

IMPFUNGEN BEI IMMUNDEFIZIENTEN UND IMMUNSUPPRIMIERTEN KINDERN

Prof. Dr. med. Thomas Lehrnbecher

Leiter des Schwerpunktes Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Frankfurt

PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

1 EINLEITUNG

Kinder und Jugendliche mit angeborener oder erworbener Immundefizienz stellen behandelnde Ärzt:innen in der täglichen Praxis oft vor große Herausforderungen, zu denen auch die Frage der Immunisierung der Betroffenen gehört. Diese kompakte Fortbildung richtet sich deshalb besonders an niedergelassene und an in Kliniken praktizierende Ärzt:innen, die immunsupprimierte Patient:innen mitbetreuen und -beraten. Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) hat in den letzten Jahren nach sorgfältiger

Recherche eine Reihe von ausführlichen Handlungsempfehlungen für Patient:innen mit Immundefizienz publiziert, welche die allgemeinen STIKO-Impfempfehlungen ergänzen [1 – 5]. An diesen Empfehlungen haben die Autoren dieser Fortbildung mitgearbeitet. Das Ziel dieser Fortbildung ist es, praktizierenden Kinderärzt:innen die Empfehlungen zu Standardimpfungen bei Kindern und Jugendlichen mit Immundefizienz möglichst praxisnah und so kompakt wie möglich darzustellen.

2 DAS PRINZIP DER VAKZINIERUNG – GENERIERUNG EINES IMMUNOLOGISCHEN GEDÄCHTNISSES

Das Ziel einer Impfung besteht darin, einen möglichst langanhaltenden immunologischen Schutz gegen Erkrankungen aufzubauen. Dieser Schutz entwickelt sich meist über das Zusammenwirken

des angeborenen und des adaptiven Immunsystems, wobei ein immunologisches Gedächtnis (T- und B-Zellen) gegen den jeweiligen Erreger bzw. das Toxin entsteht [6].

Um solche Reaktionen auszulösen, ohne bei der geimpften Person eine Erkrankung zu verursachen, werden unterschiedliche Impfstoffarten eingesetzt [7]:

- Lebendimpfstoff: Inokulation mit attenuierten Erregern mit verringerter Pathogenität. Da sich diese im immungesunden Menschen kaum vermehren, führen sie bei einer Impfung zwar zur Immunität, nicht aber zur Erkrankung.
- Totimpfstoff: Impfstoffe auf der Basis von abgetöteten Organismen bzw. von aufgereinigten Komponenten oder Toxoiden der Organismen, die hinsichtlich einer Immunreaktion genauso wirksam sein können

wie intakte, lebende Organismen. Dabei wurden auch Impfstoffe entwickelt, bei denen man zusätzlich adjuvante Substanzen verwendet, die helfen, die angeborene Immunität zu aktivieren, um so die Reaktionen auf einfache Antigene zu verstärken.

- Neuentwicklungen: Bei sog. Vektorimpfstoffen oder mRNA-basierten Impfstoffen werden Teile der genetischen Information von Erregern in Form von episomaler DNA oder mRNA verabreicht, die von Zellen des/der Geimpften aufgenommen werden. Diese werden dort in Protein-Antigene (z. B. virale Oberflächenproteine) translatiert, gegen welche dann eine Immunreaktion aufgebaut wird.

3 DEFEKTE DES IMMUNSYSTEMS BEI KINDERN

3.1 PRIMÄRE (GENETISCHE) DEFEKTE DES IMMUNSYSTEMS

Angeborene (primäre) Defekte des Immunsystems sind genetisch determiniert und können je nach Art und Ausprägung zu rekurrierenden lebensgefährlichen Infektionen führen. Dabei können sich die Störungen auf einzelne Arme des Immunsystems beschränken, wie zum Beispiel auf das angeborene Immunsystem bei der septischen Granulomatose (CGD). Diese seltene Krankheit ist durch Defekte in Untereinheiten der Phagozytenoxidase (NADPH-Oxidase) gekennzeichnet, wodurch die Eliminierung phagozytierter Bakterien oder Pilze durch Fresszellen der angeborenen Immunabwehr (wie z. B. Granulozyten) mehr oder weniger stark beeinträchtigt wird. Daher kommt es bei Betroffenen vor allem zu rezidivierenden bakteriellen Infektionen und nachfolgend der Ausbildung von Granulomen, bei manchen Patient:innen auch zu invasiven Mykosen. Von CGD betroffene Kinder und Jugendliche weisen jedoch normale B- und T-Zellfunktionen auf [8].

Dagegen können bei Patient:innen mit einer Agammaglobulinämie aufgrund eines Gendefekts die B-Zellen nicht vollständig ausreifen. Betroffene können daher in aller Regel keine funktionellen B-Zellen und somit auch keine Antikörper produzieren. Häufig treten deswegen

nach den ersten Lebensmonaten, wenn der Schutz durch mütterliche Antikörper abnimmt, bakterielle Infektionen auf, in erster Linie durch bekapselte Erreger im Atemwegstrakt.

Bei den seltenen schweren kombinierten Immundefekten (*Severe Combined Immunodeficiency*, SCID) sind beide Arme des Immunsystems betroffen. Bei dem häufigsten Subtyp X-SCID führt eine einzelne Mutation auf dem X-Chromosom im Gen einer Zytokin-Rezeptorkette zu einem funktionellen Verlust der Aktivität mehrerer Interleukine (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21). Diese Zytokine sind essenziell für die Entwicklung vieler immunologisch relevanter Zelltypen, und so finden sich u. a. Defekte in der Bildung und der Funktion von NK-(Natürlichen Killer)-Zellen, T-Zellen und B-Zellen. Dies verursacht eine schwere Immundefizienz und begünstigt fulminante und lebensbedrohliche Infektionsverläufe bereits im Säuglingsalter [9].

Neben den beiden hier geschilderten gibt es weitere seltene primäre Immundefekte. Dank des kürzlich in Deutschland eingeführten Neugeborenen-Screenings können einige der T-Zell-Defekte bereits sehr früh entdeckt werden, während viele der seltenen Defekte erst im weiteren Leben durch ungewöhnlich häufige oder schwerwiegende Infekte auffallen, die durch verschie-

dene bakterielle, virale sowie parasitäre Erreger als auch durch Pilze verursacht werden können. Schwerwiegende primäre Immundefekte können prinzipiell durch eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen geheilt werden [10]. Bei leichten Defekten ist eine medikamentöse Infektionsprophylaxe ggf. ausreichend.

3.2 SEKUNDÄRE DEFEKTE DES IMMUNSYSTEMS

3.2.1 HIV-Infektion

Bei unbehandelter Infektion durch das humane Immundefizienz-Virus (HIV) kommt es im Zuge der HI-Virusvermehrung zu einer kontinuierlich fortschreitenden Depletion und Dysfunktion infizierter CD4⁺-T-Zellen sowie zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des humoralen und zellulären Immunsystems [11, 12]. Dies resultiert in einer schweren Immundefizienz und in der Folge in dem erworbenen Immundefektsyndrom (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS).

3.2.2 Asplenie

Bakterien werden nach dem Eindringen in das Gewebe durch Fresszellen des angeborenen Immunsystems (z. B. Makrophagen oder neutrophile Granulozyten) phagozytiert oder über Aktivierung des Komplementsystems durch Bakterienwandbestandteile eliminiert. Bekapselte Bakterien entziehen sich dieser Immunantwort, sodass Phagozytose und Komplementaktivierung weniger effektiv sind. Von einem fast ausschließlich in der Milz vorkommenden B-Zell-Subtyp werden spezielle opsonierende Ig-(Immunglobulin-)M-Antikörper gebildet, die zu einer verstärkten Phagozytose führen. Vor allem der Verlust dieser Marginalzonen-B-Zellen und IgM⁺-Gedächtnis-B-Zellen nach einer Splenektomie ist ein Risikofaktor für schwere Infektionen durch kapseltragende Bakterien [13, 14]. Klinisch relevant ist zudem der partielle oder vollständige Funktionsverlust der Milz, der z. B. bei Sichelzellerkrankheit auftreten kann und zu einem erhöhten Risiko für Infektionen durch kapseltragende Bakterien führt [4, 15].

4 THERAPIE-INDUZIERTE IMMUNDEFIZIENZ BEI PÄDIATRISCHEN PATIENT:INNEN

4.1 IMMUNSUPPRESSION BEI AUTOIMMUNERKRANKUNGEN UND ANDEREN CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN

Die Anzahl der pädiatrischen Patient:innen, die von einer Autoimmunerkrankung (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Multiple Sklerose) oder einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Osteoarthritis) betroffen sind, nimmt stetig zu [2]. Durch eine intensivierte medikamentöse Immunsuppression oder den zunehmenden Einsatz neuer Behandlungsmöglichkeiten wie von Biologika haben sich die Prognose und der Therapieerfolg bei den o. g. Erkrankungen jedoch verbessert [16]. Betroffene von Autoimmunerkrankungen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen sind jedoch einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt [17], was einerseits Folge der jeweiligen Erkrankung

und andererseits auf die notwendige Therapie (z. B. Glukokortikoide, Basistherapeutika, Biologika) zurückzuführen ist. Dabei bestehen große Unterschiede hinsichtlich der durch die Therapie bedingten Schwere der Immunsuppression [18].

4.2 CHEMOTHERAPIE BEI KREBSERKRANKUNGEN

Die konventionelle Chemotherapie führt in der Regel zu einer Immunsuppression, die als unerwünschte Wirkung der Tumorbehandlung in Kauf genommen werden muss. Viele der in der Krebstherapie verwendeten Medikamente wirken relativ unspezifisch und beeinträchtigen somit auch mehrere Arme des Immunsystems. Das hauptsächliche Risiko für Infektionen geht dabei von der Chemotherapie-assoziierten Granulozytopenie aus, wobei hier bakterielle Infektionen

und Infektionen durch Pilze im Vordergrund stehen. Auch andere Therapie-assoziierte Faktoren wie Beeinträchtigungen der angeborenen und erworbenen humoralen bzw. zellulären Immunabwehr erhöhen das Risiko für Infektionen [19]. Während der intensiven Phase der Behandlung ist die Immunsuppression in aller Regel zyklisch, da zwischen den einzelnen Chemotherapiezyklen die hämatopoetische Erholung abgewartet wird. Die sogenannte Dauertherapie beruht dahingegen meistens auf einer kontinuierlichen Gabe chemotherapeutischer Medikamente, die eine dauerhafte, jedoch relativ milde Immunsuppression erzeugen.

B-ZELL-DEPLETIERENDE BIOLOGIKA (ANTI-CD20-ANTIKÖRPER)

Im Unterschied zu klassischen, meist unspezifisch wirkenden Chemotherapeutika wirken die in den letzten Jahren entwickelten Biologika zur Krebsbehandlung (z. B. Antikörper), indem sie ein bestimmtes tumor-assoziiertes Molekül inhibieren oder oberflächlich binden, um eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität auszulösen. So zerstört z. B. der gegen das CD20-Antigen gerichtete Antikörper Rituximab Zellen, die auf der Oberfläche das Antigen CD20 tragen, darunter zum Beispiel B-Zellen. Der Mangel an B-Zellen wirkt sich negativ auf die Produktion von Antikörpern aus und reduziert somit die humorale Immunantwort [2].

4.3 IMMUNSUPPRESSION NACH ORGAN-TRANSPLANTATION

Pädiatrische Patient:innen mit solider Organtransplantation (SOT) sind durch Infektionserkrankungen besonders gefährdet [20]. Bereits vor Transplantation

kann durch die Schwere der Grunderkrankung eine erhöhte Infektanfälligkeit bestehen. Nach SOT führt die notwendige medikamentöse Immunsuppression, die zur Verhinderung der Transplantatabstoßung gegeben wird, zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber impfpräventablen Infektionen durch Erreger wie z. B. Influenza, Masern, Varizellen oder Pneumokokken. Die nach SOT eingesetzten Immunsuppressiva tragen auch dazu bei, dass die Immunantwort gegenüber nahezu allen Impfstoffen niedriger ausfällt als bei Gesunden [21]. Die notwendige Impfberatung erfolgt bei SOT-Patient:innen meist durch die behandelnden Ärzt:innen in spezialisierten Transplantationszentren. Daher wird in den im weiteren Verlauf folgenden Impffhinweisen nicht spezifisch auf SOT-Patient:innen eingegangen.

4.4 IMMUNSUPPRESSION NACH HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION (SZT)

Vor einer autologen hämatopoetischen SZT wird ebenso wie vor einer allogenen hämatopoetischen SZT eine Vorbehandlung mittels Chemo- und/oder Strahlentherapie durchgeführt. Dabei wird das Immunsystem der Patient:innen in aller Regel vollständig zerstört. Durch die Vorbehandlung kommt es auch zu einem Verlust einer bereits bestehenden Immunität, unabhängig davon, ob diese durch durchgemachte Infektionen oder durch Impfungen erworben wurde. Die Immunität muss nach autologer wie nach allogener SZT durch erneute Grundimmunisierungen neu aufgebaut werden [4]. Da dies meist in Absprache mit den betreuenden Ärzt:innen in spezialisierten Transplantationszentren geschieht, wird in den im weiteren Verlauf folgenden Impffhinweisen nicht spezifisch auf SZT-Patient:innen eingegangen.

5 IMPFANTWORTEN BEI IMMUNDEFIZIENTEN KINDERN

5.1 IMPFANTWORTEN BEI PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN IMMUNDEFEKTEN

Die nach einer Impfung zu erwartenden Immunantworten bei Kindern mit primären Defekten des Immunsystems sind maßgeblich von der Art und Stärke des Defektes abhängig. Während z. B. bei der CGD der Defekt nur in Teilen der angeborenen Immunantwort eine Rolle spielt und somit eine adaptive Immunantwort auf die Impfung möglich ist, ist bei einem schweren kombinierten Immundefekt mit dysfunktionalen B- und T-Zellen keine adäquate Reaktion des adaptiven Immunsystems zu erwarten. Die Dysfunktion des adaptiven Immunsystems ist daher auch eine Kontraindikation für die Verwendung von Lebendimpfstoffen, da die Möglichkeit einer unkontrollierten Vermehrung des abgeschwächten, aber trotzdem vermehrungsfähigen Impferregers mit nachfolgender schwerer „Impfkrankheit“ der geimpften Person besteht.

Auch bei sekundärer Immundefizienz ist das Maß der Störung ausschlaggebend für die zu erwartende Immunantwort auf eine Impfung. Im Vergleich zu primären Defekten sind diese jedoch meist reversibel. So kann z. B. bei HIV-infizierten Kindern eine antiretrovirale Therapie (ART) zu einer signifikanten Reduktion der HI-Virusreplikation und damit zu einem Anstieg der CD4⁺-T-Zellen führen [3]. Dies ist mit einer Erholung des Immunsystems und einer Aussicht auf eine effiziente Impfreaktion verbunden.

5.2 IMPFANTWORTEN BEI THERAPIE-INDUZIRTER IMMUNDEFIZIENZ

Bei bestehender Autoimmunerkrankung oder unter immunsuppressiver Therapie kann es bei Infektionen zu schweren, teilweise lebensbedrohlichen Verläufen kommen. Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen profitieren deshalb von Impfungen, unabhängig davon, ob sie eine immunsuppressive Therapie erhalten oder nicht. Gleichzeitig kann aber die Effektivität einer Impfung sowohl durch die mit der Autoimmunerkrankung einhergehenden Immunregulationsstörungen als auch durch die immunsuppressive Therapie herabgesetzt sein. Die Impfquoten bei Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen mit und ohne Therapie sind geringer als bei Gesunden, da viele Betroffene Angst haben, dass die Symptome der Grunderkrankung durch die Impfung verstärkt werden. Aktuelle Studien bei Patient:innen mit aktiver Autoimmunerkrankung zeigen allerdings vergleichbare Nebenwirkungen und vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. Geimpfte und ungeimpfte Erkrankte hatten zudem ein gleichermaßen niedriges Risiko eines Aufflammens der Grundkrankheit [2].

Da der Erfolg der Impfung bei therapieinduzierter Immunsuppression eingeschränkt sein kann, sollten – sofern der Beginn der immunsuppressiven Therapie geplant werden kann – alle Impfungen möglichst frühzeitig vor Einleiten einer immunmodulierenden Therapie durchgeführt bzw. vervollständigt werden.

Bei hämatologisch/onkologischen Patient:innen ist nach erfolgreicher Behandlung und der Beendigung der Gabe anti-neoplastischer Therapeutika eine Erholung des adaptiven Immunsystems zu erwarten. Somit kann bei diesen Patient:innen nach einer gewissen Zeit (in der Regel geht man von drei bis sechs Monaten aus) nach Therapieende (auch nach milder Dauertherapie) eine adäquate Impfreaktion erwartet werden [4].

6 ÜBERBLICK ÜBER IMPFSTOFFE

6.1 INFORMATIONEN ZU TOTIMPFSTOFFEN

Sogenannte Totimpfstoffe enthalten abgetötete, vollständige Bakterien oder Viren bzw. antigene Bestandteile oder Toxoide dieser Erreger in unterschiedlichen Kompositionen. Das Abtöten der Infektionserreger erfolgt thermisch oder durch chemische Prozesse unter Verwendung von z. B. Formaldehyd, wobei die immunogene Struktur der Antigene erhalten bleibt. Mittlerweile werden manche Totimpfstoffe auch unter Verwendung gentechnologischer Methoden hergestellt (z. B. Impfstoffe gegen Hepatitis-B-Viren). Um die Immunogenität von inaktivierten Impfstoffen zu verstärken, werden diese häufig gemeinsam mit Adjuvantien wie z. B. Aluminiumhydroxid verabreicht [1].

6.2 INFORMATIONEN ZU LEBENDIMPFSTOFFEN

Lebendimpfstoffe enthalten vermehrungsfähige, aber in ihrer Virulenz attenuierte (abgeschwächte) Erreger. Traditionell erfolgte die Attenuierung durch zahlreiche Zellkulturpassagen, in deren Verlauf weniger virulente Varianten der Wildtyperreger als Ausgangsmaterial für die spätere Chargenproduktion selektioniert wurden. Mittlerweile können jedoch durch gentechnische Verfahren bestimmte Virulenzfaktoren gezielt eliminiert werden, ohne dass die Antigenität des Erregers verloren geht. Ein Beispiel für den Einsatz moderner Technologien sind u. a. orale Rotavirusimpfstoffe, die eine Kombination unterschiedlicher attenuierter Rotavirus-Genotypen enthalten.

7 HINWEISE ZU IMPFUNGEN IMMUNDEFIZIENTER UND IMMUNSUPPRIMierter PÄDIATRISCHER PATIENT:INNEN

7.1 GRUNDPRINZIPIEN BEIM (WIEDER-)AUFBAU DER IMMUNITÄT BEI IMMUNDEFIZIENTEN UND IMMUNSUPPRIMIERTEN KINDERN

7.1.1 Sicherheit

Totimpfstoffe gelten bei immundefizienten Kindern und Jugendlichen allgemein als unbedenklich, weil sie keine vermehrungsfähigen Mikroorganismen enthalten. Dahingegen ist bei Lebendimpfstoffen Vorsicht geboten, oft sind sie sogar kontraindiziert, da die abgeschwächten, aber vermehrungsfähigen Erreger den/die Immundefiziente(n) durch ungehemmte Replikation gefährden könnten. Soll ein/eine immundefiziente(r) Patient:in eine Lebendimpfung erhalten, muss daher zuvor auf der Basis der aktuellen individuellen Immunitätslage wie auch der Vorgaben in der Fachinformation des infrage kommenden Impfstoffs

individuell entschieden werden, ob die Impfung möglich ist oder nicht. Zu berücksichtigen ist dabei die Expertenmeinung der AG Impfen bei Immundefizienz der STIKO [1 – 4]. Zudem sollte deutlich gemacht werden, dass es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass Impfungen Erkrankungen wie z. B. Krebs auslösen oder bei bestehenden Erkrankungen zu Rezidiven führen [22].

Im Einzelfall sollte eine Beratung sowie eine Entscheidungsfindung in Zusammenarbeit mit der behandelnden Fachdisziplin erfolgen, ggf. unter Hinzunahme eines pädiatrischen Immunologen oder Infektiologen. Nach dem Ende einer medikamentösen immunsuppressiven Therapie sind bestimmte Zeitintervalle zu beachten, ehe der/die Patient:in wieder als immunkompetent gilt und Lebendimpfungen wieder ohne Sicherheitsbedenken angewendet werden dürfen.

Totimpfstoffe gelten auch bei immundefizienten Kindern und Jugendlichen als unbedenklich. Vor Gabe eines Lebendimpfstoffs muss allerdings überprüft werden, ob die aktuelle individuelle Immunitätslage die Impfung erlaubt.

7.1.2 Effektivität und Kontrolle des Impferfolgs

Bei Immundefizienten, welche zur Behandlung regelmäßig eine *Immunglobulinsubstitution* erhalten, sind Lebendimpfstoffe meist nicht immunogen, weil die attenuierten Viren durch die in den Immunglobulinen enthaltenen Virus-spezifischen Antikörper in ihrer Replikation beeinträchtigt oder vollständig unterdrückt werden.

Generell sollten Behandlungsphasen mit geringstmöglicher Immunsuppression für Impfungen genutzt werden, um eine optimale Immunantwort zu erzielen. Zur Kontrolle eines Impferfolgs wird allgemein nur die Bestimmung der Antikörper gegen das *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) empfohlen. Dennoch kann es in bestimmten Situationen sinnvoll sein, den Impferfolg ca. 4 – 6 Wochen nach der letzten Dosis der empfohlenen Impfungen zu kontrollieren, wenn ein sogenanntes serologisches Schutzkorrelat bekannt ist. Hierbei handelt es sich um einen Antikörperwert, bei dem ein Schutz gegen die entsprechende Krankheit angenommen wird. Ein serologisches Schutzkorrelat ist jedoch nur für wenige Impfungen bekannt [23], wobei die gängigen serologischen Antikörpertests nicht für den Nachweis von Impfschutz, sondern für den Nachweis von Antikörpern nach Infektion mit dem Wildtyperreger entwickelt wurden.

7.2 ANWENDUNGSHINWEISE FÜR IMPFUNGEN BEI KINDERN MIT PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN, BEI HIV-INFIZIERTEN KINDERN UND BEI KINDERN MIT ASPLENIE

7.2.1 Totimpfstoffe

Bei Kindern mit primären Immundefekten, bei HIV-infizierten Kindern sowie bei Kindern mit Asplenie ist eine Gabe der von der STIKO empfohlenen Totimpfstoffe grundsätzlich unbedenklich. Zudem können Totimpfstoffe auch zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden, um z. B. die spezifische Antikörperbildungsfunktion in den betroffenen Patient:innen zu überprüfen [1].

Im Falle einer geplanten Splenektomie sollten Impfungen möglichst bis spätestens zwei Wochen vor dem Eingriff erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollten die nötigen Impfungen innerhalb von vier Wochen nach Splenektomie durchgeführt werden, wenn der Gesundheitsstatus stabil ist [4].

Bei einigen Erkrankungen, welche u. a. die Funktion von B-Zellen betreffen, ist die Verabreichung von Totimpfstoffen ggf. nicht zielführend bzw. mit zusätzlichen Hinweisen versehen:

- Bei Kindern mit SCID liegt eine schwere, kombinierte Störung der T- und B-Zell-Funktion vor [9]. Da keine Immunantwort zu erwarten ist, sind hier Impfungen nicht erfolgversprechend.
- Patient:innen mit Agammaglobulinämie können in aller Regel keine Antikörper produzieren und erhalten deshalb zur Induktion einer passiven Immunität regelmäßig Standardimmunglobuline. Sie profitieren daher in der Regel nicht von Totimpfstoffen. Die jährliche Influenza-Impfung sowie die Hepatitis-B-Impfung werden aber von Experten empfohlen, weil ein T-Zell-vermittelter Schutz möglich ist [3].
- Unter dem variablen Immundefektsyndrom (*Common Variable Immunodeficiency*, CVID) werden unterschiedliche Krankheiten zusammengefasst, die sich durch eine Hypogammaglobulinämie auszeichnen und mit Störungen der T-Zell-Immunität assoziiert sein können. Auch CVID-Patient:innen erhalten eine Immunglobulin-Substitutionstherapie. Totimpfstoffe können zwar verabreicht werden, es ist jedoch unklar, ob diese einen zusätzlichen Nutzen zu den transfundierten Immunglobulinen haben. Bei attestierter T-/B-Zell-Restfunktion ist zusätzlich zur Immunglobulinsubstitution die jährliche Influenza-Impfung (Totimpfstoff) sowie die Hepatitis-B-Impfung (als Grundimmunisierung bzw. Auffrischimpfung) empfohlen [24].
- HIV-infizierte Kinder weisen im Vergleich zu Nicht-HIV-Infizierten bei allen Impfungen eine geringere und kürzer andauernde Immunantwort auf. Daher wird empfohlen, den „Impferfolg“ für einzelne spezifische Antigene wie z. B. HBsAg oder Tetanustoxoid alle ein bis zwei Jahre zu kontrollieren und ggf. Boosterimpfungen durchzuführen [3].

Eine Zusammenfassung einzelner Empfehlungen sowie empfohlener Indikationsimpfungen bietet Tabelle 1.

7.2.2 Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe sind bei schwerer Immundefizienz wie bei SCID kontraindiziert. Grund dafür ist die potenzielle unkontrollierte Vermehrung der abgeschwächten, aber vermehrungsfähigen Impferreger mit nachfolgender schwerer Erkrankung. Kinder und Jugendliche mit gewissen primären Defekten des angeborenen Immunsystems (wie z. B. bei CGD) können jedoch auch normale immunologische B- und T-Zellfunktionen haben, die die unkontrollierte Vermehrung der Erreger verhindern. Diese Patient:innen können daher alle Standardimpfungen gemäß STIKO erhalten [5].

Bei HIV-infizierten Kindern hingegen muss die Entscheidung für oder gegen Lebendimpfungen auf Basis der CD4⁺-T-Zellzahl erfolgen. Die altersabhängigen Werte der CD4⁺-T-Zellen pro μ l Blut (bzw. deren relativer Anteil an der Gesamtzahl der T-Zellen) für die unbedenkliche Anwendung der Lebendimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken (MMR-V) betragen [25]:

- bei Säuglingen > 750 bzw. > 26 %,
- im Alter von 1 – 5 Jahren > 500 bzw. > 22 % und
- im Alter ab sechs Jahren > 200 bzw. > 14 %.

Eine Zusammenfassung einzelner Empfehlungen sowie empfohlener Indikationsimpfungen bietet Tabelle 1.

7.3 ANWENDUNGSHINWEISE FÜR IMPFUNGEN BEI KINDERN MIT AUTOIMMUNERKRANKUNGEN ODER ONKOLOGISCHEN GRUNDERKRANKUNGEN

7.3.1 Totimpfstoffe

Totimpfstoffe können bei Patient:innen mit einer Autoimmunerkrankung in einer stabilen Krankheitsphase auch unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden, sodass der Impfschutz entsprechend den Empfehlungen der STIKO aktualisiert bzw. vervollständigt werden soll. Es sollte

dennoch angestrebt werden, die Impfungen möglichst vor Einleiten einer geplanten immunmodulierenden Therapie durchzuführen bzw. zu vervollständigen [26].

Auch bei aufgrund einer onkologischen Grunderkrankung behandelten Kindern können Totimpfstoffe jederzeit gefahrlos verabreicht werden. Jedoch ist im klinischen Alltag im Allgemeinen davon auszugehen, dass ein/e Patient:in erst ab etwa drei Monate nach Ende der Chemotherapie als immunkompetent angesehen werden kann und eine ausreichende Impfantwort zu erwarten ist (Ausnahme sind Patient:innen, die Rituximab erhalten haben, siehe unten). Daher sollte in der Regel erst ab drei Monate nach Beendigung der Chemotherapie geimpft werden.

Viele Kinder mit onkologischen Grunderkrankungen verlieren durch die Erkrankung oder die Behandlung ihren vorbestehenden Impfschutz, teilweise oder komplett. Nach Chemotherapie sollten daher bisher nicht durchgeführte Grundimmunisierungen nachgeholt bzw. Wiederholungsimpfungen bestehend aus einer Impfstoffdosis bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung durchgeführt werden. Um die Anzahl der Impfungen zu minimieren, können auch Kombinationsimpfstoffe (z. B. DTaP-IPV-Hib-HepB, ggf. *Off-Label-Gebrauch*) zur Anwendung kommen. Da eine Überprüfung des Impfschutzes nach anti-neoplastischer Therapie umfangreiche serologische Kontrollen erfordern würde, ist es nach allgemeiner Auffassung sinnvoll, alle Patient:innen nach Chemotherapie ohne vorherige Kontrolle zu impfen [4, 27].

Zusätzliche Hinweise zu Totimpfstoffen bei Kindern mit Autoimmunerkrankungen oder onkologischen Grunderkrankungen werden im Folgenden aufgelistet:

- Sofern ein B-Zell-depletierender Antikörper (z. B. Rituximab, ein gegen CD20-positive Zellen gerichteter Antikörper) zur Behandlung einer Autoimmuner- oder Krebserkrankung eingesetzt wurde, ist ein Mindestabstand von sechs Monaten zur letzten Behandlung einzuhalten und eine Bestimmung der Zahl CD20-positiver B-Zellen empfohlen, um den Impferfolg zu optimieren.

- Alle Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen sollen aufgrund ihrer erhöhten Infektanfälligkeit jährlich mit einem tetravalenten Totimpfstoff gegen Influenza geimpft werden. Vor dem neunten Lebensjahr ist bei erster Impfung eine zweimalige Impfung empfohlen. Nach einer onkologischen Therapie wird dies nur im ersten Jahr nach Therapieende empfohlen, sofern keine zusätzlichen Begleiterkrankungen bestehen.
- Im Gegensatz zu anderen Totimpfstoffen wird empfohlen, aufgrund einer onkologischen Grunderkrankung behandelte Kinder und Jugendliche bereits während der Chemotherapie mit einem Influenza-Totimpfstoff zu impfen [28].
- Es wird empfohlen, dass alle Kinder und Jugendlichen mit Krebserkrankungen ab drei Monate nach Ende der Chemotherapie einmalig mit Totimpfstoffen (einschließlich Pneumokokken-Impfstoff) aufgefrischt bzw. grundimmunisiert werden. Alle Patient:innen bis zum Alter von zwei Jahren sollen eine erneute Grundimmunisierung eines 13-valenten konjugierten Pneumokokken-Impfstoffs (PCV13) erhalten.

Eine Zusammenfassung einzelner Empfehlungen sowie empfohlener Indikationsimpfungen bietet Tabelle 2.

ANTI-CD20-ANTIKÖRPER:

Die im Rahmen onkologischer Behandlungen verabreichten Antikörper gegen das CD20-Antigen (z. B. Rituximab oder Obinutuzumab) zerstören Zellen, die auf der Oberfläche das Antigen CD20 tragen, wie z. B. die B-Zellen. Der dadurch resultierende Mangel an B-Zellen wirkt sich negativ auf die Produktion von Antikörpern aus und reduziert deswegen die humorale Immunantwort [2]. Nach einer Depletion von B-Zellen sind diese erst nach längeren Karenzzeiten wieder vollständig nachweisbar. Bei einer Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper erfolgt die Regeneration der B-Zellen in der Regel ab ca. sechs Monaten nach der letzten Gabe des Antikörpers. Da Fälle von länger anhaltender B-Zell-Depletion beschrieben sind [29], sollte vor einer Impfung mit einem

Lebendimpfstoff die B-Zellzahl bestimmt werden [27]. Bei normwertiger B-Zellzahl ist davon auszugehen, dass eine adäquate Immunantwort auf die Impfung erfolgen kann.

7.3.2 Lebendimpfstoffe

Da sich die meisten Autoimmunerkrankungen erst jenseits des zweiten Lebensjahres manifestieren, sollten bis dahin die meisten Patient:innen vollständig mit dem MMR-V-Impfstoff geimpft sein. Sofern jedoch Impfungen mit Lebendimpfstoffen vervollständigt werden müssen, sollte dies vor Beginn einer geplanten immunsuppressiven Behandlung geschehen. Da die immunsuppressive Wirkung von Biologika aufgrund ihrer differenzierten Wirkmechanismen unterschiedlich ist und die Datenlage zum Gebrauch von Lebendimpfstoffen unter Therapie unzureichend ist, sind Lebendimpfungen bei Gabe von Biologika kontraindiziert. Auch eine orale Kombinationstherapie (z. B. Methotrexat und Glukokortikoid) gilt als intensive Immunsuppression, sodass bei diesen Patient:innen Lebendimpfungen nicht verabreicht werden sollen.

Nach einer Depletion von B- und/oder T-Zellen sind, je nach verwendetem Antikörperpräparat, die entsprechenden Zellpopulationen erst nach längeren Karenzzeiten (bis zu 18 Monaten) wieder vollständig nachweisbar. Bei einer Therapie mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper wie z. B. Rituximab erfolgt die Regeneration der B-Zellen in der Regel ab ca. sechs Monaten nach der letzten Gabe des Antikörpers. Da Fälle von länger anhaltender B-Zell-Depletion beschrieben sind [29], sollte vor einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff die B-Zellzahl bestimmt werden [27]. Bei normwertiger B-Zellzahl ist davon auszugehen, dass eine adäquate Immunantwort auf die Impfung erfolgt.

Bei aufgrund einer hämatologisch-onkologischen Grunderkrankung mit Chemotherapie behandelten Kindern sind Lebendimpfstoffe unter der Therapie in aller Regel kontraindiziert. Nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Erholung der Immunzellen abgewartet werden, weshalb Lebendimpfstoffe erst ab sechs Monaten nach Ende der Chemotherapie verwendet werden sollten [30].

Wie bei Totimpfstoffen sollten nach Ende der Chemotherapie bisher nicht durchgeführte Grundimmunisierungen mit Lebendimpfstoffen nachgeholt bzw. Wiederholungsimpfungen bestehend aus einer Impfstoffdosis bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung durchgeführt werden.

Eine Zusammenfassung einzelner Empfehlungen sowie empfohlener Indikationsimpfungen bietet Tabelle 2.

8 WEITERE MAßNAHMEN ZUR INFEKTIONSPROPHYLAXE

8.1 PASSIVE IMMUNISIERUNG UND POST-EXPOSITIONSPROPHYLAXE

Immundefiziente Kinder und Jugendliche können nicht immer alle Impfungen erhalten. Auch kann der Schutz verloren gegangen oder insuffizient geworden sein, selbst wenn sie vor der Immunsuppression vollständig geimpft wurden [31]. Dies führt dazu, dass in bestimmten Situationen eine Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach Kontakt zu kontagiösen Personen indiziert sein kann (z. B. bei Varizellen). Eine gute Orientierung der verfügbaren Möglichkeiten bieten die Tabellen 6 – 8 der aktuellen Allgemeinen Impfeempfehlungen der STIKO [5]. Obwohl die Maßnahmen zur PEP denen bei immunkompetenten Kindern und Jugendlichen ähneln, müssen jedoch stets die oben genannten Einschränkungen bzw. Kontraindikationen für immunsupprimierte Kinder und Jugendliche beachtet werden. Diese schließen z. B. eine Lebendimpfung zur aktiven Immunisierung im Rahmen einer PEP in vielen Fällen aus. In diesen Situationen ist dann eine passive Immunisierung mit Immunglobulinen oder bei Varizellen die Gabe eines Virostatikums wie z. B. Aciclovir notwendig.

8.2 HINWEISE ZU IMPFUNGEN VON KONTAKTPERSONEN

Immundefiziente Personen sind durch Infektionskrankheiten gefährdet. Deshalb ist es wichtig, dass sie vor der Übertragung gefährlicher Infektionserreger möglichst wirkungsvoll geschützt werden. Eine wichtige Säule der Expositionsprophylaxe ist deshalb – neben einer hohen Durchimpfungsrate in der Allgemeinbevölkerung – ein möglichst vollständiger Impfstatus von engen

Kontaktpersonen [2 – 4]. Hierbei geht es in erster Linie um Infektionskrankheiten, welche von Mensch zu Mensch übertragen werden. Diese Impfungen in der Umgebung können den Schutz des immunsupprimierten Kindes (oder des/der Jugendlichen) optimieren, auch dann, wenn es selbst eine (partielle) Immunität besitzt. Impfungen bei Kontaktpersonen sind also als ergänzende Schutzmaßnahme anzusehen. Neben Haushaltskontakten sind weitere Personen aus dem nahen Umfeld des/der Patient:in (z. B. Tagesbetreuung, Kindergarten, Kindertagesstätten, Schule, Sportverein und Gesundheitspersonal) bei den zu erwägenden Impfmaßnahmen zu berücksichtigen. Kontaktpersonen von immundefizienten Patient:innen sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO vollständig geimpft sein, einschließlich der Impfung gegen SARS-CoV-2 und der jährlichen Influenza-Impfung (letztere i. d. R. mit einem Totimpfstoff). Ist aufgrund einer negativen Impfanamnese bzw. nicht durchgemachten Erkrankung eine Varizellenimpfung notwendig, ist bei darauffolgendem Auftreten eines Exanthems empfohlen (in 3 – 5 % der Fälle), den Kontakt zu immunsupprimierten bzw. immundefizienten Personen bis zum Abklingen des Exanthems zu vermeiden [4].

8.3 VORGEHEN BEI COVID-19-IMPFSTOFFEN

Die jetzt verfügbaren Impfstoffe wurden während der Entstehung dieser Fortbildung im Rahmen von Studien erprobt. Aktuell ist einer der mRNA-Impfstoffe (Comirnaty®, BioNTech/Pfizer) bereits zur Impfung von Kindern und Jugendlichen ab fünf Jahren zugelassen. Auch wenn entsprechend kürzlich publizierter Studien die meisten pädiatrischen Patient:innen mit

Krebserkrankungen, die eine SARS-CoV-2-Infektion erleiden, nur leichte Symptome haben und sich vollständig erholen, benötigen etwa 10 % der Patient:innen intensivmedizinische Betreuung, und 1 – 3 % der stationär behandelten Kinder mit Krebserkrankung versterben an der Infektion [32]. Zusätzlich führt eine SARS-CoV-2-Infektion während der intensiven Therapie in vielen Fällen, auch ohne jegliche klinischen Probleme, zu einer

unerwünschten Unterbrechung der Therapie, was sich auf die Therapieintensität und auf den Therapieerfolg auswirken kann. Allerdings gibt es nur wenige Daten zur Wirksamkeit einer SARS-CoV-2-Impfung bei pädiatrischen Patient:innen mit bekannter Immundefizienz. Da die Studienlage sich rapide verändert, sollten weitere Informationen den jeweils aktuellen Empfehlungen der STIKO zu COVID-19-Impfungen entnommen werden [33].

9 FAZIT

Diese Fortbildung soll praktizierenden Ärzt:innen eine kompakte Hilfe sein, um möglichst schnell und einfach eine Entscheidung zur Immunisierung von Kindern mit gestörtem Immunsystem zu treffen. In den beiden mitgelieferten Tabellen sind dafür die häufigsten Konstellationen aufgeführt, die in diesem Rahmen zu erwarten sind. Wie auch schon in der Fortbildung erwähnt, gilt im Allgemeinen bei immundefizienten

Kindern folgender Merksatz: **Totimpfstoffe gelten als unbedenklich, sind aber möglicherweise nicht wirksam. Dahingegen ist bei Lebendimpfstoffen Vorsicht geboten und es muss auf Basis der aktuellen individuellen Immunitätslage, der Vorgaben in der Fachinformation des infrage kommenden Impfstoffs sowie der STIKO-Empfehlungen individuell entschieden werden, ob die Impfung indiziert ist oder nicht.**

Tabelle 1: Empfohlene und indizierte Impfungen bei Kindern mit primären Immundefekten, bei HIV-infizierten Kindern und bei Kindern mit Asplenie; modifiziert nach [3, 4].

Impfung	Grundimmunisierung													Indikationsimpfungen				
	Rotaviren	Tetanus	Diphtherie	Pertussis	Hib	Polio	Hep. B	Pneumok.	Meningok. C	Masern	Mumps	Röteln	Varizellen	HPV (> 9 J.)	Influenza-Totimpfst.	Meningok. B + ACWY	Pneumok.	Hep. B
Immundefekt																		
SCID (dysf. NK-, B- u. T-Zellen)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Agammaglobulinämie (dysf. B-Zellen)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J			■
CVID (dysf. B-Zellen)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J	■	A6	A
DiGeorge-Syndrom (dysf. T-Zellen)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J	■	A6	
Hyper-IgE-Syndrom	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J	■	A6	
Sept. Granulomatose (dysf. Granulozyten)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J	■	A6	
Cong. Neutropenie (dysf. Granulozyten)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J	■	A6	
HIV-Infektion (dysf. CD4 ⁺ -T-Zellen)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	B	B	B	■	■	J	A5T	A6	B
Asplenie (anatomisch und funktionell)	■	■	■	■	I	■	■	■	■	■	■	■	■	■	J	A5	A6	

- Empfohlen
- Impfung erst nach Beratung mit Immundefektzentrum/Infektiolog:in
- Kontraindiziert
- Nicht sinnvoll bei passiver Immunisierung (Immunglobulinsubstitution)
- Nicht sinnvoll

A = Auffrischimpfung
 A5 = zweimalige ACWY-Impfung im Abstand von acht Wochen sowie ACWY-Boosterimpfung nach fünf Jahren
 A5T = bei CD4⁺-T-Zellzahlen < 200/µl bzw. < 15 % zweimalige ACWY-Impfung im Abstand von acht Wochen sowie ACWY-Boosterimpfung nach fünf Jahren
 A6 = Auffrischimpfung mit PPSV23 alle sechs Jahre
 B = regelmäßige Impfkontrolle (alle 1 – 2 Jahre) u. ggf. Boosterimpfung
 I = Indikationsimpfung
 J = jährliche Auffrischimpfung und bei erstmaliger Impfung zweite Dosis nach vier Wochen

Tabelle 2: Empfohlene und indizierte Impfungen bei immunsupprimierten Kindern mit Autoimmunerkrankungen oder onkologischen Grunderkrankungen; modifiziert nach [2, 4].

Impfung														Indikationsimpfungen			
	Tetanus	Diphtherie	Pertussis	Hib	Polio	Hep. B	Pneumok.	Meningok. C	Masern	Mumps	Röteln	Varizellen	HPV (> 9 J.)	Influenza-Totimpfst.	Meningok. B + ACWY	Pneumok.	Hep. B
Immunsuppression																	
Glukokortikoide									N, KI4	N, KI4	N, KI4	N, KI4		J	A5	A6	
Ciclosporin									N, KI4	N, KI4	N, KI4	N, KI4		J	A5	A6	
Azathioprin									KI4	KI4	KI4	KI4		J	A5	A6	
Methotrexat									N, KI4	N, KI4	N, KI4	N, KI4		J	A5	A6	
Infliximab (anti-TNF)									KI4, S6	KI4, S6	KI4, S6	KI4, S6		J	A5	A6	
Rituximab (anti-CD20)	P6	P6	P6	P6	P6	P6	P6	P6	KI4	KI4	KI4	KI4	P6	J	A5 P6	A6 P6	
Anti-neoplastische Therapie									KI	KI	KI	KI		J			

- Impfung jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. zwei, besser vier Wochen vor Therapiebeginn abschließen
- Wiederholungsimpfung drei Monate nach Therapie-Ende bei bestehender Grundimmunisierung (keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen)
- Wiederholungsimpfung sechs Monate nach Therapie-Ende bei bestehender Grundimmunisierung (keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen)
- Impfung frühestens zwei Monate nach Therapie
- Impfung frühestens drei Monate nach Therapie
- Impfungen frühestens zwölf Monate nach Therapie, jedoch erst nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte; Säuglinge, die in utero exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte
- Impfkontrolle u. ggf. Boosterimpfung

A5 = B+ACWY-Boosterimpfung nach fünf Jahren
 A6 = Auffrischimpfung mit PPSV23 alle sechs Jahre
 J = jährliche Auffrischimpfung, bei erstmaliger Impfung zweite Dosis nach vier Wochen
 KI = kontraindiziert bei Therapie
 KI4 = kontraindiziert bei Therapie, Impfungen mindestens vier Wochen vor erster Dosis
 N = während niedrigdosierter Therapie möglich (ggf. *Off-Label*); Niedrigdosistherapie: Glukokortikoide (Kinder: < 0,2 mg Prednisolonäquivalente/kg/Tag oder Kurzzeittherapie (< 2 Wochen) oder nicht systemische Glukokortikoidtherapie), Methotrexat (Kinder: ≤ 15 mg/m² KOF/Woche), Ciclosporin (Kinder und Erwachsene: ≤ 2,5 mg/kg/Tag)
 P6 = für optimalen Impferfolg frühestens sechs Monate nach Therapie
 S6 = Säuglinge, die *in utero* exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens sechs Monate nach Geburt

10 LITERATUR

- [1] Niehues T, Bogdan C, Hecht J, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2017;60(6):674 – 84
- [2] Wagner N, Assmus F, Arendt G, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019;62(4):494 – 515
- [3] Ehl S, Bogdan C, Niehues T, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018;61(10):1307 – 8
- [4] Laws HJ, Baumann U, Bogdan C, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020;63(5):588 – 644
- [5] RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid Bull 2021(34):3 – 63
- [6] Murphy K, Weaver C, Janeway C. Janeway's immunobiology. 2017
- [7] Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nature Reviews Immunology 2021;21(2):83 – 100
- [8] AWMF. Leitlinie - Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/112-001L_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11_verlaengert.pdf, abgerufen am: 21.09.2021
- [9] Chinn IK, Shearer WT. Severe combined immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2015;35(4):671 – 94
- [10] Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15061
- [11] Gelderblom WC, Cawood ME, Snyman SD, et al. Structure-activity relationships of fumonisins in short-term carcinogenesis and cytotoxicity assays. Food Chem Toxicol 1993;31(6):407 – 14
- [12] Titanji K, De Milito A, Cagigi A, et al. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection. Blood 2006;108(5):1580 – 7
- [13] Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. Immunity 2013;39(5):806 – 18
- [14] Deniset JF, Surewaard BG, Lee WY, et al. Splenic Ly6G(high) mature and Ly6G(int) immature neutrophils contribute to eradication of S. pneumoniae. J Exp Med 2017;214(5):1333 – 50
- [15] Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011;378(9785):86 – 97
- [16] Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. Ann Rheum Dis 2015;74(2):415 – 21
- [17] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum 2002;46(9):2287 – 93
- [18] Hensvold A, Klareskog L. Towards prevention of autoimmune diseases: the example of rheumatoid arthritis. Eur J Immunol 2021; 10.1002/eji.202048952
- [19] Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19(5):399 – 417
- [20] Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. Expert Rev Clin Immunol 2020;16(2):139 – 54
- [21] Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. PLoS One 2013;8(2):e56974
- [22] Pagaoa MA, Okcu MF, Bondy ML, et al. Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions. J Pediatr 2011;158(6):996 – 1002
- [23] Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010;17(7):1055 – 65
- [24] Mannhardt-Laakmann W, Wahn V. Impfungen bei primären Immundefekten. Monatsschrift Kinderheilkunde 2011;159(5):451 – 60
- [25] Selik RM, Mokotoff ED, et al. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep 2014;63(Rr-03):1 – 10
- [26] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79(1):39 – 52
- [27] Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019;19(6):e188-e99
- [28] Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(8):Cd006484
- [29] Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, et al. Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Eur J Haematol 2006;77(3):226 – 32
- [30] Lehrnbecher T, Schubert R, Allwinn R, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: a pilot study comparing different schedules. Br J Haematol 2011;152(6):754 – 7
- [31] Bochennek K, Allwinn R, Langer R, et al. Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer. Vaccine 2014;32(27):3357 – 61
- [32] Haeusler GM, Ammann RA, Carlesse F, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: an analysis of 131 patients. European Journal of Cancer 2021;159:78 – 86
- [33] RKI. STIKO: 9. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epid Bull 2021(33):3 – 47

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Thomas Lehrnbecher

Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern Kai 7
60590 Frankfurt

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorarverträge: Gilead Sciences, Merck/MSD, Pfizer, Sanofi
Advisory-Board-Teilnahme: Gilead Sciences, Merck/MSD, PSI, Mundipharma, Roche

AUTOR

PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Universitätsklinikum Düsseldorf AÖR/Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorarverträge: Bayer, Chugai, Sanofi

REDAKTION & LAYOUT

Pia Sauerborn & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Sanofi mit insgesamt 21.987 € (KW MEDIPOINT: 13.337 €; MedLearning: 8.650 €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.