



# Impfungen bei Immundefizienz

---

A. Sonnenschein

Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Mainz

**dsai-Fortbildung**

**11.10.2014**

# Bedingungen bei Immundefizienz

Gestörte Immunfunktion



Infekt-  
anfälligkeit ↑

Abwehr-  
funktion ↓

# Impfen bei Immundefizienz? Indikation und Ziel

---

**Eindämmung**



der Infektanfälligkeit durch

**Steigerung**



der eingeschränkten Immunprotektion

# Impfziel

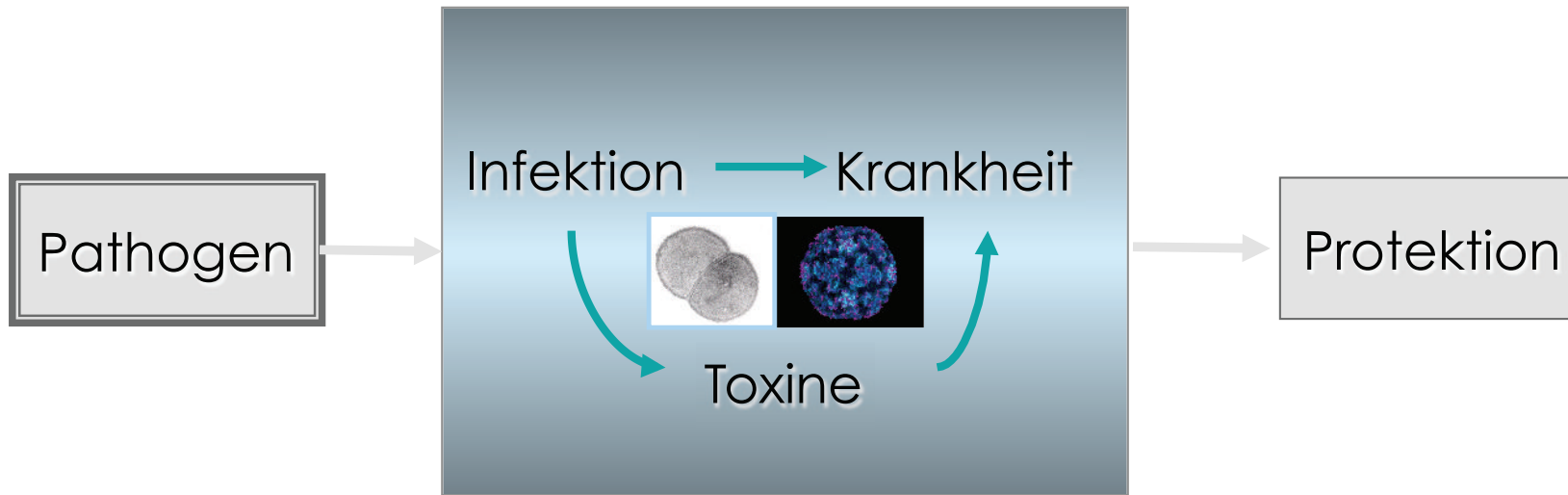
---

## **Protektion**

vor Impf-präventablen  
Infektionserkrankungen:

- Maximaler Vorteil (Schutz vor Erkrankung)
- Minimales Risiko (Beachtung Kontraindikationen)

# Impfindikation und Impfziel



Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten					Alter in Jahren					
	6	2	3	4	11-14	15-23	2-4	5-6	9-14	15-17	ab 18	ab 60
Tetanus		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>d</sup>	
Diphtherie		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>d</sup>	
Pertussis		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	A2		A (ggf. N) <sup>d</sup>	
Hib <i>H. influenzae</i> Typ b		G1	G2 <sup>b</sup>	G3	G4	N	N					
Poliomyelitis		G1	G2 <sup>b</sup>	G3	G4	N	N		A1		ggf. N	
Hepatitis B		G1	G2 <sup>b</sup>	G3	G4	N		N				
Pneumokokken		G1	G2	G3	G4	N						S <sup>f</sup>
Rotaviren	G1 <sup>a</sup>	G2	(G3)									
Meningokokken C					G1 (ab 12 Monaten)			N				
Masern					G1	G2		N			S <sup>e</sup>	
Mumps, Röteln					G1	G2		N				
Varizellen					G1	G2		N				
Influenza												S (jährlich)
HPV Humane Papillomviren								G1 <sup>c</sup>	G2 <sup>c</sup>	N <sup>c</sup>		

Impferfolg bei minimalem Risiko



# Impferfolg

---



Messbarkeit einer  
immunologischen

**Gedächtnisantwort**

*z.B. spezifische Serum-Antikörpertiter  
(Tetanus, Diphtherie, Pneumokokken, etc.)*

# „Impftiter“

Diphtherie	$\geq 0,1$ IE/ml
Tetanus	$\geq 0,1$ IE/ml
Pertussis	nicht definiert
Pneumokokken (Konjugat)	$> 0,35$ $\mu\text{g/ml}$
Meningokokken	nicht definiert
Hib	$\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ „Kurzzeit“ $\geq 1$ $\mu\text{g/ml}$ „Langzeit“



zu niedriger Titer → Boosterung



# Klassifikation der Impfstoffe (I)

## Inaktivierte (Tot-) Impfstoffe

Diphtherie

Tetanus

Polio

Pertussis

Hepatitis A+B

Influenza

Pneumokokken

Meningokokken

HPV (Humane Papillomviren)

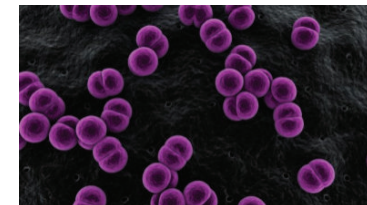
FSME



## Konjugat-Impfstoffe (< 2.LJ)

Hib (Haemophilus influenzae Typ b)

Pneumokokken,  
Meningokokken



# Klassifikation der Impfstoffe (II)

## Lebendvakzine

(vermehrungsfähige attenuierte Wildtypvirusstämme)

Masern

Mumps

Röteln

Varizellen

Rotaviren



Pocken

Polio oral (OPV)

BCG Bacille Calmette-Guérin

# Impfkalender (Standardimpfungen)

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten					Alter in Jahren						
	6	2	3	4	11-14	15-23	2-4	5-6	9-14	15-17	ab 18	ab 60	
<b>Tetanus</b>		<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A (ggf. N)<sup>d</sup></b>			
<b>Diphtherie</b>		<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A (ggf. N)<sup>d</sup></b>			
<b>Pertussis</b>		<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A (ggf. N)<sup>d</sup></b>			
<b>Hib</b> <i>H. influenzae</i> Typ b		<b>G1</b>	<b>G2<sup>b</sup></b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>	<b>N</b>						
<b>Poliomyelitis</b>		<b>G1</b>	<b>G2<sup>b</sup></b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>	<b>N</b>		<b>A1</b>	<b>ggf. N</b>			
<b>Hepatitis B</b>		<b>G1</b>	<b>G2<sup>b</sup></b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>	<b>N</b>						
<b>Pneumokokken</b>		<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>N</b>						<b>S<sup>f</sup></b>	
<b>Rotaviren</b>	<b>G1<sup>a</sup></b>	<b>G2</b>	<b>(G3)</b>										
<b>Meningokokken C</b>						<b>G1 (ab 12 Monaten)</b>		<b>N</b>					
<b>Masern</b>						<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>N</b>			<b>S<sup>e</sup></b>		
<b>Mumps, Röteln</b>						<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>N</b>					
<b>Varizellen</b>						<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>N</b>					
<b>Influenza</b>												<b>S (jährlich)</b>	
<b>HPV</b> Humane Papillomviren							<b>G1<sup>c</sup></b>		<b>G2<sup>c</sup></b>	<b>N<sup>c</sup></b>			

# Impfrisiko

---

Akute Nebenwirkungen - lokal/systemisch (Fieber)

Impferkrankung nach Lebendimpfung

Induktion Autoimmunität (?)



# Impfrisiken bei angeborenen Immundefekten

## Totvakzine:

- Vergleichbar mit Gesunden
- Impferfolg abhängig von Immunrestfunktion
- Impfungen entsprechend STIKO-Empfehlung

(hilft bei Diagnostik Immundefekt!)



## Lebendvakzine:

- BCG: Alle immundefiziente Patienten verstorben
  - Masern: Einzelfälle mit tödlichem Verlauf
  - OPV: bei XLA Polio durch Virus-persistenz und Rückmutation
- Impfungen in der Regel kontraindiziert



# Impferfolg und Impfrisiko

---

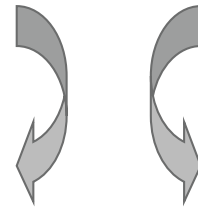
Wie lassen sich Impfungen bei Einschränkung der humoralen und/oder zellulären Immunfunktionen bewerten:

Tot-Impfung

?

Lebend-Impfung

?



- Protektion reduziert?
- Impferkrankung ?

# Risiko-Nutzen-Abwägung

Impferfolg

Protektion vor  
impfpräventablen  
Infektionserkrankungen  
?



Impfrisiko

Gefahr der Infektion  
durch attenuierte  
Impferreger  
(Lebendimpfung)

# Ursachen für Immundefizienz

---

## Angeborene Immundefekte

## Sekundäre Immundefizienzen

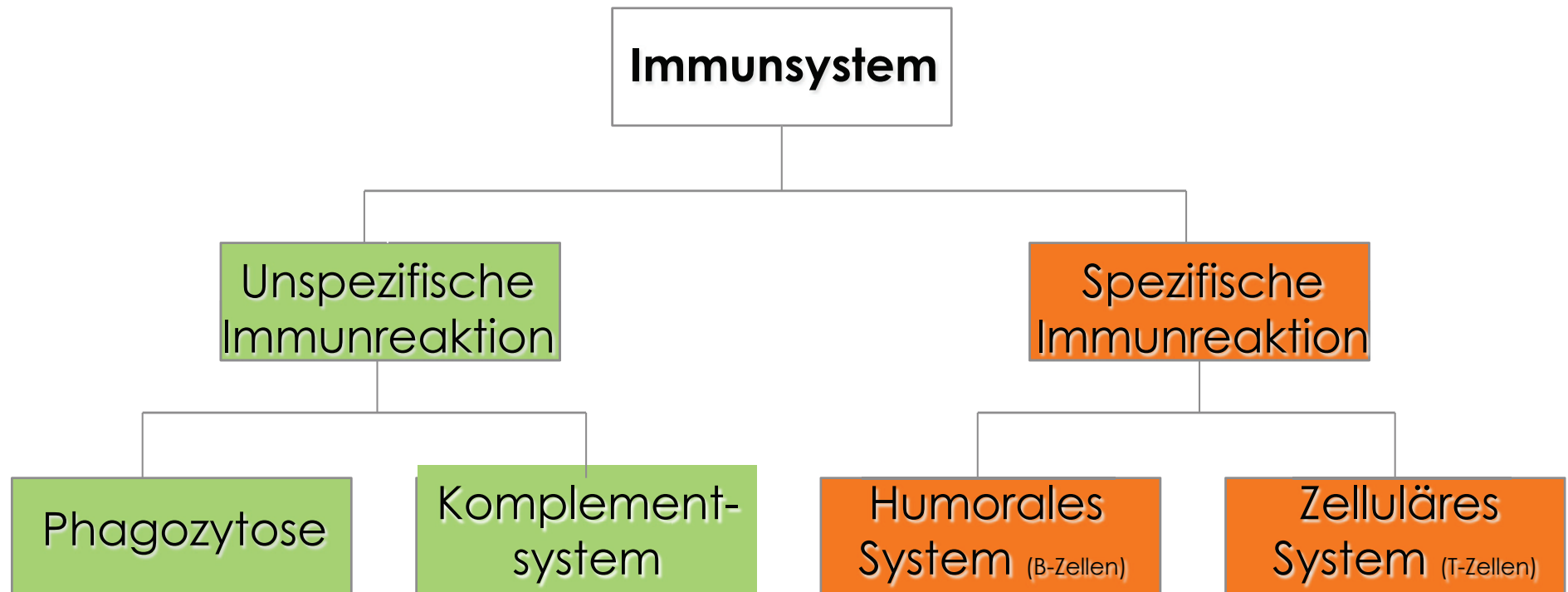
- Virusinfektionen
- Autoimmunerkrankungen
- systemische maligne Erkrankungen
- Immunsuppressive Therapie
- Stammzelltransplantation

## Störung der Immunfunktion

- „Infektanfälligkeit“
- Frühgeburtlichkeit
- Splenektomie
- Atopie



# Immundefekte



# Klassifikation der primären Immundefekte

## A. Defekte der spezifischen Abwehrfunktion

- I. Kombinierte T- und B-Zell- Immundefekte
- II. Immundefekte mit Antikörpermangel
- III. Andere gut definierte Immundefizienzsyndrome
- IV. Erkrankungen der Immunregulation

## B. Defekte der unspezifischen Abwehrfunktion

- V. Kongenitale Defekte der Phagozyten in Anzahl und Funktion
- VI. Defekte der angeborenen Immunität
- VII. Autoinflammatorische Syndrome
- VIII. Komplementdefekte

# Klinik der primären Immundefekte (PID)

---

- Infektanfälligkeit (Fehlen der Immunfunktion)/  
opportunistische Erreger
- Autoimmunität
- Autoinflammation (Störungen der Immunregulation)



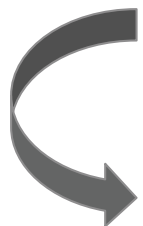
# Potentielle Impfrisiken bei PID

	Impferkrankung?	Protektion?
Inaktivierte Impfung	nein	↓
Lebendimpfung	ja !!!!!!!	↓

Impfstoff	Komplikation
BCG	Disseminierte BCGitis, †
Typhus oral	?
Polio oral	Paralytische Polio, †
Rotaviren	Protahierte Diarrhö
Masern	Enzephalitis, Pneumonie, †
Varizellen	Enzephalitis, Pneumonie, †



BCGitis



**Lebendimpfungen bei PID kontraindiziert**

# Impfkomplikationen nach Lebendimpfungen bei PID

			†/ Patienten
Masern:	<i>Monago et al, J Ped (USA)</i>	1994	(1/1)
Varizellen:	<i>Jean-Philippe et al, Pediatrics (USA)</i>	2007	(1/1)
	<i>Banovic et al, JID (Australia)</i>	2011	(0/1)
Rota:	<i>Patel et al, NEJM (USA)</i>	2010	(0/3)
BCG:	<i>Sadeghi et al, Int J Infect D (Iran)</i>	2009	(8/8)
	<i>Pedraza et al, Int J Infect D (Mexico)</i>	2010	(3/3)
OPV:	<i>Gomede et al, Emerg Infect D (S.Africa)</i>	2012	(1/1)
	<i>Kewert et al, MMWR (worldwide)</i>	2011	(1/9)

# Impfstudien bei primären Immundefekten (I)

---

## Humorale Immundefekte

↳ CVID (Common Variable Immunodeficiency)

-Goldacker S et al, Clin Immunol 124, 2007

-van Assen et al, Clin Immunol 136, 2010 / prospektiv

-Pedersen et al, Scan J Immunol, 2011



# Impfungen bei **humoralen Immundefekten**

(Agamma-/Hypogammaglobulinämie,  
CVID, IgG-Subklassenmangel)

---

Charakteristisch: fehlende spezifische Antikörper  
aber: T-Zell-Impfantwort

## 1. **Tot-Vakzine möglich:**

DTPa, HBV/HAV, IPV, HIB, Influenza, HPV, MenC, Pneum.

## 2. **Lebend-Vakzine kontraindiziert** (MMR, OPV, Rota, VZV)

## 3. „Cocon“- Impfschutz:

Familie vollständig impfen - MMR-VZV möglich

## 4. **Besonderheit:**

Keine Impf-Kontraindikationen bei IgA-Defekt

# Impfstudien bei primären Immundefekten (II)

---

## partielle T-Zelldefekte

↳ DiGeorge/ CATCH22-Syndrom

-Perez EE et al, Pediatrics 112, 2003

-Moylett EH et al, Clinical Immunol 112, 2004

-Azzari C et al, Vaccine 23, 2005

-Al-Sukaiti N et al, J All Clin Immunol 126, 2010

-Jawad AF et al, J Clin Immunol 31, 2011





# Impfungen bei **primären zellulären / kombinierten Immundefekten**

(DiGeorge-Syndrom, Catch22, SCID, Zytokindefekt)

---

Charakteristisch: fehlende T-Zell- und B-Zell-Impfantwort

## 1. **Lebend-Vakzinen kontraindiziert** (BCG, OPV )

**CAVE:** T-Zellzahlen ( $CD4+ > 500/\mu l$ ) sowie normale Funktion (polyklonale Proliferation) → ggf. **MMRV, Rota**

## 2. Bei Hinweisen auf immunologische Restfunktion sind

**DTPa, Hib, HBV, HAV, IPV, Pneum., HPV, Influenza, H1N1**

hilfreich und ohne Risiko

## 3. „Cocon“-Impfschutz:

Familie vollständig impfen - MMR-VZV möglich

# Impfungen bei... **Granulozytenfunktionsstörungen**

(Septische Granulomatose, M.Kostmann, cyclische Neutropenie)

## ...„innate“ Immundefekten

(Nemo, IRAK 4, Cytokindefekte, Komplementdefekte)

---

Charakteristisch: T-Zell- und B-Zell-Impfantwort unauffällig

1. Lebend-Vakzine: MMR, VZV nur bei bekannter T-Zellfunktion

*BCG, Typhus oral kontraindiziert (Defekt intrazelluläres Killing)*

2. **Tot-Vakzine unbedingt empfohlen**

DTPa, HIB, HBV, HAV, IPV, HPV

Pneumokokken, Meningokokken,

Influenza, H1N1



# Epidemiologisches Bulletin

30. Juli 2012 / Nr. 30

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

**... „Die serologische Kontrolle des Impferfolgs ist bei Patienten mit Immundefizienz angezeigt.“ ...**

**... „Im Fall eines angeborenen oder erworbenen Immundefekts sollte vor der Impfung mit einem Lebendimpfstoff der den Immundefekt behandelnde Arzt konsultiert werden...“**

**→ Spezial-Zentrum/ Pädiatrische Immunologie**

*Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI)  
Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am  
Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012; „Kontraindikationen“ S.303*

# Impfungen bei PID (Evidenzgrad IIb, III, IV) Zusammenfassung

---

- A. Impfindikation:** unbedingt gegeben, potentieller Schutz  
Tot-Impfungen entsprechend STIKO-Empfehlung  
*(hilft bei Diagnostik Immundefekt!)*
- B. Impferfolg:** eventuell verminderte Impfantwort  
serologische Kontrollen, eventuell Booster
- C. Impfrisiko:**
- Tot-Vakzine**  
ungefährlich und potentiell hilfreich;
  - Lebend-Vakzine**  
→ abhängig von Anzahl CD4+ T-Zellen und Funktion
- cave: Cytokindefekte, Phagozytosedefekte**  
→ Kontraindikation: BCG, Typhus

# Impfempfehlungen bei Immundefekten

Impfungen (adaptiert an STIKO)		I. Kombinierte T-/B-Zell-Defekte <sup>a</sup>	II. Antikörpermangel	III. Gut definierte PID-Syndrome	IV. Störungen der Immunregulation	V. Phagozytendefekte	VI. Angeborene Immunität	VII. Autoinflammatorische Syndrome	VIII. Komplementdefekte
<b>Impfplan Kinder (Grundimmunisierung und Boosterimpfung)</b>									
Inaktivierte Vakzine	<i>DTPa/HIB/IPV/HBV</i>	+	(+)	+	+	+	+	+	+
	<i>PNK</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>MenC</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>HPV</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
Lebendvakzine	<i>MMR</i>	(+) <sup>b</sup>	-	(+/-) <sup>b</sup>	(+/-) <sup>b</sup>	+	-	(+)	+
	<i>Varizellen</i>	(+)	-	(+/-) <sup>b</sup>	(+/-) <sup>b</sup>	+	-	(+)	+
<b>Indikation Kinder</b>									
Inaktivierte Vakzine	<i>Influenza (jährlich)</i>	+	+/-(-)	+	+	+	+	+	+
	<i>Hepatitis A</i>	+	(+)	(+)	(+)	+	+	+	+
	(FSME)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Lebendvakzine	(Rotavirus)	(+)	-	-	-	?	-	-	+
Passive Immunisierung	<i>IVI, SCIG</i>	+/- <sup>c</sup>	+++	+/- <sup>c</sup>	+/- <sup>c</sup>	-	(+)	-	-
	RSV-Prophylaxe	+/-	-	(+)	-	-	-	-	-
	HlgC: Varizelle	+/-	-	+	+	-	+	-	-
	Masern	+/-	-	+	+	-	+	-	-

Monatsschrift Kinderheilkunde, 2011, 159:451-460

**Wichtig: vollständige familiäre Umgebungsimpfung (Herdenimmunität)**



## Fazit für die Praxis

- individuelles Impfkonzzept (Risiko-Nutzen-Abwägung)
- Evidenz (Grad IIa/b) →  
keine Einschränkung bei inaktivierten Impfungen  
(+Konjugat gegen Pneumokokken und  
Meningokokken, HPV, Influenza)
- Zusätzliche Boosterimpfung bei eingeschränkter B-Zell-  
Funktion nötig für Impferfolg
- Sorgfältige Prüfung bei Impfung mit Lebendimpfstoffen  
**Kontraindikation!**  
(Ausnahme: bekannte T-Zell-Restfunktion)
- Ziel: Impfstudien – bislang nur Expertenmeinung (Grad IV)



# Vielen Dank!!!

## Arbeitsgruppe Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz

PD Dr. W. Mannhardt-Laakmann

Dr. A. Sonnenschein

Dr. U. Derichs

Dr. M. Kirchner

Sabine Wiegert

Christine Lux



<http://www.unimedizin-mainz.de/kinderklinik/pir>

# Arbeitsgruppe Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie

## Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz

### Terminvereinbarung

Erstvorstellung:

Tagesklinik Tel.: 06131-172444

Fax: 06131-176650

Sprechstunde:

Schwester Sabine Wiegert Tel.: 06131-175839





UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ



UNIVERSITÄTS**medizin.**

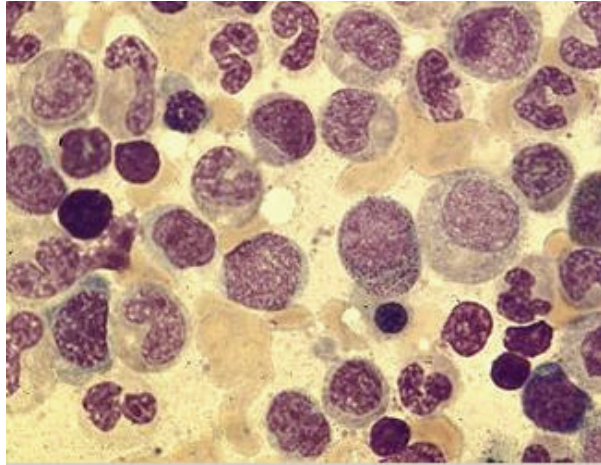
MAINZ

# Funktionsstörungen bei Immundefizienz

---

1. Störung der humoralen Immunität
  - Hypo/Agammaglobulinämie
  - IgG-Subklassenmangel
  - fehlende antigenspezifische Antikörper
2. Störung der zellulären Immunität
  - partielle / vollständige T-Zelldefizienz
3. Störung der Granulozytenfunktion
  - Phagozytosedefekt
  - „Oxygen Burst“ Defizienz
  - Chemotaxis Defizienz
4. Störung des „Innate“ Immunsystems
  - Komplementdefekte
  - TLR-Transduktionsdefekte

# Elemente des Immunsystems

	unspezifisch	spezifisch
physiko- chemisch	Haut und Mukosa	Toll-like Rezeptoren (TLR)
humoral	Komplement Cytokine/Defensine	Antikörper
zellulär	Neutrophile Monozyten	 Lympho- zyten