-Gruppe (83 %) als in der 26 h-Gruppe (62 %) und in der Kontrollgruppe (52 %) an, lokale Schmerzen an der Einstichstelle verspürt zu haben. Für diesen Aspekt zeigten sich signifikant höhere Werte in der 2 h-Gruppe als in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$). Ebenso zeigten sich signifikant mehr lokale Rötungen bei der 2 h-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,02$). Im Hinblick auf die 26 h-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. In Bezug auf die übrigen lokalen Nebenwirkungen (Schwellung, weitere Beschwerden) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,11$).

Die häufigste allgemeine Nebenwirkung war der Muskelschmerz. Dieser wurde von 31 % (N = 22) der Teilnehmer und Teilnehmerinnen angegeben. In der 2 h-Gruppe wurden Muskelschmerzen von neun Personen (38 %; $p = 0,05$ zur Kontrollgruppe mit drei Personen bzw. 12 %), in der 26 h-Gruppe von zehn Personen (48 %; $p = 0,01$ zur Kontrollgruppe) angegeben. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Sportlergruppen ($p = 0,55$). Als zweithäufigste allgemeine unerwünschte Wirkung wurde von 33 % (N = 23) der Teilnehmenden Müdigkeit angegeben. Unter diesen befanden sich acht Personen aus

der 2 h-Gruppe (33 %), zehn Personen aus der 26 h-Gruppe (43 %) und fünf Personen (20 %) aus der Kontrollgruppe. Beim Vergleich der Müdigkeit und den weiteren Allgemeinreaktionen (z. B. Fieber) nach der Impfung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,20$).

Messung der Immunantwort: Die prozentualen Anteile Influenza-reaktiver CD4+ T-Zellen aller Kontrollpersonen und Sportler sind in Abb. 1 (Seite 4) dargestellt. Es zeigte sich in allen Gruppen ein signifikanter Anstieg dieser Zellen eine und zwei Wochen nach Impfung (Abb. 1A), während der prozentuale Anteil SEB-reaktiver T-Zellen erwartungsgemäß unverändert blieb (Abb. 1B). Nach sechs Monaten ging der Anteil Influenza-reaktiver CD4+ T-Zellen wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Interessanterweise war der prozentuale Anteil reaktiver CD4+ T-Zellen nach einer und zwei Wochen bei Sportlern und Sportlerinnen signifikant höher als bei Kontrollpersonen (Abb. 1C), während SEB-reaktive CD4+ T-Zellen keine Unterschiede zeigten (Abb. 1D).

Ähnlich wie die Influenza-reaktiven CD4+ T-Zellen zeigten auch neutralisierende Antikörper gegen die Influenza-Stämme H1N1, H3N2, Brisbane und Phuket im zeitlichen Verlauf vor und nach Impfung eine deutliche Induktion ein bis zwei Wochen nach Impfung. Sportler und Sportlerinnen wiesen dabei zwei Wochen nach Impfung signifikant höhere Titer gegen H1N1 auf als Kontrollpersonen, während sich die Antikörpertiter gegen die anderen Influenzastämme nicht unterschieden.

Einfluss einer Trainingspause vor der Impfung auf die Immunantwort: Die Untersuchungen zur zellulären und humoralen Immunität zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sportlersubgruppen. Die phänotypischen und funktionellen Eigenschaften Erreger-spezii-

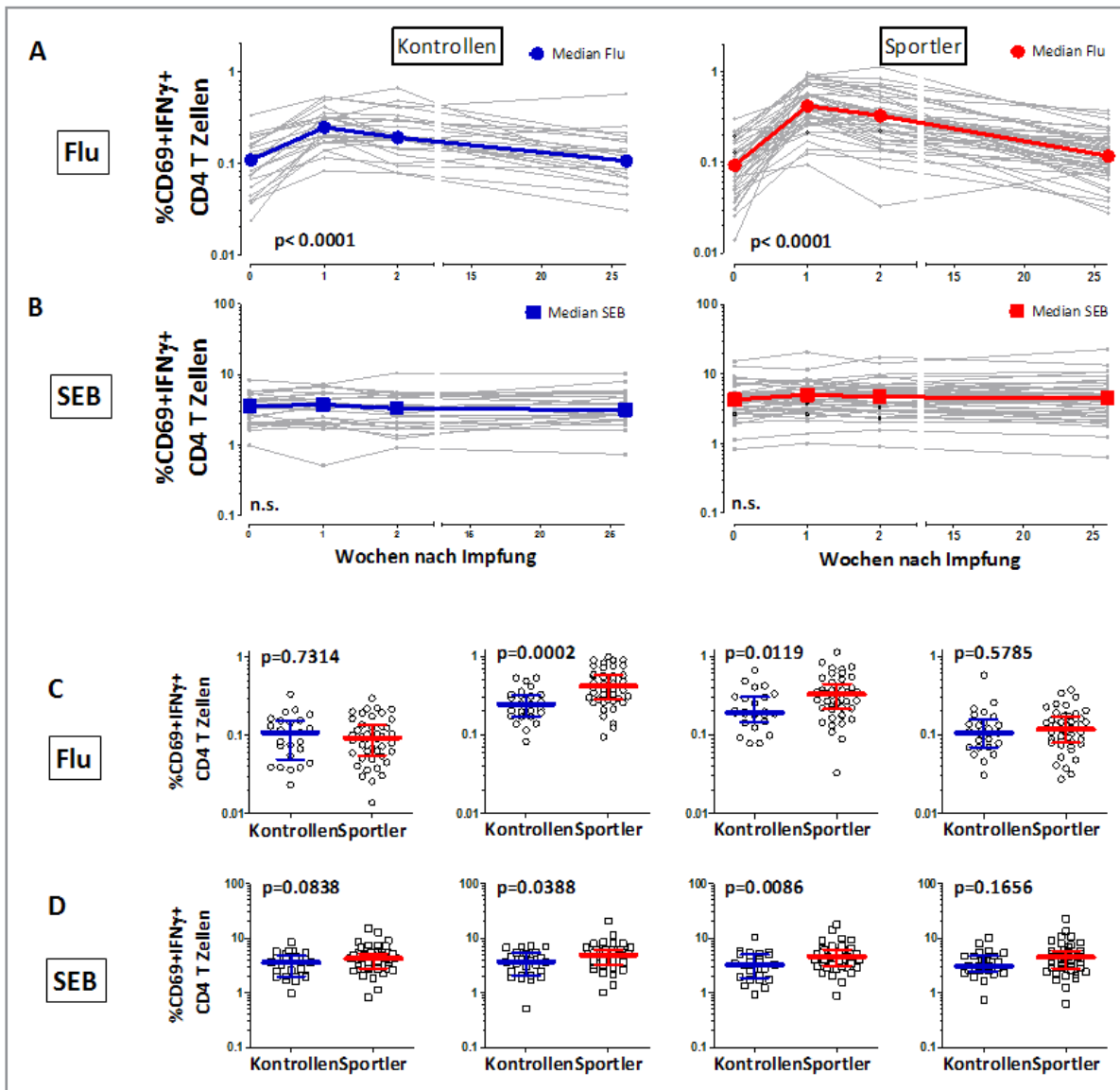


Abb. 1: Verlauf Influenza- und SEB-reaktiver CD4+ T-Zellen nach spezifischer Stimulation. Prozentualer Anteil (A) Influenza und (B) SEB-reaktiver CD4+ T-Zellen vor und im Verlauf nach Influenza-Impfung. Die Stimulation mit SEB diente als Positivkontrolle, die Stimulation mit PBS als Negativkontrolle. Spezifische T-Zellen sind über den Aktivierungsmarker CD69 und über Induktion von IFN- γ identifiziert. Die prozentualen Anteile der reaktiven T-Zellen gegen (C) Influenza-Impfstoff und (D) SEB sind für jeden Zeitpunkt vor und nach Impfung separat dargestellt.

fischer T-Zellen waren in den zwei untersuchten Sportlersubgruppen ähnlich.

Trainingseinschränkungen: Eine Einschränkung des Trainings am Tag der Impfung beschrieben zwei der geimpften Schwimmer sowie ein Ruderer (Schmerzen an der Einstichstelle am Oberarm während des Trainings). Dies entspricht 6,7 % aller Sportler. Am Tag nach der Impfung gaben elf Sportler (24,4 % aller Sportler) eine Einschränkung des Trainings an (überwiegend aufgrund von Schmerzen an der Einstichstelle leicht modifiziertes Training). Am zweiten

Tag waren es noch fünf Sportler bzw. Sportlerinnen (11,1 %). Länger als zwei Tage nach der Impfung wurden von vier Sportlern und Sportlerinnen Beschwerden angegeben, wovon drei Symptome allerdings nicht eindeutig der Impfung zugeordnet werden konnten (Müdigkeit und grippaler Infekt, Lymphknotenschwellung unter dem dominanten = ungeimpften Arm), ein Sportler hatte noch Schmerzen an der Einstichstelle. Zu einem Trainingsausfall kam es in keinem Fall. Zwischen den beiden Subgruppen gab es keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

4 Diskussion

Nebenwirkungsraten: Es konnten keine signifikanten Unterschiede für die Nebenwirkungen zwischen den beiden Sportlergruppen gefunden werden. Die Rate an Nebenwirkungen unterschied sich nicht, egal ob die Impfung zeitlich kurz nach einer intensiven Trainingseinheit verabreicht wurde oder nach einer Trainingspause von mindestens einem Tag. Lediglich nominell traten Nebenwirkungen nach einem Tag Pause etwas seltener auf. Auch in früheren Studien zeigte sich eine geringere Nebenwirkungsrate, wie Schmerzen an der Einstichstelle, wenn erst sechs Stunden nach Belastung geimpft wurde (Campbell et al., 2010).

Hingegen verspürten die Sportler/Sportlerinnen der 2 h-Gruppe signifikant häufiger Schmerz an der Einstichstelle und bemerkten häufiger eine lokale Rötung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Vergleich zur 26 h-Gruppe fand sich kein Unterschied. Für diese Sportler zeigte sich jedoch beim Vergleich der Muskelschmerzen ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Ein Übersichtsartikel aus dem Jahr 2015 kommt zu der Einschätzung, dass Training vor einer Influenzaimpfung vermutlich keine höheren Komplikationsraten liefert (Grande et al., 2015). Es ist denkbar, dass gerade Leistungssportlerinnen und Leistungssportler im Vergleich zu Kontrollpersonen durch ihre vermehrte körperliche Tätigkeit Schmerzen in der Muskulatur generell eher wahrnehmen. Insbesondere in Sportarten, in denen der *Musculus deltoideus* stark beansprucht wird (z. B. Schwimmen) könnte sich die minimale Verletzung durch den Einstich stärker bemerkbar machen. Erschwert wurde die Auswertung der Nebenwirkungsrate sicherlich dadurch, dass die Probanden und Probandinnen ihre Beschwerden selbst dokumentierten. Dies führte vermutlich zu einigen Fehlinterpretationen von Symptomen. So dokumentierten beispielsweise zwei Athleten Schüttelfrost ohne die Angabe von Fieber. Eine engere Überwachung erschien jedoch aus Gründen der notwendigen Compliance nicht opportun.

Immunantwort: Erste beobachtende Impfstudien deuteten bereits an, dass die Titer nach Influenza-Impfung unabhängig davon waren, ob direkt nach körperlicher Belastung geimpft

wurde oder später. In zwei Studien waren die Impftiter nach Belastung sogar tendenziell höher als nach einer Impfung in der Ruhephase (Edwards et al., 2012; Edwards et al., 2007; Long et al., 2012; Edwards et al., 2010). In einer weiteren Studie an Leistungssportlern unterschieden sich die Titer nach Hepatitis B-Impfung nicht von denen der Normalbevölkerung (Rosic et al., 2008). Dies deckt sich weitestgehend mit unseren Resultaten. Unsere Daten geben keine Hinweise auf eine eingeschränkte zelluläre oder humorale Immunität bei Leistungssportlern und Leistungssportlerinnen. Stattdessen zeigen sich eher Hinweise auf eine überdurchschnittliche Immunantwort. Zudem unterscheiden sich Sportler, die vor der Impfung eine Trainingskarenz von einem Tag eingehalten hatten, nicht signifikant von Sportlern, die bis kurz vor der Impfung trainiert hatten, so dass sich im Hinblick auf die Effektivität der Immuninduktion für den Zeitpunkt der Impfung in Relation zum Training keine Einschränkung ableiten lässt.

Beeinflussung des Trainings: Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede für Einschränkungen im Trainingsverlauf nach der Impfung, wenn man die unterschiedlichen Impfzeitpunkte berücksichtigt. Aus pragmatischen Erwägungen spricht das nominell günstigere Nebenwirkungsprofil zwischen den Sportlergruppen für eine Impfung nach einem Tag Trainingspause. Wichtige Trainingseinheiten oder Wettkämpfe sollten möglichst nicht innerhalb von zwei Tagen nach einer Impfung stattfinden. Sechs Sportler und ihr Trainer baten unmittelbar um eine erneute Influenzaimpfung im Folgejahr. Der Trainer war davon überzeugt, dass deutlich weniger krankheitsbedingte Trainingsausfälle durch die Impfung zu verzeichnen waren. Insbesondere für Kontaktsportarten ist die Influenzaimpfung als effektive und sichere Methode zur Infektophylaxe geeignet und empfehlenswert.

5 Literatur

- Campbell, J. P., Edwards, K. M., Ring, C., Drayson, M. T., Bosch, J. A., Inskip, A. et al. (2010). The effects of vaccine timing on the efficacy of an acute eccentric exercise intervention on the immune response to an influenza vaccine in young adults. *Brain, behavior and immunity*, 24 (2), 236-342.
- Edwards, K. M., Pung, M. A., Tomfohr, L. M., Ziegler, M. G., Campbell, J. P., Drayson, M. T. et al. (2012). Acute exercise enhancement of pneumococcal vaccination response: A randomised controlled trial of weaker and stronger immune response. *Vaccine* 30 (45), 6389-6395.
- Edwards, K. M., Campbell, J. P., Ring, C., Drayson, M. T., Bosch, J. A., Downes, C. et al. (2010). Exercise intensity does not influence the efficacy of eccentric exercise as a behavioural adjuvant to vaccination. *Brain, behavior and immunity*, 24 (4), 623-630.
- Edwards, K. M., Burns, V. E., Allen, L. M., McPhee, J. S., Bosch, J. A., Carroll, D. et al. (2007). Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain, behavior and immunity*, 21 (2), 209-217.
- Gärtner, B. C. & Meyer, T. (2014). Vaccination in Elite Athletes. *Sports medicine*, 44, 1361-1376.
- Gärtner, B.C. & Meyer, T. (2014a). Infektionskrankheiten im Leistungssport: Präventionsmöglichkeiten durch Impfung. *Sport - Sport*, 30 (4), 312-319.
- Grande, A. J., Nunan, D., Reid, H., Thomas, E. E. & Foster, C. (2016). Exercise prior to influenza vaccination for limiting influenza incidence and its related complications in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8).
- Long, J. E., Ring, C., Drayson, M., Bosch, J., Campbell, J. P., Bhabra, J. et al. (2012). Vaccination response following aerobic exercise: Can a brisk walk enhance antibody response to pneumococcal and influenza vaccinations? *Brain, behavior and immunity*, 26 (4), 680-687.
- Rosic, I., Malicevic, S., Medic, S. & Vlasich, C. (2008). Immune response by athletes to hepatitis B vaccination. *Vaccine*, 26, 3190-3191.

Kongresspräsentationen:

- Ledo, A., Schub, D., Schmidt, T., Ziller, C., Stenger, T., Gärtner, B. C., Meyer, T. & Sester, M. *Elite athletes show more pronounced induction of influenza-specific T-cells after tetravalent influenza vaccination than controls*. 47th Annual Meeting German Society of Immunology, DGfI, Erlangen, 13.-16.9.2017
- Schub, D., Ledo, A., Schmidt, T., Ziller, C., Stenger, T., Gärtner, B. C., Meyer, T. & Sester, M. *Elite athletes show more pronounced induction of influenza-specific T cells and antibodies after tetravalent influenza vaccination than controls*. 28th ECCMID conference, Madrid, 21.-24.4.2018.
- Ziller, C., Stenger, T., Ledo, A., Schub, D., Schmidt, T., Gärtner, B. C., Sester, M. & Meyer, T. *Immunantwort und Nebenwirkungen nach Influenzaimpfung bei Leistungssportlern („Impftrain“)*. Deutscher Olympischer Sportärztekongress 24.-26.5.2018.