

Dermatologische Impfpraxis – Herausforderungen im klinischen Alltag

C. S. L. Müller, T. Vogt, K. Yordanova



Impfungen sind und bleiben ein großer Fortschritt in der Medizin, und die Impfprävention von Infektionskrankheiten ist ein Meilenstein, auf den wir stolz sein dürfen. Dieser Artikel thematisiert relevantes Wissen rund um die tägliche Impfpraxis der dermatologischen Patienten in Zeiten der COVID-19-Pandemie. Darüber hinaus werden argumentative Hilfen zu den Gesprächen mit zweifelnden und skeptischen Patienten angeboten.

FALLBEISPIEL

Fall 1

Weibliche Patientin, Nationalität deutsch, 65 Jahre alt, Beruf: nicht bekannt.

Stationäre Behandlung im 1. Quartal zur Umfelddiagnostik bei zervikaler Lymphadenopathie und Exanthem. Im Verlauf Diagnose eines primär nodalen malignen Non-Hodgkin-Lymphoms (Grad 3a) mit herdförmigem Übergang/Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe unter dem Bild eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (Keimzentrumstyp nach Hans). Die weitere Therapie wird in der Klinik für Hämatonkologie durchgeführt. Bislang keine systemische immunsuppressive Therapie seitens der Dermatologie.

Impfpass nicht vorhanden. Frühere Impfungen anamnestisch nicht erinnerlich.

Welche Impfungen empfehlen Sie vor Einleitung einer onkologischen Therapie?

Impfempfehlung

Aufgrund des nicht vorhandenen Impfpasses ist eine Grundimmunisierung nach STIKO-Empfehlung erforderlich.

- Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis: z. B. Boostrix Polio: jetzt impfen, dann 2× auffrischen im Abstand von 1 und 6 Monaten.
- Pneumokokken (23-facher Polysaccharid-Impfstoff/Pneumovaxx23): jetzt einmalig impfen. Auffrischungsimpfung frühestens nach 6 Jahren nur nach individueller Indikation.
- Herpes-zoster-Impfung (Shingrix): jetzt impfen, Auffrischung im Abstand von mindestens 2 und maximal 6 Monaten.
- Influenza (quadrivalenter Totimpfstoff): jetzt impfen, sofern Saison.

Keine Indikation zur Impfung gegen Masern/Mumps/Röteln, da die Patientin vor 1970 geboren (Masern) und nicht mehr im gebärfähigen Alter (Röteln) ist.

ABKÜRZUNGEN

BCG	Bacille-Calmette-Guérin
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECP	extrakorporale Photopherese
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
HHE	die hypotone hyporesponsive Episode
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HPV	humanes Papillomavirus
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MMF	Mycophenolatmofetil
MMRV-Impfung	Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln, Varizellen
mRNA	Messenger-RNA (ribonucleic Acid)
NaLI	Nationale Lenkungsgruppe Impfen
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCV	pneumococcal conjugate Vaccine
pDNA	Plasmid-DNA (deoxyribonucleic Acid)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIRVA	Shoulder Injury related to Vaccine Administration
STIKO	Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Einleitung

Impfungen gegen Infektionserkrankungen sind unumstritten eine große Errungenschaft der modernen Medizin. Bereits 1798 wurde erstmalig über eine „Impfung“ berichtet: Der englische Landarzt Edward Jenner veröffentlichte hier seine Erfahrungen mit der „Impfung“ eines gesunden 8-jährigen Jungen mit Kuhpocken und erkannte darin deutlich die Bedeutung, welche Impfungen in der Medizin haben können [1, 2]. Seither wurden ungezählte Impfstoffe entwickelt, und zahlreiche Infektionserkrankungen sind seither zu sog. „impfpräventablen Erkrankungen“ geworden.

Trotz aller Erfolge in der Entwicklung und Anwendung von Impfstoffen gibt es eine fortwährende, teils sehr leidenschaftliche und emotional geführte Diskussion um die Notwendigkeit von Impfungen insbesondere hinsichtlich ihres Nebenwirkungs- und Risikoprofils. Daten aus Frankreich schrecken auf: Waren es Anfang des Jahrtausends noch ca. 9% der Bevölkerung, welche Impfungen sehr ablehnend gegenüberstanden, so ging man 2018 bereits von 40% Menschen aus, die an Impfungen zweifelten [3].

Merke

„Die Impfquoten und die Immunität im Kindesalter sind in Deutschland auf einem hohen Niveau“ [4].

Diesen Schluss legen die Daten aus den Schuleingangsuntersuchungen aller Bundesländer und die Nationale Lenkungsgruppe Impfen (NaLI) nahe. Leider existiert in Deutschland bislang jedoch kein umfassendes einheitliches System zur Erhebung von Impfdaten zur detaillierten Erfassung von Impfquoten im Kindes- und vor allem im Erwachsenenalter. Hierzu werden daher Teilstichproben oder Querschnittsuntersuchungen verwendet, um die reale Impfsituation einschätzen zu können. Ergänzend zu den seit 2001 gesetzlich verankerten bundesweit erhobenen Daten zum Impfstatus bei Kindern im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung existiert die sog. KV (Kassenärztliche Vereinigung)-Impfsurveillance, welche vom Robert Koch-Institut (RKI) koordiniert wird und Daten zur Inanspruchnahme von Impfungen der gesetzlich versicherten Patienten aller Altersgruppen seit 2004 umfasst [5]. Nachteil dieser Surveillance von KV-Daten ist der Fakt, dass es sich hierbei primär um Abrechnungsdaten ärztlicher Leistungen handelt, ausschließlich gesetzlich Versicherte umfasst und diese Daten primär nicht zur Beantwortung epidemiologischer Fragestellungen erhoben wurden. Es ist daher bei diesen Daten von einer relevanten „Unterschätzung“ tatsächlicher Impfquoten auszugehen.

Doch es ist nicht nur die allgemeine Laienbevölkerung, welche zunehmende Zweifel an der Wirksamkeit und der Notwendigkeit von Impfungen zeigt. Es ist besonders das medizinische Personal, welches eine recht hohe Quote an Impfskeptikern aufweist – dies betrifft in herausragender Weise vor allem die jährliche Grippeimpfung [6, 8]. Eine anonyme Umfrage in einem deutschen Universitätskrankenhaus ergab, dass nur 55% aller Mitarbeiter sich in der Influenzasaison 2014/2015 überhaupt haben gegen Grippe impfen lassen, wobei 75% der Ärzte sich impfen ließen, aber nur 45% des Pflegepersonals. Generell waren Mitarbeiter in der Pädiatrie zu einem deutlich höheren Prozentsatz geimpft (70%). Ärztliches und pflegerisches Personal in der Chirurgie war nur zu 37% gegen Grippe geimpft. Gefragt nach den Gründen gegen eine Impfung wurden mehrheitlich der Zweifel an der Wirksamkeit der Impfung angegeben [6].

Alle rechtlichen Aspekte zum Thema Impfen sind im Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt, welches am 01.01.2001 in Kraft trat und zuletzt am 19.05.2020 im Zuge der COVID-19-Pandemie novelliert wurde. Generell ist zur Durchführung von Schutzimpfungen entsprechend § 20 Abs. 4 des IfSG jeder Arzt unabhängig von den Grenzen der Ausübung seiner fachärztlichen Tätigkeit berechtigt. Die Berechtigung zur Durchführung von Schutzimpfungen nach anderen bundesrechtlichen Vorschriften bleibt unberührt. Somit dürfen auch HautärztInnen alle Impfungen durchführen, die indiziert und somit notwendig sind.

Die notwendigen Inhalte der Impfdokumentation sind in Infobox 1 aufgelistet. Hiervon weicht einzig die Gelbfieberimpfung ab: „Schutzimpfungen gegen Gelbfieber dürfen nur in Impfstellen durchgeführt werden, die von der zuständigen Behörde für die Impfung gegen Gelbfieber zugelassen sind (spezielle Gelbfieber-Impfstellen)“ § 7 (Abs. 1) Gesetz zur Durchführung der Internationalen Gesundheitsvorschriften.

INFOBOX 1

Information, die in die Impfdokumentation aufgenommen werden muss

Folgende Angaben sind in der Impfdokumentation zwingend zu erheben:

- Datum der Schutzimpfung
- Bezeichnung und Chargenbezeichnung des Impfstoffs
- Erkrankung, gegen die geimpft wurde
- Name und Anschrift der für die Durchführung der Impfung verantwortlichen Person
- Bestätigung in Schriftform oder in elektronischer Form durch geeignete Signatur durch die für die Durchführung der Impfung verantwortliche Person

Zudem muss in der Impfdokumentation auf folgende Punkte hingewiesen werden:

- das zweckmäßige Verhalten bei ungewöhnlichen Impfreaktionen
- die sich ggf. aus den §§ 60–64 des IfSG ergebenden Ansprüche bei Eintritt eines Impfschadens
- Stellen, bei denen die sich aus einem Impfschaden ergebenden Ansprüche geltend gemacht werden können
- Information über die sich ergebenden Folge- und Auffrischimpfungen mit Terminvorschlägen

Merke

Nach IfSG ist jeder Arzt unabhängig von seiner Facharztbezeichnung zur Impfung berechtigt (ausgenommen sind Zahnärztinnen und Zahnärzte). Ausgenommen hiervon ist die Gelbfieberimpfung, die nur in behördlich zugelassenen Gelbfieber-Impfstellen verabreicht werden darf.

Impfungen als Maßnahmen der Primärprävention sind in Deutschlands bislang mit einer einzigen Ausnahme freiwillig: Seit dem 01.03.2020 gilt das Masernschutzgesetz, welches vorsieht, dass Kinder vor ihrer Aufnahme in eine Kindertagesstätte oder Schule gegen Masern geimpft worden sein müssen. Gleiches gilt für Erwachsene, die nach 1970 geboren wurden, noch nicht immun gegen Masern sind und beruflich in sozialen Einrichtungen oder aber im medizinischen Bereich anfangen.

Grundlagen des Impfens und Impfen unter Immunsuppression/-modulation

Grundsätzlich werden **Standard-** von **Indikationsimpfungen** unterschieden. Detaillierte Ausführungen zu den einzelnen Impfstoffen, Indikationen und jeweiligen Besonderheiten sind den Empfehlungen und dem Impfkalender der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut sowie der Arbeit von Mohme et al. 2020 zu entnehmen [7, 9].

- Standardimpfungen gelten für die gesamte Bevölkerung und sind integrale Bestandteile der haus- und kinderärztlichen Grundversorgung.
- Indikationsimpfungen werden für bestimmte Personengruppen mit erhöhtem Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko ausgesprochen. Beispielsweise sind viele Reiseimpfungen Indikationsimpfungen und auch die Empfehlung zur jährlichen Gripeschutzimpfung für Angehörige medizinischer Berufe [7].

Eine umfangliche Übersicht über Impfungen bei Immundefizienz wurde 2017 im Bundesgesundheitsblatt publiziert. Bei spezifischen Fragestellungen empfehlen wir explizit die Lektüre dieser Publikation [10].

Generell wird zwischen **Tot-** und **Lebendimpfstoffen** unterschieden:

- Zu den Lebendimpfstoffen gehören die Impfstoffe gegen Masern-Mumps-Röteln-Varizellen, Gelbfieber, Typhus (orale Applikation) und der aktuell nicht mehr verfügbare Tuberkulose (BCG)-Impfstoff.
- Unter den Totimpfstoffen finden sich Impfstoffe gegen Herpes zoster, Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis, Pertussis, Influenza, Tollwut, Pneumokokken, HPV, Hepatitis A, B, FSME, Meningokokken und Typhus (intramuskuläre Applikation) [7].

INFOBOX 2

Kontraindikationen gegen Impfungen

Absolute Kontraindikationen gegen alle Impfungen

- akute fieberhafte Infekte
- Rekonvaleszenz akuter Infekte
- (Allergie gegen Impfstoffbestandteile) – Details zum Vorgehen bei V. a. allergische Reaktionen auf Impfstoffe und/oder Inhaltsstoffe s. [11, 12].
- (Komplikationen bei vorausgegangenen Impfungen)

Kontraindikationen gegen die Impfung mit Lebendimpfstoffen

- Immundefekte und Therapie mit Immunsuppressiva
- Schwangerschaft (hier existieren einzelne wenige Ausnahmen mit strikter Risikoabwägung)

Spezifische Kontraindikationen gegen das Verimpfen von Totimpfstoffen existieren nicht.

Insgesamt sind allergische Reaktionen auf Impfstoffe mit einer Häufigkeit von ca. 1:50000 seltene Ereignisse, Anaphylaxien treten bei ca. 1:1 Million Impfdosen glücklicherweise sehr selten auf. Nach klinisch relevanten allergischen Reaktionen infolge einer Impfung ist eine allergologische Klärung notwendig. Diese kann frühestens 4 Wochen nach dem allergologisch relevanten Ereignis stattfinden. Folgeimpfungen sind nur nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen möglich. Empfehlungen zum detaillierten Vorgehen bei Verdacht auf eine Allergie gegenüber Inhaltsstoffen von Impfstoffen wurden 2018 von Tobias Ankermann et al. sowie Sebastian Schmidt publiziert [11, 12].

► **Tab. 1** Orientierende Einordnung des Grades der immunsuppressiven Wirkung häufiger Therapeutika.

Grad der Immunsuppression	Substanzen/Wirkstoffe	Kommentare
Keine oder geringgradige immunsuppressive Wirkung	<ul style="list-style-type: none"> Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Mesalazin, Acitretin (keine Immunsuppression) Apremilast, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Typ I Interferon (IFN-β) 	<ul style="list-style-type: none"> keine Kontraindikation oder besondere Warnhinweise für Lebendimpfstoffe Anwendung von Lebendimpfstoffen (MMR/MMR-V/Varizellen) nur nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung
Geringgradige immunsuppressive Wirkung bei niedriger Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> niedrig dosierte Glukokortikoide (< 10 mg Prednisolonäquivalent/d, Kurzzeittherapie (< 2 Wochen) und/oder nicht systemische Glukokortikoide (topisch/inhalativ/konjunktival/nasal) Niedrig dosierte Basistherapeutika MTX ≤ 0,4 mg/kg/Wo. CsA ≤ 2,5 mg/kg/d Mycophenolatmofetil ≤ 2000 mg/d niedrig dosierte Biologika* 	<ul style="list-style-type: none"> keine Kontraindikation für alle MMR/MMR-V/Varizellen-Impfstoffe Expertenkonsens: keine Kontraindikation für alle MMR/MMR-V/Varizellen-Impfstoffe Impfung nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung in stabilen Krankheitsphasen möglich (Fachinformation des jeweiligen Impfstoffs beachten! Es existieren Unterschiede bei diversen MMR-Impfstoffen!) Andere Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert!
Schwere immunsuppressive Wirkung	<ul style="list-style-type: none"> hochdosierte Glukokortikoide; Therapiedauer > 2 Wochen, i. v. Stoßtherapie > 20 mg/kg/d Prednisolonäquivalent über mehrere Tage in monatlicher Wiederholung hochdosierte Basistherapeutika Azathioprin (in jeder Dosierung) Biologika mit schwerer immunsuppressiver Wirkung** Kombination von Immunsuppressiva 	<ul style="list-style-type: none"> Lebendimpfstoffe sollten generell während Therapie nicht gegeben werden

* Biologika mit geringer Immunsuppression: Infliximab ≤ 3 mg/kg alle 8 Wochen

** Biologika mit schwerer Immunsuppression: Infliximab ≥ 5 mg/kg alle 4 Wochen bzw. ≥ 7 mg/kg alle 8 Wochen; Rituximab, Belimumab (Benlysta), Cyclophosphamid, Etanercept, Secukinumab, Ustekinumab

Prednisolonäquivalenzen: 5 mg Prednisolon = 4 mg Methylprednisolon (z. B. Urbason, Aventis) oder 4 mg Triamcinolon (Delphicort, Riemser, Volon, Dermapharm) oder 0,75 mg Dexamethason (Fortecortin, Merck)

Abkürzungen: CsA = Ciclosporin A; MMR = Mumps-Masern-Röteln; MMR-V = Mumps-Masern-Röteln-Varizellen; MTX = Methotrexat

Die Impfung von Patienten unter immunsuppressiver Therapie ist ein gesondertes Thema, und interessierten Lesern wird dies bezüglich der aktuell erschienenen Übersichtsartikel von der Arbeitsgruppe um Sophia Mohme et al. empfohlen [13]. Die Kollegen präsentieren einen sehr praxistauglichen Algorithmus und erläutern die einzelnen Indikationen sehr ergiebig. Zu Situationen mit Notwendigkeit zur Beachtung besonderer Impfpfehlungen zählen unter anderen primäre Immundefekterkrankungen (in dieser Indikation sei auf die umfangreiche Darstellung von Impfungen bei Immundefizienz von Ehl et al. verwiesen [14]), chronische Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit (rheumatoide Erkrankungen, chronisch entzündliche Darm-erkrankungen, HIV-Infektion), aber auch chronische Hauterkrankungen (z. B. atopisches Ekzem, Morbus Darier und kutane T-Zell-Lymphome) und fortgeschrittene Tumorerkrankungen.

Orientierend an den Empfehlungen der STIKO [7] und den Inhalten der Publikation von Niehues et al. [10] wird an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) grundsätzlich bei allen ambulanten und stationären Patienten versucht, eine ausführliche Impfanam-

nese zu erheben, sobald die Option einer immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Systemtherapie absehbar wird. Im Anschluss hieran wird versucht, entsprechend den o. g. Empfehlungen zeitgerecht vor Beginn der systemischen Therapie eine Grundimmunisierung zu erreichen, entweder durch den betreuenden Hausarzt oder durch das Impfen des Patienten in der Hautklinik. Sollte dies aufgrund der eiligen Indikation zur Einleitung immunsuppressiver/immunmodulierender Therapien nicht möglich sein, so wird mittels „Impf-Konsils“ an das Institut für Mikrobiologie am UKS ein Plan erstellt, zu welchem Zeitpunkt der weiteren Therapie Impfungen erfolgen können. Grundlage der Entscheidung, ob Impfungen während einer immunsuppressiven Therapie stattfinden können, ist die Einordnung des Grades der immunsuppressiven Wirkung der verwendeten Therapeutika, die in ► **Tab. 1** dargestellt ist.

■ Cave

Es bleibt strikt zu beachten, dass jedwede Lebendimpfung während einer immunsuppressiven Therapie streng kontraindiziert ist. Die Impfung mit Totimpfstoffen darf während einer immunsuppressiven Therapie nur dann durchgeführt werden, wenn die

Erkrankung stabil ist und die Therapie – sofern planbar – so wenig immunsuppressiv wie möglich ist. Eine möglicherweise eingeschränkte Wirksamkeit der Impfung mittels Totimpfstoff unter immunsuppressiver Therapie muss berücksichtigt werden.

Häufig steht die Frage im Raum, ob es Empfehlungen zu Impfungen von Melanompatienten unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren gibt.

Aktuell gilt die folgende **Empfehlung** (Expertenkonsens): Indizierte Totimpfstoffe dürfen auch unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren verabreicht werden [15]. Die hier diskutierte beobachtete erhöhte Inzidenz schwerer immunologischer Nebenwirkungen nach Impfungen kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden [16, 17]. Es gibt keine Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren [18].

FALLBEISPIEL

Fall 2

Weibliche Patientin, Nationalität polnisch, 62 Jahre alt, Beruf: aktive Altenpflegerin. Stationäre Behandlung wegen eines Pemphigus vulgaris. Systemische Immunsuppression mit Mycophenolatmofetil 3 g/d seit mehreren Monaten und extrakorporale Photopherese (ECP). Grunderkrankungen: Hepatitis B (unter antiviraler Therapie mit Lamivudin), euthyreote Struma nodosa und chronische Eisenmangelanämie. Die Therapie mittels Kombination aus Mycophenolatmofetil (MMF) und extrakorporaler Photopherese erfolgte aufgrund nicht ausreichender Wirksamkeit der Monotherapie mit MMF bei immer wieder rezidivierender Aktivität der Hepatitis B [25]. Impfpass nicht vorhanden. Impfungen anamnestisch nicht erinnerlich. Welche Impfungen empfehlen Sie vor Einleitung einer onkologischen Therapie?

Impfempfehlung

Grundimmunisierungen nach STIKO-Empfehlung anstreben.

- Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis: z. B. Boostrix Polio: jetzt impfen, dann 2× auffrischen im Abstand von 1 und 6 Monaten.
- Influenza (quadrivalenter Totimpfstoff): jetzt impfen, sofern Saison, ggf. kombiniert mit der ersten Boostrix-Polio-Impfung zusammen.
- Aufgrund der stattgehabten Hepatitis B sollte gegen Hepatitis A geimpft werden; Auffrischung nach 6–18 Monaten.

- Pneumokokken: Aufgrund der Immunsuppression wird die Patientin unter die Indikationsimpfung bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten klassifiziert und sollte daher erst den Konjugatimpfstoff erhalten (PCV13), gefolgt vom 23-fachen Polysaccharid-Impfstoff Pneumovaxx23 nach 6–12 Monaten.
- Herpes-zoster-Impfung (Shingrix): jetzt impfen, Auffrischung im Abstand von mindestens 2 Monaten (aufgrund der Immunsuppression kurzes Intervall wählen).

Keine Indikation zur Impfung gegen Masern/Mumps/Röteln, da die Patientin vor 1970 geboren (Masern) bzw. nicht mehr im gebärfähigen Alter ist (Röteln).

Impfungen im Intervall zwischen zwei ECP-Zyklen anstreben.

Impfen während der COVID-19-Pandemie

Die aktuell noch nicht beendete COVID-19-Pandemie stellte und stellt auch das nationale Impfwesen vor viele neue Probleme, und es traten erhebliche Unsicherheiten sowohl unter Patienten als auch Ärzten auf. Das Deutsche Ärzteblatt berichtete bereits am 20.05.2020, dass die Impfquote in den USA während der Pandemie deutlich gesunken sei [19], und es folgte am 26.05.2020 die Beobachtung, dass sich auch in Deutschland deutlich weniger Patienten während der COVID-19-Pandemie in fachärztliche Behandlung begeben haben [20]. Mit einer gesunkenen Impfquote während der Pandemie ist daher auch in Deutschland zu rechnen.

Merke

Auch während der aktuellen COVID-19-Pandemie gelten die STIKO-Empfehlungen zu Standard- und Indikationsimpfungen sowie der Impfkalender der STIKO.

Allerdings sind allgemeingültige Präventionsmaßnahmen auch und gerade in der aktuellen Situation von großer Bedeutung. Die STIKO hat daher eine Stellungnahme zur Durchführung von empfohlenen Schutzimpfungen während der Pandemie publiziert, um zu verhindern, dass es zu zusätzlichen Impflücken und somit der Gefahr von Ausbrüchen impfpräventabler Erkrankungen kommt [21]. Diese sind in den Infoboxen 3–5 aufgelistet. Es wird hierbei schwerpunktmäßig auf mögliche Interaktionen von Impfungen und COVID-19 (Box 3), die Priorisierung von Impfungen (Box 4) sowie Organisation von Praxisabläufen (Box 5) eingegangen.

Merke

Generell wird aufgerufen, jeden Patientenkontakt zu nutzen, um den Impfstatus zu überprüfen und ggf. versäumte Impfungen nachzuholen.

INFOBOX 3

Empfehlungen der STIKO hinsichtlich Interaktionen von Impfungen und COVID-19

- Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Auseinandersetzung des Immunsystems mit SARS-CoV-2 durch eine in zeitlicher Nähe verabreichte Impfung negativ beeinflusst wird.
- Anstehende Routineimpfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen sollen grundsätzlich nur bei akuten, schweren Erkrankungen verschoben werden.
- Impfungen bei COVID-19-Patienten sollen erst nach vollständiger Genesung und frühestens 4 Wochen nach dem letzten positiven PCR-Befund erfolgen.
- Impfungen von Kontaktpersonen können bei Symptomfreiheit 14 Tage nach dem letzten potenziell infektiösen Kontakt erfolgen.
- Sollte bei einer Kontaktperson eine SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen worden sein und diese asymptomatisch verlaufen, sollten Impfungen frühestens 4 Wochen nach dem letzten positiven PCR-Befund erfolgen.

(nach [21])

INFOBOX 4

Empfehlungen der STIKO zur Priorisierung von Impfungen während der COVID-19-Pandemie

- Grundsätzlich können und sollen alle von der STIKO empfohlenen Impfungen altersentsprechend durchgeführt werden. Besonders die Grundimmunisierung mit allen STIKO-empfohlenen Impfungen im 1. und 2. Lebensjahr sollte unbedingt zeitgerecht begonnen und möglichst rechtzeitig [...] beendet werden. Da die Kontaktreduzierung zu den wichtigsten Maßnahmen der Bekämpfung der COVID-19-Pandemie gehört, kann es sinnvoll sein, Auffrischimpfungen, die mit einem breiten Zeitfenster empfohlen sind, erst bei einem geringeren Pandemiegeschehen durchzuführen.
- Bei Personen im Alter ab 60 Jahren muss an die altersbedingten Impfempfehlungen zum Schutz vor Pneumokokken, Herpes zoster und die jährliche Influenzaimpfung gedacht werden.
- Besonders wichtig ist der Impfschutz bei Immunsupprimierten oder Personen mit anderen gesundheitlichen Risikofaktoren.

(nach [21])

INFOBOX 5

Auszug aus den Empfehlungen der STIKO zur Organisation der Praxisabläufe in der COVID-19-Pandemie hinsichtlich der Gestaltung einer Impfsprechstunde

- Es sollten Praxisabläufe gewährleistet sein, durch die die Möglichkeit einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 während des Impftermins soweit wie überhaupt möglich ausgeschlossen wird.
- Bei der Vereinbarung von Impfterminen soll darauf hingewiesen werden, dass diese ggf. verschoben werden müssen, falls der Patient oder die Begleitperson Erkältungssymptome hat.
- Um die Zahl der Impftermine gering zu halten, ist es möglich, mehr als zwei Impfungen an einem Termin zu verabreichen.

(nach [21])

Umgang mit Impfkomplicationen und Verdachtsfällen

Um es vorweg zu nehmen: Vielfache Studien konnten in den vergangenen Jahren zeigen, dass die Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich Impfungen generell zugunsten der Vorteile ausfällt [22], dass aber über die Nachteile (in Form von Nebenwirkungen, Komplikationen, Risiken) weit mehr öffentlich berichtet wird und somit eine verzerrte Wahrnehmung in der Bevölkerung besteht.

Was versteht man unter einer sog. **Impfreaktion**? Eine Impfreaktion beschreibt Symptome im Rahmen der Auseinandersetzung des Organismus mit einem Impfstoff, welche das übliche Ausmaß nicht überschreiten und kurzzeitig andauernde Lokal- und Allgemeinreaktionen umfassen. Beispiele hierfür sind Fieber $<39,5^{\circ}$ rektal oder eine lokale Rötung. Eingeschlossen ist die sog. „Impfkrankheit“ mit leichter Schwellung von Parotis und/oder ein morbilliformes oder varizelliformes Exanthem ca. 1–3 Wochen nach MMRV-Impfung (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen). Solche Impfreaktionen sind nicht meldepflichtig [23].

Hingegen namentlich meldepflichtig sind Reaktionen nach Impfung dann, wenn die nach der Impfung auftretenden Krankheitssymptome

- in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und
- über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen.

Zu diesem Zeitpunkt handelt es sich meist um „**Verdachtsfälle**“ von Impfreaktionen. Die Meldung des Verdachtsfalls erfolgt an das örtliche Gesundheitsamt [23].

► **Tab. 2** Typische Impfkomplikationen mit Hinweisen auf einen kausalen Zusammenhang zur Impfung; adaptiert an [23].

Impfkomplikation	Auslösendes Impfantigen	Besonderheiten/Charakteristika
hypotone hyporesponsive Episode (HHE)	<ul style="list-style-type: none"> alle Impfstoffe zur Grundimmunisierung Initial im Zusammenhang mit der Ganzkeim-Pertussis-(Pw) Vakzine bei Kindern < 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> benigner selbstlimitierender Verlauf plötzliches Einsetzen eines reduzierten Muskeltonus mit verminderter Ansprechbarkeit; Blässe oder Zyanose innerhalb von 48 Stunden nach Impfung stellt keine Kontraindikation für weitere Impfungen dar
Darminvagination	<ul style="list-style-type: none"> Rotavirus-Lebendimpfstoffe mit oraler Applikation 	<ul style="list-style-type: none"> potenziell vital bedrohlich Kinder im 1. Lebensjahr
Fieberkrampf	<ul style="list-style-type: none"> alle für < 5-jährige Kinder empfohlenen Impfstoffe 	<ul style="list-style-type: none"> benignen Verlauf Totimpfstoffe: vulnerables Zeitfenster innerhalb 72 h nach Impfung Lebendimpfstoffe: 5.–12. Tag nach Impfung
Schulterverletzung nach Impfung (syn. Shoulder Injury related to Vaccine Administration; SIRVA)	<ul style="list-style-type: none"> alle Impfstoffe mit Applikation in den M. deltoideus 	<ul style="list-style-type: none"> selten mit Osteonekrose des Humeruskopfes akzidentelle Verletzung anatomischer Strukturen
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	<ul style="list-style-type: none"> u. a. Influenza-Impfstoffe 	<ul style="list-style-type: none"> Autoimmunogenese vermutet initial Parästhesien, Schmerzen mit progredienten distal beginnenden Paresen der Beine und später der Arme 8/10 Studien konnten keine Assoziation des GBS und saisonaler Influenzaimpfung nachweisen
makrophagische Myofasziitis	<ul style="list-style-type: none"> Aluminiumadjuvans in Impfstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> lokale Myositis mit Einschluss von Aluminiumhydroxidkristallen keine spezifischen Symptome
Verhärtungen: subkutane Knoten, Zysten, Granulome	<ul style="list-style-type: none"> Aluminiumadjuvans in Impfstoffen 	<ul style="list-style-type: none"> werden als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens interpretiert ggf. durch zu oberflächliche Impfstoffinjektion verursacht

Unter einem **Impfschaden** wird nach IfSG die gesundheitliche oder wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch die Impfung verstanden. Eine solche Schädigung liegt auch dann vor, wenn eine andere als die geimpfte Person durch Impfung mit vermehrungsfähigen Erregern geschädigt wurde. Über das Vorliegen eines Impfschadens entscheiden die örtlichen Versorgungsämter [23].

Zu den 20 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen 2001 und 2016 *unabhängig* vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung zählen in absteigender Häufigkeit: Fieber, Schmerz, Erythem, lokale Reaktion, Schwindelgefühl, Krampfanfall, Urtikaria, Parästhesie, generalisierter Ausschlag, Rötung, Diarrhöe, Kopfschmerzen, Pruritus, Asthenie, Arthritis, Erbrechen, Ermüdung, Husten, Abszess und die sog. hypotone hyporesponsive Episode [23]. Ebenso werden emotionale Reaktionen des Impflings im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung als Impfreaktion bezeichnet, die infolge von Angst vor Injektionen auftreten können (bspw. Panikattacken, Synkope, Zittern, Schweißausbruch).

Qualitätsmängel der Impfstoffe sind in Deutschland aufgrund umfangreicher Qualitätskontrollen und Freigabestellungen in staatlichen Prüflaboren nahezu ausgeschlossen [23]. Häufiger sind Applikationsfehler als Ursache von Impfreaktionen zu nennen: fälschlich intramuskuläre statt orale Gabe bzw. fehlerhafte Spritztechnik bei intramuskulärer Applikation, inkorrekte Impfintervalle oder Applikation des falschen Impfstoffs.

Zu den typischen, gut charakterisierten Impfkomplikationen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zur Impfung gehören u. a. die hypotone hyporesponsive Episode (HHE), die Darminvagination nach Rotavirusimpfung, Fieberkrämpfe, eine Schulterverletzung nach Impfung, das Guillain-Barré-Syndrom, die makrophagische Myofasziitis und subkutane Knoten und/oder Granulome (erläutert in ► **Tab. 2**).

Das Auftreten des plötzlichen Kindstods, einer generellen Schwächung des Immunsystems oder neurophysiologische Entwicklungsverzögerungen, Autismus und Autoimmunerkrankungen mit vermutetem/hypothetischem Zusammenhang mit Impfungen konnte in vielfachen Studien widerlegt werden. Sämtliche heute in

Deutschland zugelassenen Impfstoffe sind frei von Quecksilberverbindungen, außer pandemische und präpandemische inaktivierte Influenzaimpfstoffe in Mehrdosenbehältnissen [23].

Systemische Aluminiumtoxizität

Diesem Punkt sollte separat Aufmerksamkeit geschenkt werden, da dies auch die Laienpresse und somit die Patienten tun. Einen exzellenten Überblick über das derzeitige Wissen zum Thema Aluminium und Impfstoffe haben Goullé und Grangeot-Keros dieses Jahr präsentiert [3]. Aluminium ist mit 8,8% das dominierende Metall der Erdkruste und kommt sowohl in der Luft als auch in Nahrungsmitteln vor. Aluminium wird nahezu allen Impfstoffen als **Adjuvans** zugesetzt. Das Metall ist in dieser Aufgabe unerlässlich zur Wirkverstärkung und damit zur verstärkten Immunantwort auf den Impfstoff. Symptome einer Aluminiumintoxikation umfassen Enzephalopathien und Störungen der Hämatopoese. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialyse sind gefährdet, eine Aluminiumintoxikation zu erleiden. Symptome derselben sind Enzephalopathien, Osteomalazien und Anämien [23].

Langzeitdaten zeigen, dass es zeitlebens zu einer sog. Nettoakkumulation von Aluminium kommt, da ein kleiner Teil des aufgenommenen Aluminiums nur mit extrem langer Halbwertszeit wieder ausgeschieden wird [23]. Aluminium wird mehrheitlich über die Luft durch Inhalation aufgenommen, gefolgt von einer nutritiven Aufnahme sowie einer perkutanen Resorption. Die perkutane Resorption spielt bei hautgesunden Erwachsenen keine Rolle, ist jedoch bei Säuglingen und Kindern durchaus relevant. Hier spielen die noch nicht voll entwickelte Blut-Hirn-Schranke sowie die Nierenfunktion eine Rolle.

Die Aluminiumspiegel in geimpften Personen in allen untersuchten Kompartimenten differieren nicht von denen nicht geimpfter Personen [3]. Zusammenfassend ist zum aktuellen Zeitpunkt und auf Basis der derzeitigen Evidenz davon auszugehen, dass der Beitrag von Impfungen zur geschätzten lebenslangen Nettoakkumulation von Aluminium im Organismus im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme von Aluminium aus anderen Quellen gering ist.

PRAXIS

Tipp für die Patienteninformation

Die Aufnahme von Aluminium im Zusammenhang mit Impfungen ist vor diesem Hintergrund und bei voller Risikoabwägung vertretbar [3, 23].

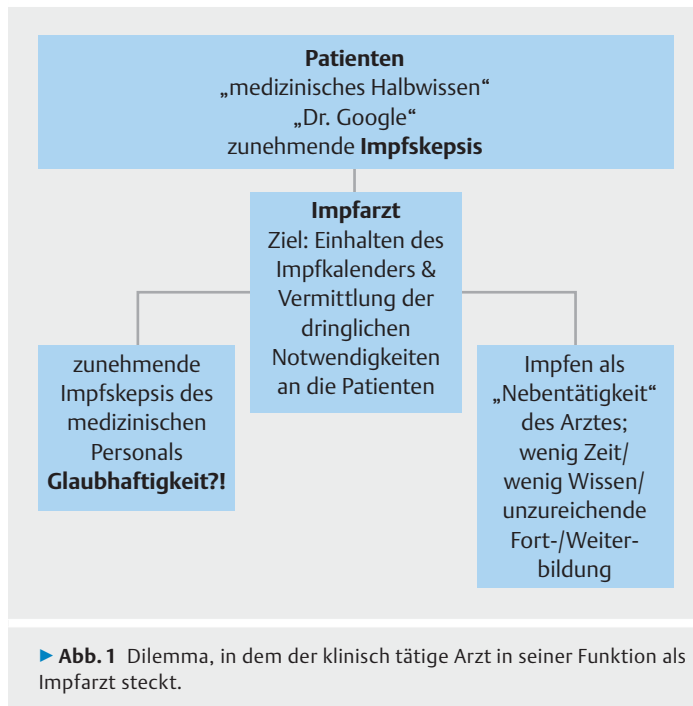
Faktoren des „schwierigen“ Impfgesprächs mit misstrauischen und ablehnenden Patienten

Leider ist ein zunehmendes Misstrauen gegenüber Impfungen in der Bevölkerung zu erkennen. Dies ist zum einen begründet in der Tatsache, dass viele bislang impfpräventable Krankheiten in der Bevölkerung inzwischen weitgehend unbekannt sind. Zum anderen werden die möglichen Impfrisiken überbewertet. Die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Impfreaktion oder gar eines Impfschadens und Auswirkungen von größer werdenden Impflücken und Ausbrüchen impfpräventabler Erkrankungen müssen gegeneinander abgewogen werden.

Ziel eines jeden Arzt-Patienten-Gesprächs zum Thema Impfungen muss daher die gezielte positive Kommunikation dieser Faktoren sein, um einer zunehmenden Unsicherheit gegenüber Impfstoffen und Beeinflussung der Patienten durch die Laienpresse sowie Social Media und die physisch und web-basiert omnipräsenten Impfgegner (auch im ärztlichen Personal!) standzuhalten. In der direkten Patientenversorgung tätige Ärzte und somit auch wir Dermatologen stehen im Mittelpunkt der Kommunikation von indizierten Impfungen gegenüber unseren Patienten und damit in einem nicht zu unterschätzenden Spannungsfeld aus Erwartungen und realer Welt (► **Abb. 1**). Die Diskrepanz zwischen dieser geforderten Rolle als „Impfarzt“ und dem alltäglichen Erleben auf ärztlicher Seite (hohe Arbeitsdichte, wenig Zeit, um ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis aufzubauen, hohe administrative Belastung u. a.) und dem zunehmend misstrauischen, medizinisch „halbgebildeten“ und durch „Dr. Google“ beratenen Patienten auf der anderen Seite erschweren die breite Umsetzung von Impfstrategien erheblich [24] (► **Abb. 1**).

Was tun bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Impfstoffen?

Immer wieder tritt der Fall ein, dass Impfstoffe über einen kürzeren oder längeren Zeitraum nicht lieferbar sind. Seit 2015 informiert das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über Lieferengpässe von Humanimpfstoffen gegen Infektionskrankheiten. Nach PEI wird ein Lieferengpass eines Impfstoffes definiert als eine „voraussichtlich über zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung der Auslieferung durch den Hersteller im üblichen Umfang oder als eine unerwartete, deutlich vermehrte Nachfrage, der der Hersteller nicht angemessen nachgekommen kann“. Auf der Homepage des RKI wurden hierzu Handlungshinweise publiziert, um im Falle von Lieferengpässen eine Priorisierung von Impfungen sowie grundsätzliche Vorgehensweisen der Impfstoffverteilung vorzustellen.

**PRAXIS****Tipp**

Informationen zu Lieferengpässen humaner Impfstoffe werden vom Paul-Ehrlich-Institut veröffentlicht und vom Robert Koch-Institut kommentiert:

- <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/lieferengpaesse/lieferengpaesse-node.html> (Stand: 20.08.2020)
- https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Lieferengpaesse/Lieferengpaesse_node.html (Stand: 20.08.2020)

Detaillierte Anweisungen werden hier derzeit für die Impfung gegen Herpes zoster, gegen humane Papillomaviren, Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Lebendimpfstoff, Pneumokokken (Pneumovaxx23) und den monovalenten Tetanus-Impfstoff gegeben.

Vorgehen bei Lieferengpässen von Impfstoffen**Grundsätzliches Vorgehen**

Das grundsätzliche Vorgehen bei Lieferengpässen von Impfstoffen umfasst derzeit folgende Empfehlungen der STIKO:

- Bei dringlich erforderlicher Impfung sollte auf verfügbare Impfstoffe mit vergleichbarem Antigengehalt zurückgegriffen werden (gilt im Fall, dass ein für die jeweilige Indikation und Alter zugelassener Impfstoff nicht verfügbar ist)
- Verfügbarkeiten immer in mehreren Lieferapotheken anfragen.
- Bei Nichtverfügbarkeit von Kombinationsimpfstoffen wird die simultane Impfung mit niedriger valenten Kombinations- und/oder Einzelimpfstoffen empfohlen.
- Unzulässig große Impfabstände existieren *nicht*. „Jede Impfung zählt“. Unterbrochene Impfserien können jederzeit zu einem späteren Zeitpunkt komplettiert werden.
- Auffrischimpfungen können verschoben werden, wenn eine vollständige Grundimmunisierung vorliegt.

Priorisierung von Impfungen

Zur Priorisierung von Impfungen gilt: Zuerst müssen Personen geimpft werden, die bislang sicher ungeimpft sind, gefolgt von der Impfung von Haushaltsangehörigen von Risikopersonen („Kokon-Strategie“), der Auffrischungsimpfung von Vorschulkindern, Jugendlichen und dann erst von Erwachsenen.

In Infobox 6 sind die vom RKI empfohlenen Anweisungen zum Umgang mit den schon lange währenden Lieferengpässen von Shingrix aufgeführt.

INFOBOX 6**Sonderfall Lieferengpass Totimpfstoff gegen Herpes zoster (Shingrix)**

- Primär sollten noch vorhandene Impfdosen zur Komplettierung begonnener Impfserien verwendet werden.
- Es sind keine neuen Impfungen anzufangen, wenn die Gabe der 2. Dosis nicht gewährleistet werden kann.
- Bei verzögerter 2. Impfdosis muss die 2. Impfung unmittelbar bei Wiederverfügbarkeit gegeben werden.
- Sofern mit dem Totimpfstoff Shingrix begonnen wurde, soll hiermit auch die 2. Dosis gegeben werden und damit die Impfserie beendet werden. Der Lebendimpfstoff wird nicht mehr empfohlen.

FALLBEISPIEL

Fall 3

Männlicher Patient, Nationalität deutsch, 59 Jahre alt, Beruf: Fröhrentner aufgrund diverser orthopädischer Erkrankungen.

Stationäre Behandlung zur Diagnostik und Therapieplanung bei Erstdiagnose eines Angiosarkoms des Kopfes. Geplante Therapie: Einleitung einer Monochemotherapie mit Paclitaxel.

Ein Impfpass ist vorhanden:

- Tetanus: letzte Impfung am 26.07.2010.
- Hepatitis A: letzte Impfung 02.07.2015.
- Hepatitis B: letzte Impfung 26.09.2005.
- Keine weiteren Impfungen dokumentiert.

Erweiterte Diagnostik

Varicella-zoster-Virus-Serologie zum Zeitpunkt der stationären Behandlung: IgG nachweisbar. IgM und IgA negativ.

Impfempfehlung

Welche Impfungen empfehlen Sie dem Patienten und in welcher Reihenfolge? Überlegungen vorab:

- Da offenbar von einer Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis ausgegangen werden kann (letzte Auffrischung 2010), sollte eine Auffrischung mit einem Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Polio (Boostrix Polio) geimpft werden.
- Aufgrund des Alters des Patienten (Geburt vor 1970) ist von einer bestehenden Immunität gegen Masern/Mumps und Röteln auszugehen; eine Impfung ist nicht erforderlich.
- Bei Nachweis von Immunglobulin G gegenüber Varizella-zoster-Virus ist eine Varizellen-Impfung nicht erforderlich.
- Aufgrund der anstehenden Immunsuppression sollte eine Impfung gegen Pneumokokken erfolgen, wobei in diesem Fall erst der Konjugat-Impfstoff (PCV13) und dann nach 6–12 Monaten der Polysaccharid-Impfstoff (PPSC23) geimpft werden sollte.
- Der Herpes-zoster-Impfstoff kann z. B. mit Influenza zusammen koadministriert werden; Shingrix im Abstand von 2–6 Monaten (bei geplanter Immunsuppression eher kurzes Intervall wählen).

In diesem Fall wird folgende Reihenfolge empfohlen:

- Shingrix i. m. in den nicht-händischen Arm.
- Am gleichen Tag Influenza-Impfung in den händischen Arm i. m.
- Wenige Tage später können die beiden anderen Impfstoffe appliziert werden. Die Pneumokokken-Impfung eher nicht in den händischen Arm injizieren, da hier Lokalreaktionen öfter beobachtet werden.

Wissenswertes aus der Impfstoffherstellung und was sind mRNA-Impfstoffe?

Wie und was antworte ich meinen Patienten auf diese Frage?

Seit der ersten Impfung gegen die Pocken im 19. Jahrhundert hat sich immens viel getan. In der Herstellung von neuen Impfstoffen wird auch heute noch nach folgendem Prinzip verfahren: „Isolation, Inactivation, and Injection“ [26]. Generell muss in einem ersten Schritt festgelegt werden, ob ein Tot- oder Lebendimpfstoff hergestellt werden soll.

Leider ist es bis dato so, dass jedwede Impfstoffherstellung zu irgendeinem Zeitpunkt in der Kette von Entwicklung (bspw. Produktion im Hühnerei und anderen diversen tierischen Zelllinien) oder bis zur klinischen Prüfung (bspw. Tierversuche) bzw. spätestens in der finalen Formulierung (bspw. Laktose als Stabilisator) des Arzneimittels an tierischen Bestandteilen, an Tierversuchen oder eben additiven Zusätzen tierischer Bestandteile in der Formulierung nicht vorbeikommen.

Merke

Es gibt zum derzeitigen Zeitpunkt keinen veganen oder vegetarischen Impfstoff.

Lebendimpfstoffe sind gekennzeichnet durch ein vollständiges vermehrungsfähiges Virus, welches als Impfantigen eingesetzt wird, wobei die Erregervirulenz attenuiert (abgeschwächt) wird. Somit ist bei gesunden zu impfenden Personen keine Gefahr der Erkrankung mehr gegeben. Allerdings können immunsupprimierte Patienten durch Impfung mit Lebendimpfstoffen dem Risiko einer Erkrankung am Impfvirus ausgesetzt werden; aus diesem Grunde sind Lebendimpfstoffe beim Immunsupprimierten kontraindiziert.

Zu den **Totimpfstoffen** zählen

- Ganzzellimpfstoffe (inaktivierter kompletter Erreger),
- Spaltimpfstoffe (größere Teile des Erregers sind enthalten) oder
- Subunit-Impfstoffe (enthalten nur noch einzelne antigene Strukturen).

Neuere Herstellungsmethoden umfassen u. a. Methoden zur Induktion/Verbesserung einer protektiven Immunantwort nach Impfung: Konjugation von Antigenen an Trägerproteine, Adjuvanzen, Virus-like Particles und reverse Vakzinologie mit Identifizierung potenzieller Impfstoffantigene [27].

Merke

Lebendimpfstoffe enthalten nie Adjuvanzien, da durch die Impfung mit attenuierten Impferregern bereits eine ausreichende Impfantwort erzeugt wird. Totimpfstoffe hingegen benötigen Adjuvanzien, um überhaupt eine ausreichende und anhaltende Antikörper- und zelluläre Immunantwort zu induzieren.

Neben Aluminiumsalzen werden auch noch Öl-in-Wasser-Emulsionen, Monophosphoryl-Lipid A plus Aluminium und bakterielle Toxine als mukosale Adjuvanzien verwendet.

Bis zur Zulassung eines Impfstoffes müssen mehrfache präklinische und klinische Studien („Proof of Principle“, Dosisfindung, Zulassungsstudie, Postmarketing) durchlaufen werden. Dieser klassische Vorgang der Impfstoffherstellung umfasst eine Zeitspanne von 15–20 Jahren („Bench to Bedside“) [27].

Merke

Die reale Welt benötigt neue Impfstoffe aber im Falle eines Falles sehr viel schneller.

mRNA-Technologie „Vaccination on demand“ oder „Dies diem docet“ (ein Tag lehrt den anderen)

Eine deutlich schnellere Impfstoffentwicklung ist ein in sich logisches Anliegen aller und entspricht hinsichtlich der aktuellen COVID-19-Pandemie wohl dem dringlichen Wunsch der Weltbevölkerung. Nukleinsäure-basierte Vakzine, einschließlich viraler Vektoren, Plasmid-DNA (pDNA) und mRNA haben das Potenzial, eine breite protektive Immunantwort zu induzieren und in kurzer Zeit in großen Mengen hergestellt zu werden. Nukleinsäure-basierte Vakzine imitieren eine virale Infektion und führen zur Expression von Impfantigenen in situ, mit nachfolgender Induktion einer humoralen und einer zytotoxischen T-Zell-Antwort [28].

Virale Vektoren und pDNA haben auf Impflattformen in humanen klinischen Versuchen bereits Sicherheit und immunogene Potenz beweisen können, allerdings erweist sich der Transport von pDNA in den Zellkern der Zielzelle als schwierig und bislang ineffizient, und viralen Vektoren wohnt das Risiko inne, unerwünschte interferierende Vektor-spezifische Immunantworten zu induzieren [26]. Die Vorteile von mRNA-basierten Impfstoffen sind die fehlende Generierung infektiöser Partikel bzw. die fehlende Integration in das Genom der Zielzellen. Ein Transfer durch die Membran des Zellkerns der Zielzelle ist nicht notwendig [29]. Generell kann das Antigen der Wahl nach Identifizierung des in-

fektiösen Pathogens definiert werden, das entsprechende Gen sequenziert, synthetisiert und in ein DNA-Plasmid geklont werden. Die entsprechende mRNA wird anschließend in vitro transkribiert [26]. Der mRNA-Impfstoff nutzt die Maschinerie der Zielzelle zur In-vivo-Translation von mRNA in das korrespondierende Antigen, imitiert hierdurch die virale Infektion und provoziert eine potente humorale und zelluläre Immunantwort [26].

mRNA-Impfstoffe können vergleichsweise schnell (innerhalb von Tagen) und in ausreichend großen Mengen produziert werden, sobald die Gensequenz des infektiösen Krankheitserregers identifiziert wurde. Erste Erfahrungen mit mRNA-exprimierenden Reporterproteinen wurden bereits 1990 gesammelt [30]. Seither haben sich mRNA-basierte Vakzine zu einer Technologie weiterentwickelt, die alle Anforderungen an eine Vakzine „on demand“ zu erfüllen scheint, sich allerdings in klinischen Studien erst noch beweisen muss [31].

Hinsichtlich der Entwicklung einer Vakzine gegen SARS-CoV-2 wird sich in den nächsten Monaten zeigen, welche Technologie nicht nur den notwendigen zeitlichen Vorsprung nutzen kann, sondern welche Technologie in der Lage ist, einen wirksamen und sicheren Impfschutz zu induzieren. Es bleibt spannend!

HINTERGRUNDINFO

Interessante Adressen für weiterführende Informationen zum Thema Impfen

- Paul-Ehrlich- Institut; Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel: <https://www.pei.de/DE/home/home-node.html> (Stand: 20.08.2020)
- Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html (Stand: 20.08.2020)
- Nationale Lenkungsgruppe Impfen (NaLI): <https://www.nali-impfen.de/> (Stand: 20.08.2020)
- Forum Impfen e. V. <https://www.forum-impfen.de/> (Stand: 20.08.2020)

Schlüsselwörter

Herpes zoster, Impfkomplikation, SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemie, Influenza, Impflücke, Standardimpfung, Indikationsimpfung, Impfgegner, Impfskeptiker, Lebendimpfstoff, Totimpfstoff

KERNAUSSAGEN

- Jede Impfung zählt!
- Eine Vermittlung von Grundkenntnissen der Impfmedizin ist wünschenswert auch außerhalb der Fachbereiche Pädiatrie und Allgemeinmedizin.
- Es ist die originäre Aufgabe jedes Arztes in der Patientenversorgung unabhängig von der Facharztbezeichnung, Impfbücher und Impfstatus zu prüfen und ggf. nachzuimpfen.
- Auch während der aktuellen COVID-19-Pandemie sollen keine Impflücken entstehen, und unter Einhaltung der empfohlenen Hygiene-richtlinien sollen Impfsprechstunden stattfinden.
- Klinische Studien konnten zeigen, dass die Vorteile von Impfungen Impfrisiken in der Risiko-Nutzen-Bewertung überwiegen und daher kein Grund besteht, nicht zu impfen.
- Einer zunehmenden Impfmüdigkeit und auch Impfskepsis sowohl in der Laienbevölkerung als auch unter den Mitarbeitern des Gesundheitswesens muss vorurteilsfrei und keinesfalls aggressiv argumentativ, wachsam und mit Fokus auf eine inhaltlich objektive und unemotionale Aufklärungsarbeit begegnet werden.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: nein; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Cornelia Müller

Jahrgang 1977; Prof. Dr. med., Fachärztin für Dermatologie, Zusatzbezeichnungen Dermatohistologie, Allergologie. 1996–2003 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena und JGU Mainz. 2003–2004 Ärztin im Praktikum an der Universität des Saarlandes, Institut für experimentelle Pharmakologie. 2009 International Board Certification in Dermatopathology. Habilitation 2012. Ernennung zur außerplanmäßigen Professorin für Dermatologie, Venerologie und Allergologie 2018. Klinische Schwerpunkte: Dermatopathologie, Dermatochirurgie, Hygiene und Antibiotic Stewardship.



Thomas Vogt

Prof. Dr. med. Jahrgang 1963. Studium der Humanmedizin an der LMU München. Ab 1992 Facharztweiterbildung Dermatologie am Klinikum der Universität Regensburg. 1995–1997 Forschungsaufenthalte am California Institute for Biological Research und am Sidney Kimmel Cancer Center, San Diego, USA. 1999 Habilitation. 2003–2008 Professor für Dermatologie, Universität Regensburg. Seit 2009 Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie an der Universität des Saarlandes.



Krista Yordanova

Krista Yordanova hat von 2012 bis 2018 Humanmedizin an der Universität des Saarlandes studiert. Nach Abschluss ihres Studiums war sie in der Abteilung für Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes als Assistenzärztin tätig. 2019 begann sie ihre Weiterbildungszeit in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Cornelia S. L. Müller
Klinik und Poliklinik Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Kirrberger Straße 100
66424 Homburg
Deutschland
E-Mail: Cornelia.mueller@uks.eu

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Cornelia S. L. Müller, Homburg/Saar.

Literatur

- [1] Jenner E. An inquiry into the causes and effects of variolae vaccine, a disease discovered in some western counties of England. London: Sampson Low; 1798
- [2] Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2005; 18: 21–25. doi:10.1080/08998280.2005.11928028
- [3] Gouille JP, Grangeot-Keros L. Aluminum and vaccines: Current state of knowledge. Med Mal Infect 2020; 50: 16–21. doi:10.1016/j.medmal.2019.09.012
- [4] NaLI. Impfquoten. <https://www.nali-impfen.de/monitoring-daten/impfquoten/> Abrufdatum: 09.09.2020
- [5] Rieck TNJ, Feig M, Siedler A et al. Inanspruchnahme von Impfungen bei Erwachsenen aus Daten der KV-Surveillance. Epid Bull 2019; 44: 457–466. doi:10.25646/6340
- [6] Hagemester MH, Stock NK, Ludwig T et al. Self-reported influenza vaccination rates and attitudes towards vaccination among health care workers: results of a survey in a Ger-

- man university hospital. *Public Health* 2018; 154: 102–109. doi:10.1016/j.puhe.2017.10.027
- [7] Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2019; 34: 313–364. doi:10.25646/6233.7
- [8] Maridor M, Ruch S, Bangerter A et al. Skepticism toward Emerging Infectious Diseases and Influenza Vaccination Intentions in Nurses. *J Health Commun* 2017; 22: 386–394. doi:10.1080/10810730.2017.1296509
- [9] Mohme S, Schmalzing M, Müller CSL et al. Impfen bei Immunsuppression: ein Leitfaden für die dermatologische Praxis. *J Deut Dermatol Ges* 2020; 18: 699–725. doi:10.1111/ddg.14156_g
- [10] Niehues T, Bogdan C, Hecht J et al. Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60: 674–684. doi:10.1007/s00103-017-2555-4
- [11] Ankermann T, Spindler T, Gerstlauer M et al. Allergie und Impfen – ein Mythos entmystifiziert. *Allergo J Int* 2018; 27: 234–243
- [12] Schmidt SM. Was tun bei bestehenden Allergien. *Dtsch Arztebl* 2018; 1: 4–8
- [13] Mohme S, Schmalzing M, Müller CSL et al. Immunizations in immunocompromised patients: a guide for dermatologists. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 699–723. doi:10.1111/ddg.14156
- [14] Ehl S, Bogdan C, Niehues T et al. 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* 2018; 61: 1307–1308. doi:10.1007/s00103-018-2761-8
- [15] Laws HJ, Baumann UJ, Bogdan C et al. 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. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; 63: 588–644. doi:10.1007/s00103-020-03123-w
- [16] Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L et al. 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* 2018; 6: 40. doi:10.1186/s40425-018-0353-7
- [17] Chong CR, Park VJ, Cohen B et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 193–199. doi:10.1093/cid/ciz202
- [18] Keam B, Kang CK, Jun KI et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitor. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 422–425. doi:10.1093/cid/ciz1092
- [19] COVID-19-Folgen: Weniger Herzinfarktpatienten und geringere Impfquote. *aerzteblatt.de*; <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113034/COVID-19-Folgen-Weniger-Herzinfarktpatienten-und-geringere-Impfquote>. Abrufdatum: 11.09.2020
- [20] Weniger Besuche bei Fachärzten. *aerzteblatt.de*; <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113171/Weniger-Besuche-bei-Fachaezten>. Abrufdatum: 11.09.2020
- [21] Ständige Impfkommission beim RKI. Stellungnahme der Ständigen Impfkommission: Durchführung von empfohlenen Schutzimpfungen während der COVID-19-Pandemie. *Epid Bull* 2020; 18: 3–4. doi:10.25646/6858
- [22] Principi N, Esposito S. Adverse events following immunization: real causality and myths. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 825–835. doi:10.1517/14740338.2016.1167869
- [23] Oberle D, Mentzer D, Rocha F et al. Impfkomplicationen und der Umgang mit Verdachtsfällen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; 62: 450–461. doi:10.1007/s00103-019-02913-1
- [24] Wiot F, Shirley J, Prugnola A et al. Challenges facing vaccinators in the 21(st) century: results from a focus group qualitative study. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15: 2806–2815. doi:10.1080/21645515.2019.1621147
- [25] Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E. Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion Aphares Sci* 2010; 43: 353–359. doi:10.1016/j.transci.2010.10.006
- [26] Maruggi G, Zhang C, Li J et al. mRNA as a Transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Mol Ther* 2019; 27: 757–772. doi:10.1016/j.ymt.2019.01.020
- [27] Wiedermann U, Kistner O, Tucel B. Entwicklung von Impfstoffen. *Österreichische Gesellschaft für Vakzinologie und Österreichische Akad Ärzte* 2017; 23/24: 30–38. https://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2017_Verlinkungen/State_Entwicklung_Impfstoffe.pdf. Abrufdatum: 11.09.2020
- [28] Liu MA. Immunologic basis of vaccine vectors. *Immunity* 2010; 33: 504–515. doi:10.1016/j.immuni.2010.10.004
- [29] Brito LA, Kommareddy S, Maione D et al. Self-amplifying mRNA vaccines. *Adv Genet* 2015; 89: 179–233. doi:10.1016/bs.adgen.2014.10.005
- [30] Wolff JA, Malone RW, Williams P et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247: 1465–1468. doi:10.1126/science.1690918
- [31] Zhang C, Maruggi G, Shan H et al. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 594. doi:10.3389/fimmu.2019.00594

Bibliografie

Akt Dermatol 2020; 46: 434–448

DOI 10.1055/a-1155-6738

ISSN 0340-2541

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://cme.thieme.de/>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXEX386> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512020158725511



Frage 1

Welche Aussage trifft zu?

- A Das Pflegepersonal in deutschen Universitätsklinikum weist die höchste Impfquote bei Influenza-Impfungen auf.
- B Gerade das Pflegepersonal an deutschen Kliniken kann als impfskeptisch bezeichnet werden.
- C Chirurgen lassen sich besonders häufig gegen Influenza impfen.
- D Pädiater sind von allen Fachgruppen am impfkritischsten.
- E Es gibt keinen Unterschied in der Impfquote zwischen medizinischem Pflege- und ärztlichem Personal.

Frage 2

Welche Aussage zur Impfdokumentation ist richtig?

- A Die Dokumentation im Impfpass ist freiwillig.
- B Ohne vorliegenden Impfpass darf ein Patient keinesfalls geimpft werden.
- C Der Impfpass verliert mit Erreichen der Volljährigkeit seine Gültigkeit und muss neu ausgestellt werden.
- D Im Impfpass müssen nach einer Impfung u. a. das Datum der Impfung und die Chargenbezeichnung des Impfstoffs eingetragen werden.
- E Für jede neue Impfung muss ein neuer Impfpass ausgestellt werden.

Frage 3

Welche Aussage zu Impfungen trifft zu?

- A Alle Impfungen sind aktuell in Deutschland freiwillig.
- B Zu Impfungen berechtigt sind auch Zahnärzte und Zahnärztinnen.
- C Impfungen erfordern keine Aufklärung.
- D Alle Impfungen unterliegen in Deutschland den gleichen gesetzlichen Regularien.
- E Das Impfwesen wird in Deutschland durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt.

Frage 4

Welche Aussage ist korrekt?

- A Impfungen unter immunsuppressiver oder immunmodulatorischer Therapie sind unabhängig vom Impfstoff immer kontraindiziert.
- B Hydroxychloroquin gehört zu den Medikamenten mit keiner oder nur geringer immunsuppressiver Wirkung und stellt keine Kontraindikation für das Verimpfen von Totimpfstoffen dar.
- C Sollte eine Lebendimpfung unter immunsuppressiver Therapie indiziert sein, sollte nur die halbe Impfdosis appliziert werden.
- D Eine Immunsuppression liegt generell bei allen Patienten > dem 45. Lebensjahr vor und behindert Impfungen.
- E Bislang existiert keine Expertenempfehlung hinsichtlich der Impfung mit Lebendimpfstoffen unter Immunsuppression.

Frage 5

Welche Aussage ist korrekt?

- A Impfreaktionen führen generell zu einem 2-jährigen Pausieren des STIKO-Impfkalenders.
- B Impfreaktionen (z. B. Fieber, lokale Rötung) sind meldepflichtig.
- C Die Darminvagination ist eine charakteristische Impfkomplication nach der Verimpfung des Rotavirus-Impfstoffs.
- D Qualitätsmängel sind die häufigste Ursache von schweren Impfkomplicationen in Deutschland.
- E Über die gesetzliche Anerkennung eines Impfschadens entscheidet der betreuende Hausarzt.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 6

Einer der folgenden Impfstoffe gehört *nicht* zu den Lebendimpfstoffen. Welcher?

- A Masern
- B Röteln
- C Gelbfieber
- D Tetanus
- E Varizellen

Frage 7

Welche Aussage zu Lebendimpfstoffen trifft zu?

- A Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert.
- B Lebendimpfstoffe erhalten abgetötete Erreger oder Erregerbestandteile
- C Lebendimpfstoffe weisen meist eine sehr niedrige Immunogenität auf.
- D Lebendimpfstoffe müssen generell in 14-tägigen Intervallen appliziert werden, unabhängig vom Erreger.
- E Lebendimpfstoffe sind im Kindesalter kontraindiziert.

Frage 8

Welche Aussage zur Impfstoffentwicklung ist korrekt?

- A Die Impfstoffentwicklung obliegt den Apotheken.
- B Impfstoffe zählen zu den sog. Biologika.
- C Impfstoffe müssen keine klinische Prüfung durchlaufen.
- D Die weltweit erste Impfung fand Anfang des 18. Jahrhunderts in Frankreich statt.
- E Es gibt keine veganen Impfstoffe.

Frage 9

Welche Aussage trifft zu?

- A Während der SARS-CoV-2-Pandemie müssen sämtliche Indikationsimpfungen ausgesetzt werden.
- B Während der SARS-CoV-2-Pandemie darf durch Apotheker geimpft werden.
- C Die Gefahr des neuerlichen Ausbruches impfpräventabler Erkrankungen während der SARS-CoV-2-Pandemie muss in Kauf genommen werden.
- D Auch während der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie gelten die STIKO-Empfehlungen sowie der Impfkalender der STIKO.
- E Während der SARS-CoV-2-Pandemie dürfen Patienten angelernt werden, sich und ihre Familienangehörigen eigenständig zu Hause zu impfen.

Frage 10

Welche Aussage trifft zu?

- A Generell ist bei jeder 2. Impfung mit einem bleibenden Impfschaden zu rechnen.
- B Unter einer Impfreaktion versteht man das Ergrauen der Schambehaarung ca. 8 Monate nach der Impfung.
- C Eine lokale Rötung an der Einstichstelle der Impfung wird als Impfreaktion bezeichnet.
- D Das Auftreten einer Impfreaktion muss an die beliefernde Apotheke gemeldet werden.
- E Impfreaktionen sind namentlich meldepflichtig.