

Impfen bei Immundefekten oder medikamentöser Immunsuppression

Vaccinations in patients with immunodeficiency or immunosuppressive therapy

Autoren

D. Boršo¹ M. Löbermann¹ C. Fritzsche¹ C. Hemmer¹ A. Führer¹ U. Zettl² E.C. Reisinger¹

Institut

¹ Zentrum für Innere Medizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Tropenmedizin, Infektionskrankheiten und Sektion Nephrologie, Universitätsmedizin Rostock

² Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

Allgemeine Empfehlungen

Totimpfstoffe können immungeschwächten Patienten gemäß den STIKO-Empfehlungen gegeben werden, ein Impfrisiko besteht nicht [44, 46]. Jedoch kann je nach Ausprägung der Immundefizienz oder Immunsuppression die Impfantwort reduziert sein oder ausbleiben.

Ab einem Alter von 5–6 Jahren werden Auffrischungsimpfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis mit einem reduzierten Antigengehalt von Diphtherie und Pertussis (Tdap) verwendet, wohingegen bei jüngeren Kindern höhere Antigengehalte verwendet werden (TDaP) [46]. Mit Ausnahme von Patienten nach Stammzelltransplantation, die in der Regel mit dem für Kinder gebräuchlichem höher dosierten Impfstoff behandelt werden, richten sich die empfohlenen Antigenkonzentrationen an den Empfehlungen Immungesunder. Eine Kontrolle des Impferfolges durch Bestimmung der Impftiter (▶ **Tab. 1**) ist empfehlenswert [44].

Lebendimpfungen galten bei Immunsuppression aufgrund lebensbedrohlicher Komplikationen lange als absolut kontraindiziert. Heute kann je nach Ausprägung der Immundefizienz oder -suppression individuell eine Indikation für bestimmte Lebendimpfungen gestellt werden [44].

Für enge Kontaktpersonen sollte eine regelmäßige und umfassende Impfprophylaxe mit den für die jeweilige Altersgruppe empfohlenen Impfungen angestrebt werden [44]. Sie sollten neben der jährlichen Influenzaimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen geschützt sein. Wegen einer möglichen Gefährdung immungeschwächter Patienten sollen orale Lebendimpfungen (z.B. Polio, Typhus, Rotavirus) bzw. intranasale Vakzination (z.B. Influenza) bei Kontaktpersonen nicht angewendet werden [27, 44].

kurzgefasst

Totimpfstoffe sind gut verträglich und sollten konsequent verabreicht werden. Es ist empfehlenswert, den Impferfolg durch Titerbestimmungen zu überprüfen. Lebendimpfungen kommen in bestimmten Situationen auch bei einer definierten Immunkompetenz in Frage. An eine umfassende Umgebungsprophylaxe sollte gedacht werden.

Spezielle Empfehlungen

Abhängig von der Intensität ihrer immunmodulierenden Therapie bzw. Ausprägung der Immunkompetenz können Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Diese orientiert sich primär an Empfehlungen zum Gebrauch von Lebendimpfstoffen.

Die **Gruppe A** subsummiert klinisch schwere, nicht HIV-assoziierte Immundefekte. Hier sind Lebendimpfstoffe kontraindiziert. Die **Gruppe B** umfasst HIV-Patienten mit den verschieden ausgeprägten Störungen der Immunantwort. Sie können Lebendimpfungen unter bestimmten Voraussetzungen erhalten. In der **Gruppe C** werden Patienten eingeordnet, bei denen nur partielle bzw. moderate Störungen der Immunantwort zu finden sind; für diese Gruppe besteht in der Regel keine Kontraindikation für Lebendimpfungen.

Gruppe A

Schwere kongenitale Immundefekte

Hierbei handelt es sich um Agammaglobulinämien, schwere Hypogammaglobulinämien, kombinierte Immundefekte oder eine nachweislich gestörte T-Zellfunktion. Patienten mit Agammaglobulinämie oder Hypogammaglobulinämie verfügen bei regelmäßigen Immunglobulin-G-Gaben im Rahmen der Standardtherapie über einen pas-

Immunologie

Schlüsselwörter

- ▶ Impfen
- ▶ Totimpfstoff
- ▶ Lebendimpfstoff
- ▶ Immundefekt
- ▶ Immunsuppression
- ▶ Sicherheit
- ▶ Wirksamkeit

Keywords

- ▶ Immunization
- ▶ inactivated vaccine
- ▶ attenuated live vaccine
- ▶ immunodeficiency
- ▶ immunosuppression
- ▶ safety
- ▶ efficacy

eingereicht 25.02.2012

akzeptiert 08.11.2012

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1327401
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 145–150 · © Georg
Thieme Verlag KG · Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. E. C. Reisinger
Zentrum für Innere Medizin,
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin II, Abteilung für Tropen-
medizin, Infektionskrankheiten
und Sektion Nephrologie
Universitätsmedizin Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock
Tel. 0381/494-7511
Fax 0381/494-7509
eMail emil.reisinger@
uni-rostock.de

Tab.1 Impfungen und Serumantikörpertiter, modifiziert nach [31].

Erkrankung/ Erreger	Art der Impfung	Dauer bis zum Erreichen des Impfschutzes	Schützender Antikörper (AK) Titer
<i>Cholera</i>	Totimpfstoff		AK korreliert nicht mit Schutzwirkung
<i>Diphtherie</i>	Totimpfstoff	Entfällt nach Auffrischung	≥ 0,01 IU/ml
<i>Frühsommer-Meningoenzephalitis</i>	Totimpfstoff	14 Tage	> 25 U/ml; wahrscheinlich schützt jeder nachweisbare Titer
<i>Gelbfieber</i>	Lebendimpfstoff	10 Tage	> 1:10
<i>Hämophilus influenzae Typ B (HIB)</i>	Totimpfstoff		> 0,15 mg/L
<i>Hepatitis A (HAV)</i>	Totimpfstoff	2 Wochen	> 20 IU/L
<i>Hepatitis B (HBV)</i>	Totimpfstoff	4 Wochen	> 10 IU/l
<i>Humanes Papillomavirus</i>	Totimpfstoff		nicht bekannt
<i>Influenza</i>	Totimpfstoff	2–3 Wochen	AK-Bestimmung nicht routinemäßig verfügbar
<i>Japan-B-Enzephalitis</i>	Totimpfstoff	7 Tage nach der 2. Impfung	> 1:10
<i>Masern</i>	Lebendimpfstoff	2 bis 4 Wochen	≥ 1:2 (HHT) bzw. ≥ 200 mIU/ml (EIA);
<i>Meningokokken</i>	Totimpfstoff	4 Wochen	≥ 1 : 8
<i>Mumps</i>	Lebendimpfstoff		> 1:300
<i>Pertussis</i>	Totimpfstoff		nicht bekannt
<i>Pneumokokken</i>	Totimpfstoff	3 Wochen	> 0,35 µg/ml bzw. zweifacher Anstieg nach Impfung mit PPV-23
<i>Poliomyelitis (IPV)</i>	Totimpfstoff	Entfällt nach Auffrischung	≥ 1:4 bzw. ≥ 1:8 oder ≥ 0,075 IU/ml Polio Typ 1 ≥ 0,18 IU/ml Polio Typ 2 ≥ 0,080 IU/ml Polio Typ 3
<i>Rotavirus</i>	Lebendimpfstoff	nicht bekannt	Nicht relevant
<i>Röteln</i>	Lebendimpfstoff	4 bis 6 Wochen	≥ 1:32 (HHT)
<i>Tetanus</i>	Totimpfstoff	2 Wochen nach der 2. Impfung	≥ 0,01 IU/ml
<i>Tollwut</i>	Totimpfstoff	4 Wochen	> 0,5 IE/ml oder ≥ 1:16
<i>Typhus</i>	Totimpfstoff	2 Wochen	> 1 µg/ml (Vi AK Titer)
	Lebendimpfstoff (oral)	10 Tage (oral)	nicht bekannt
<i>Varizellen</i>	Lebendimpfstoff	6 Wochen	> 5 gpELISA-Einheiten/mL

AK = Antikörper; HHT = Hämagglutinations-Hemmtest; EIA = Enzymimmunoassay; PPV = Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine; Vi = Typhus-Hüllantigen; gpELISA = Glykoprotein-Enzyme-linked Immunosorbent Assay

siven Immunschutz, eine aktive Immunisierung ist unnötig. Patienten mit kombiniertem Immundefekt oder T-Zelldefekt sollten entsprechend den allgemeinen Impfempfehlungen der STIKO Totimpfstoffe erhalten. Der Impferfolg ist jedoch unsicher, daher sind Titerkontrollen empfohlen [18, 34, 44, 48]. Lebendimpfstoffe verbieten sich bei diesen Patienten. Nach Exposition mit Varizellen, Masern, Mumps oder Röteln sollte eine passive Immunisierung erfolgen [2, 44]. Die saisonale Influenza- und die Pneumokokkenimpfung sind bei erhaltener Restfunktion des Immunsystems indiziert, bei T-Zell-Defekt wird auch die Immunisierung gegen Meningokokken und Haemophilus influenzae Typ B (HIB) empfohlen [2, 34, 44].

Schwere erworbene Immundefektsyndrome

Maligne Erkrankungen Drei Monate nach Beendigung einer Chemotherapie kann eine Tdap/TDaP-Impfung und die Impfung gegen Hepatitis B (HBV) aufgefrischt werden [44, 47, 49]. Eine Impfung gegen HIB wird bei Kindern mit Morbus Hodgkin und Leukämie empfohlen, da sie ein 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Sie sollte 2 Wochen vor Therapiebeginn oder frühestens 3 Monate nach Therapieende erfolgen [37, 44]. Kinder und Erwachsene mit Leukämie oder Morbus Hodgkin sollten zudem möglichst vor einer zytoreduktiven Therapie gegen Pneumokokken geimpft werden, vor allem, wenn eine Splenektomie geplant wird oder bereits durchgeführt wurde [44]. Als Indikationsimpfung sollten ungeimpften Personen zunächst mit dem aktuell zugelassenen 13-valenten Konjugat- und nach ca. 12 Monaten mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff geimpft werden [45].

Die Meningokokken-Impfung ist vor allem nach Splenektomie zu empfehlen und sollte alle 5 Jahre aufgefrischt werden [6, 44]. Die jährliche Influenza-Impfung wird ebenfalls empfohlen [28, 44]. Nach Beendigung der antineoplastischen Therapie inklusive einer Radiatio sind Lebendimpfungen bei den Patienten möglich, die sich seit mehr als 12 Monaten in Remission befinden, wenn die Lymphozytenzahl > 1500/µl beträgt [44].

Stammzelltransplantation Autologe sowie allogene Stammzelltransplantationen (SZT) gehen mit humoraler und zellulärer Immundefizienz einher. Antikörpertiter, die vor der SZT erworben wurden, nehmen in den ersten 1–4 Jahren nach Transplantation ab, daher ist eine Revakzinierung nötig [14, 44]. Spender und Empfänger sollten vor der allogenen SZT gegen Hepatitis B, HIB und Pneumokokken geimpft werden [44, 49]. SZT-Patienten sollten 6, 7, 8 und 18 Monate nach der SZT die Tdap-Impfungen (auch für Erwachsene in der höheren Antigenkonzentration von Diphtherie und Pertussis) sowie die inaktivierte Polioimpfung (IPV) und – sofern kein schützender Antikörpertiter nachweisbar ist – auch die Hepatitis-B-Impfungen zu den gleichen Impfzeitpunkten wie Tdap erhalten [24]. Da in Deutschland kein monovalenter HIB-Impfstoff verfügbar ist, sollten Kombinationsimpfstoffe wie Tdap-HIB-IPV verabreicht werden [24].

Aufgrund eines funktionellen Hyposplenismus (bedingt durch die Konditionierung vor der Transplantation), einer inkompletten Immunrestitution oder einer chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) haben SZT-Empfänger ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Pneumokokkeninfektionen. Der Poly-

saccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken ist bei SZT-Patienten wenig effektiv. Bessere Impfantworten werden mit dem Konjugat-Impfstoff erzielt [30]. Mittlererweile ist ein 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV-13) zugelassen, der denselben Protein-Carrier wie der 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verwendet. Trotz noch unzureichender Daten wird für den PCV-13-Impfstoff dasselbe Zeitschema empfohlen wie für die anderen o.g. Impfstoffe, d.h. 6, 7, 8 und 18 Monate nach SZT [24]. Nachimpfungen sind für HBV und TDaP indiziert [49].

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA empfehlen die Meningokokken-Impfung für Patienten nach SZT. Obgleich Vergleichsstudien fehlen, wird angenommen, dass der Konjugatimpfstoff eine bessere Immunantwort hervorruft [44, 49]. Der Meningokokken-Konjugatimpfstoff sollte dreimal im Abstand von je einem Monat gegeben werden [24].

Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) und andere Lebendimpfungen sind 2 Jahre nach SZT bei Lymphozytenzahlen über 1500/μl sicher und effektiv, sofern keine chronische GvHD besteht und die letzten 6 Monate keine immunsuppressive Therapie gegeben wurde [33, 44, 47, 49]. Im Gegensatz hierzu wird die Varizella-zoster-Virus-Lebendimpfung (VZV) derzeit von der STIKO nicht empfohlen. Allerdings befürworten die CDC die Impfung von immunkompetenten Patienten frühestens 24 Monate nach SZT in kontrollierten Studien. Kontaktpersonen dieser Patienten, z.B. Familienmitglieder oder Personal der Gesundheitseinrichtungen sollten einen Impfschutz gegen VZV haben. VZV-seronegative Transplantatempfänger sollten nach Kontakt mit an Windpocken oder Herpes-zoster-Erkrankten so früh wie möglich passiv immunisiert werden. Zusätzlich sollte eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir erwogen werden [14, 24].

Die STIKO empfiehlt eine Influenza-Impfung vor und ab 6 Monate nach SZT. Die American Society for Blood and Marrow Transplantation empfiehlt, bei Ausbruch einer Epidemie bereits 4 Monate nach SZT gegen Influenza zu impfen und die Impfung 4 Wochen später zu wiederholen [49].

Transplantation eines soliden Organs (SOT) Immunsuppressiva wie Kortikosteroide, Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin), mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), Mycophenolat Mofetil und Azathioprin beeinträchtigen die Funktion der T- und der B-Lymphozyten und damit auch die Antikörperproduktion [19]. Eine Impfung nach SOT kann zur Transplantatabstoßung beitragen. Daher sollte der Impfschutz bereits vor der SOT vervollständigt werden [44, 50]. Die aktuelle Datenlage reicht nicht aus, um einen optimalen Zeitraum für Impfungen nach SOT festzulegen, eine Übersichtsarbeit empfiehlt eine Wartezeit von 6 Monaten [19]. Es ist mit einer eingeschränkten Immunantwort nach Transplantation zu rechnen. Je nach Impftiter ist eine Wiederholungsimpfung ein Jahr nach Transplantation zu empfehlen [44]. Lebendimpfstoffe verbieten sich aufgrund der meist lebenslangen Immunsuppression [44]. Nach SOT wird eine TDaP/TdaP-Impfung empfohlen [44]. Bei Nierentransplantatierten ist die Immunantwort auf Tetanustoxoid gut und auf Diphtherietoxoid reduziert. Daher wird eine Titerbestimmung für Tetanus-Antikörper alle 5 Jahre und für Diphtherie-Antikörper alle 2 Jahre empfohlen [19].

Ferner sind HBV-Impfungen, besonders vor Nieren- und Lebertransplantationen, indiziert [19]. Da lediglich 9% der Nieren-

transplantierten ausreichend Antikörper bilden, wird wie bei Hämodialysepatienten, 1, 2 und 6 Monate nach Transplantation mit 40 μg Impfstoff geimpft [20]. Pneumokokken und Haemophilus influenzae B rufen schwere Pneumonien hervor. Daher werden vor Transplantation, sowie 12, 14 und 24 Monate nach SOT Impfungen bei unzureichendem Impftiter gegen diese Erreger empfohlen [19]. Die STIKO empfiehlt für die ersten Pneumokokkenimpfungen den Konjugatimpfstoff, für die Impfung 24 Monate nach Transplantation wird der Polysaccharid-Impfstoff empfohlen [44].

Obgleich Vergleichsstudien fehlen, wird angenommen, dass der Meningokokken-Konjugatimpfstoff auch bei SOT-Patienten besser als der Polysaccharidimpfstoff wirkt und wird deshalb von den CDC empfohlen [44].

Influenza-Infektionen nach SOT können zur Transplantatabstoßung beitragen [19, 28]. Ungeklärt ist bislang, ob dies auch durch die Impfung geschehen kann [28]. Die STIKO empfiehlt die jährliche Influenza-Impfung ab dem 6. Monat nach SOT, da vorher keine ausreichende Immunantwort zu erwarten ist [28].

Pharmakologische Immunsuppression

Glukokortikoide Glukokortikoide führen durch eine verminderte Produktion von Zytokinen, durch Beeinträchtigung von Chemotaxis, Zelladhäsion und Phagozytose und durch Anergie der Lymphozyten zur Immunsuppression [15]. Eine Lebendimpfung ist kontraindiziert bei Patienten, die mehr als 20 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag über mehr als 2 Wochen erhalten und bei Kindern, die systemisch mehr als 2 mg Prednisolon-Äquivalent/kg Körpergewicht erhalten. Einen Monat nach Beendigung der Kortison-Gabe sind Lebendimpfungen wieder möglich. Topische Steroide, intraartikuläre Steroid-Injektionen und niedrigere systemische Dosen erlauben Lebendimpfungen [44].

Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus binden zytoplasmatische Proteine der Immunophilin-Familie und hemmen deren Interaktion mit Calcineurin. Sirolimus und Everolimus binden auch an Immunophilin, hemmen aber nicht das Calcineurin, sondern interagieren mit der mTOR-Kinase (mammalian Target of Rapamycin). Beides führt zu einer Verminderung der Interleukin-2-Transkription und der T-Zell-Funktion. Der Vorteil dieser Substanzgruppe gegenüber Kortikoiden und zytotoxischen Substanzen ist, dass sie Makrophagen und neutrophile Granulozyten nicht beeinflussen. Bei Verwendung dieser Medikamente dominieren Infektionen des Respirationstraktes und virale Hautinfektionen [15, 36].

Zytostatika Zytostatika wie Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat und 6-Mercaptopurin werden zur Therapie von malignen Erkrankungen und von Autoimmunerkrankungen sowie zur Vermeidung von Transplantatabstoßungen verwendet [40, 43]. Im Allgemeinen hemmen sie die T- und B-Zell-Proliferation und somit die gesamte zelluläre und humorale Immunantwort [15].

Immunmodulatoren: Disease modifying drugs, Biologicals Zu den Biologicals gehören unter anderem monoklonale Antikörper und Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Antagonisten. Sie greifen selektiv über spezifische Komponenten, beispielsweise Zytokine oder Lymphozytensubpopulationen, in das Immunsystem ein. Sie werden vor allem in der Therapie von Autoimmunerkrankungen

kungen, zur Vermeidung von Transplantatabstoßungen und in der Tumorthherapie eingesetzt [15]. Sulfasalazin, Hydrochloroquin und Leflunomid werden hauptsächlich zur Therapie von Autoimmunerkrankungen als Basistherapeutika verwendet. Sie interferieren mit der DNA-Synthese, arretieren den Zellzyklus und induzieren Apoptose. Wie klassische Zytostatika beeinträchtigen sie die zelluläre und humorale Immunantwort [15].

Spezifische Impfeempfehlungen bei pharmakologischer Immunsuppression Bis 4 Wochen vor einer geplanten Therapie können Lebendimpfstoffe gegeben werden. Totimpfstoffe sind zu jedem Zeitpunkt unbedenklich, sollten aber aufgrund der unsicheren Impfantwort 3 Monate nach Ende einer immunsuppressiven Therapie erneut gegeben werden [39].

Bislang gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit von Impfungen bei Patienten unter immunmodulatorischer Therapie nur wenige Daten aus kontrollierten Studien. Weitere Studien zu Impfungen bei Patienten unter immunmodulatorischer Therapie wären wünschenswert, um valide Behandlungsempfehlungen geben zu können. Bei rheumatoider Arthritis (RA) und Kollagenosen ist die Impfantwort auf den Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff unter Glukokortikoiden oder Etanercept gegenüber der Normalbevölkerung leicht vermindert [23]. Unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten ist die Impfantwort bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung auf 45% reduziert [35]. Bei Ungeimpften sollte der 13-valente Konjugatimpfstoff Verwendung finden und die Nachimpfung mit der 23-valenten Polysaccharidvakzine erfolgen [45].

Sowohl die STIKO als auch die CDC empfehlen unter medikamentöser Immunsuppression eine Meningokokken-Impfung mit dem tetravalenten Konjugatimpfstoff, obgleich es hierzu keine kontrollierten Studien gibt [39, 44]. Die Impfung soll alle 5 Jahre aufgefrischt werden [13]. Unter einer Monotherapie mit Kortikosteroiden oder Methotrexat ist die Antikörperantwort nach Influenza-Impfung nur gering beeinträchtigt [28]. Allerdings nimmt der Impferfolg bei zusätzlicher Gabe von TNF- α -Antagonisten oder Rituximab signifikant ab [26, 51]. Trotzdem empfiehlt die STIKO die jährliche Influenzaimpfung ebenso wie die HIB-Impfung [44].

Die Indikation für eine Impfung gegen HBV sollte individuell je nach Risikoprofil des Patienten gestellt werden, eine generelle Empfehlung der STIKO für diese Impfung liegt nicht vor. Die Impfung gegen HBV ist bei RA zwar verträglich, führte jedoch nur bei zwei Drittel der Patienten zu einem schützenden Titer, daher sind Titerkontrollen nötig [23]. MMR- und VZV-Lebendimpfungen sind mit wenigen Ausnahmen (siehe Glukokortikoide) kontraindiziert [44].

kurzgefasst

Bei schwerem, nicht HIV-assoziiertem Immundefekt verbieten sich Lebendimpfungen. 12 Monate nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie (bzw. 24 Monaten nach SZT in Abwesenheit einer GvHD) können Lebendimpfungen wieder gegeben werden. Voraussetzung ist eine Lymphozytenzahl > 1500/ μ l. Totimpfungen sollten nach Therapieende der immunsuppressiven Behandlung erneut verabreicht werden.

Gruppe B – HIV

Impfungen sollten möglichst bei noch gutem Immunstatus verabreicht werden. Bei CD4-Helferzellen (CD4) < 200/ μ l ist die Immunantwort deutlich reduziert [7, 17, 21]. Trotz gelegentlichem Viruslastanstieg wurde bislang keine Krankheitsprogression oder Resistenzenentwicklung gegen antiretrovirale Medikamente nach Impfungen beobachtet [2, 9, 42]. Die STIKO empfiehlt eine regelmäßige Impfung gegen Tdap/TDaP und Influenza [46]. Etwa ein Drittel der Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 500/ μ l zeigt eine ungenügende Impfantwort auf die HBV-Vakzinierung. In diesem Fall wird folgendes Vorgehen empfohlen: Die Impfungen werden zu den Monaten 0, 1, 2 und 6 (oder 12) durchgeführt. Ist 12 Wochen nach den Impfungen kein Impftiter vorhanden, wird die doppelte Impfdosis zu den Monaten 0,1,6 und 12 empfohlen [21, 52].

Zur Immuntherapie von HIB-, Pneumokokken- und Meningokokken-Infektionen werden von der STIKO Konjugat-Impfstoffe empfohlen [44]. Das Risiko für Pneumokokkenerkrankungen oder einen schwereren Verlauf einer Influenza ist bei HIV-Infizierten stark erhöht. Die Influenza-Impfung bei HIV-Infizierten aller Altersgruppen ab dem 6. Lebensmonat sollte deshalb jährlich durchgeführt werden [44, 45].

Der attenuierte MMR-Lebendimpfstoff sollte auch bei HIV-infizierten Kindern (erste Impfung im 12. Lebensmonat, die zweite Impfung 4 Wochen später) Verwendung finden [53]. Eine Kontraindikation zu dieser Impfung besteht allerdings für Kinder mit schwerem Immundefekt. Im Alter von 0–12 Monate bedeutet dies definitionsgemäß eine CD4-Zellzahl < 750/ μ l, im Alter von 1–5 Jahren eine CD4-Zellzahl < 500/ μ l und ab einem Alter von 6 Jahren eine CD4-Zellzahl < 200/ μ l [1, 44]. HIV-infizierte Erwachsene mit mehr als 400 CD4-Zellen/ μ l sollten eine MMR-Vakzine erhalten, wenn keine schützenden Antikörper vorhanden sind [22]. Nach Exposition mit Masern sollten Kinder und Jugendliche mit HIV zusätzlich eine passive Immunisierung erhalten [1]. Es wird empfohlen, HIV-Patientinnen in gebärfähigem Alter bei Fehlen von Röteln-IgG gegen diese Viruserkrankung zu impfen [22].

Die VZV-Lebendimpfung ist bei negativen Antikörpern angezeigt, sofern die CD4-Zellzahl > 400 CD4-Zellen/ μ l beträgt. Patienten mit > 200 CD4-Zellen/ μ l, die unter einer suffizienten antiretroviralen Therapie sind, können ohne schwere Impfkomplicationen erwarten zu müssen ebenfalls geimpft werden. Nötig sind zwei Impfungen im Abstand von 3 Monaten [22, 44]. Protektive Antikörpertiter sind bei ca. 60% zu erwarten, die Impfung schützt vor schweren Verläufen einer VZV-Infektion [5]. Die Gelbfieberimpfung ist bei CD4-Zellzahlen von > 200/ μ l möglich [22].

Kontraindiziert sind Vakzinationen mit Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose, Typhus (oral), Influenza (intranasal) und Poliomyelitis (oral). Die drei letztgenannten Impfungen sollten auch Kontaktpersonen nicht verabreicht werden [22].

kurzgefasst

Impfungen sollten bei einer HIV-Infektion möglichst früh bei ausreichender Immunkompetenz gegeben werden, um eine ausreichende Impfantwort zu induzieren. Aufgrund einer erhöhten Rate an Nonrespondern sollte nach Hepatitis-B-Impfung eine Titerkontrolle erfolgen.

Gruppe C



Partielle kongenitale Immundefektsyndrome

Bei ausschließlich selektivem IgA-Mangel, IgG-Subklassenmangel oder Komplementdefekten können sowohl Tot- als auch Lebendimpfstoffe appliziert werden. Konjugat-Impfungen gegen HIB, Pneumokokken, Meningokokken und die Influenzaimpfung sind bei humoraler Partialfunktion der Patienten indiziert, allerdings kann der Impfschutz vermindert sein [2, 6, 44].

Bei Erkrankten mit Phagozytenfunktionsstörungen gelten die allgemeinen Impfeempfehlungen der STIKO. Konjugat-Impfungen gegen HIB, Pneumokokken und Meningokokken werden empfohlen, ebenso die jährliche Influenzaimpfung. Gelten bakterielle Lebendimpfstoffe wie z.B. die Typhus-Schluckimpfung als kontraindiziert, dürfen virale Lebendimpfstoffe wie Rota-, MMR-, intranasale Influenza- oder Gelbfieberimpfstoff dagegen verabreicht werden [2, 27, 44]. Patienten mit gestörter Phagozytenfunktion tragen ein erhöhtes Risiko für Infektionen der Haut mit Neigung zu Superinfektionen, deshalb wird die VZV-Lebendimpfung empfohlen [44].

Partielle erworbene Immundefektsyndrome

Asplenie Impfungen sollten gemäß dem STIKO-Impfkalender durchgeführt werden [46]. Asplenische Patienten haben ein sehr hohes Risiko von Infektionen mit bekapselten Erregern, insbesondere *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* und *Haemophilus influenzae* Typ B [10, 27]. Gegen diese Erreger sollte spätestens 2 Wochen vor elektiver Splenektomie oder Radiatio geimpft werden [2, 10, 27, 44]. Ist dies nicht möglich oder ist eine Milzextirpation unter dringlicher Indikation notwendig gewesen, sollten diese Impfungen möglichst bald nachgeholt werden [27].

Der 13-valente Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff ist bis zum 5. Lebensjahr und ab dem 50. Lebensjahr zugelassen (Stand: Januar 2012). Wenn möglich, sollte der Konjugat-Impfstoff eingesetzt werden und eine Auffrischung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff frühestens ein Jahr nach der Erstimpfung durchgeführt werden [45, 46]. Für die Meningokokkenimpfung wird bei Patienten über 55 Jahren der tetravalente Polysaccharidimpfstoff und bei Patienten von 2–55 Jahren der tetravalente Konjugatimpfstoff empfohlen. Kinder von 2–6 Jahren sollten alle 3 Jahre, Personen über 6 Jahre sollten alle 5 Jahre nachgeimpft werden [13].

Zur Vermeidung einer fulminanten Post-Splenektomie Sepsis kann vor allem bei Kindern trotz Impfungen eine antibiotische Langzeitprophylaxe indiziert sein, unabhängig vom Alter ist bei allen Patienten mit Splenektomie bei Anzeichen für eine Sepsis eine unmittelbare antibiotische Therapie notwendig [8].

Diabetes mellitus Obgleich Diabetes-Patienten durch die rezidivierenden Hyperglykämien eine verminderte T-Zell-Aktivität und eine verminderte lymphoproliferative Antwort auf Mitogene zeigen, ist kein messbarer Einfluss auf die Impfantwort bekannt [15]. Dennoch werden wegen der Begleiterkrankungen sowohl die Pneumokokken-Impfung als auch die jährliche Influenza-Impfung empfohlen [10]. Diabetiker zeigen eine ungestörte Impfantwort nach Influenzaimpfung, die Blutglukose- und Insulinspiegel bleiben von einer Impfung unbeeinflusst [4, 16, 29, 32, 38].

Leberzirrhose Bei Leberzirrhose, unabhängig von ihrer Genese, sind Leukopenien, eine reduzierte Komplementaktivität, chemotaktische Defekte und eine beeinträchtigte zellvermittelte

Immunität häufig nachzuweisen [10]. Neben den Standardimpfungen ist eine Immunisierung gegen Pneumokokken sinnvoll, da ein erhöhtes Risiko für Pneumonien und spontan bakterielle Peritonitiden durch *S. pneumoniae* besteht. Ferner sind Patienten mit Leberzirrhose jährlich gegen Influenza zu impfen [41].

Nicht-immune Patienten mit Leberzirrhose sollen gegen Hepatitis A und B geimpft werden. Allerdings ist die Impfantwort bei fortgeschrittener Leberzirrhose und portalen Hypertension deutlich vermindert. Für die HBV-Impfungen werden die doppelten Impfdosen (40 µg) zum Zeitpunkt 0 sowie nach einem und 6 Monate später empfohlen [41]. Entsprechende Titerkontrollen sollten veranlasst werden.

Chronische Niereninsuffizienz und Dialyse Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, insbesondere Hämodialyse-Patienten, zeigen Störungen der Aktivierung der Komplementkaskade, der Funktion der neutrophilen Granulozyten und der B- und T-Zellen. Infektionen sind daher die zweithäufigste Todesursache bei Dialysepatienten [28]. Besonders häufig sind Erkrankungen durch Pneumokokken und Hepatitis B. Sowohl die STIKO als auch die CDC empfehlen daher gegen diese Erreger, und ferner jährlich gegen Influenza, zu impfen [12].

Patienten, die vor Beginn einer Nierenersatztherapie gegen Hepatitis B geimpft werden, zeigen eine bessere Immunantwort als Dialysepatienten. Unter ständiger Nierenersatztherapie sollte deshalb die HBV-Impfung mit erhöhter Dosis von 40 µg Impfstoff erfolgen. Der Impferfolg sollte 1–2 Monate nach der letzten Impfung und dann jährlich überprüft werden [12]. Analog den Patienten nach Splenektomie sollten die Pneumokokkenimpfungen bei chronischem Nierenversagen vorgenommen werden [45].

kurzgefasst

Patienten der Gruppe C können, sofern indiziert, in der Regel auch Lebendimpfstoffe erhalten. Allerdings fällt die Impfantwort bei Lebend- und Totimpfstoff oft vermindert aus. Titerkontrollen sind notwendig. Die Notwendigkeit einer Nachimpfung, ggf. auch mit erhöhter Impfdosis ist häufig.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Aufgrund des deutlich erhöhten Infektionsrisikos von immundefizienten bzw. immunsupprimierten Patienten sollte konsequent geimpft werden.
- ▶ Totimpfstoffe stellen für diese Patienten kein besonderes Impfrisiko dar und sollten gemäß dem aktuellen STIKO-Impfkalender gegeben werden.
- ▶ Je nach Schwere der Immundefizienz oder Grad der Immunsuppression kann die Impfantwort reduziert sein oder ausbleiben.
- ▶ Daher sollte nach Möglichkeit der Impferfolg durch Bestimmung des spezifischen Impftiters kontrolliert werden.
- ▶ In bestimmten Situationen kommen Lebendimpfstoffe heute auch bei Immundefekten und bei Immunsuppression in Frage.

Autorenerklärung: ECR erklärt, dass er klinische Studien mit Impfstoffen der Firmen GlaxoSmithKline, Novartis und Intercell durchgeführt hat. Die anderen Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Glossar

GvHD =	Graft-versus-host-disease
HBV =	Hepatitis-B-Virus
HIB =	Haemophilus influenzae Typ B
IPV =	inaktivierte Polioimpfung
MMR =	Masern, Mumps, Röteln
mTOR =	mammalian Target of Rapamycin
RA =	rheumatoide Arthritis
SOT =	solide Organtransplantation
STZ =	Stammzelltransplantation
Tdap =	Tetanus, Diphtherie und Pertussis (reduzierter Antigengehalt)
TDaP =	Tetanus, Diphtherie und Pertussis (höherer Antigengehalt)
VZV =	Varizella-Zoster-Virus

Literatur

- Anonymous. Measles immunization in HIV-infected children. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. Pediatrics 1999; 103: 1057–1060
- Anonymous. Passive Immunization. In: *Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA* Hrsg. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27. Aufl. Illinois, American Academy of Pediatrics 2006; 71–72
- Anonymous. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60: 1–64
- Beam TR Jr, Crigler ED, Goldman JK et al. Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. JAMA 1980; 244: 2621–2624
- Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. Aids 2006; 20: 2321–2329
- Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005; 54: 1–21
- Borleffs JC, Schneider MM. Routine vaccination in HIV-infected patients: a review. Neth J Med 1994; 45: 244–249
- Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. Am Fam Physician 2001; 63: 499–506, 508
- Castro P, Plana M, Gonzalez R et al. Influence of a vaccination schedule on viral load rebound and immune responses in successfully treated HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2009; 25: 1249–1259
- CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep 1993; 42: 1–18
- CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1–24
- CDC. Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_dialysis_guide-508.pdf verändert: 20.09.2010
- CDC. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1042–1043
- CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR Recomm Rep 2001; 49: 1–128
- Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 195–203
- Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. Epidemiol Infect 1997; 119: 335–341
- Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K et al. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. AIDS Res Ther 2006; 3: 9
- Debat Zoguerh D, Ruiz JM. [Immunosuppression and vaccinations]. Sante 2000; 10: 211–219
- Duchini A, Goss JA, Karpen S et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 357–364
- Feuerhake A, Muller R, Lauchart W et al. HBV-vaccination in recipients of kidney allografts. Vaccine 1984; 2: 255–256
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005; 23: 2902–2908
- Geretti AM, Brook G, Cameron C et al. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. HIV Med 2008; 9: 795–848
- Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. Clin Infect Dis 2008; 46: 1459–1465
- Hilgendorf I, Freund M, Jilg W et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. Vaccine 2011; 29: 2825–2833
- Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2010. Hamburg, Medizin Fokus Verlag 2010
- Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 608–611
- Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1–48
- Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Lancet Infect Dis 2009; 9: 493–504
- Lederman MM, Schiffman G, Rodman HM. Pneumococcal immunization in adult diabetics. Diabetes 1981; 30: 119–121
- Lobermann M, Borso D, Hilgendorf I et al. Immunization in the adult immunocompromised host. Autoimmun Rev 2012; 11: 212–218
- Loebermann M, Winkelmann A, Reisinger EC et al. [Vaccination and multiple sclerosis]. Nervenarzt 2010; 81: 181–193
- Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes Care 2006; 29: 1771–1776
- Machado CM. Reimmunization after bone marrow transplantation – current recommendations and perspectives. Braz J Med Biol Res 2004; 37: 151–158
- McFarland E. Immunizations for the immunocompromised child. Pediatr Ann 1999; 28: 487–496
- Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010; 105: 148–154
- Morath C, Arns W, Schwenger V et al. Sirolimus in renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (08): viii61–viii65
- Patel SR, Ortin M, Cohen BJ et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis 2007; 44: 635–642
- Pozzilli P, Gale EA, Visalli N et al. The immune response to influenza vaccination in diabetic patients. Diabetologia 1986; 29: 850–854
- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1815–1827
- Rentenaar RJ, van Diepen FN, Meijer RT et al. Immune responsiveness in renal transplant recipients: mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo. Kidney Int 2002; 62: 319–328
- Riley TR 3rd, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part II. Cirrhosis. Am Fam Physician 2001; 64: 1735–1740
- Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. Vaccine 1999; 18: 825–831
- Smith KG, Isbel NM, Catton MG et al. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 160–164
- STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. Epidemiol Bull 2005; 39/2005: 353–364
- STIKO. Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. Epidemiol Bull 2012; 7/2012: 55–56
- STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012. Epidemiol Bull 2012; 30/2012: 283–310
- Sung L, Heurter H, Zokvic KM et al. Practical vaccination guidelines for children with cancer. Paediatr Child Health 2001; 6: 379–383
- Suttorp M. Impfungen bei Kindern mit fehlender oder geschwächter Immunabwehr. Immunologie und Impfen 1999; 2: 70–76
- Tomblin M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143–1238
- Urschel S, Cremer S, Birnbaum J et al. Lack of serologic immunity against vaccine-preventable diseases in children after thoracic transplantation. Transpl Int 2009; 23: 619–627
- van Assen S, Holvast A, Benne CA et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Arthritis Rheum 2010; 62: 75–81
- van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. AIDS Rev 2009; 11: 157–164
- WHO. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector – 2010. Geneva, WHO Press 2010