

Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) Stand April 2012, (angepasst Januar 2014)

Empfängerinnen und Empfänger von Blut-Stammzellen sind in den ersten zwei Jahren nach der Übertragung stark oder gar vollständig immunsupprimiert. Dieser Zustand extremer Empfindlichkeit rechtfertigt eine vollständige Neu-Immunsisierung, ungeachtet der vor der Transplantation erhaltenen Impfungen (oder durchgemachten Infektionen) nach einem adaptierten Impfschema. Ergänzend ist es zudem wichtig, auch die nahen Kontaktpersonen der Patienten und das betreuende Gesundheitspersonal zu impfen respektive den Impfstatus zu überprüfen.

EINLEITUNG

Empfängerinnen und Empfänger von Blut-Stammzellen werden insbesondere bei allogenen Transplantationen in den ersten zwei Jahren nach der Übertragung stark oder gar vollständig immunsupprimiert und, wenn die Umstände eine intensive immunsuppressive Behandlung erfordern, teilweise auch länger. Ihr immunsupprimierter Zustand wird durch eine myeloablative Therapie, die vor der Transplantation erfolgt (dabei werden alle Immunzellen, die im Verlauf der Zeit durch die Immunreaktionen ein Gedächtnis aufgebaut haben, zerstört) und durch eine Therapie zur Verhinderung einer Abstossung nach der Übertragung herbeigeführt. Daher sind diese Personen schutzlos gegenüber allen Infektionen, an denen sie in der Vergangenheit erkrankt sind oder gegen die sie geimpft wurden. Zudem verlieren sie nach und nach die Antikörper, die durch Infektionen oder frühere Impfungen entstanden sind [1–5].

Dieser Zustand extremer Empfindlichkeit rechtfertigt eine Neu-Immunsisierung [6], deren Umfang nicht abhängig ist von früheren Impfungen oder Infektionen der Patientinnen oder des Patienten. Der Impfplan für die Neuimpfung variiert je nach Antigentyp des Impfstoffs, ist jedoch für eine bestimmte Impfung identisch, ungeachtet der vor der Transplantation erhaltenen Impfungen (oder durchgemachten Infektionen).

Grundsätzlich ist die Fähigkeit der

Stimulation der Antikörperproduktion mittels Impfung in den ersten 3 Monaten nach einer Transplantation sozusagen gleich null bzw. gar in den ersten 6 Monaten, wenn die immunsuppressive Behandlung die Verabreichung von monoklonalen Antikörpern gegen die B-Lymphozyten beinhaltet (Rituximab) [7]. Zwischen 3 (oder beim Einsatz von anti-lymphozytären Antikörpern 6) und 12 Monaten nach der Transplantation wird die Fähigkeit der Antikörperproduktion nach noch nicht vollständig definierten Parametern schrittweise wiedererlangt [7–8]. Doch die in diesem Zeitraum produzierten Antikörper sind funktionell nicht optimal, da sie eine primäre Immunantwort widerspiegeln, die sich durch eine niedrige Affinität zum betroffenen Antigen auszeichnet. Die CD4+T-Lymphozyten, die aufgrund ihrer Helferfunktion bei den B-Zellen fundamental sind, sind in den ersten 3 Monaten nach der Übertragung sozusagen nicht vorhanden. Danach nimmt ihre Zahl und ihre funktionelle Fähigkeit zu, bis sie 9 Monate nach der Transplantation ihre volle Funktionalität erreichen [6]. Das fortgeschrittene Alter und eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verlangsamen die Wiedererlangung der funktionellen Fähigkeit der T-Zellen deutlich [6]. Zudem wird die Fähigkeit, nach einer Stimulation mittels Impfung eine Immunantwort zu entwickeln, nach einer Übertragung von Stammzellen schneller wiedererlangt, wenn der Spender oder die Spenderin mit dem Impfantigen in Kontakt kam.

Wenn die Spenderin oder der Spender gegen Tetanus, nicht aber gegen Hepatitis B immunisiert ist, was bei Erwachsenen in der Schweiz häufig der Fall ist, so lässt sich eine Immunantwort auf den Tetanusimpfstoff nach 6 Monaten, auf den Hepatitis-B-Impfstoff hingegen erst nach 12 Monaten beobachten [6].

Die Neuimpfung ist fundamental, denn die so verhüteten Infektionen stellen effektiv eine Bedrohung für die transplantierte Person dar, sowohl aufgrund der hohen Auftretenswahrscheinlichkeit sowie aufgrund des grossen Potenzials, bei immunsupprimierten Personen eine schwerwiegende Krankheit herbeizuführen [7–16]. Besonders gross ist das Risiko bei invasiven Pneumokokken-Infektionen, Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b und der saisonalen Grippe aufgrund der fehlenden Antikörper produzierenden B-Lymphozyten sowie bei Grippe, Masern und Varizellen aufgrund der eingeschränkten Anzahl und Funktionalität der T-Lymphozyten.

Eine heikler Punkt im Prozess der Neuimpfung ist der Zeitpunkt des Impfbeginns nach der Transplantation: Wird er früh angesetzt, so besteht die Gefahr, dass die Immunität durch die myeloablative Behandlung vor der Übertragung und die Behandlung zur Verhinderung einer Abstossung bei einer allogenen Transplantation beeinträchtigt wird. Wird er hingegen zu spät angesetzt, so besteht für die häufig auftretenden Infektionen wie die Grippe und Pneumokokken-Infektionen ein grosses Risiko, dass es zur Exposition kommt, bevor die Patientin oder der Patient tatsächlich geschützt ist. Die Frage des bestgeeigneten Zeitpunkts nach einer Übertragung von Blut-Stammzellen wurde bisher in keiner gross angelegten randomisierten Studie untersucht. Die Erfahrung mit diesen Patientinnen und Patienten hat jedoch gezeigt, dass aufgrund der sehr grossen Empfindlichkeit und Vulnerabilität der betroffenen Person ein früh angesetzter Beginn trotz der Hypothese einer suboptimalen Immunität deutlich besser ist als

ein spät angesetzter Beginn. Der geeignete Zeitpunkt für den Impfbeginn hängt von zahlreichen Faktoren ab und wird von der Art des Impfstoffs eindeutig beeinflusst. Attenuierte Lebendimpfstoffe werden später (≥ 24 Monate) nach der Transplantation verabreicht als inaktivierte Impfstoffe ($\geq 3-6$ Monate) [6]. Erstere können erst verabreicht werden, wenn das Immunsystem der Patientin oder des Patienten ausreichend wiederhergestellt ist, um ein lebendes, replizierbares Antigen bewältigen zu können. Bei einer zu frühen Verabreichung eines lebenden Antigens besteht das Risiko, dass es zu einer Impfinfektion kommt, die sich aufgrund des stark immunsupprimierten Zustands zu einer ernsthaften Impferkrankung entwickeln würde.

Da die Neuimpfung bei noch immunsupprimierten Personen vorgenommen wird, von denen man aber annimmt, dass sie eine Immunant-

wort entwickeln können, ist es nötig, die Impfantwort nach erfolgter Impfung zu überprüfen. Die gängigste Methode der Überprüfung ist die Messung der spezifischen Antikörper. Für gewisse empfohlene Impfstoffe (Diphtherie, Tetanus, *Haemophilus influenzae* Typ b, Hepatitis B, Pneumokokken-Serotypen, Zeckenzephalitis, Tollwut) sind die Schutzkorrelate bekannt, und die den Klinikern zur Verfügung stehenden Messmethoden sind geeignet, um den impfinduzierten Antikörpergehalt zu beurteilen (Tabelle 1). In diesen Situationen ist eine serologische Kontrolle nach der Impfung daher dringend empfohlen. Die den Klinikern für andere Impfstoffe zur Verfügung stehenden Messmethoden sind dafür kalibriert, eine Immunantwort nach einer natürlichen Infektion nachzuweisen und sind somit wenig sensibel für die Evaluation einer Impfantwort (Masern, Mumps und Röteln). In die-

sem Fall wird eine serologische Kontrolle nach erfolgter Impfung ebenfalls empfohlen, wobei ein positives Resultat einer guten Immunantwort gleichzusetzen ist. Ein negatives Resultat nach der Masern- oder Rötelnimpfung bedeutet hingegen nicht unbedingt, dass die Neuimpfung versagt hat. Die für die Varizellen-Diagnostik gängigen serologischen Methoden reichen für die Beurteilung einer Impfantwort nicht aus; in einem spezialisierten Labor* steht jedoch eine sensiblere Methode zur Verfügung. Für andere Impfungen ist das Schutzkorrelat nicht eindeutig bestimmt, so dass aufgrund der gemessenen Antikörpergehalte nicht mit Eindeutigkeit gesagt werden kann, ob die geimpfte Person effektiv geschützt ist (Pertussis, Poliomyelitis, Grippe, Mumps). Eine serologische Kontrol-

* Laboratoire de vaccinologie, HUG, Genève

Tabelle 1
Korrelate für Schutz vor durch Impfungen verhütbaren Krankheiten

Impfung	Korrelate für Schutz				Bemerkungen
	Einheiten	Suszeptibel	Schutz kurzdauernd	Schutz langdauernd	
Diphtherie	IU/L	< 100	100-999	≥ 1000	
Tetanus	IU/L	< 100	100-999	≥ 1000	
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (Hib)	mg/L	< 0,15	0,15-0,99	≥ 1	
Hepatitis B	IU/L	< 10	10-99	≥ 100	
Pneumokokken	mg/L	< 0,30	0,3-0,9	≥ 1	Test verfügbar im «Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève»
Zeckenzephalitis (FSME) (Methode Enzymgnost™)	IU/L	< 6,98	$\geq 10,32$		
Zeckenzephalitis (FSME) (Methode VIE-ELISA)	VIEU/mL	< 63	≥ 127		
Tollwut	IU/ml	< 0,5	$\geq 0,5$		
Hepatitis A	IU/L	< 20	≥ 20		Ein positives Ergebnis bedeutet Immunität. Ein negatives Ergebnis nach der Neuimpfung schliesst eine Immunität nicht aus (Routine-tests ungenügend sensibel)
Masern	IU/L	< 250	≥ 500		
Röteln	IU/ml	< 10	≥ 20		Test verfügbar im «Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève»
Varizellen (Methode ELISA VZV gp)	IU/L	< 50	50-200	> 200	
Pertussis	Korrelat für Schutz unbekannt oder verfügbare Routinetests ungenügend sensibel				
Poliomyelitis					
Mumps					
Influenza					
Humane Papillomaviren					
Meningokokken					
Gelbfieber					

le ist somit unnötig. Bei anderen Impfungen steht dem Kliniker ein Antikörpernachweis nicht zur Verfügung (Gelbfieber, Meningokokken, humane Papillomaviren).

Für die meisten nachfolgend empfohlenen Impfungen und Impfstoffe wurden Studien zur Immunität, Reaktogenität und Sicherheit zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Stammzellen-Transplantation durchgeführt. Studien zur Wirksamkeit (Schutzwirkung) fehlen hingegen, insbesondere weil die Zahl der streng vergleichbaren Patientinnen und Patienten nicht ausreicht, um das Design solcher Studien festzulegen. Die Impfstoffe, für die keine Daten zur spezifischen Immunität bei immunsupprimierten Personen (oder nur sehr beschränkt) vorliegen, sind zulässig, wenn es sich um inaktivierte Produkte handelt (keine Gefahr für die geimpfte Person), und sind ausdrücklich kontraindiziert, wenn es sich um attenuierte Lebendimpfstoffe handelt.

Auch bei Impfstoffen, für die Patientenstudien durchgeführt wurden, hat die Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen mit grösster Vorsicht zu erfolgen, und es sind einige Vorsorgemassnahmen zu beachten. Gemäss der Guten Praxis wird die Fähigkeit, eine Immunantwort zu entwickeln, mit inaktivierten Impfstoffen getestet, bevor attenuierte Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Von Lebendimpfstoffen ist auch bei Personen abzusehen, die kurz vor Beginn des Neuimpfungsprozesses nachweislich über Antikörper gegen die fragliche Infektion verfügen (z.B. Masern). Zudem sind attenuierte Lebendimpfstoffe (Impfstoff gegen Poliomyelitis – in der Schweiz nicht erhältlich –, oraler Typhusimpfstoff), für die ein gleichwertiges inaktiviertes Produkt existiert, absolut kontraindiziert. Der BCG-Impfstoff ist in jedem Fall ausnahmslos kontraindiziert, da der erwartete Nutzen deutlich unter dem Impfrisiko liegt. Das Gleiche gilt für den Impfstoff gegen Herpes zoster aufgrund der fehlenden Daten zu immunsupprimierten Personen.

Fachgruppen sowohl in Europa wie auch in den USA haben mit der Zeit viele Erfahrungen über das Impfen von immunsupprimierten trans-

plantierten Personen gesammelt. 2005 wurden Konsensempfehlungen publiziert, die 2009 überarbeitet wurden [6]. und auf die wir für die nachfolgenden Empfehlungen für die Schweiz abstützen. Die Empfehlungen sind in mehrere Bereiche aufgeteilt:

1. Impfungen, die für alle Empfängerinnen und Empfänger von Blut-Stammzellen in allen Situationen indiziert sind.
2. Impfungen, die für gewisse Empfängerinnen und Empfänger aufgrund der persönlichen Situation erforderlich sind.
3. Postexpositionelle Prophylaxe bei den Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen
4. Impfung der Spenderinnen und Spender von Blut-Stammzellen
5. Impfung des Umfelds der Empfängerinnen und Empfänger von Blut-Stammzellen

1. IMPFUNGEN, DIE FÜR ALLE EMPFÄNGERINNEN UND EMPFÄNGER VON BLUT-STAMMZELLEN IN ALLEN SITUATIONEN INDIZIERT SIND

Empfehlungen

Die folgenden Impfungen können allen Empfängerinnen und Empfängern jeden Alters und in allen epidemiologischen Situationen verabreicht werden: Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* Typ b, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Grippe und Pneumokokken. Sie können auch in allen klinischen Situationen verabreicht werden, mit Ausnahme der Lebendimpfstoffe (Masern, Mumps, Röteln), die für Personen mit einer Transplant-gegen-Wirt-Reaktion ausdrücklich kontraindiziert sind. Diese Impfungen sind unerlässlich, sowohl wegen der hohen Inzidenz der fraglichen Infektionen als auch wegen dessen potenziell sehr schweren Verlaufs bei Immunsuppression, die für die erste Zeit nach der Transplantation charakteristisch ist. Obwohl die Varizellenimpfung im Impfplan als Basisimpfung aufgeführt ist, gehört sie nicht zu den Impfungen, die für alle transplantierten Patientinnen und Patienten empfohlen werden. Denn die Varizellen-Viren bleiben nach der Infektion im Organismus erhalten.

Bei immunsupprimierten Personen reaktivieren sie sich häufig, wodurch deren Immunsystem erneut stimuliert wird. Eine Neuimpfung gegen die Varizellen ist daher nur für Patientinnen und Patienten erforderlich, die seronegativ geworden sind (s. unten).

Praktisches Vorgehen

Der Impfstoff-Typ, die Anzahl Dosen, der Zeitplan für deren Verabreichung, die erforderliche Frist zwischen der Transplantation und dem Beginn der Neuimpfung sowie die Indikationen für die Kontrollen der Impfantwort sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Obwohl der Prozess der Immunrekonstitution bei den *Empfängerinnen und Empfängern von autologen Stammzellen* schneller einsetzt als bei einer allogenen Transplantation und bei ihnen kein Risiko einer Transplant-gegen-Wirt-Reaktion besteht, hängt der Wiederaufbau ihres Immunsystems von so vielen Faktoren ab, dass es zurzeit nicht möglich ist, den Grad des Immunitätsverlustes und die Geschwindigkeit der Immunrekonstitution vorherzusagen. Zwei Strategien sind möglich:

1. Befolgung der Impfschemen, die nach einer allogenen Blut-Stammzellen-Transplantation bezüglich der Wahl der Impfungen, des Zeitplans für deren Verabreichung, der erforderlichen Fristen nach der Transplantation und der Indikationen für die serologischen Kontrollen empfohlen sind. [6]
2. Befolgung eines individuellen Impfschemas, das ausgehend von der Frage, was von der prävakzinalen Immunität in den Jahren nach der Transplantation bestehen bleibt und was verschwindet, erstellt wird.

Zudem kann den starken individuellen Unterschieden bei der Wiedererlangung der Immunkompetenz, die unabhängig vom Typ der transplantierten Stammzellen zu beobachten sind, mit der Durchführung von serologischen Kontrollen Rechnung getragen werden. Diese erlauben die Impfantwort entweder am Ende des Neuimpfungsprozesses zu überprüfen (wie in Tabelle 2 angegeben) oder bereits während des Prozesses, um zu entscheiden, ob noch weitere Impfdosen erforderlich sind.

Tabelle 2
Impfungen, die für alle Empfängerinnen und Empfänger in allen Situationen indiziert sind

Impfung	Abstand Transplantation bis Beginn Impfung	Art des Impfstoffs	Anzahl Dosen	Impfschema	Antikörperkontrolle (4–8 Wochen nach der letzten Dosis)
Diphtherie	6 Monate	Kombinierte Impfung DTP _a -IPV-Hib (inaktiviert) Kinderdosierung <i>Kinderdosierung: (höhere Dosierung der D- und P-Antigene) in jedem Alter empfohlen</i>	3 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis: nach 8 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)
Tetanus					Ja (vgl. Tab. 1)
Pertussis					Nein
Poliomyelitis					Nein
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (Hib)					Ja (vgl. Tab. 1)
Hepatitis B <i>Impfung auch nach alter ausgeheilter Infektion indiziert (gekennzeichnet durch folgende serologische Marker: «HBs-Antikörper negativ & HBe Antigen positiv»). Impfung nicht indiziert bei chronischer Infektion (HBs-Antigentträger ≥ 6 Monate).</i>	6–12 Monate <i>(gemäss Expositionsrisiko)</i>	Inaktivierter Impfstoff <i>Antigendosierung gemäss Alter, Anwendung des hexavalenten Impfstoffs möglich (DTP_a-IPV-HBV-Hib)</i>	3 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis: nach 6 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)
Masern Mumps Röteln	24 Monate *	Kombinierter MMR-Lebendimpfstoff	2 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat	Ja (vgl. Tab. 1) <i>(nur Masern & Röteln)</i>
Influenza	3–6 Monate ** <i>Kurzes Intervall ist angezeigt bei bevorstehender Grippe-saison</i>	Trivalenter inaktivierter Impfstoff	Alter < 9 J.: 2 Dosen Alter ≥ 9 J. und < 6 Monate nach Transpl.: 2 Dosen Alter ≥ 9 J. und ≥ 6 Monate nach Transpl.: 1 Dosis	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat	Nein
Pneumokokken ***	3 Monate	13-valenter konjugierter Impfstoff (inaktiviert)	4 Dosen (oder gemäss Serologie)	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis: nach 2 Monaten 4. Dosis: nach 12 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)
* Impfung kontraindiziert bei Patienten mit einer Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit ** Impfung in allen Fällen indiziert in den 24 Monaten nach Transplantation *** Aktualisiert gemäss den Empfehlungen von 2014 «Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen» Bull BAG 2014;Nr.8:129-41.					

Besondere Situationen

Die Wahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten mit einer *Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit* (GVHD), auf eine Stimulation mittels Impfung zum gleichen Zeitpunkt nach der Transplantation zu reagieren, ist kleiner als bei jenen ohne GVHD. Diese erhöhte «Resistenz» gegen eine Impfung lässt sich zum einen mit der Krankheit selber und zum anderen mit der im-

munsuppressiven Behandlung, die zur Kontrolle der Krankheit durchgeführt wird, erklären. Es wird jedoch nicht empfohlen, anders vorzugehen oder den Beginn der Neuimpfung zu verzögern [6], sondern lediglich gewisse Anpassungen an den «Standard» Empfehlungen vorzunehmen:
 – Attenuierte Lebendimpfstoffe (Masern, Mumps, Röteln) sind ausdrücklich kontraindiziert solan-

ge die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion andauert.
 – Verzicht auf die Verabreichung des reinen Polysaccharid-Impfstoffs gegen Pneumokokken zugunsten einer zusätzlichen Dosis des konjugierten Polysaccharid-Impfstoffs (Tabelle 2).
 – Während und nach Abschluss des Impfprozesses Durchführung von so vielen serologischen Kontrollen wie möglich.

2. IMPFUNGEN, DIE FÜR GEWISSE EMPFÄNGERINNEN UND EMPFÄNGER AUFGRUND DER PERSÖNLICHEN SITUATION ERFORDERLICH SIND

Indikationen für eine selektive Impfung

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Impfungen sind gewisse andere Impfungen nicht für alle Empfängerinnen und Empfänger von Blutstammzellen erforderlich, sind aber bei besonderen Umständen ein-

deutig indiziert, insbesondere in folgenden Fällen:

- a) Die Patientin oder der Patient gehört einer Altersklasse an, für die gemäss dem Schweizerischen Impfplan spezifische Impfungen vorgesehen sind [20]: Humane Papillomaviren, Meningokokken der Serogruppe C.
- b) Bei der Patientin oder dem Patienten ist eine im Schweizerischen Impfplan [20] klar definierte selektive Impfung aus folgenden Gründen erforderlich:

- aufgrund des Wohnorts: Zeckenzephalitis;
- aufgrund der beruflichen Tätigkeit: Hepatitis A, Zeckenzephalitis, Tollwut;
- aufgrund von Reisen: Zeckenzephalitis, Hepatitis A, Tollwut, Meningokokken (Serogruppen A, C, W135 und Y), Gelbfieber, Typhus, Japanische Enzephalitis;
- besondere Vulnerabilität bedingt durch eine Komorbidität: Meningokokken Sero-

Tabelle 3
In gewissen Situationen indizierte Impfungen

Impfung	Abstand Transplantation bis Beginn Impfung	Art des Impfstoffs	Anzahl Dosen	Impfschema	Antikörperkontrolle (4–8 Wochen nach der letzten Dosis)
Zeckenzephalitis (FSME)	6–12 Monate	Inaktivierter Impfstoff	3 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis: nach 6 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)
Japanische Enzephalitis	12–24 Monate	Inaktivierter Impfstoff	2 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat	Nein
Gelbfieber	≥24 Monate*	Lebendimpfstoff	1 Dosis	1. Dosis: Zeitpunkt 0	Nein
Abdominaltyphus	12–24 Monate	Inaktivierter Impfstoff**	1 Dosis	1. Dosis: Zeitpunkt 0	Nein
Hepatitis A	6–12 Monate	Inaktivierter Impfstoff	3 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 2. Dosis: nach 6 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)
Meningokokken Serogruppe C	6–12 Monate	Monovalenter konjugierter Impfstoff (inaktiviert)	1 Dosis	1. Dosis: Zeitpunkt 0	Nein
Meningokokken Serogruppe A, C, W135 und Y	6–12 Monate	4-valenter konjugierter Impfstoff (inaktiviert)	2 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 6 Monaten	Nein
Humane Papillomaviren	6–12 Monate	Inaktivierter Impfstoff	3 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 2. Dosis: nach 6 Monaten	Nein
Tollwut (berufliche Exposition)	6–12 Monate	Inaktivierter Impfstoff	4 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis: nach 2 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)
Tollwut (nicht berufliche Exposition)	12–24 Monate			4. Dosis: nach 12 Monaten	Nein
Varizellen	≥24 Monate*	Lebendimpfstoff	2 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 6 Monaten	Ja (vgl. Tab. 1)

* Impfung kontraindiziert bei Patienten mit einer Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit
 ** Orale Impfung kontraindiziert (Lebendimpfstoff) in den 24 Monaten nach Transplantation

- gruppen A, C, W135 und Y) bei gleichzeitiger Asplenie;
- die lokalen epidemiologischen Bedingungen erfordern eine gezielte Intervention: Hepatitis A, Meningokokken der Serogruppe C.
- c) Die Patientin oder der Patient ist oder wird empfänglich (seronegativ) für eine in der Bevölkerung weit verbreitete Infektion: Varizellen.

Praktisches Vorgehen bei selektiven Impfungen

Der Impfstoff-Typ, die Anzahl Dosen, der Zeitplan für deren Verabreichung, die erforderliche Frist zwischen der Transplantation und dem Beginn der Neuimpfung sowie die

Indikationen für die Kontrollen der postvakzinalen Immunität sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Alle oben festgelegten Grundsätze und Vorsichtsmassnahmen für die systematische Neu-Immunsisierung der Patientinnen und Patienten gelten auch für die selektiven Impfungen. Besondere Vorsicht ist auch hier bei der Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen (Varizellen, Gelbfieber) geboten.

3. POSTEXPOSITIONELLE PROPHYLAXE BEI DEN EMPFÄNGERINNEN UND EMPFÄNGERN VON BLUT-STAMMZELLEN

Es wäre gewagt, für inaktivierte Impfstoffe in den ersten 12 Monaten nach der Transplantation und für

Lebendimpfstoffe in den ersten 24 Monaten ausschliesslich auf den Schutz durch eine postexpositionell verabreichte Impfung zu vertrauen, wie es bei immunkompetenten Personen gemacht wird. Daher wird bei einer Exposition gegenüber Hepatitis-B, Varizellen-, Masern- oder Tollwutviren oder bei Wunden mit Tetanusverdacht empfohlen, eine passive postexpositionelle Prophylaxe in Form einer Behandlung mit Immunglobulinen durchzuführen (Tabelle 4).

4. IMPFUNG DER SPENDERINNEN UND SPENDER VON BLUT-STAMMZELLEN

Wenn die Impfung kurz vor der Entnahme der Stammzellen erfolgt,

Tabelle 4
Postexpositionelle passive Immunisierung

Infektion	Art des Immunglobulins	Name Produkt Verabreichung	Dosierung
Masern	Standard-Immunglobulin	Verschiedene Produkte i.v.-Verabreichung (Infusion)	0,4 g/kg
Hepatitis A	Spezifische Immunglobuline	Beriglobin® i.m.-Verabreichung	4 g/kg
Hepatitis B		Hepatect® CP i.v.-Verabreichung (Infusion)	10 IU/kg
		Hepatitis-B-Immunglobulin Behring® i.m.-Verabreichung	12 IU/kg
Tollwut		Berirab® Lokale Infiltration und i.m.-Verabreichung	20 IU/kg
Tetanus		Tetagam® i.m.-Verabreichung	250–500 IU
Varizellen		Varitect® CP i.v.-Verabreichung (Infusion)	25 IU/kg

Tabelle 5
Impfungen, die bei Spenderinnen und Spendern in Betracht gezogen werden können

Impfung	Art des Impfstoffs	Anzahl Dosen
Diphtherie	Inaktivierter Impfstoff	1 Dosis, 7–10 Tage vor dem geplanten Datum der Transplantation
Tetanus	Inaktivierter Impfstoff	
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b	Konjugierter inaktivierter Impfstoff	
Pneumokokken	13-valenter konjugierter inaktivierter Impfstoff	2 Dosen, 14 respektive 7 Tage vor dem geplanten Datum der Transplantation
Hepatitis B	Inaktivierter Impfstoff	

Tabelle 6
Impfungen, die beim Umfeld von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen in Betracht zu ziehen sind

Impfung	In Betracht kommende Personen	Art des Impfstoffs	Anzahl Dosen
Pertussis	Erwachsene, bei denen die letzte Pertussisimpfung ≥ 10 Jahre zurückliegt	Kombinierter inaktivierter Impfstoff dTP _a	1 Dosis
	Kinder/Jugendliche mit ausstehenden Impfungen gemäss Impfplan	<8 Jahre: kombinierter inaktivierter Impfstoff dTP _a ≥ 8 Jahre: kombinierter inaktivierter Impfstoff dTP _a	
Influenza	Erwachsene und Kinder ≥ 6 Monate	Inaktivierter Impfstoff	1 Dosis (saisonal)
Hepatitis A	Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko	Inaktivierter Impfstoff	2 Dosen im Abstand von 6 Monaten
Masern	Nicht immune Erwachsene und Kinder ≥ 9 Monaten (negative Serologie oder keine dokumentierte Impfung [2 Dosen])	Kombinierter MMR-Lebendimpfstoff	2 Dosen im Abstand von ≥ 1 Monat
Mumps			
Röteln			
Varizellen		Lebendimpfstoff	

kann sie bei gewissen Antigenen die Immunantwort der Empfängerin oder des Empfängers deutlich verbessern oder die Immunantwort beschleunigen [6]. Die Impfung der Spenderin oder des Spenders hat sich bei folgenden Antigenen als wirksam erwiesen: Diphtherie und Tetanus-Antitoxin, Hepatitis-B-Impfstoff, konjugierter Impfstoff gegen *Haemophilus influenzae* Typ b und konjugierter Pneumokokken-Impfstoff (Studien wurden mit dem 7-valenten Impfstoff durchgeführt). Die praktischen Modalitäten für die Impfung der Spenderin oder des Spenders (Anzahl Dosen, Frist zwischen der Impfung und der Stammzellen-Entnahme) sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die Impfung der Spenderin oder des Spenders ist jedoch mit vielen praktischen Problemen verbunden und wirft gewisse ethische Fragen auf. Aus diesem Grund wird sie nicht systematisch empfohlen.

5. IMPFUNG DES UMFELDS DER EMPFÄNGERINNEN UND EMPFÄNGER VON BLUT-STAMMZELLEN

Mit Umfeld sind Personen, die im gleichen Haushalt wie die transplantierte Person leben, Personen, die diese Person regelmässig treffen, sowie das Gesundheitspersonal, das sich um solche Patientinnen und Patienten kümmert, gemeint.

Da bei der Impfung von immun-supprimierten Patientinnen und Patienten das Risiko einer suboptimalen Immunantwort und demzufolge einer verminderten Wirksamkeit besteht, sollten bei den Personen aus dem Umfeld gewisse spezifische Impfungen vorgesehen werden. Auf diese Weise lässt sich das Infektions- und Krankheitsrisiko im unmittelbaren Umfeld der Patientin oder des Patienten verringern und somit auch das Expositionsrisiko. Die zu erwägenden Impfungen, die in Frage kommenden Personen, die Art des empfohlenen Impfstoffs und das Impfschema sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Attenuierte Lebendimpfstoffe sind bei Personen aus dem Umfeld der immun-supprimierten Person nur kontraindiziert, wenn der enthaltene Keim auf die Patientin oder den Patienten übertragen werden kann. Zurzeit betrifft diese Einschränkung praktisch nur den oralen Poliomyelitis-Impfstoff und ist für die in der Schweiz verwendeten Lebendimpfstoffe, deren Antigene nicht von Person zu Person übertragbar sind (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Gelbfieber) sowie für den Impfstoff gegen Rotaviren [6], der einem Säugling aus dem Umfeld einer immun-supprimierten Person verabreicht werden könnte, nicht relevant.

Diese Empfehlungen werden von der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (SGH-SSH) und

Swiss Blood Stem Cells Transplantation (SBST) unterstützt. ■

Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)
 (C. Aebi; R. Anderau; G. Bachmann; H. Binz; P. Diebold; M. Gallacchi; U. Heininger; P. Landry; A. Marty-Nussbaumer; L. Matter; K. Mühlemann; J. Roffler; C.A. Siegrist; S. Stronski Huviler; P. Trefny; B. Vaudaux).

Arbeitsgruppe Immunsuppression
 (H. Binz; M. Gallacchi; P. Landry; K. Mühlemann; C.A. Siegrist; B. Vaudaux [Erstautor])

Bundesamt für Gesundheit BAG

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit BAG
 Abteilung Übertragbare Krankheiten
 Telefon 031 323 87 06

Literatur

- Ljungman P, Fridell E, Lönnqvist B & al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps and rubella vaccine. *J Infect Dis* 1989; 159: 610–615
- Ljungmann P, Wirklund HM, Duraj V & al. Response to toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1990; 162: 496–500
- Pauksen K, Duraj V, Ljungman P & al. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. *Transplant* 1992; 9: 427–432
- Pauksen K, Hammarström V, Ljungman P & al. Immunity to poliovirus and immunization with inactivated poliovirus after autologous bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 547–522

- 5 Guinan EC, Molrine DC, Antin JH & al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1994; 57: 677–684
- 6 Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H & al. Guidelines: Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 44: 521–526
- 7 Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG & al. Rituximab as adjuvant to highdose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783
- 8 Parkman R, Weinberg K. Immunological reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. In: Blume K, Forman S & Appelbaum F, editors. *Thomas's Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, MA: Blackwell Science 2003 p. 853–861
- 9 Storek J, Witherspoon R. Immunological reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. In: Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe W, Ljungman P & Brenner M, editors. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004 p. 194–226
- 10 Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ & al. Early and late invasive pneumococcal infections following stem cell transplantation. A European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Hematol* 2002; 117: 444–450
- 11 Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV & al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccinebreakthrough infections, 1989-2005. *Medicine* 2007; 86: 69–77
- 12 Kumar D, Chen MH, Welsh B & al. A randomized, doubleblind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1576–1582
- 13 Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP & al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis* 1992; 166: 1021–1028
- 14 Patel SR, Ortin M, Cohen BJ & al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type b, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 625–634
- 15 Nichols WG, Guthrie KA, Corey L & Boeckh M. Influenza infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300–1306
- 16 Machado CM. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 273–274
- 17 Nakano T, Shimono Y, Sugiyama K & al. Clinical features of measles in immunocompromised children. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 212–217
- 18 Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS & al. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paolo, Brazil. *Blood* 2002; 99: 83–87
- 19 Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM & Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985; 152: 1172–1181
- 20 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2012. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2012.