

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:588–644  
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03123-w>  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil  
von Springer Nature 2020

Hans-Jürgen Laws<sup>1</sup> · Ulrich Baumann<sup>2</sup> · Christian Bogdan<sup>3,4</sup> · Gerd Burchard<sup>4,5</sup> · Maximilian Christopeit<sup>6</sup> · Jane Hecht<sup>7</sup> · Ulrich Heiningner<sup>4,8</sup> · Inken Hilgendorf<sup>9</sup> · Winfried Kern<sup>10</sup> · Kerstin Kling<sup>11</sup> · Guido Kobbe<sup>12</sup> · Wiebe Külper<sup>11</sup> · Thomas Lehrnbecher<sup>13</sup> · Roland Meisel<sup>1</sup> · Arne Simon<sup>14</sup> · Andrew Ullmann<sup>15</sup> · Maïke de Wit<sup>16,17</sup> · Fred Zepp<sup>4,18</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; <sup>3</sup>Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; <sup>4</sup>Ständige Impfkommission (STIKO), Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland; <sup>5</sup>Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland; <sup>6</sup>Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Deutschland; <sup>7</sup>Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland; <sup>8</sup>Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel, Schweiz; <sup>9</sup>Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; <sup>10</sup>Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; <sup>11</sup>Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland; <sup>12</sup>Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>13</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; <sup>14</sup>Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland; <sup>15</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; <sup>16</sup>Klinik für Innere Medizin – Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland; <sup>17</sup>Klinik für Innere Medizin – Onkologie, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin, Deutschland; <sup>18</sup>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

## Impfen bei Immundefizienz

### Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie

#### Disclaimer

Auf Initiative der Ständigen Impfkommission (STIKO) hat eine Arbeitsgruppe aus ExpertInnen der zuständigen Fachgesellschaften, MitarbeiterInnen des Robert Koch-Instituts und STIKO-Mitgliedern die hier vorliegenden Anwendungshinweise für das Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, Stammzelltransplantation, Organtransplantation und Asplenie erarbeitet. Das methodische Vorgehen wurde im Grundlagenpapier „Impfen bei Immundefizienz“ beschrieben (siehe <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00103-017-2555-4.pdf>).

Diese Anwendungshinweise sind keine STIKO-Empfehlungen nach § 20 Abs. 2 IfSG und haben damit keine leistungsrechtlichen Implikationen. Sie sollen als Hilfestellung für ÄrztInnen zu Impfungen bei PatientInnen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie dienen. Dabei sind die Fachinformationen der Impfstoffe und immunmodulatorischen Arzneistoffe zu beachten. Insbesondere die Anwendungshinweise zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen entbinden Impfende nicht von der Pflicht einer genauen ärztlichen Prüfung des Einzelfalls unter Berücksich-

tigung impfstoff-, PatientInnen- und arzneimittelspezifischer Faktoren und einer entsprechenden Aufklärung von PatientInnen bzw. Sorgeberechtigten sowie einer Dokumentation im Falle eines Off-Label-Gebrauchs [327].

In den jeweiligen Abschnitten wird auf bestehende Empfehlungen der STIKO Bezug genommen. Anwendungshinweise, die von den aktuell gültigen Empfehlungen der STIKO (Epidemiologisches Bulletin 34/2019) abweichen, sind im folgenden Dokument **dunkelrot** gekennzeichnet. Die STIKO prüft aktuell, ob ihre Empfehlungen nach § 20 Abs. 2 IfSG u. a. auf Grundlage der Anwendungshinweise entsprechend angepasst bzw. erweitert

## Inhaltsverzeichnis

### Einleitung

1. Allgemeine Anwendungshinweise zum Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie
    - 1.1 Impfen bei Gabe von Immunglobulinen und anderen Blutprodukten
    - 1.2 Hinweise zum Impfen bei Einsatz immunmodulatorischer Medikamente bei onkologischer Erkrankung, SZT und Organtransplantation
    - 1.3 Impfen von Säuglingen und Kindern nach in utero-Exposition gegenüber immunmodulatorischen Medikamenten
    - 1.4 Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen
    - 1.5 Impfen von Kontaktpersonen
  2. Impfen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen, antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation
    - 2.1. Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen und bei autologer Stammzelltransplantation
    - 2.2. Impfungen bei Erwachsenen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen und bei autologer Stammzelltransplantation
    - 2.3. Impfungen bei PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation
  3. Impfungen bei PatientInnen vor und nach Organtransplantation
  4. Impfungen bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie
  5. Hinweise zu Reiseimpfungen
- Abkürzungsverzeichnis  
Literatur  
Anhang

werden sollten. Zu Lasten der GKV können regelhaft nur die Impfeempfehlungen der STIKO erbracht werden, die in die Schutzimpfungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses übernommen wurden. Der Gemeinsame Bundesausschuss bestimmt gemäß § 20i Abs. 1 Satz 3 SGB V Einzelheiten zu Art und Umfang der Leistungen für Schutzimpfungen in seiner Schutzimpfungs-Richtlinie auf Grundlage der Empfehlungen nach § 20 Abs. 2 IfSG. In allen anderen Fällen und bei ggf. im Folgenden empfohlenen Bestimmungen der Antikörper(AK)-Konzentration sollte die Kostenübernahme zuvor mit der jeweiligen Krankenkasse geklärt werden.

## Einleitung

In Deutschland leben aktuell circa 4 Mio. Menschen, die in ihrem Leben eine Krebserkrankung diagnostiziert bekommen haben [171]. Im Zeitraum von 1980–2017 befanden sich etwa 400.000 Kinder und Jugendliche in der onkologischen Nachsorge [149]. Rund 480.000 Krebserkrankungen wurden 2013 neu diagnostiziert, davon etwa 2000 Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen [171]. Diese Personengruppe wie die Gruppe der Personen mit Zustand nach Stammzelltransplantation (SZT) (ca. 5000–7000 SZT/Jahr; [325]), Organtransplantation (ca. 4000 Organtransplantationen/Jahr [256]) oder mit Asplenie ist besonders vulnerabel gegenüber Infektionserregern.

Manche der Infektionen sind impfpräventabel. So gehören Impfungen zu den effektivsten Maßnahmen zur Vermeidung bestimmter viraler und bakterieller Infektionskrankheiten. Neben dem Individualschutz ist der Gemeinschaftsschutz ein zentrales Element vieler Impfungen: Ab einer bestimmten Durchimpfungsquote in der Gesamtbevölkerung kann ein von Mensch zu Mensch übertragbarer Erreger nicht mehr in einer Population zirkulieren und im besten Fall eliminiert werden. Von diesem Gemeinschaftsschutz profitieren insbesondere Personen, die über keinen oder nur einen unvollständigen Impfschutz verfügen oder deren Impfschutz durch Immundefizienz oder Immunsuppression (z. B. iatrogen) eingeschränkt ist. Dies betrifft Personen, bei denen sowohl der bestehende Impfschutz als auch die Impfeffektivität neu durchgeführter Impfungen durch die zugrundeliegende Erkrankung und/oder Therapie eingeschränkt sein können. Dies gilt nicht nur für PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen unter entsprechender Therapie, sondern besteht teilweise auch noch nach abgeschlossener Behandlung, sowie bei PatientInnen mit hämatologischen Erkrankungen und begleitender funktioneller Asplenie, bei Personen mit anatomischer Asplenie und nach Stammzell- oder Organtransplantation. Letztere Personengruppe ist aufgrund der kontinuierlichen immunsuppressiven Therapie dauerhaft als immunsupprimiert anzusehen.

Ein Faktor, der zu Impflücken bei den genannten Personengruppen beiträgt, ist die (ärztliche) Unsicherheit, ob und wie diese PatientInnen geimpft werden können. Ziel der folgenden Anwendungshinweise ist, impfendes Personal in der Kompetenz hinsichtlich des Impfens bzw. der Impfberatung zu stärken und Impflücken in dieser PatientInnengruppe und bei deren Kontaktpersonen zu schließen. Die folgenden Anwendungshinweise wurden auf Grundlage von verfügbaren klinischen Studien, internationalen Empfehlungen, den Fachinformationen der Arzneimittel und Expertenkonsens erarbeitet, wobei kein Anspruch auf vollständige Aufarbeitung aller klinischen Studien, internationalen Empfehlungen und Fachinformationen erhoben wird.

Bei der Erarbeitung der Anwendungshinweise wurde auf eine Formulierung möglichst praktisch orientierter Hinweise Wert gelegt. Dabei wurde trotz der teilweise sehr heterogenen PatientInnengruppen mit unterschiedlichen Tumorentitäten und -therapien versucht, allgemeine Hinweise zum Impfen zu geben. Ein besonderes Augenmerk wurde auf Hinweise zu Impfungen mit Lebendimpfstoffen gelegt, deren Durchführung in der genannten Personengruppe den impfenden Arzt und die impfende Ärztin und die PatientInnen selbst immer wieder vor Fragen nach der Impfsicherheit stellt.

Die genannten Zeitpunkte der Impfungen stellen somit meist einen Kompromiss dar zwischen einer möglichst zeitnahen Impfung, um den Immunschutz frühestmöglich wiederherzustellen, und einer möglichst späten Impfung, um eine sichere Impfung und eine gute Immunantwort zu erzielen.

Ob jeder einzelne Patient und jede einzelne Patientin vor, während und nach einer antineoplastischen Therapie geimpft werden sollte, d.h. ob all die im Folgenden empfohlenen Wiederholungsimpfungen durchzuführen sind, hängt immer auch vom individuellen Grad der bestehenden Immunsuppression ab, sowie vom Infektionsrisiko eines jeden Einzelnen und einer jeden Einzelnen. Prinzipiell gilt: Je stärker die immunsuppressive Wirkung der zugrundeliegenden Erkrankung bzw. der durchgeführten Therapie war, desto dringlicher sollte der Impf-

schutz zum geeigneten Zeitpunkt aufgefrischt werden.

Im Abschnitt „Allgemeine Anwendungshinweise“ wurden Hinweise zum Impfen formuliert, die auf alle PatientInnengruppen in diesem Papier zutreffen. Neben Hinweisen zu Impfungen unter und nach Gabe von Blutprodukten und immunmodulatorischen Therapeutika, die bei diesen PatientInnen zum Einsatz kommen, sowie von Säuglingen nach *in utero*-Exposition gegenüber diesen Medikamenten, wurden zudem Hinweise zu serologischen Kontrollen vor und nach Impfungen und zu Impfungen bei Kontaktpersonen formuliert. Hinweise zu Reiseimpfungen finden sich am Ende des Papiers.

Am Ende der Unterkapitel, die auf die einzelnen PatientInnengruppen eingehen, finden sich die detailliert im Text dargestellten Hinweise in Tabellenform zusammengefasst. Kernaussagen werden jeweils in Form von Merksätzen hervorgehoben. Im Anhang des Dokuments finden sich je ein Impfplan zum Impfen von Kindern und Jugendlichen nach autologer oder allogener SZT sowie von Erwachsenen nach autologer oder allogener SZT.

Die im Folgenden genannten allgemeinen Hinweise (Merksatz 1) gilt es beim Impfen von PatientInnen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, bei antineoplastischer Therapie, Stammzell- oder Organtransplantation sowie bei Asplenie zu beachten.

### Merksatz 1.

- Die individuelle Immunsuppression und das individuelle Infektionsrisiko müssen bei der Impfentscheidung beachtet werden.
- Die Fachinformationen der Impfstoffe sowie der immunmodulatorischen Arzneistoffe sind zu beachten. Im Falle eines Off-Label-Gebrauchs sollte über diesen aufgeklärt werden. Die Aufklärung und der Gebrauch sind zu dokumentieren.
- Der Impfstatus sollte bei diesen PatientInnengruppen und deren Umfeld kontrolliert, Impflücken identifiziert und unter Beachtung der genannten Sicherheits- und Effektivitätsabstände geschlossen werden.
- Impfungen sollten immer in enger Absprache mit den onkologisch be-

treuenden ÄrztInnen und Zentren erfolgen.

- Bei der Immunisierung dieser PatientInnengruppen sollten immer die konventionellen Impfschemata verwendet werden. Schnellimpfschemata (z. B. bei Reiseimpfungen) sollten in dieser PatientInnengruppe nicht zur Anwendung kommen.
- Nach abgeschlossener Grundimmunisierung bzw. verabreichten Wiederholungsimpfungen nach antineoplastischer Therapie und autologer SZT gelten für alle weiteren (Auffrischt-)Impfungen die allgemeinen STIKO-Impfempfehlungen für Immungesunde, wenn die Kinder, Jugendlichen oder Erwachsenen als nicht mehr immunsupprimiert angesehen werden.

### Erläuterung zu verwendeten Begrifflichkeiten

#### Antineoplastische Therapie

Die vergleichsweise größte Evidenz existiert zu Impfungen nach konventioneller zytostatischer Therapie (sog. „Chemotherapie“). Da die Therapielandschaft einem raschen Wandel unterworfen ist, eine steigende Diversität an Substanzklassen aufweist und zu diesen jeweils eine geringere Evidenz zur Wirksamkeit von Impfungen unter den Therapien existiert, wird zur Vermeidung von Missverständnissen im Folgenden auf „antineoplastische Therapie“ verwiesen, die die klassische zytostatische Chemotherapie beinhaltet, aber auch weitere Substanzklassen einschließt. Auf Besonderheiten einzelner Substanzklassen wie der immunmodulatorischen Substanzen (engl. *immunomodulatory drugs*, IMiDs) ist im Einzelfall verwiesen.

#### Wiederholungsimpfung

Nach antineoplastischer Therapie wird empfohlen, eine einmalige sog. „Wiederholungsimpfung“ durchzuführen (siehe Abschnitt „Impfen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen, antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“). Unter diesem Begriff werden einmalige Impfungen bestehend aus einer Impfstoffdosis verstanden, die bei zuvor abgeschlos-

sener Grundimmunisierung unabhängig von vorangegangenen Auffrischimpfungen verabreicht werden. Diese werden daher nicht als „Auffrischimpfungen“ bezeichnet.

#### Zeitpunkte der Impfung und Impfabstände

Bei den im Dokument dargestellten Impfschemata finden sich sowohl die Zeitpunkte der Impfung in Bezug auf die vorangegangene Intervention (z. B. „6, 8, 14 Monate nach SZT“ = 1. Impfstoffdosis 6 Monate nach SZT, 2. Impfstoffdosis 8 Monate nach SZT, 3. Impfstoffdosis 14 Monate nach SZT). In Klammern gesetzt sind die Mindestabstände zwischen den Impfungen, bezogen auf die jeweils vorangegangene Impfung (z. B. „2, 6“ = 2. Impfung im Mindestabstand von 2 Monaten nach der 1. Impfung und die 3. Impfung im Mindestabstand von 6 Monaten zur 2. Impfung).

### 1. Allgemeine Anwendungshinweise zum Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie

#### 1.1 Impfen bei Gabe von Immunglobulinen und anderen Blutprodukten

**Merksatz 2.** Vor der Gabe von Immunglobulinen (auch im Rahmen einer passiven Immunisierung) oder anderen Blutprodukten sollte eine Impfanamnese bzgl. vorangegangener oder geplanter Masern-Mumps-Röteln (MMR)- bzw. Varizellen-Impfungen erhoben werden. Sofern folgende Mindestabstände nicht eingehalten werden, muss mit einer eingeschränkten Wirksamkeit der MMR- bzw. Varizellen-Impfungen gerechnet werden.

- Nach MMR- bzw. Varizellen-Impfung: 3 Wochen Abstand zur Gabe eines Blutprodukts
- Nach Gabe eines Blutprodukts: je nach Blutprodukt 3–8 Monate Abstand zur MMR- bzw. Varizellen-Impfung

**Tab. 1** Einzuhaltende Abstände zwischen der Gabe von Blut-/Immunglobulinprodukten und der MMR- und/oder Varizellen-Impfung ([313, 330], adaptiert nach [174])

Verwendetes Blutprodukt	Einhaltender Abstand zur MMR- und/oder Varizellen-Impfung
<b>Polyvalente IgG (≥400 mg/kg)</b> („Standard-Immunglobuline“, „IVIg“)	8 Monate
<b>Hyper-Immunglobuline</b> („spezifische Ig“, z. B. Hepatitis A-, Hepatitis B-, Cytomegalievirus-, Tetanus-, Tollwut-, Varicella-Zoster-Virus-Ig)	3 Monate
<b>Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrate, fresh frozen plasma-Präparate</b>	3 Monate

Wenn diese Abstände nicht eingehalten wurden, ist es notwendig, die Impfungen zu wiederholen.

Polyvalente Immunglobulin-G-Präparate, sog. „Standard-Immunglobuline“ bzw. aufgrund der meist intravenösen Gabe auch „intravenöse Immunglobuline (IVIg)“ genannt, werden im Rahmen primärer Immundefekterkrankungen, einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach Masernkontakt oder bei der Therapie der immunthrombozytopenischen Purpura verabreicht. Diese werden aus Serumpools von Spendern gewonnen und enthalten AK gegen Erreger, die innerhalb der Spenderpopulation zirkulieren bzw. gegen die die Population üblicherweise geimpft ist. Hyper-Immunglobulin-Präparate enthalten hingegen spezifische Immunglobuline (Ig) und werden im Rahmen einer PEP gegen Varizellen, Hepatitis A/B, Tollwut, Cytomegalievirus, Tetanus oder Tollwut verabreicht.

Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln (MMR) und Varizellen enthalten attenuierte, sich replizierende Impfviren. Da die Immunantwort auf Lebendimpfstoffe von der Replikation der Impfviren abhängig ist, ist der Impferrfolg unsicher, wenn die Replikation des Impfvirus durch zeitnahe Gabe eines Blutproduktes (inkl. Ig-Produkte) und darin enthaltene AK beeinflusst wird (siehe auch [94]). Die Art des applizierten Blutproduktes beeinflusst die Dauer der Einschränkung der Immunantwort [313]. Daher sollten je nach Blutprodukt verschiedene Zeitabstände zwischen der Gabe des Blutproduktes und einer MMR- bzw. Varizellen-Impfung (und umgekehrt) eingehalten werden (siehe Merksatz 2):

Nach der MMR- bzw. Varizellen-Impfung sollte ein *Abstand von 3 Wochen* bis

zur Gabe von Blutprodukten eingehalten werden. Wenn innerhalb von 3 Wochen nach der Impfung Blutprodukte übertragen werden, muss davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Blutprodukt-Gabe noch kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden konnte und die passiv übertragenen AK die zirkulierenden Impfantigene in ihrer Immunogenität abschwächen [174, 281]. In diesem Fall sollte die Impfung wiederholt werden. Dabei sollte der regulär zu empfehlende *Abstand von 3 bzw. 8 Monaten* zwischen Blutprodukt-Gabe und MMR- bzw. Varizellen-Impfung eingehalten werden (■ **Tab. 1**). Die Datengrundlage für die Empfehlung unterschiedlicher Zeitabstände in Abhängigkeit vom Blutprodukt ist sehr eingeschränkt. Die US-amerikanische Impfkommision *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) empfiehlt z. T. größere Abstände zwischen der Gabe verschieden aufbereiteter Erythrozytenkonzentrate (EK), Plasmaprodukten und Hyper-Ig und der Gabe der MMR- bzw. Varizellenimpfung, ohne dass es hierzu eine nachvollziehbare Evidenz gibt [174]. Der von den ExpertInnen empfohlene 3-monatige Abstand zwischen der Gabe von EK, Thrombozytenkonzentraten, *Fresh Frozen Plasma*-Präparate (FFP) und Hyper-Ig und der MMR- bzw. Varizellenimpfung ergibt sich aus physiologischen Überlegungen und ist kongruent zu den meisten Fachinformationen, wie z. B. M-M-RVAXPRO®, Proquad®, Priorix®, Priorix-Tetra® und Varilrix® [ExpertInnenkonsens]. In der Fachinformation einiger Standard- bzw. Hyper-Ig-Produkten (z. B. Biseko®, Beriglobulin®, Cytolect®) wird auf eine möglicherweise bis zu einem Jahr andauernde Beeinträchtigung

der Wirksamkeit der Masernimpfung hingewiesen.

Bei der Impfung mit dem attenuierten nasalen Lebendinfluenzaimpfstoff (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV), dem oralen Rotavirus- oder dem Gelbfieber-Lebendimpfstoff müssen in Übereinstimmung mit den Fachinformationen der Impfstoffe keine Zeitabstände zu einer Blutproduktgabe eingehalten werden [174, 281]. Dies gründet sich auch auf folgende Überlegungen [ExpertInnenkonsens]:

1. Aufgrund des stetigen Antigenshifts und -drifts von Influenzaviren empfiehlt die STIKO die jährliche Impfung mit dem jeweils saisonalen Influenzaimpfstoff. Da die möglicherweise im Blutprodukt enthaltenen Influenza-AK sich vermutlich von den Influenzaviren aus dem saisonalen LAIV unterscheiden, wird davon ausgegangen, dass die Impfantwort nicht negativ beeinflusst wird.
2. Säuglingen werden diaplazentar mütterliche AK übertragen, u. a. Rotavirus-AK. Die Rotavirusimpfung ist auch in Gegenwart dieser mütterlichen Serum-AK effektiv. Analog dazu wird davon ausgegangen, dass auch die im Blutprodukt vorhandenen Rotavirus-AK die Wirksamkeit einer späteren Rotavirusimpfung nicht negativ beeinflussen.
3. Die Menge an Gelbfieber-AK in einem europäischen Blutprodukt ist als sehr gering einzustufen. Die Effektivität einer Gelbfieberimpfung sollte daher nicht durch eine vorangegangene Blutproduktgabe eingeschränkt sein.

Bei einer Impfung mit Totimpfstoffen können zwar die Antigene durch die AK der Ig-Präparate gebunden werden, dies beeinträchtigt aber nicht die Antigenprozessierung und -präsentation. Die Immunantwort nach Gabe eines Totimpfstoffs findet auch nach vorheriger oder bei gleichzeitiger Blutproduktgabe statt. Zwischen einer Impfung mit Totimpfstoffen und einer Blutproduktgabe muss daher kein Abstand eingehalten werden.

Bei Personen, die regelmäßig Blutprodukte erhalten ist es nicht möglich, die genannten Abstände einzuhalten. Es wird daher empfohlen, diese Personen gemäß

den aktuellen STIKO-Impfempfehlungen zu impfen und nach Möglichkeit den Impferfolg zu kontrollieren (siehe auch Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“) [ExpertInnenkonsens].

Weitere Hinweise bezüglich Impfungen unter dauerhafter Ig-Ersatztherapie, wie z. B. bei primären Immundefekten, sind in den Anwendungshinweisen des Papier (II) „*Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion*“ aufgeführt [94].

## 1.2 Hinweise zum Impfen bei Einsatz immunmodulatorischer Medikamente bei onkologischer Erkrankung, Stammzell- und Organtransplantation

Im Folgenden finden sich Anwendungshinweise zum Impfen unter ausgewählten immunmodulatorischen Medikamenten (CD 20-AK, Checkpointinhibitoren und Tyrosinkinaseinhibitoren [inkl. JAK-Inhibitoren]). Die meisten der zitierten Studien untersuchten die Effektivität von Totimpfstoffen; zur Sicherheit von Lebendimpfstoffen unter einer Therapie mit den genannten immunmodulatorischen Medikamenten gibt es nur wenige Studien.

Die Immunantwort auf Impfungen unter Therapie mit Agentien, die in die Homöostase des erworbenen Immunsystems eingreifen (z. B. Inhibitoren des B-Zell-Rezeptors, PI3K-Inhibitoren, Alectuzumab, Proteasomeninhibitoren und Imide) wurde bisher nur in Studien zur Influenza-Impfung untersucht. So zeigte eine Studie, dass unter Proteasomentherapie nur bei wiederholter Impfung mit einem trivalenten Influenzaimpfstoff [38] eine ausreichende AK-Konzentration erreicht werden konnte, was bei einfacher Impfung nicht gelungen war.

Informationen zu Impfungen unter anderen immunmodulatorischen Therapeutika (z. B. Glukokortikoiden, Methotrexat, Mycophenolatmophetil, Leflunomid, Calcineurininhibitoren, TNF- und Interleukin-Inhibitoren, Mitoxantron oder Alectuzumab) werden in Papier (IV) „*Impfen bei Autoimmunerkrankungen, anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie*“

und dem zugehörigen Onlineanhang gegeben [372].

### Impfen bei CD 20-Antikörper-Therapie

**Merksatz 3. Tot- bzw. Lebendimpfstoffe** können bis zu 4–6 Wochen *vor Beginn* einer CD 20-AK-Therapie gegeben werden. *Unter* CD 20-AK-Therapie sind Tot- und Lebendimpfstoffe nicht wirksam bzw. Lebendimpfstoffe kontraindiziert und sollten mit Ausnahme des Influenzatompfstoffs nicht gegeben werden. *Nach* CD 20-AK-Therapie sind Lebendimpfstoffe erst bei normalisierter B-Lymphozytenzahl sicher einzusetzen. Sowohl bei Lebend- als auch bei Totimpfstoffen kann dann von einer ausreichenden Immunantwort ausgegangen werden. Sechs Monate nach CD 20-AK-Therapie sollte daher die B-Lymphozytenzahl bestimmt und Impfstoffe erst bei normalisierter B-Lymphozytenzahl verabreicht werden.

Das B-Lymphozyten-Antigen CD 20 wird auf der Membranoberfläche von B-Zellen ab dem Stadium der Pro-B- bis Prä-B-Zellen exprimiert. AK, die sich gegen das CD 20-Antigen richten, eliminieren demnach die B-Zellen vom Pro-B- bis Prä-B-Stadium, hingegen jedoch weniger die gewebständigen Plasmazellen. Therapeutisch werden die CD 20-AK Rituximab und Ocrelizumab sowohl in der Behandlung autoimmuner Erkrankungen (siehe dazu Papier (IV) „*Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie*“ [372]) als auch in der Therapie von Leukämien bzw. B-Zell-Lymphomen eingesetzt. Rituximab ist derzeit der einzige bei Kindern verwendete CD 20-AK. Einige Studien deuten darauf hin, dass CD 20-AK die Immunantwort auf eine Erstimmunisierung stärker einschränken als die Immunantwort auf eine Auffrischimpfung [345, 358]. Die folgenden Hinweise in Bezug auf Impfungen unter Therapie mit CD 20-AK beziehen sich auf die Monotherapie mit CD 20-AK wie z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Ibritumomab-Tiuxetan, Tositumomab. CD 20-AK werden bei den in diesem Papier behandelten PatientInnen hingegen häufig in Kombination mit

anderen immunmodulatorischen Medikamenten gegeben. Ob Kombinationstherapien zu weiteren als den im Folgenden genannten Einschränkungen führen, kann aufgrund fehlender Evidenz nicht beantwortet werden.

*Vor und unter CD 20-Antikörper-Gabe*  
Impfungen mit Tot- oder Lebendimpfstoffen sind *bis 4 Wochen vor* Rituximab-Gabe und *bis 6 Wochen vor* Ocrelizumab-Gabe möglich (siehe auch Fachinformation der Arzneimittel).

*Unter Gabe* von CD 20-AK sind Impfungen mit **Totimpfstoffen** aufgrund der B-Zell-Depletion in der Regel nicht sinnvoll, da eine humorale Immunantwort auf das Impfantigen unwahrscheinlich ist. Eine Ausnahme stellt die Impfung mit dem Influenzatompfstoff dar, die auch während der Therapie und innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapieende gegeben werden kann, wenn die epidemiologische Lage eine Impfung erforderlich macht [ExpertInnenkonsens]. Gegebenenfalls sind mehrere Impfstoffdosen notwendig. Die Impfstoffsicherheit ist zu keiner Zeit eingeschränkt. Impfungen mit **Lebendimpfstoffen** sind unter CD 20-AK-Gabe kontraindiziert (siehe auch Fachinformation der Arzneimittel). Sofern kurz nach Gabe eines Lebendimpfstoffs eine CD 20-AK-Gabe notwendig ist, sollte zur Verhinderung einer möglichen Infektion durch attenuierte Impfviren die Gabe von Ig (Hyper-Ig oder polyvalente IgG) und/oder Virostatika (z. B. Aciclovir bei kurz zuvor durchgeführter Varizellenimpfung) erwogen werden [ExpertInnenkonsens].

*Nach CD 20-Antikörper-Gabe*  
Die Regeneration der B-Zellen erfolgt in der Regel ab ca. 6 Monaten nach Gabe von CD 20-AK. Da Fälle von länger anhaltender B-Zelldepletion beschrieben sind [247], sollte vor einer Impfung mit einem **Tot- oder Lebendimpfstoff** die B-Lymphozytenzahl bestimmt werden [ExpertInnenkonsens], [235]. Bei normwertiger B-Lymphozytenzahl (altersabhängige Unterschiede) ist davon auszugehen, dass eine regelrechte Immunantwort auf die Impfung erfolgt.

## Impfen bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Inhibitoren der Immuncheckpoints (sog. Checkpoint-Inhibitoren (CI)) können die Immunabwehr gegenüber Tumorzellen unterstützen und werden daher bei der Therapie verschiedener Tumorentitäten eingesetzt, z. B. beim metastasierten Melanom, Bronchial-, Nierenzellkarzinom oder Hodgkin-Lymphom. CI unterbrechen die Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten an den Checkpoints (z. B. anti-PD-1-AK Nivolumab oder Pembrolizumab; anti-PD-L1-AK Avelumab, Atezolizumab und Duralumab; anti-CTLA-4-AK Ipilimumab). CI können in unterschiedlichem Maße Autoimmunreaktionen (z. B. Kolitis, Hepatitis, Thyreoiditis) hervorrufen, die meist aber gut beherrschbar sind, z. B. durch die Gabe von Kortikosteroiden. Ob CI auch die Immunabwehr von Erregern verbessern und/oder das Impfansprechen beeinflussen oder ob Impfungen das Auftreten von autoimmunen Reaktionen triggern können, kann anhand der bisherigen insuffizienten Datenlage nicht abschließend geklärt werden.

Gemäß aktuell vorliegender Studien, in denen das Auftreten von autoimmunen Reaktionen unter anti-PD-1-AK-Gabe vor allem nach Impfung mit dem Influenzototimpfstoff untersucht wurde, konnte zumeist kein signifikanter Unterschied zwischen der geimpften und der ungeimpften Kohorte beobachtet werden [54, 125, 379]. Das Auftreten jeglicher autoimmuner unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) lag in der Studie von Wijn et al. bei 26 % unter anti-PD-1-AK versus 22 % ohne anti-PD-1-AK [379] und bei 17 % unter anti-PD-1-AK versus 20 % ohne anti-PD-1-AK gemäß Zulassungsstudien [54]. In einer Schweizer Studie wurde hingegen ein deutlich häufigeres Auftreten autoimmuner Reaktionen jeglicher Schwere unter Nivolumab- bzw. Pembrolizumab-Gabe verzeichnet (in 52 %) als in anderen publizierten Studien [188]. Das Auftreten von autoimmunen Reaktionen war in Studien nicht mit einem schlechteren Ansprechen auf die Tumorthherapie assoziiert [29, 188].

Die Immunogenität der Influenzaimpfung (Totimpfstoff) unter anti-PD-1-AK-

Gabe scheint vergleichbar mit der in der gesunden Bevölkerung [188]. Chong et al. beobachteten in einer Subanalyse ihrer Studie, dass in der geimpften Kohorte unter anti-PD-1-AK seltener bestätigte Influenzafälle auftraten (3,5 %) als im gleichen Zeitraum bei einer gesunden geimpften Kohorte des Studienzentrums (10,7 %) [54]. Dieser Zusammenhang konnte in einer anderen Studie nicht bestätigt werden [30].

Es wird empfohlen, unter der Gabe von CI alle erforderlichen Impfungen mit **Totimpfstoffen** zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu verabreichen [291]. Zudem wird die Impfung mit dem Influenzototimpfstoff unter der Therapie mit anti-PD-1-AK bzw. anti-PD-L1-AK befürwortet [ExpertInnenkonsens]. Zur Influenzaimpfung unter der Therapie mit dem anti-CTLA-4-AK Ipilimumab existieren nur Einzelfallberichte, die eine Pause von 6–8 Wochen nach der letzten Gabe empfehlen [56]. Sofern Autoimmunreaktionen nach Impfung auftreten, sollten diese gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Autoimmunreaktionen bei CI-Gabe eingeordnet und behandelt werden (siehe auch: Clinical Practice Guideline der American Society of Clinical Oncology unter <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.77.6385> oder Clinical Practice Guidelines der European Society for Medical Oncology unter: <https://www.esmo.org/content/download/151567/2718664/file/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Toxicities-Immunotherapy.pdf>). Je nach Ausprägung der Autoimmunreaktion kann z. B. die Gabe von Kortikosteroiden oder ein Pausieren der Medikation erwogen werden [363].

Weitere Impfeempfehlungen können aufgrund der fehlenden Daten nicht gegeben werden. Die Applikation von **Lebendimpfstoffen** unter der Therapie mit CI ist zu vermeiden [ExpertInnenkonsens].

## Impfen bei Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) kommen sowohl bei chronisch entzündlichen Erkrankungen als auch bei der Therapie maligner Tumore zum Einsatz. Die TKI lassen sich in verschiedene Untergruppen unterteilen, je nachdem, welche Tyrosin-

kinase inhibiert wird. Die immunsuppressive Wirkung variiert je nach Wirkmechanismus des TKI. So gibt es TKI, die direkt in das Immunsystem eingreifen (z. B. BCR-ABL-Inhibitoren, BTR-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren) und andere TKI, die nur die Angiogenese inhibieren (VEGFR-Inhibitoren). TKI, die mehrere Tyrosinkinase hemmen, werden als Multikinase-Inhibitoren bezeichnet.

Im Allgemeinen ist die immunsuppressive Wirkung von TKI eher geringgradig. Einzelne Studien haben die Immunantwort auf eine Impfung mit einem **Influenzototimpfstoff** untersucht und kontroverse Ergebnisse gezeigt: Eine kleine Studie an Personen mit Chronisch Lymphatischer Leukämie (CLL), die mit Ibrutinib (BTK-Inhibitor) behandelt wurden, zeigte nach einer Impfung mit einem Influenzototimpfstoff (teilweise hochdosiert) protektive AK-Spiegel [343]. In einer weiteren Studie an PatientInnen, die bei CLL mit Sunitinib (VEGFR-Inhibitor) bzw. Sorafenib (Multikinase-Inhibitor (RAF-Kinase- und VEGFR-Inhibitor)) behandelt wurden, war die Immunantwort ähnlich der gesunder Erwachsener [242]. Douglas et al. konnte in ihrer Studie hingegen keine Immunantwort auf die Impfung unter der Gabe von Ibrutinib feststellen [88]. Aufgrund dieser Beobachtungen wird empfohlen, bei einer Impfung mit einem Influenzototimpfstoff unter TKI-Gabe **eine 2. Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen zur 1. Impfstoffdosis zu erwägen** [74], [ExpertInnenkonsens]. Bei einer Influenzaimpfung in den ersten 6 Monaten nach TKI-Gabe ist es bei begründeten Zweifeln an der Wirksamkeit der Impfung, z. B. bei offensichtlich wenig immunkompetenten PatientInnen mit vielen Infekten, sinnvoll, vor der Entscheidung für eine zweite Impfstoffdosis eine AK-Bestimmung vorzunehmen [ExpertInnenkonsens].

**Lebendimpfstoffe** sind unter TKI, die direkt in das Immunsystem eingreifen (z. B. BCR-ABL-Inhibitoren, BTR-Inhibitoren, JAK-Inhibitoren) kontraindiziert [170].

## Impfen bei Therapie mit mTOR-Inhibitoren

Die mTOR ist eine Serin/Threonin-Kinase, die den Zellstoffwechsel und die Zell-

stoffproliferation bei Säugetieren steuert. Inhibitoren dieser *mechanistic* (früher: *mammalian*) *Target Of Rapamycin* (z. B. Sirolimus [syn. Rapamycin], Everolimus, Temsirolimus) hemmen die klonale Expansion aktivierter T- und B-Zellen und führen zur Apoptose aktivierter alloreaktiver CD4<sup>+</sup>- oder CD8<sup>+</sup>-T-Zellen. Zudem wird vermutet, dass mTOR-Inhibitoren die Expansion regulatorischer T-Zellen fördern und somit die Immunantwort beeinflussen.

Sowohl nach Organtransplantation als auch beim Nierenzellkarzinom werden mTOR-Inhibitoren eingesetzt. Eine Studie untersuchte die Immunantwort auf eine Tetanus- und Pneumokokkenimpfung mit dem Polysaccharidimpfstoff PPSV23 bei Nierentransplantierten unter verschiedenen Therapieregimen. Dabei zeigte sich, dass unter Therapie mit Everolimus und Prednisolon die Immunantwort auf die Tetanus- und PPSV23-Impfung ähnlich der immungesunder Kontrollpersonen war [341]. Einzelne Daten weisen sogar darauf hin, dass die Immunantwort auf eine Impfung mit dem Influenzatompfstoff unter der Gabe von mTOR-Inhibitoren in Einzelfällen positiv beeinflusst werden kann [221]. Daher wird mit einer ausreichenden Immunantwort auf **Totimpfstoffe** unter mTOR-Inhibitor-Gabe gerechnet [ExpertInnenkonsens]. Ob sich diese Schlussfolgerung auch auf die Gabe von Lebendimpfstoffen übertragen lässt, ist hingegen unklar.

### 1.3 Impfen von Säuglingen und Kindern nach in utero-Exposition gegenüber immunmodulatorischen Medikamenten

**Merksatz 4.** Vor der Impfung eines Neugeborenen bzw. jungen Säuglings sollte eine gründliche Medikamentenanamnese der Mutter erhoben werden. Neugeborene/junge Säuglinge sollten im Falle einer pränatalen immunsuppressiven Medikation alle Immunisierungen mit **Totimpfstoffen** zeitgerecht nach STIKO-Empfehlung erhalten. Abhängig vom eingesetzten Therapeutikum sollten **Lebendimpfstoffe** erst bei normwertigen Lymphozyten bzw. B-Lymphozyten gegeben werden.

In ca. 19–100 von 100.000 Schwangerschaften werden maligne Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft neu diagnostiziert [320]. Am häufigsten handelt es sich dabei um Brust-, Schilddrüsen- oder Gebärmutterhalskrebs [8, 124, 320]. Die Zahl an Schwangeren, die Immunsuppressiva zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bzw. Graft-versus-Host-Disease (GvHD) einnehmen, nimmt zu [57, 255]. Beim Impfen Neugeborener und junger Säuglinge, die aufgrund einer Erkrankung der Mutter während der Schwangerschaft (*in utero*) immunsuppressiven Medikamenten ausgesetzt waren, muss daher die potenzielle immunsuppressive Wirkung des Medikaments auf das Immunsystem des Neugeborenen bzw. des jungen Säuglings für die Wahl des Impfzeitpunktes berücksichtigt werden. So könnte z. B. die Immunantwort auf die Impfung mit Totimpfstoffen bei diesen Kindern geringer ausfallen. Die Datenlage zur Wirksamkeit von Impfstoffen ist allerdings begrenzt und beruht teilweise auf Einzelfallberichten (siehe auch [372]). Lebendimpfstoffe könnten hingegen ein gesundheitliches Risiko darstellen. Die möglicherweise anhaltende kindliche Immunsuppression ist dabei insbesondere in Bezug auf die ab dem Alter von 6 Wochen empfohlene Rotavirusimpfung bedeutsam. Daher sollte vor der Impfung des Kindes eine gründliche Medikamentenanamnese der Mutter erhoben werden.

Im Falle einer pränatalen immunsuppressiven Medikation können und sollten Impfungen mit **Totimpfstoffen** zeitgerecht nach STIKO-Empfehlung erfolgen [275]. Impfungen mit **Lebendimpfstoffen** sollten in Abhängigkeit vom gegebenen Immunsuppressivum erst bei nachgewiesenen normwertigen Lymphozyten durchgeführt werden [ExpertInnenkonsens][372].

Für spezifische Fragen, auch zum Stillen unter immunsuppressiver Therapie der Mutter, kann z. B. das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryotoxikologie an der Charité-Universitätsklinik Berlin ([www.https://embryotox.charite.de/](http://www.https://embryotox.charite.de/)) kontaktiert werden. Unabdingbar ist in jedem Fall eine enge Kooperation zwischen den betreuenden ÄrztInnen von Mutter und Kind. Im Folgenden wird die

Datenlage zu einzelnen immunmodulatorischen Medikamenten dargelegt.

### In utero-Exposition gegenüber einer antineoplastischen Therapie

Bei Neugeborenen, die im letzten Monat vor Entbindung einer antineoplastischen Medikation der Mutter ausgesetzt waren, wurde je nach Medikation in bis zu 33 % eine Neutropenie bzw. Leukopenie beobachtet [186, 289]. Frühgeborene haben ein noch höheres Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln [186]. Die Myelosuppression wird in den meisten Fällen spontan innerhalb von 2–10 Wochen nach der Geburt überwunden, schwere Infektionen sind eher selten [104, 354].

Vor Impfung mit einem **Rotavirus-Lebendimpfstoff** sollte dennoch ein Differentialblutbild angefertigt und erst bei normwertigen Lymphozyten die Impfung mit dem Lebendimpfstoff durchgeführt werden. Nach der Rotavirusimpfung sollten immunsupprimierte Angehörige gemäß den Ausführungen im Abschnitt „Impfen von Kontaktpersonen“ auf ausreichende Händehygiene beim Windelwechseln achten (Tragen von Handschuhen, Händedesinfektion).

### In utero-Exposition gegenüber CD 20-Antikörper

Die fetale Produktion von B-Lymphozyten beginnt in Schwangerschaftswoche 7–8 [116]. Rituximab und Ocrelizumab sind chimäre AK vom Typ Immunglobulin G (IgG), die gegen den Rezeptor von reifenden B-Lymphozyten (CD 20) gerichtet sind. Nach Applikation kommt es zu einer weitgehenden bis vollständigen B-Zelldepletion, die für ca. 6–9 Monate anhält, in manchen Fällen aber auch deutlich länger beobachtet wurde (siehe auch „Impfen bei CD 20-Antikörper-Therapie“). Da Ig plazentagängig sind, ist gemäß der Fachinformation von Rituximab und Ocrelizumab davon auszugehen, dass diese CD 20-AK ebenfalls plazentagängig sind. Studien zu Rituximab zeigten, dass die Applikation von Rituximab im letzten Schwangerschaftstrimenon zu messbaren Arzneimittelkonzentrationen sowohl im Blut der Mutter als auch des Kindes führten [164].

In einem Review von Chakravarty et al. werden elf Kinder beschrieben, die

nach *in utero*-Exposition gegenüber Rituximab hämatologische Auffälligkeiten bei Geburt zeigten. Von diesen war bei Geburt je ein Kind anäm und neutropen, drei Kinder leukopen, vier Kinder zeigten eine B-Zell-Depletion und zwei Kinder waren thrombozytopen. Für fünf der elf Kinder lagen follow-up-Daten vor, die zeigten, dass die Zytopenien innerhalb von 1 Tag bis 18 Monaten reversibel waren [48, 77, 306]. Zu den fetalen Auswirkungen einer Applikation von Rituximab im 1. Trimenon gibt es nur wenige Kasuistiken. Diese zeigen, dass bei den Neugeborenen eine mäßige B-Lymphozytopenie auftrat, die sich innerhalb der ersten 10 Lebenswochen normalisierte [162, 251].

Die Impfung mit **Totimpfstoffen** ist bei Neugeborenen und Säuglingen, die intrauterin einer CD 20-AK-Therapie ausgesetzt waren, prinzipiell möglich, allerdings ist der Impferfolg bei reduzierter B-Lymphozytenanzahl fraglich. Es wird daher die Bestimmung der B-Lymphozyten vor der Impfung empfohlen (siehe auch jeweilige Fachinformation). Bei normwertigen B-Lymphozyten sind sowohl Impfungen mit Tot- als auch **Lebendimpfstoffen** (gilt z. B. für die Rotavirusimpfung) möglich.

### In utero-Exposition gegenüber Immunsuppressiva nach Organtransplantation

Bei Organtransplantation wird eine Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus), mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) und anti-Metaboliten (Mycophenolatmofetil) durchgeführt, welche alle relativ kurze Halbwertszeiten haben. Entsprechend der Halbwertszeit der Medikamente ist davon auszugehen, dass diese Medikamente nicht bis zum Alter von 6 Wochen nach Geburt (ca. Zeitpunkt der Rotavirusimpfung) wirksam sind, so dass keine immunsuppressive Wirkung mehr für den Säugling zu befürchten ist. Falls es zu einer intrauterinen Zytopenie gekommen sein sollte, kann davon ausgegangen werden, dass zu diesem Zeitpunkt schon eine Regeneration erfolgt ist.

Kinder, deren Mütter wegen einer Organtransplantation immunsuppressiv behandelt wurden, sollten nach dem STIKO-Impfkalender für Säuglinge geimpft

werden, da die plazentar übertragenen Immunsuppressiva zum Zeitpunkt der Impfung keine Rolle mehr spielen. Auch bei der Rotavirus-Lebendimpfung wurde in einer Studie mit Säuglingen nieren-transplantiert Mütter unter Prednison, Azathioprin und Tacrolimus oder Cyclosporin kein vermehrtes Auftreten UAW festgestellt [86]. Stillen ist unter Therapie mit Mycophenolatmofetil, Everolimus und Cyclosporin laut Fachinformation kontraindiziert. Die Übertragung von Tacrolimus und Cyclosporin durch Muttermilch scheint sehr gering zu sein [225, 389], während Mycophenolatmofetil und Everolimus zumindest im Tierversuch quantitativ in die Muttermilch übergehen (siehe jeweilige Fachinformationen). Die vorliegenden Registerdaten geben allerdings keinen Hinweis auf eine Gefährdung des Säuglings [65].

### 1.4 Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen

PatientInnen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen, nach Stammzell- oder Organtransplantation und PatientInnen mit Asplenie sind Personengruppen, bei denen die Immunität auf eine Impfung reduziert sein kann und daher eine Kontrolle des Impferfolges sinnvoll erscheint. Allerdings sind für die meisten Impfungen keine serologischen Werte, das heißt keine AK-Konzentrationen definiert, die als Korrelat für einen Schutz vor einer Erkrankung herangezogen werden können. Auf diese Problematik sowie ggf. zu verwendende Testverfahren und Interpretationsmöglichkeiten von serologischen Schutzkorrelaten wird ausführlich in den Anwendungshinweisen des Papier (I) „Grundlagenpapier“ eingegangen [246]. Nur in den folgend genannten Konstellationen sollten serologische Kontrollen *nach Impfungen* durchgeführt werden [ExpertInnenkonsens].

#### Impfungen unter regelmäßiger Blutproduktgabe

Bei PatientInnen, die krankheitsbedingt regelmäßig Blutprodukte erhalten und bei denen die unter Abschnitt „Impfen bei Gabe von Immunglobulinen und anderen Blutprodukten“ genannte Abstände

zwischen MMR- bzw. Varizellen-Impfung und dem Blutprodukt nicht eingehalten werden können, sollte 4–8 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung bzw. Auffrischimpfung eine serologische Kontrolle der MMR- bzw. Varizellen-Impfung durchgeführt werden.

#### Nach Hepatitis B-Impfung

Bei den in diesem Papier besprochenen PatientInnengruppen sollte der Impferfolg der Hepatitis B-Impfung 4–8 Wochen nach Abschluss der Hepatitis B-Grundimmunisierung bzw. -Auffrischimpfung mittels Messung der AK gegen Hepatitis B-surface-Antigen (Anti-HBs-Wert) kontrolliert werden. PatientInnen mit Immundefizienz oder -suppression erreichen häufig nicht die Anti-HBs-Grenzwerte, die von der STIKO für Immungesunde definiert sind. Daher werden aus ExpertInnensicht je nach persönlichem Risiko für eine Hepatitis B-Infektion verschiedene Anti-HBs-Werte als Korrelat für einen ausreichenden Schutz vor einer natürlichen Infektion angesehen [ExpertInnenkonsens]:

- Bei PatientInnen mit **erhöhtem** Hepatitis B-Expositionsrisiko (z. B. Personen mit Dialysebehandlung, mit Hepatitis B-infiziertem Spenderorgan, mit Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i. v. Drogenkonsumierende) sollte ein Anti-HBs-Wert  $\geq 100$  IE/l angestrebt werden [332]. Eine Anti-HBs-Kontrolle sollte bei diesen Personen gemäß der allgemeinen STIKO-Empfehlung alle 10 Jahre durchgeführt werden (Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs  $< 100$  IE/l).
- Bei PatientInnen mit **niedrigem** Hepatitis B-Expositionsrisiko wird ein Anti-HBs-Wert von  $\geq 10$  IE/l als ausreichend angesehen. Der Anti-HBs-Wert sollte alle 10 Jahren kontrolliert und ab einem Anti-HBs-Wert  $< 10$  IE/l eine Auffrischimpfung mit anschließend erneuter Anti-HBs-Wert-Kontrolle durchgeführt werden.

Wenn die genannten Anti-HBs-Werte nach Abschluss der Impfserie nicht erreicht werden, sollte eine weitere Impfstoffdosis gegeben und das serologische Ansprechen erneut kontrolliert werden.



Bei weiterhin fehlendem Anstieg der AK-Konzentration können folgende Optionen erwogen werden [64, 75, 114], deren Erfolg jeweils durch eine erneute Anti-HBs-Bestimmung 4–8 Wochen nach Impfung kontrolliert werden sollte:

- a) Eine weitere Gabe eines Hepatitis B-Impfstoffs mit höherer Antigenmenge (40 µg HBs-Antigen; z. B. HBVAX-PRO 40° [ggf. Off Label-Gebrauch, da nur für Dialyse-PatientInnen zugelassen])
- b) Wechsel zu einem stärker adjuvantierten Impfstoff (z. B. Fendrix® [ggf. Off Label-Gebrauch, da nur für Dialyse-PatientInnen zugelassen])
- c) Impfung mit der trivalenten Hepatitis B-Vakzine Sci-B-Vac® (in Deutschland nicht zugelassen)
- d) Im Falle einer vorangegangenen allogenen SZT ist zu beachten, dass im ersten Jahr nach allogener SZT die Immunrestitution noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Falls der angestrebte Anti-HBs-Wert im ersten Jahr nach allogener SZT nicht erreicht werden konnte, empfiehlt es sich daher, eine weitere Standard-Impfstoffdosis 1–2 Jahre nach SZT zu geben, da dann die Immunrestitution weiter fortgeschritten ist und ein besseres Ansprechen auf die Impfung erwartet werden kann.
- e) Bei PatientInnen, die trotz der unter a–c angegebenen Maßnahmen die angestrebten Grenzwerte nicht erreichen, sind häufigere Kontrollen des Anti-HBs-Werts angezeigt, z. B. jährlich.

### Varizellenantikörperkonzentration vor immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation

Gemäß STIKO-Empfehlung sollte vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder Organtransplantation der Varizellen-Serostatus erhoben werden. Bei Seronegativität sollte, sofern keine Kontraindikation für eine Impfung mit dem Lebendimpfstoff besteht, eine 2-malige Varizellenimpfung durchgeführt werden. Sofern diese vor immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation nicht möglich ist, sollte im Falle eines späteren Kontaktes mit Varizellen eine PEP mit Ig und/oder einer antiviralen Chemop-

rophylaxe erfolgen (siehe auch „Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer und allogener Stammzelltransplantation“ sowie „Umgebungs- und Postexpositionsprophylaxe nach Organtransplantation“).

### Nach Reiseimpfungen

Bei Reisen mit besonders hohem Expositions- und Infektionsrisiko kann bei immundefizienten Personen in Einzelfällen eine serologische Erfolgskontrolle nach Impfung sinnvoll sein (z. B. Frühsommermeningoenzephalitis [FSME], Hepatitis A, Japanische Enzephalitis, Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y, Tollwut und Gelbfieber). Auf die unterschiedlichen Testverfahren und serologischen Werte, die ein Korrelat für einen Schutz darstellen können, wird im Abschnitt „Hinweise zu Reiseimpfungen“ eingegangen. Bei der Interpretation der serologischen Werte muss stets die möglicherweise eingeschränkte Aussagekraft der Parameter berücksichtigt werden.

### 1.5 Impfen von Kontaktpersonen

**Merksatz 5.** Kontaktpersonen immundefizienter oder immunsupprimierter Personen sollten vollständig gemäß den STIKO-Impfempfehlungen geimpft sein. Besonders wichtig ist der vollständige Schutz gegen **Masern, Mumps, Röteln und Varizellen**. Zudem wird eine **Auffrischung der Pertussis-Impfung alle 10 Jahre** empfohlen. Weiterhin sollte eine jährliche Impfung gegen **Influenza** mit einem Totimpfstoff durchgeführt werden.

Die Impfung von Haushaltsangehörigen bzw. nahen Kontaktpersonen (Tätige in Einrichtungen für Kinder, medizinisches Personal inkl. PhysiotherapeutInnen, psychosoziales Team, Reinigungspersonal etc.) ist eine wichtige Maßnahme zum indirekten Schutz immundefizienter und immunsupprimierter Personen vor impfpräventablen Erkrankungen, wenn diese nicht selbst oder nur mit eingeschränktem Erfolg geimpft werden können.

Bei diesen Kontaktpersonen sollte daher besonders auf die Vollständigkeit und Aktualisierung empfohlener Impfungen

geachtet werden. Besonders ist auf einen vollständigen Schutz gegenüber **Masern, Mumps, Röteln** zu achten. Kontaktpersonen, die für Varizellen empfänglich sind, d. h. die keine Varizellenimpfung und anamnestic keine Varizellenerkrankung hatten oder bei vorab durchgeführter Testung keinen Nachweis spezifischer Varizellen-Antikörper aufweisen, sollten eine **Varizellen-Impfung** erhalten. Eine generelle vorherige serologische Testung ist bei diesen Personen nicht erforderlich. Zusätzlich sollte bei allen Kontaktpersonen ab dem Alter von 6 Monaten eine jährliche **Influenzaimpfung** mit der von der WHO empfohlenen Antigenkombination gemäß aktueller STIKO-Empfehlung durchgeführt werden [327]. In Anlehnung an die Pertussis-Impfempfehlung der STIKO für Indikationsgruppen wird für Kontaktpersonen auch **eine Pertussis-Auffrischimpfung alle 10 Jahre empfohlen** [ExpertInnenkonsens] (siehe **Tab. 2**).

Lebendimpfstoffe enthalten replizierbare attenuierte Impfviren, die potentiell auf Kontaktpersonen übertragen werden können. Nach Varizellen-Impfung kann bei 3–5 % der immunkompetenten Geimpften ein varizellenähnliches Exanthem auftreten (sog. „Impfvarizellen“). In wenigen beschriebenen Einzelfällen konnten bei Auftreten dieses Exanthems Impfviren durch Schmierinfektion auf Kontaktpersonen übertragen werden [353]. Zu beachten ist, dass eine daraus möglicherweise resultierende Erkrankung mit dem Impfvirus deutlich milder verläuft als die Erkrankung mit dem Wildvirus. Zudem ist das Risiko der Übertragung des Impfvirus deutlich geringer als das Risiko einer Übertragung des Wildvirus. Bei der Wildvirus-Übertragung erfolgt die Übertragung sowohl aerogen als auch durch Schmierinfektion, wobei neben dem Bläscheninhalt auch Speichel und Konjunktivalflüssigkeit kontagiös sind. Eine Impfvirusübertragung von Geimpften ohne Exanthem auf (immunsupprimierte oder immundefiziente) Kontaktpersonen ist theoretisch möglich, wird aber als ein zu vernachlässigendes Risiko eingeschätzt [ExpertInnenkonsens]. Gemäß internationalen Leitlinien wird daher nur bei Auftreten eines Exanthems nach Varizellenimpfung empfohlen, den Kontakt zu immunsup-

**Tab. 2** Anwendungshinweise zu Impfungen für Kontaktpersonen immundefizienter oder immunsupprimierter Personen

Impfung	Anwendungshinweis	Zusätzliche Hinweise	Literatur
<b>Altersabhängige Standardimpfungen</b>	Auf Vollständigkeit und Aktualität der Impfungen achten	–	–
<b>Pertussis</b>	Auffrischimpfung, sofern letzte Impfung >10 Jahre zurückliegt	Bei fortbestehendem Kontakt zu immundefizienten/-supprimierten Personen Auffrischimpfung alle 10 Jahre	[ExpertInnenkonsens]
<b>Influenza</b>	Jährliche Impfung mit Totimpfstoff	Lebendinfluenzaimpfstoff aufgrund des möglichen Übertragungsrisikos für Kontaktpersonen nicht empfohlen	[206, 327]
<b>Masern, Mumps, Röteln</b>	Auf vollständigen Impfschutz gegenüber Masern, Mumps, Röteln achten	Ggf. fehlende Impfungen nachholen	[61, 235]
<b>Varizellen</b>	Kontaktpersonen, die empfänglich für Varizellen sind, sollten altersunabhängig gegen Varizellen geimpft werden	Nur bei Auftreten eines Exanthems nach Varizellenimpfung wird empfohlen, den Kontakt zu immunsupprimierten Personen bis zum Abklingen des Exanthems zu vermeiden	[61, 206, 235]

primierten bzw. immundefizienten Personen bis zum Abklingen des Exanthems zu vermeiden [131, 235, 299, 377].

Die MMR-Impfung kann bei Kontaktpersonen ohne Bedenken für die immunsupprimierte Person durchgeführt werden, da es für die in den Impfstoffen enthaltenen Masern-, Mumps- und Röteln-Impfvirusstämme keine Hinweise für eine Übertragung nach Impfung gibt [120].

Nach einer Impfung gegen Rotaviren wird das attenuierte Impfvirus vor allem nach der ersten Impfung einige Wochen lang über den Stuhl ausgeschieden (bis zu 28 Tage; maximale Ausscheidung liegt um den 7. Tag). Fälle von Übertragung ausgeschiedener Impfviren auf seronegative immunkompetente Personen wurden beobachtet, jedoch ohne klinische Symptome zu verursachen [293]. Das Erkrankungsrisiko durch Impfviren ist deutlich geringer als durch Wildviren [293]. Auch ist das Expositionsrisiko nach Impfung kalkulierbarer als bei einer spontanen Rotawildvirusinfektion. Daher kann Säuglingen in Haushalten immunsupprimierter Personen die Rotavirusimpfung verabreicht werden, wenn zuvor eine entsprechende Aufklärung und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgt ist (z.B. erhöhte Transmissionsgefahr durch junge, ungeimpfte Geschwisterkinder, die in einer Kindertageseinrichtung betreut werden) [5, 131, 299]. Beim Windelwechsel von geimpften Säuglingen ist auf sorgfältige Händehygiene (z.B. Tragen von Einmalhandschuhen, Händedesinfektion) zu achten.

Nach der Gabe eines attenuierten Lebendinfluenzaimpfstoff (LAIV) (zugelassen für das Alter von 2–17 Jahren) wurden bei 80 % der Geimpften eine Ausscheidung über etwa 8 Tage und eine Übertragung auf ungeimpfte Kinder beobachtet [365]. Da wirksame und sichere Influenzavakzinen als Alternative verfügbar sind, sollte LAIV bei Kontaktpersonen Immunsupprimierter nicht angewendet werden.

## 2. Impfen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen, antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation

### Einleitung

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit onkologischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten, von denen manche impfpräventabel sind. Das Risiko variiert je nach Erreger und zugrundeliegender Erkrankung und wird zudem durch Alter, Begleiterkrankungen und bestehende Therapie beeinflusst (siehe jeweiligen Abschnitt und Abschnitt „Hinweise zum Impfen bei Einsatz immunmodulatorischer Medikamente bei onkologischer Erkrankung, Stammzell- und Organtransplantation“).

### Impfen bei antineoplastischer Therapie

Eine antineoplastische Therapie führt aufgrund der Myelosuppression zu einem konsekutiven Abfall schnell proliferierender Zellen, wie z. B. der Leukozyten. Darüber hinaus schränkt die antineoplastische Therapie die zelluläre wie auch angeborene und erworbene humorale Immunabwehr ein [192]. Allerdings ist unklar, welche PatientInnen den Impfschutz gegen welche impfpräventable Erkrankung während der Therapie verlieren und welche nicht. Dies wäre nur durch umfangreiche serologische Kontrollen nach Ende der antineoplastischen Therapie herauszufinden. Deshalb ist es nach allgemeiner Auffassung sinnvoll, dass PatientInnen mit einer Grundimmunisierung in der Vergangenheit *nach antineoplastischer Therapie* eine **Wiederholungsimpfung** erhalten, bestehend aus einer Impfstoffdosis unabhängig von vorangegangenen Auffrischimpfungen [131, 377]. Bisher nicht durchgeführte Grundimmunisierungen sollten nach antineoplastischer Therapie nachgeholt werden.

Der Zeitpunkt der Impfung ist dabei abhängig von der Erholung der Immunzellen, die für die jeweilige Subpopulation unterschiedlich lange dauert. Die Anzahl und Funktion der CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, natürlichen Killerzellen und B-Zellen normalisiert sich ca. 3 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie, wohingegen bei CD4<sup>+</sup>-T-Zellen erst nach 12 Monaten normale Werte gesehen wurden [96, 214]. Bei bzw. nach Gabe von CD 20-AK kann die Erholung der B-Lymphozyten länger dauern.

ern (siehe auch „Impfen bei CD 20-Antikörper-Gabe“). Die Grenze zwischen „immunsupprimiert“ bzw. „immundefizient“ und „immunkompetent“ ist fließend und kann nicht exakt definiert werden. Zudem ist sie individuell unterschiedlich und u. a. abhängig von Komorbiditäten, Infektanfälligkeit oder Vorliegen einer Rezidivkrankung. Im klinischen Alltag ist im Allgemeinen davon auszugehen, dass PatientInnen ab etwa 3 Monaten nach erfolgreicher antineoplastischer Therapie als immunkompetent angesehen werden können und eine ausreichende Impfantwort zu erwarten ist.

### Impfen bei autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation

Vor einer autologen hämatopoetischen SZT wird ebenso wie vor einer allogenen hämatopoetischen SZT eine Konditionierung mittels Chemo- und/oder Strahlentherapie durchgeführt. Damit wird das Immunsystem der PatientInnen in aller Regel vollständig zerstört. Durch die Konditionierung kommt es auch zu einem Verlust einer bereits bestehenden Immunität, unabhängig davon, ob diese durch durchgemachte Infektionen oder durch Impfungen erworben wurde. Diese Immunität muss nach autologer wie nach allogener SZT durch erneute Grundimmunisierungen neu aufgebaut werden. Unabhängig von vorangegangenen Impfungen sollten daher PatientInnen nach SZT die von der STIKO empfohlenen Standard-Grundimmunisierungen sowie bestimmte Indikationsimpfungen (siehe jeweiliger Abschnitt) erneut erhalten.

Internationale Fachgesellschaften unterscheiden in ihren Impfeempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene derzeit meist nicht zwischen autologer und allogener hämatopoetischer SZT [206, 299, 350]. Dies ist der eingeschränkten Datenlage zur Immunogenität und Verträglichkeit von Impfungen nach autologer SZT insbesondere im Kindesalter geschuldet. Einzelne Studien haben PatientInnen nach autologer und allogener SZT eingeschlossen und beschreiben in beiden Gruppen ein immunologisch ähnliches Ansprechen auf Impfungen [111, 267]. Es wurde aber nicht eigens für PatientInnen nach autologer SZT ge-

prüft, ob Tot- oder Lebendimpfstoffe zu einem früheren Impfzeitpunkt möglich wären. Im Jahr 2018 erfolgte eine Umfrage an Zentren, die autologe SZT bei Kindern in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchführen. Die Ergebnisse dieser Umfrage zeigen, dass in der Praxis die teilnehmenden Zentren Lebendimpfstoffe aufgrund der meist schnelleren Erholung des Immunsystems nach autologer SZT deutlich früher einsetzen als in den geltenden Empfehlungen für allogene SZT empfohlen. Teilweise werden Lebendimpfstoffe bereits 6–9 Monate nach autologer SZT eingesetzt, in den meisten Zentren jedoch nach 12 Monaten [190]. Allerdings fehlt für dieses Vorgehen beziehungsweise für ein allgemeines Abweichen von den bestehenden Impfeempfehlungen für allogene Stammzelltransplantierte Personen die wissenschaftliche Evidenz zur Effektivität und Sicherheit der Impfungen.

Impfungen nach SZT sollten stets in enger Absprache mit dem betreuenden Zentrum erfolgen, da PatientInnen möglicherweise weitere Therapiemodalitäten (z. B. orale Dauerchemotherapie) erhalten, die eine Kontraindikation für eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff bzw. eine Einschränkung der zu erwartenden Immunogenität bei Impfung mit einem Totimpfstoff darstellen können.

### Wahl der Impfstoffe nach autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation

In einer Immunogenitätsstudie der Tetanus-, Diphtherie- und Pertussisimpfung nach allogener SZT in unterschiedlichen Altersgruppen wurde gezeigt, dass Erwachsene, die mit einem altersentsprechenden Tetanus- bzw. Diphtherie-Impfstoff geimpft wurden, seltener ausreichende Impfantworten erreichten als Kinder, die mit einem altersentsprechenden Tetanus- bzw. Diphtherie-Impfstoff geimpft wurden [142]. Impfstoffe, die im Säuglings- und Kleinkindalter verwendet werden, haben einen höheren Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt (**DTaP**, **DTaP-IPV**,

**DTaP-IPV-Hib**, **DTaP-IPV-Hib-HepB**)<sup>1</sup> als Impfstoffe, die gewöhnlich im späteren Alter Anwendung finden (**Td**, **Tdap**, **Tdap-IPV**, **Td-IPV**) [142]. Deshalb sollten auch bei Erwachsenen nach SZT Impfstoffe mit höherem Antigengehalt zur Anwendung kommen. Die Immunogenität des hexavalenten Kombinationsimpfstoffs **DTaP-IPV-Hib-HepB** nach allogener SZT konnte z. B. in der sogenannten **IKAST** Studie, einer prospektiv randomisierten Studie zur Impfung von Kindern nach allogener SZT belegt werden [231, 284]. In dieser Studie wurden 58 Kinder und Jugendliche im Alter von 1–17 Jahren 6 Monate nach allogener SZT mit einem hexavalenten Impfstoff nach einem „3 + 1“-Impfschema für Säuglinge erneut grundimmunisiert. Neunzig Prozent der geimpften Kinder und Jugendlichen zeigten nach der Grundimmunisierung für die **DTaP**-, **HBV**- und **Hib**-Komponenten des Impfstoffs ein serologisches Ansprechen. Dieses war in der Studie definiert als Erreichen einer protektiven **AK**-Konzentration bzw. ein mehr als zweifacher Anstieg der **AK**-Konzentration im Vergleich zum Beginn der Impfserie. Schwere **UAW** traten in dieser Studie nicht auf. Auch zeigte sich kein Unterschied bzgl. unerwünschter Impfreaktionen oder Immunogenität zwischen den untersuchten Altersgruppen <6 Jahre und ≥6 Jahre. Zudem fand sich in dieser Studie kein Unterschied in Bezug auf die Immunogenität bei Personen mit oder ohne **GvHD**.

Die Hepatitis B-Komponente ist in den hexavalenten Kombinationsimpfstoffen **DTaP-IPV-Hib-HepB** niedriger dosiert als in den monovalenten bzw. bivalenten Erwachsenen-Impfstoffen, die ab dem Alter von 16 Jahren verwendet werden (**Engerix®-B** Erwachsene, **HBVAXPRO®** 10 Mikrogramm, **Twinrix** Erwachsene). In der genannten **IKAST**-Studie konnten bei Jugendlichen ≥16 Jahren unter Ver-

<sup>1</sup> gleichbedeutend mit **TDaP**, **TDaP-IPV**, **TDaP-IPV-Hib**, **TDaP-IPV-Hib-HepB**. Im gesamten Papier werden die Kombinationsimpfstoffe mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt folgendermaßen dargestellt: **DTaP**, **DTaP-IPV**, **DTaP-IPV-Hib**, **DTaP-IPV-Hib-HepB**. Kombinationsimpfstoffe mit niedrigerem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt werden wie folgt aufgeführt: **Td**, **Tdap**, **Tdap-IPV**, **Td-IPV**.

wendung eines hexavalenten Kombinationsimpfstoffs auch Anti-HBs-Werte  $\geq 10$  IU/l erzielt werden [231]. Kang et al. zeigten, dass einen Monat nach Impfung mit einem niedrig dosierten Hepatitis B-Impfstoff (5  $\mu$ g HepB) 98,8 % der im Alter von 5–14 Jahren gesunden Geimpften einen Anti-HBs-Wert  $\geq 10$  IE/l aufwiesen, hingegen nur 90 % der geimpften gesunden Erwachsenen [152]. Diese negative Korrelation zwischen Alter und Anti-HBs-Wert wurde nur beim niedrig dosierten Hepatitis B-Impfstoff (5  $\mu$ g HBs-Antigen) beobachtet, nicht jedoch beim höherdosierten Impfstoff (10  $\mu$ g HBs-Antigen). Die Bedeutung dieser an gesunden ProbandInnen gewonnenen Beobachtung für PatientInnen nach antineoplastischer Therapie bzw. SZT ist nicht bekannt.

In Analogie zu den genannten Studiendaten wird empfohlen, für die erneute Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis nach autologer oder allogener SZT altersunabhängig **Kombinationsimpfstoffe mit höherem Gehalt an Diphtherie-, Tetanustoxoid und Pertussisantigen** zu verwenden (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB). Um den PatientInnen zusätzliche Injektionen zu ersparen, sollten diese Kombinationsimpfstoffe auch für die Grundimmunisierung gegen Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B verwendet werden. Wenn die Hepatitis B-Impfung mit einem mono- bzw. bivalenten Impfstoff durchgeführt wird, sollte ein altersentsprechend zugelassener Impfstoff verwendet werden. Ebenso sollte eine indizierte FSME-Impfung mit einem altersentsprechend zugelassenen Impfstoff durchgeführt werden.

Die Verwendung der Kombinationsimpfstoffe DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB stellt ab dem Alter von 5 bzw. 6 Jahren einen Off-Label-Gebrauch dar (bei manchen Impfstoffen bereits ab dem Alter von 3 Jahren). Daher müssen die PatientInnen bzw. deren Eltern vor der Impfung über den Off-Label-Gebrauch aufgeklärt werden; die Aufklärung und Behandlung sollte dokumentiert werden (siehe Disclaimer).

Es wird angenommen, dass die Immunrekonstitution bei Kindern und Jugendlichen nach autologer SZT schneller erfolgt als bei Erwachsenen nach inten-

siv behandelter autologer SZT. Zusätzlich fehlt in aller Regel die immunsuppressive Therapie, die nach allogener SZT notwendig ist. Da deswegen Kinder nach autologer SZT als weniger immunsupprimiert angesehen werden, wird für die Grundimmunisierung in der Regel ein Impfschema empfohlen, welches sich nach dem STIKO-Impfschema für Kinder im Alter  $>12$  Monate richtet. Bei Kindern nach allogener SZT hingegen wird aufgrund der intensiveren Immunsuppression und langsameren Immunrekonstitution das STIKO-Impfschema für Säuglinge verwendet.

### Zeitpunkt der Impfungen

Bei allen im Folgenden genannten Zeitabständen, die zwischen der Durchführung einer Impfung und Einleitung bzw. Ende einer antineoplastischen Therapie eingehalten werden sollten, sind stets auch die Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie im Abschnitt „Hinweise zum Impfen bei Einsatz immunmodulatorischer Medikamente bei onkologischer Erkrankung, Stammzell- und Organtransplantation“ zu beachten.

*Vor Einleitung einer antineoplastischen Therapie* (inkl. einer Konditionierungstherapie vor SZT) ist es in den meisten Fällen aufgrund der vordringlichen Therapie nicht möglich, bestehende Impfücken zu schließen. Die Einleitung einer antineoplastischen Therapie oder Intensivierung einer Therapie sollte nicht aufgrund ausstehender Impfungen verschoben werden. Wenn die vorliegende hämatologische oder onkologische Erkrankung jedoch keine sofortige antineoplastische Therapie notwendig macht (z. B. bei Erwachsenen mit langsam progredienter Erkrankung), wird empfohlen, den Impfstatus vor Einleitung einer antineoplastischen Therapie zu überprüfen und zu ergänzen [299]. **Totimpfstoffe** können ohne Sicherheitsbedenken jederzeit verabreicht werden. Um eine suffiziente Immunantwort zu ermöglichen, sollte jedoch ein Abstand von *2 Wochen zum Beginn* einer antineoplastischen Therapie eingehalten werden (minimale Zeitspanne, die für eine ausreichende AK-Produktion in der Regel benötigt wird [310]). **Lebendimpfstoffe** beinhalten attenuierte, replizierbare Impfviren, die unter Immunsuppression eine potentiell lebensbe-

drohliche Infektion hervorrufen können. Daher sollten Lebendimpfstoffe nur bis *4 Wochen vor Beginn* einer antineoplastischen Therapie gegeben werden [299, 377]. In bestimmten Fällen kann dieser Abstand nicht eingehalten werden, z. B. bei Notwendigkeit eines schnellen Beginns einer antineoplastischen Therapie. Dann kann die Gabe von Ig oder Virostatika (z. B. Aciclovir bei kurz zuvor durchgeführter Varizellenimpfung) erwogen werden, um eine möglicherweise durch die attenuierten Impfviren hervorgerufene potentiell lebensbedrohliche Infektion zu verhindern.

*Unter antineoplastischer Therapie* (inkl. einer weniger intensiven Erhaltungstherapie) können **Totimpfstoffe** ohne Sicherheitsbedenken gegeben werden. Beobachtungen an Personen mit Mamma- oder Kolonkarzinom, die unter laufender antineoplastischer Therapie mit einem Influenzototimpfstoff geimpft wurden, legen dabei nahe, dass die Immunantwort besser ist, wenn die Impfung

- zu Beginn des Therapiezyklus [215, 228, 384],
- unter möglichst niedrig dosierter antineoplastischer Therapie und
- unter einer normwertigen Lymphozytenanzahl (in der Regel  $>1000$  Lymphozyten/ $\mu$ l) [215, 224]

durchgeführt wird. Auch wenn unklar ist, ob diese Beobachtungen auch auf andere Totimpfstoffe übertragen werden können, wird empfohlen, nach Risiko-Nutzen-Abwägung Impfungen mit Totimpfstoffen bei Therapieschemata, die eine Dauer-/Erhaltungstherapie vorsehen, unter laufender Therapie durchzuführen. **Lebendimpfstoffe** sind unter antineoplastischer Therapie kontraindiziert. Nur unter Erhaltungstherapien mit geringem immunsuppressivem Potential, die nach Abschluss einer antineoplastischen Intervention durchgeführt werden, können diese erwogen werden. Eine Erhaltungstherapie kann z. B. beim Multiplen Myelom aus immunmodulierenden Substanzen bestehen. Studien zeigten, dass PatientInnen, die wegen eines Multiplen Myeloms autolog stammzelltransplantiert wurden und eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erhielten, 24 Monate nach SZT unter der Erhaltungstherapie sicher gegen Masern, Mumps und Rö-

teln geimpft werden konnten. So traten neben vorübergehendem Fieber (1,5 % der Geimpften) keine weiteren UAW auf [258]. Die Wirksamkeit der Impfung wurde in der Studie jedoch nicht untersucht. Impfungen mit Lebendimpfstoffen unter Erhaltungstherapie sollten nur in Rücksprache mit dem hämatologisch-onkologischen Zentrum erfolgen.

Nach *antineoplastischer Therapie* bzw. *autologer/allogener SZT* gilt es, für den Zeitpunkt der Impfung einen Kompromiss zu finden zwischen einer zeitnahen Impfung, um den Immunschutz frühestmöglich wiederherzustellen, und einer möglichst späten Impfung nach immunsuppressiver Therapie, um eine sichere Impfung und eine gute Immunantwort zu erzielen, die u. a. von der quantitativen und qualitativen Erholung der T- und B-Lymphozyten abhängt [294] (siehe auch Anwendungshinweise des Papier (I) „Grundlagenpapier“ [246]). Daher sollten die in den jeweiligen Abschnitten genannten Zeitabstände eingehalten werden. In der Regel sollten **Totimpfstoffe** erst *ab 3 Monaten* nach Abschluss einer antineoplastischen Therapie eingesetzt werden [193] bzw. *ab 6 Monaten* nach autologer/allogener SZT. **Lebendimpfstoffe** können *ab 6 Monaten* nach Ende der antineoplastischen Therapie und *ab 24 Monaten* nach autologer bzw. allogener SZT verwendet werden<sup>2</sup>.

### Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation

Nach einer Exposition gegenüber Infektionserregern weisen ungeschützte immunsupprimierte Personen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko auf. Auch wenn eine aktive Impfung (möglicherweise) weniger effektiv ist, wenn sie (postexpositionell) früher als unter „Zeitpunkt der Impfungen“ bzw. in den jeweiligen Abschnitten beschrieben gegeben wird,

<sup>2</sup> Wie eingangs erwähnt, wird der Zeitpunkt der MMR- bzw. Varizellen-Impfung nach autologer SZT bei Kindern und Jugendlichen in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt (siehe „Impfen bei autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“).

sollte für einen möglichst frühzeitigen Schutz eine verminderte Effektivität in Kauf genommen werden [ExpertInnenkonsens]. Generell sollten Personen auch nach durchgeführter Impfung im Falle eines Kontaktes zu einer infektiösen Person eng auf mögliche Erkrankungszeichen hin beobachtet werden.

### Postexpositionelle Immunprophylaxe mit Totimpfstoffen

Postexpositionell verwendete Totimpfstoffe zur aktiven Impfung gegen Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A/B, Meningokokken ACWY/B, Tollwut oder Poliomyelitis können ohne Sicherheitsbedenken zu jedem Zeitpunkt verabreicht werden. Mit einer wirksamen Immunantwort ist allerdings erst *ab 3–6 Monaten* nach antineoplastischer Therapie bzw. nach SZT zu rechnen. Eine postexpositionelle passive Impfung mit Hyper-Ig (z. B. Tetanus-, Hepatitis A-/B-, Tollwut-Ig) ist zu jedem Zeitpunkt (vor/unter/nach antineoplastischer Therapie und SZT) möglich [ExpertInnenkonsens].

### Postexpositionelle Impfungen mit Lebendimpfstoffen

Eine postexpositionelle Gabe von **Lebendimpfstoffen** kann bereits *ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie* erwogen werden. Der Abstand zwischen SZT und Gabe eines Lebendimpfstoffes sollte auch bei PEP nicht verkürzt werden. Lebendimpfstoffe sollten nach SZT *frühestens nach 24 Monaten* gegeben werden [ExpertInnenkonsens].

Ein relevanter **Masernkontakt** ist definiert als jeglicher direkter Kontakt zu Masernerkrankten während deren Ansteckungsphase (5 Tage vor bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems) oder Aufenthalt in einem Raum, in dem sich ein Masernerkrankter vor weniger als 2 h aufgehalten hat (siehe auch [330]). In diesen Fällen kann *ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie* eine postexpositionelle **aktive** Masernimpfung durchgeführt werden. Ähnlich sollte nach einem **Mumps-** oder **Rötelnkontakt** vorgegangen werden. Dabei ist zu beachten, dass die postexpositionelle aktive Impfung eine Mumps- oder Rötelninfektion nicht sicher verhindern kann, aber einen Schutz bei

zukünftigen Expositionen bietet. Von der postexpositionellen aktiven Impfung profitieren daher die Personen, die nach Exposition nicht erkranken und somit durch die Impfung bei einer erneuten Exposition geschützt wären. Der eventuell eingeschränkte Impfschutz bei einer Gabe zwischen 3 und 6 Monaten nach antineoplastischer Therapie ist zu beachten. Nach SZT ist der eingangs genannte Zeitabstand von *24 Monaten nach SZT* einzuhalten.

Für den Zeitraum in dem eine aktive PEP-Impfung nicht möglich ist, sollte nach einem relevanten Masernkontakt eine postexpositionelle **passive** Immunisierung mittels polyvalenter-IgG-Gabe möglichst innerhalb von 6 Tagen nach Exposition erfolgen (polyvalentes IgG 1 × 400 mg/kgKG i. v.; Off-Label-Gebrauch) [327, 330]. Gegen Röteln kann eine postexpositionelle passive Impfung mit polyvalentem-IgG erwogen werden, da die Gabe innerhalb von 5 Tagen nach Exposition klinische Symptome abschwächen und die Ausscheidung des Virus sowie eine Virämie senken kann [301, 387]. Eine postexpositionelle passive Impfung gegen Mumps wird aufgrund der fehlenden Effektivität nicht empfohlen [58, 287].

Ein **Varizellenkontakt** ist definiert als:

- eine Stunde oder länger mit einer infektiösen Person in einem Raum oder
- face-to-face-Kontakt oder
- Haushaltskontakt.

Innerhalb von 5 Tagen nach Varizellenkontakt bzw. innerhalb von 3 Tagen nach Beginn des Exanthems beim Indexfall kann eine postexpositionelle **aktive** Varizellenimpfung bereits *ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie* erwogen werden [211, 235]. Der eventuell eingeschränkte Impfschutz bei einer Gabe zwischen 3–6 Monaten nach antineoplastischer Therapie ist zu beachten. *Nach SZT* ist der genannte Mindestzeitabstand von *24 Monaten* zur aktiven Impfung einzuhalten. Für den Zeitraum, in dem die aktive PE-Impfung nicht durchgeführt werden kann, kann nur eine postexpositionelle **passive** Immunisierung mittels Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) durchgeführt werden (Gabe möglichst innerhalb von 96 h nach Exposition) oder eine Chemoprophylaxe mit Aciclovir erfolgen. Vor allem, wenn der Expositions-

zeitpunkt nicht genau bestimmt werden kann, ist eine Gabe von Aciclovir zu erwägen. Durchbruchinfektionen sind sowohl für VZIG [156, 220] beschrieben als auch unter Aciclovir [26, 178].

Nach Ig-Gabe ist zu beachten, dass die aktive MMR- bzw. Varizellen-Impfung für 8 Monate nicht sicher wirksam ist (siehe Abschnitt „Impfen bei Gabe von Immunglobulinen und anderen Blutprodukten“).

## 2.1 Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen und bei autologer Stammzelltransplantation

### Infektionsanfälligkeit und allgemeine Impfhinweise für Kinder und Jugendliche mit onkologischen Erkrankungen und bei autologer Stammzelltransplantation

Kinder und Jugendliche mit onkologischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten [108, 232, 273, 374], von denen manche impfpräventabel sind. Es konnte z. B. gezeigt werden, dass ungeimpfte Kinder mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) während der Intensiv- und Dauertherapie gegenüber ungeimpften gesunden Kindern ein 11,4-fach erhöhtes Risiko haben, eine invasive Pneumokokkenerkrankung (*invasive pneumococcal disease* IPD) zu erleiden [232]. Zudem wurde sowohl bei PatientInnen mit soliden Tumoren als auch mit ALL nachgewiesen, dass während und nach Ende der antineoplastischen Therapie nur noch 20–80 % der PatientInnen protektive AK-Konzentrationen gegen Diphtherie-, Tetanus- und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Antigene aufwiesen [44, 268, 361]. Kinder und Jugendliche, die wegen eines hohen Rezidivrisikos der ALL eine intensive Therapie mit einem ALL-Therapieprotokoll erhalten hatten, zeigten nach Therapie ein schlechteres Impfansprechen als Kinder und Jugendliche, die mit einem Protokoll für Kinder mit einem Standardrisiko behandelt wurden [44, 97, 98]. Die Datenlage zum Impfansprechen bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren nach antineoplastischer Therapie ist sehr eingeschränkt. Auch sind Vorhersagen zum Ausmaß des noch bestehenden Impf-

schutzes nach antineoplastischer Therapie nicht möglich.

Bei Kindern und Jugendlichen, bei denen vor Beginn der antineoplastischen Therapie die altersentsprechenden Grundimmunisierungen gemäß STIKO-Empfehlung nicht durchgeführt oder nicht abgeschlossen wurden, sollten diese nach Abschluss der antineoplastischen Therapie vervollständigt werden (siehe **Tab. 3**). Sofern vor antineoplastischer Therapie eine vollständige Grundimmunisierung durchgeführt worden ist, sollte nach Ende der antineoplastischen Therapie eine **einmalige Wiederholungsimpfung** unabhängig von vorangegangenen Auffrischungsimpfungen durchgeführt werden [266]. Nach autologer SZT wird empfohlen, **erneute Grundimmunisierungen** unter Verwendung von Kombinationsimpfstoffen durchzuführen. Impfungen mit **Totimpfstoffen** sollten ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie und ab 6 Monaten nach autologer SZT durchgeführt werden (Ausnahme: Pneumokokken- und Influenzaimpfung, siehe Besprechung der Einzelimpfstoffe).

**Lebendimpfstoffe** sind aufgrund der enthaltenen attenuierten Lebendviren während der onkologischen Therapie inkl. der Konditionierung vor autologer SZT und Erhaltungstherapie kontraindiziert. Nach Abschluss der onkologischen Therapie könnten Lebendimpfstoffe ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie verabreicht werden [13, 46, 299], aus Sicherheitsgründen wird jedoch empfohlen, einen Abstand von mindestens 6 Monaten zum Ende der antineoplastischen Therapie einzuhalten [235]. Nur in Ausbruchssituationen oder im Rahmen einer PEP sollte ein Impfbeginn ab 3 Monaten erwogen werden. Nach autologer SZT sollten Lebendimpfstoffe entsprechend internationaler Empfehlungen und in Analogie zur Situation nach allogener SZT frühestens 24 Monate nach autologer SZT durchgeführt werden [291]. Wie bereits erwähnt, werden Lebendimpfstoffe in der Praxis bei Kindern nach autologer SZT jedoch deutlich früher eingesetzt, teilweise bereits nach 6–9 Monaten (siehe „Impfen nach autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“) [190]. Die Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie (Ab-

schnitt „Hinweise zum Impfen bei Einsatz immunmodulatorischer Medikamente bei onkologischer Erkrankung, Stammzell- und Organtransplantation“) sind zu beachten.

**Merksatz 6.** Nach antineoplastischer Therapie sollten bisher nicht durchgeführte oder unvollständige Grundimmunisierungen nachgeholt bzw. vervollständigt werden. Bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung sollten **Wiederholungsimpfungen (bestehend aus einer Impfstoffdosis)** durchgeführt werden. Um die Anzahl der Impfungen zu minimieren, können **Kombinationsimpfstoffe, wie DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB** zur Anwendung kommen (ggf. Off-Label-Gebrauch). **Totimpfstoffe** sollten frühestens 3 Monate nach Abschluss der antineoplastischen Therapie gegeben werden (Ausnahme: Influenzatompfstoffe). **Lebendimpfstoffe** können ab 6 Monate nach Beenden der antineoplastischen Therapie eingesetzt werden. Mögliche weitergehende Einschränkungen bei Einsatz bestimmter immunmodulatorischer Therapeutika gilt es zu beachten.

Nach autologer SZT sind **erneute Grundimmunisierungen notwendig. Dafür sollten höher dosierte Kombinationsimpfstoffe (z. B. DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB)** (ggf. Off-Label-Gebrauch) zur Anwendung kommen. **Totimpfstoffe** sollten frühestens 6 Monate nach autologer SZT eingesetzt werden (Ausnahme: Influenzatom- und Pneumokokkenimpfstoff), **Lebendimpfstoffe** frühestens 24 Monate nach autologer SZT (siehe **Tab. 3**).

### Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Totimpfstoffen (**Tab. 3**) Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B (ggf. mit Hepatitis A)

Nach antineoplastischer Therapie Ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie können unvollständige oder bisher nicht durchgeführte Grundimmunisierungen abgeschlossen bzw. nachgeholt werden. PatientInnen, die vor antineoplastischer Therapie eine vollständige Grundimmunisierung erhalten hatten, sollten unabhängig von möglicher-

**Tab. 3** Hinweise zu von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer Stammzelltransplantation

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
<b>1. Onkologische Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie</b>					
<b>Unter antineoplastischer Therapie</b>	<b>Influenza<sup>a</sup></b> Jährlich Im Alter <9 Jahren bei erstmaliger Gabe: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen Im Alter ≥9 Jahren: 2. Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen kann erwogen werden (siehe Text)	Kontraindiziert, nur passive Immunisierung mittels polyvalenten Ig/Hyper-Ig möglich	–	–	[117, 235, 327]
<b>Nach antineoplastischer Therapie</b>	<b>Diphtherie<sup>b</sup>, Tetanus<sup>b</sup>, Pertussis<sup>b</sup>, Poliomyelitis<sup>b</sup>, Hib<sup>b</sup>, Hepatitis B<sup>b,c</sup></b> GI vollständig: <b>1 Impfstoffdosis</b> Keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen	<b>Masern, Mumps, Röteln, Varizellen<sup>d</sup></b> GI vollständig: 1 Impfstoffdosis GI unvollständig/nicht durchgeführt: GI mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen  <b>Attenuierter Lebendinfluenzaimpfstoff</b> Alternativ zum Influenzatompfstoff möglich	<b>Totimpfstoffe</b> Ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie In Ausbruchssituationen oder bei notwendiger PEP Impfung jederzeit möglich  <b>Lebendimpfstoffe</b> Ab 6 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie In Ausbruchssituationen oder bei notwendiger PEP Impfung ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie möglich <3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie nur Ig-Gabe oder antivirale Therapie möglich	<b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis	[193, 235, 291]
	<b>Pneumokokken</b> Alter ≥2 Jahren mit abgeschlossener GI: <b>1 Impfstoffdosis PCV13</b> Alter <2 Jahren oder keine/unvollständige GI: GI mit PCV13 Wenn zum Zeitpunkt der Impfung immundefizient: +1 Impfstoffdosis PPSV23 <sup>d</sup> im Abstand von (2) 6–12 Monaten zur letzten PCV13-Impfung (sequentielle Pneumokokkenimpfung)				[67, 138]
	<b>Meningokokken ACWY<sup>d</sup></b> MenC-/MenACWY-GI vollständig: <b>1 Impfstoffdosis MenACWY</b> Keine/unvollständige MenC-GI: 2 Impfstoffdosen MenACWY im Abstand von 4–8 Wochen				[13, 216, 235, 282, 327]
	<b>Meningokokken B<sup>d</sup></b> GI vollständig: <b>1 Impfstoffdosis</b> Keine/unvollständige GI: GI gemäß FI durchführen/vervollständigen				[327]

Tab. 3 (Fortsetzung)					
	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
	<b>Influenza<sup>a</sup></b> Indiziert bis 6 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie (individuell auch >6 Monaten) Im Alter <9 Jahren bei erstmaliger Gabe: 2 Impfstoffdosen Im Alter ≥ 9 Jahren: 2. Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen kann erwogen werden (siehe Text)				[117, 327], FI des Impfstoffs
	<b>Hepatitis A<sup>e</sup>, HPV<sup>f</sup>, FSME<sup>e</sup></b> GI vollständig: 1 Impfstoffdosis Keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen				[327]
<b>2. Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)</b>					
<b>Nach autologer SZT</b>	<b>Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hib, Hepatitis B<sup>e</sup></b> GI mit Kombinationsimpfstoffen mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, oder DTaP-IPV-Hib-HepB; ggf. Off-Label-Gebrauch): 3 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 2, 6 Monate)	<b>Masern, Mumps, Röteln, Varizellen</b> GI mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen  <b>Attenuierter Lebendinfluenzaimpfstoff</b> Alternativ zum Influenzaimpfstoff möglich	<b>Totimpfstoffe</b> Ab 6 Monaten nach autologer SZT  Ausnahmen: Pneumokokken: ab 3 Monaten nach autologer SZT möglich Influenza: in Ausbruchsgeschehen ab 3 Monaten nach autologer SZT möglich. Dann altersunabhängig 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen Auffrischimpfung: Pneumokokken (PPSV23): nach 6 Jahren nur bei weiterhin immunsupprimierten Personen notwendig  <b>Lebendimpfstoffe</b> Ab 24 Monaten nach autologer SZT <sup>h</sup> < 24 Monaten nach autologer SZT nur Ig-Gabe oder antivirale Therapie möglich	<b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis	[61, 131, 206, 267, 291, 327]
	<b>Pneumokokken, sequentiell</b> GI mit PCV13: 3 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 2, 6 Monate) + 1 Impfstoffdosis PPSV23 <sup>d</sup> (2) 6–12 Monate nach letzter PCV13-Impfstoffdosis				[61, 131]
	<b>Meningokokken ACWY<sup>d</sup></b> 2 Impfstoffdosen MenACWY im Abstand von 4–8 Wochen				[13, 216, 235, 282]
	<b>Meningokokken B<sup>d</sup></b> GI gemäß FI				[327]
	<b>Influenza<sup>a</sup></b> Jährlich, solange immunsupprimiert 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen, wenn: (a) erstmalige Gabe nach autologer SZT im Alter <9 Jahren (b) Impfung bei <1000 Lymphozyten/μl erfolgt (altersunabhängig)				[17, 327]



Tab. 3 (Fortsetzung)

Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO	Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)		Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe		
Hepatitis A <sup>a</sup> , HPV <sup>b</sup> , FSME <sup>c</sup> GI mit altersentsprechenden Impfstoffen und -dosen				–

*Anti-HBs* Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen, *FI* Fachinformation, *FSME* Frühsommermeningoenzephalitis, *GI* Grundimmunisierung, *Hib* Haemophilus influenzae Typ b, *HPV* Humane Papillomviren, *Ig* Immunglobulin, *MenACWY* quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppen A, C, W, Y, *MenC* Meningokokken C, *PCV13* 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, *PEP* Postexpositionsprophylaxe, *PPSV23* 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff

<sup>a</sup>Zum Zeitpunkt der Impfung sollte die Lymphozytenzahl möglichst  $\geq 1000$  Lymphozyten/ $\mu$ l liegen. Je nach epidemiologischer Situation kann eine antivirale Prophylaxe mit Oseltamivir oder Zanamivir erwogen werden (Letzteres zugelassen ab dem Alter von 5 Jahren)

<sup>b</sup>Penta-/hexavalente Kombinationsimpfstoffe erwägen (DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB; ggf. Off-Label-Gebrauch)

<sup>c</sup>Bei Verwendung eines monovalenten Impfstoffs altersentsprechenden Impfstoff verwenden

<sup>d</sup>Zulassungsalter beachten

<sup>e</sup>Bei vorliegender Indikation

<sup>f</sup>Ab dem Alter von 9 Jahren

<sup>g</sup>Sofern nach antineoplastischer Therapie eine Serologie vor Impfung durchgeführt worden ist und für alle 3 bzw. 4 Impfstoffkomponenten als suffizient angesehene serologische Werte erzielt wurden, kann auf die Impfung verzichtet werden. Die teilweise eingeschränkte Aussagekraft von serologischen AK-Werten gilt es zu beachten

<sup>h</sup>Der Zeitpunkt der MMR-/Varizellen-Impfung nach autologer SZT wird in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt

weise vorliegenden AK-Konzentrationen oder vorangegangenen Auffrischimpfungen eine Impfstoffdosis DTaP bzw. Tdap, inaktivierte Poliomyelitisvakzine (IPV) und Hepatitis B-Vakzine (HBV) unter Verwendung eines altersentsprechend zugelassenen (Kombinations-)Impfstoffs erhalten. Zudem sollte altersunabhängig eine Dosis eines *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Impfstoffs verabreicht werden [193]. Um den PatientInnen Injektionen zu ersparen, können auch folgende Kombinationsimpfstoffe mit höherem Diphtherie-, Tetanus- und Pertussisantigengehalt verwendet werden: DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB. Über den möglicherweise bestehenden Off-Label-Gebrauch dieser Impfstoffe sollten PatientInnen aufgeklärt und der Off-Label-Gebrauch dokumentiert werden. Wenn die Hepatitis B-Impfung mit einem monovalenten Impfstoff durchgeführt wird, sollte ein altersentsprechend zugelassener Impfstoff verwendet werden. Der Erfolg der Hepatitis B-Impfung sollte mittels Anti-HBs-Wert kontrolliert werden (siehe Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“).

*Nach autologer SZT*

Ab 6 Monaten nach autologer SZT wird empfohlen, altersunabhängig eine erneute Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B und Hib unter Verwendung von

Kombinationsimpfstoffen mit höherem Diphtherie-, Tetanus- und Pertussisantigengehalt durchzuführen (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB; ggf. Off-Label-Gebrauch) [61, 131, 206]. Die Grundimmunisierung sollte in Anlehnung an das STIKO-Impfschema für Kinder >12 Monate mit 3 Impfstoffdosen [61, 206, 249, 267, 360] zum Zeitpunkt 6, 8, 14 Monate nach autologer SZT (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate) durchgeführt werden [327]. Wenn die Hepatitis B-Impfung mit einem monovalenten Impfstoff durchgeführt wird, sollte ein altersentsprechend zugelassener Impfstoff verwendet werden. Der Erfolg der Hepatitis B-Impfung sollte mittels Anti-HBs-Wert kontrolliert werden (siehe Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“).

Bei entsprechender Indikation für eine zusätzliche Impfung gegen Hepatitis A (z. B. erhöhtes Risiko durch Übertragung von Blutbestandteilen, Erkrankungen mit Leberbeteiligung) kann auch ein altersentsprechender Hepatitis B/Hepatitis A-Kombinationsimpfstoff verwendet werden. Auch wenn der Kombinationsimpfstoff einen geringeren Antigengehalt für Hepatitis A als der monovalente Impfstoff enthält, ist von einer ausreichenden Immunantwort auszugehen, da zum jeweils empfohlenen Impfszeitpunkt eine Immunrekonstitution angenommen wird.

**Pneumokokken**

*Nach antineoplastischer Therapie*

Ungeimpfte Kinder mit ALL haben ein höheres Risiko für eine IPD als ungeimpfte gesunde Kinder. Das höchste Risiko lässt sich für die 5- bis 9-Jährigen mit ALL verzeichnen (50,6-fach erhöhtes relatives Risiko gegenüber gesunden Kindern) [232]. Das erhöhte Risiko besteht sowohl während der Intensivtherapie als auch unter Dauertherapie und bis zu 3 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie, was auf eine verminderte T- und B-Lymphozytenrekonstitution und erniedrigte Ig-Spiegel zurückzuführen ist [106, 194, 232, 266]. Aufgrund des unsicheren Ansprechens einer Impfung während der antineoplastischen Therapie sollten pädiatrisch onkologische PatientInnen ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie gegen Pneumokokken geimpft werden. Ab Geburt bis zum Alter von 2 Jahren sollten Kinder gemäß der altersentsprechenden STIKO-Impfempfehlung eine erneute Grundimmunisierung mit einem 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (PCV13) erhalten [327]. Kinder ab dem Alter von 2 Jahren und Jugendliche benötigen nur eine PCV13-Impfstoffdosis, da für diese Altersgruppe bereits ein gutes Ansprechen auf eine Dosis des Konjugatimpfstoffs dokumentiert werden konnte [67, 138]. Ab ca. 3 Monaten nach Abschluss der antineoplastischen Therapie gelten ansonsten gesunde Kinder nicht

mehr als immunsupprimiert. Die sequentielle Pneumokokkenimpfung mit einem Konjugatimpfstoff, gefolgt von einem Polysaccharidimpfstoff, wird daher bei immunkompetenten Kindern nach antineoplastischen Therapie nicht empfohlen [ExpertInnenkonsens]. Bei zusätzlich vorliegender funktioneller oder anatomischer Asplenie sollten die Anwendungshinweise zur Pneumokokkenimpfung im Abschnitt „Impfungen bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie“ dieses Papiers beachtet werden.

#### *Nach autologer SZT*

Bei autolog Stammzelltransplantierten treten IPD vermehrt auf. So wurde bei autolog stammzelltransplantierten Erwachsenen ein bis zu 17-fach erhöhtes Risiko für IPD ermittelt gegenüber der gesunden Vergleichspopulation (199 IPD-Fälle/100.000 autolog SZT-PatientInnen pro Jahr versus 11,5 IPD-Fälle/100.000 gesunden Erwachsenen pro Jahr) [181]. Die bei Kindern durchgeführten Studien ließen keine Inzidenzableitung zu. Da IPD bereits innerhalb von 6 Monaten nach SZT beobachtet wurden [100] und die Pneumokokkenimpfung 3 Monate nach allogener SZT eine ähnliche serologische Immunantwort hervorruft wie nach 9 Monaten [62], wird empfohlen, bereits *ab 3 Monaten* nach autologer SZT eine **erneute Grundimmunisierung gegen Pneumokokken mit PCV13 durchzuführen (3 Dosen eines PCV13-Impfstoffs zum Zeitpunkt 3, 5, 11 Monate nach autologer SZT)** (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate) [61, 131]. Die Impfserie sollte mit einer Impfstoffdosis eines 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs (PPSV23) im Abstand von mindestens 2, immunologisch besser 6–12 Monaten zur letzten PCV13-Impfung komplettiert werden (sequentielle Pneumokokkenimpfung) [61, 131]. Dabei ist zu beachten, dass PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen ist. Es sei darauf hingewiesen, dass dieses Impfschema nicht dem empfohlenen Impfschema der Fachinformation von Prevenar® für Stammzelltransplantierte entspricht (Off-Label-Gebrauch).

Eine Auffrischung der PPSV23-Impfung nach 6 Jahren ist nur indiziert, wenn das Kind/der Jugendliche zu diesem Zeit-

punkt weiterhin als immunsupprimiert gilt.

#### **Meningokokken**

##### *Nach antineoplastischer Therapie*

*Ab 3 Monaten* nach Abschluss der antineoplastischen Therapie sollten Kinder und Jugendliche mit zuvor abgeschlossener Meningokokken-C-Grundimmunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y mit **einer Impfstoffdosis** eines Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs geimpft werden (breitere Serogruppenabdeckung bei vergleichbaren Impfstoffkosten [ExpertInnenkonsens]). Sofern zuvor keine Meningokokken-C-Grundimmunisierung durchgeführt wurde, sollte eine Immunisierung mit **2 Impfstoffdosen eines Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs** (unabhängig vom verwendeten Impfstoff) im Abstand von 4–8 Wochen erfolgen [13, 216, 282].

Bei Kindern und Jugendlichen, die bisher keine Grundimmunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe B erhalten haben, sollte diese mit einer altersentsprechenden Anzahl von Impfstoffdosen (siehe jeweilige Fachinformation) nachgeholt werden. Bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung sollte eine **Wiederholungsimpfung** mit einer Dosis eines Meningokokken B(MenB)-Impfstoffs erfolgen.

##### *Nach autologer SZT*

*Ab 6 Monaten* nach autologer SZT sollten Kinder und Jugendliche gegen Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y geimpft werden. Unabhängig vom verwendeten Impfstoff sollten für die Immunisierung **2 Dosen eines Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs** verwendet werden [61] im Abstand von 4–8 Wochen. Zudem sollte eine **erneute Grundimmunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe B** mit einer altersentsprechenden Anzahl von Impfstoffdosen (siehe jeweilige Fachinformation) durchgeführt werden [327].

#### **Influenza**

##### *Unter bzw. nach antineoplastischer Therapie*

PatientInnen unter und nach antineoplastischer Therapie weisen ein hohes Risiko für eine Influenza auf [126]. Bei bevorstehender oder laufender Influenzasaison

sollten Kinder und Jugendliche deshalb bereits unter und bis zu 6 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie gemäß aktueller STIKO-Empfehlung mit einem Influenzavaccineimpfstoff mit der von der WHO empfohlenen Antigenkombination geimpft werden [117]. In Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und individueller Infektanfälligkeit gilt die Empfehlung für eine Influenzaimpfung auch über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus. Kinder im Alter von unter 9 Jahren sollten bei erstmaliger Impfung unter bzw. nach antineoplastischer Therapie zwei Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen erhalten. Diese Empfehlung gründet sich auf Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass Kinder bei erstmaliger Influenzaimpfung ein schlechteres Ansprechen auf eine Impfstoffdosis aufweisen als nach 2 Impfstoffdosen [7, 144, 292]. Kinder ab dem Alter von 9 Jahren benötigen in der Regel nur 1 Impfstoffdosis (siehe Fachinformation). Da gezeigt werden konnte, dass PatientInnen mit einer Lymphozytenzahl <1000 Lymphozyten/ $\mu$ l häufig kein serologisches Ansprechen auf die Impfung aufweisen [53], sollte zum Zeitpunkt der Impfung die Lymphozytenzahl möglichst  $\geq$ 1000 Lymphozyten/ $\mu$ l betragen. Eine klinische Wirksamkeit der Influenzaimpfung konnte bei geimpften Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Erkrankung aber auch ohne serologisches Ansprechen gesehen werden [53]<sup>3,4</sup>. Sofern die Impfung unter niedriger Lymphozytenzahl durchgeführt wird, kann eine 2. Impfstoffdosis im Abstand von mindestens 4 Wochen nach der 1. Dosis erwogen werden, um das Impfansprechen zu verbessern.

##### *Nach autologer SZT*

*Ab 6 Monaten* nach autologer SZT sollten Kinder und Jugendliche, solange sie als immundefizient gelten, jährlich gemäß aktueller STIKO-Empfehlung mit einem

<sup>3</sup> Eine Therapiereduktion, um eine Lymphozytenzahl >1000/ $\mu$ l für die Impfung zu erreichen, wird explizit nicht empfohlen!

<sup>4</sup> Sollte die epidemiologische Situation eine Impfung unter einer niedrigen Lymphozytenzahl erfordern, kann zudem eine antivirale Prophylaxe mit Oseltamivir (ohne Alterseinschränkung) oder Zanamivir (zugelassen ab dem Alter von 5 Jahren) erwogen werden [24, 143, 356].

Influenzatompfstoff mit von der WHO empfohlener Antigenkombination geimpft werden. Im Falle eines Ausbruchsgeschehens kann die Impfung bereits ab 3 Monaten nach SZT erfolgen, allerdings sollten dann **zwei Impfstoffdosen** im Abstand von mindestens 4 Wochen verabreicht werden [61, 102, 291]. Ebenso sollten auch Kinder <9 Jahre, die die erste Influenza-Impfung nach autologer SZT erhalten, 2 Impfstoffdosen bekommen. Bei Kindern ab dem Alter von 9 Jahren kann, sofern eine Impfung unter niedriger Lymphozytenzahl durchgeführt wurde, **eine 2. Impfstoffdosis** im Abstand von mindestens 4 Wochen nach der 1. Dosis erwogen werden, um das Impfansprechen zu verbessern [61].<sup>5</sup>

### Humane Papillomviren (HPV)

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen HPV im Alter von 9–14 Jahren. Versäumte HPV-Impfungen sollen bis zum Alter von 17 Jahren nachgeholt werden [327]. Da PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen einem höheren Risiko für weitere maligne Erkrankungen ausgesetzt sind, ist die konsequente Umsetzung dieser Empfehlung in dieser Personengruppe besonders wichtig [252, 253, 274].

#### Nach antineoplastischer Therapie

Wenn vor Beginn einer antineoplastischen Therapie noch keine vollständige HPV-Grundimmunisierung durchgeführt wurde, sollte diese **ab 3 Monaten** nach abgeschlossener antineoplastischer Therapie begonnen bzw. vervollständigt werden. Die Anzahl der erforderlichen Impfstoffdosen richtet sich nach dem Alter bei Gabe der 1. Impfstoffdosis (siehe Fachinformation der Impfstoffe). Bei zuvor bereits abgeschlossener Grundimmunisierung sollte eine **einzelne Impfstoffdosis** gegen HPV gegeben werden.

#### Nach autologer SZT

Ab 6 Monaten nach autologer SZT sollte bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 9 Jahren eine **erneute Grundimmunisierung gegen HPV** durchgeführt werden. Die Anzahl der erforderlichen

<sup>5</sup> Eine Therapiereduktion, um eine Lymphozytenzahl >1000/µl für die Impfung zu erreichen, wird explizit nicht empfohlen!

Impfstoffdosen richtet sich nach dem Alter bei Gabe der 1. Impfstoffdosis.

### Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

#### Nach antineoplastischer Therapie

Ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie sollten Kinder und Jugendliche, die in FSME-Risikogebieten zeckenexponiert sind, eine Grundimmunisierung bzw. bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung **eine Wiederholungsimpfung** mit einem altersentsprechend zugelassenen FSME-Impfstoff erhalten.

#### Nach autologer SZT

Ab 6 Monaten nach autologer SZT sollten Kinder und Jugendliche, die in FSME-Risikogebieten zeckenexponiert sind, eine **erneute Grundimmunisierung** mit einem altersentsprechend zugelassenen FSME-Impfstoff erhalten.

### Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Lebendimpfstoffen (▣ Tab. 3)

#### Masern, Mumps, Röteln

##### Nach antineoplastischer Therapie

Im Rahmen von onkologischen Behandlungen besteht eine anhaltende Immunsuppression, die bei der Gabe der MMR-Impfung berücksichtigt werden muss [35, 96, 189, 321, 390]. Daher sollte ein Abstand von **6 Monaten** zwischen Ende der antineoplastischen Therapie und MMR-Impfung eingehalten werden. Bei zuvor abgeschlossener MMR-Grundimmunisierung sollte nach antineoplastischer Therapie eine **Wiederholungsimpfung mit einer MMR-Impfstoffdosis** erfolgen<sup>6</sup> [235, 291]. Bei bisher unvollständig oder nicht geimpften Kindern sollten in Analogie zu der Standardimpfempfehlung 2 Dosen eines MMR-Impfstoffs im Abstand von 4 Wochen verabreicht werden [235].

Sofern die epidemiologische Lage es erforderlich macht, kann eine Impfung

<sup>6</sup> Sofern nach Ende der antineoplastischen Therapie die AK-Konzentration vor der Impfung bestimmt und für alle 3 Impfstoffkomponenten eine als suffizient angesehene AK-Konzentration erzielt wurde, kann auf die Impfung verzichtet werden. Die teilweise eingeschränkte Aussagekraft von AK-Konzentrationen gilt es zu beachten (siehe Anwendungshinweisen des Papier (I): „Grundlagenpapier“).

bereits ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie durchgeführt werden. Zum Vorgehen bei Kontakt zu MMR-Infizierten siehe „Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“.

#### Nach autologer SZT

Frühestens nach 24 Monaten nach autologer SZT wird empfohlen eine **erneute Grundimmunisierung** gegen MMR durchzuführen [291].<sup>7</sup>

### Varizellen

#### Nach antineoplastischer Therapie

Eine Varizellenimpfung sollte nicht während einer antineoplastischen Therapie (einschließlich der weniger intensiven Dauertherapie) durchgeführt werden, da beobachtet wurde, dass ein Fünftel der PatientInnen, die zu Beginn einer antineoplastischen Therapie bzw. während einer Dauertherapie eine Varizellenimpfung erhielten, Impfvarizellen entwickelten [318, 357]. In einem Fall starb ein antineoplastisch behandeltes Kind nach einer Varizellenimpfung [302], zudem wurden einige wenige Erkrankungsfälle an Varizellen bei immunsupprimierten PatientInnen mit Organbeteiligung beobachtet (Nachweis von VZV in Leber, Lunge) [110]. Daher wird empfohlen, erst **ab 6 Monaten** nach Ende der antineoplastischen Therapie eine **Wiederholungsimpfung mit einer Dosis eines Varizellenimpfstoffs** durchzuführen, sofern vor der antineoplastischen Therapie eine Grundimmunisierung abgeschlossen wurde [235, 291]. Bei bisher unvollständig oder nicht geimpften Kindern sollten in Analogie zur Standardimpfempfehlung 2 Dosen eines Varizellen-Impfstoffs im Abstand von mindestens 4 Wochen verabreicht werden [235].<sup>8</sup>

Sofern die epidemiologische Lage es erforderlich macht, kann eine Impfung bereits ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie durchgeführt werden. Zum Vorgehen bei Kontakt zu Varizel-

<sup>7</sup> Wie eingangs erwähnt, wird der Zeitpunkt der MMR- bzw. Varizellen-Impfung in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt.

<sup>8</sup> Wie eingangs erwähnt, wird der Zeitpunkt der MMR- bzw. Varizellen-Impfung in verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt.

len-Infizierten siehe „Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“.

#### *Nach autologer SZT*

Frühestens 24 Monate nach autologer SZT wird eine **erneute Grundimmunisierung** gegen Varizellen empfohlen [291].

Für den Zeitraum, in dem der Patient nicht aktiv geimpft werden kann, sollte ein besonderer Fokus auf eine bestehende Immunität bei Haushalts- und sozialen Kontakten gelegt werden (siehe Abschnitt „Impfen von Kontaktpersonen“).

#### **Influenza (attenuierter Lebendinfluenzaimpfstoff)**

##### *Nach antineoplastischer Therapie*

Der im Alter von 2–17 Jahren zugelassene attenuierte Lebendinfluenzaimpfstoff (LAIV) kann *ab 6 Monaten* nach Ende der antineoplastischen Therapie unter Berücksichtigung der allgemeinen STIKO-Empfehlungen angewandt werden.

##### *Nach autologer SZT*

*Ab 24 Monaten* nach autologer SZT kann LAIV bei nicht mehr immunsupprimierten Personen angewandt werden.

#### **Rotavirus**

Die Anwendung der Rotavirusimpfung ist, abhängig vom Impfstoff, auf maximal die ersten 24–32 Lebenswochen beschränkt. Die Impfserie sollte gemäß STIKO-Empfehlung bis zum Alter von 12 Wochen begonnen werden. Die Impfung ist bis 4 Wochen vor antineoplastischer Therapie und auch bei notwendiger Gabe von Ig-Präparaten bzw. Blutprodukten unproblematisch [328]. Eine Wiederholungsimpfung nach antineoplastischer Therapie oder erneute Grundimmunisierung nach autologer SZT erfolgt nicht.

#### **Postexpositionelle Immunprophylaxe**

Nach einer Exposition gegenüber Infektionserregern weisen ungeschützte immunsupprimierte Kinder und Jugendliche ein besonders hohes Erkrankungsrisiko auf. Daher sollten postexpositionell Maßnahmen getroffen werden (aktive und/oder passive Impfungen, antivirale Che-

moprophylaxe), um diese PatientInnen bestmöglich vor einer eventuell resultierenden Erkrankung zu schützen. Detaillierte Anwendungshinweise für die postexpositionelle Immunprophylaxe finden sich unter „Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer und allogener Stammzelltransplantation“.

## **2.2 Impfungen bei Erwachsenen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen und bei autologer Stammzelltransplantation**

### **Infektionsanfälligkeit und allgemeine Impfhinweise bei Erwachsenen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen sowie bei autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

Erwachsene mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen haben durch die krankheits- und/oder therapiebedingte Immunsuppression (z. B. durch antineoplastische Therapie oder autologer SZT) ein erhöhtes Risiko an Infektionen zu erkranken. Beispielsweise haben Personen mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) u. a. aufgrund der auftretenden Hypogammaglobulinämie ein erhöhtes Infektionsrisiko [238, 241] und ca. 60–80 % der Todesfälle in dieser PatientInnengruppe lassen sich auf Infektionen zurückführen [286, 344]. Impfpräventable Erreger, wie z. B. Influenzaviren, Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* Typ b spielen im Infektionsgeschehen eine Rolle [115, 241, 261, 276, 288]. Gegenüber der gesunden Bevölkerung haben z. B. Personen mit Multiplem Myelom ein 60-fach erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen (*invasive pneumococcal disease*, IPD) [20, 381], Personen mit CLL oder Lungenkarzinomen ein >20-fach erhöhtes Risiko und autolog Stammzelltransplantierte ein 17-fach erhöhtes Risiko (199 IPD-Fälle/100.000 autolog SZT-PatientInnen pro Jahr versus 11,5 IPD-Fälle/100.000 gesunden Erwachsenen pro Jahr) [181]. Personen mit Multiplem Myelom weisen zudem ein bis zu 14-fach erhöhtes Risiko für einen Herpes Zoster im Vergleich zur gesunden Bevölkerung auf [34].

Neben der zugrundeliegenden neoplastischen Erkrankung spielen bei der Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos auch andere Faktoren eine Rolle, wie z. B. eine etwaig fortgeführte Erhaltungstherapie oder das Erreichen einer stabilen Erkrankung, da sie den Status der Immunrestitution entscheidend beeinflussen. So werden in der klinischen Praxis PatientInnen mit soliden Tumoren, die sich nach adjuvanter antineoplastischer Therapie in kompletter Remission befinden, als weniger immunsupprimiert angesehen als PatientInnen unter Erhaltungs- oder Sequenztherapie oder PatientInnen mit weiterhin bestehender, wenngleich stabiler neoplastischer Erkrankung. Zusätzlich beeinflussen individuelle Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, Ernährungszustand und soziale Gegebenheiten (z. B. enger Kontakt zu Kindern, die Gemeinschaftseinrichtungen besuchen) das Infektionsrisiko der PatientInnen.

Es liegen nur wenige prospektive randomisierte klinische Studien zu Impfungen bei Erwachsenen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen oder nach autologer SZT vor. Auch ist die Datenlage zur Immunogenität und Sicherheit von Impfungen nach autologer SZT insgesamt eingeschränkt. Internationale Leitlinien unterscheiden in ihren Impfeempfehlungen für Stammzelltransplantierte daher meist auch nicht zwischen PatientInnen nach autologer oder allogener SZT (siehe auch „Impfen nach autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“).

Weil PatientInnen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen häufig an impfpräventablen Infektionen erkranken und der Impfschutz bei Immunsuppression abnimmt, sollten PatientInnen nach antineoplastischer Therapie Wiederholungsimpfungen, bestehend aus einer Impfstoffdosis, erhalten und nicht durchgeführte bzw. unvollständige Grundimmunisierungen nachgeholt bzw. ergänzt werden. Nach autologer SZT sollte eine erneute Grundimmunisierung durchgeführt werden. Da Erwachsene länger und intensiver als Kinder nach autologer SZT immunsupprimiert sind, orientieren sich die im Folgenden formulierten Impfhinweise in

Bezug auf Impfbeginn und Impfschema eng an den Impfhinweisen nach allogener SZT, die häufig mehr Impfstoffdosen umfassen.

**Totimpfstoffe** können jederzeit, auch unter antineoplastischer Therapie verabreicht werden, allerdings muss in diesem Fall mit einer eingeschränkten Immunität gerechnet werden. Um ein ausreichendes Impfansprechen zu gewährleisten sollten Totimpfstoffe bis 2 Wochen vor Beginn der antineoplastischen Therapie verabreicht werden. Nach Abschluss der antineoplastischen Therapie sollten Totimpfstoffe erst im Abstand von 3 Monaten gegeben werden. Nach autologer SZT ist ein Abstand von 6 Monaten zur Gabe von Totimpfstoffen einzuhalten. Eine Ausnahme stellen die Impfungen mit dem Influenza- und dem Herpes zoster-Totimpfstoff dar, die bereits frühzeitig gegeben werden können (siehe Besprechung der Einzelimpfstoffe). Für manche Impfungen ist der zu erwartende Nutzen bei Erwachsenen (Etablierung einer Immunität) aus ExpertInnensicht höher, wenn die Impfungen erst ab 12 Monaten nach autologer SZT erfolgen. Dazu zählen die Impfungen gegen FSME, Meningokokken und die **HPV-Impfung, die von den ExpertInnen altersunabhängig zu empfehlen ist**. Das Erkrankungsrisiko in dem Zeitraum direkt nach der autologen SZT wird bei diesen Erkrankungen als gering eingeschätzt. **Lebendimpfstoffe** können bis 4 Wochen vor Beginn der antineoplastischen Therapie und ab 6 Monaten nach antineoplastischer Therapie und ab 24 Monaten nach autologer SZT durchgeführt werden.

**Merksatz 7.** Nach antineoplastischer Therapie sollten bisher nicht durchgeführte oder unvollständige Grundimmunisierungen nachgeholt bzw. ergänzt werden. Bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung sollte eine **einmalige Wiederholungsimpfung** durchgeführt werden. Um die Anzahl der Impfungen zu minimieren, können Kombinationsimpfstoffe (u. a. DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB; Off-Label-Gebrauch beachten) zur Anwendung kommen. **Totimpfstoffe** können jederzeit gegeben werden. Aufgrund der verzögerten Immunrestitution sollten Totimpfstoffe erst *ab 3 Mo-*

*naten, Lebendimpfstoffe ab 6 Monaten* nach antineoplastischer Therapie eingesetzt werden.

Nach autologer SZT sollten **erneute Grundimmunisierungen** durchgeführt werden. Für die Immunisierung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis sollten Kombinationsimpfstoffen mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB; Off-Label-Gebrauch) verwendet werden. **Totimpfstoffe** können in der Regel *ab 6 Monaten* nach autologer SZT eingesetzt werden (Ausnahme: Influenza, Herpes zoster), **Lebendimpfstoffe ab 24 Monaten** nach autologer SZT.

### Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Totimpfstoffen (Tab. 4)

#### Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b

*Unter/Nach antineoplastischer Therapie*  
Unter antineoplastischer Therapie sollten Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Poliomyelitis nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, wie z. B. bei hohem Infektions- und Expositionsrisiko und überfälliger Auffrischung oder unter einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Obschon die Diphtherie selten geworden ist, wird die Impfung zur Aufrechterhaltung der niedrigen Inzidenz und des allgemeinen Gesundheitsschutzes empfohlen. Das ubiquitäre Vorkommen von *Clostridium tetani* und die allgemeinen Gefahren bei bereits banalen Verletzungen rechtfertigen außerdem eine Tetanusimpfung, die in der Regel eine gleichzeitige Impfung gegen Diphtherie impliziert. Erwachsene haben unter antineoplastischer Therapie ein erhöhtes Risiko für Hib-assoziierte Pneumonien [39]. Daher sollte bei fehlender Grundimmunisierung gegen Hib vor Einleitung der antineoplastischen Therapie die Impfung altersunabhängig unter antineoplastischer Therapie nachgeholt werden. Aufgrund der eingeschränkten Immunantwort unter antineoplastischer Therapie sollten dann **zwei Impfstoffdosen Hib im Abstand von 3 Monaten gegeben werden** [ExpertInnenkonsens].

Sofern keine Indikation für eine Impfung unter antineoplastischer Therapie

besteht, sollten PatientInnen vorzugsweise frühestens *3 Monate nach Abschluss* der antineoplastischen Therapie geimpft werden. Fehlende Grundimmunisierungen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Hib sollten nachgeholt bzw. bei zuvor abgeschlossenen Grundimmunisierungen eine **Wiederholungsimpfung**, bestehend aus einer Impfstoffdosis, durchgeführt werden. Die Immunisierung gegen Hib besteht ab dem Alter von 12 Monaten aus einer Hib-Impfstoffdosis. Die Impfung sollte bei chronischen Krankheitsverläufen, d. h. wenn keine neoadjuvante oder adjuvante Therapie gegeben wird, möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen, da dann die Ig-Werte und die Zahl der B-Lymphozyten noch höher sind. Für eine Wiederholungsimpfung gegen Poliomyelitis nach Abschluss einer antineoplastischen Therapie gibt es keine Empfehlung. Davon ausgenommen sind Reiseimpfungen (bei Reiseindikation siehe „Hinweise zu Reiseimpfungen“).

Um PatientInnen Impfungen zu ersparen, können für nachzuholende Immunisierungen oder Wiederholungsimpfungen nach Aufklärung über den Off-Label-Gebrauch auch pentavalente Kombinationsimpfstoffe DTaP-IPV-Hib zur Anwendung kommen (bei zusätzlicher Hepatitis B-Indikation auch hexavalente Kombinationsimpfstoffe DTaP-IPV-Hib-HepB möglich). Bei Erwachsenen mit begleitender funktioneller oder anatomischer Asplenie sind die Anwendungshinweise im Abschnitt 4 zu beachten.

#### *Nach autologer SZT*

*Ab 6 Monaten* nach autologer SZT sollte eine **erneute Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib und Poliomyelitis** erfolgen. Aufgrund der besseren Immunogenität sollten Kombinationsimpfstoffe mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt nach SZT verwendet werden (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB; Off-Label-Gebrauch) (siehe auch „Wahl der Impfstoffe nach autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation“). Die Immunisierung sollte mit 4 Impfstoffdosen zum Zeitpunkt 6, 7, 8, 18 Monate nach autologer SZT (Mindestabstände zwischen den Impfungen 1, 1, 10 Monate) durchgeführt werden. Die

**Tab. 4** Hinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie und/oder nach autologer Stammzelltransplantation

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
<b>1. Onkologische Erkrankungen mit antineoplastischer Therapie</b>					
<b>Vor antineoplastischer Therapie</b>	Wenn möglich, Impfücken schließen	Wenn möglich, Impfücken schließen	<b>Totimpfstoffe</b> Bis 2 Wochen vor Einleitung einer antineoplastischen Therapie möglich  <b>Lebendimpfstoffe</b> Bis 4 Wochen vor Einleitung einer antineoplastischen Therapie möglich	–	[327]
<b>Unter antineoplastischer Therapie/Erhaltungstherapie</b>	Tetanus <sup>a</sup> , Diphtherie <sup>a</sup> , Pertussis <sup>a</sup> , Poliomyelitis <sup>a</sup> , Hib <sup>a</sup> , Hepatitis B <sup>a</sup> , Hepatitis A <sup>b</sup> Bei gegebener Indikation GI oder AI durchführen bzw. vervollständigen Hib, wenn monovalent geimpft: <b>2 Impfstoffdosen im Abstand von 3 Monaten</b> Hepatitis A: <b>3 Impfstoffdosen</b> (2 Impfstoffdosen am gleichen Tag oder im Abstand von 4 Wochen, 3. Impfstoffdosis nach ≥6 Monaten)	Kontraindiziert, nur passive Immunisierung mittels polyvalentem Ig/Hyper-Ig möglich Ausnahme: Indizierte MMR-Impfung unter Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erwägen	<b>Totimpfstoffe</b> Wenn notwendig, möglichst zu Beginn der antineoplastischen Therapie/nach dem ersten Zyklus der antineoplastischen Therapie bzw. unter niedrig dosierter antineoplastischer Therapie verabreichen	<b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis	ExpertInnenkonsens, [375]
	<b>Pneumokokken, sequentiell</b> Akute Leukämie bei bisher nicht durchgeführter Pneumokokken-Impfung: 1. PCV13-Impfung nach dem ersten Zyklus einer antineoplastischen Therapie, <b>2. PCV13-Impfung</b> 3 Monate nach Ende der antineoplastischen Therapie + 1 Impfstoffdosis PPSV23 im Abstand von (2) 6–12 Monaten zur letzten PCV13-Impfstoffdosis				[298]
	<b>Influenza</b> Jährlich				[291]
<b>Nach antineoplastischer Therapie</b>	Tetanus <sup>a</sup> , Diphtherie <sup>a</sup> , Pertussis <sup>a</sup> , Hib <sup>a</sup> , Hepatitis B <sup>a</sup> , Hepatitis A <sup>b</sup> GI vollständig: <b>1 Impfstoffdosis</b> Keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen Hib, wenn monovalent geimpft: 1 Impfstoffdosis Hepatitis A: 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 6 Monaten	<b>Masern, Mumps, Röteln, Varizellen</b> GI vollständig: <b>1 Impfstoffdosis</b> GI nicht durchgeführt: GI durchführen	<b>Totimpfstoffe</b> Ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie Auffrischimpfung: Pneumokokken (PPSV23): alle 6 Jahre  <b>Lebendimpfstoffe</b> Ab 6 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie In Ausbruchssituationen oder bei notwendiger PEP MMR-Impfung ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie möglich < 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie nur Ig-Gabe oder antivirale Therapie möglich	<b>Anti-HBs</b> 4-8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis	[193, 235, 291]
	<b>Pneumokokken, sequentiell</b> Unabhängig von vorangegangenen Impfungen: <b>1 Impfstoffdosis PCV13</b> + 1 Impfstoffdosis PPSV23 (2) 6–12 Wochen nach PCV13				[67, 138], [ExpertInnenkonsens]

Tab. 4 (Fortsetzung)					
	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
	<b>Meningokokken ACWY</b> MenC-/MenACWY-GI vollständig: 1 Impfstoffdosis MenACWY Keine/unvollständige MenC-GI: 2 Impfstoffdosen MenACWY im Abstand von 4–8 Wochen				[13, 216, 235, 282, 327]
	<b>Meningokokken B</b> GI vollständig: 1 Impfstoffdosis Keine/unvollständige GI: GI gemäß FI durchführen/vervollständigen				[327]
	<b>Influenza</b> Jährlich				[117, 327], FI des Impfstoffs
	<b>HPV</b> GI vollständig: 1 Impfstoffdosis Keine/unvollständige GI: GI individuell erwägen (Off-Label-Gebrauch)				–
	<b>FSME<sup>b</sup></b> GI vollständig: 1 Impfstoffdosis Keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen				–
	<b>Herpes zoster</b> Wenn keine Immunisierung vor antineoplastischer Therapie erfolgt ist: 2 Impfstoffdosen				[327]
<b>2. Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)</b>					
<b>Nach autologer SZT</b>	<b>Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hib, Hepatitis B</b> GI mit Kombinationsimpfstoffen mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, oder DTaP-IPV-Hib-HepB; Off-Label-Gebrauch): 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 1, 1, 10 Monate) Wenn Hepatitis B monovalent geimpft wird, altersentsprechenden Impfstoff verwenden	<b>Masern, Mumps, Röteln</b> GI mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen  <b>Varizellen</b> Bei vor SZT durchgeführter Varizellen-GI oder dokumentierter Varizelleninfektion in der Vergangenheit, Immunität gegen Varizellen vor Impfung überprüfen. Bei ausreichender Anti-VZV-IgG-Konzentration Hz-Totimpfstoff erwägen. Bei Seronegativität, ohne Varizellen-GI oder Varizellen-Erkrankung GI mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen durchführen	<b>Totimpfstoffe</b> Ab 6 Monaten nach SZT Ausnahmen: Influenza: ab 3 Monaten nach autologer SZT Hz-Totimpfstoff: ab 2 Monaten nach autologer SZT MenACWY, MenB, HPV, FSME, Hepatitis A: aus ExpertInnensicht ab 12 Monaten nach autologer SZT  <b>Lebendimpfstoffe</b> Ab 24 Monaten nach autologer SZT <24 Monaten nach autologer SZT nur Ig-Gabe oder antivirale Therapie möglich	<b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis	[61, 136, 185, 206, 299, 327, 350, 359]
	<b>Hepatitis A<sup>b</sup></b> GI mit 2 bzw. 3 Impfstoffdosen je nach Impfbeginn (siehe Text)				–



**Tab. 4** (Fortsetzung)

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
	<b>Pneumokokken, sequentiell</b> GI mit PCV13: 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 1, 1, 10 Monate) + 1 Impfstoffdosis PPSV23 (2) 6–12 Monate nach letzter PCV13-Impfstoffdosis				[61, 131]
	<b>Meningokokken ACWY und Meningokokken B</b> GI mit 3 Impfstoffdosen MenACWY bzw. MenB (Mindestabstände zw. den Impfungen: 2, 6 Monate)				[13, 216, 235, 282, 327]
	<b>Influenza</b> Jährlich, solange immunsupprimiert Bei der ersten Impfung nach autologer SZT 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen erwägen				[17, 327]
	<b>HPV</b> Individuell erwägen (Off-Label-Gebrauch) GI mit 3 Impfstoffdosen				–
	<b>FSME<sup>b</sup></b> GI mit altersentsprechendem Impfstoff				–
	<b>Herpes zoster</b> 2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten				[334]

AI Auffrischimpfung, *Anti-HBs* Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen, FI Fachinformation, *FSME* Frühsommermeningoencephalitis, GI Grundimmunisierung, *Hib* Haemophilus influenzae Typ b, *HPV* Humanes Papillomvirus, *Ig* Immunglobulin, *MenACWY* quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppen A, C, W, Y, *MenB* Meningokokken B-Impfstoff, *MenC* Meningokokken C, *PCV13* 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, *PEP* Postexpositionsprophylaxe, *PPSV23* 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff  
<sup>a</sup>Penta-/hexavalente Kombinationsimpfstoffe erwägen (DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB; Off-Label-Gebrauch)  
<sup>b</sup>Bei vorliegender Indikation

erneute Grundimmunisierung gegen Hib kann auch mit einem monovalenten Impfstoff erfolgen (Zeitpunkt 6, 7, 8, 18 Monate nach autologer SZT; Mindestabstände zwischen den Impfungen 1, 1, 10 Monate).

**Hepatitis B und Hepatitis A**

Eine **Hepatitis B**-Impfung ist bei Personen mit onkologischen Erkrankungen und/oder SZT bei folgenden Risiken indiziert:

- Potentiell schwerer Verlauf einer Hepatitis B-Erkrankung aufgrund einer bestehenden Immunsuppression oder einer vorliegenden Leberfunktionsstörung (z. B. Lebermetastasen, Lebermalignom, hepatotoxische antineoplastische Therapie).

- Erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund häufiger Bluttransfusionen.

Eine **Hepatitis A**-Impfung ist u. a. bei einem erhöhten Risiko durch Übertragung von Blutbestandteilen oder bei Erkrankungen mit Leberbeteiligung indiziert. Da die Studien bei Immunsuppression nur mit monovalenten Impfstoffen durchgeführt wurden [112], sind bei entsprechender Indikation monovalente Impfstoffe gegen Hepatitis A zu verwenden.

*Unter/Nach antineoplastischer Therapie*

Bei gegebener Indikation (siehe oben) sollte eine bisher nicht durchgeführte oder nicht abgeschlossene **Hepatitis B**-Immunsierung *unter* laufender

antineoplastischer Therapie begonnen bzw. vervollständigt werden [375]. Sofern eine Grundimmunisierung in der Vergangenheit bereits durchgeführt wurde und nun eine der oben genannten Indikationen eine Auffrischimpfung begründet, sollte diese auch unter antineoplastischer Therapie durchgeführt werden. Der Erfolg der Hepatitis B-Impfung sollte 4–8 Wochen nach der Impfung mittels Anti-HBs-Wert kontrolliert werden (siehe Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“). *Ab 3 Monaten nach* Ende der antineoplastischen Therapie sollten bei Vorliegen einer der oben genannten Indikationen eine **Wiederholungsimpfung** durchgeführt und der Impferfolg 4–8 Wochen danach kon-



trolliert werden. Dies gilt auch, wenn unter der antineoplastischen Therapie bereits eine Impfung erfolgt ist. Solange eine immunsuppressive Behandlung durchgeführt wird, richten sich die weiteren Kontrollen der Anti-Hbs-Werte gemäß den Hinweisen unter Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“. Die **Hepatitis A**-Impfung unter antineoplastischer Therapie erfolgt **mit insgesamt 3 Impfstoffdosen**. Zwei Impfstoffdosen sollen am gleichen Tag oder im 4-wöchigen Abstand gegeben werden. Eine dritte Impfstoffdosis ist im Abstand von mindestens 6 Monaten zur Komplettierung des Impfschemas notwendig [298]. Sofern die Hepatitis A-Impfung nach antineoplastischer Therapie und bei Immunrestitution erfolgt, kann die Impfung mit insgesamt 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 6 Monaten durchgeführt werden.

#### Nach autologer SZT

Ab 6 Monaten nach autologer SZT sollte eine **erneute Grundimmunisierung** gegen **Hepatitis B** mit 4 Impfstoffdosen durchgeführt werden zum Zeitpunkt 6, 7, 8, 18 Monate nach autologer SZT (Mindestabstände zwischen den Impfungen 1, 1, 10 Monate). Zur Kontrolle des Impferfolges sollte 4–8 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung der Anti-HBs-Wert kontrolliert werden (siehe Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“).

Die **Hepatitis A**-Immunisierung kann 6 Monate nach autologer SZT begonnen werden. In diesem Fall sind **insgesamt 3 Impfstoffdosen notwendig**. Zwei Impfstoffdosen sollen am gleichen Tag oder im 4-wöchigen Abstand gegeben werden. Eine dritte Impfstoffdosis wird im Abstand von mindestens 6 Monaten zur Komplettierung des Impfschemas benötigt [298]. Aus ExpertInnensicht wird aufgrund der verbesserten Immunrestitution ein Impfbeginn ab 12 Monaten nach autologer SZT favorisiert. Bei einem Impfbeginn ab 12 Monaten kann die Impfung mit insgesamt 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 6 Monaten durchgeführt werden.

#### Pneumokokken

Invasive Pneumokokkeninfektionen (IPD) machen einen relevanten Anteil

an Infektionen bei Personen mit onkologischen Erkrankungen und nach autologer SZT aus. Die Mehrzahl der IPD tritt nach dem ersten Jahr nach autologer SZT auf, allerdings wurde in mehreren Studien beobachtet, dass IPD auch innerhalb des ersten Jahres nach autologer SZT auftreten können [100, 181, 388]. Die Mortalität einer IPD bei autolog stammzelltransplantierten Personen steigt, wenn weitere Risikofaktoren wie z. B. eine Asplenie vorliegen [100]. Wie eingangs erwähnt, haben auch Personen mit hämatologischer oder solider Neoplasie gegenüber der gesunden Bevölkerung ein erhöhtes Risiko für IPD [20, 199, 381].

Es stehen zwei Pneumokokkenimpfstoffe zur Verfügung. Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (10-valent [PCV10] bzw. 13-valent [PCV13]) werden aufgrund der T-Zell-abhängigen Immunantwort bei Säuglingen und Kindern eingesetzt. Da sich nach autologer SZT die T-Zellen schneller erholen als die B-Zellen, rufen die konjugierten Impfstoffe nach autologer SZT bessere Immunantworten hervor als der Polysaccharidimpfstoff PPSV23 [100, 350]. Dieser wird aufgrund der breiteren Serotypenabdeckung als Standardimpfung in Deutschland bei Erwachsenen  $\geq 60$  Jahre verwendet. Es zeigte sich, dass mit PPSV23 geimpfte Personen mit Lungenkrebs seltener wegen ambulant erworbener Pneumonie hospitalisiert werden mussten (37,1 % vs. 55,4 % in der ungeimpften Kohorte) und höhere Überlebensraten hatten (46,6 % vs. 26,2 % in der ungeimpften Kohorte) [51]. Allerdings variierte das Impfansprechen je nach zugrundeliegender Erkrankung. So zeigten Personen mit CLL ein schlechteres Ansprechen auf PPSV23 als Personen mit Leukämie, Multiplem Myelom oder anderen lymphatischen Erkrankungen [315]. Eine Impfstoffdosis PCV13 erzielte hingegen bei ca. 60 % der bisher nicht therapierten PatientInnen mit CLL einen  $\geq 2$ -fachen Anstieg der Pneumokokken-AK-Konzentration [264]. Unter diesen PatientInnen litten die meisten an einem frühen Stadium der CLL, so dass die Autoren schlussfolgerten, dass eine Impfung möglichst bald nach Diagnosestellung erfolgen sollte. Dies ist konkordant zu den Empfehlungen bei anderen

Totimpfstoffen, da zu Beginn der Erkrankung ein höherer Anteil aktiver funktionierender B-Zellen vorhanden ist.

Seit Einführung der Pneumokokkenimpfempfehlung für Kinder lässt sich ein Serotypenshift bei IPD bei Erwachsenen verzeichnen, hin zu häufiger nicht in PCV13 enthaltenen Serotypen verursachte IPD [329]. Um die bessere Immunantwort auf konjugierte Pneumokokkenimpfstoffe mit der breiteren Serotypenabdeckung zu verbinden, wird nach antineoplastischer Therapie und nach autologer SZT die sequentielle Pneumokokkenimpfung (PCV13 + PPSV23 im Abstand von 2 Monaten, aus immunologischer Sicht besser nach 6–12 Monaten) empfohlen. Die Effektivität der sequentiellen Pneumokokkenimpfung nach allogener SZT konnte durch Cordonnier et al. bestätigt werden [63].

Falls in der Vergangenheit bereits mit PPSV23 geimpft wurde, sollte ein Abstand von mindestens 1 Jahr zur Gabe von PCV13 eingehalten werden. Wegen der zeitlich begrenzten Dauer des Impfschutzes sollte die PPSV23-Impfung bei weiterhin bestehender Indikation alle 6 Jahre aufgefrischt werden.

*Unter/Nach antineoplastischer Therapie*  
PatientInnen mit **akuter Leukämie**, die vor Beginn einer antineoplastischen Therapie keine Pneumokokkenimpfung erhalten haben, sollten *unter* antineoplastischer Therapie (möglichst nach dem ersten Zyklus der antineoplastischen Therapie) eine Impfung mit PCV13 erhalten. **Eine weitere Impfstoffdosis PCV13 sollte dann ab 3 Monaten nach Beenden der antineoplastischen Therapie gegeben** [291] und mit einer Impfstoffdosis PPSV23 im Abstand von (2) 6–12 Monaten ergänzt werden (sogenannte sequentielle Pneumokokkenimpfung).

Bei PatientInnen mit **anderen neoplastischen Erkrankungen** sollte ebenfalls unabhängig von vorangegangenen Impfungen eine sequentielle Pneumokokkenimpfung erfolgen. Eine Impfstoffdosis PCV13 sollte *ab 3 Monaten nach* Ende der antineoplastischen Therapie gegeben werden. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos in dieser PatientInnengruppe sollte die Impfstoffdosis PPSV23 bereits im Abstand von 6–12 Wochen zur PCV13-Imp-

fung gegeben werden [ExpertInnenkonsens]. Immunologisch günstiger ist ein Abstand von 6–12 Monaten zur PCV13-Impfung [327].

#### *Nach autologer SZT*

Ab 6 Monaten nach autologer SZT sollte eine erneute Grundimmunisierung gegen Pneumokokken mit PCV13 durchgeführt und mit einer Impfstoffdosis PPSV23 ergänzt werden (4 Dosen eines PCV13-Impfstoffs zum Zeitpunkt 6, 7, 8, 18 Monate nach autologer SZT; Mindestabstände zwischen den Impfungen 1, 1, 10 Monaten plus 1 Impfstoffdosis PPSV23 im Abstand von (2) 6–12 Monaten zur letzten PCV13-Impfung). Es wird darauf hingewiesen, dass dieses Impfschema nicht dem empfohlenen Impfschema der Fachinformation von Prevenar® für Stammzelltransplantierte entspricht. Aufgrund von IPD, die bereits in den ersten 6 Monaten nach SZT auftreten können [100] und der beobachteten ähnlichen serologischen Immunantwort der Pneumokokkenimpfung 3 Monate nach allogener SZT verglichen mit 9 Monaten [62], kann in besonderen Risikokonstellationen (z. B. Hyposplenie/Asplenie) die Pneumokokkenimpfung auch bereits ab 3 Monaten nach autologer SZT in Erwägung gezogen werden [ExpertInnenkonsens]. Allerdings wurde auch beobachtet, dass die Immunantwort bei einem frühen Beginn kürzer anhält [62].

#### **Meningokokken**

Die STIKO empfiehlt die Meningokokkenimpfung gegen die Serogruppen A, C, W, Y und B bestimmten gesundheitlich gefährdeten Personen als Indikationsimpfung. Hierunter fallen auch Erwachsene mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen und Personen nach autologer SZT.

#### *Nach antineoplastischer Therapie*

Ab 3 Monaten nach Abschluss der antineoplastischen Therapie sollten Personen, die durch eine antineoplastische Therapie immunsupprimiert sind, gegen Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y geimpft werden. Sofern bisher keine Immunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe C oder A, C, W, Y durchgeführt worden ist, sollten **2 Impfstoffdosen eines**

**Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs** im Abstand von 4–8 Wochen verabreicht werden. Bei bereits durchgeführter MenC- oder MenACWY-Grundimmunisierung sollte **eine Wiederholungsimpfung mit einer Dosis eines Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs** erfolgen [ExpertInnenkonsens]. Außerdem sollte je nach Impfstatus eine Immunisierung bzw. Wiederholungsimpfung gegen Meningokokken der Serogruppe B gemäß der jeweiligen Fachinformation durchgeführt werden.

#### *Nach autologer SZT*

Ab 6 Monaten nach autologer SZT kann eine Grundimmunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y und B mit einem Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoff bzw. einem Meningokokken-B-Impfstoff **mit 3 Impfstoffdosen** zum Zeitpunkt 6, 8, 14 Monate erfolgen (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate). Aus ExpertInnen-sicht wird ein späterer Impfbeginn von 12 Monaten nach autologer SZT favorisiert (Zeitpunkt der Impfungen: 12, 14, 20 Monate; Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate).

#### **Influenza**

Die STIKO empfiehlt die jährliche Impfung gegen saisonale Influenza mit einer von der WHO empfohlenen Antigenkombination allen PatientInnen  $\geq 60$  Jahre und ab dem Alter von 6 Monaten bei Immunsuppression. Gegen Influenza geimpfte Personen mit kolorektalen Karzinomen [91], myeloproliferativen Neoplasien, lymphoproliferativen Neoplasien [244] oder nach autologer SZT erkranken signifikant seltener an einer Influenza oder Pneumonie als Ungeimpfte, was zu weniger Krankenhauseinweisungen und infektionsbedingten Unterbrechungen der antineoplastischen Therapie führt [291, 368]. Studien mit jeweils nur geringen PatientInnenzahlen legen nahe, dass eine Impfung mit dem Influenzotimpfstoff auch bei PatientInnen mit Malignomen unter Steroidtherapie eine Serokonversion hervorruft [6, 27, 42].

Einzelne Studien zeigten, dass eine zweite Influenzaimpfstoffdosis zu einer besseren Serokonversion führt. Die Evidenz für eine zweifache Impfung im Ab-

stand von 4 Wochen ist allerdings schwach [291].

#### *Unter/Nach antineoplastischer Therapie*

Die Impfung mit einem Influenzotimpfstoff sollte jährlich erfolgen. Bei bevorstehender oder während der Influenzasaison kann eine Influenzaimpfung auch *unter* antineoplastischer Therapie erwogen werden. Allerdings ist das Impfsprechen abhängig von der antineoplastischen Therapie und der zugrundeliegenden Tumorerkrankung. Für ein besseres Impfsprechen sollte ein *Abstand von 3 Monaten* zum Ende der antineoplastischen Therapie eingehalten werden.

#### *Nach autologer SZT*

Ab 3 Monaten nach autologer SZT sollte jährlich eine Influenzaimpfung durchgeführt werden. Bei der ersten Impfung nach autologer SZT kann **eine 2. Impfstoffdosis** im Abstand von 4 Wochen zum Erreichen ausreichender AK-Konzentrationen sinnvoll sein [74], [ExpertInnenkonsens].

#### **Humane Papillomviren (HPV)**

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen HPV im Alter von 9–14 Jahren. Versäumte HPV-Impfungen sollen bis zum Alter von 17 Jahren nachgeholt werden [327]. Da PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen, u. a. aufgrund einer durchgeführten Radiotherapie oder antineoplastischen Therapie, einem höheren Risiko für maligne Erkrankungen ausgesetzt sind, scheint eine **HPV-Impfung auch nach dem Alter von 17 Jahren empfehlenswert** [ExpertInnenkonsens].

#### *Nach antineoplastischer Therapie*

Bei bereits abgeschlossener Grundimmunisierung sollte *ab 3 Monaten* nach antineoplastischer Therapie eine **Wiederholungsimpfung gegen HPV** mit einer Impfstoffdosis durchgeführt werden. Sofern bisher keine Grundimmunisierung durchgeführt wurde, ist ab dem Alter von 18 Jahren individuell zu entscheiden, ob eine HPV-Immunsierung durchgeführt wird. Nach ExpertInnenkonsens ist eine HPV-Immunsierung altersunabhängig zu befürworten. Bei Personen ab dem Alter von 15 Jahren besteht die Grundimmunisierung aus 3

Impfstoffdosen (Abstand zwischen den Impfstoffdosen entsprechend der jeweiligen Fachinformation).

*Nach autologer SZT*

Die HPV-Impfung **ab dem Alter von 18 Jahren** bleibt eine individuelle Entscheidung, ist aber altersunabhängig zu befürworten [ExpertInnenkonsens]. Bei Personen ab dem Alter von 15 Jahren sollten für die Immunisierung 3 Impfstoffdosen verabreicht werden (Abstand zwischen den Impfstoffdosen entsprechend der jeweiligen Fachinformation).

### Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

PatientInnen, die in endemischen Gebieten der FSME leben oder in diese reisen und dort zeckenexponiert sind, sollten gemäß der STIKO-Empfehlung gegen FSME geimpft werden.

*Nach antineoplastischer Therapie*

Ab 3 Monaten nach Beenden der antineoplastischen Therapie sollte, bei zuvor abgeschlossener Grundimmunisierung, eine **Wiederholungsimpfung** mit einer Impfstoffdosis eines altersentsprechenden Impfstoffs durchgeführt werden. Bei bisher nicht durchgeführter Grundimmunisierung sollte diese ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie mit einem altersentsprechenden Impfstoff durchgeführt werden.

*Nach autologer SZT*

Ab 6 Monate nach autologer SZT kann eine Grundimmunisierung gegen FSME erfolgen. Aus ExpertInnensicht wird für ein besseres Impfansprechen ein Impfbeginn von 12 Monaten nach autologer SZT favorisiert.

### Herpes zoster

Herpes zoster (Hz) ist eine Reaktivierung des nach primärer Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion persistierenden VZV. Die Hz-Erkrankung tritt bei nachlassender T-Zell-spezifischer Immunität auf (z. B. im höheren Alter oder unter immunsuppressiver Therapie). Insbesondere Personen mit Multiplem Myelom haben ein erhöhtes Risiko für einen Hz [34]. Nach autologer SZT erleiden ca. 16–28 % der autolog Stammzelltransplantierten ei-

nen Hz, vor allem im ersten Jahr nach autologer SZT [250, 295, 303].

Die STIKO empfiehlt seit Dezember 2018 den Hz-Totimpfstoff (Shingrix®) für alle ≥60-Jährigen als Standardimpfung und als Indikationsimpfung allen ≥50-Jährigen, die aufgrund einer Begleiterkrankung ein erhöhtes Risiko für eine Hz-Infektion haben. Die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde bei Personen mit Tumoren des lymphatischen Systems oder soliden Tumoren, vor bzw. nach immunsuppressiver antineoplastischer Therapie und nach autologer SZT untersucht [334].

Eine Anwendung im Alter von unter 50 Jahren stellt einen Off-Label-Gebrauch dar. Der Impfstoff ist nicht zur Verhinderung einer primären Varizelleninfektion zugelassen. Daher sollte vor der Impfung gegen Hz die Immunität gegenüber Varizellen serologisch bestimmt werden. Bei Seronegativität sollte anstatt einer Impfung gegen Hz eine Impfung gegen Varizellen durchgeführt werden (cave: Lebendimpfstoff!).

*Nach antineoplastischer Therapie*

Ab 3 Monaten nach antineoplastischer Therapie sollte die Impfung mit dem Hz-Totimpfstoff (Shingrix®) gemäß der Fachinformation mit zwei Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten durchgeführt werden [ExpertInnenkonsens].

*Nach autologer SZT*

Die Sicherheit und Immunogenität des Hz-Totimpfstoffs wurde bereits bei autolog Stammzelltransplantierten untersucht und bestätigt. Dabei konnte eine Immunogenität sowohl in der Gruppe der ≥50-Jährigen als auch bei PatientInnen im Alter von 18–49 Jahren gezeigt werden [25, 28, 323]. In der Studie von Bastidas et al. wurde bereits 2 Monate nach autologer SZT eine Impfung mit dem Hz-Totimpfstoff durchgeführt. Da ein ausreichendes Impfansprechen gezeigt werden konnte, sollte die Impfung ab 2 Monate nach autologer SZT begonnen werden (2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten) [25], [ExpertInnenkonsens].

### Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Lebendimpfstoffen (Tab. 4)

#### Masern, Mumps, Röteln

*Unter Erhaltungstherapie/Nach antineoplastischer Therapie*

Wie eingangs berichtet, zeigen Studien, dass unter einer Erhaltungstherapie mit immunmodulatorischen Medikamenten wie Lenalidomid eine MMR-Impfung sicher durchgeführt werden konnte (auftretende UAW: vorübergehendes Fieber bei 1,5 % der Geimpften, ansonsten keine weiteren UAW) [258] (siehe auch „Zeitpunkt der Impfungen“). Daher kann *unter einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid* gegen MMR geimpft werden [ExpertInnenkonsens]. Bei Gabe einer Erhaltungstherapie mit CD 20-AK sind die Hinweise unter „**Hinweise zum Impfen bei Einsatz immunmodulatorischer Medikamente bei onkologischer Erkrankung, Stammzell- und Organtransplantation**“ zu beachten. Zur Impfung mit Lebendimpfstoffen unter Erhaltungstherapie mit Proteasom-inhibitoren existieren keine Daten. Bevor die Anwendung empfohlen werden kann, sollten Daten zur Verfügung stehen.

Alle anderen Personen sollten erst ab 6 Monaten nach Ende einer antineoplastischen Therapie eine **Wiederholungsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln** mit einer Impfstoffdosis erhalten. Bei fehlender Grundimmunisierung sollte diese nachgeholt werden. Im Falle eines Masern-Ausbruchs ist eine Impfung bereits ab 3 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie zu erwägen [184].

*Nach autologer SZT*

Ab 24 Monaten nach autologer SZT sollte eine **erneute Immunisierung** gegen Masern, Mumps, Röteln mit zwei Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen durchgeführt werden.

#### Varizellen

*Nach antineoplastischer Therapie*

Ab 6 Monaten nach Ende der antineoplastischen Therapie sollten PatientInnen, die in der Vergangenheit eine Grundimmunisierung gegen Varizellen gehabt haben oder bei denen in der Vergangenheit eine Varzellenerkrankung anamnestisch dokumentiert wurde, **1 Dosis eines Varzellenimpfstoffs** erhalten. Bei fehlender

Grundimmunisierung sollte diese mit 2 Impfstoffdosen nachgeholt werden.

#### Nach autologer SZT

Wenn vor autologer SZT eine Grundimmunisierung gegen Varizellen durchgeführt worden war oder eine Varzellenerkrankung anamnestisch dokumentiert ist, sollte die Immunität gegenüber Varizellen serologisch vor einer Impfung bestimmt werden. Bei einer ausreichenden Anti-VZV-IgG-Konzentration kann auf die Varizellenimpfung verzichtet und die Impfung gegen Hz erwogen werden. Bei Seronegativität oder bisher nicht durchgeführter Grundimmunisierung sollte *ab 24 Monaten* nach autologer SZT eine Impfung mit 2 Dosen eines Varizellen-Impfstoffs durchgeführt werden.

### Postexpositionelle Immunprophylaxe

Nach einer Exposition gegenüber Infektionserregern weisen ungeschützte immunsupprimierte Erwachsene ein besonders hohes Erkrankungsrisiko auf. Daher sollten postexpositionell Maßnahmen getroffen werden (aktive und/oder passive Impfungen, antivirale Chemoprophylaxe), um diese PatientInnen bestmöglich vor einer eventuell resultierenden Erkrankung zu schützen. Detaillierte Anwendungshinweise für die postexpositionelle Immunprophylaxe finden sich unter „Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer und allogener Stammzelltransplantation“.

### 2.3 Impfungen bei PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation

#### Infektionsanfälligkeit und allgemeine Impffhinweise für PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation

Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wird vor einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allogene SZT) eine Konditionierung mittels antineoplastischer und/oder Strahlentherapie durchgeführt und damit das Immunsystem der PatientInnen vollständig zerstört. Dadurch kommt es in aller Regel

zum Verlust zuvor durchgemachter Infektionen oder durch Impfungen erworbener Immunität [157, 204]. In Abhängigkeit vom Alter und dem erworbenen Impfschutz der StammzellspenderInnen ist eine partielle Übertragung der „Spender-Immunität“ mit dem Transplantat auf EmpfängerInnen möglich [141, 239, 263, 380]. Diese wird beeinflusst durch eine mögliche Entfernung von Immunzellpopulationen aus dem Transplantat im Rahmen des individuellen Transplantationskonzeptes. Ein verlässlicher und umfassender Schutz gegen impfpräventable Krankheitserreger ist jedoch nicht gewährleistet. Daher muss nach der Transplantation bei allen EmpfängerInnen einer allogenen hämatopoetischen SZT der Impfschutz durch **erneute Grundimmunisierungen** vollständig neu aufgebaut werden.

Ein besonders hohes Infektionsrisiko tragen TransplantatempfängerInnen, die Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindertagesstätten oder Schulen besuchen oder in Berufen mit hohem Publikumsverkehr arbeiten. Insbesondere in der frühen Phase nach der allogenen SZT können hierdurch zum Teil lebensbedrohliche Infektionen entstehen. Hierbei spielen bekapselte Bakterien, insbesondere Pneumokokken, eine wichtige Rolle [100, 177]. Vor diesem Hintergrund ist das möglichst frühzeitige und effiziente Erreichen eines breiten Impfschutzes ein vordringliches Ziel in der Nachsorge stammzelltransplantierte PatientInnen.

Diesem Ziel steht eine nach allogener SZT nur langsam voranschreitende und in aller Regel durch eine zeitlich limitierte, immunsuppressive GvHD-Prophylaxe bzw. Therapie (siehe unten) „gebremste“ Reifung des neuen, aus den hämatopoetischen Stammzellen der SpenderInnen hervorgehenden Immunsystems gegenüber [230]. Daher muss bei allen Abwägungen bzgl. der praktischen Durchführung der Re-Immunsierung bei allogenen SZT-EmpfängerInnen das Risiko berücksichtigt werden, dass eine zu frühe Impfung nach der Transplantation unwirksam sein kann bzw. im Falle einer Impfung mit Lebendimpfstoffen in diesem Krankheitsstadium kontraindiziert ist. Der umfassenden Impfung von Kontaktpersonen von PatientInnen, z. B. im Haushalt lebenden Familienangehörigen,

kommt deshalb in dieser Phase eine entscheidende Bedeutung zu (siehe Abschnitt „Impfen von Kontaktpersonen“).

Eine typische Komplikation nach allogener SZT ist die GvHD. Die GvHD wie auch die zu deren Behandlung eingesetzte immunsuppressive Therapie bedeuten ein erhöhtes Infektionsrisiko für die betroffenen PatientInnen. Das Risiko kann über längere Zeiträume bis zu Jahren nach der allogenen SZT bestehen bleiben. Eine chronische GvHD sowie die immunsuppressive Therapie kann die Immunantwort nach Impfungen beeinträchtigen, ist jedoch aufgrund des gleichzeitig bestehenden besonderen Infektionsrisikos – z. B. gegenüber invasiven Pneumokokkeninfektionen – keine Kontraindikation gegen die Durchführung von Impfungen mit Totimpfstoffen.

Auf Basis der aktuell verfügbaren Datenlage wurden folgende Anwendungshinweise zum Impfen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach allogener SZT entwickelt und in **Tab. 5** zusammengefasst.

Nach allogener SZT sollten unabhängig von vorangegangenen Impfungen erneute Grundimmunisierungen der von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten folgende Indikationsimpfungen durchgeführt werden:

- sequentielle Pneumokokkenimpfung
- Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y und B
- jährliche Impfung mit einem Influenzavaccin gemäß der aktuellen STIKO-Empfehlung
- ab dem Adoleszentenalter Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV)

Bei Exposition sollte auch die Impfung gegen Hepatitis A und Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) erfolgen.

Für die **erneute Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b (Hib), Poliomyelitis (IPV) sowie Hepatitis B (HBV)** nach allogener SZT sollten unabhängig vom Lebensalter und dem Vorliegen einer GvHD Kombinationsimpfstoffe mit hohem Diphtherie (D)-, Tetanustoxoid- und hohem Pertussis-Antigengehalt (aP) verwendet werden (ggf. Off-Label-Gebrauch). Da beobachtet wurde, dass die

immunologische Funktionslage nach einer allogenen SZT der von Neugeborenen entspricht [89, 213] sollten für alle nach allogener SZT durchzuführenden Grundimmunisierungen stets die für Säuglinge evaluierten, konventionellen Impfschemata verwendet werden.

**Totimpfstoffe** können *ab 6 Monaten* nach allogener SZT eingesetzt werden. Zum Zeitpunkt der Impfung sollten ein stabiles leukozytäres Engraftment und eine Thrombozytenzahl über 50.000/µl vorliegen. Totimpfstoffe sollen unabhängig von der Art des Spenders (inkl. haploidentischer Spender), des hämatopoetischen Stammzelltransplantates (inkl. in vitro-manipulierte Transplantate) und auch unabhängig vom Vorliegen einer GvHD und/oder immunsuppressiven Therapie sowie dem Erreichen von Meilensteinen der Rekonstitution des adaptiven Immunsystems (z. B. Anzahl oder proliferative Antwort von T-Lymphozyten) eingesetzt werden.

Abweichend davon kann in besonderen Risikokonstellationen die Impfung mit dem Influenzatomimpfstoff (z. B. einem Ausbruchsgeschehen oder bevorstehender Influenzasaison) und mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (z. B. bei Asplenie) bzw. bei zu erwartender besonders rascher Immunrekonstitution bereits ab 3 Monaten nach allogener SZT in Erwägung gezogen werden.

Bei diesem Vorgehen muss stets eine kritische und individuelle Abwägung zwischen möglicherweise früherem Impfschutz und dem in Studien dokumentierten Risiko eines unzureichenden und/oder nur kurz andauernden Impfschutzes erfolgen.

Für Totimpfstoffe, für die keine bzw. begrenzte Evidenz für die Immunogenität bei Impfung im ersten Jahr nach allogener SZT vorliegt bzw. keine besondere Risikokonstellation in der Frühphase nach einer allogenen SZT besteht, sollte die Impfung aus ExpertInnensicht ab 12 Monaten nach allogener SZT beginnen. Dies beruht auf der Fokussierung auf die zeitgerechte Durchführung der mit hoher Evidenz belegten und klinisch bedeutsamen DTaP-IPV-HBV/Hib- sowie PCV13-Impfung ab 6 Monaten nach allogener SZT. Zum anderen ist ab 12 Monaten nach allogener SZT mit einer weiter fortgeschrittenen Immunrekonstitution zu rechnen. Die Expert-

Innenempfehlung zum Impfbeginn ab 12 Monaten nach allogener SZT betrifft die Impfungen gegen Meningokokken, HPV, Hepatitis A und FSME.

PatientInnen erhalten nach allogener SZT eine medikamentöse Immunsuppression. Daher sollten Impfungen mit **Lebendimpfstoffen** nur durchgeführt werden, wenn:

1. ein Mindestabstand von 24 Monaten zur allogenen SZT eingehalten wird,
2. eine systemisch wirksame immunsuppressive Therapie vor mindestens 3 Monaten beendet wurde *und*
3. seit mindestens 3 Monaten keine aktive GvHD vorliegt.

In einzelnen Studien wurde beobachtet, dass es bei erwachsenen PatientInnen vereinzelt auch ohne GvHD zu einer deutlich verzögerten Immunrekonstitution kommen kann [317, 340]. Daher kann nach allogener SZT vor einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff ein zellulärer Immunstatus durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Immunogenität der Impfung zu erwarten ist.

Für den Zeitraum, in dem PatientInnen nach allogener SZT nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden können, sollte ein besonderer Fokus auf eine bestehende Immunität bei Haushaltskontakten sowie des sozialen Umfeldes gelegt werden (siehe Abschnitt „Impfen von Kontaktpersonen“). Zudem sind bei Exposition Maßnahmen des passiven Immunschutzes zu erwägen.

**Merksatz 8.** *Nach allogener SZT* sollte unabhängig von vorangegangenen Impfungen stets eine **erneute Grundimmunisierung** gemäß den Standardimpfempfehlungen der STIKO durchgeführt werden. **Totimpfstoffe** können ohne besondere Risiken für die PatientInnen jederzeit gegeben werden. Aufgrund der durch die verzögerte Immunrekonstitution bedingten verminderten Immunantwort sollte zwischen allogener SZT und den Impfungen im Allgemeinen jedoch generell ein *Mindestabstand von 6 Monaten* eingehalten werden (Ausnahme Influenza und Pneumokokken: Mindestabstand von 3 Monaten nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung).

**Lebendimpfstoffe** sollten aus Gründen der Impfstoffsicherheit erst *ab 24 Monaten* nach allogener SZT mit einem Min-

destabstand von 3 Monaten zum Ende einer immunsuppressiven Therapie und nur in Abwesenheit einer aktiven GvHD verabreicht werden.

### Ergänzende praktische Hinweise zur Durchführung der Impfungen nach allogener Stammzelltransplantation

- Impfungen mit Totimpfstoffen sind auch unter einer IVIg-Substitutionstherapie sicher möglich, da kein anderes Risiko als eine Nicht-Wirksamkeit besteht. In dieser Situation wird eine AK-Bestimmung 3 Monate nach der letzten IVIg-Gabe empfohlen.
- Eine AK-Bestimmung vor der Grundimmunisierung sowie einen Monat nach deren Abschluss kann bei PatientInnen mit aktiver GvHD, unter immunsuppressiver Therapie, unter IVIg-Behandlung sowie mit verzögerter Immunrekonstitution erwogen werden.
- Bei Indikation für mehr als zwei Impfungen pro Impfzeitpunkt – insbesondere 12 Monate nach allogener SZT – kann eine versetzte Applikation der Impfungen im Abstand von einem Monat vorgenommen werden. Dabei sollten die individuell für PatientInnen im Vordergrund stehenden Impfungen zum früheren der Impftermine erfolgen.

### Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Totimpfstoffen (Tab. 5) Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b und Hepatitis B

PatientInnen nach allogener SZT sollten *ab 6 Monaten* nach allogener SZT eine **erneute Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), Hepatitis B und Poliomyelitis** erhalten [13, 136, 206, 355]. Insbesondere im ersten Jahr nach allogener SZT besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen durch Hib. Daher wird empfohlen, die Hib-Impfung altersunabhängig bei allen Personen nach allogener SZT durchzuführen [22, 136, 206, 263, 355, 362]. Die Grundimmunisierung sollte mit dem „3+1“-Impfschema für Säuglinge zum Zeitpunkt 6, 7, 8, 18 Monate nach allogener SZT durchgeführt werden (Mindestabstände zwischen

**Tab. 5** Hinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach allogener Stammzelltransplantation

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
<b>Nach allogener SZT</b>	<p><b>Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hib, Hepatitis B<sup>a</sup></b> GI mit Kombinationsimpfstoffen mit höherem Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib oder DTaP-IPV-Hib-HepB; ggf. Off-Label-Gebrauch) mit 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 1, 1, 10 Monate)</p>	<p><b>Masern, Mumps, Röteln, Varizellen</b> GI mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen</p> <p><b>Attenuierter Lebendinfluenzaimpfstoff</b> Im Alter von 2–17 Jahren als Alternative zum Totimpfstoff</p>	<p><b>Totimpfstoffe</b> Ab 6 Monaten nach SZT Ausnahmen: Influenza: In Ausbruchssituationen oder bevorstehender Influenzasaison ab 3 Monaten nach allogener SZT Pneumokokken (PCV13): Nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung kann eine Impfung ab 3 Monaten nach allogener SZT erwogen werden MenACWY, MenB, HPV, FSME, Hepatitis A: Aus ExpertInnensicht ab 12 Monaten nach SZT Auffrischimpfungen: Gemäß STIKO-Empfehlung mit altersentsprechenden Impfstoffen; Bei fortbestehender Immundefizienz nach Rücksprache mit Transplantationszentrum: MenACWY: alle 5 Jahre Pneumokokken (PPSV23): alle 6 Jahre</p> <p><b>Lebendimpfstoffe</b> Ab 24 Monaten nach allogener SZT und wenn eine immunsuppressive Therapie mindestens 3 Monate vorher beendet wurde und seit 3 Monaten keine aktive GvHD besteht</p>	<p>Bei Impfung von allogenen Stammzelltransplantierten mit aktiver GvHD, unter immunsuppressiver Therapie, unter IVIg-Behandlung sowie mit verzögerter Immunrekonstitution kann eine AK-Bestimmung vor der Grundimmunisierung sowie einen Monat nach deren Abschluss erwogen werden.</p> <p><b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis</p>	[13, 136, 206, 355]
	<p><b>Hepatitis A<sup>c</sup></b> GI mit 2 bzw. 3 Impfstoffdosen je nach Impfbeginn (siehe Text)</p>				
	<p><b>Pneumokokken, sequentiell</b> GI mit PCV13: 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 1, 1, 10 Monate) + 1 Impfstoffdosis PPSV23<sup>b</sup> mit Abstand (2) 6–12 Monate nach letzter PCV13-Impfstoffdosis</p>				[61, 131, 150, 299, 355]
	<p><b>Meningokokken ACWY<sup>b</sup> und Meningokokken B<sup>b</sup></b> GI mit 3 Impfstoffdosen MenACWY bzw. MenB (Mindestabstände zw. den Impfungen: 2, 6 Monate)</p>				[327]
	<p><b>Influenza</b> Jährlich; 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen, wenn (a) erstmalige Gabe nach allogener SZT (b) bei Antigen-shift/-drift innerhalb der Saison (siehe Text)</p>				[327]

Tab. 5 (Fortsetzung)

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung (Hinweise zum Impfen unter immunmodulatorischer Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
	<b>HPV</b> Ab 9 Jahren <b>altersunabhängig</b> empfohlen <b>GI</b> altersunabhängig mit 3 Impfstoffdosen (Mindestab- stände zw. den Impfungen: 2, 6 Monate)				[ExpertIn- nenkon- sens]
	<b>FSME<sup>c</sup></b> <b>GI</b> mit 3 Impfstoffdosen gemäß FI				–

*Anti-HBs* Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen, *FI* Fachinformation, *FSME* Frühsommermeningoenzephalitis, *GI* Grundimmunisierung, *Hib* Haemophilus influenzae Typ b, *HPV* Humane Papillomviren, *IVIg* intravenöses Immunglobulin, *MenACWY* quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppen A, C, W, Y, *MenB* Meningokokken B-Impfstoff, *PCV13* 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, *PPSV23* 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff

<sup>a</sup>Bei Verwendung eines monovalenten Impfstoffs altersentsprechenden Impfstoff verwenden

<sup>b</sup>Zulassungsalter beachten

<sup>c</sup>Bei vorliegender Indikation

den Impfungen: 1, 1, 10 Monate). Dabei sollten aufgrund der besseren Immunogenität Kombinationsimpfstoffe mit einem höheren Diphtherie-, Tetanustoxoid- und Pertussisantigengehalt verwendet werden (DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HepB) [61, 150]. Über den Off-Label-Gebrauch dieser Impfstoffe ab dem Alter von 5 bzw. 6 Jahren (bei manchen Impfstoffen bereits ab 3 Jahren) müssen die PatientInnen bzw. deren Eltern aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden.

Der Erfolg der Hepatitis B-Impfung sollte bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen kontrolliert werden. Dies sollte mittels Anti-HBs-Wert 4–8 Wochen nach Abschluss der Hepatitis B-Grundimmunisierung bzw. -Auffrischimpfung erfolgen (siehe Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“).

### Hepatitis A

Bei Exposition gegenüber dem Hepatitis A-Virus (HAV) gemäß der aktuellen STIKO-Definition ist bei allogenen SZT-Empfängern eine Impfung gegen Hepatitis A indiziert. Sie sollte aus ExpertInnen-sicht *ab 12 Monaten* nach allogener SZT mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 6 Monaten erfolgen. Falls eine frühere Impfung indiziert sein sollte, kann diese *ab 6 Monaten* nach allogener SZT begonnen werden. In diesem Fall sind aufgrund der weniger weit fortgeschrittenen Immunre-

konstitution insgesamt **3 Impfstoffdosen** notwendig, von denen 2 am ersten Tag oder im Abstand von 4 Wochen gegeben werden und die Serie mit einer 3. Impfstoffdosis nach 6 Monaten komplettiert wird [298].

### Pneumokokken

PatientInnen nach allogener SZT haben ein erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokkenerkrankungen (IPD). Gemäß eines Surveys der Infectious Disease Working Party der Europäischen Gesellschaft für Blut und Knochenmarkstransplantation beträgt die Inzidenz von IPD 8,5/1000 allogenen Stammzelltransplantierter und ist somit mehr als doppelt so hoch wie bei autologer SZT (3,8/1000) [100]. Das Risiko einer tödlich verlaufenden Pneumokokkenerkrankung ist besonders hoch bei Vorliegen einer chronischen GvHD [100]. Auch wenn die meisten IPD nach >100 Tagen nach allogener SZT auftreten (sog. *late infections*: Inzidenz 12,2/1000 allogenen SZT), beträgt die Inzidenz der IPD, die innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener SZT auftreten (sog. *early infections*), immerhin 1,2/1000 allogene SZT [100]. Diese letztgenannten, „frühen“ Pneumokokkeninfektionen sind aufgrund der immunologischen Funktionslage der EmpfängerInnen einer allogenen SZT einer aktiven Schutzimpfung nicht zugänglich und damit durch eine

Impfung nicht zu verhindern. Für die Epidemiologie der nach dieser Zeit auftretenden „späten“ Pneumokokkeninfektionen ist von Bedeutung, dass 75 % der IPDs in diesen Fällen mehr als ein Jahr nach der allogenen SZT auftreten, davon z. B. 36 % im zweiten Jahr nach Transplantation [100]. Daher ist neben der Frühzeitigkeit des Impfschutzes ein besonderes Augenmerk auf die Dauer der erzielten Pneumokokkenimmunität zu legen.

Die Grundimmunisierung gegen Pneumokokken sollte *ab 6 Monaten* nach allogener SZT mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff begonnen werden. Cordonnier et al. konnten zeigen, dass in einem selektionierten Kollektiv erwachsener SZT-PatientInnen mit hohem Anteil an Geschwister-Transplantationen sowie mit frühzeitiger Immunrestitution (z. B. kein IVIg-Bedarf nach allogener SZT) die Impfung mit dem 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff 3 Monate nach allogener SZT ähnliche AK-Spiegel hervorruft wie nach 9 Monaten [62]. In derselben Studie ergaben sich jedoch auch Hinweise darauf, dass die frühzeitige Impfung keinen sicheren, das erste Jahr nach allogener SZT überdauernden Impfschutz im Sinne eines ausreichenden immunologischen Gedächtnisses induziert. Bei Erwägungen zu einer frühzeitigeren Impfung mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff *ab 3 Monaten* nach

allogener SZT sollte daher stets eine kritische und individuelle Abwägung zwischen früherem Impfschutz und dem dokumentierten Risiko eines unzureichenden bzw. kürzer dauernden Impfschutzes erfolgen.

Die Grundimmunisierung nach allogener SZT sollte altersunabhängig mit **4 Impfstoffdosen des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV13)** durchgeführt werden zum Zeitpunkt 6, 7, 8, 18 Monaten nach allogener SZT (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 1, 1, 10 Monate). Die STIKO empfiehlt aufgrund der breiteren Serogruppenabdeckung durch den 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) die sequentielle Pneumokokkenimpfung. Die Impfserie sollte daher mit einer Impfstoffdosis PPSV23 im Abstand von mindestens 2, immunologisch besser 6–12 Monaten zur letzten PCV13-Impfstoffdosis komplettiert werden [61, 131]. Dabei ist zu beachten, dass PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen ist. Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes sollte bei fortbestehender Indikation und Risiko für IPD die Impfung mit PPSV23 wiederholt werden. Internationale Guidelines empfehlen aufgrund der möglicherweise vermehrten Reaktogenität des Impfstoffes bei Auffrischimpfungen, lediglich eine PPSV23-Wiederholungsimpfung durchzuführen [13, 131, 224, 299]. In der wissenschaftlichen Aufarbeitung für die STIKO-Empfehlung zu Auffrischimpfungen mit PPSV23 konnten keine zusätzlichen Häufungen von UAW nach einer 3. und 4. Impfung nachgewiesen werden. Daher empfiehlt die STIKO, PPSV23-Auffrischimpfungen im Mindestabstand von 6 Jahren bei PatientInnen mit erworbener Immundefizienz durchzuführen [327, 329, 331]. Bei der Indikationsstellung zu einer möglichen PPSV23-Auffrischimpfung bei PatientInnen nach allogener SZT sollte die Einschätzung eines Transplantationszentrums bzgl. des Fortbestehens einer Immundefizienz bei PatientInnen berücksichtigt werden.

Für eine erneute sequentielle Impfung mit beiden Pneumokokkenimpfstoffen (PCV13 + PPSV23) gibt es bisher keine hinreichende Evidenz.

### **Meningokokken**

Eine erhöhte Gefährdung von Empfängern einer allogenen SZT durch invasi-

ve Meningokokkenerkrankungen (IME) scheint im Analogieschluss zu den Pneumokokken als ebenfalls bekapselte Bakterien nachvollziehbar, ist allerdings bis dato nicht durch Studien belegt. Die STIKO empfiehlt generell bei PatientInnen mit Immundefizienz sowohl eine Impfung gegen die Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y als auch B [327]. In der Literatur sind bisher nur begrenzte Daten zur Immunogenität und Verträglichkeit der Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffe nach allogener SZT sowie keine Daten für den Impfstoff gegen die Serogruppe B nach allogener SZT verfügbar [50, 219, 267]. In Abwägung von möglichem Nutzen und Risiko wird die MenACWY- und MenB-Impfung allen EmpfängerInnen einer allogenen SZT empfohlen.

Die Immunisierung gegen Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y bzw. B sollte altersunabhängig mit **3 Impfstoffdosen eines Meningokokken-ACWY-Konjugatimpfstoffs bzw. eines Meningokokken-B-Impfstoffs** erfolgen. Aus ExpertInnensicht sollte die Immunisierung *ab 12 Monaten* nach allogener SZT zum Zeitpunkt 12, 14, 20 Monaten nach allogener SZT (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate) erfolgen. Internationale Guidelines geben teilweise auch die Möglichkeit eines frühen Impfbeginns *ab 6 Monaten* nach allogener SZT an [61, 299]. Somit wäre auch folgendes Impfschema möglich: Zeitpunkt der Impfung: 6, 8, 14 Monate (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate).

### **Influenza**

PatientInnen nach allogener SZT haben ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende bis tödlich verlaufende Influenza. Die Inzidenz für Influenza nach allogener SZT ist zwar eher niedrig (1–33 %), allerdings ist die Influenza-A-bedingte Mortalität mit 15–27 % hoch [101]. Es zeigte sich, dass vor allem eine begleitende Lymphozytopenie bei allogenen Stammzelltransplantierten das Risiko einer influenzabedingten unteren Atemwegserkrankung erhöht [205, 207, 223].

Da das Risiko für schwer verlaufende Influenza auch über den Zeitraum der Immunrestitution hinaus besteht, sollten PatientInnen *ab 6 Monaten* nach allogener SZT gemäß der aktuellen STIKO-Empfeh-

lung jährlich mit einem Influenzotimpfstoff mit einer von der WHO empfohlenen Antigenkombination geimpft werden [327]. Bei unmittelbar bevorstehendem Beginn der Influenzasaison oder im Falle eines Ausbruchsgeschehens kann die Impfung bereits *ab 3 Monaten* nach allogener SZT erfolgen [17, 205].

Ähnlich wie bei gesunden Kindern <9 Jahren [7, 144, 292] ist auch bei Erwachsenen nach allogener SZT die Immunogenität nach Gabe einer einzelnen Influenzaimpfstoffdosis vermindert [3]. Daher sollten altersunabhängig bei der ersten Influenzaimpfung nach allogener SZT **2 Dosen eines Influenzotimpfstoffs gemäss aktueller STIKO-Empfehlung im Abstand von 4 Wochen gegeben werden** [74]. Sofern der saisonal verfügbare Influenzaimpfstoff nach einem Antigenshift/-drift eine deutlich bessere Passgenauigkeit und Wirksamkeit verspricht, sollte eine zweite Impfstoffdosis im Abstand von 4–8 Wochen verabreicht werden [ExpertInnenkonsens] (Zur möglichen Anwendung des attenuierten Lebendinfluenzaimpfstoffs siehe Abschnitt Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Lebendimpfstoffen).

### **Humane Papillomviren (HPV)**

Ein Verlust der vorbestehenden Seroreaktivität gegen HPV wurde bei fast allen PatientInnen ein Jahr nach allogener SZT beschrieben [196]. PatientInnen nach einer allogenen SZT haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung HPV-induzierter Plattenepithelkarzinome. Gegenüber der Gesamtbevölkerung ist das Risiko für das Auftreten von Karzinomen der Mundschleimhaut um das 17-fache und für die Entstehung eines Zervixkarzinoms um das 13-fache erhöht [31]. Eine erhöhte Inzidenz wurde insbesondere mit dem Auftreten bzw. der Therapie einer GvHD nach allogener SZT berichtet [31]. Zudem wurde das Auftreten von anogenitalen HPV-assoziierten Kondylomen nach allogener SZT beschrieben [70].

Vor diesem Hintergrund sollten allogene SZT-Empfänger aller Geschlechter im Alter von 9–14 Jahren (Nachholimpfungen bis zum Alter von 17 Jahren) gegen HPV gemäß der STIKO-Empfehlung geimpft werden. Eine anhaltende Immunität bei immunsupprimierten Kindern



und Jugendlichen konnte 5 Jahre nach HPV-Impfung gezeigt werden [212]. Auch wenn bislang die Evidenz für eine HPV-Impfung bei Personen ab dem Alter von 18 Jahren noch nicht systematisch aufgearbeitet wurde, ist es aus ExpertInnenkonsens sinnvoll, **die HPV-Impfung erwachsenen PatientInnen ohne obere Altersbegrenzung nach allogener SZT anzuraten**. Zum einen sind das Sexualverhalten und damit die mögliche HPV-Exposition individuell unterschiedlich. Zum anderen ist besonders bei PatientInnen mit chronischer GvHD aufgrund der Therapie mit einer andauernden Immunsuppression mit einer erhöhten HPV-Suszeptibilität zu rechnen. Da eine GvHD auch im späteren Zeitverlauf nach allogener SZT auftreten kann, weist eine generelle HPV-Impfung nach allogener SZT ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis auf [ExpertInnenkonsens]. Die Immunisierung sollte aus ExpertInnenkonsens *ab 12 Monaten* nach allogener SZT **altersunabhängig mit 3 Impfstoffdosen** zum Zeitpunkt 12, 14, 20 Monate durchgeführt werden (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate). Internationale Guidelines geben teilweise auch die Möglichkeit eines frühen Impfbeginns *ab 6 Monaten* nach allogener SZT an [61, 299]. Somit wäre auch folgendes Impfschema möglich: Zeitpunkt der Impfung: 6, 8, 14 Monate; Mindestabstände zwischen den Impfungen: 2, 6 Monate.

### Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

PatientInnen nach allogener SZT, die in FSME-Risikogebieten leben oder dorthin reisen und dort zeckenexponiert sind, sollten gegen FSME geimpft werden. Allerdings liegen keine Daten zur Immunogenität und Verträglichkeit bei PatientInnen nach allogener SZT vor. Eine gute Verträglichkeit, aber geringere Immunogenität der FSME-Impfung wurde jedoch sowohl unter immunsuppressiver Therapie nach Herztransplantation als auch unter Therapie mit Methotrexat und TNF-Inhibitoren bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis beschrieben [81, 135]. Hierbei wurde auch beobachtet, dass medikamentös immunsupprimierte Personen im Alter von  $\geq 60$  Jahren ein besseres Impfsprechen zeigten, wenn sie eine

zusätzliche Impfstoffdosis im Rahmen der Grundimmunisierung erhielten (Studien-Impfschema: 0, 1, 3, 12 Monate) [135].

Aus ExpertInnenkonsens sollte die Immunisierung *ab 12 Monaten* nach allogener SZT altersunabhängig mit 3 Impfstoffdosen gemäß der jeweiligen Fachinformation erfolgen. In Analogie zu anderen Totimpfstoffen kann auch ein Impfbeginn *ab 6 Monaten* nach allogener SZT erwogen werden.

### Herpes zoster

Herpes zoster (Hz) ist eine Reaktivierung des nach primärer Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion persistierenden VZV. Hz tritt bei nachlassender T-Zell-spezifischer Immunität auf (z. B. im höheren Alter oder unter immunsuppressiver Therapie). Das Risiko der VZV-Reaktivierung bei PatientInnen nach allogener SZT ist vor allem im ersten Jahr nach SZT erhöht [129, 166, 342]. Daher sollten Maßnahmen zur wirksamen Verhinderung eines Hz nach allogener SZT getroffen werden.

In Deutschland ist seit Mai 2018 ein adjuvantierter Hz/subunit-Totimpfstoff (Shingrix®) zur Verhinderung von Hz und der postherpetischen Neuralgie ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen [2]. Das Adjuvans des Impfstoffs ist AS01B und enthält Bestandteile, die die CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Antwort wie auch die humorale Immunantwort auf die Impfung verstärken. Damit kann der Impfstoff auch bei Personen mit suboptimaler Immunkompetenz eine starke zellvermittelte Immunantwort hervorrufen. Der Impfstoff ist jedoch nicht zur Verhinderung einer primären VZV-Infektion zugelassen. Die STIKO empfiehlt die Impfung mit diesem Totimpfstoff als Indikationsimpfung allen Risikopersonen (u. a. PatientInnen mit erworbener Immundefizienz oder iatrogenen Immunsuppression) ab dem Alter von 50 Jahren und als Standardimpfung allen Personen ab 60 Jahren [334].

Die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs bei Anwendung unter Immundefizienz wurde bisher nur bei autolog Stammzelltransplantierten und HIV-Infizierten, sowohl bei  $>50$ -Jährigen als auch bei PatientInnengruppen im Alter von 18–49 Jahren, untersucht und nachgewiesen [25, 28, 323]. Da bis dato noch keine Daten zur Effektivität und Sicherheit

nach allogener SZT vorliegen, kann keine Empfehlung zum Einsatz dieses Impfstoffs nach allogener SZT gegeben werden. Daher kann der Impfstoff bei allogenen Stammzelltransplantierten nur nach individueller Risiko-Nutzen-Bewertung verwendet werden [ExpertInnenkonsens]. Hierbei sollte auch die alternative Möglichkeit der effektiven Prophylaxe mit Aciclovir zur Verhinderung des Hz berücksichtigt werden [36, 151, 349]. Die Anwendung bei  $<50$ -Jährigen stellt einen Off-Label-Gebrauch dar.

### Hinweise zu einzelnen Impfungen mit Lebendimpfstoffen (Tab. 5)

#### Mumps, Masern, Röteln

Nach allogener SZT sollte altersunabhängig eine **Grundimmunisierung gegen Masern, Mumps und Röteln** durchgeführt werden. Sie besteht aus 2 Impfstoffdosen im Mindestabstand von 4 Wochen und kann *ab 24 Monaten* nach allogener SZT begonnen werden, sofern eine immunsuppressive Therapie mindestens 3 Monate vorher beendet wurde und seit 3 Monaten keine aktive GvHD besteht [61, 206, 355].

#### Varizellen

*Ab 24 Monaten* nach allogener SZT sollte altersunabhängig eine **Grundimmunisierung gegen Varizellen** mit zwei Impfstoffdosen im Mindestabstand von 4 Wochen durchgeführt werden, sofern eine immunsuppressive Therapie mindestens 3 Monate vorher beendet wurde und seit 3 Monaten keine aktive GvHD besteht.

#### Influenza (attenuierter Lebendinfluenzaimpfstoff)

*Ab 24 Monaten* nach allogener SZT kann die jährliche Influenzaimpfung bis zum Alter von 17 Jahren statt mit einem Totimpfstoff auch mit dem nasal zu applizierenden attenuierten Lebendinfluenzaimpfstoff (LAIV) durchgeführt werden, sofern eine immunsuppressive Therapie mindestens 3 Monate vorher beendet wurde und seit 3 Monaten keine aktive GvHD besteht. Diese Empfehlung erfolgt im Analogieschluss zu den zuvor genannten Lebendimpfstoffen MMR bzw. Varizellen, ohne dass bisher Daten bei EmpfängerInnen einer allogenen SZT vorliegen.

Eine präferentielle STIKO-Empfehlung von LAIV im Vergleich zum Influenzatompfstoff besteht seit 2017 nicht mehr [333].

### Rotavirus

Die Anwendung der Rotavirusimpfung ist maximal auf die ersten 24–32 Lebenswochen beschränkt (abhängig vom Impfstoff). Die Impfserie sollte gemäß STIKO-Empfehlung bis zum Alter von 12 Wochen begonnen werden. Vor diesem Hintergrund ergibt sich keine Indikation für eine Grundimmunisierung nach allogener SZT.

### Postexpositionelle Immunprophylaxe

Nach einer Exposition gegenüber Infektionserregern weisen ungeschützte immunsupprimierte Kinder, Jugendliche und Erwachsene ein besonders hohes Erkrankungsrisiko auf. Daher sollten postexpositionell Maßnahmen getroffen werden (aktive und/oder passive Impfungen, antibakterielle/-virale Chemoprophylaxe), um diese PatientInnen bestmöglich vor einer eventuell resultierenden Erkrankung zu schützen. Detaillierte Anwendungshinweise für die postexpositionelle Immunprophylaxe finden sich unter „Postexpositionelle Immunprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit antineoplastischer Therapie und/oder autologer und allogener Stammzelltransplantation“.

## 3. Impfungen bei PatientInnen vor und nach Organtransplantation

### Einleitung

PatientInnen mit Organtransplantation sind durch impfpräventable Erkrankungen in mehrfacher Hinsicht gefährdet: Erstens besteht in der Regel durch die im Anschluss an eine Transplantation (Tx) notwendige Immunsuppression eine höhere Empfänglichkeit gegenüber impfpräventablen Infektionen durch z. B. Influenza-, Masern-, Varicella-Zoster-Viren oder Pneumokokken [182, 201, 272]. So sind z. B. Fälle von intensivpflichtiger Influenza [182], von Masernenzephalitiden [159] sowie von invasiven Pneumokok-

kenerkrankungen (IPD) bei Erwachsenen und Kindern nach Organtransplantation beschrieben [180, 254]. Zweitens haben PatientInnen nach Organtransplantation ein höheres Malignomrisiko durch Infektionen mit onkogenen Viren, u. a. HPV [245, 277]. Drittens können Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen durch impfpräventable Infektionen getriggert werden. Beschrieben sind z. B. Abstoßung und/oder Versagen von Nierentransplantaten nach Influenza, Varizellen- oder Mumpserkrankungen [19, 139, 155] sowie Abstoßung von Lebertransplantaten nach Masern [338]. Im Gegensatz dazu gibt es keine Berichte über die Induktion einer Abstoßungsreaktion oder der Bildung von Alloantikörpern durch Impfungen [15, 87, 270].

Die Immunantwort auf Impfungen kann bereits vor Organtransplantation z. B. durch die Schwere der Grundkrankheit (Organversagen) oder durch Eiweißverlust eingeschränkt sein [49, 107]. Die nach Organtransplantation eingesetzten Immunsuppressiva tragen dazu bei, dass die Immunantwort gegenüber nahezu allen Impfstoffen niedriger ausfällt als bei Gesunden [92]. Zudem zeigte sich, dass die Immunität bei PatientInnen, die vor oder nach Organtransplantation geimpft worden sind, kürzer anhält als bei Immungesunden [59, 85, 154, 312] und dass die AK eine geringere Avidität aufweisen können [280].

Trotz der genannten Einschränkungen von Impfungen vor und nach der Organtransplantation weist eine Reihe von Studien auf mögliche positive Effekte von Impfungen bei Organtransplantation hin: In einer retrospektiven Kohortenstudie hatten PatientInnen, die im ersten Jahr nach Nieren-Tx gegen Influenza geimpft worden waren, eine geringere Rate an Transplantatversagen als Nichtgeimpfte [139]. Organtransplantierte PatientInnen, die nach einer Impfung an Influenza erkrankten, hatten eine geringere Rate an Pneumonien als Nichtgeimpfte [269]. Kinder, die vor einer Nieren-Tx gegen Varizellen geimpft worden waren, erkrankten nach Organtransplantation seltener an Varizellen (12 %) als transplantierte Kinder ohne vorherige VZV-Impfung (45 %). Die Erkrankung in der Gruppe der Geimpften trat ausschließlich bei den Kin-

dern auf, die trotz Impfung keine AK entwickelt hatten oder deren AK im Verlauf abgesunken waren. Dennoch zeigten diese Kinder einen mildereren Verlauf der Varizelleninfektion im Vergleich zu den ungeimpften Kindern [41]. Randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Impfungen vor und nach Organtransplantation liegen nicht vor.

Daher ist ein vollständiger Impfstatus bei organtransplantierten PatientInnen elementar. Außerdem sollte stets Rücksprache mit dem Behandlungszentrum gehalten werden, damit die aktuelle immunologische Situation der zu impfenden Person in die Risiko-Nutzen-Überlegungen einbezogen werden und der optimale Impfzeitpunkt gemeinsam festgelegt werden kann. Zudem sollten auch potentielle **Organspender** vollständig entsprechend den gültigen STIKO-Empfehlungen geimpft sein. Dies trägt dazu bei, Risiken der Übertragung von Hepatitis B-Infektionen über das Transplantat zu mindern.

Wie eingangs erwähnt, sollte auch bei PatientInnen mit Immunsuppression durch Organtransplantation immer ein konventionelles und nicht ein Schnellimpfschema zur Anwendung kommen.

### Zeitpunkt der Impfung

Vor Organtransplantation sollte der Impfstatus des Organempfängers rechtzeitig überprüft und Standardimpfungen, wenn erforderlich, gemäß STIKO-Empfehlungen vervollständigt bzw. aufgefrischt werden. Neben den Standardimpfungen beinhalten die Empfehlungen der STIKO spezielle Indikationsimpfungen für chronisch Kranke, z. B. gegen **Pneumokokken und Influenza**, die häufig nicht wahrgenommen werden, obwohl sie von großer Bedeutung sind (siehe **Tab. 6** und „Hinweise zu einzelnen Totimpfstoffen“ bzw. „Hinweise zu einzelnen Lebendimpfstoffen“).

**Totimpfstoffe** sollten bis spätestens 2 Wochen vor Organtransplantation gegeben werden bzw. eine Impfserie sollte bis 2 Wochen vor der Organtransplantation abgeschlossen sein. Aufgrund der generellen Kontraindikation von **Lebendimpfstoffen** unter dauerhafter Immunsuppression nach Organtransplantation sollten fehlende Impfungen mit Lebendimpfstoffen unbedingt vor Organtransplantation, und zwar nicht später als 4 Wochen vor der

Tx, durchgeführt werden [72, 299]. Weitere Hinweise zu Lebendimpfstoffen finden sich bei der Besprechung der Einzelimpfstoffe.

Nach *Organtransplantation* können Impfungen mit **Totimpfstoffen** auch unter bestehender Immunsuppression sicher durchgeführt werden. Gemäß aktueller Studienlage gibt es keine Hinweise auf eine durch einen Totimpfstoff induzierte Organabstoßung oder die Entwicklung einer GvHD [16, 71, 87, 270]. Wenn möglich, sollten Totimpfstoffe erst nach der Phase der stärksten Immunsuppression appliziert werden, in den meisten Fällen *ab 3–6 Monaten* nach *Organtransplantation*. Eine Ausnahme stellt die Influenzaimpfung dar, da saisonal bedingt meist nicht auf eine Reduktion der Immunsuppression vor der Impfung gewartet werden kann (siehe „Hinweise zu einzelnen Totimpfstoffen“).

Impfungen mit **Lebendimpfstoffen** sind aufgrund der dauerhaften Immunsuppression nach *Organtransplantation* in der Regel kontraindiziert. Auch wenn publizierte Fallserien von Impfungen mit Lebendimpfstoffen nach *Organtransplantation* kein Gefahrensignal für schwerwiegende Risiken ergaben [18, 158, 311], so sind diese Untersuchungen bisher zu klein, um Impfungen mit Lebendimpfstoffen generell als sicher bezeichnen zu können. Weitere Hinweise zu Lebendimpfstoffen finden sich bei der Besprechung der Einzelimpfstoffe.

### Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Lebendimpfstoffen

In kleinen Studien zu Impfungen mit Varizellen- und MMR-Impfstoffen bei Kindern nach Leber- oder Nieren-Tx wurden eine zuverlässige Serokonversion und nur vereinzelt UAW beschrieben [158, 311]. Bei leber- oder nierentransplantierten Kindern, deren Allgemein- und Transplantatzustand stabil war und die nur unter einer geringen Immunsuppression standen, führte die **Varizellenimpfung** zu einer Seroprotektion (in unterschiedlichen Studien bei insgesamt 108 einmalig geimpften Kindern bestand kumulativ eine 70 %ige Effektivität) [237]. Die Impfungen wurden gut vertragen, in ca. 10 % traten varizellen-typische Hautveränderungen nach der

Impfung auf. Kumulativ wurden in verschiedenen Studien 157 Kinder nach Leber-Tx gegen Masern, Mumps und/oder Röteln geimpft (Serokonversion bei rund 70 %) [237, 278]. Was UAW der Masernimpfung betrifft, kam es bei einem Kind zu einer Organabstoßung 3 Wochen nach der Impfung, zwei Kinder entwickelten Fieber und drei Kinder zeigten eine lokale Reaktion an der Einstichstelle. Zwei der 63 Kinder, die eine Mumpsimpfung erhalten hatten (Serokonversion 35 %), entwickelten eine Parotitis. Bei keinem der 64 gegen Röteln geimpften Kinder (Serokonversion 88 %) trat eine UAW auf [237].

### Impfungen und Organabstoßung

Während die Gefährdung von PatientInnen mit *Organtransplantation* durch impfpräventable Infektionen gut dokumentiert ist, gibt es bis heute kaum Hinweise, dass Impfungen ihrerseits ein Risiko wie z. B. das Auslösen von Abstoßungsreaktionen darstellen. Dies belegen zahlreiche Studien und entsprechende Metaanalysen [68, 243].

**Merksatz 9.** Totimpfstoffe können mit guter Sicherheit sowohl bis 2 Wochen vor als auch *ab 3–6 Monate nach Organtransplantation* gegeben werden, wobei die Wirksamkeit nach *Organtransplantation* eingeschränkt sein kann.

Impfungen mit **Lebendimpfstoffen** können *bis 4 Wochen vor Organtransplantation* gegeben werden (Ausnahme: Impfung gegen Varizellen bis 6 Wochen vor *Organtransplantation*). Nach *Organtransplantation* sind sie generell nicht empfohlen, können aber in Einzelfällen bei Ungeimpften sinnvoll sein, da Wildtyp-Viren für PatientInnen nach *Organtransplantation* wahrscheinlich wesentlich gefährlicher sind als die attenuierten Viren der Lebendimpfstoffe. Schwerwiegende Schäden durch Lebendimpfstoffe nach *Organtransplantation* wurden in den bisher publizierten Fallserien nur sehr selten berichtet. Voraussetzung für den Impferfolg und die Sicherheit ist eine fehlende oder nur geringe Immunsuppression. Nach individueller Risikoabwägung können Lebendimpfstoffe daher bei ungeschützten PatientInnen auch nach *Organtransplantation* erwogen werden.

### Hinweise zu einzelnen Totimpfstoffen (Tab. 6)

#### Hepatitis B

*Vor Organtransplantation:* Laut S 3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion sollen alle PatientInnen vor einer geplanten *Organtransplantation* auf das Vorliegen einer HBV-Infektion untersucht und ggf. entsprechend behandelt werden [64].

Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen Hepatitis B als Indikationsimpfung unter anderem allen Personen, bei denen wegen einer vorbestehenden oder zu erwartenden Immundefizienz oder wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B-Erkrankung zu erwarten ist. Eine zusätzliche Indikation zur Hepatitis B-Impfung ergibt sich aus der gleichzeitigen Gabe hepatotoxischer Medikamente sowie aus zu erwartenden Bluttransfusionen, da trotz Screening der Blutprodukte ein Restrisiko einer Übertragung von HBV besteht.

Da die Serokonversionsraten bei einer Hepatitis B-Impfung nach *Organtransplantation* in den meisten Studien gering sind, sollte die Grundimmunisierung bzw. bei einem Anti-HBs-Wert <10 IE/L eine Auffrischimpfung vorzugsweise vor einer *Organtransplantation* durchgeführt werden. Um das Impfansprechen zu dokumentieren, sollte in jedem Fall eine Kontrolle des Impferfolgs 4–8 Wochen nach der letzten Impfung erfolgen. Im Falle eines Hepatitis B-infizierten Transplantats muss ein Anti-HBs-Wert von  $\geq 100$  IE/L für einen optimalen Schutz vorliegen [373] (siehe auch Abschnitt „Hinweise zu serologischen Kontrollen von Impfungen“). Im weiteren Verlauf sollte jährlich der Anti-HBs-Wert kontrolliert und bei Unterschreiten des entsprechenden Grenzwerts aufgefrischt werden [324]. Ein Schnell-Impfschema sollte wie im Merksatz 1 erwähnt vermieden werden, da evtl. eine geringere Immunantwort hervorgerufen wird. Außerdem fallen die AK-Konzentrationen unter Immunsuppression rascher ab als bei Gesunden.

*Nach Organtransplantation:* In Analogie zu PatientInnen mit chronischen Erkrankungen (Nierenversagen mit

**Tab. 6** Hinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen bei PatientInnen vor und nach Organtransplantation

	Standard- und Indikationsimpfungen der STIKO		Zeitpunkt der Impfung bzw. Abstand zur Therapie (Hinweise zum Impfen unter immunsuppressiver Therapie beachten)	Serologische Prüfung der Impfantwort	Literatur
	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe			
<b>Vor Organtransplantation</b>	<p>Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, HPV<sup>a</sup>, Hepatitis A<sup>b</sup>, Hepatitis B<sup>b</sup>, Pneumokokken<sup>c</sup>, Meningokokken<sup>d</sup>, FSME<sup>e</sup></p> <p>Abschlussimpfungen einer GI (Über-)fällige AI</p> <p>Bei Kindern &lt;5 Jahren zusätzlich Hib</p> <p><b>Influenza<sup>f</sup></b> Jährlich</p> <p><b>Herpes zoster</b> Ab 18 Jahre bei VZV-Seropositivität: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten</p>	<p><b>Masern, Mumps, Röteln</b> Keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen</p> <p><b>Varizellen</b> Bei VZV-Seronegativität: Impfung mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen</p>	<p><b>Totimpfstoffe</b> Wenn notwendig, möglichst 2 Wochen vor Beginn der Transplantation verabreichen</p> <p><b>Lebendimpfstoffe</b> Nicht später als 4 Wochen bzw. 6–8 Wochen vor Organtransplantation verabreichen</p>	<p><b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis</p> <p><b>Anti-VZV</b> 4–8 Wochen nach 2. Impfstoffdosis, ggf. 3. Impfstoffdosis</p>	[81, 123, 180, 254, 308, 327], ExpertInnenkonsens
<b>Nach Organtransplantation</b>	<p>Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, HPV<sup>a</sup>, Hepatitis A<sup>b</sup>, Hepatitis B<sup>b</sup>, Pneumokokken<sup>c</sup>, Meningokokken<sup>d</sup>, FSME<sup>e</sup></p> <p>GI vollständig: 1 Impfstoffdosis</p> <p>Keine/unvollständige GI: GI durchführen/vervollständigen</p> <p>Hib zusätzlich: bei Kindern &lt; 5 Jahren</p> <p>FSME GI: 4 Impfstoffdosen (Mindestabstände zw. den Impfungen: 1, 2, 9 Monate)</p> <p><b>Influenza<sup>f</sup>:</b> Jährlich</p> <p><b>Herpes zoster</b> Bei VZV-Seropositivität: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 2–6 Monaten, ab 18 Jahre</p>	<p><b>Masern, Mumps, Röteln</b> Wenn Impfstatus vor Organtransplantation nicht vervollständigt notwendige Impfung nachholen</p> <p><b>Varizellen</b> Bei VZV-Seronegativität: Impfung mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen</p>	<p><b>Totimpfstoffe</b> Nach Ende der initial hochdosierten Immunsuppression, z. B. 6 Monate nach Organtransplantation</p> <p>Ausnahme: Influenza: je nach Saisonalität ab 4 Wochen nach Organtransplantation möglich</p> <p><b>Lebendimpfstoffe</b> Keine gesicherten Daten für MMR, Varizellen (Einzelfallentscheidung nach Risikoabwägung<sup>h</sup>)</p>	<p><b>Anti-HBs</b> 4–8 Wochen nach letzter Impfstoffdosis</p> <p><b>Anti-VZV</b> 4–8 Wochen nach 2. Impfstoffdosis, ggf. 3. Impfstoffdosis</p>	[15, 23, 59, 72, 92, 122, 139, 154, 155, 158, 179, 182, 191, 198, 202, 269, 312, 324, 327], ExpertInnenkonsens

AI Auffrischimpfung, **Anti-HBs** Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen, **FSME** Frühsommermeningoenzephalitis, **GI** Grundimmunisierung, **Hib** Haemophilus influenzae Typ b, **HPV** Humanes Papillomavirus

<sup>a</sup>Ab dem Alter von 9 Jahren erneute Grundimmunisierung, auch über das 18. Lebensjahr hinaus (altersentsprechende Anzahl an Impfstoffdosen)

<sup>b</sup>Zur Prävention schwerer Verläufe der Hepatitis A- bzw. Hepatitis B-Infektion, da die meisten Immunsuppressiva hepatotoxisch sind und eine Bluttransfusion immer erwartet werden muss. Bei monovalenter Impfung gegen Hepatitis A: 2 Dosen am gleichen Tag oder im 4-wöchigen Abstand, die 3. Impfstoffdosis nach ≥6 Monaten

<sup>c</sup>Sequentielle Impfung mit PCV13 und PPSV23; PPSV23 ist erst ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen

<sup>d</sup>Gefährdung plausibel, aber nicht belegt. Impfen nach individueller Risikoabwägung mit quadrivalentem MenACWY-Konjugatimpfstoff (2 Impfstoffdosen) und MenB-Impfstoff (Impfstoffdosen und Impfschema alters- und herstellerabhängig); Zulassungsalter beachten

<sup>e</sup>Wenn zeckenexponiert im Risikogebiet **erneute Grundimmunisierung** mit altersentsprechenden Impfstoffen, nach Organtransplantation zus. Impfstoffdosis beachten

<sup>f</sup>Zum Zeitpunkt der Impfung sollte die Lymphozytenzahl möglichst ≥1000 Lymphozyten/μl liegen. Je nach epidemiologischer Situation kann eine antivirale Prophylaxe mit Oseltamivir oder Zanamivir erwogen werden (Letzteres zugelassen ab dem Alter von 5 Jahren)

<sup>g</sup>Je nach epidemiologischer Situation kann eine antivirale Prophylaxe mit Oseltamivir oder Zanamivir (Zulassungsalter beachten) erwogen werden. Nach Organtransplantation möglichst langer Abstand, aber 2 Wochen vor erwartetem Beginn der Influenzasaison; wenn die Influenzaimpfung saisonbedingt unter hoher Immunsuppression durchgeführt werden muss, 2. Impfstoffdosis im Abstand von 4 Wochen erwägen

<sup>h</sup>Kleinere Kohorten ohne Risikofaktor gegen MMR und Varizellen geimpft. Sicherheit nicht ausreichend belegt. Impfung möglich nach indiv. Risikoabwägung; Kombinationsimpfstoff erwägen

Dialysepflichtigkeit, PatientInnen mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz) ist auch bei PatientInnen nach Organtransplantation ein verbessertes Ansprechen auf Hochdosis- bzw. adjuvantierte Impfstoffe gegen Hepatitis B zu erwarten [47, 64, 122]. Falls eine Impfung erst nach der Organtransplantation möglich ist, sollte laut der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion [64] die Impfung mit einem Hochdosis-Hepatitis-B-Impfstoff (HBVaxPro40®: Mindestabstände zwischen den Impfungen 1, 5 Monate oder dem adjuvantierten Hepatitis-B-Impfstoff Fendrix®: Mindestabstände zwischen den Impfungen 1, 1, 4 Monate) durchgeführt werden (Off-Label-Gebrauch). Hierbei ist zu beachten, dass mit dem Beginn der Impfung bis 6 Monate nach der initial hochdosierten Immunsuppression gewartet werden muss. Eine serologische Kontrolle ist auch in diesem Fall 4–8 Wochen nach der letzten Impfung durchzuführen.

### Hepatitis A

Bei Indikation für eine Impfung gegen Hepatitis A gemäß der aktuellen STIKO-Definition und bestehender Immundefizienz kann erwogen werden, sowohl vor als auch nach Organtransplantation 2 Dosen eines monovalenten Impfstoffs gegen Hepatitis A am gleichen Tag zu verabreichen. Alternativ ist es auch möglich, die beiden Dosen mit einem Abstand von 4 Wochen zu geben [298]. In beiden Fällen ist zur Komplettierung des Impfschemas eine dritte Impfstoffdosis im Abstand von mindestens 6 Monaten notwendig.

### Pneumokokken

Eine Impfung gegen Pneumokokken wird von der STIKO u. a. allen Personen unter Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation), mit Immundefizienz, bei chronischem Nierenversagen oder chronischer Leberinsuffizienz sowie mit chronischen Krankheiten des Herzens oder der Atmungsorgane empfohlen [243, 327]. Die Inzidenz schwerer IPD ist bei PatientInnen nach Organtransplantation im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht [180, 254, 351]. Impfungen gegen Pneumokokken sind bei PatientInnen nach Organtransplantation

weniger immunogen als bei anderen PatientInnengruppen unter Immunsuppression. Daten zu klinischen Endpunkten zur Protektion liegen nicht vor [80].

*Vor Organtransplantation:* PatientInnen vor geplanter Organtransplantation sollten die sequentielle Impfung mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) in altersentsprechender vollständiger Anzahl, gefolgt von einer Dosis des 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs (PPSV23) erhalten (sequentielle Pneumokokkenimpfung). Hierbei ist der früheste Zeitpunkt der PPSV23-Impfung 2 Monate nach der PCV13-Impfung, aus immunologischer Sicht geht man von einem besseren Ansprechen aus, wenn 6–12 Monate zwischen den Impfungen liegen. Dabei ist zu beachten, dass PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen ist.

*Nach Organtransplantation:* Falls die sequentielle Pneumokokkenimpfung vor Organtransplantation nicht abgeschlossen werden konnte, besteht die Möglichkeit, diese nach Organtransplantation zu vervollständigen. Wurde z. B. PCV13 vor Organtransplantation in altersentsprechender vollständiger Anzahl gegeben, so kann PPSV23 nach Organtransplantation mit einem Mindestabstand von 2 Monaten, besser im Abstand von 6–12 Monaten zur Impfung mit PCV13 verabreicht werden [331]. Falls zuvor bereits PPSV23 geimpft wurde, beträgt der Mindestabstand zu PCV13 ein Jahr [327].

### Meningokokken

*Vor Organtransplantation:* Es gibt keine epidemiologischen Daten zur Häufigkeit von invasiven Meningokokkenerkrankungen (IME) bei PatientInnen mit Organtransplantation. Allerdings scheint es plausibel, dass ein erhöhtes Risiko für eine IME nach Organtransplantation besteht, weshalb eine Impfung auch vor Organtransplantation empfohlen wird. Laut STIKO-Empfehlungen besteht die Indikation zur Impfung gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y und B für gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression [327]. Aufgrund der Schwere der Krankheit und der immunologischen Plausibilität eines erhöhten IME-Risikos bei angebo-

rener oder erworbener Immundefizienz empfiehlt die STIKO PatientInnen mit Organtransplantation Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppe B, auch wenn das Erkrankungsrisiko im Einzelfall gering ist [326]. In Deutschland sind derzeit zwei Impfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppe B zugelassen (Bexsero® und Trumenba®). Sie unterscheiden sich hinsichtlich des Zulassungsalters und der Impfschemata.

*Nach Organtransplantation:* Aufgrund des vermuteten erhöhten Risikos für IME wird in jedem Lebensalter empfohlen, PatientInnen nach Organtransplantation mit 2 Meningokokken ACWY-Impfstoffdosen (im Abstand von 4–8 Wochen) [ExpertInnenkonsens] bzw. mit einer altersabhängigen Anzahl von Meningokokken B-Impfstoffdosen gemäß FI zu impfen und bei fortbestehender Indikation alle 5 Jahre eine MenACWY- bzw. MenB-Auffrischimpfung zu verabreichen [13, 61, 216, 282].

### Influenza

#### *Vor Organtransplantation*

Die STIKO empfiehlt eine jährliche quadrivalente Influenzaimpfung allen Personen mit chronischen Krankheiten sowie mit erworbener Immundefizienz bzw. Immunsuppression ab einem Alter von 6 Monaten [327]. Bei PatientInnen mit bevorstehender Organtransplantation besteht häufig schon aufgrund des Grundleidens eine Indikation zur Impfung gegen Influenza.

#### *Nach Organtransplantation*

Für PatientInnen nach Organtransplantation ist die jährliche Influenzaimpfung mit einem Totimpfstoff empfohlen [179]. Für eine bessere Impfeffektivität sollte die saisonale Influenzaimpfung stets mit 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen gegeben werden. Die erste Impfung kann bereits 4 Wochen nach Organtransplantation erfolgen [60]. Es gibt keine Hinweise auf Organabstoßung oder Bildung von Alloantikörpern nach Influenzaimpfung [15, 87, 270].

### Humane Papillomviren (HPV)

Die STIKO empfiehlt eine generelle Impfung gegen HPV im Alter von 9–14 Jahren und Nachholimpfungen bis zum Alter von

17 Jahren. Das Risiko, an HPV-bedingten Kondylomen und anogenitalen Tumoren zu erkranken, ist für organtransplantierte PatientInnen deutlich erhöht [262, 265]. Obwohl es von der STIKO bislang noch keine systematische Evidenz-Aufarbeitung für Personen ab dem Alter von 18 Jahren gibt, erscheint es sinnvoll, auch **altersunabhängig eine HPV-Impfung** anzubieten, zumal das Alter bei den ersten sexuellen Kontakten und damit bei einer möglichen HPV-Exposition individuell durchaus unterschiedlich ist [ExpertInnenkonsens].

### Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

Durch die Immunsuppression nach Organtransplantation kann eine FSME-Infektion einen schweren Verlauf nehmen [203]. Bei PatientInnen mit Organtransplantation wurden nach Impfung geringere AK-Werte als bei Gesunden bestimmt [81]. Bei künftiger FSME-Exposition erscheint deshalb eine Impfung gegen FSME möglichst *vor einer Organtransplantation* sinnvoll. *Nach Organtransplantation* sollte bei PatientInnen, die bisher nicht gegen FSME immunisiert wurden und eine Indikation zur Impfung haben, ein erweitertes Impfschema mit einer zusätzlichen Impfstoffdosis angewendet werden. Dabei ist der frühestmögliche Impfbeginn *3 Monate nach Organtransplantation* (Zeitpunkt der Impfung: 3, 4, 6, 15 Monate; Mindestabstände zwischen den Impfungen: 1, 2, 9 Monate [130]).

### Herpes zoster

Herpes zoster (Hz) wird durch Reaktivierung einer primären VZV-Infektion bei nachlassender T-Zell-spezifischer Immunität (z. B. im höheren Alter oder unter immunsuppressiver Therapie) hervorgerufen. PatientInnen nach Organtransplantation haben ein bis zu 100-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Hz und einer nachfolgenden postherpetischen Neuralgie als gesunde Personen [128, 161, 167, 222, 271].

In Deutschland ist seit März 2018 ein adjuvantierter Hz/subunit-Totimpfstoff (Shingrix®) zur Verhinderung von Hz und in der Folge der postherpetischen Neuralgie zugelassen [105]. Die immunogene Komponente von Shingrix® ist das rekombinante Oberflächenglykoprotein E des

VZV, als Adjuvans ist AS01B enthalten. Das Adjuvans besteht aus Bestandteilen, die die CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Antwort wie auch die humorale Immunantwort auf die Impfung verstärken. Damit kann der Impfstoff auch bei Personen mit suboptimaler Immunkompetenz eine starke adaptive Immunität hervorrufen [69]. Die STIKO empfiehlt die Impfung mit dem Totimpfstoff grundsätzlich allen Risiko-PatientInnen ab dem Alter von 50 Jahren [334]. Aufgrund des stark erhöhten Hz-Risikos nach einer Organtransplantation kann Risiko-PatientInnen **zwischen 18 und 50 Jahren** bei VZV-Seropositivität auch bereits *vor Organtransplantation* – sofern dies zeitlich möglich ist – die Impfung gegen Hz mit 2 Dosen des Totimpfstoffs im Abstand von 2–6 Monaten verabreicht werden (Off-Label-Gebrauch [ExpertInnenkonsens]). Die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde bei Erwachsenen jeden Alters unter immunsuppressiver Therapie nach Nierentx untersucht und bestätigt [367]. Die Impfung gegen Hz wird *nach Organtransplantation* allen PatientInnen **zwischen 18 und 50 Jahren** bei VZV-Seropositivität mit 2 Dosen des Totimpfstoffs im Abstand von 2–6 Monaten empfohlen (Off-Label-Gebrauch [ExpertInnenkonsens]).

Die Impfung mit Shingrix® dient der Prävention der VZV-Reaktivierung, nicht der Verhinderung einer primären VZV-Infektion und stellt somit keinen Ersatz für eine indizierte Varizellenimpfung dar.

### Hinweise zu einzelnen Lebendimpfstoffen (Tab. 6)

#### Masern, Mumps, Röteln

Das Risiko für Komplikationen und schwere Verläufe einer Infektion mit Masern oder Mumps ist bei PatientInnen nach Organtransplantation u. a. durch die Immunsuppression deutlich höher als bei gesunden Personen [19, 159]. Zudem sind die Abstoßung von Lebertransplantaten nach Masern [338] und die Abstoßung und das Versagen von Nierentransplantaten nach Mumps [19] beschrieben. Aus diesem Grund sollten Personen ohne vorherige MMR-Impfung *vor geplanter Organtransplantation* eine zweimalige Impfung mit einem MMR-Impfstoff erhalten (Mindestabstand zwischen den Impfungen: 4 Wochen). Personen

mit nur einer MMR-Impfung in der Vergangenheit sollten **eine weitere Impfung gegen MMR** erhalten [ExpertInnenkonsens]. Die Impfungen sollten mindestens *4 Wochen vor Organtransplantation* abgeschlossen sein. Bei Säuglingen kann vor geplanter Organtransplantation die MMR-Impfung bereits ab einem Alter von 6 Monaten erfolgen.

*Nach Organtransplantation* können PatientInnen, bei denen vor Organtransplantation keine vollständige Immunisierung gegen Masern, Mumps oder Röteln möglich war, nach individueller Risikoabwägung mit dem MMR-Impfstoff geimpft werden [ExpertInnenkonsens]. In den publizierten Fallserien wurden bei MMR-geimpften, lebertransplantierten Kindern weniger Abstoßungsreaktionen dokumentiert als aufgrund der Inzidenz von Abstoßungsreaktionen in dieser PatientInnenpopulation zu erwarten war [278]. Bei 172 verabreichten MMR-Dosen traten bei PatientInnen mit Organtransplantation keine schweren lokalen oder systemischen UAW auf [68]. Die Zahl der in der Literatur dokumentierten MMR-Impfungen ist jedoch nicht groß genug, um die Sicherheit der Lebendimpfstoffe zu belegen, weshalb aktuell keine generelle Empfehlung für MMR-Lebendimpfstoffe nach Organtransplantation gegeben werden kann.

#### Varizellen

*Vor Organtransplantation:* Eine Infektion mit dem VZV kann zu Transplantatversagen, schwerwiegenden Komplikationen bis hin zu tödlichen Verläufen führen [1, 52, 133, 153, 155, 208]. Die STIKO empfiehlt aus diesem Grund, alle seronegativen Personen vor Organtransplantation zweimalig gegen Varizellen zu impfen (Mindestabstand zwischen den Impfungen: 4 Wochen). Die Impfung bei Organtransplantation sollte gemäß der FI von Varilrix® *6–8 Wochen vor* Beginn der immunsuppressiven Therapie erfolgen.

*Nach Organtransplantation* kann bei transplantierten PatientInnen ohne Immunität gegen VZV eine Grundimmunisierung gegen VZV nach individueller Risikoabwägung erwogen werden, da die Varizellen im Alter gravierender verlaufen als bei Kindern. Ähnlich wie bei der MMR-Impfung sind UAW der VZV-Imp-

fung bei PatientInnen nach Organtransplantation nur sehr selten (u. a. Exanthem/Impfvarizellen). Im Gegensatz zur MMR-Impfung besteht bei der Varizellenimpfung im Falle einer schweren Infektion durch das Impfvirus die Möglichkeit einer spezifischen Therapie mit Aciclovir. Da eine ausreichende Serokonversionsrate häufig jedoch erst nach 2–3 VZV-Impfungen erzielt wird, empfiehlt sich eine serologische Bestimmung der AK nach der zweiten Impfung und ggf. danach eine dritte Impfung [68, 279]. Der adjuvantierete Subunit-Totimpfstoff Shingrix® ersetzt nicht die VZV-Impfung.

### Umgebungs- und Postexpositionsprophylaxe

Wegen der unklaren Sicherheit von Lebendimpfstoffen nach Organtransplantation (siehe „Hinweise zu einzelnen Lebendimpfstoffen“) ist eine Impfung bei PatientInnen nach Organtransplantation problematisch. Daher kommt der Impfung von Kontaktpersonen eine besondere Bedeutung zu. Ein vollständiger Impfschutz gegen MMR und Varizellen von engen Kontaktpersonen sollte vor Durchführung einer Organtransplantation gewährleistet sein (siehe Abschnitt „Impfen von Kontaktpersonen“).

Nach Kontakt zu erkrankten bzw. infektiösen PatientInnen und fehlendem Impfschutz von PatientInnen nach Organtransplantation ist, sofern möglich, eine Postexpositionsprophylaxe in Erwägung zu ziehen (siehe hierzu Vorgehen bei PEP aus dem Epidemiologischen Bulletin der STIKO, [327]).

## 4. Impfungen bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie

### Eingeschränkte Immunfunktion und erhöhtes Infektionsrisiko bei Hyposplenie und Asplenie

Die Milz spielt eine wichtige Rolle in der angeborenen und erworbenen Immunabwehr, insbesondere von bekapselten Bakterien (wie z. B. *Streptococcus pneumoniae* oder *Neisseria meningitidis*) und intraerythrozytären Parasiten (*Plasmodium*, *Babesia*) im Blut [84, 226, 285].

Die **anatomische Asplenie** resultiert meistens aus einer operativen Entfernung

der Milz infolge von Trauma oder Malignom; in sehr seltenen Fällen ist sie kongenital.

Klinisch relevant ist darüber hinaus der partielle oder vollständige Funktionsverlust der Milz, die z. B. bei Sichelzellerkrankheit, lymphoproliferativen Erkrankungen, im Rahmen einer GvHD-Erkrankung nach allogener SZT oder bei schwerer Zöliakie auftreten kann. Bei dieser sog. **funktionellen Hyposplenie/Asplenie**, besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch die oben genannten Erreger [84, 195, 226, 307]. Aufgrund der Assoziation mit einer chronischen Grundkrankheit zeigt sich bei der funktionellen Hyposplenie/Asplenie sogar ein höheres Infektionsrisiko als bei PatientInnen mit traumatisch bedingter Splenektomie [55]. PatientInnen mit mehr als einer Episode einer ambulant erworbenen, schweren invasiven Infektion durch kapseltragende Bakterien sollten daher, insbesondere bei Vorliegen der genannten Grundkrankheit, auf eine Hyposplenie/Asplenie hin untersucht werden.

Der Nachweis einer funktionellen Hyposplenie/Asplenie kann zum einen mittels einer szintigraphischen Darstellung der Milz erfolgen; diese invasive Methode ist jedoch oftmals wenig praktikabel. Zum anderen kann der Funktionsverlust der Milz auch indirekt gesichert werden. Dies geschieht entweder durch den mikroskopischen oder besser durchflusszytometrischen Nachweis von Howell-Jolly-Körperchen im peripheren Blut (>1 %) [99] oder durch die Detektion eines erhöhten Anteils (>3,5 %) von Erythrozyten mit Membraneinkerbungen („*pitted erythrocytes*“) mittels Phasen-Interferenz-Mikroskopie [84, 296].

Die Abwehrleistung der Milz fußt im Wesentlichen auf zwei Säulen. Zum einen ist die Milz wichtig für die Entfernung von Infektionserregern aus dem Blutkreislauf. Diese Filterfunktion beruht auf der (Opsono-)Phagozytose durch neutrophile Granulozyten sowie durch Marginalzonen-Makrophagen und marginale metallophile Makrophagen in der Grenzzone zwischen der roten und weißen Pulpa der Milz. Diese binden mit ihren Lektinrezeptoren (SIGN-R1), Scavenger-Rezeptoren (SR-A) und Sialoadhäsinen (CD169) verschiedene Bakterien und Viren und degradieren die-

se nach Endozytose [40, 79, 226]. Zum anderen hat die Milz eine wichtige Funktion bei der spezifischen Infektionsabwehr und Antikörperproduktion. Diese wird vermittelt durch Marginalzonen-B-Zellen (IgM<sup>+</sup>, CD21<sup>hoch</sup>, CD23<sup>niedrig</sup>, CD1d<sup>+</sup>), die für die frühe T-Zell-unabhängige IgM-Antwort gegen Kapselpolysaccharide verantwortlich sind. Im peripheren Blut finden diese ihr Korrelat in Form von IgM-Gedächtnis-B-Zellen (IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>), *IgM-only*-Gedächtnis-B-Zellen (IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) sowie Gedächtnis-B-Zellen mit Klassenwechsel („*class-switched*“ IgA<sup>+</sup> oder IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) [346, 376]. Darüber hinaus sind die B-Zell-Follikel der Milz ein wichtiger Ort der T-Zell-B-Zell-Interaktion und der Entwicklung von B-Zell-Keimzentren, die zur Entstehung von hochaffinen Antikörpern führen [40, 79]. Vor allem der Verlust von Marginalzonen-B-Zellen und IgM<sup>+</sup>-Gedächtnis-B-Zellen nach Splenektomie wird für eine eingeschränkte Immunantwort auf T-Zell-unabhängige Antigene verantwortlich gemacht und ist somit ein weiterer Risikofaktor für schwere Infektionen durch kapseltragende Bakterien [40, 45, 82, 297].

In einigen Studien wurde festgestellt, dass das Infektionsrisiko von verschiedenen Faktoren abhängt:

- a) Zeitpunkt der Splenektomie bzw. Milzdysfunktion (besonders hoch im Kleinkindesalter)
- b) Zeitraum, der seit der Splenektomie verstrichen ist (etwas höher in den ersten 2–3 Jahren als danach)
- c) Lebensalter (ansteigend mit zunehmendem Alter)
- d) zugrundeliegende Erkrankung (am höchsten für hämatologische Malignome, am niedrigsten für Splenektomie nach Trauma)
- e) Impfstatus (erhöhtes Infektionsrisiko bei fehlenden [Auffrisch-]Impfungen [55, 93, 134, 137, 183, 217, 305, 348])

In einem systematischen Literaturreview fanden Bisharat et al. das höchste Infektionsrisiko bei PatientInnen mit Thalassämie oder Sichelzellanämie. Der zeitliche Abstand zwischen Splenektomie und eintretender Infektion war bei PatientInnen mit hämatologischer Grunderkrankung deutlich geringer (10–32 Monate) als bei PatientInnen mit Milzentfernung nach

Trauma (im Mittel 50 Monate) [32]. Kristinsson et al. konnten keinen Unterschied beim Infektionsrisiko mit zunehmendem Abstand zur Splenektomie nachweisen, so dass unsicher ist, ob das Infektionsrisiko mehrere Jahre nach Splenektomie tatsächlich abnimmt [173].

## Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome

Schwere Infektionen durch kapseltragende Bakterien bei Hyposplenie oder Asplenie manifestieren sich häufig als fulminante Infektion mit rascher Entwicklung eines septischen Schocks, auch als „Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome“ (OPSI) bezeichnet. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass Pneumokokken in bis zu 90 % aller Fälle die Erreger eines OPSI sind. Andere Bakterien (z. B. *Haemophilus influenzae* Typ b, *Neisseria meningitidis*, *Capnocytophaga* spp., *Pasteurella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, Gruppe A- und B-Streptokokken, *Vibrio vulnificus*) wurden ebenfalls als ursächlich beschrieben, stellen in der Regel aber nicht mehr als 10 % der OPSI-Erreger (oder Bakteriämieerreger) dar [55, 195, 285, 347].

Die aus retrospektiven Studien und mit heterogenen Studienpopulationen geschätzte OPSI-Inzidenz schwankt zwischen <0,5 bis >7 Fälle pro 100 PatientInnenjahre [9, 32, 55, 83, 93, 183, 200, 217, 307]. Bei Kindern <5 Jahren mit Sichelzellerkrankung, die keine Impfung gegen Pneumokokken erhalten hatten, wurde eine Inzidenz von bis zu 20–30 Fällen invasiver Pneumokokken-Infektionen pro 1000 PatientInnenjahre geschätzt [127]. Neben den oben genannten Risikofaktoren für schwere Infektionen gelten der Zustand nach einem einmal überstandenen OPSI-Syndrom oder anderen schweren Infektionen nach Milzentfernung als weitere OPSI-Risikofaktoren [183]. Die OPSI-Sterblichkeit ist mit 35 bis >50 % sehr hoch [316, 347, 370, 371].

## Impfungen bei Hyposplenie oder Asplenie

Bezüglich der Indikation von Impfungen wird nicht zwischen PatientInnen mit anatomischer Asplenie und funktioneller Hyposplenie bzw. Asplenie unterschieden. Für PatientInnen, die nach allogener SZT eine funktionelle Asplenie entwickeln, wird auf die Empfehlungen im Abschnitt „Impfungen bei PatientInnen nach allogener Stammzelltransplantation“ verwiesen. Unabhängig von Ursache und Ausmaß des Funktionsverlustes sollten diese PatientInnen immer gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) und Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y und B sowie jährlich gegen Influenza geimpft werden [176]. Außerdem sollten die PatientInnen neben diesen Indikationsimpfungen alle Standardimpfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO erhalten [327]. Auch wenn kaum Studien zu Impfungen mit Lebendimpfstoffen bei Hyposplenie/Asplenie durchgeführt wurden, wird, sofern keine Immunsuppression aufgrund anderer Grunderkrankungen besteht, die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen) entsprechend den allgemeinen Impfempfehlungen empfohlen [37].

Hinsichtlich der Effektivität von Impfungen bei funktioneller Asplenie liegen die meisten Erfahrungen aus den Sichelzellerkrankung-PatientInnenkohorten vor [4]. Diese und ähnliche PatientInnen mit Hyposplenie sowie PatientInnen mit Eingriffen, die mit nicht sicher vorhersagbarem Verlust an Milzfunktion einhergehen (z. B. Milzarterienembolisation, Splenektomie mit Milzautotransplantation), sollten wie PatientInnen mit anatomischer Splenektomie geimpft werden.

## Zeitpunkt der Impfungen

Bei elektiver Splenektomie sollte, wenn möglich, *spätestens 2 Wochen vor* dem Eingriff der Impfstatus – für die oben genannten Indikations- sowie für die Standardimpfungen – vervollständigt werden (dies entspricht der minimalen Zeitspanne, die für eine ausreichende Antikörperproduktion in der Regel benötigt wird [310]). Lässt die medizinische Situation dies nicht zu, sollten die nötigen Impfungen innerhalb von *4 Wochen nach Splenektomie* erfolgen, wenn ein stabiler Gesundheitsstatus erreicht ist.

## Hinweise zu einzelnen Totimpfstoffen (Tab. 7)

### *Haemophilus influenzae* Typ b

*Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) ist zwar nur für ca. 6 % aller OPSI verantwortlich, aufgrund der hohen Mortalität von 31 % und der möglichen Erkrankungsschwere [55, 95, 195, 200, 285, 347, 348, 370, 371] sollten jedoch alle PatientInnen mit einer anatomischen oder funktionellen Hyposplenie/Asplenie gegen Hib geimpft werden [37, 327]. Die STIKO empfiehlt die Hib-Impfung als Standardimpfung allen Kindern bis zum Alter von einschließlich 4 Jahren. Darüber hinaus ist altersunabhängig und unabhängig von Hib-Impfungen vor dem 5. Geburtstag allen Personen mit funktioneller oder anatomischer Hyposplenie/Asplenie eine einmalige Hib-Impfstoffdosis als Indikationsimpfung empfohlen. Ob weitere Wiederholungsimpfungen gegen Hib sinnvoll sind, kann aufgrund der unzureichenden Datenlage derzeit nicht beurteilt werden.

Insgesamt ist die Immunogenität des Hib-Konjugatimpfstoffes bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie in der Regel zufriedenstellend. So erreichten bis zu 97 % der asplenischen PatientInnen nach einmaliger Impfung eine definierte AK-Konzentration, die als protektiv angesehen wird [172, 234].

### Pneumokokken

Die Wirksamkeit der Pneumokokkenimpfung bei Hyposplenie/Asplenie wurde lediglich in wenigen retrospektiven klinischen Studien bei Personen mit Sichelzellerkrankung untersucht. In diesen Studien, bei denen niedrigvalente Pneumokokkenimpfstoffe verwendet wurden (PCV7- und 8-valenter reiner Polysaccharidimpfstoff), ergaben sich Hinweise für eine protektive Wirkung dieser Impfstoffe [4, 127, 331]. In Beobachtungsstudien zum OPSI-Syndrom bzw. hinsichtlich IPD wurde berichtet, dass durch Pneumokokken induzierte OPSI seltener bei Pneumokokken-Geimpften auftraten [95, 307]. Eine größere Beobachtungsstudie, die das Mortalitätsrisiko bei Personen mit Asplenie untersuchte (mit oder ohne hämatologische Grunderkrankung), ergab, dass eine alleinige Impfung mit einem PPSV23-Impfstoff zusätzlich zu einer Influenzaimpfung das



**Tab. 7** Hinweise zu den Indikationsimpfungen der STIKO bei Hyposplenie/Asplenie

Indikationsimpfungen der STIKO	Altersentsprechendes Impfschema <sup>a</sup>	Auffrischimpfungen	Literatur
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b	Immunsierung gemäß STIKO-Empfehlung	–	[13, 73, 131, 299, 327]
Pneumokokken	GI mit PCV13 gemäß STIKO-Empfehlung + 1 Impfstoffdosis PPSV23 <sup>b</sup> (2) 6–12 Monate nach letzter PCV13-Impfstoffdosis	PPSV23 alle 6 Jahre	[299, 327, 329, 331]
Meningokokken ACWY (MenACWY) <sup>c</sup>	2 Impfstoffdosen MenACWY im Abstand von 4–8 Wochen	Alter ≥6 Wochen bis <12 Monate 1. Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten Alle anderen Altersgruppen Auffrischimpfungen alle 5 Jahre erwägen	FI Nimenrix®, [13, 160, 291, 299, 327]
Meningokokken B (MenB) <sup>d</sup>	Immunsierung gemäß jeweiliger FI	1. Auffrischimpfung gemäß jeweiliger FI; spätere Auffrischimpfungen nach jeweils 5 Jahren erwägen	FI Bexsero®, FI Trumenba®, [326, 327]
Influenza	Jährlich, bei erstmaliger Gabe im Alter <9 Jahren: 2 Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen	–	[13, 46, 73, 131, 291, 299, 327]

FI Fachinformation, GI Grundimmunsierung, MenACWY Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppen A, C, W, Y, MenB Meningokokken B-Impfstoff, PCV13 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, PPSV23 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff

<sup>a</sup>Alle aufgeführten Indikationsimpfungen sowie Standardimpfungen sollten, sofern möglich bei elektiver Splenektomie, bis 2 Wochen vor Splenektomie bzw. innerhalb von 4 Wochen nach Splenektomie bei Erreichen eines stabilen Gesundheitsstatus erfolgen

<sup>b</sup>PPSV23 ist erst ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen

<sup>c</sup>Menveo® ist ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen

<sup>d</sup>Bexsero® ist ab dem Alter von 2 Monaten, Trumenba® ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen

Mortalitätsrisiko nicht reduzieren konnte [187].

In Hinblick auf die Immunogenität der Impfstoffe PCV7 und PPSV23 zeigte sich, dass diese bei asplenischen PatientInnen zu Serotyp-spezifischen IgG-Antworten führten [109, 229, 233, 257, 335, 339, 364]. Eine Einzelimpfstoffdosis PPSV23 induzierte bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie aufgrund von Sichelzellkrankheit niedrigere IgG-AK-Konzentrationen als eine zweimalige PCV7-Impfung mit nachfolgender PPSV23-Impfung [364]. Eine einzelne frühere Impfung mit PPSV23 hatte keinen negativen Effekt auf die PCV7- oder PCV13-induzierte AK-Antwort bei asplenischen PatientInnen [233, 248, 257, 319]. Nach zwei oder mehr vorangegangenen PPSV23-Impfungen wurde hingegen eine reduzierte PCV7-Immunantwort beobachtet [257].

Gemäß der eingangs erwähnten Reduktion von Gedächtnis-B-Zellen (sowohl vom IgM- als auch IgG-Subtyp) bei Splenektomierten wurden bei diesen auch weniger Gedächtnis-B-Zellen, die spezifische IgG- oder IgM-Ak gegen Pneumokokken-Polysaccharide produzieren, beobachtet [297, 331]. Dies könnte sowohl die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Pneu-

mokokken als auch die beobachtete reduzierte Immunantwort auf Polysaccharidimpfungen erklären.

Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen Impfstrategien ist auf Basis der aktuellen Datenlage nicht möglich. Aufgrund der breiteren Serogruppenabdeckung mit dem PPSV23-Impfstoff, der tendenziell besseren Immunogenität des konjugierten PCV13-Impfstoffs sowie der möglichen Suppression einer PCV7-/PCV13-Immunantwort durch vorangegangene PPSV23-Impfungen [257, 259, 260] empfiehlt die STIKO derzeit für Personen mit einer Hyposplenie/Asplenie die sequentielle Pneumokokkenimpfung (Impfung mit PCV13, gefolgt von einer Impfung mit PPSV23 nach (2) 6–12 Monaten) [299, 331]. Dabei ist zu beachten, dass PPSV23 erst ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen ist. Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes sollte die Impfung mit PPSV23 frühestens nach 6 Jahren wiederholt werden. Internationale Guidelines empfehlen, aufgrund der möglicherweise vermehrten Reaktogenität des Impfstoffes bei Auffrischimpfungen lediglich eine PPSV23-Wiederholungsimpfung im Abstand von 5 Jahren

zur ersten PPSV23-Impfung durchzuführen [13, 131, 224, 299]. In der wissenschaftlichen Aufarbeitung für die STIKO-Empfehlung zu Auffrischimpfungen mit PPSV23 konnten hingegen keine zusätzlichen Häufungen von UAW nach einer 3. und 4. Impfung nachgewiesen werden. Daher hält die STIKO mehrfache PPSV23-Wiederholungsimpfungen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie für sinnvoll [327, 329, 331]. Gemäß der Fachinformation von Pneumovax® kann bei Personen mit Asplenie auch ein Abstand von 3 Jahren zur letzten PPSV23-Impfung erwogen werden. Allerdings zeigte sich in der Literatur, dass bei einem Intervall von <5 Jahren zwischen 1. und 2. Impfung mit PPSV23 vermehrt UAW auftreten [329].

Für Vorteile einer erneuten sequentiellen Wiederimpfung mit beiden Pneumokokkenimpfstoffen (PCV13, gefolgt von PPSV23) gibt es bisher keine hinreichende Evidenz.

PatientInnen, die bereits eine Impfung mit PPSV23 erhalten haben, sollten frühestens nach einem Jahr eine Impfung mit PCV13 erhalten. Auch in diesem Fall wird eine erneute PPSV23-Impfung frühestens

6 Jahre nach der letzten PPSV23-Impfung empfohlen [327].

### Meningokokken

Die STIKO hat im Jahr 2015 das Risiko einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME) für PatientInnen mit Asplenie untersucht [326]. Gemäß der durchgeführten Literaturrecherche waren Meningokokken für maximal 3,7 % der OPSI-Fälle verantwortlich [95]. Insgesamt ist aber das Risiko für eine IME im Vergleich zu Personen mit normaler Milzfunktion um den Faktor 20–30 erhöht [326].

Die STIKO empfiehlt deshalb für PatientInnen mit anatomischer oder funktioneller Hyposplenie/Asplenie die Impfung mit einem quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen die Serogruppen A, C, W und Y (MenACWY) anstelle des monovalenten Meningokokken-C-Impfstoffs [327]. Zudem sollten diese Personen mit einem altersentsprechend zugelassenen Meningokokken B-Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B (MenB) geimpft werden [327].

Zu beachten sind die altersabhängigen Zulassungen und Impfschemata der jeweiligen Impfstoffe.

Basierend auf Beobachtungen zur Immunogenität des Meningokokken-C-Impfstoffs bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie fällt die Immunantwort auf den MenACWY-Impfstoff bei diesen Personen möglicherweise ebenfalls schwächer aus und kann von kürzerer Dauer sein als bei gesunden Personen [21, 227, 322]. Daher wird bei dieser PatientInnengruppe **grundsätzlich eine 2. MenACWY-Impfung im Abstand von mindestens 4–8 Wochen** empfohlen (FI Nimenrix® [13, 299]).

Personen, die zuvor den monovalenten Meningokokken-C-Impfstoff erhalten haben, sollten ebenfalls mit **2 Dosen eines MenACWY-Impfstoffs** geimpft werden, mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zur Meningokokken-C-Impfung.

Die Fachinformationen der Meningokokken ACWY-Konjugatimpfstoffe enthalten keine Angaben zur Notwendigkeit von Auffrischimpfungen jenseits des Säuglingsalters. Auf Grundlage von Daten zur AK-Persistenz bei gesunden ProbandInnen und immunologischen Erwägungen

wird aber eine **Auffrischimpfung alle 5 Jahre** empfohlen [13, 160, 291, 299].

PatientInnen mit anatomischer oder funktioneller Hyposplenie/Asplenie sollten zudem gegen **Meningokokken der Serogruppe B** mit einer altersentsprechenden Anzahl von Impfstoffdosen (siehe jeweilige FI) geimpft werden. Aus immunologischen Erwägungen wird eine **Auffrischimpfung alle 5 Jahre** empfohlen [ExpertInnenkonsens].

### Influenza

Die STIKO empfiehlt die jährliche Influenzaimpfung allen Personen, die ein erhöhtes Risiko für eine schwer verlaufende Influenza und deren Komplikationen aufweisen. PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie haben zwar kein bekannt erhöhtes Risiko für eine Influenza, die jährliche Influenzaimpfung wird dennoch aufgrund der Komplikationen einer bakteriellen Sekundärinfektion, insbesondere durch Pneumokokken, empfohlen [13, 46, 73, 131, 291, 299]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie war die Influenzaimpfung mit einer um 54 % reduzierten Sterblichkeit bei PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie assoziiert [187]. Hinzu kommen Beobachtungen, dass nach einer Influenza die Dichte und Dauer einer nasopharyngealen Besiedlung mit bakteriellen Atemwegsinfektionserregern deutlich erhöht ist [146, 236], z. B. bezogen auf den nasalen Pneumokokkennachweis bei Kindern [369]. Experimentalmodelle und klinische Beobachtungen haben ergeben, dass eine Influenza für schwere Pneumokokkeninfektionen prädisponiert. Umgekehrt beeinflusst die bakterielle Sekundärinfektion den Verlauf einer Influenza negativ [33, 218, 236, 290, 309]. Für die Verabreichung der Influenzaimpfung gelten die Empfehlungen der STIKO sowie die Hinweise zur Anwendung in den jeweiligen Fachinformationen.

## 5. Hinweise zu Reiseimpfungen

### Einleitung

Durch verbesserte Behandlungsmethoden, einer damit einhergehenden besseren Lebensqualität sowie einer längeren Überlebensdauer nimmt die Reisetätigkeit bei immundefizienten bzw. immun-

supprimierten PatientInnen in starkem Maße zu. Auch bei PatientInnen mit Immundefizienz gibt es häufig den Wunsch, Fernreisen zu unternehmen. Reiseziele und Reisewege sind dabei ähnlich wie bei Immunkompetenten [170, 304]. Bei Immundefizienz besteht ein signifikantes Risiko für eine ernste reiseassoziierte Erkrankung bzw. eine opportunistische Infektion bei gleichzeitiger Gefahr eines verminderten und/oder schneller nachlassenden Impfschutzes [12, 78, 169, 209].

Wie im Abschnitt **Impfen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen, antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation** beschrieben führt die Konditionierungstherapie vor autologer und allogener SZT zu einem Verlust einer bereits bestehenden Immunität. Daher kann insbesondere bei der Gelbfieberimpfung nicht wie bei Immungesunden davon ausgegangen werden, dass ein vor SZT aufgebauter Impfschutz lebenslang anhält. In diesen Fällen kann nach SZT eine serologische Kontrolle erwogen werden, ggf. müssen Auffrischimpfungen nach entsprechender Immunrestitution erfolgen.

Für internationale Reisen gilt, dass auch PatientInnen mit hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten, nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) oder Organtransplantation sowie mit Asplenie nach reisemedizinischen Empfehlungen beraten und geimpft werden sollten (z. B. nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Globale Gesundheit, [www.dtg.org](http://www.dtg.org)). Eine eventuelle Kostenübernahme von Reiseimpfungen und ggf. notwendigen Überprüfungen des Impferfolges muss mit der jeweiligen Krankenkasse geklärt werden. Nach Möglichkeit sollte mit der Verabreichung von Reiseimpfungen mehrere Monate vor der Abreise begonnen werden, um im Einzelfall noch eine serologische Kontrolle des Impferfolges durchführen und ggf. zusätzliche Impfstoffdosen applizieren zu können [170]. Wenn der Impferfolg überprüft werden soll, empfiehlt sich ein Zeitabstand von 4–8 Wochen nach der (letzten) Impfstoffdosis. Für die Überprüfungen des Impferfolges bei Frühsommermeningoenzephalitis (FSME), Hepatitis A, Japanischer Enze-

**Tab. 8** Kontrolle des Impferfolgs: Methoden und Interpretation

Impfung	Test	Serologischer Wert (AK-Konzentrationen)	Serologisches Korrelat für Schutz
Cholera	Vibriocidal antibody titre	4-facher Anstieg der AK-Konzentration	Nur in Studien, nicht etabliert
FSME	NT (PRNT)	AK-Konzentration $\geq 10$	Ja
Hepatitis A	ELISA	Je nach Labor <sup>a</sup>	Ja
Japanische Enzephalitis	NT (PRNT)	AK-Konzentration $\geq 10$	Ja
Meningokokken	rSBA	AK-Konzentration $\geq 8$	Ja
Tollwut	NT (RFFIT)	0,5 IU/mL	Marker für adäquate Impfreaktion <sup>b</sup>
Typhus abdominalis	Verschieden	Vi-IgG, Anstieg der AK-Konzentration; auch zelluläre Immunantwort	Nur in Studien, nicht etabliert
Gelbfieber	NT (PRNT)	AK-Konzentration $\geq 10$	Ja

FSME Frühsommermeningoenzephalitis, NT Neutralization Test, PRNT Plaque Reduction Neutralization Test, ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, rSBA rabbit Serum Bactericidal Assay, RFFIT Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test

<sup>a</sup>Jedes Labor nutzt eigene Testmethoden. Erfahrungsgemäß legen die meisten Testhersteller die Grenze zw. „negativ“ und „positiv“ (Schutz) in den Bereich zwischen 15–20 mIU/mL

<sup>b</sup>Messung von Antikörpern im Serum ist bestverfügbare Methode und dient als Näherung für ein Schutzkorrelat [240]

phalitis, Meningokokken der Serogruppe A, C, W, Y und Gelbfieber steht der in der **Tab. 8** genannte jeweilige Laborwert als Surrogatmarker für einen Schutz vor der Erkrankung. Die Tabelle dient als Ergänzung zur Tab. 1 in Papier (I) [246], um die Gesamtheit der theoretisch möglichen serologischen Kontrollen abzubilden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass einzelne Bestimmungen nicht immer notwendig oder praktisch möglich sind (z. B. sind serologische Kontrollen bei Cholera und Typhus weder sinnvoll noch etabliert).

Hinsichtlich der Sicherheit, Effektivität und den empfohlenen zeitlichen Abständen zwischen onkologischer Behandlung, Transplantation oder Splenektomie und Impfung ergeben sich die bedeutendsten Unterschiede zwischen Tot- und Lebendimpfstoffen, weshalb diese im Folgenden in getrennten Abschnitten aufgeführt werden.

### Allgemeine Hinweise zu Totimpfstoffen

In der Regel werden Totimpfstoffe bei Immundefizienz gut vertragen, allerdings kann die Impfung weniger immunogen und/oder die Dauer der Schutzwirkung kürzer sein [92, 170]. Bei Immundefizienz sollten immer die konventionellen und nicht eventuell verfügbare Schnellimpfschemata zur Anwendung kommen.

Es gelten die in den jeweiligen Abschnitten beschriebenen Abstände von Impfungen zur antineoplastischen The-

### rapie, SZT, Organtransplantation oder Splenektomie.

Für die folgenden reisespezifischen Erkrankungen stehen Totimpfstoffe zur Verfügung: Cholera, Hepatitis A, Japanische Enzephalitis, Meningokokken-erkrankungen, Poliomyelitis, Tollwut und Typhus abdominalis. Je nach Wohnort und Reisedestination können auch die FSME- und Influenzaimpfung als Reiseimpfungen angesehen werden. Zu beachten ist, dass die Influenza auf der südlichen Erdhalbkugel in Gebieten mit gemäßigttem Klima zwischen Mai und September auftritt und in den Tropen und Subtropen ganzjährig Saison hat. Bei längeren Aufenthalten (>4 Wochen) kann erwogen werden, eine Impfung im Reiseland mit dem für die Saison vorgesehenen Impfstoff durchzuführen [163], [ExpertInnenkonsens].

### Allgemeine Hinweise zu Lebendimpfstoffen

Bei ausgeprägter Immundefizienz sind Impfungen mit Lebendimpfstoffen kontraindiziert. In der Reisemedizin betrifft das vorwiegend die Gelbfieberimpfung und die orale Typhusimpfung [103, 170, 352]. Da für Typhus ein Totimpfstoff zur Verfügung steht, beschränkt sich der Abschnitt in Bezug auf Lebendimpfstoffe auf die Gelbfieberimpfung.

### Hinweise zu einzelnen Impfungen Cholera

Cholera ist eine sehr seltene Reiseerkrankung. Selbst bei Reisen in Länder, in denen Choleraausbrüche bei der Bevölkerung vorkommen, ist das Risiko, an einer Cholera zu erkranken, für Reisende aus Nichtendemiegebieten extrem gering. Die Impfung sollte daher nur Personen angeboten werden, die ein stark erhöhtes Risiko für eine Cholerainfektion besitzen (z. B. längere Aufenthalte in Cholera-Epidemiegebieten, Arbeit in Flüchtlingslagern oder in der Katastrophenhilfe). Daten über ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei immundefizienten PatientInnen liegen nicht vor.

Bei dem schon seit längerem in Deutschland zugelassenen Impfstoff Dukoral® handelt es sich um einen Totimpfstoff, der bei Immundefizienz verwendet werden kann (zwei Impfstoffdosen per os im Abstand von 1–6 Wochen). Zu beachten ist, dass 2020 auch der Lebendimpfstoff Vaxchora® in Deutschland zugelassen wird. Bei Immundefizienz sollte nur der Totimpfstoff zur Anwendung kommen, zumal bislang nur Untersuchungen zur Immunogenität bei Immundefizienz für den Totimpfstoff vorliegen [148]. Eine serologische Kontrolle des Impferfolgs ist nicht möglich.

## Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

Verschiedene Fallberichte deuten auf schwerwiegende oder gar tödliche Verläufe von FSME-Infektionen bei immunsupprimierten PatientInnen hin [165, 203, 337].

Bei einer möglichen Zeckenexposition in einem FSME-Risikogebiet wird die Impfung gegen FSME mit einem der beiden in Deutschland zugelassenen Totimpfstoffe ab dem Alter von 1 Jahr empfohlen. Die Grundimmunisierung sollte mit 3 Impfstoffdosen entsprechend dem Impfschema des jeweiligen Impfstoffs durchgeführt werden (Mindestabstände zwischen den Impfungen: 0, 1–3 und 5–12 bzw. 9–12 Monate, je nach verwendetem Impfstoff). Zur Immunogenität der FSME-Impfung unter Immunsuppression gibt es nur wenige Studien. Bei herztransplantierten PatientInnen wurden geringere Serokonversionsraten und niedrigere AK-Werte gemessen [81]. Bei PatientInnen unter Methotrexat und/oder TNF-Inhibitor-Behandlung betrug die Serokonversionsrate 39 % (26/66) im Vergleich zu 79 % (44/56) in der Kontrollgruppe [135]. In der Gruppe der ≥60-Jährigen war die Diskrepanz zwischen PatientInnen und gesunden Kontrollpersonen noch stärker ausgeprägt: 31 % (9/29) versus 81 % (17/21),  $p < 0,05$  [135]. In einer anderen Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Impfansprechen bei Gesunden jenseits des 50. Lebensjahrs reduziert ist und es in dieser Altersgruppe vermehrt zu Durchbruchserkrankungen kommen kann [130]. Im Analogieschluss von Immunoseneszenz auf Immundefizienz kann demnach **eine zusätzliche Priming-Dosis im Schema 0, 1, 3, 12 Monate** in Erwägung gezogen werden [ExpertInnenkonsens].

## Hepatitis A

Die Impfung wird unabhängig vom Reisestil für Reisen in Länder mit hoher Hepatitis A-Inzidenz empfohlen. Daten über ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Verlauf bei immundefizienten PatientInnen liegen nicht vor. Bei HIV-PatientInnen wurde bei Hepatitis A-Co-Infektion eine längere Ausscheidungsdauer von Hepatitis A-Viren beobachtet [94, 197].

Die Grundimmunisierung erfolgt mit einer ersten Impfstoffdosis am Tag 0 und

einer zweiten Impfstoffdosis nach 6–18 Monaten. Unter jeglicher immunmodulatorischer Therapie kann eine **zusätzliche Einzel-Impfstoffdosis Hepatitis A parallel zur ersten Impfstoffdosis oder 4 Wochen nach der ersten Impfstoffdosis** den Impferfolg verbessern [298], [ExpertInnenkonsens]. Entsprechende Daten bei PatientInnen nach Organtransplantation bzw. SZT liegen nicht vor.

Die Studien bei Immunsuppression wurden mit monovalenten Impfstoffen durchgeführt [112]. Deshalb sollten bei gleichzeitiger Indikation für eine Impfung gegen Hepatitis B bzw. Typhus trotz Verfügbarkeit entsprechender Kombinationsimpfstoffe monovalente Impfstoffe verabreicht werden.

Die Immunogenität nach Organtransplantation bzw. SZT ist eingeschränkt [11, 90, 113, 145, 336]. Nach Organtransplantation wurde zudem ein Verlust zuvor bestehender protektiver AK beobachtet [10, 123]. Es wird daher empfohlen, vor Abreise eine AK-Bestimmung durchzuführen, damit ggf. eine zusätzliche Impfstoffdosis verabreicht werden kann. Statt einer aktiven Impfung könnte vor der Reise in Einzelfällen auch präexpositionell Immunglobulin (Ig) gegeben werden.

## Hepatitis B

Für die meisten in diesem Papier besprochenen PatientInnen ist die Hepatitis B-Impfung eine Indikationsimpfung. Wir verweisen an dieser Stelle auf die jeweiligen Abschnitte. Eine Ausnahme bilden PatientInnen mit einer (funktionellen) Asplenie. Hier gelten die gleichen Indikationen für eine Hepatitis B-Reiseimpfung wie für Personen ohne Immundefizienz.

## Japanische Enzephalitis

Die Impfung gegen Japanische Enzephalitis (JE) wird nur empfohlen bei längeren Aufenthalten in Endemiegebieten (Süd-, Südost- und Ostasien) und bei Reisen mit erhöhter Exposition, z. B. Aufenthalte in ländlichen Regionen der Endemiegebiete. Die JE ist eine Flavivirusinfektion. In Analogie zu anderen Flavivirusinfektionen wurde vermutet, dass das Risiko für eine Infektion bzw. für schwere Verläufe bei Vorliegen einer Immundefizienz erhöht sein kann [43]. Dies lässt sich allerdings nicht mit Daten belegen.

Bei dem in Deutschland ab dem Alter von 2 Monaten zugelassenen Impfstoff gegen JE handelt es sich um einen Totimpfstoff. Geimpft wird nach dem Standard-schema, d. h. 2 Impfstoffdosen im Abstand von 28 Tagen. Vor erneuter Exposition sollte nach 12–24 Monaten eine Auffrischimpfung durchgeführt werden, womit bei gesunden Menschen eine Protektion von 10 Jahren erwarten werden kann. Bei PatientInnen mit Immundefizienz kann vor erneuter Exposition eine serologische Bestimmung der AK Aufschluss über eine evtl. notwendige Auffrischimpfung vor Ablauf der 10 Jahre geben. Das grundsätzlich zugelassene Schnellimpfschema für eine Erstimmunisierung mit je einer Impfung an Tag 0 und Tag 7 sollte nicht angewendet werden, da es hierzu keine Daten bei PatientInnen mit Immundefizienz gibt. Generell ist die Datenlage zur Immunogenität der Impfung bei immundefizienten PatientInnen lückenhaft [158].

## Meningokokken-Erkrankungen

Die STIKO empfiehlt gesundheitlich gefährdeten Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression sowie bei Asplenie eine Impfung gegen die Meningokokkenserogruppen A, C, W, Y und B. Reisende mit Immundefizienz sollten also grundsätzlich geimpft sein, insbesondere bei einem erhöhten Risiko für eine Infektion bei Aufenthalt in Ländern mit jährlich wiederkehrenden, saisonal bedingten Epidemien (sog. „Meningitis-Gürtel“ in Afrika) [366].

Da bei Immunsupprimierten schlechtere Immunantworten auf MenACWY-Konjugatimpfstoffe als bei Immungesunden beobachtet wurden [219], kann eine **zweimalige Impfung sowie nach 5 Jahren bei erneuter Exposition eine Auffrischimpfung** empfohlen werden [13, 61, 216, 282]. Nicht alle Empfehlungen legen sich auf den Abstand fest, in dem die beiden Impfstoffdosen gegeben werden sollen oder in welchem Abstand die Auffrischimpfung erfolgen soll. In Anlehnung an Empfehlungen anderer Impfkommmissionen werden ein Abstand von 8 Wochen zwischen den beiden Impfstoffdosen vor einer Reise sowie ein **Auffrischintervall von 5 Jahren** empfohlen [13, 299]. Eine Bestimmung der AK-Konzentration 4 Wochen nach der letzten Impfung zur

Überprüfung der Serokonversion kann bei besonders hohem Risiko erwogen werden. Es liegen keine Untersuchungen zur Immunantwort auf die Impfungen gegen die Serogruppe B bei Immundefizienz vor.

### Poliomyelitis

Für PatientInnen nach SZT wird die Poliomyelitisimpfung im Rahmen der **erneuten Grundimmunisierung** empfohlen (siehe Abschnitt „**Impfen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen, antineoplastischer Therapie und/oder autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation**“).

Für Reisende in Regionen mit einem potentiellen Infektionsrisiko für Poliomyelitis wird von der STIKO die Poliomyelitisimpfung als Indikationsimpfung empfohlen. Für Reisende in entsprechenden Ländern (siehe unten) besteht eine Indikation für eine Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Hierbei ist zu beachten, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für einzelne Länder verschärfte, aber zum Teil nur temporär geltende Empfehlungen mit kürzeren Impfabständen ausgesprochen hat.

Wildpoliovirus (WPV) Typ 2 gilt bereits seit 2015 als ausgerottet, im Oktober 2019 wurde die Ausrottung von WPV Typ 3 verkündet. WPV Typ 1 zirkuliert seit 2015 anhaltend nur noch in Afghanistan und Pakistan (Stand April 2020). In einigen Ländern wird allerdings noch mit der oralen Lebendvakzine (OPV) geimpft – bei mangelhaften Durchimpfungsraten besteht hier die Gefahr, sich mit einem der drei mutierten Impfvirusstämme (*circulating vaccine-derived poliovirus*, cVDPV) zu infizieren. Aktuelle Übersichten über die von WPV Typ 1- oder cVDPV-Transmission betroffenen Länder finden sich in den folgenden Quellen: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/public-health-emergency-status/> und <https://www.who.int/news-room/detail/29-05-2019-statement-of-the-twenty-first-ihf-emergency-committee>.

Zusammenfassend sollte vor Reisen in Länder mit WPV Typ 1- oder cVDPV-Endemizität eine serologische Kontrolle der Immunantwort (Poliomyelitis-AK im Neutralisationstest) und ggf. die Verabreichung einer zusätzlichen Impfstoffdosis durchgeführt werden [ExpertInnenkonsens].

In Deutschland wird nur noch der i. m. zu verabreichende Totimpfstoff (IPV) verwendet. Zur Immunogenität unter Immunsuppression gibt es nur wenige Studien. Bei PatientInnen nach Nierentransplantation zeigte sich eine ausreichende Ansprechrate [140], bei HIV-PatientInnen mit T-Lymphozyten  $<300 \times 10^6/L$  wurden verminderte AK-Antworten beschrieben [175].

### Tollwut

Die terrestrische Tollwut stellt vor allem in den meisten tropischen und subtropischen Reiseländern noch eine ernstzunehmende Gefahr dar. Abgesehen davon ist Fledermaustollwut durch verschiedene Fledermaus-Lyssa-viren weltweit verbreitet. Nachdem erste Krankheitserscheinungen aufgetreten sind, führt die Tollwut unweigerlich zu einer progressiven hirnstamm-betonten Enzephalitis und zum Tod.

Eine präexpositionelle Tollwutimpfung ist der postexpositionellen Impfung in jedem Fall vorzuziehen, da der Zugang zu hochwertigen Impfstoffen und Ig in manchen Ländern möglicherweise nicht gegeben ist. Das präexpositionelle Impfschema der aktiven Immunisierung besteht aus drei Impfstoffdosen im Abstand 0, 7, 21 (–28) Tage. Das für Immungesunde zugelassene Schnellimpfschema soll bei Immundefizienz nicht zur Anwendung kommen.

Zur Immunogenität des aktiven Tollwut-Totimpfstoffs liegen für immunsupprimierte PatientInnen nur Einzelfallberichte vor [66]. Es wird daher empfohlen, bei bestehender Immundefizienz 14 Tage nach der letzten Impfung eine serologische Kontrolle des Impferfolgs durchzuführen [ExpertInnenkonsens]. Ein Wert von  $\geq 0,5$  IU/mL im PRNT gilt hierbei als Surrogatmarker dafür, dass eine Person auf die Impfung anspricht [240, 300]. Dies bedeutet, dass im Falle einer späteren Exposition gegenüber Tollwutviren eine Postexpositionsprophylaxe (siehe unten) einen ausreichenden Schutz bewirken kann. Falls dieser Wert von  $\geq 0,5$  IU/mL im PRNT nicht erreicht wird, sollte eine weitere Impfstoffdosis appliziert und 14 Tage nach der letzten Impfung der Wert erneut bestimmt werden. Möglicherweise kann nicht bei allen Personen mit einer Immundefizienz ein Wert von  $\geq 0,5$  IU/mL erzielt werden;

so finden sich in der Literatur Fallberichte von PatientInnen mit Immundefizienz, die postexpositionell aktiv und passiv geimpft wurden und keinen als ausreichend angesehenen AK-Wert aufbauten [168]. Falls bei einer präexpositionellen Impfung dieser Wert nicht erreicht werden kann, sollte ggf. von einer Reise abgeraten werden.

Im Falle einer wiederholten geplanten Exposition sollte vorher eine erneute serologische Bestimmung des Impferfolgs erfolgen und bei Bedarf eine Auffrischimpfung durchgeführt werden.

Auch bei korrekt durchgeführter Präexpositionsprophylaxe und einem Wert  $\geq 0,5$  IU/mL muss bei Immundefizienz im Falle einer Exposition  $\geq$  Grad 2 die gleichzeitige Gabe von Tollwutimpfstoff (aktive Immunisierung) und von Tollwut-Hyper-Ig (passive Immunisierung) erfolgen [383]. Die aktive Immunisierung umfasst insgesamt 5 Impfstoffdosen im Abstand 0, 3, 7, 14, 28 Tagen (Essen-Schema). Wenn möglich, sollte eine serologische Kontrolle des Impferfolgs 2–4 Wochen nach Beginn der aktiven Immunisierung erfolgen, vorzugsweise am Tag der 4. Impfstoffdosis [121, 283]. Bei einem Wert von  $<0,5$  IU/mL kann mit einer zusätzlichen Auffrischimpfstoffdosis reagiert werden. Die Ig-Gabe erfolgt unter Verwendung von humanem Ig in der Dosierung von 20 IU/kgKG i. m. lokal um die Wunde. Bei entsprechender Indikation können die Ig noch bis zu 7 Tage nach Beginn der aktiven Immunisierung gegeben werden. Falls möglich, sollte während einer postexpositionellen Prophylaxe die Reduktion einer eventuellen medikamentösen Immunsuppression erwogen werden.

### Typhus abdominalis

Die Typhusimpfung wird bei Reisen in Endemiegebiete (z. B. Indien, Nepal, Pakistan, Afghanistan, Bangladesch), bei Langzeitaufhalten in endemischen Gebieten und bei Reisen bzw. Aufhalten unter einfachen Bedingungen bzw. Arbeitsbedingungen empfohlen. Vermutlich haben immundefiziente PatientInnen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf des Typhus abdominalis [118]. Es liegen aktuell keine Daten vor, die ein erhöhtes Infektionsrisiko für PatientInnen mit Hyposplenie/Asplenie zeigen.

Bei immundefizienten PatientInnen sollten nur inaktivierte Typhusimpfstoff-

## Abkürzungen

<i>AI</i>	Auffrischimpfung	<i>IVIg</i>	Intravenöse Immunglobuline
<i>AK</i>	Antikörper	<i>JE</i>	Japanische Enzephalitis
<i>ALL</i>	Akute Lymphatische Leukämie	<i>LAIV</i>	engl. Live-Attenuated Influenza Vaccine, attenuierter Lebendinfluenzaimpfstoff
<i>Anti-HBs</i>	Antikörper gegen Hepatitis B-surface-Antigen	<i>MMR</i>	Masern, Mumps, Röteln
<i>CD</i>	Cluster of Differentiation	<i>MenC</i>	Meningokokken C
<i>CI</i>	Checkpoint-Inhibitoren	<i>mTOR</i>	mechanistic (früher mammalian) Target Of Rapamycin
<i>CLL</i>	Chronisch Lymphatische Leukämie	<i>NT</i>	Neutralisationstest
<i>cVDPV</i>	circulating Vaccine-Derived Poliovirus	<i>OPSI</i>	Overwhelming Post-Splenectomy Infection
<i>EK</i>	Erythrozytenkonzentrat	<i>PCV13</i>	13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
<i>ELISA</i>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	<i>PEP</i>	Postexposition prophylaxe
<i>ESMO</i>	European Society for Medical Oncology	<i>PPSV23</i>	23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff
<i>FFP</i>	Fresh Frozen Plasma	<i>PRNT</i>	Plaque Reduction Neutralization Test
<i>FSME</i>	Frühsommermeningoenzephalitis	<i>RFFIT</i>	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
<i>GI</i>	Grundimmunisierung	<i>rSBA</i>	rabbit Serum Bactericidal Assay
<i>GKV</i>	Gesetzliche Krankenversicherung	<i>STIKO</i>	Ständige Impfkommision
<i>GvHD</i>	Graft-versus-Host-Disease	<i>SZT</i>	Stammzelltransplantation
<i>HepB</i>	Hepatitis B	<i>TKI</i>	Tyrosinkinaseinhibitor
<i>HBsAg</i>	Hepatitis B-surface-Antigen	<i>TNF</i>	Tumornekrosefaktor
<i>Hib</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b	<i>Tx</i>	Transplantation
<i>HIV</i>	Humanes Immundefizienz-Virus	<i>UAW</i>	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
<i>HPV</i>	Humane Papillomviren	<i>VZV</i>	Varicella-Zoster-Virus
<i>Hz</i>	Herpes zoster	<i>WHO</i>	engl. World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
<i>Ig</i>	Immunglobuline	<i>WPV</i>	Wildpoliomyelitisvirus
<i>IgG</i>	Immunglobulin G		
<i>IPD</i>	engl. Invasive Pneumococcal Disease, invasive Pneumokokken-erkrankung		
<i>IME</i>	Invasive Meningokokken-erkrankungen		
<i>IPV</i>	Inaktivierte Poliomyelitisvakzine		

fe verwendet werden. Der orale Typhus-Lebendimpfstoff ist kontraindiziert bei angeborener, erworbener oder therapiebedingter Immundefizienz. Daten zur Immunogenität des Totimpfstoffs bei dieser PatientInnengruppe liegen nicht vor. Eine serologische Kontrolle des Impferfolgs nach Impfung wird nicht empfohlen, da ein Cut-off-Wert für Protektion nicht definiert ist.

### Gelbfieber

Man unterscheidet eine medizinische und eine formale Indikation zur Gelbfieberimpfung. Bei **medizinischer Indikation** werden Reisende in Gelbfiebergebiete zum individuellen Schutz gegen Gelbfieber geimpft. Hierbei ist zu beachten, dass die Gelbfiebergebiete nicht mit den Landesgrenzen übereinstimmen müssen; innerhalb eines Landes kann es Regionen geben, in denen keine Impfung erforderlich ist. Wenn keine Gelbfieberendemiegebiete bereist werden und keine Impf-

pfligt bei Ein- oder Weiterreise besteht, kann auf eine Gelbfieberimpfung verzichtet werden. Bei **formaler Indikation** hingegen sind Vorschriften bei der Ein- oder Weiterreise zu beachten. Einige Länder verlangen von allen Reisenden den Nachweis einer Gelbfieberimpfung bei der Einreise. Andere Länder verlangen den Impfnachweis nur bei Einreise aus einem Land mit Gelbfieberendemiegebieten.

Wenn aufgrund der Immundefizienz bzw. -suppression der attenuierte Gelbfieberlebendimpfstoff nicht verabreicht werden kann, sollte von einer Reise in Endemiegebiete abgeraten werden, da die Gelbfiebererkrankung eine Erkrankung mit einer hohen Letalität ist [382]. Bei medizinischer Kontraindikation für eine Impfung und dennoch bestehender Reisenotwendigkeit oder bei lediglich formaler Indikation besteht die Möglichkeit einer Impfbefreiung. Das „*exemption certificate*“ ist auf Englisch oder Französisch im internationalen Impfpass einzutragen.

Hierbei ist allerdings zu beachten, dass diese Impfbefreiung von den betreffenden Ländern nicht anerkannt werden muss.

Es ist ratsam, PatientInnen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder jedweder Transplantation nach geplanten Reisen in Gelbfieber-Endemiegebiete zu fragen, insbesondere, wenn sie aus Endemiegebieten stammen und möglicherweise wieder in ihr Heimatland reisen möchten. Gegebenenfalls kann bis zu 4 Wochen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder Durchführung einer Organtransplantation bei Fehlen weiterer Kontraindikationen die Gelbfieberimpfung verabreicht werden; der Abstand zur autologen SZT sollte mindestens 3 Monate betragen. Falls nach autologer/allogener SZT, Organtransplantation oder sonstiger Immundefizienz bzw. -suppression eine Reise in ein Gelbfiebergebiet geplant ist und zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine Gelbfieberimpfung durchgeführt wurde, wird eine serologische Kontrolle mittels *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT) empfohlen [147]. Es wurden bei Immundefizienz bzw. nach Organtransplantation [378, 385] und in einzelnen Fällen auch nach SZT persistierende protektive Gelbfieber-AK-Konzentrationen nachgewiesen [14, 132, 314].

Bei Immundefizienz ist die Impfung mit dem Lebendimpfstoff gegen Gelbfieber generell kontraindiziert. In den folgenden genannten Konstellationen einer Steroidtherapie kann jedoch von einer klinisch nicht-relevanten Immundefizienz ausgegangen werden, sodass die in der Fachinformation unter Gegenanzeigen genannte „Immundefizienz“ entfällt und eine Gelbfieberimpfung verabreicht werden kann:

- Erhaltungstherapie in physiologischer Dosierung (Ersatztherapie)
- Steroidinhalation oder Applikation topischer Steroide (Haut, Ohren, Augen)
- Steroidinjektion in Gelenke, Sehnen oder Bursen

Nach Organtransplantation bleiben die PatientInnen zeitlebens immunsupprimiert, sodass grundsätzlich eine lebenslange Kontraindikation für Lebendimpfungen besteht [184]. Über individuelle Risiko-Nutzen-Entscheidungen wird im Kapitel „Impfungen bei PatientInnen vor

und nach Organtransplantation“ berichtet. Es gibt vereinzelte Fallberichte über Erkrankungen an Gelbfieber nach Impfung [76], andererseits wurden auch Fälle versehentlicher Gelbfieberimpfungen bei Organtransplantierten oder Stammzelltransplantierten beschrieben, die keine vermehrten UAW der Impfung zeigten [18, 119, 386].

Bei Asplenie kann eine Gelbfieberimpfung verabreicht werden.

Folgende Abstände zu einer antineoplastischen Therapie und SZT sollten eingehalten werden:

- Frühestens 3 Monate nach Beendigung einer immunsupprimierenden antineoplastischen Therapie [210], besser ist ein Abstand von 6 Monaten
- Frühestens 24 Monate nach einer autologen oder allogenen SZT (auch wenn die Immunrestitution nach einer autologen SZT bei Kindern und Jugendlichen schneller einsetzt als nach einer allogenen SZT), sofern keine weitere Immundefizienz und in Bezug auf die allogene SZT seit mindestens drei Monaten keine Graft-versus-Host-Disease besteht [185].

### Korrespondenzadresse

#### Kerstin Kling

Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut Berlin, Deutschland  
KlingK@rki.de

**Danksagung.** Für die kritische und konstruktive Durchsicht des Manuskripts danken wir allen in der STIKO-Arbeitsgruppe Immundefizienz mitarbeitenden Expertinnen und Experten sowie Miriam Wiese-Posselt, Judith Koch und Sabine Vygen-Bonnet, für die redaktionelle Durchsicht Eva Wetzel aus dem Fachgebiet Impfprävention am Robert Koch Institut. Ein besonderer Dank gilt Christina Rieger von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie für die kritische Durchsicht und fachliche Beratung. Christof Schaefer vom Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin möchten wir für die kritische Begutachtung und fachliche Unterstützung im Abschnitt Impfen von Säuglingen und Kindern nach in utero-Exposition gegenüber immunmodulatorischen Medikamenten danken.

**Interessenkonflikt.** H.-J. Laws, U. Baumann, C. Bogdan, G. Burchard, M. Christopheit, J. Hecht, U. Heininger, I. Hilgendorf, W. Kern, K. Kling, G. Kobbe, W. Külper, T. Lehrnbecher, R. Meisel, A. Simon, A. Ullmann, M. de Wit und F. Zepp geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Acar S, Gencdal G, Kirimlioglu H, Polat KY, Cagatay AA, Akyildiz M (2019) Varicella-Zoster Virus-Induced Hepatitis in a Liver Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc* 51:1193–1195
2. Agency EM (2018) Summary of product characteristics—Shingrix. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_en.pdf). Zugegriffen: 18. März 2020
3. Ambati A, Einarsdottir S, Magalhaes I et al (2015) Immunogenicity of virosomal adjuvanted trivalent influenza vaccination in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 17:371–379
4. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW et al (1977) Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 297:897–900
5. Anderson EJ (2008) Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis* 8:642–649
6. Anderson H, Petrie K, Berrisford C et al (1999) Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 80:219–220
7. Ando S (2018) Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine based on the test-negative control study in children during the 2016–2017 season. *J Infect Chemother* 24:782–788
8. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL et al (1996) Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 51:125–134
9. Arnott A, Jones P, Franklin LJ et al (2018) A Registry for Patients With Asplenia/Hyposplenism Reduces the Risk of Infections With Encapsulated Organisms. *Clin Infect Dis* 67:557–561
10. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ et al (2000) Hepatitis A antibodies in liver transplant recipients: evidence for loss of immunity posttransplantation. *Liver Transpl* 6:191–195
11. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ et al (2001) Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 72:272–276
12. Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW (2015) Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): A review. *Travel Med Infect Dis* 13:31–47
13. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) (2018) Australian Immunisation Handbook. In: Health AGDo (Hrsg) Vaccination for special risk groups. Australian Government Department of Health, Canberra
14. Avelino-Silva VI, Freire Mda S, Rocha V et al (2016) Persistence of Yellow Fever vaccine-induced antibodies after cord blood stem cell transplant. *Hum Vaccines Immunother* 12:937–938
15. Avery RK (2012) Influenza vaccines in the setting of solid-organ transplantation: are they safe? *Curr Opin Infect Dis* 25:464–468
16. Avery RK, Michaels M (2008) Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant* 8:9–14
17. Avetisyan G, Aschan J, Hassan M et al (2008) Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. *Transplantation* 86:257–263
18. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FL et al (2012) Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis* 14:237–241
19. Baas MC, Van Donselaar KA, Florquin S et al (2009) Mumps: not an innocent bystander in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 9:2186–2189
20. Backhaus E, Berg S, Andersson R et al (2016) Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis* 16:367
21. Balmer P, Falconer M, McDonald P et al (2004) Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 72:332–337
22. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP et al (1992) Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J INFECT DIS* 166:1021–1028
23. Barton M, Wasfy S, Dipchand AI et al (2009) Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric solid organ transplant recipients: a prospective study of safety and immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 28:688–692
24. Bassetti M, Castaldo N, Carnelutti A (2019) Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. *Expert Opin Pharmacotherapy*, S 1–8
25. Bastidas A, De La El Serna Idrissi JM et al (2019) Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:123–133
26. Bate J, Baker S, Breuer J et al (2019) PEptalk2: results of a pilot randomised controlled trial to compare VZIG and aciclovir as postexposure prophylaxis (PEP) against chickenpox in children with cancer. *Arch Dis Child* 104:25–29
27. Berglund A, Willen L, Grodeberg L et al (2014) The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and Streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 53:1212–1220
28. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ et al (2015) Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J INFECT DIS* 211:1279–1287
29. Bersanelli M, Buti S, De Giorgi U et al (2019) State of the art about influenza vaccination for advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: When common sense is not enough. *Crit Rev Oncol Hematol* 139:87–90
30. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignano P et al (2018) Influenza Vaccine Indication During therapy with immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDia study. *Immunotherapy* 10:1229–1239
31. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R et al (2001) Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 19:464–471
32. Bisharat N, Omari H, Lavi I et al (2001) Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 43:182–186
33. Blevins LK, Wren JT, Holbrook BC et al (2014) Coinfection with Streptococcus pneumoniae negatively modulates the size and composition of the ongoing influenza-specific CD8(+) T cell

- response. *J Immunol* 193:5076–5087 ((Baltimore, Md. : 1950))
34. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH et al (2015) Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 100:107–113
  35. Bochennek K, Allwinn R, Langer R et al (2014) Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer. *Vaccine* 32:3357–3361
  36. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME et al (2006) Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 107:1800–1805
  37. Bonanni P, Grazzini M, Nicolai G et al (2017) Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccines Immunother* 13:359–368
  38. Branagan AR, Duffy E, Albrecht RA et al (2017) Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17:296–304.e292
  39. Briere EC, Rubin L, Moro PL et al (2014) Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recomm Reports* 63:1–14
  40. Bronte V, Pittet MJ (2013) The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity* 39:806–818
  41. Broyer M, Tete MJ, Guest G et al (1997) Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 99:35–39
  42. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J et al (2001) Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 9:65–68
  43. Burchard GD, Caumes E, Connor BA et al (2009) Expert opinion on vaccination of travelers against Japanese encephalitis. *J Travel Med* 16:204–216
  44. Calaminus G, Hense B, Laws HJ et al (2007) Diphtheria (D) and tetanus (T) antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after treatment according to Co-ALL 05/92. *Klin Padiatr* 219:355–360
  45. Cameron PU, Jones P, Gorniak M et al (2011) Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One* 6:e23164
  46. Canadian Immunization Guide: Part 3—Vaccination of Specific Population (2016) Immunization of Immunocompromised Persons. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#15>. Zugegriffen: 18. März 2020
  47. Carey W, Pimentel R, Westveer MK et al (1990) Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. *Am J Gastroenterol* 85:1590–1592
  48. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A et al (2011) Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 117:1499–1506
  49. Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J et al (1998) Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 4:128–132
  50. Cheng MP, Pandit A, Antin JH et al (2018) Safety and immunogenicity of conjugate quadrivalent meningococcal vaccination after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2:1272–1276
  51. Chiou WY, Hung SK, Lai CL et al (2015) Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine* 94:e1022
  52. Chitasombat MN, Watcharananan SP (2016) Prevalence and Outcome of Disseminated Varicella Zoster Infection Post Kidney Transplantation. *J Med Assoc Thai* 99:381–385
  53. Choi DK, Fuleihan RL, Walterhouse DO (2016) Serologic response and clinical efficacy of influenza vaccination in children and young adults on chemotherapy for cancer. *Pediatr Blood Cancer* 63:2011–2018
  54. Chong CR, Park VJ, Cohen B et al (2019) Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). *Clin Infect Dis* 70:193–199
  55. Chong J, Jones P, Spelman D et al (2017) Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 145:397–400
  56. Chung C (2019) To do or not to do: A concise update of current clinical controversies in immune checkpoint blockade. *J Oncol Pharm Pract* 25:663–673
  57. Concepcion BP, Schaefer HM (2011) Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant* 25:821–829
  58. Copelovici Y, Strulovici D, Cristea AL et al (1979) Data on the efficiency of specific antimumps immunoglobulins in the prevention of mumps and of its complications. *Virologie* 30:171–177
  59. Cordero E, Aydiillo TA, Perez-Ordóñez A et al (2012) Deficient long-term response to pandemic vaccine results in an insufficient antibody response to seasonal influenza vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 93:847–854
  60. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A et al (2017) Two Doses of Inactivated Influenza Vaccine Improve Immune Response in Solid Organ Transplant Recipients: Results of TRANSGRIPE 1–2, a Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 64:829–838
  61. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S et al (2019) Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 19:e200–e212
  62. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al (2009) Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 48:1392–1401
  63. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C et al (2015) Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clin Infect Dis* 61:313–323
  64. Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al (2011) Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection—the German guideline. *Z Gastroenterol* 49:871–930
  65. Coscia LA, Constantinescu S, Armenti DP et al (2015) The 25th Anniversary of the National Transplantation Pregnancy Registry. *Clin Transpl* 31:57–68
  66. Cramer CH 2nd, Shieck V, Thomas SE et al (2008) Immune response to rabies vaccination in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplantation* 12:874–877
  67. Crawford NW, Balloch A, Tikkanen L et al (2015) Pneumococcal conjugate vaccine administration during therapy for pediatric leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 34:e9–15
  68. Croce E, Hatz C, Jonker EF et al (2017) Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation—A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 35:1216–1226
  69. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS et al (2019) Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 19:988–1000
  70. Daneshpouy M, Socie G, Clavel C et al (2001) Human papillomavirus infection and anogenital condyloma in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 71:167–169
  71. Danziger-Isakov L, Kumar D (2013) Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13(4):311–317
  72. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice AICO (2019) Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33:e13563
  73. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J et al (2011) Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 155:308–317
  74. De Lavallade H, Garland P, Sekine T et al (2011) Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 96:307–314
  75. De Silva IGS, Cole J, Stone BJ, Dockrell Dh, Vedio A (2014) Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. *J Infect* 68:397–399
  76. de Sousa MV, Zollner RL, Stucchi RSB, Boin I, de Ataíde EC, Mazzali M (2019) Yellow fever disease in a renal transplant recipient: Case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 21:e13151
  77. Decker M, Rothermundt C, Hollander G et al (2006) Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 7:693–694
  78. Dekkiche S, de Valliere S, D'Acremont V, Genton B (2016) Travel-related health risks in moderately and severely immunocompromised patients: a case-control study. *J Travel Med*. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw001>
  79. Den Haan JM, Kraal G (2012) Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen. *J Innate Immun* 4:437–445



80. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR et al (2018) Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence. *Vaccine* 36:6253–6261
81. Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J et al (1999) Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine* 17:867–874
82. Deniset JF, Surewaard BG, Lee WY et al (2017) Splenic Ly6G(high) mature and Ly6G(int) immature neutrophils contribute to eradication of *S. pneumoniae*. *J Exp Med* 214:1333–1350
83. Di Cataldo A, Puleo S, Destri LG et al (1987) Splenic trauma and overwhelming postsplenectomy infection. *Br J Surg* 74:343–345
84. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR (2011) Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 378:86–97
85. Diana A, Posfay-Barbe KM, Belli DC et al (2007) Vaccine-induced immunity in children after orthotopic liver transplantation: a 12-yr review of the Swiss national reference center. *Pediatr Transplantation* 11:31–37
86. Dinelli MIS, Dos SAMN, Weckx LY et al (2018) Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation. *Transpl Infect Dis* 20:e12951
87. Dos Santos G, Haguinet F, Cohet C et al (2016) Risk of solid organ transplant rejection following vaccination with seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in England: A self-controlled case-series. *Vaccine* 34:3598–3606
88. Douglas AP, Trubiano JA, Barr I et al (2017) Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica* 102:e397–e399
89. Dumont-Girard F, Roux E, Van Lier RA et al (1998) Reconstitution of the T-cell compartment after bone marrow transplantation: restoration of the repertoire by thymic emigrants. *Blood* 92:4464–4471
90. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z et al (1999) Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 94:1601–1604
91. Earle CC (2003) Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:1161–1166
92. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M et al (2013) Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *Plos One* 8:e56974
93. Edgren G, Almqvist R, Hartman M et al (2014) Splenectomy and the risk of sepsis: a population-based cohort study. *Ann Surg* 260:1081–1087
94. Ehl S, Bogdan C, Niehues T et al (2018) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:1034–1051
95. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB et al (2000) Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 32:521–525
96. Ek T, Mellander L, Andersson B et al (2005) Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 44:461–468
97. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M et al (2006) Avidity of tetanus and Hib antibodies after childhood acute lymphoblastic leukaemia—implications for vaccination strategies. *Acta Paediatr* 95:701–706
98. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M et al (2004) Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:727–734
99. El Hoss S, Dussiot M, Renaud O et al (2018) A novel non-invasive method to measure splenic filtration function in humans. *Haematologica* 103:e436–e439
100. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ et al (2002) Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 117:444–450
101. Engelhard D, Mohty B, De La Camara R et al (2013) European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 15:219–232
102. Engelhard D, Zakay-Rones Z, Shapira MY et al (2011) The humoral immune response of hematopoietic stem cell transplantation recipients to AS03-adjuvanted A/California/7/2009 (H1N1) v-like virus vaccine during the 2009 pandemic. *Vaccine* 29:1777–1782
103. Eperon GBS, Enriquez N, Vaudaux B (2018) Voyageur immunosupprimé: recommandations vaccinales. *Rev Med Suisse* 14:922–933
104. Esposito S, Tenconi R, Preti V et al (2016) Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine* 95:e4899
105. European Medicines Agency (2018) Assessment Report—Shingrix.
106. Eyrich M, Wiegering V, Lim A et al (2009) Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukaemia—a prospective study of 20 paediatric patients. *Br J Haematol* 147:360–370
107. Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S et al (2006) Meta-analysis: the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Aliment Pharmacol Ther* 23:1105–1112
108. Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL et al (1990) Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J INFECT DIS* 161:926–931
109. Forstner C, Plefka S, Tobudic S et al (2012) Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients. *Vaccine* 30:5449–5452
110. Galea SA, Sweet A, Beninger P et al (2008) The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J INFECT DIS* 197(2):165–169
111. Gandhi MK, Egner W, Sizer L et al (2001) Antibody responses to vaccinations given within the first two years after transplant are similar between autologous peripheral blood stem cell and bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 28:775–781
112. Garcia Garrido HM, Veurink AM, Leeflang M, Spijker R, Goorhuis A, Grobusch MP (2019) Hepatitis A vaccine immunogenicity in patients using immunosuppressive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101479>
113. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP et al (2015) Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J INFECT DIS* 212:378–385
114. Geretti AM, Brook G, Cameron C et al (2016) British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med* 17(3):2–81
115. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M (2007) Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 35:421–427
116. Gollwitzer ES, Marsland BJ (2015) Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease. *Trends Immunol* 36:684–696
117. Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD (2013) Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006484.pub3>
118. Gordon MA (2008) Salmonella infections in immunocompromised adults. *J Infect* 56:413–422
119. Gowda R, Cartwright K, Bremner JA et al (2004) Yellow fever vaccine: a successful vaccination of an immunocompromised patient. *Eur J Haematol* 72:299–301
120. Greenwood KP, Hafiz R, Ware RS et al (2016) A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. *Vaccine* 34:2531–2536
121. Gsk (2019) Rabipur – Fachinformation.
122. Gunther M, Neuhaus R, Bauer T et al (2006) Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine. *Liver Transpl* 12:316–319
123. Gunther M, Stark K, Neuhaus R et al (2001) Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 71:477–479
124. Gwyn K (2005) Children Exposed to Chemotherapy In Utero. *Jnci Monogr* 2005:69–71
125. Gwynn ME, DeRemer DL, Saunders KM, Parikh J, Bollag RJ, Clemmons AB (2019) Immune-mediated adverse events following influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. <https://doi.org/10.1177/1078155219868758>
126. Hakim H, Dallas R, Zhou Y et al (2016) Acute respiratory infections in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 122:798–805
127. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR et al (2007) Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 44:1428–1433
128. Hamaguchi Y, Mori A, Uemura T et al (2015) Incidence and risk factors for herpes zoster in patients undergoing liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 17:671–678
129. Han CS, Miller W, Haake R et al (1994) Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant* 13:277–283

130. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M et al (2020) Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clin Infect Dis* 70:245–251
131. Haut Conseil De La Santé Publique (2014) Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques—Recommandations.
132. Hayakawa K, Takasaki T, Tsunemine H et al (2015) Persistent seropositivity for yellow fever in a previously vaccinated autologous hematopoietic stem cell transplantation recipient. *Int J Infect Dis* 37:9–10
133. Helou E, Grant M, Landry M, Wu X, Morrow JS, Malinis MF (2017) Fatal case of cutaneous-sparing orolaryngeal zoster in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. <https://doi.org/10.1111/tid.12704>
134. Hernandez MC, Khasawneh M, Contreras-Peraza N et al (2019) Vaccination and splenectomy in Olmsted County. *Surgery* 166:556–563
135. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L et al (2016) Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* 34:650–655
136. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W et al (2011) Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 29:2825–2833
137. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A (1991) Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 78:1031–1038
138. Hung TY, Kotecha RS, Blyth CC et al (2017) Immunogenicity and safety of single-dose, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric and adolescent oncology patients. *Cancer* 123:4215–4223
139. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM et al (2011) Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1192–1197
140. Huzly D, Neifer S, Reinke P et al (1997) Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 63:839–845
141. Ilan Y, Nagler A, Zeira E et al (2000) Maintenance of immune memory to the hepatitis B envelope protein following adoptive transfer of immunity in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 26:633–638
142. Inaba H, Hartford CM, Pei D et al (2012) Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 156:109–117
143. Ison MG, Szakaly P, Shapira MY et al (2012) Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. *Antivir Ther* 17:955–964
144. Ito K, Mugitani A, Irie S et al (2018) Prior vaccinations improve immunogenicity of inactivated influenza vaccine in young children aged 6 months to 3 years: A cohort study. *Medicine* 97:e11551
145. Jeon HJ, Ro H, Jeong JC et al (2014) Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 16:511–515
146. Jochems SP, Marcon F, Carniel BF et al (2018) Inflammation induced by influenza virus impairs human innate immune control of pneumococcus. *Nat Immunol* 19:1299–1308
147. Jonker EF, Visser LG, Roukens AH (2013) Advances and controversies in yellow fever vaccination. *Ther Adv Vaccines* 1:144–152
148. Jonker EFF, Uijlings Visser MCLG et al (2019) Comparison of the immunogenicity of Dukoral(R) oral cholera vaccine between renal transplant recipients on either a calcineurin inhibitor or mycophenolate—A controlled trial. *Vaccine* 37:3133–3139
149. Kaatsch PGD, Spix C (2019) German Childhood Cancer Registry—Annual Report 2018 (1980–2017). In: *Deutsches Kinderkrebsregister*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz
150. Kamboj M, Shah MK (2019) Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am* 33:593–609
151. Kanda Y, Mineishi S, Saito T et al (2001) Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28:689–692
152. Kang G, Chen H, Ma F et al (2016) Comparison of the effect of increased hepatitis B vaccine dosage on immunogenicity in healthy children and adults. *Hum Vaccines Immunother* 12:2312–2316
153. Kang M, Aslam S (2019) Varicella zoster virus encephalitis in solid organ transplant recipients: Case series and review of literature. *Transpl Infect Dis* 21:e13038
154. Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y et al (2002) Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation* 74:543–550
155. Kaul A, Sharma RK, Bhaduria D et al (2012) Chickenpox infection after renal transplantation. *Clin Kidney J* 5:203–206
156. Kavaliotis J, Loukou I, Trachana M et al (1998) Outbreak of varicella in a pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 31:166–169
157. Kawamura K, Yamazaki R, Akahoshi Y et al (2015) Evaluation of the immune status against measles, mumps, and rubella in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Hematology* 20:77–82
158. Kawano Y, Suzuki M, Kawada J et al (2015) Effectiveness and safety of immunization with live-attenuated and inactivated vaccines for pediatric liver transplantation recipients. *Vaccine* 33:1440–1445
159. Kidd IM, Booth CJ, Rigden SP et al (2003) Measles-associated encephalitis in children with renal transplants: a predictable effect of waning herd immunity? *Lancet* 362:832
160. Kim DK, Riley LE, Harriman KH et al (2017) Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older—United States, 2017. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 66:136–138
161. Kim W, Kim S, Oh J et al (2019) Incidence and risk factors for herpes zoster after adult liver transplantation. *Ann Surg Treat Res* 96:95–99
162. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G (2004) Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: A case history. *Eur J Haematol* 72:292–295
163. Kling K, Wichmann O, Burchard G (2020) Reimpfungen für besondere Personengruppen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63:85–92
164. Klink DT, Van Elburg RM, Schreurs MW et al (2008) Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008:271363
165. Knight A, Pauksens K, Nordmark G et al (2017) Fatal outcome of tick-borne encephalitis in two patients with rheumatic disease treated with rituximab. *Rheumatology* 56:855–856
166. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP et al (2000) Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 6:44–49
167. Koo S, Gagne LS, Lee P et al (2014) Incidence and risk factors for herpes zoster following heart transplantation. *Transpl Infect Dis* 16:17–25
168. Kopel E, Oren G, Sidi Y et al (2012) Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. *Emerging Infect Dis* 18:1493–1495
169. Kotton CN (2008) Vaccination and immunization against travel-related diseases in immunocompromised hosts. *Expert Rev Vaccines* 7:663–672
170. Kotton CNKA, Freedman DO (2020) Travelers with Additional Considerations - Immunocompromised Travelers. In: Brunette GWNJ (Hrsg) *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. Oxford University Press, New York
171. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E et al (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut, Berlin
172. Kristensen K (1992) Antibody response to a Haemophilus influenzae type b polysaccharide tetanus toxoid conjugate vaccine in splenectomized children and adolescents. *Scand J Infect Dis* 24:629–632
173. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN et al (2014) Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica* 99:392–398
174. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK et al (2011) General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report*. *Recomm Reports* 60:1–64
175. Kroon FP, Van Dissel JT, Labadie J et al (1995) Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21:1197–1203
176. Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M (2015) A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol* 171:683–694
177. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J et al (2000) Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 95:3683–3686
178. Kumar A, Moulik NR, Verma N (2015) Successful prevention of varicella outbreak in an overcrowded paediatric oncology ward using oral acyclovir prophylaxis. *J Trop Pediatr* 61:151

179. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L et al (2011) Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant* 11:2020–2030
180. Kumar D, Humar A, Plevneshi A et al (2007) Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients—10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 7:1209–1214
181. Kumar D, Humar A, Plevneshi A et al (2008) Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* 41:743–747
182. Kumar D, Michaels MG, Morris MI et al (2010) Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *The Lancet. Infect Dis* 10:521–526
183. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F et al (2006) Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 119(276):e271–277
184. L’huillier AG, Kumar D (2015) Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Hum Vaccines Immunother* 11:2852–2863
185. L’huillier AG, Posfay BK (2014) Live viral vaccines in transplanted patients. *Swiss Med Wkly* 144:w14005
186. La Nasa M, Gaughan J, Cardonick E (2019) Incidence of Neonatal Neutropenia and Leukopenia After In Utero Exposure to Chemotherapy for Maternal Cancer. *Am J Clin Oncol* 42:351–354
187. Langley JM, Dodds L, Fell D et al (2010) Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. *BMC Infect Dis* 10:219
188. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L et al (2018) Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer* 6:40–40
189. Laws HJ, Calaminus G, Gobel U (2005) Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 103:1759
190. Laws HJ, Simon A, Lehrnbecher T (2019) Revaccination in Children Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Survey in Germany, Austria and Switzerland. *Klin Padiatr* 231:136–141
191. Le Corre N, Thibault F, Pouteil NC et al (2012) Effect of two injections of non-adjuvanted influenza A H1N1pdm2009 vaccine in renal transplant recipients: INSERM C09-32 TRANSLUUVAC trial. *Vaccine* 30:7522–7528
192. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N et al (1997) Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:399–417
193. Lehrnbecher T, Schubert R, Allwinn R et al (2011) Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: a pilot study comparing different schedules. *Br J Haematol* 152:754–757
194. Lehrnbecher T, Schubert R, Behl M et al (2009) Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 147:700–705
195. Leone G, Pizzigallo E (2015) Bacterial Infections Following Splenectomy for Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 7:e2015057
196. Lewensohn-Fuchs I, Ljungman P, Kjerrstrom A et al (1996) Loss of seroreactivity against human papillomavirus (HPV) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 18:333–337
197. Lin KY, Chen GJ, Lee YL et al (2017) Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *WJG* 23:3589–3606
198. Lindemann M, Heinemann FM, Horn PA et al (2012) Long-term response to vaccination against pneumococcal antigens in kidney transplant recipients. *Transplantation* 94:50–56
199. Lindstrom V, Aittoniemi J, Lyytikäinen O et al (2016) Invasive pneumococcal disease in patients with haematological malignancies before routine use of conjugate vaccines in Finland. *Infect Dis* 48:399–402
200. Linet MS, Nyren O, Gridley G et al (1996) Causes of death among patients surviving at least one year following splenectomy. *Am J Surg* 172:320–323
201. Linnemann CC Jr., First MR (1979) Risk of pneumococcal infections in renal transplant patients. *JAMA* 241:2619–2621
202. Linnemann CC Jr., First MR, Schiffman G (1986) Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 146:1554–1556
203. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K et al (2017) A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *J INFECT DIS* 215:896–901
204. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L et al (2004) Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 34:589–593
205. Ljungman P, Avetisyan G (2008) Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 42:637–641
206. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H et al (2009) Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 44:521–526
207. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN et al (2001) Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28:479–484
208. Loftus MJ, Yong MK, Wilson S, Peleg AY (2019) Fatal disseminated visceral varicella zoster virus infection in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 21:e13062
209. Lopez-Gigosos RM, Segura M, Mariscal-Lopez E, Gutierrez-Bedmar M, Mariscal A (2020) Prevalence of Chronic Diseases among International Travelers Seeking Pretravel Medical Advice in 2018 at Malaga, Spain. *Am J Trop Med Hyg* 102:684–688
210. Lopez A, Mariette X, Bachelez H et al (2017) Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 80:10–27
211. Macartney K, Heywood A, McIntyre P (2014) Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001833.pub3>
212. MacIntyre CR, Shaw PJ, Mackie FE et al (2019) Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 37:5630–5636
213. Mackall C, Fry T, Gress R et al (2009) Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 44:457–462
214. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR et al (1997) Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood* 89:3700–3707
215. Mackay HJ, Mcgee J, Villa D et al (2011) Evaluation of pandemic H1N1 (2009) influenza vaccine in adults with solid tumor and hematological malignancies on active systemic treatment. *J Clin Virol* 50:212–216
216. Macneil JR, Rubin LG, Patton M et al (2016) Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons—Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep* 65:1189–1194
217. Madenci AL, Armstrong LB, Kwon NK et al (2019) Incidence and risk factors for sepsis after childhood splenectomy. *J Pediatr Surg* 54:1445–1448
218. Madhi SA, Klugman KP (2004) A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 10:811–813
219. Mahler MB, Taur Y, Jean R et al (2012) Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:145–149
220. Manistarski M, Levin D, Dvir R et al (2018) Lessons From an Outbreak of Varicella Infection in Pediatric Hemato-oncology Patients. *Pediatr Infect Dis J* 37:649–653
221. Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M et al (2014) mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 6:268ra179
222. Manuel O, Kumar D, Singer LG et al (2008) Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant : Off Publ Int Soc Heart Transplant* 27:11–16
223. Martino R, Porras RP, Rabella N et al (2005) Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:781–796
224. Martire B, Azzari C, Badolato R et al (2018) Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine* 36:3541–3554
225. Mazzuocollo LD, Andrada R, Pellerano G et al (2014) Levels of cyclosporine in breast milk and passage into the circulation of the infant of a mother with psoriasis. *Int J Dermatol* 53:355–356
226. Mebius RE, Kraal G (2005) Structure and function of the spleen. *Nature reviews. Immunology* 5:606–616
227. Meerveld-Eggink A, De Weerd O, De Voer RM et al (2011) Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis : Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 30:611–618
228. Meerveld-Eggink A, De Weerd O, Van Der Velde AM et al (2011) Response to influenza virus

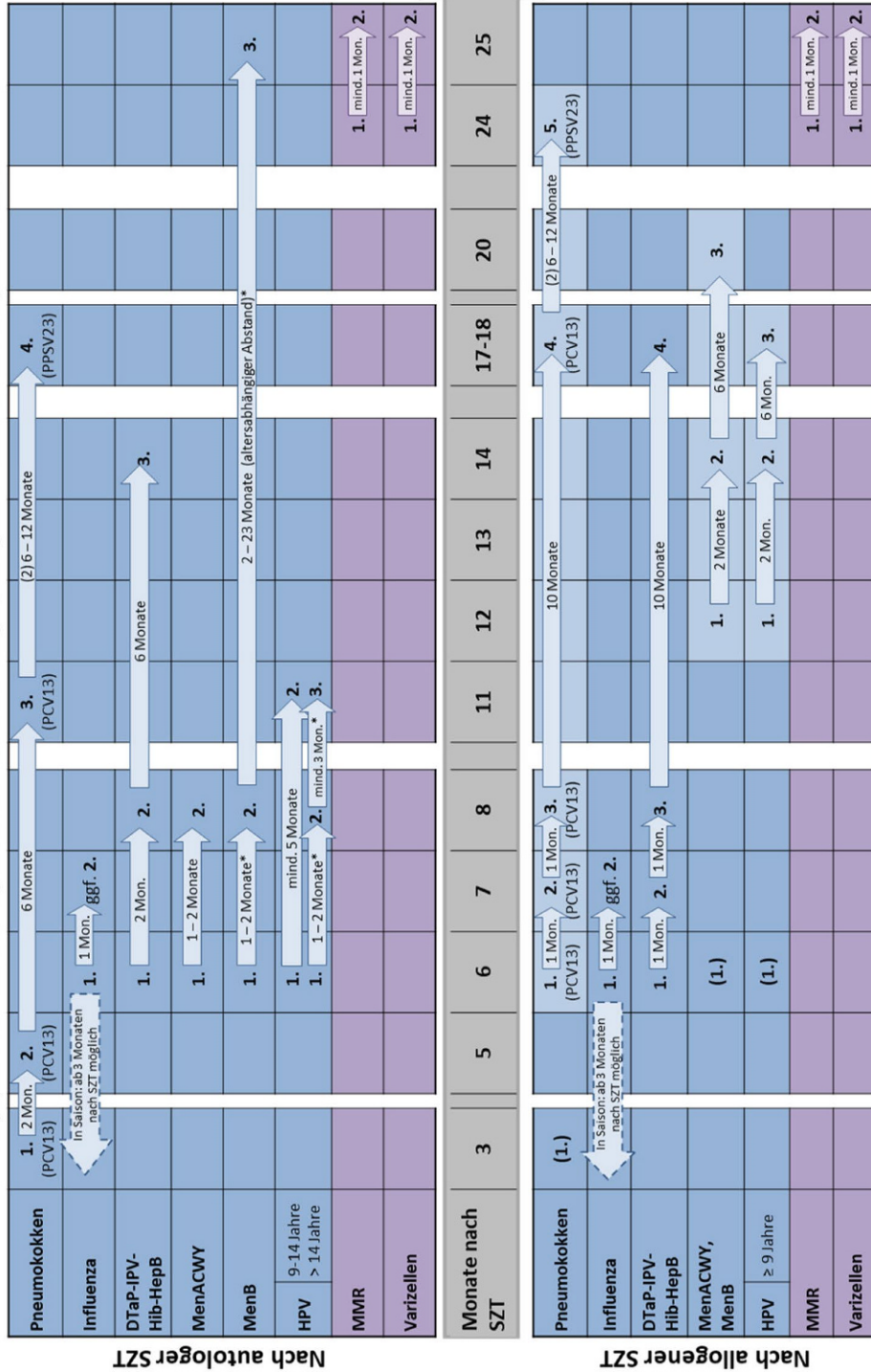
- vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol : Off J Eur Soc Med Oncol* 22:2031–2035
229. Meerveld-Eggink A, De Weerd O, Van Velzen-Blad H et al (2011) Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 29:675–680
  230. Mehta RS, Rezvani K (2016) Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence* 7:901–916
  231. Meisel R, Kuypers L, Gruhn B et al (2007) Co-administration of the Hexavalent Combination Vaccine Infanrix hexa™ and the Pneumococcal Conjugate Vaccine Prevenar™ Provides Early and Comprehensive Vaccination Coverage in Children after Related and Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 110:164–164
  232. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C et al (2007) Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 137:457–460
  233. Mikoluc B, Kayhty H, Bernatowska E et al (2008) Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis : Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 27:923–928
  234. Mikoluc B, Motkowski R, Kayhty H et al (2012) Antibody response to Haemophilus influenzae type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis : Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 31:805–809
  235. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H et al (2019) 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* 19:e188–e199
  236. Mina MJ, Klugman KP (2014) The role of influenza in the severity and transmission of respiratory bacterial disease. *Lancet Respir Med* 2:750–763
  237. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A (2016) Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 34:1958–1964
  238. Molica S (1994) Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk Lymphoma* 13:203–214
  239. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH et al (1996) Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 87:3012–3018
  240. Moore SM, Hanlon CA (2010) Rabies-specific antibodies: measuring surrogates of protection against a fatal disease. *PLoS Negl Trop Dis* 4:e595
  241. Morrison VA (2010) Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best practice & research. Baillieres Clin Haematol* 23:145–153
  242. Mulder SF, Jacobs JF, Nordkamp OMA et al (2011) Cancer patients treated with sunitinib or sorafenib have sufficient antibody and cellular immune responses to warrant influenza vaccination. *Clin Cancer Res* 17:4541–4549
  243. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH et al (2018) Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant : Off Publ Int Soc Heart Transplant* 37:844–852
  244. Musto P, Carotenuto M (1997) Vaccination against influenza in multiple myeloma. *Br J Haematol* 97:505–506
  245. Na R, Grulich AE, Meagher NS et al (2013) Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients. *Am J Transplant* 13:174–183
  246. Niehues T, Bogdan C, Hecht J et al (2017) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60:674–684
  247. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S et al (2006) 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* 77:226–232
  248. Nived P, Jorgensen CS, Settergren B (2015) Vaccination status and immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. *Vaccine* 33:1688–1694
  249. Nordøy T, Husebekk A, Aaberge I et al (2001) Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4–10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines
  250. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A et al (2001) A Predictive Model of Varicella-Zoster Virus Infection after Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 32:1414–1422
  251. Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G et al (2006) Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 26:252–255
  252. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE et al (2014) Younger age distribution of cervical cancer incidence among survivors of pediatric and young adult cancers. *Gynecol Oncol* 134:309–313
  253. Ojha RP, Tota JE, Offutt-Powell TN et al (2013) Human papillomavirus-associated subsequent malignancies among long-term survivors of pediatric and young adult cancers. *Plos One* 8:e70349
  254. Olarte L, Lin PL, Barson WJ et al (2017) Invasive pneumococcal infections in children following transplantation in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Transpl Infect Dis*. <https://doi.org/10.1111/tid.12630>
  255. Oliveira LG, Sass N, Sato JL et al (2007) Pregnancy after renal transplantation—a five-yr single-center experience. *Clin Transplant* 21:301–304
  256. Organtransplantation DS (2019) Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018
  257. Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA et al (2009) The effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on immunological priming induced by 7-valent conjugate vaccine in asplenic subjects with beta-thalassemia. *Vaccine* 27:350–354
  258. Pandit A, Leblebjian H, Hammond SP et al (2018) Safety of live-attenuated measles-mumps-rubella and herpes zoster vaccination in multiple myeloma patients on maintenance lenalidomide or bortezomib after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 53:942–945
  259. Papadatou I, Orthopoulos G, Theodoridou M et al (2015) Long-lasting hyporesponsiveness induced by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in asplenic patients with beta-thalassemia major. *Vaccine* 33:3779–3783
  260. Papadatou I, Piperi C, Alexandraki K et al (2014) Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with beta-thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 59:862–865
  261. Park H, Youk J, Kim HR et al (2017) Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. *Int J Hematol* 106:801–810
  262. Park ST, Song MJ, Park JS et al (2011) Incidence and clinicopathologic behavior of uterine cervical carcinoma in renal transplant recipients. *World J Surg Oncol* 9:72
  263. Parkkali T, Kayhty H, Ruutu T et al (1996) A comparison of early and late vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 18:961–967
  264. Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E et al (2014) Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients—preliminary report. *Plos One* 9:e114966
  265. Patel HS, Silver AR, Levine T et al (2010) Human papillomavirus infection and anal dysplasia in renal transplant recipients. *Br J Surg* 97:1716–1721
  266. Patel SR, Bate J, Borrow R et al (2012) Serotype-specific pneumococcal antibody concentrations in children treated for acute leukaemia. *Arch Dis Child* 97:46–48
  267. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ et al (2007) Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 44:625–634
  268. Paulides M, Stohr W, Laws HJ et al (2011) Antibody levels against tetanus and diphtheria after polychemotherapy for childhood sarcoma: a report from the Late Effects Surveillance System. *Vaccine* 29:1565–1568
  269. Perez-Romero P, Aydillo TA, Perez-Ordóñez A et al (2012) Reduced incidence of pneumonia in influenza-vaccinated solid organ transplant recipients with influenza disease. *Clin Microbiol Infect* 18:E533–E540
  270. Perez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J et al (2015) Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect* 21(1040):e1011–1048
  271. Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ et al (2011) Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 13:15–23
  272. Pergam SA, Limaye AP, Practice ASTIDCO (2013) Varicella zoster virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13(4):138–146
  273. Perkins JL, Chen Y, Harris A et al (2014) Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 120:2514–2521
  274. Petty KU, Scheffel D, Bode U et al (1994) Cellular immunodeficiency enhances the progression

- of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer* 57:836–840
275. Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V et al (2019) From mother to baby: antenatal exposure to monoclonal antibody biologics. *Expert Rev Clin Immunol* 15:221–229
276. Piñana JL, Montesinos P, Martino R et al (2014) Incidence, risk factors, and outcome of bacteraemia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol* 93:299–307
277. Piselli P, Busnach G, Fratino L et al (2013) De novo malignancies after organ transplantation: focus on viral infections. *CMM* 13:1217–1227
278. Pittet LF, Verolet CM, Mclain VA et al (2019) Multimodal safety assessment of measles-mumps-rubella vaccination after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 19:844–854
279. Posfay-Barbe KM, Pittet LF, Sottas C et al (2012) Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. *Am J Transplant* 12:2974–2985
280. Prelog M, Schonlaub J, Jeller V et al (2013) Reduced varicella-zoster-virus (VZV)-specific lymphocytes and IgG antibody avidity in solid organ transplant recipients. *Vaccine* 31:2420–2426
281. Public Health Agency of Canada (2018) Blood Products, Human Immunoglobulin and Timing of Immunization: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>. Zugegriffen: 15. März 2020
282. Public Health England (2013) Immunisation against infectious disease. In: Ramsay M (Hrsg) *Meningococcal: the green book*. Public Health England, London, S 24 (chapter 22)
283. Public Health England (2012) Immunisation against infectious disease. In: Ramsay M (Hrsg) *Rabies: the green book*. Public Health England, London, S 1–14 (chapter 27)
284. Puyn L (2016) Immunogenität und Verträglichkeit des hexavalenten Kombinationsimpfstoffs Infanrix hexaTM und des 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs PrevenarTM bei Kindern nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. *Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf*, S 99
285. Ram S, Lewis LA, Rice PA (2010) Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 23:740–780
286. Ravandi F, O'Brien S (2006) Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 55:197–209
287. Reed D, Brown G, Merrick R et al (1967) A Mumps Epidemic on St. George Island, Alaska. *JAMA* 199:967–971
288. Reich G, Mapara MY, Reichardt P et al (2001) Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 27:525–529
289. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al (1987) Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 5:1098–1106
290. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM et al (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 40:1487–1498
291. Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S et al (2018) Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol : Off J Eur Soc Med Oncol* 29:1354–1365
292. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S et al (2005) Effectiveness of the 2003–2004 Influenza Vaccine Among Children 6 Months to 8 Years of Age, With 1 vs 2 Doses. *Pediatrics* 116:153–159
293. Rivera L, Pena LM, Stainier I et al (2011) Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain—a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine* 29:9508–9513
294. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C (2015) Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res* 92:23–30
295. Rogers JE, Cumpston A, Newton M et al (2011) Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population. *Transpl Infect Dis* 13:480–484
296. Rogers ZR, Wang WC, Luo Z et al (2011) Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Blood* 117:2614–2617
297. Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V et al (2013) Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: tailoring better vaccination strategies. *Eur J Immunol* 43:2659–2670
298. Rosdahl A, Herzog C, Frosner G et al (2018) An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression—A prospective, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis* 21:43–50
299. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al (2014) 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58:309–318
300. SAGE (2017) Proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins. Prepared by the SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins and the World Health Organization (WHO) Secretariat
301. Schiff GM (1969) Titered Lots of Immune Globulin (Ig): Efficacy in the Prevention of Rubella. *JAMA Pediatr* 118:322–327
302. Schrauder A, Henke-Gendo C, Seidemann K et al (2007) Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 369:1232
303. Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S et al (1989) Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 74:1424–1427
304. Schwartz BS, Rosen J, Han PV et al (2015) Immunocompromised travelers: demographic characteristics, travel destinations, and Pretravel health care from the U.S. Global TravEpiNet consortium. *Am J Trop Med Hyg* 93:1110–1116
305. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P et al (1982) Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 248:2279–2283
306. Scully M, Starke R, Lee R et al (2006) Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagulation Fibrinolysis : Int J Haemostasis Thromb* 17:459–463
307. Serio B, Pezzullo L, Giudice V et al (2013) OPSI threat in hematological patients. *Transl Med UniSa* 6:2–10
308. Serrano B, Bayas JM, Bruni L et al (2007) Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine* 25:7331–7338
309. Sharma-Chawla N, Sender V, Kershaw O et al (2016) Influenza A Virus Infection Predisposes Hosts to Secondary Infection with Different *Streptococcus pneumoniae* Serotypes with Similar Outcome but Serotype-Specific Manifestation. *Infect Immun* 84:3445–3457
310. Shatz DV (2005) Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert Rev Vaccines* 4:27–34
311. Shinjoh M, Hoshino K, Takahashi T et al (2015) Updated data on effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine* 33:701–707
312. Shinjoh M, Miyairi I, Hoshino K et al (2008) Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine* 26:6859–6863
313. Siber GR, Halsey NRR, Almeida-Hill J, Sc G, Thompson C, Santosham M (1993) Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 122:204–211
314. Sicre De Fontbrune F, Arnaud C, Cheminant M et al (2018) Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients After Withdrawal of Immunosuppressive Therapy. *J INFECT DIS* 217:494–497
315. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P et al (2001) Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 114:107–110
316. Sinwar PD (2014) Overwhelming post splenectomy infection syndrome—review study. *Int J Surg* 12:1314–1316
317. Small TN, Avigan D, Dupont B et al (1997) Immune reconstitution following T-cell depleted bone marrow transplantation: effect of age and posttransplant graft rejection prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 3:65–75
318. Smedegaard LM, Poulsen A, Kristensen IA et al (2016) Varicella Vaccination of Children With Leukemia Without Interruption of Maintenance Therapy: A Danish Experience. *Pediatr Infect Dis J* 35:e348–e352
319. Smets F, Bourgois A, Vermynen C et al (2007) Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine* 25:5278–5282
320. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS et al (2001) Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 184:1504–1512
321. Smith S, Schiffman G, Karayalcin G et al (1995) Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster therapy. *J Pediatr* 127:68–75
322. Spoulou V, Tzanakaki G, Lekka S et al (2011) Natural and vaccine-induced immunity to *Neisseria meningitidis* serogroup C in asplenic patients with beta-thalassemia. *Vaccine* 29:4435–4438
323. Stadtmayer EA, Sullivan KM, Marty FM et al (2014) A phase 1/2 study of an adjuvanted

- varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 124:2921–2929
324. Staehelin C, Hirzel C, Hauser C et al (2016) Vaccinations for immunocompromised hosts—focussing on patients after a hematological stem cell or organ transplantation, with HIV or with functional or anatomical asplenia]. *Therapeutische Umschau. Ther Umsch* 73:281–289
325. Stammzelltransplantationen DRF (2018) Jahresbericht 2018 Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
326. Ständige Impfkommission (2015) Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epidemiol Bull* 37:393–410
327. Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiol Bull 34:313–364
328. Ständige Impfkommission (2013) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI – Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen. *Epidemiol Bull* 35:349–361
329. Ständige Impfkommission (2016) Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) – Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epid Bull* 36:351–383
330. Ständige Impfkommission (2017) Stellungnahme der STIKO: Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen. *Epid Bull*. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2017-002.1>
331. Ständige Impfkommission (2016) Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. *Epidemiol Bull* 37:385–406
332. Ständige Impfkommission (2013) Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis B. *Epid Bull* 36:373:371–381
333. Ständige Impfkommission (2017) Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von Influenza-Impfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–17 Jahren. *Epid Bull* 35:384–385
334. Ständige Impfkommission (2018) Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epidemiol Bull* 50:541–567
335. Stanford E, Print F, Falconer M et al (2009) Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* 5:85–91
336. Stark K, Gunther M, Neuhaus R et al (1999) Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J INFECT DIS* 180:2014–2017
337. Steininger PA, Bobinger T, Dietrich W et al (2017) Two Cases of Severe Tick-Borne Encephalitis in Rituximab-Treated Patients in Germany: Implications for Diagnosis and Prevention. *Open Forum Infect Dis* 4:ofx204
338. Sternfeld T, Spori-Byrtus V, Riediger C et al (2010) Acute measles infection triggering an episode of liver transplant rejection. *Int J Infect Dis* 14:e528–530
339. Stoehr GA, Rose MA, Eber SW et al (2006) Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomized for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 132:788–790
340. Storek J, Witherspoon RP, Storb R (1995) T cell reconstitution after bone marrow transplantation into adult patients does not resemble T cell development in early life. *Bone Marrow Transplant* 16:413–425
341. Struijk GH, Minnee RC, Koch SD et al (2010) Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int* 78:934–940
342. Su SH, Martel-Laferriere V, Labbe AC et al (2011) High incidence of herpes zoster in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1012–1017
343. Sun C, Gao J, Couzens L et al (2016) Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol* 2:1656–1657
344. Tadmor T, Welslau M, Hus I (2018) A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 11:57–70
345. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T et al (2009) Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematol* 49:9–13
346. Tangye SG, Good KL (2007) Human IgM+CD27+ B cells: memory B cells or “memory” B cells? *J Immunol* 179:13–19 (Baltimore, Md.: 1950)
347. Theilacker C, Ludewig K, Serr A et al (2016) Overwhelming Postsplenectomy Infection: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 62:871–878
348. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK et al (2009) Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 151:546–555
349. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L et al (2005) The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 35:1065–1069
350. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al (2009) Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1143–1238
351. Tran L, Hebert D, Dipchand A et al (2005) Invasive pneumococcal disease in pediatric organ transplant recipients: a high-risk population. *Pediatr Transplantation* 9:183–186
352. Trubiano JA, Johnson D, Sohail A, Torresi J (2016) Travel vaccination recommendations and endemic infection risks in solid organ transplantation recipients. *J Travel Med*. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw058>
353. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP et al (1990) Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. J Pediatr* 116:184–189
354. Udink Ten Cate FE, Ten Hove CH, Nix WM et al (2009) Transient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy. Case report and review of the literature. *Neonatology* 95:80–85
355. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al (2016) Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 95:1435–1455
356. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS et al (2018) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, Chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 68:e1–e47
357. Van De Wetering Vossen Jansen MDMTMH et al (2016) Varicella vaccination in pediatric oncology patients without interruption of chemotherapy. *J Clin Virol* 75:47–52
358. Van Der Kolk LE, Baars JW, Prins MH et al (2002) Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 100:2257–2259
359. Van Der Velden AM, Claessen AM, Van Velzen-Blad H et al (2005) Development of functional Haemophilus influenzae type b antibodies after vaccination. *Haematologica* 90:1582–1584
360. Van Der Velden AM, Claessen AM, Van Velzen-Blad H et al (2007) Vaccination responses and lymphocyte subsets after autologous stem cell transplantation. *Vaccine* 25:8512–8517
361. Van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM et al (2006) Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 20:1717–1722
362. Vance E, George S, Guinan EC 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* 22:735–741
363. Vardhana S, Cicero K, Velez MJ et al (2019) Strategies for Recognizing and Managing Immune-Mediated Adverse Events in the Treatment of Hodgkin Lymphoma with Checkpoint Inhibitors. *The Oncol* 24:86–95
364. Vernacchio L, Neufeld EJ, Macdonald K et al (1998) Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 133:275–278
365. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T et al (2006) A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 25:590–595
366. Vincent P (2008) The immunocompromised traveller. *South African J Epidemiol Infect* 23:22–26
367. Vink P, Torrell RJM, Sanchez Fructuoso A et al (2020) Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 70:181–190
368. Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L et al (2013) Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. *Cancer* 119:4028–4035
369. Vu HT, Yoshida LM, Suzuki M et al (2011) Association between nasopharyngeal load of Streptococcus pneumoniae, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J* 30:11–18
370. Waghorn DJ (2001) Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice pre-

- ventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 54:214–218
371. Waghorn DJ, Mayon-White RT (1997) A study of 42 episodes of overwhelming post-splenectomy infection: is current guidance for asplenic individuals being followed? *J Infect* 35:289–294
  372. Wagner N, Assmus F, Arendt G et al (2019) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62:494–515
  373. Wang SH, Loh PY, Lin TL et al (2017) Active immunization for prevention of De novo hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen-positive graft. *Liver Transpl* 23:1266–1272
  374. Weil BR, Madenci AL, Liu Q et al (2018) Late Infection-Related Mortality in Asplenic Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 36:1571–1578
  375. Weitberg AB, Weitzman SA, Watkins E et al (1985) Immunogenicity of hepatitis B vaccine in oncology patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 3:718–722
  376. Weller S, Braun MC, Tan BK et al (2004) Human blood IgM “memory” B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a pre-diversified immunoglobulin repertoire. *Blood* 104:3647–3654
  377. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H et al (2016) Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals. *Wien Klin Wochenschr* 128(4):337–376
  378. Wieten RW, Goorhuis A, Jonker EFF et al (2016) 17D yellow fever vaccine elicits comparable long-term immune responses in healthy individuals and immune-compromised patients. *J Infect* 72:713–722
  379. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM et al (2018) Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 104:182–187
  380. Wimperis JZ, Brenner MK, Prentice HG et al (1986) Transfer of a functioning humoral immune system in transplantation of T-lymphocyte-depleted bone marrow. *Lancet* 1:339–343
  381. Wong A, Marrie TJ, Garg S et al (2010) Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect* 138:1804–1810
  382. World Health Organization (2019) Yellow Fever. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. Zugegriffen: 4. April 2020
  383. World Health Organization (2018) WHO Expert Consultation on Rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser* 3:1–195
  384. Wumkes ML, Van Der Velden AM, Los M et al (2013) Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine* 31:6177–6184
  385. Wyplosz B, Burdet C, Francois H et al (2013) Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13:2458–2461
  386. Yax JA, Farnon EC, Engleberg CN (2009) Successful immunization of an allogeneic bone marrow transplant recipient with live, attenuated yellow fever vaccine. *J Travel Med* 16:365–367
  387. Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, van Driel ML (2015) Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010586.pub2>
  388. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV et al (2007) Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989–2005. *Medicine* 86:69–77
  389. Zheng S, Easterling TR, Hays K et al (2013) Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 76:988–996
  390. Zignol M, Peracchi M, Tridello G et al (2004) Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 101:635–641

Impfplan für Kinder/Jugendliche nach autologer/allogener Stammzelltransplantation



Indikationsimpfungen:

- Hepatitis A: nach autologer SZT: ab 6 Monaten mit 2 Impfstoffdosen (im Abstand von 6 Monaten)  
nach allogener SZT: aus ExpertInnensicht ab 12 Monaten mit 2 Impfstoffdosen (im Abstand von 6 Monaten)
- FSME: nach autologer SZT: ab 6 Monaten, Impfung nach FI  
nach allogener SZT: aus ExpertInnensicht ab 12 Monaten mit 3 Impfstoffdosen (Abstände zwischen den Impfungen 2, 6 Monate)

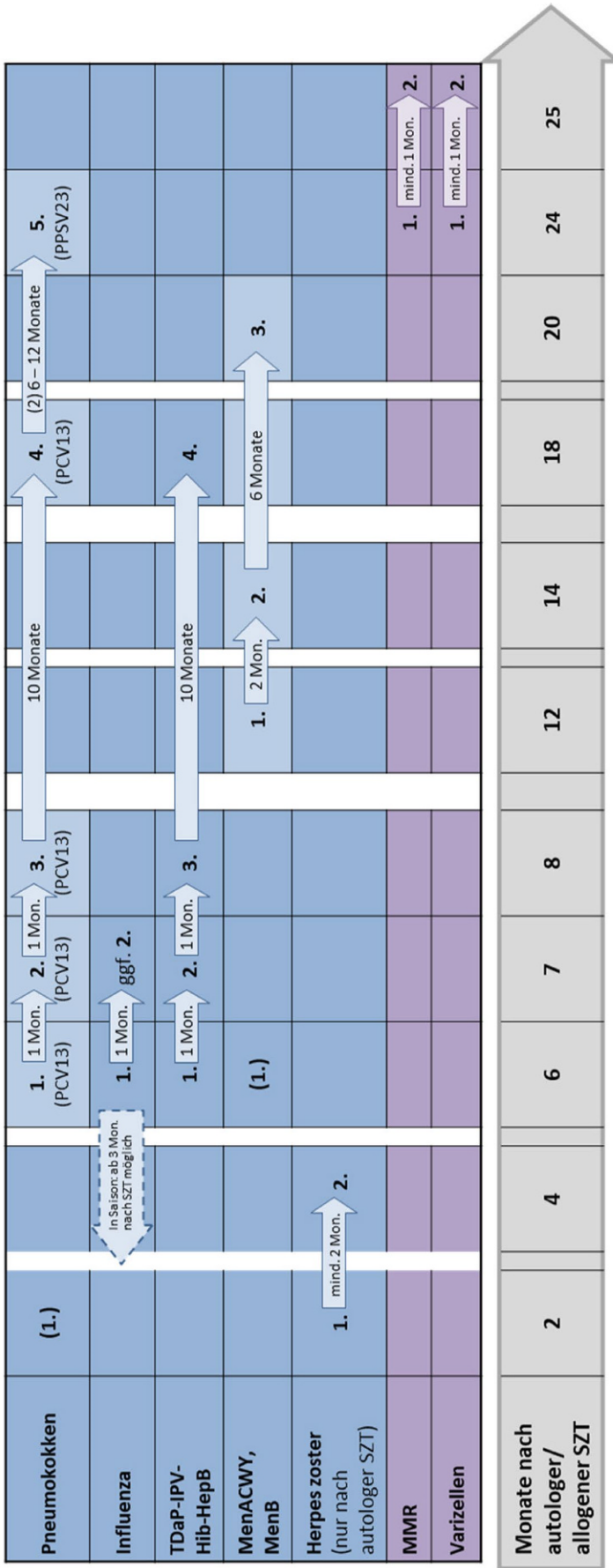
Angabe(n) sind die jeweiligen Impfstoffdosen (z.B. „1.“ = 1. Impfstoffdosis) sowie die empfohlenen (Mindest-)Abstände zwischen diesen. ( ) in Klammern dargestellt sind die frühestmöglichen Zeitpunkte der Pneumokokken-, Meningokokken- und HPV-Impfung. Diese sind von den beteiligten ExpertInnen nur in besonderer Risikokonstellation zu erwägen. Nähere Informationen siehe Text.

- Totimpfstoffe
- Lebendimpfstoffe

\* altersabhängige Impfschemata gemäß jeweiliger Fachinformation  
MenACWY quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppe A, C, W, Y, MenB Meningokokken B Impfstoff, mind. mindestens, Mon. Monate, PCV13 13-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff, PPSV23 23-valenter Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff, SZT Stammzelltransplantation



Impfplan für Erwachsene nach autologer/allogener Stammzelltransplantation



Indikationsimpfungen:

Hepatitis A: ab 12 Monaten nach autologer/allogener SZT (2 Impfstoffdosen im Abstand von 6 Monaten)

FSME: ab 12 Monaten nach autologer/allogener SZT (3 Impfstoffdosen; Abstände zwischen den Impfungen gemäß FI)

HPV: ab 12 Monaten nach autologer/allogener SZT (3 Impfstoffdosen; Abstände zwischen den Impfungen 2, 6 Monate)

Angegeben sind die jeweiligen Impfstoffdosen (z.B. „1.“ = 1. Impfstoffdosis) sowie die empfohlenen (Mindest-)Abstände zwischen diesen. ( ) In Klammern dargestellt sind die frühestmöglichen Zeitpunkte der Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung. Diese sind von den beteiligten Expertinnen nur in besonderer Risikokonstellation zu erwägen. Nähere Informationen siehe Text.

■ Totimpfstoffe von Expertinnen empfohlener Impfbeginn für die Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung

■ Lebendimpfstoffe

FI Fachinformation, MenACWY quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff der Serogruppen A, C, W, Y, MenB Meningokokken B Impfstoff, mind. mindestens, Mon. Monate, PCV13 13-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff, PPSV23 23-valenter Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff, SZT Stammzelltransplantation