

Impfen bei pneumologischen Erkrankungen und Allergien

Schutzimpfungen gegen Grippe und Pneumokokken werden empfohlen

Erkrankungen der Atemwege und Allergien gehören zu den häufigsten pädiatrischen Gesundheitsstörungen; gleichzeitig besteht bei manchen Impfstoffen Unsicherheit hinsichtlich bestehender Kontraindikationen und möglicher Nebenwirkungen. Lange Zeit wurde sogar diskutiert, ob Schutzimpfungen allergiefördernd wirken könnten. Internationale Impfempfehlungen sehen chronische Atemwegserkrankungen als klare Indikation für über die pädiatrischen Grundimmunisierungen hinausgehende Schutzimpfungen.

Von Markus A. Rose

Grippe durch Influenzaviren stellt eine erhebliche Bedrohung der Kindergesundheit dar; jüngere Erfahrungen (z.B. mit saisonalem H3N2 oder der letzten H1N1-Grippeepidemie) haben eindrucksvoll gezeigt, dass auch Individuen ohne bekannte Risikofaktoren lebensgefährlich erkranken können. Asthma bronchiale ist ein bekannter Risikofaktor für schwere Verläufe von Influenza; während der H1N1-Epidemie 2009 war Asthma die häufigste Grundmorbidität bei grippehospitalisierten Individuen (1).

Seit vielen Jahren sind für Kinder Grippeimpfstoffe verfügbar, die allerdings nur mässig eingesetzt werden. Schon immer war bekannt, dass Kinder die höchste Infektionsrate aufweisen und die wichtigsten Überträger auf chronisch Kranke und Abwehrschwache sind. Unverändert ist die Gripeschutzimpfung die wichtigste Methode der Influenzaprävention und die kosteneffektivste Strategie zur Kontrolle der Krankheit. Die WHO, viele nationale Komitees und Fachgesellschaften empfehlen die jährliche Grippeimpfung ab dem vollendeten ersten Lebenshalbjahr. Die aktuelle Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) in Deutschland sieht die Immunisierung gegen Influenza für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, zum Beispiel

chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD), vor. Ähnliches empfiehlt die Eidgenössische Impfkommision (EKIF) in der Schweiz (2). Trotzdem erhält die Mehrzahl der Kinder bis heute keine Gripeschutzimpfung.

Die Eintrittspforten für Influenzaviren sind typischerweise die Schleimhautoberflächen – insbesondere in der Nase und im Rachen. Zentrales Organ der Schleimhautimmunität ist das mukosaassoziierte lymphatische Gewebe (MALT), das über follikuläre Strukturen mit spezifischen B- und T-Zell-reichen Zonen verfügt. Mukosale (insbesondere IgA-vermittelte) Immunität schützt den Wirt an der Eintrittsstelle der Keime in den Organismus, indem das mikrobielle Anhaften am Epithel verhindert wird, aggressive mikrobielle Enzyme und Toxine im Lumen blockiert und Viren auch nach Eintritt ins Epithel neutralisiert werden. Haben invasive Pathogene die epitheliale Barriere schon passiert, kann mukosales IgG die Opsonierung und die Phagozytose vermitteln. So werden die Pathogene unmittelbar oder mit einer differenzierten T-Zell-Antwort abgetötet. Zytotoxische T-Lymphozyten zerstören infizierte Zellen, während B-Zellen zu Plasmazellen differenzieren, die grosse Mengen IgA und IgM als Hauptträger mukosaler humoraler Immunität produzieren.

Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Kindergrippeimpfungen

Die etablierten intramuskulären Grippeimpfstoffe rufen eine systemische Immunantwort vor, die durch Transsudation von Serumantikörpern in die Lunge auch die unteren Atemwege schützt. Allerdings sind diese trivalenten Influenza-Totimpfstoffe (TIV) gerade bei jüngeren Kindern von moderater Immunogenität und wirken eher bei Individuen, die sich schon mit Influenzaviren auseinandergesetzt haben. Aktuelle epi-

Wesentliches für die Praxis

- Grippe- und Pneumokokkenschutzimpfung sind wichtige Basispräventionsmassnahmen – insbesondere bei Kindern mit Asthma und Allergien.
- Es gibt keine Evidenz dafür, dass Schutzimpfungen Allergien begünstigen.
- Die meisten Allergiker vertragen Standardschutzimpfungen (inkl. Masern, Grippe, FSME) gut. Für Gelbfieber gelten besondere Vorsichtsmassnahmen.

demologische Daten unterstreichen die Wichtigkeit, wegen der breiteren Schutzwirkung möglichst mit te-travalenten TIV zu immunisieren.

Eine Verbesserung verheissen hier adjuvantierte intramuskuläre Totimpfstoffe, die sich durch deutlich verbesserte Immunogenität auch bei Kindern auszeichnen. Alternative Wege geht die mukosale Immunisierung mit attenuierter Lebend-Influenza-Vakzine (LAIV) (Kasten).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kinder und Jugendliche mit Asthma bronchiale regelmässig gegen Influenza geimpft werden sollten. Für den Zeitraum von 1/2 bis 2 Jahre stehen TIV zur Verfügung. Ab 2 Jahren sollte – sofern vorhanden – bevorzugt mit LAIV geimpft werden, wobei bei schwerem Asthma und aktueller Obstruktion besondere Vorsichtsmassnahmen gelten sollten. Eine echte Kontraindikation stellt nur eine gleichzeitige schwere Abwehrschwäche dar.

Schutzimpfungen gegen bakterielle Erreger von Atemwegserkrankungen

Bronchialasthma ist ein bekannter Risikofaktor für Pneumokokkeninfektionen. Schon 2005 zeigten Talbot et al., dass Kinder und Jugendliche mit Asthma ein vierfach erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokkenkrankungen haben, insbesondere bei schweren Formen und unter Steroidtherapie (3). Andere Untersuchungen beschrieben Defizite in der humoralen Abwehr bei Kindern mit empfindlichen Atemwegen (4). Die bei Asthma typische Oberflächenepithelmeta-plasie und die gestörte mukoziliäre Clearance begünstigen per se virale und bakterielle Atemwegsinfektionen (5).

Über die generellen Empfehlungen hinaus empfiehlt die STIKO dementsprechend in ihren jüngsten Empfehlungen die Immunisierung gegen Pneumokokken bei chronischen Krankheiten, worunter explizit Krankheiten der Atmungsorgane (inkl. Asthma und COPD)

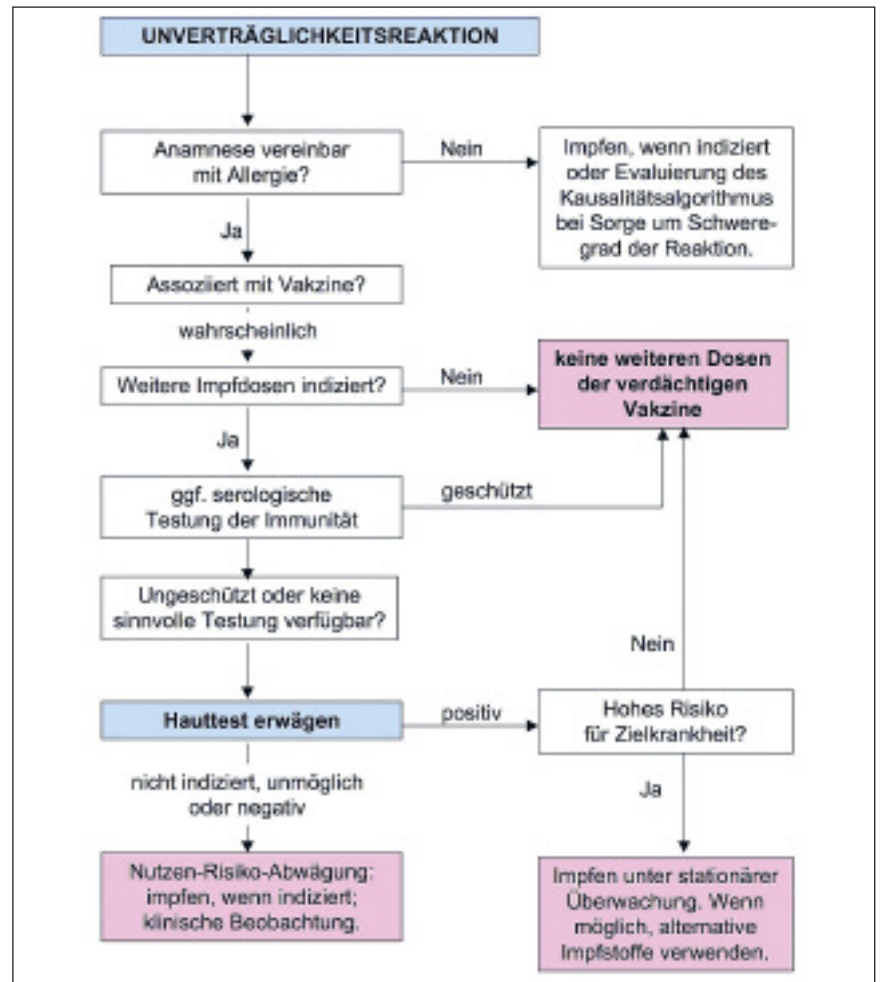


Abbildung 1: Algorithmus für Verdachtsfälle von vermuteten allergischen Reaktionen auf Impfstoffe (mod. nach [6])

genannt werden. Auch im Schweizer Impfplan der EKIF finden sich entsprechende Empfehlungen (2). In der Schweiz gehört die Pneumokokkenimpfung mit dem 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (PCV13) überdies ebenso wie Schutzimpfungen gegen Pertussis und Masern zu den empfohlenen

Kasten:

Mukosale Immunisierung mit attenuierten Grippeviren (LAIV)

Impfstoffe wie die attenuierte Lebend-Influenza-Vakzine (LAIV) bauen eine Immunität «in vorderster Front» auf, indem an den Schleimhäuten, wo die Viren in den Körper eintreten, die angreifenden Viren über sekretorische Immunglobuline und zelluläre Abwehrmechanismen unschädlich gemacht werden. So wird eine weitere Ausbreitung verhindert. Ziel einer mukosalen Impfung ist zudem die Induktion von sekretorischem IgA und eines immunologischen Gedächtnisses in Verbindung mit einer systemischen Immunität; auch werden bereits eingedrungene Pathogene zwecks Elimination zurück an die Oberfläche transportiert.

Durch spontane Veränderungen des viralen Erbgutes (genetic shift and drift) entstehen ständig neue kursierende Influenzaviren. Die etablierten intramuskulären Grippeimpfstoffe sind zwar gegen die in ihnen enthaltenen Influenzaviren gut wirksam (autologe Immunität), induzieren aber kaum Kreuzimmunität und müssen den jeweils prävalenten Viren angepasst werden. Dadurch dauert die Bereitstellung einer aktuellen

Gripeschutzimpfung meist rund ein halbes Jahr. Die nasale mukosale LAIV hat hingegen in Studien an Tieren und Menschen via mukosales IgA und zytotoxische T-Lymphozyten auch Hinweise auf Schutz vor nicht im Impfstoff enthaltenen Influenzaviren ergeben (Kreuzprotektion, heterologe Immunität).

Seit 2003 ist in den USA LAIV für die jährliche saisonale Gripeschutzimpfung zugelassen, eine tetravalente Weiterentwicklung (qLAIV) ist mittlerweile auch in vielen europäischen Ländern im Einsatz. Die Impfung ist temperatursensitiv, das heisst, die Viren können sich nur in der Nasenschleimhaut vermehren. Wird die Impfung, die regulär als Aerosol aus grossen Tröpfchen in den Nasopharynx eingebracht wird, akzidenziell in die tiefen Atemwege eingeatmet, sterben die Impfviren dort ab. Die schmerzlose nasale Darreichungsform ist vor allem bei Kindern attraktiv.

LAIV ist in der Schweiz nicht zugelassen.

Schutzimpfungen bei Allergikern mit Fokus auf Hühnerei

Die Sorge, in Impfstoffen enthaltene Allergene könnten bei Allergikern Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen, führt in der Praxis manchmal unnötigerweise dazu, wichtige Schutzimpfungen zu unterlassen. Es sind zwar gelegentlich im Rahmen von Schutzimpfungen unerwünschte Ereignisse zu beobachten (Synkopen bei vegetativ-labilen Impflingen, anaphylaktoide Reaktionen bei akzidenzieller intravasaler Injektion), aber echte allergische Reaktionen auf Impfstoffbestandteile sind laut systematischen Erhebungen zur Sicherheit von Schutzimpfungen Raritäten (ca. 1 Ereignis auf 1 Million Impfdosen) (6).

Ein praktisches Vorgehen bei Verdacht auf allergische Reaktionen auf Impfstoffe zeigt *Abbildung 1*. Relevant für Hühnereiallergiker sind Impfstoffe gegen Masern, Influenza, FSME und Gelbfieber. FSME- und Masernimpfung machen aufgrund des sehr geringen Anteils an Hühnereiweiss in der Regel keine nennenswerten Probleme. Dagegen kann der in diversen Grippeimpfstoffen erheblich unterschiedliche Eiweissanteil (< 0,12 bis > 1,2 µg/ml) ein differenziertes Vorgehen notwendig machen – gerade bei Impfkampagnen für Impflinge mit klinisch relevanter Eiallergie (*Abbildung 2*).

Neben der Anwendung hühnereifreier Vakzine (in der Schweiz: Optaflu®) kann eine fraktionierte Impfung, gegebenenfalls unter stationärer Beobachtung, erforderlich sein. Da Gelbfieberimpfstoffe einen erheblichen Hühnereiweissanteil enthalten, ist bei klinisch relevanter Hühnereiallergie der Sinn einer Reise in Endemiegebiete kritisch zu hinterfragen und gegebenenfalls die Impfung unter besonderen Vorsichtsmassnahmen durchzuführen. Immunologisch vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen auf Impfstoffe können neben IgE-vermittelten Ereignissen (z.B. Urtikaria) auch immunkomplexbedingt (IgG, z.B. Vasculitis), nicht IgE vermittelte Pseudoallergien (z.B. Angioödem) oder autoimmunologisch-entzündlicher Genese (z.B. Thrombozytopenien) sein (7). *Tabelle 1* zeigt die Bestandteile von Schutzimpfungen. Hauptsächlich relevante Allergene sind Hühnereiweiss (Gelatine) und selten Antibiotika.

Aluminiumsalze werden seit Jahrzehnten weltweit als Depotvermittler und Immunmodulatoren eingesetzt. Gelegentlich werden an der Einstichstelle juckende dolente Knötchen, sehr selten auch eine lokale oder systemische Dermatitis beobachtet. Die 1998 erstmals beschriebene makrophagische Myofasziitis ist ein sehr seltenes komplexes, mit Aluminium assoziiertes Krankheitsbild nicht allergischen Ursprungs (8). Die Diskussion um Aluminium im Zusammenhang mit degenerativen Leber- und ZNS-Prozessen muss im Kontext der um Zehnerpotenzen höheren alimentären und zivilisationsbedingten ständigen Aluminiumaufnahme geführt werden (*Tabelle 2*). Seitens der WHO gibt es keinen Anhaltspunkt für gesundheitliche Risiken durch in Impfstoffen enthaltene Aluminiumsalze, was in einer aktuellen Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts, für Deutschland die verantwortliche Aufsichtsbehörde, bestätigt wurde (9).

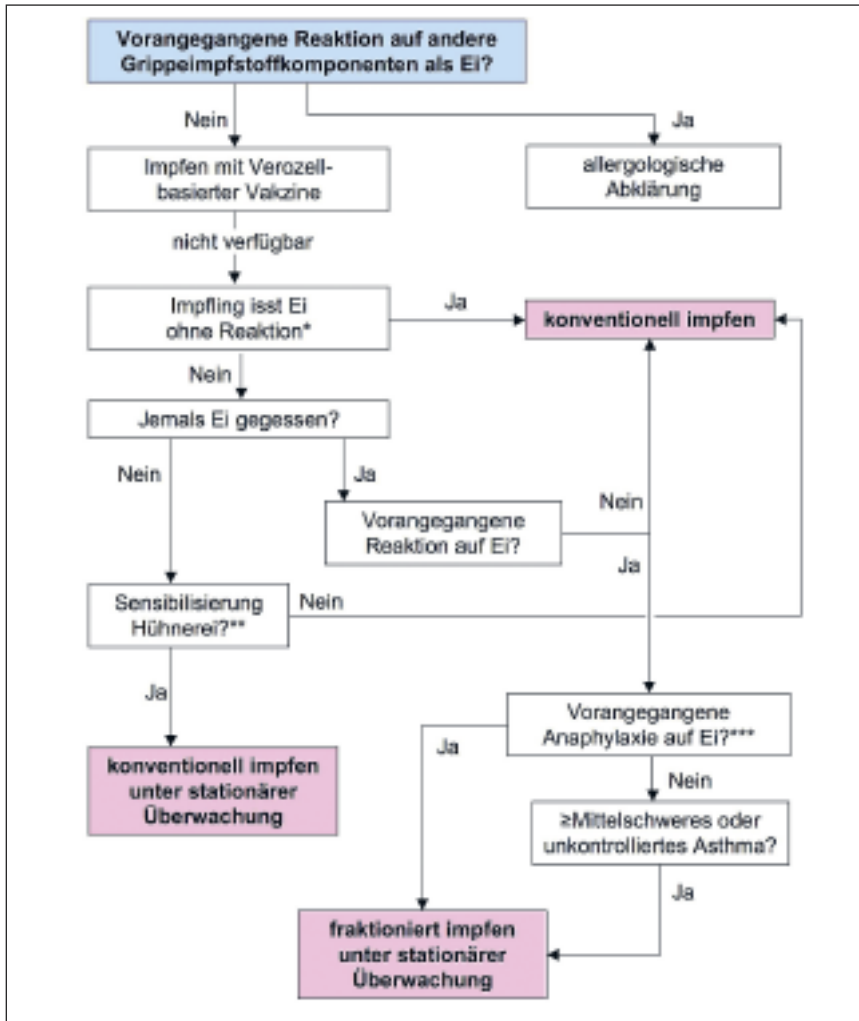


Abbildung 2: Algorithmus zur Influenzaimpfung von Hühnereiallergikern (mod. nach [10])

* erträgt Ei (nicht nur in Gebäckem) ohne allergische Sofortreaktion.

** positiver Prick-Test, spezifisches IgE oder orale Provokation.

*** Anamnese schwerer allergischer Reaktion mit mindestens einem betroffenen Organsystem: Atemwege (Halsenge, Luftnot, Stridor, Heiserkeit, Tachydyspnoe, Giemen, Hypoxie), Kreislauf (Hypotonie, Synkope, Schock mit und ohne Bewusstseinsverlust, starkes Bauchweh).

Routineimpfungen für alle Säuglinge und Kleinkinder (2). Ein vorhandener Impfschutz gegen diese impfpräventablen Atemwegsinfektionen sollte daher bei allen Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen konsequent überprüft und gegebenenfalls etabliert werden.

Tabelle 1: Bestandteile von Impfstoffen

Kategorie	Stoffgruppe	Beispiel
Kulturmedium	Proteine/Peptide	Hühnerei, Pferdeserum, Zellen diverser Säugerspezies
Additive	Antibiotika	Aminoglykoside, Chlortetracyclin, Polymyxin B, Amphoterizin B
	Konservierungsmittel, Adjuvanzien	Formalin, Thiomersal, Natriumtimerfonat, Aluminium, 2-Phenoxyethanol
Kontamination		Latex
Immunogene		Toxoide, konventionelle oder rekombinante Viren- oder Bakterienbestandteile

Machen Schutzimpfungen Allergien?

Lange Zeit war aufgrund zweifelhafter historischer Studien diskutiert worden, dass frühkindliche Schutzimpfungen möglicherweise die Entstehung von Allergien begünstigen. Mittlerweile konnten in verschiedenen Erdteilen, Ethnien und unter unterschiedlichen Rahmenbedingungen durchgeführte grosse epidemiologische Studien das klar widerlegen. Eine grosse internationale Multizenterstudie (2184 junge Kinder mit atopischer Dermatitis und positiver Familienanamnese, 97 Zentren in 10 europäischen Ländern, Südafrika und Australien; Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis B, Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, BCG, Meningokokken, Pneumokokken) ergab keine erhöhten Risiken für allergische Ekzeme oder Sensibilisierung auf Nahrungsmittel oder inhalative Allergene (10). Da Kinder mit atopischer Disposition ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe von Windpocken und anderen impfpräventablen Erkrankungen haben, ist hier eine klare Information der Eltern über die Schutzimpfungen der kleinen Allergiker besonders wichtig.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Markus A. Rose, M.P.H.
Sana Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Starkenburgring 66
D-63069 Offenbach/Main
E-Mail: Markus.Rose@sana.de

Dieser Beitrag ist eine überarbeitete und für die Schweiz aktualisierte Version eines Artikels, der zuerst in einem Sonderheft der Zeitschrift «Kinderärztliche Praxis» 2013 erschienen ist. Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung durch Autor und Verlag.

Tabelle 2:
Aluminiumexposition beim Menschen

Aluminiumgehalt verschiedener Umweltstoffe		Aluminium in Nahrungsmitteln µg/100 g; Resorption durchschnittlich 0,1% gastrointestinal	
Impfstoffe	1–30 µg/Dosis	Schmelzkäse	1000–2000
SCIT	7–40 µg/Dosis	Blueberry Muffins	12 800
Inhalation Umgebungsluft	4–20 µg/Tag	Kartoffeln (gebacken)	2600
Industrieluft	25 000 µg/Tag	Oregano	60 000
Deodorants	70 000 µg/Tag	Basilikum	30 000
Antazida	5 000 000 µg/Tag	Sellerie	46 000
Zigaretten	500–2000 µg/Zigarette	Backpulver	2 300 000

Literatur:

1. McKenna JJ et al.: Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Asthma in patients hospitalized with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 virus infection – United States 2009. *BMC Infect Dis* 2013; 31 (13): 57.
2. Schweizer Impfplan 2015. www.bag.admin.ch/ekif/
3. Talbot TR et al.: Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (20): 2082–2090.
4. Rose MA et al.: Immunoglobulins and immunogenicity of pneumococcal vaccination in preschool asthma. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (11): 1425–1431.
5. Folli C et al.: New insights into air way remodelling in asthma and its possible modulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 367–375.
6. Wood R et al., the Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment Network: An algorithm for the treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008; 122 (3): e771–777.
7. Fritsche PJ et al.: Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Medical Weekly* 2010; 140 (17–18): 238–254.
8. Geradi RK: Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 (2): 162–164.
9. Global Vaccine Safety Initiative: Statement from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety on aluminium-containing vaccines 2008. www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/statement_112002/en
10. Erlewyn-Lajeunesse M et al.: Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009; 339: b3680.