

# Impfungen bei Immundefekten

AUTOREN:  
DR. LEIF HANITSCH UND  
PROF. DR. CARMEN SCHEIBENBOGEN

*Die Entwicklung von Impfstoffen (auch Vakzine genannt) ist einer der größten Meilensteine in der Geschichte der Medizin. Auch heute, mehr als 200 Jahre nach Edward Jenners Variolisierungen mit Kuhpocken (lat. Kuh: vacca, daher Vakzinierung) ist der Einsatz von Impfungen in der Prävention von Infektionen unersetzbar. Bei Patienten mit Immundefekten kommen Schutzimpfungen eine große Bedeutung zu. Die STIKO (Ständige Impfkommission) überarbeitet derzeit die Empfehlungen für Impfungen bei Immungeschwächten, da einerseits seit der letzten Version aus dem Jahre 2005 eine Reihe von neuen Impfstoffen hinzugekommen ist, und andererseits insbesondere im Hinblick auf die sekundären Immundefekte viele neue Medikamente mit immunsuppressiver (schwächender) und immunmodulierender Wirkung zugelassen wurden bzw. vermehrt im klinischen Einsatz sind.*

## **Impfstoffgruppen**

Zum besseren Verständnis muss erklärt werden, dass im Wesentlichen zwischen zwei verschiedenen Impfgruppen unterschieden wird: sogenannte Lebendimpfungen und Totimpfungen. Bei der Lebendimpfung werden abgeschwächte Erreger verwendet, welche in der Lage sind eine gute Immunantwort auszulösen, ohne dass die Erkrankung ausbricht (Beispiele: Masern, Mumps, Röteln, Windpocken aber auch Rotavirus, orales Poliovakzin, Gelbfieber und BCG). Der Vorteil der Lebendimpfung ist also eine sehr starke und langanhaltende, teils lebenslange Immunantwort. Der Nachteil ist die sehr geringe, aber mögliche Gefahr einer Infektion durch die Impfung. Dem gegenüber stehen die sogenannten Totimpfstoffe.

Hier werden nur einzelne wichtige Bausteine des Erregers verwendet (z.B. das Hepatitis B surface-Ag, HBs-Ag). Das Auslösen einer Infektionserkrankung durch die Impfung ist also nicht möglich, dafür ist aber die Immunantwort schwächer und muss regelmäßig aufgefrischt werden. Des Weiteren muss zwischen aktiven und passiven Impfungen unterschieden werden. Aktiv bedeutet, dass das Immunsystem durch die Impfung selber trainiert und passende Antikörper sowie Zellen herstellt. Also die „klassische Impfung“. Bei der passiven Impfung werden bereits vorgefertigte Antikörper übertragen (z.B. Nestschutz beim Neugeborenen durch die Weitergabe der mütterlichen Antikörper, aber auch die regelmäßige Immunglobulintherapie bei Patienten mit Immundefekten). Eine aktive Impfung hält für viele Jahre, teils sogar lebenslang an. Bei einer passiven Impfung ist der Schutz nur für kurze Zeit vorhanden, da die Antikörper im Körper mit einer Halbwertszeit von 3-4 Wochen abgebaut werden.

## **Impfungen bei schweren zellulären Immundefekten**

Ob die Impfung eine Infektionserkrankung auslösen kann, hat neben der Stärke des Impfstoffes maßgeblich mit Verteidigungskraft des Immunsystems zu tun. Aus diesem Grund sind bei bestimmten Immundefekten Lebendimpfungen gefährlich. Es muss betont werden, dass nur eine sehr kleine Gruppe von primären Immundefekten keine Lebendimpfungen bekommen sollten, dies betrifft insbesondere Patienten mit schweren zellulären Immundefekten ((S)CID sowie andere Defekte mit verminderten T-Helferzellen (CD4+ Zellen) oder Patienten mit septischer Granulomatose).



Da Kinder mit SCID (severe combined immunodeficiency) in aller Regel frühzeitig mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden, erübrigt sich die Frage nach vorherigen relevanten Impfungen.

Ist keine Stammzelltransplantation erforderlich, so liegt die kritische Schwelle, ab der Lebendimpfungen kontraindiziert sind, bei einem absoluten Werte der CD4+ Zellen von  $<200/\mu\text{l}$  für Erwachsene bzw. bei  $<15\%$  für Kinder (hier liegen andere absolute Normbereiche vor).

Patienten mit septischer Granulomatose dürfen zwar virale Lebendimpfungen (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen) erhalten, jedoch sind bakterielle Lebendimpfungen (BCG, orales Typhus) verboten, da diese zu einer Infektion führen können.

Unabhängig davon, ob ein schwerer Mangel an Lymphozyten ((S)CID) oder eine funktionelle Störung der Granulozyten (septische Granulomatose) vorliegt, sind alle Totimpfstoffe bei diesen Patienten generell erlaubt.

Allerdings ist es fraglich, ob die Impfung wirkt. Eine Infektionserkrankung kann wie gesagt durch Totimpfstoffe nicht ausgelöst werden, da ja nur mit Bausteinen des Erregers trainiert wird. Fieber, Unwohlsein oder andere häufige Beschwerden nach Impfung mit Totimpfstoffen sind eine Reaktion des Körpers auf die Impfung, aber eine inaktivierte Grippe-Totstoffimpfung kann z.B. nie eine Grippe auslösen.

### ***Impfungen bei Antikörpermangelkrankungen und gutem zellulären Immunsystem***

Patienten, die ein gutes zelluläres Immunsystem haben und nur eine Verminderung von Immunglobulinen zeigen, können ohne Bedenken Lebend- und Totimpfungen erhalten. Hier stellt sich vielmehr die Frage, ob die Impfung wirkt, da ja viele Patienten mit Immunglobulinmangel nicht mehr nachweisbar mit einem Anstieg der spezifischen Antikörper nach Impfung reagieren (fehlende Impfantwort bei Patienten mit X-chromosomal-vererbter Agammaglobulinämie (XLA) und Hyper-IgM-Syndrom (HIGM) sowie bei vielen Patienten mit common variable immunodeficiency (CVID)).

Im Hinblick auf die Überprüfung der Impfantwort muss jedoch erwähnt werden, dass nicht nur die Induktion von Antikörpern, die spezifisch gegen den entsprechenden Erreger gerichtet sind, erfolgt. Zusätzlich werden auch die T-Lymphozyten durch die Impfung trainiert. Dies ist wichtig, da je nach Erregerart manchmal v.a. Antikörperantworten (z. B. gegen Tetanus und Diphtherie) oder zelluläre oder beide Immunantworten wichtig sind. Wie aber können Patienten mit schlechter Antikörperimpfantwort geschützt werden, und wie können Patienten, bei denen Lebendimpfungen verboten sind, dennoch vor den Erkrankungen geschützt werden?

### **Antikörperschutz durch regelmäßige Immunglobulintherapie**

Die Antwort lautet: durch die regelmäßige Therapie mit Immunglobulinen, also durch die o.g. passive Immunisierung. Hier werden dem Patienten die schützenden Antikörper von >1000 gesunden und mit Impfungen versorgten Spendern gegeben. Es sind also ausreichend spezifische Antikörper gegen Wundstarrkrampf (Tetanus), Diphtherie, Kinderlähmung (Polio), Pneumokokken sowie gegen Masern, Mumps und Röteln in der Therapie enthalten.

Es muss betont werden, dass von den Herstellern nicht für alle Antikörper ein Nachweis über die Konzentration oder Titerhöhe erbracht werden muss und auch nicht für alle Erkrankungen gute Grenzwerte etabliert sind.

### **Häufige Fragen zum Thema Impfungen bei Immundefekten:**

*Ich habe einen milden Antikörpermangel ohne regelmäßige Immunglobulintherapie und ohne relevante Beeinträchtigung meines zellulären Immunsystems (Helferzellen sind >200/µl). Welche Impfungen sind erforderlich und welche Impfungen sind verboten?*

Es werden die regulären Impfungen gemäß STIKO empfohlen. Es sind keine Impfungen kontraindiziert, d. h. auch Lebendimpfungen sind nicht verboten. Zusätzlich empfehlen sich die jährliche Gripeschutzimpfung und eine Impfung gegen Pneumokokken, wobei hier zuerst mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, dann zirka 6–12 Monate später mit dem Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff geimpft werden sollte (siehe unten).

*Ich habe einen schweren Antikörpermangel mit regelmäßiger Immunglobulintherapie, aber ohne relevante Beeinträchtigung meines zellulären Immunsystems (Helferzellen sind >200/µl). Welche Impfungen sind erforderlich und welche Impfungen sind verboten?*

Durch die regelmäßige Immunglobulintherapie besteht ein Schutz gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Polio sowie gegen Pneumokokken, so dass diese nicht aufgefrischt werden müssen. Auch sind in ausreichender

Menge Antikörper gegen Masern, Mumps und Röteln in den Immunglobulinpräparaten enthalten. Eine MMR-Impfung ist also nicht erforderlich. Andere Lebendimpfungen sollten mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Es muss hierbei jedoch generell berücksichtigt werden, dass insbesondere nach einer größeren Gabe von Immunglobulinen (z.B. bei Patienten mit monatlichen Gaben der Immunglobuline) die Impfantwort gegen Lebendimpfungen stark abgeschwächt sein kann.

Obwohl durch die regelmäßige Gabe von Immunglobulinen eine Vielzahl von Erregern abgedeckt ist, besteht z.B. kein sicherer Schutz gegen die saisonale Influenza (Grippe)viren, da die Spender ja noch nicht gegen die jeweils neue Influenza geimpft werden konnten. Eine Gripeschutzimpfung trainiert nachweisbar, auch bei Patienten mit eingeschränkter Antikörperantwort, die T-Zellen des Immunsystems, so dass diese eindeutig empfohlen wird.

Auch eine ergänzende Meningokokkenimpfung wird in meisten nationalen Leitlinien empfohlen (siehe unten für weitere Informationen).

*Mir wurde die Milz entfernt bzw. meine Milz ist nicht funktionell. Welche Impfungen sind erforderlich?*

Patienten ohne (funktionelle) Milz haben ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere Infektionen durch sogenannte bekapselte Erreger. Hierunter fallen Pneumokokken (*Streptokokkus pneumoniae*), Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) und *Hämophilus influenzae* Typ B. Bei geplanten Eingriffen sollte daher stets vorher eine Impfung gegen diese Erreger erfolgen. Bei Notfalleingriffen müssen die Impfungen unbedingt nachgeholt werden.

Weitere Informationen zu dem Thema finden sich im Internet unter [www.asplenie-net.org](http://www.asplenie-net.org)

*Gibt es für Patienten mit Immundefekten einen bevorzugten Grippeimpfstoff?*

Gemäß STIKO gibt es derzeit keine präferentielle Empfehlung für einen bestimmten Grippeimpfstoff. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten erscheint jedoch der Einsatz der tetravalenten Impfstoffe (gerichtet gegen 2x Influenza Typ A: H1N1 und H3N2 und 2x gegen Influenza





enza B) sinnvoll. Daten von HIV-Patienten lassen eine bessere Wirksamkeit von adjuvantierten Impfstoffen vermuten, obgleich hier keine expliziten Daten zu Patienten mit primären Immundefekten vorliegen.

Seit 2016 empfiehlt die STIKO bei Patienten mit primären oder sekundären Immundefekten auch die saisonale Gripeschutzimpfung für die engen Kontakte im Haushalt durchzuführen. Hier wird üblicherweise der reguläre trivalente inaktivierte Impfstoff verwendet.

### **Welcher Pneumokokken-Impfstoff sollte bei Patienten mit Immundefekten verwendet werden?**

Es gibt zwei verschiedene Arten von Pneumokokken-Impfstoffen. Einen Polysaccharidimpfstoff (PPV), der gegen 23 der insgesamt 93 verschiedenen Serotypen gerichtet ist (Pneumovax23®) und einen (Glyko)konjugatimpfstoff (PCV), der an ein nicht toxisches Diphtherietoxin gekoppelt ist und gegen 13 verschiedenen Serotypen gerichtet ist (Prevenar13®) und ein Immungedächtnis induzieren kann. Patienten mit primären Immundefekten erhalten zunächst eine Impfung mit dem Konjugatimpfstoff und werden 6–12 Monate später zusätzlich mit dem Polysaccharidimpfstoff geimpft. Derzeit empfiehlt die STIKO eine Wiederholung mit dem Polysaccharidimpfstoff alle 6 Jahre.

### **Welche Meningokokken-Impfstoffe werden bei primären Immundefekten empfohlen?**

Meningokokken (Erreger: *Neisseria meningitidis*, es existieren 12 verschiedenen Serotypen) können seltene aber schwerwiegende Infektionen auslösen. Die meisten Spender für die Immunglobulinpräparate sind nicht gegen die gefährlichen Meningokokken Serotypen (in Deutschland v. a. Typ B und C, sehr selten auch A, W und Y) geimpft. Da ein Teil der gesunden Population jedoch mit Meningokokken asymptomatisch besiedelt ist, werden teils auch Meningokokken-spezifische Antikörper in den Immunglobulinpräparaten nachgewiesen. Die Konzentration kann jedoch von Charge zu Charge sehr variabel sein, zusätzlich ist nicht geklärt, wie sicher die als protektiv definierten Antikörperkonzentrationen sind. Während vor allem für Patienten mit Komplementdefek-

ten, fehlender oder nicht-funktioneller Milz (Asplenie) und HIV ein erhöhtes Risiko für Meningokokkeninfektionen bekannt ist, so sind die klinischen Daten bei Patienten mit Antikörpermangel leider unzureichend.

Die STIKO empfiehlt für die ersten drei Patientengruppen genauso wie für Patienten mit Antikörpermangel (Hypogammaglobulinämie) eine Impfung gegen Meningokokken. Wie bei den Pneumokokken stehen ebenfalls reine Polysaccharidimpfstoffe und (Glyko)konjugatimpfstoffe zur Verfügung. Aufgrund der stärkeren Immunantwort sollten die Glykokonjugatimpfstoffe gegen die Serotypen A, C, W und Y bevorzugt werden (Nimenrix® oder Menveo®). Für alle Patienten, die gemäß STIKO eine Impfung gegen die Meningokokken Serotypen A, C, W und Y erhalten sollten (also Komplementdefekte, HIV, Hypogammaglobulinämie und funktionelle oder anatomische Asplenie), wird seitens der STIKO auch eine Impfung gegen Meningokokken B empfohlen. Der Impfstoff ist in Deutschland seit Ende 2013 zugelassen, zur Zeit liegen jedoch keinerlei Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Immundefekten vor.

Ein Einsatz bei Komplementdefekten und Asplenie ist aus unserer Sicht eindeutig indiziert.

Für Patienten mit Hypogammaglobulinämie werden derzeit Daten über Immunogenität und Dauer des Impfschutzes gesammelt, so dass bald eine exaktere Einschätzung möglich sein sollte.



Dr. Leif Hanitsch



Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen

Immundefektambulanz für Erwachsene,  
Institut für Medizinische Immunologie,  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Kontakt: [immundefekt-ambulanz@charite.de](mailto:immundefekt-ambulanz@charite.de)