



Impfungen bei Immundefizienz

Wilma Mannhardt-Laakmann¹, Pirmin Habermehl¹, Markus Knuf¹,
Franziska Schaaff¹, Fred Zepp¹, Stephan Ehl²

¹ Universitäts-Kinderklinik Mainz, ² Universitäts-Kinderklinik Freiburg

Zusammenfassung

Aktive Impfungen gegen Infektionserkrankungen haben zum Ziel, Schutz vor Infektionserkrankungen zu induzieren. Die Erkrankung soll verhindert werden, ohne den Patienten durch die Impfung selbst einem Risiko auszusetzen. Der Impferfolg basiert dabei auf der Induktion einer effektiven immunologischen Gedächtnisantwort. Voraussetzung für den Impferfolg und die Begrenzung des Impfrisikos ist allerdings ein kompetentes Immunsystem: Immunologisches Gedächtnis wird ausschließlich von Erregerspezifischen B- und T-Zellen vermittelt.

Impfrisiken und zu erwartender Impferfolg müssen daher insbesondere bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten sorgfältig abgewogen werden. Angeborene Immundefekte sind in der Regel durch chromosomale Mutationen bedingt. Dabei lassen sich Funktionsstörungen im Bereich des unspezifischen Immunsystems (Komplement, Phagozyten) von solchen des spezifischen Immunsystems (Defekte von B-Zellen = Träger der humoralen Immunantwort, T-Zellen = Träger der zellulären Immunität und kombinierte T- und B-Lymphozytendefekte) unterscheiden. Als hauptsächliche Ursache für erworbene Immundefekte können die HIV-Infektion, die myeloablative Konditionierung bei allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation, die medikamentöse Immunsuppression infolge maligner oder autoimmunologischer Systemerkrankungen sowie die (funktionelle) Asplenie angesehen werden.

Die Arbeit soll eine Übersicht geben über die derzeit bestehenden Impfkonzepte für Patienten mit diesen Immundefizienzen unter besonderer Berücksichtigung von Impfrisiko, Impferfolg und den daraus ableitbaren Impfempfehlungen.

Schlüsselwörter: Angeborene/erworbene Immundefizienz - Immunsuppression - Impfrisiko - Impferfolg - Impfempfehlung.

Summary

Vaccination strategies help to prevent the development of infectious diseases in the population. Vaccines should be designed to bring a maximum advantage accompanied by a minimal risk. Since the immunological memory is mediated by antigen-specific T- and B-lymphocytes, the precondition for a vaccine to be successful is the presence of a competent immune system. In immunodeficient patients, this precondition is lacking. Primary immunodeficiencies have been differentiated from acquired immunodeficiency diseases. Usually, primary ID are genetically transmitted in an x-linked or autosomal recessive form. Moreover, primary ID can either affect the unspecific (Complement system, phagocyte system) or the specific (humoral B-cell-immunity, cellular T-cell-immunity) immune system. HIV, pharmacological conditioning prior to bone marrow or stem cell transplantation, pharmacological immunosuppression secondary to malignant or autoimmune diseases, as well as (functional) asplenia predominantly cause acquired secondary immunodeficiencies. The following publication reviews current vaccination strategies in immunodeficient patients with special consideration to risks and success.

Keywords: Primary / acquired immunodeficiency - immunosuppression - vaccination strategies.



Physiologie des Immunsystem und der Immunreaktion

Funktionell werden unspezifische von spezifischen Immunreaktionen sowie humorale und zelluläre Immunantworten unterschieden. Je nach der Beschaffenheit des Erregers (Antigenstruktur) spielen diese vier Elemente des Immunsystems in unterschiedlicher Weise zusammen.

Unspezifische Immunreaktionen beruhen auf der Erkennung weit verbreiteter phylogenetisch konservierter Polysaccharid- und Lipoproteinstrukturen durch einfache mikrobielle Erkennungsrezeptoren und führen zur Erregerelimination vor allem durch Phagozytose und intrazelluläres Abtöten (z.B. durch Produktion von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen). Diese Antworten erfolgen innerhalb von Stunden, sind aber nur begrenzt effektiv und führen nicht zur Ausbildung von Gedächtnis. Spezifische Immunantworten werden hingegen durch die Erkennung mikrobieller Strukturen durch hochdifferenzierte und hochvariable Rezeptoren vermittelt. Die Reifung spezifischer Immunantworten dauert mehrere Tage, ist aber sehr effizient und geht mit der Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses einher. Die zentralen Zellen bei spezifischen Immunantworten sind T-Lymphozyten, deren Vorstufen während der Ontogenese vom Knochenmark zum Thymus wandern. Dort erlangen Thymozyten während eines komplexen Proliferations- und Differenzierungsprozesses durch Genrearrangement und anschließender Selektion die Fähigkeit, zwischen „selbst“ und „fremd“ zu unterscheiden. Dabei wird die Erkennung des „eigenen“ HLA-Typs erlernt. Die biologische Funktion von HLA-Molekülen ist die Präsentation von mikrobiellen Bestandteilen an T-Zellen, und nur die **gemeinsame** Erkennung von eigenen HLA-Molekülen und T-Zellen führt zur Aktivierung von T-Zellen.

Mikrobielle Antigene werden von Antigen-präsentierenden Zellen (Makrophagen) aufgenommen, verarbeitet und in Bruchstücken schließlich der T-Zelle präsentiert. T-Helfer Zellen oder zytotoxische T-Zellen, deren Rezeptoren in der Lage sind, den Kom-



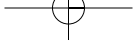
Einfach ist es nicht, Kinder mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten vor bakteriellen und viralen Infektionen zu schützen. Impfrisiko und Impferfolg müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine ausführliche Übersicht und eine Tabelle mit den empfohlenen Impfungen bei verschiedenen Immundefekten finden Sie in diesem Artikel.

plex aus HLA und Antigen zu erkennen, werden aktiviert, proliferieren, differenzieren und werden in die Lage versetzt, ihre Effektorfunktionen wahrzunehmen. Hierzu gehört die Sekretion von Cytokinen, welche einerseits antimikrobiell wirksam sind, andererseits immunregulatorische Funktionen haben, so z. B. die B-Zell-Differenzierung zu antikörpersezernierenden Plasmazellen ermöglichen. Neben der Interaktion zwischen T-Zell-Rezeptor und HLA/Antigenkomplex existieren eine Vielzahl weiterer wichtiger immunologisch spezifischer Membran-Liganden und deren komplementäre Membran-Rezeptoren, um die Immunreaktion in die erforderliche Richtung zu lenken (Übersicht aus 32,40).

Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen werden vorwiegend abgewehrt durch Zusammenspiel des unspezifischen Immunsystems (Granulozyten, Makrophagen, Komplement) mit B-Zellen und der konsekutiven Sekretion antigenspezifischer Antikörper „humoral“ und durch das Phagozytensystem

abgeräumt. Die Primärantwort der B-Plasmazellen (Sekretion von kurzlebigen IgM) verläuft zunächst T-Zell-unabhängig und hinterläßt keine spezifische Immunität. Diese wird erst erlangt, wenn antigenspezifische B-Zellen via antigenspezifischer T-Helferzellen in den Keimzentren von Lymphknoten oder Milz zum Immunglobulinklassenwechsel von IgM zu IgG und IgA sowie zur Affinitätsreifung stimuliert werden. T-Zell-abhängige Antworten werden durch Proteinantigene induziert. Polysaccharid-kapseltragende Bakterien (Pneumokokken, Hib, Meningokokken) stimulieren B-Zellen T-Zell-unabhängig. Polysaccharid-spezifische Antikörperantworten werden von einer bestimmten Gruppe von B-Zellen vermittelt (IgM memory B-Zellen). Die Reifung dieser Zellen ist abhängig von einer intakten Milz und verläuft in den ersten beiden Lebensjahren protrahiert, so daß erst danach zuverlässig Antikörper gegen Polysaccharide gebildet werden. Dies erklärt die besondere Empfänglichkeit von Kindern gegen bekapselte Erreger sowie ihre fehlende Immunantwort gegen reine Polysaccharidimpfstoffe,



während auch Frühgeborene gegen Proteinantigene wie etwa Tetanus bereits unmittelbar nach Geburt gut reagieren. Impfstoffe gegen Polysaccharid-kapseltragende Erreger müssen daher zur erfolgreichen Verwendung im Alter unter 2 Jahren so beschaffen sein, auch eine Stimulation antigenspezifischer T-Zellen zu bahnen, um einen immunologischen Schutz zu induzieren. Dies wird seit langem durch Kopplung des Polysaccharid-Impfantigens an ein T-Zell-abhängiges Proteinantigen erreicht (z.B. Konjugatimpfstoffe gegen Hib oder Pneumokokken).

Für Impfungen an Kindern unter 2 Jahren gilt: Die Impfstoffe gegen Polysaccharid-kapseltragende Erreger müssen eine Stimulation antigenspezifischer T-Zellen bahnen können. Nur dann induzieren sie einen immunologischen Schutz. Deshalb wird das Polysaccharid-Impfantigen an ein T-Zell-abhängiges Proteinantigen gekoppelt. Beispiele dafür sind Konjugatimpfstoffe gegen Hib oder Pneumokokken.

Virale Infektionen

Virale Infektionen werden durch das Zusammenspiel von antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen) mit antigenspezifischen T-Helfer-Zellen und der konsekutiven Aktivierung von antigenspezifischen zytotoxischen T-Zellen „zellulär“ abgewehrt. Im Vergleich zu bakteriellen Infektionen weisen Viren einen ausgeprägten Organ- bzw. Zelltropismus auf und befallen entsprechend ihrer Adhäsionseigenschaften nach kurzer Virämie die entsprechenden Organe. Um eine effektive immunologische Abwehrreaktion zu erreichen, müssen immunkompetente antigenspezifische zytotoxische T-Lymphozyten in die befallenen Organe einwandern und dort die Virus-befallenen Körperzellen eliminieren. Bei antiviralen Immunantworten werden auch antigenspezifische B-Lymphozyten aktiviert und antigen-

spezifische Antikörper gebildet, die bei neuerlicher Invasion die Erreger bereits während der Virämie abfangen (32,40). Auch T-Zellen differenzieren nach der Viruselimination zu Gedächtniszellen, die bei erneuter Infektion sehr viel schneller eine Erregerkontrolle gewährleisten können.

Impfimmunologie

Um optimalen Schutz zu verleihen, sollten Impfstoffe gegen bakterielle wie virale Infektionen wahrscheinlich neben der B-Zellantwort auch zu einer T-Zell-vermittelten spezifischen Immunität (CMI) führen. Über den Nachweis spezifischer zirkulierender Serum-IgG-Antikörper kann die Impfantwort kontrolliert werden, das Erreichen bestimmter Titer ist mit Impfschutz korreliert. Das Erreichen einer spezifischen T-Zell Immunität läßt sich ebenfalls in Zellkulturtests untersuchen; diese Tests sind derzeit vor allem für die Impfstoffentwicklung sowie für akademische Fragestellungen bedeutsam. Auch zur individuellen immunologischen Funktionsuntersuchung eines Patienten bei nicht nachweisbaren spezifischen Antikörpertitern nach Impfung kann die Untersuchung der CMI zuweilen sinnvoll sein. Wesentlich einfacher und kostengünstiger zur Beurteilung einer Impfreaktion bleibt aber die Serumspiegelmessung der entsprechenden spezifischen Antikörper etwa 4 Wochen nach Boosterimpfung (4).

Lassen sich bei einem Patienten spezifische Antikörpertiter nach der Impfung nicht nachweisen, kann die Untersuchung der CMI sinnvoll sein. Einfacher und kostengünstiger ist aber die Serumspiegelmessung der Antikörper nach Boosterimpfung, um die Impfreaktion zu beurteilen.

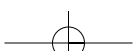
Herstellung von Impfstoffen

Impfstoffe gegen virale und bakterielle Infektionen lassen sich prinzipiell über zwei unterschiedliche Ansätze entwickeln:

Immunogene Strukturen der Kapsel, Membranen, Toxine, Virushülle und/oder des Kerns werden als Impfantigene benutzt (**Tot-Impfstoff**), oder es werden Virulenz-attenuierte, vermehrungsfähige Erreger verimpft (**Lebend-Impfstoff**). Gegenwärtig werden in der Bundesrepublik Deutschland von der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut überwiegend Totimpfstoffe empfohlen (Diphtherie, Tetanus, Polio, Pertussis, Hämophilus Influenzae Typ B, Hepatitis A + B, Influenza, Pneumokokken, Meningokokken). Demgegenüber sind lediglich vier Lebendvakzine im Impfkalender vorgesehen: Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln (im Kombinationsimpfstoff MMR) sowie als Indikationsimpfung die Varzellenvakzine. In allen Fällen wird vermehrungsfähiges Virus attenuierter Wildvirusstämme verimpft, so daß im Empfänger eine „Impfvirusinfektion“, die beim Immungesunden in der Regel inapparent verläuft, durchgeführt und auf diese Weise ein immunologisches Gedächtnis induziert wird. Impfungen mit weiteren Lebendvakzinen (Pocken, Polio oral) wurden ausgesetzt oder zugunsten von Totvakzinen verlassen. Individuell werden sie als Indikationsimpfungen (BCG, in Deutschland nach STIKO nicht mehr empfohlen und Gelbfieber (Reiseimpfung)) bei Bedarf durchgeführt (8). Da die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses nach Impfung mit Lebendimpfstoffen im Vergleich zu Totimpfstoffen zuverlässiger und langfristiger erfolgt, sind weitere Lebendimpfstoffe in der Entwicklung.

Impferfolg und Impfrisiken bei Immundefekterkrankungen

Immundefekte können alle Zellkompartimente betreffen (Granulozyten - Makrophagen/Monozyten - Lymphozyten (T- und B-Zellen, natürliche Killer (NK-) Zellen) sowie deren assoziierte humorale Reifungs- und Differenzierungsproteine (Kolonie-stimulierende Wachstumsfaktoren). Darüber hinaus gibt es Immundefekte, bei denen Effektorproteine (Cytokine/Lymphokine, Immunglobuline) oder Ligand-Re-





Sind alle Familienmitglieder geimpft? Um die Transmission in der Familie zu minimieren und also das Kind mit Immundefekt zu schützen, sollten auch alle gesunden Familienmitglieder geimpft werden.

zeptorstrukturen des Immunsystems gestört sind. Die Einteilung der primären Immundefekte unterliegt aufgrund der zunehmenden Aufklärung ihrer genetischen Ursachen einer stetigen Anpassung, die von einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe der WHO gepflegt wird. Für den deutschsprachigen Raum wurde sie zuletzt in einer Übersicht von Niehues und Weiß publiziert (23).

Patienten mit Immundefekten zeigen klinisch generell eine signifikante Infektionsanfälligkeit mit Neigung zu schweren polytop auftretenden bakteriellen und viralen Infektionen, die oft systemisch septisch verlaufen und sich in vielen Fällen bereits im Säuglingsalter manifestieren. Gerade diese Kinder müßten dringend vor Infektionserregern geschützt werden. Um Protektion zu erreichen, bedürfen sie jedoch eines kompetenten Immunsystems, was ihnen fehlt oder quantitativ und/oder qualitativ kompromittiert ist. Es muß daher bei immundefizienten Patienten einerseits die Frage nach dem möglichen **Impferfolg**, andererseits aber auch nach dem **Impfrisiko** gestellt werden. Diese Fragen sind bislang für die einzelnen Immundefekte nur in Ansätzen systematisch

untersucht worden. Ganz sicher sind jedoch Art und Ausprägung des Immundefektes wesentlich für die Beantwortung dieser Fragen. So muß unter anderem zwischen Immundefekten der unspezifischen Abwehr (Komplementdefekte, Phagozytendefekte) und Defekten der spezifischen Immunität (B-Zell-, T-Zell-, kombinierter T- und B-Zell-Immundefekt) differenziert werden, um abzuwägen, welches Impfrisiko ein immundefizienter Patient aufweist und ob er durch Impfung eine protektive Immunantwort ausbilden und somit vor einer Infektionserkrankung geschützt werden kann (32,40).

Bei immundefizienten Patienten muß sorgfältig zwischen Impferfolg und Impfrisiko abgewogen werden. Regeln gibt es nicht: Erst in Ansätzen ist dieses Problem für einzelne Immundefekte systematisch untersucht worden.

Lebendimpfstoffe können für Kinder mit Immundefekten lebensbe-

drohliche Folgen haben. Leider wurden früher kombinierte T- und B-Zell-immundefekte oft erst nach tödlichen Impfkomplicationen nach BCG oder Masernimpfung diagnostiziert. Aber auch bei Patienten mit B-Zelldefekt (Agammaglobulinämie Typ Bruton) und funktionsfähigem T-Zellsystem wurde über tödliche Impfkomplicationen nach oraler Poliovakzinierung berichtet. Durch Viruspersistenz und Rückmutation des Lebend-Impfvirus im Darm dieser Patienten (fehlende induzierbare Anti-Polio-IgA/IgG-Antwort) wurden Virulenzeigenschaften des Polio-Wildvirus wiedererlangt. Die Patienten verstarben an schweren Meningoenzephalitiden. Demgegenüber wurden nach Röteln- und Mumpsimpfung keine letalen Impfinfektionen beschrieben (1,19,21,37).

Impfungen bei primärem Immundefekt

Die vorgenannten Erfahrungsberichte führten zur übereinstimmenden Empfehlung der Experten, **Lebendimpfungen bei primären Immundefekten als kontraindiziert zu betrachten** (1,4,19,21,23,32,40). Von dieser Einschätzung kann der pädiatrische Immunologe im Einzelfall nach genauer Kenntnis des vorliegenden Immundefektes in Verbindung mit der individuellen immunologischen Funktion abweichen. Demgegenüber existieren **keine negativen Erfahrungsberichte** nach Impfung mit **Totimpfstoffen**. Darüber hinaus bietet sich die Impfung mit Totimpfstoff als diagnostisches Kriterium an: Bei klinisch infektanfälligen Patienten wird serologisch der Tetanus-Antikörpertiter bestimmt, in Zweifelsfällen eine Boosterimpfung verabreicht und 4 Wochen später die Titeruntersuchung wiederholt. Bei persistierend fehlendem Nachweis spezifischer Antikörper sollte spätestens dann eine spezielle immunologische Abklärung beim pädiatrischen Immunologen erfolgen. Wird ein Immundefekt diagnostiziert und klassifiziert, läßt sich ein individueller Impfplan für den jeweiligen Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Impfrisikos (Tot- vs. Lebendimpfstoff) und des


Tab. 1: Impfempfehlungen bei Immundefekten (ID). (+ = Impfung empfohlen)

Impfung	Immundefizienz							
	primäre ID			sekundäre ID				
	Granulozyten Komplement	Humoral (B-Lymphoz.)	Zellulär (T-Lymphoz.)	HIV	KMT	Immunsuppr (Chemotherapie)	Steroide (>/=2mg/kgKG)	Asplenie
DTPa/HIB/IPV/HBV	+	+	+	+	+	+	+	+
MMR	+	(+) *	nein *	+	(+:24 Monate nach KMT)**	nein (+:3 Monate nach Absetzen)	nein (+:4 Wochen nach Absetzen)	+
Varizellen	(+)	(+)	nein	(+)**	(+:24 Monate nach KMT)**	nein (+:3 Monate nach Absetzen)	nein **** (+:4 Wochen nach Absetzen)	+
PNK	+	+	+	+	+	+	+	+
MenC	+	+	+	+	+	+	+	+
Influenza	+	+	+	+	(+:12 Monate nach KMT)	+	+	+
HlgG : Varizellen Masern Tetanus			+	(+)	+	+	+	
			+	(+)	+	+	+	
			+	(+)	+	+	+	

* K.I.: BCG, OPV, Typ Ia Salmonella Typhi
 ** K.I.: chron.GVHD
 *** Ausnahme: CD4-positive Zellen > 25% aller Lymphozyten (Studien fehlen!)
 **** Ausnahme: ALL in Remission - Lympho>1200/ μ l, Chemotherapiepause eine Woche vor und eine Woche nach Impfung

Impferfolges in Absprache mit dem pädiatrischen Immunologen zusammenstellen. Unterstützend sollten alle seronegativen gesunden Familienmitglieder gegen MMR und Varizellen (Lebendvakzine) geimpft werden, um die Transmission in der Familie zu minimieren. Im Falle einer Varizellen- oder Masernexposition sollte bei Kindern mit Immundefekten eine Prophylaxe mit dem entsprechenden antigenspezifischen Hyperimmunglobulin innerhalb von 72 Stunden nach Exposition durchgeführt werden (1,4,19,21,37). Bei Varizellenkontakt kann darüber hinaus die prophylaktische Gabe von Aciclovir ab dem 8.Tag nach Exposition empfohlen werden (4).

A. Impfungen bei Patienten mit Defekten der unspezifischen Abwehrfunktion

(Granulozytendefekte (septische Granulomatose, kongenitale/zyklische Neutropenie); Komplementdefekte).

Impfrisiko

Die spezifische Immunreaktion (T- und B-Lymphozytenfunktion) verläuft bei Patienten mit Granulozytendefekten und/oder Komplementdefekten unbeeinträchtigt. Es besteht kein erhöhtes Risiko bezüglich der allgemein empfohlenen Impfungen. Dabei muß auch zwischen Tot- und Lebendvakzinen nicht differenziert werden (1,4,19,21,37).

Patienten mit Phagozytendefekten weisen jedoch ein bemerkenswertes Impfrisiko für die BCG-Impfung auf. Aufgrund des Unvermögens, Erreger intrazellulär abzutöten, können diese Patienten ebenso wie Patienten mit T-Zelldefekt eine schwere BCG-Infektion mit letalem Ausgang entwickeln (1,37). Daher ist die BCG-Impfung generell für Patienten mit Granulozytendefekten kontraindiziert. Ohnehin wird aber der derzeit verfügbare BCG-Impfstoff seit einigen Jahren in Deutschland nicht mehr empfohlen (8).

Impferfolg

Da das spezifische Immunsystem normal funktioniert, ist der Impferfolg für alle Impfstoffe gemessen an der Ausbildung antigenspezifischer IgG-Antikörper sowie der Zell-vermittelten Immunität (CMI) vergleichbar zu gesunden Kontrollen (1,4,19,21,26).

Impfempfehlung

Bei Patienten mit Defekten der unspezifischen Abwehr sollen alle Impfungen entsprechend dem Impfkalender für gesunde Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder und Erwachsene entsprechend dem aktualisierten STIKO-Impfkalender (8) durchgeführt werden (DTPa, Hib, HBV, IPV, MMR). In Ergänzung sollten diese Patienten gegen Pneumokokken, Meningokokken (ab dem 2. Lebensmonat mit Konjugatimpfstoff; nach dem 2.Lebensjahr mit Polysaccharidimpfstoff), Influenza (ab dem 6.Lebensmonat) und Varizellen (ab dem 12.Lebensmonat) geimpft werden.

B. Impfungen bei Patienten mit Störungen der humoralen Immunität (B-Zellen)

(Agammaglobulinämie Bruton [XLA]/autosomal rezessiv, Hyper-IgM-Syndrome, Common variable immunodeficiency [CVID], IgG-Subklassenmangel).

Impfrisiko

Allen Patienten gemeinsam ist das Unvermögen zur antigenspezifischen Antikörperbildung. Je nach Erkrankungsentität lassen sich Immunglobuline in variabler Titerhöhe und mit variabler Präsenz der Immunglobulinuntergruppen (IgG, IgA, IgM) nachweisen. Die Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper ist jedoch eingeschränkt und läßt sich auch serologisch z. B. nach Boosterimpfung nicht induzieren. T-Zell vermittelte Effektorfunktionen sind bei dieser Gruppe von Defekten überwiegend intakt, allerdings sind regulatorische Funktionen von T-Zellen bei einigen Erkrankungen beeinträchtigt (Isotypenswitch von IgM zu IgG bei den Hyper-IgM-Syndromen, Untergruppen von CVID). Auch klinisch werden Virusinfektionen in der Regel komplikationslos durchlaufen. In den kommerziellen polyvalenten Immunglobulinpräparaten fehlen in der Regel adäquate Antikörpertiter gegen Enteroviren, was die lebensbedrohlichen Komplikationen nach OPV-Impfung bei XLA-Patienten erklärt (1). Bislang galten Lebendimpfstoffe (MMR, Varizellen, OPV, BCG) als kontraindiziert, da kontrollierte Impfstudien fehlen; erste Impfbereiche aus Pädiatrisch-Immunologischen Zentren zeigen allerdings eine gute Verträglichkeit und fehlende Impfkomplicationen nach MMR- und Varizellen-Lebendimpfung (24, 27). Impfungen mit Totimpfstoffen gelten als unbedenklich und sind prinzipiell auch im immundefizienten Empfänger möglich.

Zur zellulären Immunreaktion nach Impfung ist nur wenig bekannt. Eigene Untersuchungen bei Patienten mit humoralem Immundefekt und variablem Impfstatus bestätigen die vereinzelt beschriebenen guten Resultate der T-Zell-vermittelten Immunität vor allem gegen Diphtherie,

Tetanus, Hepatitis B und auch Varizellen (24).

Bei Patienten mit Störungen der humoralen Immunität (B-Zellen) waren Lebendimpfstoffe bisher kontraindiziert. Nun zeigen allerdings erste Impfbereiche aus Pädiatrisch-immunologischen Zentren, daß sie gut vertragen werden. Totimpfstoffe gelten allgemein als unbedenklich, auch für immundefiziente Patienten.

Impferfolg

Wird der Impferfolg an der Entwicklung antigenspezifischer Antikörper im Serum nach Impfung gemessen, verläuft eine Impfung bei Patienten mit humoralen Immundefekten aufgrund des intrinsischen Immunglobulinmangels bei B-Zelldefekten erfolglos. Der Impferfolg durch Induktion von T-Zellimmunität ist nicht ausreichend untersucht. Vor Immunglobulinsubstitution kann die Totimpfung diagnostisch eingesetzt werden, um die Defizienz einer spezifischen Antikörperimpfantwort nach Boosterung nachzuweisen. Dies gilt besonders für die Diagnose des Hyper-IgM-Syndroms und des CVID mit Rest-Immunglobulinspiegeln (4,21,26,27,37).

Impfempfehlung

- Alle Patienten sollten mit Totimpfstoffen (DTPa, Hib, HBV, IPV) nach dem STIKO-Impfplan geimpft werden.
- Lebendimpfungen sollten nur in Absprache mit dem pädiatrischen Immunologen durchgeführt werden.
- Patienten mit Teildefekten der Immunglobulinproduktion (IgA-Mangel) und Subklassendefekten (IgG-Subklassen) profitieren nachweislich und sollten entsprechend den STIKO-Empfehlungen auch mit Lebendvakzinen (MMR, Varizellen) geimpft werden.
- Alle Patienten sollten gegen Pneumokokken, Meningokokken (Konjugatimpfstoff, um T-Zellimmunität

zu erreichen) und Influenza geimpft werden (8).

C. Impfungen bei Patienten mit Störungen der zellulären Immunität (T-Zellen)

(Spezifische T-Zelldefekte (Thymushypoplasie), T-Zellaktivierungsdefekte, Proliferationsdefekte, T-Zelldefekte bei Stoffwechselstörungen u. a.)

Impfrisiko

Bei Patienten mit T-Zelldefekt ist das für die kompetente Immunreaktion zentrale Zellkompartiment afunktionell oder in der Funktion gemindert. Daraus ergibt sich das bereits benannte hohe Risiko für Lebendimpfungen, da sich die Impfviren im Empfänger stärker vermehren und eine schwere Impfinfektion verursachen können. Alle Lebendimpfungen einschließlich der BCG-Impfung sind daher kontraindiziert (1,4,19,21,37). Nach genauer Kenntnis des Defektes mit ausreichend guter und dokumentierter T-Zell-Restfunktion lassen sich eventuell Ausnahmen herleiten. So weisen Einzelberichte zu Lebendvakzinen (MMR, Varizellen) bei Patienten mit DiGeorge-Syndrom bei einer Mindestlymphozytenzahl von 400/ μ l und positiv nachweisbaren Impftitern gegenüber Totvakzinen (DTPa) gute Impferfolge ohne Komplikationen durch das Impfvirus auf (25). Totvakzine sind unbedenklich und auf jeden Fall indiziert.

Impferfolg

Der Impferfolg läßt sich im individuellen Fall nicht vorhersagen und ist vorausehbar variabel, je nach Ausmaß des T-Zelldefektes. Bei vollständigem Fehlen des T-Zellkompartiments ist eine reguläre Impfantwort unwahrscheinlich. Die Suche nach antigenspezifischen Impfantikörpern im Serum (z.B. Tetanus-Antikörper) nach Immunisierung hilft mit, das Ausmaß des T-(Helfer-)Zelldefektes (Fehlen oder der Nachweis spezifischer Antikörper) zu differenzieren und damit das Infektionsrisiko abzuschätzen.

Impfempfehlung

Totimpfungen (DTPa, Hib, HBV, IPV) sollten entsprechend den STIKO-Emp-



fehlungen durchgeführt werden. Sie können diagnostisch dazu beitragen, das Ausmaß des zellulären Immundefektes festzulegen. Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Influenza sind ebenfalls empfehlenswert und risikolos.

Lebendimpfungen bei T-Zelldefekten Patienten sollten nur in Absprache mit betreuenden pädiatrischen Immunologen durchgeführt werden. Empfehlenswert ist aber die familiäre Umgebungsimpfung mit MMR und Varizellen, um die Patienten vor impfpräventablen Viruserkrankungen zu schützen (1,4,26,37).

D. Impfungen bei Patienten mit schweren kombinierten Immundefekten (T/B-Zellen)

(Severe combined Immunodeficiency [SCID], ADA/PNP-Mangel, MHC II-Defekt, CD3/TCR-Defekte, Signaltransduktionsstörungen)

Patienten mit kombinierten Immundefekten erkranken in der Regel bereits im frühen Säuglingsalter lebensbedrohlich, so daß der zugrundeliegende Immundefekt häufig frühzeitig vermutet wird, und nach immunologischer Diagnostik eine adäquate Therapie (allogene Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation) in einem pädiatrischen Transplantationszentrum erfolgt. Wird eine Immunkompetenz nach Transplantation teilweise oder vollständig aufgebaut, sollten auf jeden Fall alle Totimpfungen zügig durchgeführt werden. Bis zu zwei Jahre nach Transplantation kontraindiziert sind Lebendimpfungen und im weiteren Verlauf von der Entwicklung der Immunkompetenz und dem immunsuppressiven Therapieschema abhängig (s.u.). Vor Transplantation werden aktive Impfungen nicht durchgeführt; Lebendimpfungen sind generell kontraindiziert. In der Vergangenheit verstarben besonders solche Patienten beispielsweise nach einer in der Neonatalperiode erfolgten Tuberkulose-Impfung an einer therapieresistenten generalisierten BCG-Infektion (1,19,21,26,37).

Impfungen bei sekundärem Immundefekt

Sekundäre Immundefekte stellen zahlenmäßig die bedeutsamere Gruppe von Patienten dar, sind jedoch in ihrer Klinik und Immunologie ausgesprochen heterogen. Der zeitliche Beginn der Immundefizienz und die mögliche Entwicklung in jedem Lebensalter erfordert ein differenziertes Vorgehen in der Beurteilung von Impfrisiko und Impferfolg.

Impfindikation

Längerfristige sekundäre Immundefekte können aufgrund der Knochenmarkdepression sowohl das unspezifische (Neutropenien) als auch das spezifische Immunsystem beeinträchtigen. Die Patienten weisen potentiell eine gesteigerte Infektionsanfälligkeit gegenüber bakteriellen wie auch viralen Erregern auf, so daß eine Impfprophylaxe unbedingt sinnvoll erscheint. Da häufig insbesondere die T-Lymphozytenfunktion deprimiert ist, sind Lebendimpfungen bei sekundären Immundefekten ebenfalls meist kontraindiziert. Kontrollierte Impfstudien zu Lebendimpfungen liegen lediglich zur Varizellenimpfung bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) unter Erhaltungstherapie vor. Unter Einhaltung restriktiver Vorgaben (mindestens 1200 Lymphozyten/ μ l, Chemotherapiepause 1 Woche vor bis 1 Woche nach Impfung, 9 Monate nach Remission der ALL) ließen sich bei diesem Kollektiv keine gravierenden Impfnebenwirkungen der Varizellenimpfung nachweisen, so daß eine Lebendimpfung für diese Indikation von der STIKO empfohlen wird (8).

Für Totimpfungen weisen die Berichte ein zu vernachlässigendes Impfrisiko aus; die Impferfolge hingegen werden sehr variabel berichtet. So ist der Zeitpunkt der Impfung vor/nach immunsuppressiver Therapie entscheidend für den Impferfolg. Eine Besonderheit muß bei der Impfindikation für Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie diskutiert werden. Hier gilt es, neben dem Impfrisiko auch das Risiko der Reaktivierung der Autoim-

munerkrankung abzuwägen. Die Datenlage ist hier jedoch derzeit für allgemein gültige Impfempfehlungen nicht ausreichend.

Bei sekundärem Immundefekt gilt: Für Totimpfungen ist das Impfrisiko zu vernachlässigen. Ob die Impfung erfolgreich ist, hängt vom Zeitpunkt der Impfung ab. Lebendimpfungen sind meist kontraindiziert. Nur für die Varizellenimpfung bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) gibt es eine Empfehlung der STIKO.

A. Impfungen bei HIV-Infektion

Bei der perinatalen Transmission von HIV besteht nach derzeitiger Übereinkunft Konsens darüber, daß das Risiko für das infizierte Neugeborene, an AIDS zu erkranken, stark von der Viruslast abhängt, die sich quantitativ im Serum bestimmen läßt. Darüber hinaus sind anamnestische Angaben zum Gesundheitszustand der Mutter sowie deren antiviraler Therapie während der Schwangerschaft mitbestimmend für die Dauer der postnatalen antiviralen Therapie des Säuglings. Unter diesen Maßnahmen konnte ein signifikanter Rückgang der langfristig infizierten Kinder und der Manifestation einer AIDS-Erkrankung erreicht werden.

Impfrisiko

Bei langfristig infizierten Kindern mit der Entwicklung von AIDS werden Lebendimpfungen (MMR und Varizellen) zum Risiko. Impfungen mit Totimpfstoffen sind unbedenklich.

Impferfolg

Der Impferfolg kann durch Messung der spezifischen Impfantikörperspiegel 4 Wochen nach der Impfung untersucht werden. Bei klinisch asymptomatischen Kindern ist dies nicht erforderlich, bei symptomatischen Patienten überprüft sie den Impfschutz. Lassen sich keine spezifischen Antikörper nachweisen, ist die

regelmäßige Substitution von Standard-Immunglobulinen indiziert.

Impfempfehlung

Die STIKO empfiehlt für perinatal HIV-exponierte und potentiell infizierte Kinder den empfohlenen Impfplan (DTPa, Hib, HBV, IPV) im ersten Lebensjahr ohne Einschränkung einzuhalten. Bei asymptomatischen Kindern wird also auch die MMR-Impfung (Lebendimpfung) gegen Ende des ersten Lebensjahres mit Auffrischimpfung im Abstand von 4 Wochen empfohlen (3,8). Darüber hinaus werden die Pneumokokkenkonjugatimpfung und die jährliche Influenza-Impfung propagiert (12,36). Als kontraindiziert gelten BCG, OPV und bis auf weiteres die Varizellenimpfung, da für letztere die Studienlage noch unzureichend ist (9,15). Amerikanische Experten propagieren aufgrund des hohen Risikos einer Wildvirusinfektion die Varizellenimpfung, wenn bei ausreichender Lymphozytenzahl ($>1000/\mu\text{l}$) mehr als 25 % aller T-Lymphozyten als CD-4-positive Zellen charakterisiert werden. Im Einzelfall sollte vor Impfung ein Experte befragt werden.

Bei HIV-Infizierten mit klinischer Symptomatik sollten die Impfempfehlungen einschließlich der Kontraindikationen ebenfalls eingehalten werden. Auch bei progredientem Immundefekt besteht die Chance, von den Totimpfungen zu profitieren. Die Masernimpfung bei symptomatischen Patienten muß abgewogen werden. Obgleich die Wildvirusmasern mit einer hohen Letalität verbunden sind, sollte die aktive Masernimpfung bei Lymphozytenzahlen unter $400/\mu\text{l}$ nicht durchgeführt werden (3,4).

B. Impfungen nach Knochenmark-/Stammzelltransplantation (KMT/PBSZT)

Impfrisiko

In Abhängigkeit von der Art des Stammzelltransfers (autolog vs. allogene) ergibt sich ein differenziert zu betrachtendes Risiko. Wichtig ist, daß Lebendimpfungen generell mindestens 4 Wochen vor Beginn der myeloablativen Chemotherapie abgeschlossen sein müssen; dies gilt ebenfalls für den Stammzellspender. Nach allogener Transplantation läßt sich zeigen, daß der Empfänger Spenderimmunität entwickelt, so daß sinnvollerweise der Impfstatus des Spenders rechtzeitig vor der Stammzellentnahme komplettiert werden sollte (33).

In der myeloablativen Phase und während der langdauernden Erholungszeit besteht ein ausgesprochen hohes Risiko für lebensbedrohliche Viruserkrankungen, die darüber hinaus die Abstoßung fördern können. Da Lebendimpfungen kontraindiziert sind, muß ein großzügiges Regime zur antiviralen Prophylaxe eingehalten werden, wie es die Transplantationsprotokolle vorsehen. Dabei spielen nicht nur die Erreger der „Kinderkrankheiten“ (MMR, Varizellen) eine Rolle, sondern auch Cytomegalie-Viren, Herpes simplex-Viren, Epstein-Barr-Viren, Adeno-Viren und andere. Spezifisches Hyperimmunglobulin in Kombination mit einer entsprechenden medikamentösen antiviralen Therapie (z.B.

Aziclovir, Ganciclovir) muß nach Absprache mit den Experten verabreicht werden.

Impferfolg

Allgemein gilt, daß selbst nach autologer Transplantation die Erholungszeit für den Nachweis einer kompetenten Immunreaktion mindestens 6 bis 12 oder sogar bis 24 Monate beträgt (4,5). Daher erscheint es insbesondere nach allogener Transplantation sinnvoll, nach der Auffrischimpfung Serumspiegeluntersuchungen durchzuführen, um die Notwendigkeit einer weiteren Boosterimpfung zu erkennen.

Impfempfehlung

Totimpfungen (DTPa, Hib, HBV, IPV, PNK) können ohne Risiko 6 bis 12 Monate nach erfolgter Transplantation aufgefrischt werden. Darüber hinaus werden Pneumokokken(konjugat)impfung und die jährliche Influenzaimpfung propagiert (5,39). Lebendimpfungen (MMR) dürfen frühestens 24 Monaten post transplantationem verabreicht werden (17). Zur Varizellenimpfung liegen ungenügende Daten vor, so daß diese Impfung vorläufig nicht empfohlen wird, wenngleich vorläufige Daten aus kleineren Studien erfolgsversprechende Ergebnisse dokumentieren (31). Zum Zeitpunkt einer Lebendimpfung sollten die Patienten weder eine „Graft versus host disease“ (GvHD) aufweisen noch unter Immunsuppression stehen.

C. Impfungen unter Immunsuppression bei malignen Systemerkrankungen/Tumoren

Kinder, die aufgrund einer malignen Systemerkrankung oder eines malignen Tumors einer immunsuppressiven Chemotherapie bedürfen, sind einer Reihe von Gefährdungen ausgesetzt. Die Zytotoxizität der Medikamente betrifft nicht nur das Immunsystem, sondern auch alle „Barrieren“ (Schleimhäute), die die Integrität des Organismus erhalten und die Invasion von Erregern kontrollieren. Somit steigt die Infektionsgefährdung dramatisch an bei gleichzeitiger Suppression der immunologischen Abwehr-

funktionen. In dieser Situation ist es von entscheidender Bedeutung, inwieweit der erkrankte Organismus zuvor bereits Immunität gegenüber Infektionserregern erlangt hat, sei es durch Wildinfektion (Anamnese) oder Impfung (Impfpaß).

Impfrisiko

Die Kenntnis dieser Zusammenhänge ist auch für die Beurteilung eines Impfrisikos von Bedeutung. Generell sind Lebendimpfungen unmittelbar vor und unter Chemotherapie wegen der Gefahr der Impfvirusinfektion kontraindiziert.

Impferfolg

Da die Behandlungsprotokolle sehr unterschiedlich je nach zugrunde liegender Tumorerkrankung ausfallen und auch zusätzlich eine begleitende und/oder interkurrente Radiotherapie die immunologische Rekonstitution beeinflussen, gelten lediglich allgemeine Einschätzungen. Ein Impferfolg stellt sich erfahrungsgemäß frühestens drei Monate nach abgeschlossener Chemotherapie ein. Zu diesem Zeitpunkt darf auch frühestens eine Lebendvaccine eingesetzt werden (4,23). Postvakzinale Antikörperspiegelkontrollen geben dann Auskunft über den Impferfolg.

Impfempfehlung

Die Lebendimpfung der seronegativen Familienmitglieder gegen Varizellen ist unbedingt indiziert, um das Risiko für die Patienten im Haushaltskontakt zu minimieren. Beim Patienten selbst sollte vor Beginn der Chemotherapie eine Boosterung mit Totimpfungen (DTPa, IPV, HBV, HAV, PNK) durchgeführt werden (30). Beispielsweise steigt das Infektionsrisiko für HBV aufgrund notwendig werdender Transfusionen mit Blutzellprodukten bei Anämie und Thrombozytopenie an (20,28).

Boosterimpfungen mit Totimpfstoffen (DTPa, IPV, Pneumokokken (-konjugat), Influenza) sind prinzipiell auch unter Therapie gefahrlos möglich, aber mit unterschiedlichem Impferfolg. Sie sollten auf jeden Fall 3 Monate nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführt werden. Falls noch

ausstehend, sollten MMR und Varizellenimpfung auch frühestens nach diesem Zeitraum appliziert werden.

D. Impfungen unter Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen

Impfrisiko

Es wird diskutiert, daß die Impfung selbst durch Immunaktivierung einen Schub der Autoimmunerkrankung auslösen kann. Diese Befürchtung besteht insbesondere für Lebendimpfungen mit vermehrungsfähigem Virus. Demgegenüber steht das Risiko, dem der Patient bei einer Infektion mit dem aggressiveren Wildtypvirus ausgesetzt ist. Als kontraindiziert gelten Lebendimpfungen (MMR, Varizellen) bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie, da bei diesen eine Impfviruserkrankung möglich ist (1,4,21,37). Das Risiko für Impfungen mit Totimpfstoffen hingegen wird als gering eingestuft. Beispielsweise läßt sich für die Influenzaimpfung bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis kein Zusammenhang zu einem Rheumaschub nachweisen, so daß der Nutzen der Impfung dem Risiko als überlegen angesehen wird (11,16,18).

Impferfolg

Wie bei onkologischen Patienten nach Chemotherapie kann bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie der Impferfolg serologisch in kurzem Abstand (4 Wochen) kontrolliert werden. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der individuellen Therapie lassen sich Impftiter in variabler Höhe darstellen. Im Einzelfall kann eine zusätzliche Boosterimpfung notwendig werden.

Impfindikation

Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind aufgrund des pathologisch aktivierten Immunsystems möglicherweise stärker infektionsgefährdet als gesunde Kinder. Werden sie zudem immunsuppressiv behandelt, ist der Nutzen einer Impfung vor impfpräventablen Erkrankungen unbedingt



Wesentliches für die Praxis . . .

- Kinder mit Störungen der unspezifischen Immunabwehr sollten nach den STIKO-Empfehlungen für gesunde Kinder geimpft werden; zusätzlich Impfung gegen: Pneumokokken und Meningokokken, Influenza und Varizellen.
- Bei Störungen der spezifischen Immunabwehr müssen Impferfolg und Risiken individuell beurteilt werden.
- Bei Störungen der spezifischen Immunabwehr gilt als Faustregel: Totimpfstoffe ja; Lebendimpfstoffe nein.
- Eine besondere Abwägung von Impfrisiken und potentielltem Benefit ist bei Kindern mit Autoimmunerkrankungen notwendig.

gegeben, zumal viele Infektionserreger im Verdacht stehen, die Autoimmunerkrankung zu verschlechtern (4,38). Impfempfehlungen existieren im deutschsprachigen Raum keine; für England haben Davies und Mitarbeiter (Rheumatol 2002) Impfempfehlungen erarbeitet: Totimpfungen unter immunsuppressiver Therapie werden als nützlich angesehen und sollten während einer Remission der Erkrankung durchgeführt werden. Lebendimpfungen können frühestens 3 Monate nach Absetzen der Immunsuppressiva und anhaltender Remission der Autoimmunerkrankung nach Abwägung des Impfrisikos (Induktion Schub) gegenüber dem Infektionsrisiko versucht werden (16). Für die Bundesrepublik ist eine Impfstudie zu diesem Thema über die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Rheumatologie geplant.

Unter den immunsuppressiven Medikamenten nehmen Steroide bezüglich Impfempfehlungen für Lebendimpfstoffe eine Besonderheit ein. Die American Academy of Pediatrics (4) sieht folgendes vor:

Topische Anwendung oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikulär) sowie eine niedrige systemische Cortison(-erhaltungsdosis < 2 mg/kgKG/die Prednison stellen keine Kontraindikation für Lebendimpfungen dar. Bei hohen systemischen Cortisondosen (> 2mg/kgKG/die Prednison oder >20mg/die Prednison bei KG>10kg) hängt die Impfempfehlung von der Therapiedauer ab:

Therapiedauer < 14 Tage = Impfung unmittelbar nach Therapieende möglich;

Therapiedauer >14 Tage = Impfung frühestens 4 Wochen nach Therapieende möglich.

In Großbritannien gibt es Impfempfehlungen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen, darin finden sich Aussagen sowohl zu Lebend- als auch zu Totimpfungen. In Deutschland ist eine Studie zu diesem Thema geplant. In den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics wird besonders auf Impfungen unter Steroiden hingewiesen.

E. Impfungen bei (funktioneller) Asplenie

Bei Kindern mit kongenitaler Asplenie, funktioneller Asplenie oder Zustand nach Splenektomie besteht einerseits eine gestörte mikrobielle Filterfunktion, andererseits eine Defizienz in der Generation von T-Zell-unabhängigen B-Zell-Antworten gegen Polysaccharidantigene (14). Wie oben beschrieben, sind diese B-Zell-Antworten entscheidend für die Abwehr von bekapselten Bakterien. Bei Fehlen der Milz besteht aus diesen Gründen ein hohes Risiko einer bakteriellen Sepsis („overwhelming postsplenectomy infection“ = OPSI) durch kapseltragende Erreger mit einer hohen Letalität (10,34). Die Fähigkeit zur Antikörperbildung gegen Proteinantigene und das B-Zell-Gedächtnis gegen Proteine sind bei der Asplenie nicht beein-

trächtigt. Aus dem Tiermodell gibt es Hinweise, daß eine Splenektomie keinen Einfluß auf zuvor erworbenes antivirales T-Zell Gedächtnis hat.

D. Impfungen unter Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen

Impfrisiko

Alle zugelassenen Impfstoffe können verabreicht werden.

Impferfolg

Eine Impfantwort nach Impfung mit Polysaccharidimpfstoffen (z. B. Pneumovax) ist abhängig von der Anwesenheit von IgM-memory-B-Zellen. Bei einer intakten Milz und kurz nach Splenektomie sind diese Zellen vorhanden. Bei Asplenie oder einige Monate nach Splenektomie fehlen IgM-memory-B-Zellen, und es wird keine T-Zell unabhängige Antikörperantwort mehr gegen Polysaccharide entstehen (14). Impfantworten gegen Proteinantigene und T-Zell-Immunität werden wahrscheinlich in normalem Ausmaß generiert.

Impfempfehlung

- Kongenitale Asplenie: Normaler STIKO-Impfplan. Zusätzlich Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken mit Konjugatimpfstoffen (13).
- Vor geplanter Splenektomie: Impfung mit Pneumokokken- und Meningokokken- Polysaccharidimpfstoffen 2 Wochen vor bis 4 Wochen nach der Operation. Zusätzliche Impfung mit Konjugatimpfstoffen gegen PN und NM (6).
- Nach traumatischem Milzverlust: sobald wie möglich Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung (Polysaccharidimpfstoff), zusätzliche Impfung mit Konjugatimpfstoffen gegen PN und NM (6).
- Alle Kinder erhalten eine lebenslange antibiotische Prophylaxe mit Penicillin V oral 2x 200.000 - 400.000 IE/d (bei Penicillinunverträglichkeit Erythromycin) (7). Eine jährliche Influenzaimpfung wird empfohlen.



Schlußfolgerungen

Während bei Patienten mit angeborenen Immundefekten nach entsprechender Diagnostik und Beurteilung des Immunstatus ein individuelles Impfkonzept unter Abwägung von Risiko und Nutzen erstellt werden kann, ist dies bei der Heterogenität und Individualität der sekundären Immundefekte insbesondere unter immunsuppressiver Therapie weitaus schwieriger, da das Ausmaß des Immundefektes im Zeitverlauf und individuell variabel ist und sich häufig nicht eindeutig festlegen läßt. Auf der anderen Seite haben viele Patienten mit sekundären Immundefekten die Grundimmunisierung durchlaufen und „Kinderkrankheiten“ (Varizellen) bereits durchgemacht. Bei diesen Patienten gilt es, den aktuellen Impfstatus nach Prüfung und Risikoeinschätzung (Varizellen, Hepatitis B) zu ergänzen. Für alle Patienten mit Immundefizienz gilt, daß die verfügbaren Impfungen unter Berücksichtigung des Impfrisikos auf jeden Fall präventiv eingesetzt werden sollten. Da Totimpfstoffe unbedenklich sind, werden neben den im STIKO-Impfplan empfohlenen Impfungen zusätzlich Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und die jährliche Impfung gegen Influenza unbedingt propagiert.

In jedem Fall muß das individuelle Risiko vor einer Impfung abgeschätzt werden. Dabei gilt, daß bei den primären und sekundären Immundefekten des spezifischen Immunsystems Impfungen mit Lebendimpfstoff kontraindiziert sind. Die wenigen Ausnahmen je nach Krankheitsbild müssen individuell geprüft werden. Demgegenüber sind Impfungen mit Totimpfstoffen ohne zusätzliches Risiko bei Patienten mit primären und sekundären Immundefekten anwendbar und sollten unabhängig von der Grunderkrankung durchgeführt werden. Um einen optimalen Impferfolg zu garantieren, muß ein günstiger Impfzeitpunkt gewählt werden, eventuell eine zusätzliche Boosterimpfung erfolgen. Auf jeden Fall ist gerade bei der Indikationsgruppe der Kinder mit Immundefekt ein Schutz wichtig und sollte nicht durch falsch verstandene

Kontraindikationen (milde Infekte) aufgeschoben werden.

Aus der Übersicht wird ersichtlich, daß differenzierte Impfempfehlungen mit Zuschnitt auf einzelne Patientengruppen sowohl bei primären als auch bei sekundären Immundefekten zukünftig weiter entwickelt werden müssen, um Impflücken, die gerade für Patienten mit Immundefizienz von existentieller Bedeutung sind, risikogerecht schließen zu können.

Literatur

- Behloradsky BH, Liese JG (1999) Impfungen bei primären und sekundären Immundefekten. In: Wahn U, Seger R, Wahn V. Pädiatrische Allergie und Immunologie. Urban und Fischer, München-Jena
- Benjamin CM, Chew GC, Silman AJ (1992) Joint and limb symptoms in children after immunization with measles, mumps and rubella vaccine. *BMJ* 304:1075
- Berkelhamer S et al. (2001) Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis* 32(7):1090
- CDC-General Recommendations on Immunization (2002) 51:1-35
- Chan CY et al. (1997) Antibody responses to tetanus toxoid and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBST). *Bone Marrow Transplant* 20(1):33
- Davies JM, Barnes R, Milligan D (2002) Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2(5):440
- Eber SW, Belohradsky BH, Weiss M (2001) Anti-infectious prophylaxis in asplenia. *Klin Padiatr* 213 Suppl 1:A84
- Epidemiologisches Bulletin des RKI (2003) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission 32(7)
- Gershon AA (2001) Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 8(2):32
- Gilbert B et al. (2002) Familial isolated congenital asplenia: a rare, frequently hereditary dominant condition, often detected too late as a cause of overwhelming pneumococcal sepsis. Report of a new case and review of 31 others. *Eur J Pediatr* 161(7):368
- Kanakoudi-Tsakalidou F et al. (2001) Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 19(5):589
- Keller M et al. (2000) Pneumococcal and influenza immunization and human immunodeficiency virus load in children. *Pediatr Infect Dis J* 19(7):613
- Kobel DE et al. (2000) Pneumococcal vaccine in patients with absent or dysfunctional spleen. *Mayo Clin Proc* 75(7):749
- Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, et al. (2003) Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 197(7):939-45
- Levin MJ et al. (2001) Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr* 139(2):305
- Lipnick R, Karsh J, Stahl NI, et al. (1985) Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 12:1118
- Ljungman P, Fridell E, Lonquist B, Bolme P, Bottiger M, et al. (1989) Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis* 159(4):610
- Malleson PN, Tekano J, Scheifele D, et al. (1993) Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol* 20:1769
- McFarland E (1999) Immunizations for the immunocompromised child. *Pediatr Ann* 28(8):4876

- Meral A, Sevinir B, Gunay U (2000) Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 35(1):47
- Moss W, Lederman H (1998) Immunization of the immunocompromised host. *Clin Focus on Prim Immune Deficiency* 1(1)
- Niehues T, Weiß M (2003) Klassifikation angeborener Immundefekte www.immundefekt.de (ImmundefektCentrum der Charite)
- Nilsson A et al. (2002) Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 109(6):91
- Paroli M, Accapezato D, Francavilla V, Insalaco A, Plebani A, et al. (2002) Long-lasting memory-resting and memory-effector CD4+ T cells in human X-linked agammaglobulinemia. *Blood* 99(6):2131
- Perez EE, Bokszezanin A, McDonald-McGinn D, Zakai EH, Sulliv KE (2003) Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 112(4):325
- Pirofski LA, Casadevall A (1998) Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 11(1):1
- Plebani A, Fischer MB, Meini A, Duse M, Thon V, Eibl MM (1997) T cell activity and cytokine production in X-linked agammaglobulinemia: implications for vaccination strategies. *Int Arch Allergy Immunol* 114:90
- Ramesh M et al. (2000) Seroconversion after hepatitis B vaccination in children receiving cancer chemotherapy. *Indian Pediatr* 37(8):882
- Ray P, Black S, Shinefield H, et al. (1997) Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA* 278:551
- Ridgway D, Wolff LJ (1993) Active immunization of children with leukemia and other malignancies. *Leuk Lymphoma* 9(3):177
- Sauerbrei A et al. (1997) Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 20(5):381
- Stiehm ER (1996) Immunologic disorders in infants and children. W.B.Saunders Company Philadelphia
- Storek J, Dawson MA, Lim LC, Burman BE, Stevens-Ayers T, et al. (2004) Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33(3):337
- Styrt B (1990) Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 88:33
- Sullivan JL et al. (1978) Immune response after splenectomy. *Lancet* 1(8057):178
- Sullivan PS et al. (2000) Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *Aids* 14(17):2781
- Suttrop M (1999) Impfungen bei Kindern mit fehlender oder geschwächter Immunabwehr. *Immunologie und Impfen* 2:70
- Thingle AJ, Allen M, Petty RE, et al. (1986) Rubella associated arthritis 1. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA-27/3 rubella immunization. *Ann Rheum Dis* 45:110
- Vance E et al. (1998) Comparison of multiple immunization schedules for Haemophilus influenzae type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22(8):735
- Wahn U, Seger R, Wahn V (1999) Pädiatrische Allergie und Immunologie. Urban und Fischer, München-Jena

Korrespondenzadresse

PD Dr. Wilma Mannhardt-Laakmann
 Universitäts-Kinderklinik
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 Tel.: 06131/177425
 Fax: 06131/176693
 E-Mail: mannhardt@kinder.klinik.uni-mainz.de

