

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:674–684
DOI 10.1007/s00103-017-2555-4
Online publiziert: 2. Mai 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Tim Niehues¹ • Christian Bogdan^{2,3} • Jane Hecht⁴ • Thomas Mertens^{3,5} •
Miriam Wiese-Posselt⁴ • Fred Zepp^{3,6}

¹Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin Helios Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland

²Direktor des Instituts für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

³Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

⁴Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Berlin, Deutschland

⁵Ärztlicher Direktor des Instituts für Virologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

⁶Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Impfen bei Immundefizienz

Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen

(I) Grundlagenpapier

1. Einleitung

In den letzten 10 Jahren fanden neue *immunmodulatorische Therapeutika* Eingang in die klinische Medizin. Während lange Zeit Glucocorticoide, Methotrexat, Mycophenolat, Leflunomid, Apremilast, Azathioprin, Calcineurin-Antagonisten (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus) und mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus) die Säulen der suppressiven Therapie bei Autoimmunerkrankungen, autoinflammatorischen Syndromen oder bei Transplantatabstoßungsreaktionen waren, stehen mittlerweile zusätzlich verschiedenste Biologika zur Hemmung der Immunantwort zur Verfügung. Darüber hinaus wurden, ausgehend von bahnbrechenden Entdeckungen in der tierexperimentellen, immunologischen Grundlagenforschung, Biologika zur gezielten Immunstimulation zur Therapie maligner Tumoren entwickelt. Gleichzeitig gab es erhebliche Fortschritte beim Verständnis der Pathogenese sowie bei der Diagnostik und Therapie von *angeborenen* (sog. *primären*) Immundefekten (PID).

Im Zuge des zunehmenden Einsatzes vielfältiger Immunsuppressiva in der klinischen Praxis ist die Zahl der Patienten, die eine mehr oder weniger starke *sekundäre Immundefizienz* (SID) und damit erhöhte Infektionsrisiken aufweisen, kontinuierlich

gestiegen. Ebenso hat die Anzahl der molekular definierten, primären Immundefekte in den letzten Jahren stetig zugenommen. Aufgrund beider Entwicklungen sind der Bedarf an und die Komplexität der Beratung in Hinblick auf Impfungen deutlich gestiegen. Eine Aktualisierung der bis dato gültigen Hinweise von 2005 zu den STIKO-Empfehlungen für Impfungen bei Patienten mit Immundefizienz (ID) ist daher erforderlich geworden [1].

Verschiedene Studien und Untersuchungen belegen, dass die Impfquote bei Menschen mit immunologischen Funktionsstörungen insgesamt gering ist [2–5]. Ursächlich dafür ist einerseits, dass impfenden Ärzten notwendige Informationen zu Indikationen und Kontraindikationen von Impfungen sowie die Erfahrung mit dem betreffenden Immundefekt des Patienten oder mit der Wirkungsweise des Immuntherapeutikums fehlen, um die Impfindikation im für den Arzt eher seltenen Einzelfall sicher stellen zu können. Andererseits ist häufig auch das Ausmaß der individuellen Immuninkompetenz nicht bekannt und es fehlt der Zugang zu immunologischen Spezialambulanzen, die über geeignete Untersuchungsverfahren und Erfahrung verfügen, um eine Impfindikation zu prüfen [6]. Die genannten Faktoren erklären die Zurückhaltung

vieler Ärzte bei der Impfung von Patienten mit Immundefizienz. Hinzukommen generelle *Bedenken von Ärzten bezüglich der Impfung von immunsupprimierten Patienten*. So besteht oftmals Sorge, dass Impfungen bei diesen Patienten generell ineffektiv seien, dass Lebendimpfungen zu einer floriden Infektion mit dem Impfagens führen können, oder dass durch Impfungen die Grundkrankheit verstärkt werden könnte (z. B. Viruslasterhöhung bei HIV-Infizierten, Abstoßung des Organs bei Zustand nach Organtransplantation, Auslösung eines Schubs bei inflammatorischer Grundkrankheit [immune-mediated inflammatory disease, IMID]). Es gibt nur wenige Hinweise darauf, dass durch Impfungen Schübe bei IMID oder Abstoßung von Organen nach Transplantation ausgelöst werden können [7, 8]. Kenntnisse über die verschiedenen Impfstoffe und deren unterschiedliche Interaktionen mit dem Immunsystem sind Voraussetzung für das Verständnis der Wirkung und der möglichen unerwünschten Wirkungen von Impfstoffen bei Immunsupprimierten (s. Kap. 5).

Neben der aktiven Immunisierung von immundefizienten Patienten kann auch durch eine hohe Impfquote in der allgemeinen Bevölkerung indirekt ein Schutz vor zahlreichen impfpräventablen Infek-

tionskrankheiten des Patienten erreicht werden (sog. Herdenprotektion). Je nach Erreger muss die Impfquote eine kritische Marke übersteigen, damit die Zirkulation des Erregers in der Bevölkerung so weit eingedämmt wird, dass immundefiziente Patienten, die aufgrund ihrer Grundkrankheit nicht geimpft werden können (z. B. gegen Masern), zuverlässig vor einer Infektion mit diesem Erreger geschützt sind. Beispielsweise liegt für Masern die notwendige Impfquote bei 92–94 %, für Pertussis ebenfalls bei 92–94 % und für Diphtherie bei 83–85 % [9, 10].

Wir möchten Ihnen mit diesem und den nachfolgend veröffentlichten Artikeln Anwendungshinweise für die von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Patienten mit Immundefizienz an die Hand geben. Das Grundlagenpapier dient in erster Linie dazu, einen Überblick über die Infektionsanfälligkeit in Abhängigkeit von der Immunstörung zu geben, die Grundlagen der Immunität nach Impfung darzustellen und allgemeine Ziele bezüglich der Impfung von Patienten mit Immundefizienz zu definieren. Die anschließenden drei Schwerpunktpapiere (s. 3.2) gehen in ihren Anwendungshinweisen detailliert auf Besonderheiten der verschiedenen Patientengruppen ein.

Wenn zur Umsetzung der Anwendungshinweise die Verabreichung von Impfstoffen außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs (*off-label-use*) notwendig ist, ist die vorherige umfassende Aufklärung und Beratung des Patienten bzw. seiner Erziehungsberechtigten über Nutzen und Risiken der Impfung und die geplante Off-label-Anwendung unabdingbar. Die ärztliche Aufklärung und Behandlung müssen in der Patientenakte umfassend dokumentiert werden [11].

2. Zielgruppe

Die Anwendungshinweise richten sich an Ärzte der Primärversorgung (v. a. Allgemeinmediziner, Internisten, Pädiater) sowie an ambulant oder stationär tätige Fachärzte verschiedenster Spezialisierung (z. B. Internisten, Hämato-Onkologen, Rheumatologen und klinische Immunologen, Infektiologen), die Patienten mit

Immundefizienz behandeln oder mitbehandeln.

3. Methodik

3.1 Expertengruppe

Von der Ständigen Impfkommission (STIKO) wurde eine Expertengruppe unter Einbindung von STIKO-Mitgliedern und Vertretern folgender Fachgesellschaften etabliert, um auf Basis einer breiten fachlichen Expertise diese Anwendungshinweise für Impfungen bei Patienten mit Immundefizienz bzw. unter Immunsuppression zu erstellen: Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Berufsverband der Frauenärzte e. V., Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Gesellschaft für Virologie (GfV), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PAS & ZT) sowie Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). Das Fachgebiet Impfprävention am Robert Koch-Institut (RKI) koordiniert, begleitet und unterstützt die wissenschaftliche Arbeit der Expertengruppe.

3.2 Gliederung der Anwendungshinweise

Die Anwendungshinweise wurden in 4 Dokumente unterteilt. Zunächst soll in einem „Grundlagenpapier“ eine allgemeine Einführung in die Thematik gegeben werden. Daran schließen sich 3 „Schwerpunktpapiere“ an, die jeweils Hinweise für bestimmte Patientengruppen erläutern:

Papier 1: Grundlagenpapier

Papier 2: Impfen bei primären Immundefekterkrankungen (inkl. autoinflammatorische Erkrankungen) und HIV-Infektion

Papier 3: Impfen bei hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten, solider Organtransplantation, Stammzelltransplantation und Asplenie

Papier 4: Impfen bei Autoimmunerkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie

3.3 Literatursuche

Die Expertengruppe und die Mitarbeiter des RKI nahmen zu zentralen Fragestellungen orientierende Literaturrecherchen vor, und zwar in den Datenbanken PubMed, Scopus, Cochrane Library und clinicaltrials.gov. Fokus der Literatursuche waren systematische Reviews und klinische Studien. Zudem wurden auch Fallberichte hinzugezogen, insbesondere für die Darstellung der Sicherheit von Impfungen bei Immundefizienz und der Beschreibung von aufgetretenen Komplikationen bei diesen Patienten. Bereits bestehende internationale Empfehlungen (Infectious Diseases Society of America [IDSA], Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) wurden ebenfalls berücksichtigt [7, 12–15]. Die Studienlage ist aufgrund folgender Faktoren hinsichtlich vieler Fragen eingeschränkt:

- Heterogenität der primären und sekundären Immundefekte
- Seltenes Vorkommen einzelner Krankheiten
- Erschwerte Vergleichbarkeit einzelner Studienergebnisse durch unterschiedliche/individuell geplante Behandlungen, beispielsweise von hämatologisch-onkologischen oder immunvermittelten Grundkrankheiten (IMID)
- Wenige Publikationen zur Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Personen mit Immundefizienz, da diese auch bei den entsprechenden Zulassungsstudien ausgeschlossen werden

Da die wissenschaftliche Evidenz auf Basis von publizierten Studien und Fallserien bei einigen Fragestellungen unbefriedigend war, wurden für die Erstellung der Anwendungshinweise Expertenmeinungen der beteiligten Fachleute einbezogen.

3.4 Konsensfindung und Evidenz

Der Inhalt der einzelnen Schwerpunktpapiere wurde in der jeweiligen Expertengruppe diskutiert und ein Konsens gefunden. Zu definierten Fragestellungen wurden ggf. orientierende Literaturrecherchen, wie unter 3.3 dargestellt, durchgeführt, und die Datenbasis den Experten zur Verfügung gestellt. Anhand einer Gliederung, die im Vorfeld ausgearbeitet worden war, wurden Manuskripte für die einzelnen Papiere von den Mitgliedern der Expertengruppen ausgearbeitet. In Präsenzsitzungen und Telefonkonferenzen wurden die Manuskripte diskutiert und überarbeitet, Expertenmeinungen berücksichtigt und Referenzen eingearbeitet.

Die den Anwendungshinweisen zu Grunde liegenden Studien und Daten werden an entsprechender Stelle zitiert und tabellarisch dargestellt.

3.5 Finalisierung der Papiere und Publikation

Nach Diskussion und Konsensfindung in Präsenzsitzungen und Telefonkonferenzen werden die einzelnen Papiere mittels schriftlicher Stellungnahmen (über E-Mail) aller beteiligten Experten (einschließlich der beteiligten STIKO-Mitglieder) finalisiert. Nachfolgend werden die Papiere der STIKO vorgestellt und Fragen bzw. Anregungen der STIKO im Rahmen einer Konsensfindung mit den Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften diskutiert und ggf. im Papier entsprechende Passagen überarbeitet. Das finalisierte Dokument wird anschließend interessierten Kreisen (z. B. bisher nicht beteiligten Fachgesellschaften, dem Gemeinsamen Bundesausschuss [G-BA] und den Ländern) zur Stellungnahme vorgelegt und die Anmerkungen sowie Kommentare aus den Stellungnahmen unter den Autoren des Papiers diskutiert und ggf. Anpassungen im Dokument vorgenommen.

Die Publikation des Grundlagenpapiers und der Schwerpunktpapiere erfolgt im Bundesgesundheitsblatt. Auf den Internetseiten des RKI und der beteiligten Fachgesellschaften können diese Dokumente unentgeltlich eingesehen und heruntergeladen werden.

4. Ziele der Anwendungshinweise zum Impfen bei Immundefizienz

Patienten mit Immundefizienz bzw. Immunsuppression sollten grundsätzlich einen möglichst weitreichenden Schutz durch Impfungen erhalten. Je nach Art und Schwere der Grundkrankheit und der daraus resultierenden Immuninkompetenz sind bestimmte Impfungen explizit indiziert, während Lebendimpfungen mitunter kontraindiziert sind. In den einzelnen Schwerpunktpapieren wird detailliert auf die praktische Umsetzung von Impfungen bei den verschiedenen Patientengruppen eingegangen. Neben der Impfung der Patienten spielt ein solider Impfschutz von Haushaltskontakten entsprechend der STIKO-Empfehlungen sowie von anderen Personen aus dem direkten Umfeld des Patienten (z. B. im Gesundheitsdienst, Kita oder Schule) eine zentrale Rolle für die Prävention von Infektionen. Bei nicht vermeidbaren Reisen in Endemiegebiete, die z. T. eine Pflichtimpfung voraussetzen (z. B. Gelbfieber), muss im Einzelfall entschieden werden, ob die notwendigen Impfungen erfolgen können.

Ziele der Anwendungshinweise und Voraussetzungen für den Entscheidungsprozess bei der Planung von Impfungen bei Patienten mit Immundefizienz bzw. Immunsuppression sind:

a) Immundefekte rechtzeitig erkennen
Dies ist die wesentliche Voraussetzung für die korrekte Indikationsstellung zur Impfung immundefizienter Patienten. Bei Patienten mit sekundär erworbener (z. B. HIV-Infektion) oder iatrogener Immundefizienz (z. B. immunsuppressive Therapie bei rheumatoider Arthritis oder Zustand nach Stammzell- oder Organtransplantation) gibt zunächst die Anamnese den entscheidenden Hinweis, der zu weiteren Überlegungen und möglicherweise Untersuchungen führt. Schwieriger ist die Erkennung primärer, angeborener Immundefekte (PID) und

die Beurteilung der Schwere der Immundefizienz [16]¹.

b) Schwere des Immundefektes abschätzen oder bestimmen:

Besonders schwere Immundefekte liegen vor bei Patienten mit kombiniertem PID, unter Chemotherapie, unter immunsuppressiver Dauertherapie oder während und nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) sowie bei HIV-Infizierten mit sehr niedriger CD4-Zellzahl. Idealerweise stimmen sich der impfende Arzt und der zuständige Spezialist miteinander ab.

c) Impfungen bei Immundefizienten sicher einsetzen und Komplikationen durch Lebendimpfungen vermeiden:

Bei den einzelnen Formen der Immundefizienz besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit für unterschiedliche Erreger (siehe Schwerpunktpapiere), die z. T. durch Impfungen verhindert werden können. Die Sicherheit von *Lebendimpfstoffen* variiert in Abhängigkeit vom jeweiligen Immundefekt (für eine orientierende Übersicht s. **Tab. 2** „Komplikationen“). Es gibt keine zuverlässig messbare „Schwelle“ der Immundefizienz, über der Lebendimpfstoffe gefahrlos gegeben werden können. Bei einigen häufigeren Formen von Immundefekten gibt es aber Anhaltspunkte dafür, in bestimmten Situationen auch bei Immundefekten Lebendimpfstoffe anwenden zu können.

Die Verwendung von *Totimpfstoffen* ist grundsätzlich immer möglich, allerdings wird das Ausmaß des durch die Impfung vermittelten Schutzes von der Qualität und dem Schweregrad der immunologischen Störung bestimmt. Die Messung

¹ Eine interdisziplinäre Leitlinie unter der Federführung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) kann helfen, primäre Immundefekte (PID) frühzeitig zu erkennen (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-050.html>). Mit einfachen Labor-Untersuchungen (Differentialblutbild, Immunglobuline G, A, M und E) kann auf viele PID gut gescreent werden. Akronyme ELVIS (ungewöhnliche Erreger, ungewöhnliche Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe [der Infektionen]) und GARFIELD (Auftreten von Granulomen, Autoimmunerkrankungen, rezidivierendem Fieber, ungewöhnlichen Ekzemen, Lymphoproliferation und chronischer Darmentzündung).

von Antikörpern nach Impfung und das Erreichen bzw. Überschreiten definierter Schutzkorrelate (s. **Tab. 1**) können hier sinnvoll sein. Darüber hinaus stellen solche Antikörperbestimmungen mitunter ein wertvolles diagnostisches Instrument zum Nachweis eines (noch nicht eindeutig diagnostizierten) Immundefektes dar.

Es sind grundsätzlich „Effektivität“ und „Sicherheit“ eines Impfstoffes bei Immundefizienz zu beachten:

1. Ist der Impfstoff beim jeweiligen Immundefekt bzw. bei iatrogenen Immunsuppression überhaupt wirksam, d. h. ist das kompromittierte Immunsystem des zu Impfenden in der Lage, eine schützende Immunantwort zu bilden („Effektivität“)?
2. Kann ein Lebendimpfstoff beim jeweiligen Immundefekt bzw. bei iatrogenen Immunsuppression zu schweren Nebenwirkungen führen? Bei diesen Patienten muss sichergestellt sein, dass das Immunsystem in der Lage ist, die Infektion mit dem attenuierten Erreger zu kontrollieren („Sicherheit“).

d) Rechtzeitig vor geplanter iatrogenen Immunsuppression den Patienten immunisieren

Bei verschiedenen immunsuppressiven Therapien (z. B. B-Zell-Depletion durch anti-CD20-Antikörper bei Lymphomen und rheumatologischen Krankheiten, T-Zell-Suppression durch CTLA4-Ig-Fusionsprotein [Abatacept] bei rheumatoider Arthritis) sollte der Impfstatus überprüft und vor der elektiven Immuntherapie vervollständigt bzw. aktualisiert werden – soweit aufgrund der Aktivität der Grundkrankheit noch möglich.

e) Spezifische Aufklärung des Patienten über Ziel, Risiko und Nebenwirkungen der Impfung im Kontext der Krankheit und der Impfquoten in der Allgemeinbevölkerung

f) Und nicht zuletzt: den Ärzten klare Entscheidungshilfen geben, um immuninkompetenten Patienten unnötige Sorgen vor einer Impfung zu nehmen.

5. Impfstoffe und Grundlagen der Immunität

Grundsätzlich folgt die Antwort des Immunsystems auf Impfstoffe bei Immungesunden den gleichen Prinzipien wie bei einer natürlichen Antwort auf eine Wildtyp-Infektion mit Bakterien oder Viren. Je nach Art des Impfstoffes unterscheidet sich die Immunantwort.

5.1 Lebendimpfstoffe

Sie enthalten vermehrungsfähige Viren oder Bakterien, die attenuiert, d. h. abgeschwächt sind und beim gesunden Geimpften keine Krankheit hervorrufen (z. B. Mumps-Masern-Röteln-, Varizellen-, intranasaler Influenza-[LAIV], Gelbfieber-, Rotavirus-, oraler Polio-Impfstoff [OPV] [in Deutschland nicht mehr empfohlen]; BCG-Impfstoff [in Deutschland nicht mehr zum Schutz gegen Tuberkulose empfohlen]). Strukturelle Erregerkomponenten von Lebendimpfstoffen (sog. „*pathogen-associated molecular patterns*“, PAMPs) binden zunächst als natürliche Adjuvantien an Mustererkennungsrezeptoren („*pattern recognition receptors*“, PRR) von dendritischen Zellen und Makrophagen (sog. Antigen-präsentierende Zellen, APC), die daraufhin T-Zell-attrahierende bzw. -stimulierende Chemokine und Zytokine freisetzen. Impfstoffantigene werden dann in Form von Klasse 1- bzw. Klasse 2-HLA-Peptid-Komplexen von den APC an die T-Zellrezeptoren (TCR) präsentiert. Die HLA-Peptid-/TCR-Bindung wird durch Korezeptor-Ligand-Interaktionen verstärkt. Letztlich führt die APC-/T-Zell-Interaktion zur Generierung von Impf-Antigen-spezifischen CD4⁺ oder CD8⁺ Effektor-T-Zellen und langlebigen Gedächtnis-T-Lymphozyten. In den Keimzentren der Lymphknoten kommt es unter Mithilfe von follikulären T-Helferzellen zur Aktivierung und Expansion von B-Lymphozyten, welche sich in Gedächtnis-B-Zellen sowie in antikörper-produzierende Plasmazellen umwandeln. Die von Plasmazellen gebildeten antigen-spezifischen, hochaffinen Antikörper können neutralisierend, opsonierend oder komplementaktivierend gegen Erreger wirken. Langlebige Plasmazellen sind entscheidend für die langfristi-

ge Aufrechterhaltung protektiver Antikörperspiegel. Möglicherweise wird auch in den dendritischen Zellen und Makrophagen eine Gedächtnis-ähnliche, schutzvermittelnde Funktionsveränderung induziert (sog. „*trained immunity*“) [17].

Die Immunantwort auf Lebendimpfstoffe ist der Antwort auf Wildtyp-Erreger am ähnlichsten. Aufgrund der Replikation des Impfagens sind Impfungen mit einem Lebendimpfstoff beim immundefizienten Patienten daher häufig kontraindiziert bzw. muss der Immunstatus immer aktuell geprüft und die Entscheidung im Einzelfall getroffen werden.

5.2 Totimpfstoffe

Totimpfstoffe enthalten entweder inaktivierte Erreger oder immunogene Bestandteile von Erregern und sind nicht infektiös. Für ihre immunogene Wirkung sind in der Regel zusätzliche verstärkende Impfstoffkomponenten notwendig (sog. Adjuvantien). Totimpfstoffe sind in der Regel gut verträglich für Patienten mit immunologischen Störungen.

Inaktivierte Ganzpartikel-Impfstoffe

Dazu gehört z. B. der inaktivierte Polio-Impfstoff (IPV), der Hepatitis A-, Tollwut-, FSME-, Influenza-Ganzpartikel- und Cholera-Impfstoff sowie der früher benutzte Pertussis-Ganzkeimimpfstoff. Sie werden durch chemische Behandlung (z. B. Formaldehyd), Erhitzung oder Bestrahlung hergestellt und rufen – wie Lebendimpfstoffe – eine Entzündung hervor, die auf die PAMP-vermittelte Stimulation der PRR zurückzuführen ist. Diese Impfstoffe sind nicht replikationskompetent und weniger immunogen als attenuierte Lebendimpfstoffe, weswegen Auffrischimpfungen (Boosterung) für eine dauerhafte Immunität notwendig sind. Es werden robuste CD4⁺ T-Effektor- und T-Gedächtniszell-Antworten sowie Gedächtnis-B-Zellen und hochaffine Antikörper induziert.

Spalt-Impfstoffe und Untereinheiten („Subunit“-) Impfstoffe

Sie umfassen virale Teilpartikel-Impfstoffe (z. B. Influenza-Spaltimpfstoffe durch

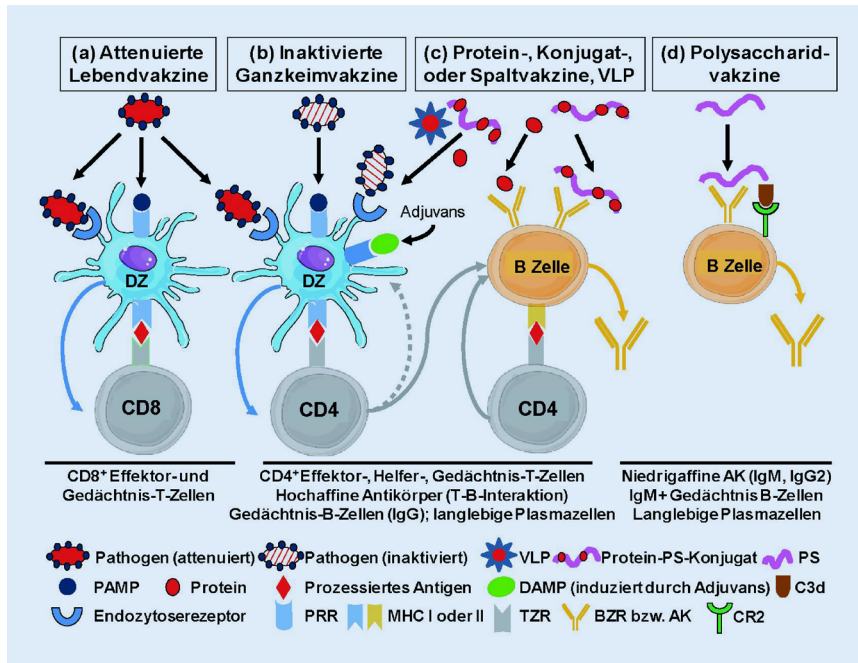


Abb. 1 ▲ Vereinfachte Darstellung der Immunantwort bei unterschiedlichen Vakzine-Typen
(a) Lebende attenuierte, **(b)** abgetötete intakte Erreger und **(c)** virusähnliche Partikel (VLP) oder Spaltimpfstoffe werden von dendritischen Zellen (DZ) über Endozytose-Rezeptoren aufgenommen und degradiert. Die daraus resultierenden Peptide werden über Klasse I bzw. Klasse II Gewebeträgheitsmoleküle (MHC) an die T-Zellrezeptoren (TZR) naiver CD8⁺ bzw. CD4⁺ T-Lymphozyten präsentiert, die sich daraufhin in Effektor-, Helfer- und Gedächtnis-T-Zellen differenzieren. Bestimmte Erregerkomponenten (sog. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs; z. B. Zellwandbestandteile, Lipopolysaccharid, Geißelantigene, DNA oder RNA) binden an die entsprechenden Rezeptoren (pattern recognition receptors, PRR) auf den DZ und verstärken durch die Induktion von Zytokinen und kostimulatorischen Molekülen deren T-Zell-stimulatorische Aktivität (blaue Pfeile). Einen ähnlichen Effekt üben Adjuvantien aus, welche u. a. die Freisetzung von endogenen, immunstimulativen Gefahrenmolekülen (sog. danger-associated molecular patterns, DAMPs) auslösen. Die protektive Funktion von vakzine-induzierten CD8⁺ Effektor- bzw. Gedächtniszellen besteht in der Zytotoxizität gegenüber Wirtszellen nach Infektion mit virulenten Wildtyp-Erregern (nicht gezeigt). Vakzine-induzierte CD4⁺ T-Lymphozyten hingegen vermitteln primär Schutz durch Aktivierung von DZ (gestrichelter grauer Pfeil) und Makrophagen (nicht gezeigt) zur antimikrobiellen Aktivität sowie durch Stimulierung von B-Lymphozyten zur Umwandlung in Antikörper (AK)-produzierende Plasmazellen und Gedächtnis-B-Zellen (durchgezogener grauer Pfeil). **(c)** Bei Protein-Vakzinen kommt es zur Antigenaufnahme durch DZ (via Endozytose-Rezeptoren) oder B-Lymphozyten (via B-Zellrezeptor [BZR]) und nachfolgenden Antigenpräsentation an CD4⁺ T-Lymphozyten, die dann wiederum als Helferzellen die AK-Produktion von B-Zellen unterstützen. Bei Konjugat-Vakzinen (bestehend aus dem Polysaccharid [PS] und einem immunogenen Protein) wird die Anti-PS-Immunantwort der B-Zellen durch die parallele („bystander“) Zytokinfreisetzung peptidreaktiver T-Lymphozyten (welche durch proteinprozessierende und peptidpräsentierende DZ oder B-Zellen aktiviert wurden) verstärkt (graue durchgezogene Pfeile), so dass PS-reaktive hochaffine Antikörper (somatische Rekombination und vollständiger Klassenwechsel) sowie PS-spezifische klassische Gedächtnis-B-Zellen und langlebige Plasmazellen (nicht gezeigt) entstehen. **(d)** Reine Polysaccharid (PS)-Vakzine binden direkt an membranständiges IgM (BZR) sowie nach alternativer Komplementaktivierung über C3d an den Typ 2 Komplementrezeptor (CR2) auf der Oberfläche von B-Lymphozyten. Diese T-Zell-unabhängige B-Zellaktivierung führt zur Bildung von langlebigen Plasmazellen und IgM⁺ Gedächtnis-B-Zellen, die niedrigaffine IgM und IgG2 Antikörper (unvollständiger Klassenwechsel) synthetisieren.

Abbildung adaptiert nach: William E. Paul Fundamental Immunology, 7th edition, Wolters Kluwer und Lippincott, Williams and Wilkins, 2013 sowie Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Shiv Pillai, Cellular and Molecular Immunology, 7th edition, Elsevier Saunders, 2012

Aufbrechen der Virionen mit Tensiden)
sowie Protein-Impfstoffe, Polysaccharid-
Impfstoffe und Konjugat-Impfstoffe.

Zu den *Protein-Impfstoffen* zählen durch chemische oder physikalische Behandlung inaktivierte Toxine (sog. Toxoide [z.B. Diphtherietoxoid, Pertussistoxoid, Tetanustoxoid]) sowie andere immuno-gene Proteine, welche durch Reinigung oder rekombinante Expression gewonnen wurden (z.B. Pertactin und filamentöses Hämagglutinin von *Bordetella pertussis*; HBs-Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus).

Untereinheiten- oder Spalt-Impfstoffe induzieren neutralisierende Antikörper. Immunreaktionen gegen Spalt-Impfstoffe (d.h. gegen Proteine oder Glykoproteine eines Virus oder Bakteriums) sind weniger ausgeprägt und müssen mehrfach geboostert werden. So induziert z. B. der azelluläre Pertussis-Impfstoff keine ausreichende Schleimhautimmunität und nur passager protektive IgG-Antikörperspiegel [18]. Um die Immunogenität dieser Impfstoffgruppe zu steigern, werden in den meisten Fällen sog. *Adjuvanzen* (z. B. Aluminiumhydroxid, Monophosphoryl-Lipid A [MPL], AS04-Komplex aus Aluminiumsalz und MPL) zugesetzt. Adjuvanzen erzeugen selbst keine spezifische Immunantwort, haben aber eine Antigen-Depotwirkung und stimulieren die Immunantwort durch Freisetzung von sog. „*danger-associated molecular patterns*“ (DAMPs; z. B. Urat) und die Bindung an PRR. Virus-ähnliche Partikel („*virus-like particles*“, VLP) sind supra-molekulare Proteinstrukturen, die von viralen Kapsidproteinen in vitro gebildet werden (z. B. HPV-, HBV-Impfstoffe) und eine robuste B-Zell- und Antikörperantwort induzieren.

Viele pathogene Bakterien sind von einer schützenden Kapsel aus Polysacchariden umgeben. Die Immunantwort auf *Polysaccharid-Impfstoffe* (z. B. 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff PPSV23, Typhus-Vi-Kapselpolysaccharid-Impfstoff) ist unabhängig von einer HLA-vermittelten Antigen-Präsentation und erfolgt damit T-Zell-unabhängig durch direkte Stimulation von B-Lymphozyten über den B-Zell-Rezeptor [19, 20] Grundsätzlich können Poly-

saccharid-Impfstoffe auch bei Störungen der T-Zell-Immunität (z. B. bei HIV, unter Ciclosporin A-Therapie) eine Immunantwort hervorrufen. Der Schutz für Patienten mit ID ist jedoch unterschiedlich gut [21]. Nachteile sind das Fehlen der klassischen Affinitätsreifung der Antikörper (geringere Affinität), die geringe Induktion klassischer, langlebiger Gedächtnis-B-Zellen, die weitgehende Unwirksamkeit bei funktionell unreifem Immunsystem (wie vor dem vollendeten 2. Lebensjahr) sowie die unterschiedliche Immunogenität einzelner Pneumokokken-Kapselantigene. Für wiederholte Impfungen mit Polysaccharid-Impfstoffen wurde bisher angenommen, dass eine abgeschwächte Impfantwort (sog. „*hyporesponsiveness*“) entstehen kann [6, 22]. Die Ergebnisse eines systematischen Reviews ergaben jedoch, dass eine wiederholte Impfung mit PPSV23 nicht mit einer dauerhaften Hyporesponsivität verbunden war [23]. Des Weiteren führt die PPSV23-Impfung zur effizienten Aktivierung von sog. IgM⁺ Gedächtnis-B-Zellen (IgM⁺IgD⁺CD27⁺) sowie zur Bildung von langlebigen Plasmazellen (CD38⁺CD20^{low}) (Literaturübersicht in Ref. [24]).

Polysaccharid-Impfstoffe können an ein Trägerprotein wie z. B. Tetanus-Toxoid oder Diphtherie-Toxoid gekoppelt werden (*Konjugat-Impfstoffe*). Durch die Aktivierung von sog. Bystander-T-Zellen (die gegen das Trägerprotein, nicht aber gegen das Polysaccharid gerichtet sind) wird die B-Zell-Immunantwort gegen das Polysaccharid verstärkt und die Bildung von hochaffinen Antikörpern und die Induktion langlebiger klassischer Gedächtnis-B-Zellen ausgelöst (z. B. 7-, 10- oder 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff [PCV-7, PCV-10 und PCV-13], MenC- und Men ACWY-Meningokokken-Konjugat-Impfstoffe).

6. Erregerspezifische Immunität und deren Lücken bei Primärer und Sekundärer Immundefizienz

Je nach Art des primären oder sekundären Immundefektes unterscheidet sich das jeweils charakteristische Erregerprofil. So dominieren z. B. bei Phagozytendefekten Infektionen mit Erregern wie Staphylokokken und bestimmten Pilzen, bei

T-Zelldefekten opportunistische Erreger wie z. B. Mykobakterien und *Pneumocystis jiroveci*, und bei Komplementdefekten Infektionen mit *Neisseria meningitidis* und anderen kapseltragenden Bakterien (siehe Schwerpunktberichte).

7. Praktisches Vorgehen bei Impfungen von Patienten mit Immundefizienz

7.1 Komplikationen von Impfungen vermeiden

In einer orientierenden Literaturrecherche zu Komplikationen nach Impfung bei Patienten mit Immundefizienz konnten Fallserien identifiziert werden, in denen eine Reihe von Todesfällen oder schweren Komplikationen berichtet wurde (Tab. 2). Komplikationen traten meist dann auf, wenn mit Lebendimpfstoff geimpft wurde und zu diesem Zeitpunkt der Immundefekt beim Geimpften oder in der Familie des Geimpften unbekannt war. Dies ist z. T. unvermeidbar, wenn Impfungen im sehr frühen Lebensalter appliziert werden müssen, wie die frühere BCG²- oder die heutige Rotavirus-Impfung. Später sind für Kinder und auch Erwachsene mit schweren Immundefekten insbesondere die MMR- und die VZV-Impfung potentiell gefährlich. In den USA ist bereits flächendeckend ein Screening auf schwere Immundefekte etabliert, u. a. mit dem Ziel, Schäden durch Impfungen von Kindern mit bis dahin nicht erkannten Immundefekten zu verhindern [25, 26].

7.2 Einflussfaktoren für die Effektivität und Sicherheit berücksichtigen

- a) Impfanamnese: Sind bereits Impfstoffdosen einer Impfung gegeben worden, so wird ein Booster-Effekt eintreten, d. h. die Gedächtnisfunktion des Immunsystems wird abgerufen und die Impfantwort verstärkt, vorausgesetzt, es besteht überhaupt die Fähigkeit zu einer Immunantwort.
- b) Alter bei Impfung: Sowohl bei Kleinkindern als auch bei Erwachsenen in

höherem Alter ist mit einer verminderten Impfeffektivität zu rechnen [27]. Beispielsweise sind Polysaccharidimpfstoffe in hohem Alter weniger und bei Kindern < 18 Monaten gar nicht immunogen.

- c) Es ist von genetischen Unterschieden in der Induzierbarkeit von Immunantworten auszugehen [28]. Diese können auch solche Immunantworten betreffen, welche nicht direkt durch den jeweiligen Immundefekt beeinträchtigt werden. So bilden auch manche immunkompetente Menschen nach mehrfacher Impfung gegen Hepatitis B keine Antikörper gegen HBsAg.
- d) Medikation (vor oder zum Zeitpunkt der Impfung): Bei Immunglobulinsubstitution können hohe neutralisierende Antikörperkonzentrationen im Immunglobulin-Präparat das Impfantigen neutralisieren und damit den Impferfolg verhindern.
- e) Abstand zwischen Impfung und Beginn einer immunmodulatorischen Medikation (sog. „window of opportunity“): Lebendimpfungen sollten mindestens 2 Wochen vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie abgeschlossen sein [7], solange der Patient noch immunkompetent ist. Häufig erlaubt die Grundkrankheit aber keine Verzögerung der Therapie und es besteht keine Möglichkeit, rechtzeitig mit Lebendimpfstoffen zu impfen.
- f) Abstände zwischen der Beendigung einer immunmodulatorischen Therapie und dem Beginn einer Impfserie: Zwischen der Beendigung einer immunmodulatorischen Therapie und der Gabe einer Impfung müssen je nach durchgeführter Therapie unterschiedlich lange Zeitabstände eingehalten werden. Detailliert wird darauf in den jeweiligen Schwerpunktberichten eingegangen werden.
- g) Impfung von Umgebungspersonen immundefizienter Patienten: Personen in der Familie oder näheren Umgebung von Patienten mit Immundefekten sollten regulär geimpft werden.
- h) Dosierung: Bei der HBV-Impfung von Dialyse- oder HIV-Patienten ist ggf. eine höhere Impfstoffdosis bzw.

² Länder, in denen die BCG-Impfung aktuell noch angewandt wird: siehe www.rki.de

Tab. 1 Kontrolle des Impferfolgs: Methoden und akzeptierte protektive Impftiter bzw. Antikörperkonzentrationen

Impfstoff	Test	Antikörperkonzentration/Titer	Kommentar	Referenzen
Diphtherie	ELISA; Toxin NT	0,1 IU/ml		[30–32]
Hepatitis A	ELISA	10 mIU/ml		[33]
Hepatitis B	ELISA	Anti-HBsAG: 10 mIU/ml	Korrelat für Langzeitschutz: 100 mIU/ml	[34]
Hib Konjugat-Impfstoff	ELISA	0,15 µg/ml Anti-PRP	auch bei nicht nachweisbaren Antikörpern können Gedächtniszellen induziert worden sein	[35, 36]
HPV	ELISA, Multiplex- Serologie	n.d.		
Masern	ELISA, NT		Bei Nachweis von Masern-IgG kann von einem Schutz ausgegangen werden	[37, 38]
Meningokokken	hSBA	≥1:4		[36, 37, 39, 40]
Mumps	ELISA, NT,	n.d.	Bei Nachweis von Mumps-IgG kann von einem Schutz ausgegangen werden. Rein- fektionen sind möglich.	
Pertussis		n.d.	s. u.	
Pneumokokken PCV PPSV	ELISA, ELISA; Opsonophago- zytose	PCV13: ≥ 0,35 µg/ml PPSV23: 0.20–0.35 µg/ml; 1:8 dilution	Unterschiedliche Serotypen in einem Impfstoff; Grenzwerte beruhen auf Studien bei Kindern, Übertragbarkeit auf Erwachsene fraglich.	[41, 42] Fachinfo Preve- nar 13
Polio	NT	>1:4	Neutralisationstest weist definitionsgemäß schützende Antikörper nach.	[43]
Röteln	ELISA	10–15 IU/ml	Unterschiedliche Testverfahren international nicht standardisiert; zelluläre Immunität	[38, 44]
Tetanus	ELISA	0,1 IU/ml	Siehe 7.3.a)	[36]
Varizellen	ELISA, FAMA	ELISA: n. d. FAMA: 1:2 bis 1:4	ELISA: Je nach Labor und Test-Kit unter- schiedliche Grenzwerte	[45–47]

NT Neutralisationstest; n. d. nicht definiert; ELISA Enzyme-linked immuno sorbent assay; FAMA Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-Test (nur im VZV Referenzlabor Jena); PRP Hib Polyribosylribitol Phosphat. hSBA serum bactericidal activity with human complement

ein Impfstoff mit höherer Immunogenität nötig.

7.3 Impferfolge bei Immundefizienten überprüfen (sog. diagnostische Impfung)

Die Überprüfung der Immunantwort auf eine (Booster-)Impfung ist ein wichtiges, häufig genutztes diagnostisches Mittel, um die Immunfunktion bei Patienten mit Immundefizienz zu überprüfen. Ob Kontrollen spezifischer Antikörper klinisch relevant sind, hängt von der Grundkrankheit des Patienten und der jeweiligen Fragestellung ab. Zudem muss überlegt werden, für welche impfpräventable Krankheit der Nachweis von Antikörpern medizinisch sinnvoll ist. Für die Beurteilung des Impferfolgs werden Antikörperkonzentrationen bzw. -Titer gegen das Impf-Antigen

bestimmt (■ **Tab. 1**), welche jedoch nur als *Surrogatmarker* dienen können. Der klinische Endpunkt und damit letztlich der patientenrelevante Erfolg einer Impfung ist die Prävention der impfpräventablen Krankheit.

a) Impfungen/Boosterung mit Totimpfstoffen können ohne Gefahr für den Geimpften erfolgen; keinen Sinn macht dies bei schweren kombinierten Immundefekten oder Agammaglobulinämie im Säuglingsalter, Immunglobulinsubstitution, direkt nach Stammzelltransplantation oder nach Gabe von B- und/oder T-Zell-suppressiven Medikationen wie z. B. Rituximab, Abatacept und Cyclophosphamid. Am häufigsten wird die Impfung mit Tetanus-Toxoid zur Beurteilung der Gedächtnis-Impfantwort

gegenüber Proteinantigenen herangezogen.

b) Zeitpunkt Kontrolle des Impferfolgs: Empfohlen ist ein Abstand von 4–8 Wochen nach abgeschlossener Impfsérie.

c) Interpretation der Antikörperkonzentrationen bzw. -titern (■ **Tab. 1**): Als Serokonversion bezeichnet man die im Labortest nachweisbare Produktion von Antikörpern nach einer Infektion oder Impfung, was grundsätzlich eine Immunantwort auf den Erreger bzw. die im Impfstoff enthaltenen Antigene nachweist. Im Rahmen von Zulassungsstudien und infektionsepidemiologischen Untersuchungen ergaben sich Anhaltspunkte für Antikörperkonzentrationen bzw. -Titer, die als protektiv definiert werden. Für die meisten Impfstoffe sind bislang jedoch keine

Tab. 2 Beispiele von Kasuistiken und Fallserien sowie Übersichtsarbeiten zu floriden Infektionen bzw. Komplikationen durch attenuierte Lebendimpfstoffe bei immundefizienten Patienten mit direktem Nachweis des Impfgens als auslösendes Pathogen (2009–2016)*					
Zeitpunkt Impfung	Impfstoff	Immundefizienz PID/SID	Land/Anzahl Patienten	Komplikation und Verlauf	Publikationen
Neugeborenen- oder frühes Säuglingsalter	Rotavirus	Severe combined immunodeficiency (SCID)	UK <i>n</i> = 7 D <i>n</i> = 1 F <i>n</i> = 2 US <i>n</i> = 3 US/andere <i>n</i> = 9	Gedeihstörung, chronische Durchfälle Gedeihstörung, chronische Durchfälle, Tod im Verlauf (21 Monate alt) Gedeihstörung, chronische Durchfälle Gedeihstörung, chronische Durchfälle, Abhängigkeit von parenteraler Ernährung Gedeihstörung, chronische Durchfälle, Abhängigkeit von parenteraler Ernährung	[49–52]
		Komplettes DiGeorge Syndrom (DGS)	D <i>n</i> = 1	Gedeihstörung, chronische Durchfälle, Abhängigkeit von parenteraler Ernährung	Dückers, unveröff., 2016
Kleinkindalter/ Schulalter	Masern-Mumps-Röteln	Primäre Immundefekte			
		Ataxia teleangiectatica RAG-Defekt APDS Simpson-Golabi- Behmel -Syndrom Kombinierte Immundefekte ZAP-70 Defekt CHH NEMO Defekt	F <i>n</i> = 2 US <i>n</i> = 3 F <i>n</i> = 2 F <i>n</i> = 1 Kanada <i>n</i> = 1 D <i>n</i> = 1 US <i>n</i> = 1 US <i>n</i> = 1	Ulzerierende, vernarbende, tiefe Hautgranulome, Nachweis von Rubella-Impfvirus in Läsionen Haut- und viszerale Granulome Hautgranulome Masernenzephalitis Masernenzephalitis Hautgranulome Hautgranulome	[50–52] Ehl, unveröff., 2016
		Sekundäre Immundefekte			
		DGS + TNF-Blocker (f. JIA)	US <i>n</i> = 1	Konjunktivitis, morbilliformer Ausschlag mit Nachweis Masern-Impfvirus, milde Lymphknotenschwellung	[53]
		HIV (unbehandelt) (1993)	US <i>n</i> = 1	Masernpneumonitis, tödlicher Verlauf (21-jähriger Patient mit AIDS)	[54]
Kleinkindalter/ Schulalter	Varizella-Zoster	Primäre Immundefekte			
		SCID (ADA)	US <i>n</i> = 1	Schock, Multiorganversagen, Ausschlag varizellentypisch, Tod, Nachweis von MMR/VZV im Sputum	[55–60]
		SCID (ILAR)	US <i>n</i> = 1	Disseminierte Varizellen, Meningoenzephalitis, VZV Virämie	
		SCID, hypomorph (RAG-2)	US <i>n</i> = 1	Fieber, Ikterus, Autoimmunhämolyse, -thrombopenie, Tod nach Nieren- und Leberversagen; VZV in Liquor, Haut, und Ösophagus; Mumps- und Rubellaimpfvirus in Rachenabstrich	
		DOCK-8-Defizienz	US <i>n</i> = 1	Kopfschmerzen, Harninkontinenz, Lähmung linkes Bein, Parästhesien, ZNS-Vaskulopathie, VZV in CSF	
		Unklarer PID	AUS <i>n</i> = 1	Varizellen-Pneumonitis, VZV in Vesikeln	
		DGS (320 CD4-Zellen)	CAN <i>n</i> = 1	Fieber, Pneumonie, Varzellenausschlag, VZV in Vesikeln, Trachealsekret, tödlicher Verlauf	

Tab. 2 Fortsetzung

Zeitpunkt Impfung	Impfstoff	Immundefizienz PID/SID	Land/Anzahl Patienten	Komplikation und Verlauf	Publikationen
		Sekundäre Immundefekte			
		ALL (unter intensiver Chemotherapie)	D <i>n</i> = 1	Vesikuläre Varizellen, Multiorganversagen und tödlicher Verlauf. VZV im Blut, Naso- pharynxabstrich	[61–63]
		CLL (ohne Therapie) Z. n.	UK <i>n</i> = 1	(Zosterimpfung) Respiratorisches und Nierenversagen, tödlicher Verlauf. VZV in Vesikeln, Bronchiallavage, Blut	
		Stammzelltransplan- tation SCT (Lymphom)	US <i>n</i> = 1	Zoster-Ausschlag am ganzen Körper, Fieber, VZV in Hautläsionen, Multiorgan- versagen und Tod	
unterschiedlich	oraler Polio- impfstoff (OPV)	Primäre Immundefekte			
		Antikörpermangel, Kombinierter ID, nicht näher klassifi- zierte PID	Internat. 26 Länder <i>n</i> = 68	60 % Mortalität durch iVDPV (immuno- deficiency-associated vaccine derived polioviruses)	[64, 65]
		SCID, CVID	Sri Lanka <i>n</i> = 2	Tödlicher Verlauf beim Patienten mit SCID, Dauerausscheider (CVID-Patient)	[66–68]
		Kombinierter ID SCID	Iran <i>n</i> = 1	Schlaffe Lähmung rechtes Bein, chronische Durchfälle, iVDPV im Stuhl	
			US <i>n</i> = 1	Schlaffe Lähmung linkes Bein, Fieber, Lymphknotenschwellung, BCGitis, iVDPV im Stuhl, tödlicher Verlauf	
			Iran <i>n</i> = 1 Italien <i>n</i> = 1	Fieber, Durchfall Fieber, Durchfall	
unterschiedlich	Gelbfieber	Sekundäre Immundefekte bzw. Risikogruppen			
		Thymektomie Kinder < 12 J; junge Frauen; ältere Männer > 56 J (Immunsuppression bei) Autoimmuner- krankungen (z. B. SLE, Polymyal- gia rheumatica M. Addison)	Weltweit <i>n</i> = 39	YEL-AVD = Gelbfieberimpfung-assoziierte viszerotrope Erkrankung mit 26 Todes- fällen YEL-AND = Gelbfieberimpfung-assoziierte neurotrope Erkrankung mit 13 Todesfällen	[69–71]
		Gestillte Neugeborene von Müttern, die in der Schwangerschaft geimpft wurden	Brasilien <i>n</i> = 3	Meningoenzephalitis	[72]

*Fall aus prä-HAART-Ära 1993 von HIV-Infizierten Patienten an HAART Masern verstorbenen Patienten mit aufgeführt
PID Primäre Immundefekte, **SID** Sekundäre Immundefekte

endgültigen Werte festgelegt. **Tab. 1** fasst den gegenwärtigen Kenntnisstand zu sogenannten protektiven Markern zusammen. Da der Wissensstand begrenzt ist, kann **Tab. 1** nur als Hilfestellung für die Beurteilung eines positiven Impferfolges dienen.

Nach Boosterung wird als Faustregel ein 4-facher Titer-Anstieg als positive Impfantwort interpretiert, wobei zur Beurteilung eine Bestimmung des Antikör-

pertiters im Serum vor der Impfung als Ausgangswert notwendig ist. Um im Verlauf aussagefähige Werte zu erhalten, sollte bei einem Patienten immer das gleiche Testverfahren verwendet werden, die Untersuchung im selben Labor erfolgen und möglichst sequenzielle Seren parallel im gleichen Testansatz untersucht werden, da verschiedene Tests verschiedene Ergebnisse liefern können [29].

Letztlich schließt eine negative Serologie eine positive, protektive Immun-

antwort nicht immer aus, da neben der humoralen auch eine zelluläre Immunantwort induziert wird. Daher können die angegebenen Werte nur als Korrelate für einen vorhandenen Schutz betrachtet werden.

Im Falle von *Pertussis* ist die quantitative Bestimmung von Antikörpern gegen die Impfstoffkomponenten Pertussis-Toxoid, filamentöses Hämagglutinin und Pertactin im Hinblick auf die erzielte Schutzwirkung nicht hilfreich. Für keine der Impfstoffkom-

ponenten konnte bisher ein Antikörpergrenzwert als Korrelat für den durch eine Impfung erreichten Schutz definiert werden. Selbst der Grenzwert von 5–10 ELISA-units gegen das Toxoid kann bei einer Impfung gegen Pertussis nicht als serologisches Korrelat für Schutz betrachtet werden [48].

7.4 Impfen mit Lebendimpfstoff

Bei ausgewählten Patienten mit ID und Nachweis von ausreichenden Titern spezifischer Antikörper gegen Totimpfstoff sowie ausreichender zellulärer Immunität (z. B. >250 CD4+ T-Zellen/ml bei HIV-Patienten, >200 T-Zellen/ml bei Patienten mit DiGeorge Syndrom) können Impfungen mit Lebendimpfstoff erwogen werden. Bei vielen, aber nicht allen Patienten mit Immundefizienz sind Lebendimpfungen kontraindiziert³. Um diesen Patienten gerecht zu werden, muss daher abhängig von der spezifischen Immundefizienz eine sorgfältige Einzelfallentscheidung gefällt werden (Details siehe Schwerpunktberichte).

Weiterführende und detailliertere Informationen zu Impfungen bei definierten Patientengruppen erhalten Sie in den nachfolgenden Papieren:

Papier 2: Impfen bei primären Immundefekten (inkl. autoinflammatorische Erkrankungen) und HIV-Infektion

Papier 3: Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, Organtransplantation, Stammzelltherapie und Asplenie

Papier 4: Impfen bei Autoimmunerkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie

Diese Papiere werden in den kommenden Monaten im Bundesgesundheitsblatt publiziert und auf den Internetseiten des RKI und der beteiligten Fachgesellschaften zugänglich gemacht.

³ meist Daten zu pädiatrischen Kohorten; größtenteils zur Varizellen-Impfung

Danksagung. Für die kritische und konstruktive Durchsicht des Manuskripts danken wir folgenden Kollegen: Klaus Rodens, Ulm; Maria Papaderou, Gregor Dücker (beide Krefeld); Almut Niehues, (Düsseldorf), Cornelius Remschmidt (Berlin), Ulrich Heininger (Basel) sowie allen in der Arbeitsgemeinschaft Immundefizienz mitarbeitenden Experten. Zudem wurde die Herstellung des Manuskripts durch die intensive sekretarielle Bearbeitung von Andrea Groth unterstützt.

Interessenkonflikt. Die Autoren Tim Niehues, Christian Bogdan, Jane Hecht, Thomas Mertens, Miriam Wiese-Posselt, Fred Zepp geben keine Interessenskonflikte an.

Literatur

1. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz, Sonderdruck (2005).
2. Valour F, Cotte L, Voirin N, Godinot M, Ader F, Ferry T et al (2014) Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. *Vaccine* 32(35):4558–4564
3. Grabmeier-Pfistershammer K, Herkner H, Touzeau-Roemer V, Rieger A, Burgmann H, Poepl W (2015) Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine* 33(32):3929–3932
4. Loubet P, Kerneis S, Groh M, Loulbergue P, Blanche P, Verger P et al (2015) Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 33(31):3703–3708
5. Durham MD, Buchacz K, Armon C, Patel P, Wood K, Brooks JT (2011) Rates and correlates of influenza vaccination among HIV-infected adults in the HIV Outpatient Study (HOPS), USA, 1999–2008. *Prev Med* 53(1–2):89–94
6. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M et al (2012) Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 130:S1–S24
7. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al (2014) 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58(3):309–318
8. Committee to Review Adverse Effects of V, Institute of M. In: Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2012 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2011.
9. Fine PEM (1993) Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 15:265–302
10. Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. University Press, Oxford
11. Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (2016) 2017. *Epidemiol Bull* 2016:34
12. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballou M, Blaese RM et al (2014) Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunode-
13. Esposito S, Prada E, Lelii M, Castellazzi L (2015) Immunization of children with secondary immunodeficiency. *Hum Vaccin Immunother* 11(11):2564–2570
14. Principi N, Esposito S (2014) Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine* 32(30):3725–3731
15. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinet E et al (2014) Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 59(10):1462–1470
16. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K et al (2011) Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency. *Klin Padiatr* 223(6):378–385
17. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG et al (2016) Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 352(6284):aaf1098
18. Warfel JM, Edwards KM (2015) Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr Opin Immunol* 35:48–54
19. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC (2009) Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 9(3):213–220
20. Mitchell R, Kelly DF, Pollard AJ, Truck J (2014) Polysaccharide-specific B cell responses to vaccination in humans. *Hum Vaccin Immunother* 10(6):1661–1668
21. McKelvie B, Top K, McCusker C, Letenyi D, Issekutz TB, Issekutz AC (2014) Fatal pneumococcal meningitis in a 7-year-old girl with interleukin-1 receptor activated kinase deficiency (IRAK-4) despite prophylactic antibiotic and IgG responses to Streptococcus pneumoniae vaccines. *J Clin Immunol* 34(3):267–271
22. Poolman J, Borrow R (2011) Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 10(3):307–322
23. Remschmidt CHT, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhörst G (2017) Effectiveness, immunogenicity and safety of revaccinations with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly: a systematic review. *Bmc Infect Dis* 16(1):711
24. Falkenhörst GRC, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pardier E, von Kries R, Weinke T, Ledig T, Bogdan C (2017) Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsblatt* 59(12):1623–1657
25. Kobrynski L (2015) Newborn screening for severe combined immune deficiency (technical and political aspects). *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15(6):539–546
26. Buelow BJ, Verbsky JW, Routes JM (2016) Newborn screening for SCID: lessons learned. *Expert Rev Hematol* 9(6):579–584
27. Siegrist CA, Aspinall R (2009) B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 9(3):185–194
28. Newport MJ, Goetghebuer T, Weiss HA, Whittle H, Siegrist CA, Marchant A et al (2004) Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life. *Genes Immun* 5(2):122–129
29. Whaley MJ, Rose C, Martinez J, Laher G, Sammons DL, Smith JP et al (2010) Interlaboratory comparison of three multiplexed bead-based immunoassays for measuring serum antibodies

- to pneumococcal polysaccharides. *Clin Vaccine Immunol* 17(5):862–869
30. Björkholm B, Bottiger M, Christenson B, Hagberg L (1986) Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics. *Scand J Infect Dis* 18(3):235–239
31. Bigl S, Drechsler R (1997) Bestimmung von Diphtherieantitoxin im Serum - ein Methodenvergleich. *Mikrobiologie* :93–95
32. Lumio JT et al (2003) What is a protective level of diphtheria antitoxin antibodies? Abstract 43rd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother
33. Fiore AE, Finestone SM, Bell BP (2008) Vaccine, Elsevier, Philadelphia, S 177–203
34. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC (1999) What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 179(2):489–492
35. Kayhty H (1994) Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with Haemophilus influenzae conjugate vaccines. *Biologicals* 22(4):397–402
36. Zepp F, Schmitt HJ, Cleerhout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet JM (2009) Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Rev Vaccines* 8(6):663–678
37. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR et al (1990) Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 162(5):1036–1042
38. Weibel RE, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR (1995) Long-term follow-up for immunity after monovalent or combined live measles, mumps, and rubella virus vaccines. *Pediatrics* 56:380–387
39. Würzburg RU. http://www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/startseite/leistungen/leistungen_meningokokken/. Zugriffen: 12. Dezember 2016
40. MacNeil J, al. e (2015) Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 64(41):1171–1176
41. Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Kayhty H et al (2003) Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 21(23):3265–3272
42. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M et al (2007) Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 25(19):3816–3826
43. Faden H, Modlin JF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, Ogra PL (1990) Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 162(6):1291–1297
44. Matter L, Kogelschatz K, Germann D (1997) Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. *J Infect Dis* 175(4):749–755
45. Sauerbrei A, Schaffer A, Hofmann J, Schacke M, Gruhn B, Wutzler P (2012) Evaluation of three commercial varicella-zoster virus IgG enzyme-linked immunosorbent assays in comparison to the fluorescent-antibody-to-membrane-antigen test. *Clin Vaccine Immunol* 19(8):1261–1268
46. Sauerbrei A, Farber I, Brandstadt A, Schacke M, Wutzler P (2004) Immunofluorescence test for sensitive detection of varicella-zoster virus-specific IgG: an alternative to fluorescent antibody to membrane antigen test. *J Virol Methods* 119(1):25–30
47. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P (1997) Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 20(5):381–383
48. Plotkin SA (2010) Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 17(7):1055–1065
49. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennerly AR (2015) Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 34(9):1040–1041
50. Perelygina L, Plotkin S, Russo P, Hautala T, Bonilla F, Ochs HD et al (2016) Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 138(5):1436–1439.e1
51. Neven B, Perot P, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS et al (2017) Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 64(1):83–86
52. Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C et al (1999) Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 29(4):855–861
53. Iroh TP (2014) Measles vaccine strain from the skin rash of a DiGeorge patient receiving tumor necrosis factor inhibitor. *Pediatr Infect Dis J* 33(1):117
54. CDC (1996) Measles pneumonia following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45(28):603–606
55. Leung J, Siegel S, Jones JF, Schulte C, Blog D, Schmid DS et al (2014) Fatal varicella due to the vaccine-strain varicella-zoster virus. *Hum Vaccin Immunother* 10(1):146–149
56. Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, Forbes LR, Demmler-Harrison GJ, Hanson IC et al (2014) Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray. *Clin Exp Immunol* 178(3):459–469
57. Dutmer CM, Asturias EJ, Smith C, Dishop MK, Schmid DS, Bellini WJ et al (2015) Late Onset Hypomorphic RAG2 Deficiency Presentation with Fatal Vaccine-Strain VZV Infection. *J Clin Immunol* 35(8):754–760
58. Sabry A, Hauk PJ, Jing H, Su HC, Stence NV, Mirsky DM et al (2014) Vaccine strain varicella-zoster virus-induced central nervous system vasculopathy as the presenting feature of DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 133(4):1225–1227
59. Banovic T, Yanilla M, Simmons R, Robertson I, Schroder WA, Raffelt NC et al (2011) Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. *J Infect Dis* 204(12):1893–1901
60. Waters V, Peterson KS, LaRossa P (2007) Live viral vaccines in a DiGeorge syndrome patient. *Arch Dis Child* 92(6):519–520
61. Schrauder A, Henke-Gendo C, Seidemann K, Sasse M, Cario G, Moerike A et al (2007) Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 369(9568):1232
62. Costa E, Buxton J, Brown J, Templeton KE, Breuer J, Johannessen I (2016) Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-212688
63. Bhalla P, Forrest GN, Gershon M, Zhou Y, Chen J, LaRossa P et al (2015) Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 60(7):1068–1074
64. Guo J, Bolivar-Wagers S, Srinivas N, Holubar M, Maldonado Y (2015) Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus (iVDPV) cases: a systematic review and implications for polio eradication. *Vaccine* 33(10):1235–1242
65. de Silva R, Gunasena S, Ratnayake D, Wickremesinghe GD, Kumarasiri CD, Pushpakumara BA et al (2012) Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine* 30(52):7561–7565
66. Shaghghi M, Parvaneh N, Ostad-Rahimi P, Fathi SM, Shahmohammoodi S, Abolhassani H et al (2014) Combined immunodeficiency presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report and narrative review of literature. *Immunol Invest* 43(3):292–298
67. Trimble R, Atkins J, Quigg TC, Burns CC, Wallace GS, Thomas M et al (2014) Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and BCG-osis in an immigrant child with severe combined immunodeficiency syndrome - Texas, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63(33):721–724
68. Canessa C, Romano F, Lippi F, Bianchi L, Kashef S, Rezaei N et al (2013) BCGitis and vaccine-derived poliovirus infection in a patient with a novel deletion in RAG1 binding site. *Int J Immunopathol Pharmacol* 26(2):511–515
69. Seligman SJ (2014) Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). *Vaccine* 32(44):5769–5775
70. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T (2012) The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 86(2):359–372
71. Monath TP (2012) Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* 11(4):427–448
72. Traiber C (2011) Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)* 87(3):269–272