

BODE, S., M. HUFNAGEL und C. SPECKMANN:
Impfungen bei Immunsuppression und
bei immunkompromittierten Patienten

pädiat. prax. 79, 647–657 (2012)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Impfungen bei Immunsuppression und bei immunkompromittierten Patienten

S. BODE, M. HUFNAGEL und C. SPECKMANN

Centrum für Chronische Immundefizienz
und Zentrum Kinderheilkunde und
Jugendmedizin des Universitätsklinikums
Freiburg

*Aktive und passive Impfungen –
Kontraindikationen – medikamentöse
Immunsuppression – Steroide – Biologika –
Chemotherapie – Transplantation –
Strahlentherapie – primäre und sekundäre
Immundefekte – Indikationen für Lebend-
bzw. Totimpfstoffe*

Einleitung

Die Einführung von Impfungen hat seit Ende des 18. Jahrhunderts, zusammen mit Fortschritten in der Hygiene, entscheidend zur Reduktion von Mortalität und damit zu höherer Lebenserwartung beigetragen. Impfungen gehören zu den wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen der heutigen Medizin. Durch bessere Diagnostik und Therapieoptionen, z. B. antiretrovirale Therapie bei HIV, bessere Therapiekonzepte bei malignen Erkrankungen oder Stammzelltransplantation bei onkologischen Erkrankungen oder primären Immundefekten hat die Zahl der immunkompromittierten Patienten in den letzten Jahren zugenommen (1).

Entsprechende Patienten sind durch Infektionen, die zum Teil impfpräventabel sind, besonders gefährdet. Die verschiedenen Formen und Ursachen der Immunsuppression müssen differenziert betrachtet werden.

Für jeden Patienten muss die Indikation zur Impfung individuell in Kenntnis der Restfunktion des Immunsystems und des zu erwartenden Infektionsprofils getroffen werden.

Immunologie beim Impfen

Die Mechanismen des Immunsystems zur Abwehr von Infektionen sind komplex und können grob in angeborene und erworbene Immunität unterteilt werden. Für den Erfolg einer Impfung ist die erworbene Immunität von entscheidender Bedeutung. Diese ist meist spezifisch gegen einzelne oder eng verwandte Krankheitserreger gerichtet und kann aktiv – durch Infektion oder Impfung – oder passiv – durch Gabe von spezifischen Antikörpern oder Immunglobulinen – erworben werden. Die durch aktive Impfung induzierte Immunität gleicht weitestgehend der durch natürliche Infektion erworbenen, jedoch besteht praktisch kein (bei Totimpfstoffen) bzw. ein geringes (bei Lebendimpfstoffen) Risiko der Erkrankung oder deren Komplikationen (2).

Aktive Impfungen

Das Ziel von aktiven Impfungen ist die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses, um eine Erkrankung bei Exposition gegenüber einem Erreger zu verhindern. Hierzu sind die Vermehrung erregerspezifischer Lymphozyten sowie die Bildung von Gedächtniszellen nötig. Dabei müssen das T- und das B-Zellsystem interagieren. Die B-Zell-Immunität vermittelt die Bildung von antigenspezifischen Antikörpern, T-Zellen schütten antimikrobielle Zytokine aus und wirken kontaktvermittelt direkt zytotoxisch auf infizierte Zellen.

Impfstoffe enthalten spezifische Antigene für unterschiedliche Infektionserkrankungen. Totimpfstoffe enthalten abgetötete Erreger oder Erregerbestandteile, wohingegen Lebendimpfstoffe abgeschwächte (»attenuierte«) oder nicht vermehrungsfähige Erreger beinhalten.

Um eine ausreichende Immunantwort zu generieren, müssen Antigene eine Mindestzeit vorhanden sein, durch Immunzellen präsentiert werden, welche B- und T-Zellen optimal stimulieren und in lokale Lymphknoten transportiert werden. Lebendimpfstoffe erfüllen durch ihre Replikation, die direkte Aktivierung von antigen-präsentierenden Zellen (APZ), welche anschließend in lymphoides Gewebe wandern, diese Voraussetzungen. Totimpfstoffe weisen diese Eigenschaften zum Teil nur unzureichend auf.

Die lokale Entzündungsreaktion, die Aufnahme oder Stimulation der APZ kann durch Adjuvantien wie Aluminiumhydroxidgel oder Kopplung an andere mikrobielle Antigene gesteigert werden (3). Proteinantigene aktivieren sowohl B-Zellen als auch T-Zellen (2). Polysaccharidimpfstoffe induzieren direkt und ohne T-Zell-Hilfe die Bildung von Plasmazellen. Es werden jedoch keine

Tab. 1

Kontraindikationen für Impfungen; nach (5)

Erkrankung/Zustand	Kontraindizierte Impfung
Anaphylaktische Reaktion nach vorhergehender Impfung	Die jeweilige Impfung ist kontraindiziert. Cave: Bei Pneumokokkenkonjugatimpfstoffen können Kreuzreaktionen zu Diphtherie und Tetanusimpfung auftreten
Schwere Hühnereiweißunverträglichkeit/-allergie	Influenzaimpfung bei positivem Pricktest; Gelbfieberimpfung
Neurologische Veränderungen wie Koma, veränderter Bewusstseinszustand oder prolongierte Krampfanfälle innerhalb von 7 Tagen nach Pertussisimpfung ohne anderen Grund	Jede Form von Pertussisimpfung (DTP, DTap und Tdap)
Schwangerschaft	Masern, Mumps, Röteln (MMR), Varizellen (VZV), Influenzalebendimpfung (LAIV)
Bekannte schwere Immundefizienz (primär/sekundär) bzw. Immunsuppression	MMR, VZV, LAIV, Gelbfieber, Typhus-Lebendimpfung, Tollwut, BCG. Details bei den einzelnen Erkrankungen
Schwerer kombinierter Immundefizienz (SCID)	Alle Lebendimpfungen (z. B. MMR, VZV, LAIV, Rotavirus, Gelbfieber)
Alter < 6 Wochen	Haemophilus influenzae

Tab. 2
Wichtige Internetadressen

<p><i>Aktuelle Empfehlungen der Ständigen Impfkommission:</i> http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html</p>
<p><i>Immunologische Zentren in Deutschland, Informationen zu einzelnen Immundefekten:</i> www.kinderimmunologie.de</p>
<p><i>Website der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie – Impfen bei hämatologischen, onkologischen Erkrankungen und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT):</i> www.kinderkrebsinfo.de</p>
<p><i>Aktuelle CDC-Impfempfehlungen:</i> http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm?s_cid=rr6002a1_e</p>
<p><i>Aktuelle CDC-Pneumokokkenimpfempfehlungen:</i> http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-jun12/04-Pilishvili.pdf</p>
<p><i>Diagnostik von primären Immundefekten:</i> http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-050.html</p>
<p><i>Zusammenfassung der österreichischen Leitlinien zur RSV-Immunprophylaxe:</i> http://www.springermedizin.at/artikel/2709-respiratory-syncytial-virus-rsv-prophylaxe</p>

Gedächtnis-B-Zellen ausgebildet, die Immunantwort schwindet rascher wieder und eine Boosterung ist nicht möglich. Es kann sogar zu »Hyporesponsiveness«, einer abgeschwächten Immunantwort nach Boosterung, kommen (4). Dieses Problem kann mit Boosterung durch Konjugatimpfstoffe umgangen werden.

Die Centers for Disease Control (CDC) empfehlen in der neuesten Leitlinie eine Boosterung mit dem 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff bei zuvor erfolgter Impfung mit Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff (Tab. 1).

Durch die Injektion des Impfstoffes wird lokal eine entzündliche Reaktion ausgelöst, welche APZ aktiviert. APZ erkennen Antigene, nehmen diese auf und präsentieren sie an ihrer Oberfläche. Sie

wandern in lokale Lymphknoten ein und aktivieren dort über Antigenpräsentation B- und T-Zellen. Die B-Zellen vollziehen einen Klassenwechsel von IgM- zu IgG-produzierenden Zellen, differenzieren mit CD4⁺-T-Zell-Hilfe zu Gedächtnis-B- und schließlich zu Plasmazellen. Ein geringer Prozentsatz von T-Zellen überlebt ebenfalls als Gedächtnis-T-Zellen. Beide zusammen bilden das immunologische Gedächtnis; durch Boosterimpfung wird der Pool und der Aktivierungsgrad an Gedächtniszellen aufrecht erhalten bzw. erneuert und kann im Falle einer Infektion für eine rasche Immunantwort sorgen.

Passive Impfungen

Durch die Gabe von humanem Immunglobulin, welches aus gepooltem und aufgereinigtem Plas-

ma von Blutspendern gewonnen wird, kann passive Immunität induziert werden. Der Schutz ist rasch vorhanden, die Dauer des Schutzes jedoch – entsprechend der Halbwertszeit der Immunglobuline – auf wenige Wochen beschränkt.

Für Tetanus, Hepatitis B, Zytomegalievirus (CMV), Respiratory Syncytial Virus (RSV), Tollwut und Varizella-Zoster-Virus (VZV) existieren spezifische Immunglobuline, welche nach Exposition bzw. bei RSV prophylaktisch verabreicht werden können.

Impfversager

Impfungen können auf 2 Arten versagen. Primärversagen besteht, wenn nach Impfung keine ausreichende Antikörperproduktion stattfindet; z. B. entwickeln 5–10% der Kinder nach MMR-Impfung keine ausreichende Masernimmunität – die zweite MMR-Impfung kann die Ansprechrate verbessern.

Bei Verlust von protektiven Immunglobulinspiegeln im zeitlichen Verlauf spricht man von Sekundärversagen, hier sind zunächst Auffrischimpfungen indiziert. Bei Patienten mit Antikörpermangelkrankungen hat diese »Boosterimpfung« auch diagnostische Bedeutung und sollte vor Indikationsstellung einer dauerhaften Immunglobulinsubstitutionstherapie unbedingt durchgeführt werden (Tab. 2).

Impfung bei Immunsuppression

Es müssen verschiedene Formen der Immunsuppression unterschieden werden. Bei primären und sekundären Immundefekten besteht im eigentlichen Sinne keine Immunsuppression, verschiedene Komponenten des Immunsystems sind jedoch aufgrund genetischer Grunderkrankungen, vorheriger Therapie, Infektion (z. B. HIV) oder Trauma (z. B. Splenektomie) fehlerhaft ausgebildet und führen zu einer verminderten oder fehlenden Immunantwort. Hier muss zwischen zellulären und humoralen Immundefekten unterschieden werden.

Sehr viel häufiger ist die iatrogene Immunsuppression durch Bestrahlung, immunsuppressive Medikation oder Che-

motherapie. Aber auch nicht immunsuppressive Medikamente (z. B. Antikonvulsiva) können das Immunsystem negativ beeinflussen. Grundsätzlich gilt, dass vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie (mit Ausnahme von onkologischen Erkrankungen) fehlende Impfungen nach Empfehlungen der STIKO komplettiert bzw. aufgefrischt werden sollten.

Impfpräventable Erkrankungen können bei immunsupprimierten Patienten durch höhere Inzidenz oder Schweregrad der Erkrankung gefährlich sein.

Aus diesem Grund werden verschiedene Impfungen, z. B. gegen Influenza und Pneumokokken, speziell bei Immunsupprimierten empfohlen. Auf der anderen Seite können durch die verminderte Immunantwort die Effektivität von Impfungen eingeschränkt und zusätzliche Boosterimpfungen nötig sein.

Lebendimpfungen (MMR, Varizella, Gelbfieber, Typhus-Lebendimpfung, Tollwut etc.) können durch stärkere Vermehrung des Impfvirus sogar gefährlich oder lebensbedrohlich sein und sind in vielen Fällen von Immunsuppression kontraindiziert (5) (Tab. 1). Dennoch sollte bedacht werden, dass Wildvirusinfektionen in der Regel schwerwiegender als eine Infektion mit dem Impfvirus verlaufen. Ein grundsätzliches Impfverbot für Lebendimpfstoffe besteht daher nicht und ist vielmehr vom Grad der Immunsuppression abhängig. Gerade bei Kindern mit erhöhter Expositionswahrscheinlichkeit (z. B. Kindergarten) müssen Risiko und Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

Die Beurteilung des Immunstatus (T-Zell-Zahlen, Proliferationsverhalten und Ansprechen auf Totimpfstoffe) in einem spezialisierten Zentrum sollte als Grundlage für eine Impfempfehlung gelten (Tab. 2). Der Impferfolg sollte stets serologisch bestätigt werden, wobei eine Bestimmung des Impftiters in der Regel frühestens 4 Wochen nach der 2. Immunisierung sinnvoll ist. Für einige Impfungen (z. B. Influenza) existieren keine geeigneten Routinemethoden zur serologischen Kontrolle.

Medikamentöse Immunsuppression

Steroide

Steroide wirken durch Beeinflussung der Zytokinantwort, Inhibierung der Differenzierung von dendritischen Zellen und direkte lymphozytentoxische Effekte immunsuppressiv.

Totimpfstoffe sind unter Steroidtherapie unbedenklich, jedoch wird zum Teil nur ein unzureichender Impfschutz generiert; nach Beendigung der Therapie müssen die Impfungen eventuell wiederholt werden (6, 7). Lebendimpfungen können bei inhalativer, topischer, lokaler oder kurzer systemischer Steroidtherapie sowie bei physiologischer Cortisonerhaltungsdosis und systemischen Cortisondosen von < 2 mg/kg KG/d Prednison durchgeführt werden. Allerdings sind bei Hochdosissteroidtherapie Titerkontrollen notwendig. Bei höheren Dosen (≥ 2 mg/kg KG/d Prednison oder ≥ 20 mg/d Prednison) kann bei einer Therapiedauer von weniger als 14 Tagen direkt nach Beendigung der Therapie geimpft werden, bei längerer Therapie sollte ein Mindestabstand der Impfung von 1 Monat nach Ende der Therapie eingehalten werden (5, 7).

Biologika

Für Impfungen während oder nach Biologikatherapie liegt wenig Erfahrung vor. Totimpfungen können grundsätzlich verabreicht werden, es muss jedoch mit verminderter Impfantwort gerechnet werden. Lebendimpfungen sollten unter Biologikatherapie nicht durchgeführt werden, Ausnahmen können bei Behandlung mit Anti-TNF- α -Inhibitoren erwogen werden (7). Mit Anti-TNF- α (Infliximab, Etanercept oder Adalimumab) behandelte Patienten entwickeln nach den meisten Impfungen (gezeigt für MMR) protektive Antikörper bei guter Verträglichkeit (7, 8).

Eine Therapie mit Tocilizumab (Anti-IL-6-Antikörper) bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) beeinträchtigt die Impfantwort nach Influenzaimpfung nicht (9).

Rituximab (Anti-CD-20) beeinflusst die Immunantwort bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie, Impfungen in diesem Zeitraum führen zu verminderten Erfolgsraten und sind nicht sinnvoll.

Im Falle einer kontaminierten Wunde weniger als 6 Monate nach Ende einer Therapie mit Rituximab ist unbedingt eine Tetanusimmunglobulingabe (Passivimpfung) zu verabreichen (7).

Andere Immunsuppressiva

Eine Therapie mit anderen Immunsuppressiva, z. B. »disease modifying antirheumatic drugs« (DMARD), stellt keine Kontraindikation für Totimpfungen dar, der Impferfolg kann jedoch eingeschränkt sein (7). Lebendimpfungen sollten bei Therapie mit DMARD nur in Absprache mit einem immunologischen Zentrum verabreicht werden.

Die meisten Daten existieren für Patienten unter Therapie mit Methotrexat. Bei Therapie mit < 15 mg/m² KO/Woche Methotrexat sind ein guter Impferfolg sowie gute Verträglichkeit für Konjugat- und Lebendimpfstoffe gezeigt worden; die Impfantwort gegen T-Zell-unabhängige Polysaccharidimpfstoffe scheint – bei etwas höherer Methotrexatdosis – jedoch geringer zu sein, weshalb Titerkontrollen empfohlen werden (7). Für andere DMARD ist aufgrund fehlender Daten keine abschließende Bewertung möglich.

Chemotherapie

Chemotherapie induziert, abhängig von der Dauer und der Intensität der Therapie, eine Immunsuppression; ein gewisser Immundefekt kann auch nach Beendigung der Chemotherapie für bis zu 9–12 Monate erhalten bleiben (10). Totimpfstoffe, vor allem die inaktivierte Influenzavakzine, können während Chemotherapie verabreicht werden, dann ist jedoch eine erneute Impfung nach Beendigung der Chemotherapie nötig (10). Lebendimpfungen können nach Immunrestitution, frühestens 3 Monate nach Ende einer Chemotherapie,

verabreicht werden, während einer Chemotherapie sind sie kontraindiziert (5). Die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (GPOH) empfiehlt Totimpfungen frühestens 3–6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie, Lebendimpfungen frühestens nach 6 Monaten (Tab. 2).

Positive Impftiter nach Impfungen vor Chemotherapie können auch nach Therapie erhalten bleiben, wenn die Impfung mindestens 2 Wochen vor Beginn der Chemotherapie erfolgt ist (5). Eine Ausnahme bilden Kinder, welche aufgrund von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) chemotherapeutisch behandelt wurden, sie müssen komplett revakziniert (d. h. komplette Impfsreihe) werden (11). Grundsätzlich sollten Impftiter nach Chemotherapie bestimmt werden, um den Bedarf für Boosterimpfungen zu identifizieren (10).

Transplantation

Es muss zwischen der Transplantation solider Organe (SOT) und der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) unterschieden werden.

Transplantation solider Organe

Vor einer Transplantation solider Organe sollten alle von der STIKO empfohlenen Tot- und Lebendimpfungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt verabreicht werden; ein gewisser Impfschutz kann dann auch während der Immunsuppression nach der Transplantation erhalten bleiben (4, 12). Die Impfschemata können bei Bedarf verkürzt werden, um vor der Transplantation ausreichende Impftiter zu generieren. Zu beachten ist jedoch, dass ein Mindestabstand von 4 Wochen von der Impfung bis zum Beginn der Immunsuppression eingehalten wird. Manche Transplantationszentren verlangen einen Mindestabstand von 3 Monaten für Lebendimpfungen aus Sorge vor einer möglichen Reaktivierung des Impfvirus unter Immunsuppression (4). Falls keine erneuten Impfungen durchgeführt werden, sinken die Impftiter in 1–4 Jahren nach Transplantation (5).

Nach Transplantation sind Lebendimpfungen zunächst kontraindiziert. Im Verlauf, unter Erhaltungstherapie, können diese eventuell verabreicht werden (siehe unter den jeweiligen Medikamenten-Impfstoffen) (1).

Totimpfstoffe werden meist frühestens ab 6 Monaten nach Transplantation verabreicht, auch hier ist mit einer verminderten Immunogenität bei Immunsuppression zu rechnen. Eine Ausnahme stellt die Influenzaimpfung dar, sie kann auch bereits bei bevorstehender Influenzasaison bei weniger als 6 Monate Abstand zur Transplantation durchgeführt werden. Serologische Verlaufskontrollen und eventuell zusätzliche Boosterimpfungen können indiziert sein (4).

Für eine Abstoßung des transplantierten Organs durch Impfung mit Totimpfstoffen oder bei früher Impfung (< 6 Monate) nach Transplantation gibt es keine Evidenz (1, 4, 13).

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen oder von Knochenmark wird durch die intensive Konditionierung vor Transplantation das Immunsystem supprimiert oder ablatiert – eventuell vorhandene Impftiter gehen also komplett verloren und müssen nach der Transplantation wieder im Rahmen einer erneuten kompletten Durchführung der Regelimpfungen erworben werden (4). Es kann sinnvoll sein, Impfungen beim Patienten – bei autologer Transplantation – oder beim Spender vor Stammzellsammlung aufzufrischen, um nach der Transplantation einen besseren Erfolg von Boosterimpfungen zu induzieren (10). Die durch den Spender erworbenen Impftiter gehen bei fehlender Revakzinierung in den ersten Jahren nach Transplantation deutlich zurück (10). Daten zu Impftitern nach reduzierter intensiver Konditionierung oder Nabelschnurbluttransplantation fehlen.

Pneumokokken- und Influenzaimpfungen können 3–6 Monate nach Transplantation

verabreicht werden, weitere Impfungen nach 6 Monaten (14, 15). Lebendimpfstoffe, wie MMRV, sollten erst 2 Jahre nach HSZT vorgenommen werden. Die Impfantwort wird mit größerem zeitlichen Abstand zur Transplantation besser, jedoch sollten Impfungen nicht unnötig verzögert werden (10)

Eine Expositions- und Umgebungsprophylaxe (Aufbau einer sog. Herdenimmunität) ist bei jeder Art der Transplantation indiziert und sinnvoll. Bei akuter oder chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) sind Lebendimpfungen kontraindiziert. Totimpfungen können verabreicht werden, haben aber oft einen geringeren Effekt und müssen eventuell verschoben oder wiederholt werden (10, 16).

Strahlentherapie

Wie bei Chemotherapie und SOT sollten alle Impfungen vor Beginn einer Strahlentherapie nach den aktuellen STIKO-Empfehlungen durchgeführt oder aufgefrischt worden sein. Während der Strahlentherapie sollten mit Ausnahme von inaktivierter Influenzaimpfung nach Möglichkeit keine Impfungen verabreicht werden. Ein immunologisches Gedächtnis bleibt meistens nach Strahlentherapie erhalten, ist jedoch abhängig von der Grunderkrankung (5). Lebendimpfstoffe sollten in den ersten 3 Monaten nach Beendigung einer Strahlentherapie nicht verabreicht werden (5).

Primäre Immundefekte

Antikörpermangel

Bei Patienten mit Agamma- oder schwerer Hypogammaglobulinämie ist als Standardtherapie die i.v. oder s.c. Immunglobulinsubstitution etabliert, wodurch ein passiver Impfschutz generiert wird. Zusätzliche aktive Impfungen sind somit also nicht nötig – solange die Immunglobulinsubstitution konsequent und regelmäßig durchgeführt wird.

Eine Ausnahme bildet die Influenzaimpfung (Totimpfstoff), da die durch den jähr-

lich wechselnden Impfstoff induzierten Antikörper in den verabreichten Immunglobulinen nicht ausreichend »abgebildet« sind und hier die Induktion einer hilfreichen T-Zell-Antwort möglich erscheint. Für Patienten mit dem Antikörpermangel-syndrom »common variable immunodeficiency« (CVID) konnte Immunogenität von T-Zell-Antwort generierenden Impfstoffen (Influenza, Hepatitis A/B) nachgewiesen werden (17).

Selektive Defekte (IgA-Mangel, IgG-Subklassenmangel): Die Impfungen inklusive Lebendimpfungen sollten nach STIKO-Empfehlungen verabreicht werden, auch wenn die Impfantwort eventuell reduziert sein kann. Lässt sich eine Bildung spezifischer Antikörper nachweisen, sind vor allem Konjugatimpfstoffe indiziert, ebenso Influenza (5, 18).

Kombinierte Immundefekte/T-Zell-Defekte

Die immunologische Restfunktion von Patienten mit partiellem kombinierten oder T-Zell-Defekt (z. B. DiGEORGE-, WISKOTT-ALDRICH-Syndrom, Ataxia teleangiectatica) sollte mittels Analyse der T-Zell-Subpopulationen und dem T-Zell-Proliferationstest vor den Impfungen abgeklärt werden. Der Impferrfolg hängt auch hier vom Grad der immunologischen Restfunktion ab.

Bei kompletten Defekten, wie »severe combined immunodeficiency« (SCID) oder komplettem DiGEORGE-Syndrom, sind Lebendimpfungen kontraindiziert, Totimpfstoffe führen eventuell nicht zum Impferrfolg (5). Nach Exposition gegenüber impfpräventablen Erregern ist unbedingt eine postexpositionelle spezifische IgG-Gabe erforderlich, z. B. Varizella-Hyperimmunglobulin. Der saisonale Einsatz von Palivizumab kann bei schweren T-Zell-Defekten erwogen werden (Tab. 2).

Bei Patienten mit DiGEORGE-Syndrom und nur partiellem Defekt, d. h. >500 CD4⁺-Zellen/mm³, können Totimpfungen, aber auch virale Lebendimpfungen höchstwahrscheinlich gefahrlos verabreicht werden. Regelmäßige Titerkontrollen sind jedoch aufgrund eines gemischten Impf-

erfolges erforderlich (5, 19, 20). Für andere partielle Defekte existieren keine Daten zu Lebendimpfungen; meistens sind diese kontraindiziert oder nur in enger Absprache mit einem immunologischen Zentrum durchzuführen.

Komplementdefekte

Patienten mit Komplementdefekten können alle empfohlenen Impfungen gefahrlos erhalten und bilden mit großer Wahrscheinlichkeit protektive Antikörper, die Titer können aber im Vergleich mit Gesunden schneller sinken (21). Besonderes Augenmerk ist auf Influenza-, Pneumo- und Meningokokkenimpfungen zu legen; die Meningokokkenimpfung sollte einmal zusätzlich geboostert werden (5, 18, 21).

Gestörte Phagozytenfunktion

Bei septischer Granulomatose (CGD), Leukozytenadhäsionsdefekten und Myeloperoxidasedefizienz können alle Totimpfungen gefahrlos und höchstwahrscheinlich erfolgreich verabreicht werden. Die von der STIKO empfohlenen viralen Lebendimpfungen sind wahrscheinlich ebenfalls problemlos verabreichbar, bakterielle Lebendimpfungen (z. B. BCG) sind jedoch kontraindiziert (5, 18). Die Pneumokokkenimpfung ist aufgrund eines erhöhten Risikos der Erkrankung indiziert (5).

Sekundäre Immundefekte

Asplenie

Patienten mit anatomischer (angeboren, Zustand nach Splenektomie) oder funktioneller (z. B. Bestrahlung, Sichelzellanämie, Thalassämie, hämolytische Anämien, Splenomegalie) Asplenie sind vor allem durch Infektionen mit bekapselten Erregern, wie Pneumokokken, Meningokokken und *Hämophilus influenzae* Typ B (HiB), gefährdet (22). Die entsprechenden Impfungen sind sowohl vor geplanter Splenektomie als auch als Boosterimpfungen (bei HiB nur, falls noch keine Impfung im Kindesalter verabreicht worden ist) indiziert, vor

allem, um schwere bakterielle Septitiden oder »overwhelming postsplenectomy infections« (OPSI) zu verhindern (22, 23). Ein zusätzlicher Meningokokkenbooster ist ebenfalls sinnvoll (21). Die jährliche Influenzaimpfung wird ebenso empfohlen, um das Risiko von Superinfektionen, vor allem durch Pneumokokken, zu minimieren (24).

Grundsätzlich können Totimpfungen unproblematisch durchgeführt werden (25). Zu Lebendimpfungen fehlen Daten (18). Das US-amerikanische »Advisory Committee on Immunization Practices« empfiehlt die Durchführung sämtlicher Impfungen. Eine Penicillinprophylaxe ist zusätzlich indiziert (23).

Chronisches Nierenversagen

Alle Regelimpfungen sind bei den meisten Patienten gut verträglich, die Impfantwort kann jedoch reduziert sein (1). Aufgrund der Möglichkeit einer Hepatitis-B-Infektion unter Dialyse sollte diese Impfung im Speziellen, neben der Pneumokokken- und Influenzaimpfung, stets aktuell sein (5).

Chronische Lebererkrankungen

Bei Lebererkrankungen kommt es zu reduzierter Komplementaktivität und verminderter zellulärer Immunität aufgrund von Leukopenie. Impfungen werden grundsätzlich gut vertragen, bei Seronegativität für Hepatitis A und B sollten vor allem diese, zusätzlich Influenza und Pneumokokken, geimpft werden (1).

Diabetes mellitus

Aufgrund von Blutzuckerschwankungen, vor allem Hyperglykämien, kann es bei Diabetes mellitus zu einer verminderten Immunantwort auf verschiedene Antigene kommen. So ist die Titerbildung nach Hepatitis B-Impfung reduziert, nach Influenzaimpfung steigt der Titer jedoch adäquat an (1). Impfeinschränkungen gibt es nicht.

Altersextreme

Frühgeborene weisen im Vergleich mit Reifgeborenen deutlich niedrigere Immunglobulinspiegel sowie eine Leuko- und Lymphopenie auf, was die Infektanfälligkeit deutlich erhöht (26, 27). Die Impfungen sollten nach den STIKO-Empfehlungen nach kalendarischem und nicht nach korrigiertem Alter der Frühgeborenen – zum optimalen Schutz – durchgeführt werden (5, 18). Die passive Immunisierung mit Palivizumab gegen RSV kann bei Frühgeborenen ≤ 28 . SSW (d. h. mittleres Risiko) bzw. 29.–35. SSW (d. h. niedriges Risiko) im 1. Lebensjahr erwogen werden. Bei Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie, chronischer Lungenerkrankung oder zyanotischen Vitien ist die passive RSV-Immunprophylaxe in den ersten beiden Lebensjahren indiziert (28).

Im Rahmen der Immunseneszenz kommt es zum Nachlassen der zellulären und humoralen Immunogenität im Alter (29). Die STIKO empfiehlt deswegen ab dem 60. Lebensjahr einmalig eine Pneumokokken- sowie eine jährliche Influenzaimpfung (18).

HIV-Infektion

Impfungen sollten bei HIV-Infektion frühzeitig bei noch guter immunologischer Restfunktion und entsprechender CD4-Zahl durchgeführt werden. Der Impferfolg ist dabei vom Krankheitsstadium, Therapiebeginn und Therapieansprechen abhängig (10). Der Impferfolg sollte serologisch kontrolliert werden, eventuell sind zusätzliche Impfdosen, z. B. bei Diphtherie oder Hepatitis B, zu verabreichen (10). Totimpfstoffe sind unbedenklich. Lebendimpfungen sind abhängig vom Immunstatus zu verabreichen oder nach Rekonstitution der CD4-Zellzahlen unter antiretroviraler Therapie, z. B. $>15\%$ CD4-Zellen für MMR und Varizella (5, 10, 18). Die HBV-, HPV- und die Influenzaimpfungen sind bei HIV indiziert, ebenso HiB, falls nicht in der Kindheit erhalten (1, 5, 30). Eine Pneumokokkenimpfung sollte im off-label-use mit einem Konjugatimpfstoff verabreicht werden, da der Polysaccharidimpfstoff keine ausreichende Immunität erreicht (1).

Kontaktpersonen von Immunsupprimierten

Die Vermeidung von Exposition gegenüber impfpräventablen Infektionen bei engen Kontaktpersonen ist bei Immunsuppression extrem wichtig. Hier ist besonders die Impfung von Mitbewohnern und anderen engen Kontaktpersonen von herausragender Bedeutung (sog. Induktion einer Herdenimmunität).

Kontaktpersonen sollten nach Impfempfehlungen geimpft werden, inklusive Lebendimpfungen. MMR-Impfviren werden nicht und VZV-Impfviren nur sehr selten von Mensch zu Mensch übertragen. Kontakte mit Immunsupprimierten sollten jedoch nach varizelliformem Hautausschlag nach Impfung bis zum Abklingen des Ausschlages vermieden werden (5). Die jährliche Influenzaimpfung wird ebenfalls für alle Kontaktpersonen empfohlen – auch Personen, welche aus beruflichen Gründen (pflegerischer, ärztlicher Bereich) vermehrt Kontakt zu Immunsupprimierten haben, gehören zu dieser Gruppe (5, 18).

Fazit für die Praxis

- Eine verminderte Immunkompetenz kann vielfältige Ursachen haben, vom primären Immundefekt über Asplenie und erworbene Immundefekte nach immunsuppressiver Therapie bis hin zu chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus.
- Die Mechanismen der Immunsuffizienz sind individuell sehr variabel, deshalb muss jede Impfung und Impfempfehlung auf den individuellen Patienten angepasst werden.
- Totimpfstoffe sind bei den meisten Patienten unbedenklich, induzieren jedoch nicht immer eine ausreichende Immunantwort.
- Die Indikation für Lebendimpfstoffe sollte aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen jeweils streng überprüft werden. Bei Zweifeln sind großzügig immunologische Zentren zu involvieren.

○ Um das Risiko einer Ansteckung durch impfpräventable Infektionen zu minimieren, sollten alle Kontaktpersonen von Immuninkompetenten nach den aktuellen STIKO-Empfehlungen geimpft werden.

Zusammenfassung

Immunkompromittierte Patienten, ob durch primäre oder sekundäre Immundefekte, aber auch iatrogene Immunsuppression spielen eine immer größere Rolle im klinischen Alltag. Gemeinsam ist diesen Patienten ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko. Impfungen sind daher ein wichtigen Baustein in der Primärprävention.

Über die einzelnen Indikationen zur Impfung herrscht in der täglichen Praxis jedoch oft Unsicherheit. Während Lebendimpfungen bei manchen Immundefekten kontraindiziert sein können, sind andere Impfungen sogar zusätzlich indiziert. Totimpfstoffe werden in der Regel problemlos vertragen, zeigen aber je nach Grad der Immunsuppression bzw. Art der Grunderkrankung u.U. keinen ausreichenden Impferfolg. Grundsätzlich muss die Impfindikation von der jeweiligen Immundefizienz oder der immunsuppressiven Therapie abhängig gestellt werden.

Dieser Beitrag gibt dazu Hilfestellung. Bei Zweifeln sollte der Patient zur Beratung in einem immunologischen Zentrum vorgestellt werden.

BODE, S., M. HUFNAGEL and C. SPECKMANN:
Vaccination in immunosuppression and in immunocompromised patients

Summary: Immunocompromised patients, due to primary or secondary immunodeficiency or medical immunosuppression, play a major role in clinical practice. All of these patients have an increased risk for infections. Therefore, vaccinations are one of the mainstays of primary prevention but there is often uncertainty regarding

the indication for different vaccinations. Live vaccines are contraindicated in some forms of immunodeficiency whereas other vaccinations should additionally be administered. Inactive vaccines are well tolerated in most cases but might not induce an adequate immune response depending on the level of immunosuppression or the kind of underlying condition. The indication for vaccination depends on the form of immunodeficiency or the type of immunosuppressive therapy.

This article aims to guide to the best care of immunocompromised patients. An immunological centre should be involved when the primary care physician is in doubt.

Key words: *Vaccination – immunosuppression – immunodeficiency – altered immune competence*

Literatur

1. Lobermann M, et al. Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 212–218.
2. WHO. Module 1: The immunological basis for immunization series. In: *General immunology*. WHO 2008; 20.
3. Speckmann C, Rohr J, Ehl S. Von Adjuvanzen bis Zytokinen – wie funktionieren Impfungen? *Pädiatrie Hautnah* 2006; S1: 3.
4. Huppertz HJ. Impfen und prophylaktisches Infektionsmanagement bei Transplantation im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 377–384.
5. Centers for disease control: General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1–64.
6. McFarland E. Immunizations for the immunocompromised child. *Pediatr Ann* 1999; 28: 487–496.
7. Heijstek MW, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704–1712.
8. Gelinck LB, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 713–716.
9. Shinoki T, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012.

10. Abzug MJ. Vaccination in the immunocompromised child: a probe of immune reconstitution. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 233–236.
11. Brodtkan DH, et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005; 146: 654–661.
12. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 536–548.
13. Kumar D, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011; 11: 2020–2030.
14. Tomblyn M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143–1238.
15. Meisel R, et al. Coadministration of the hexavalent combination vaccine Infanrix hexa™ and the pneumococcal conjugate vaccine Prevenar™ provides early and comprehensive vaccination coverage in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 1.
16. Ljungman P, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 737–746.
17. Goldacker S, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2007; 124: 294–303.
18. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand Juli 2011. *Epidemiol Bull* 2011; 30: 20.
19. Al-Sukaiti N, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 868–869.
20. Moylett EH, et al. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol* 2004; 112: 106–112.
21. Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics* 2011; 128: 1213–1218.
22. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86–97.
23. Davies JM, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011; 155: 308–317.
24. Welche Impfungen sind bei Asplenie besonders wichtig? http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Allg_Fr_ImpfGesundheitsschaden/FAQ01.html?nn=2391120
25. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 793–801.
26. Correa-Rocha R, et al. Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr Res* 2012; 71: 590–597.
27. Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 279–283; quiz 284.
28. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. Stellungnahme zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab. In: AWMF-Leitlinien. Düsseldorf: AWMF; 2008.
29. Kumar R, Burns EA. Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7: 467–479.
30. Firnhaber C, Wilkin T. Human Papillomavirus Vaccines: Where Do They Fit in HIV-Infected Individuals? *Curr HIV/AIDS Rep* 2012.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

Dr. S. BODE
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Univeritätsklinikum
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg im Breisgau
sebastian.bode@uniklinik-freiburg.de