

## Impfindikationen bei gastroenterologischen Krankheitsbildern (Hepatitis A und B, Pneumokokken, Meningokokken)

T. Weinke  
W. Güthoff  
H.-U. Jahn

### *Vaccination requirements in patients with gastroenterological diseases (hepatitis A and B, pneumococcal and meningococcal vaccination)*

Impfungen sind die wichtigste Maßnahme, um Komplikationen und Mortalität von Erkrankungen wie der Hepatitis A und B oder Pneumokokken- und Meningokokken-Infektionen vorzubeugen. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen kommt es oft zu höherer Infektionsrate bzw. schwereren Erkrankungsverläufen mit diesen Erregern, so dass die Impfprophylaxe einen besonders hohen Stellenwert hat. Für gastroenterologische Patienten mit chronischen Krankheitsverläufen soll hier auf die derzeit aktuellen Impferfordernisse eingegangen werden; dabei wird insbesondere auf die aktuellsten Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts Bezug genommen (12).

### Hepatitis A

Die Hepatitis A ist eine akute, selbstlimitiert verlaufende systemische Virusinfektion mit Hauptmanifestation in der Leber, hervorgerufen durch das fäkal-oral übertragene Hepatitis A-Virus (HAV). In Deutschland besteht eine niedrige Populationsimmunität infolge verbesserter Hygieneverhältnisse nach 1945, so dass bei den unter 60-Jährigen nur noch weniger als 10% immun sind. Inapparent erkrankte Kleinkinder sind häufig eine Infektionsquelle für Erwachsene, die mit zunehmendem Lebensalter schwerer erkranken (4); fulminante Verläufe wurden mit einer Häufigkeit von bis zu 0,3% beschrieben.

HAV-Infektionen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen weisen einen schwereren Krankheitsverlauf und eine schlechtere Prognose auf, besonders bei Personen, die älter als 50 Jahre sind (4). Höhere Letalitätsraten der Hepatitis A wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (11,7%) und anderen chronischen Lebererkrankungen (4,6%) beschrieben (8). Eine andere Arbeit zeigte, dass 6 von 17 Patienten mit chronischer Hepatitis C an einer fulminanten Hepatitis A starben (14).

Die Immunogenität der verfügbaren HAV-Impfstoffe ist mit Serokonversionsraten von 97–99% außerordentlich gut. Untersuchun-

gen bei chronischen Lebererkrankungen zeigen, dass nach einmaliger Immunisierung schlechtere Serokonversionsraten bei chronischer Hepatitis C (73,7%), nichtviraler Hepatose (83,1%) bzw. chronischer Hepatitis B (83,7%) vorlagen als bei gesunden Probanden (93%) (9). Gleichzeitig kam es zu einem schnelleren Abfall der Antikörper. Nach der zweiten Immunisierung lagen jedoch in allen Gruppen die Serokonversionsraten über 94%. Bei der Leberzirrhose hängt die Immunantwort vom Stadium der Dekompensation ab. Bei Patienten mit Child A-Leberzirrhose entwickelten 71,4% einen Monat nach der ersten Immunisierung Antikörper, bei Child B oder C jedoch nur 37,1% (2). Dieser Unterschied setzte sich auch nach der Booster-Impfung fort. Bei Patienten mit Lebertransplantation sind unter der laufenden Immunsuppression schlechtere Serokonversionsraten beschrieben worden (6).

**kurzgefasst: Gemäß den STIKO-Empfehlungen sollten alle Personen mit chronischen Lebererkrankungen eine HAV-Impfung erhalten, wenn sie keine HAV-Antikörper aufweisen. In Kenntnis der Immunogenitätsdaten sollte diese Impfung früh im Verlauf verabreicht werden, um eine adäquate Serokonversion zu erreichen und um komplikationsträchtige Verläufe einer HAV-Infektion zu verhindern. Es wird daher empfohlen, diese Impfung bereits bei Steatosis hepatis (nicht alkoholisch: NASH, alkohol-bedingt: ASH) bzw. chronischer Hepatitis vorzunehmen und nicht erst im Vollbild der Leberzirrhose.**

### Hepatitis B

Die Hepatitis B-Infektion ist eine systemische Virusinfektion mit Hauptmanifestation in der Leber und starker Chronifizierungstendenz im Kindesalter (> 80%), hervorgerufen durch das Hepatitis B-Virus (HBV). Der häufigste Übertragungsweg sind Sexualkontakte oder andere Blut- und Schleimhautkontakte. Bei Erstkontakt im Erwachsenenalter kommt es bei 5–10% der Verläufe zu einer chroni-

#### Korrespondenz

Prof. Dr. Thomas Weinke · Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Infektiologie, Pneumologie  
Klinikum Ernst von Bergmann · Charlottenstraße 72 · 14467 Potsdam · Tel.: 0331/2416202 · Fax: 0331/2416200 · E-Mail: tweinke@klinikumevb.de

eingereicht: 12.5.2004 · akzeptiert: 19.8.2004

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831388

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S104–S106 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

schen Hepatitis mit der möglichen Sequenz zur Zirrhose und zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Die Infektiosität des HBV ist ca. 50–100fach höher als beim HIV. Die WHO geht weltweit von ca. 350 Millionen chronischen HBV-Trägern aus. In Deutschland wurde im Jahr 2003 eine Anzahl von 1284 Neuinfektionen gemeldet bei einer nicht klar definierten Dunkelziffer. Der Anteil chronischer Virusträger wird auf 0,4–0,7% der deutschen Bevölkerung geschätzt, wobei bei rückläufigen Neuerkrankungszahlen inzwischen niedrigere Werte anzunehmen sind.

Akute HBV-Infektionen scheinen zu schwereren Verläufen zu prädisponieren, wenn eine chronische Lebererkrankung wie eine Zirrhose oder eine chronische Hepatitis C vorliegt. Insbesondere bei Patienten nach Lebertransplantation konnte gezeigt werden, dass HBV-Infektionen der transplantierten Leber zum Leberversagen bzw. Transplantatverlust führen können (7).

Bei immunkompetenten Kindern liegt die Serokonversionsrate nach Impfung bei 98%, so dass eine Kontrolle des Antikörperstatus nicht empfohlen wird. Bei allen Kindern und Jugendlichen in Deutschland soll die HBV-Immunisierung als Kassenleistung bis zum 18. Lebensjahr durchgeführt werden. Bei älteren Erwachsenen ist die Ansprechrate auf die Impfung geringfügig schlechter. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen oder Immunsuppression kommt es aber oft nicht zu einer nachweisbaren Immunantwort. Bei dekompensierten Leberzirrhose-Patienten, die auf eine Transplantation warten, wurden ausreichende Antikörperspiegel bei nur 28–44% der Geimpften nachgewiesen (5, 15). Weitere Nachimpfungen führen zu besseren Serokonversionsraten. Auch bei Transplantierten mit entsprechender Immunsuppression sind die Ansprechraten vergleichbar schlecht. Neben dieser prophylaktischen Impfstoffgabe ist in letzter Zeit auch die therapeutische Vakzinierung bei der chronischen Hepatitis B eingesetzt worden (13). Ob dies zu besseren Ergebnissen als die antivirale Therapie führt, bleibt abzuwarten.

**kurzgefasst:** Alle Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ohne HBV-Serummarker sollen eine HBV-Impfung bekommen. Diese muss frühzeitig im Krankheitsverlauf verabreicht werden, um bessere Serokonversionsraten zu erreichen und komplikationsträchtigere Hepatitis B-Infektionen zu verhindern. Schon Patienten mit NASH oder ASH sind also auch Impfkandidaten.

## Pneumokokken-Infektionen

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) gehören weltweit zu den wichtigsten Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie, der Meningitis, der Otitis media und septischer Komplikationen. Die grampositiven Pneumokokken besitzen eine Polysaccharidkapsel, die die Phagozytose behindert und den entscheidenden Virulenzfaktor darstellt. Die Immunität ist spezifisch gegen das Kapselpolysaccharid gerichtet, von dem es mehr als 80 verschiedene Serotypen gibt. Pneumokokken sind keine obligat pathogenen Erreger und führen nach der Kolonisation des Nasopharynx meist nicht zu Krankheitssymptomen. Bei veränderter Abwehrlage (chronische Erkrankung, im Alter) kommt es jedoch häufiger zu invasiven Erkrankungen mit septischer

Aussaats in verschiedene Organsysteme (16). Für die Sequestration der Pneumokokken spielt die Milz eine zentrale Rolle.

Die Letalität invasiver Pneumokokken-Infektionen beträgt in allen Altersgruppen ca. 10%, bei Patienten über 65 Jahre bis zu über 30%. In Deutschland sterben jährlich 12000 Personen an einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung. Eine zunehmende Resistenz der Pneumokokken gegen Penicillin und Makrolide wird in Zukunft ein Problem in der Therapie dieser Infektion darstellen.

Es werden zwei Impfstofftypen unterschieden: Polysaccharid- und Konjugatimpfstoffe. Die 23-valenten Polysaccharidimpfstoffe lösen eine B-Zellantwort aus, die zu einer serotypspezifischen Antikörperproduktion führt. Diese Immunantwort ist nicht zu boostern, so dass eine Nachimpfung alle 6 Jahre erforderlich ist. Die Effektivitätszahlen, gemessen an den gebildeten Antikörpern liegen zwischen 70 und 80%. Bei den Konjugatimpfstoffen (7-valent) kommt es auch zur Aktivierung des T-zellulären Systems, so dass diese Immunantwort über die Memory Cells geboostert werden kann. Dieser Impfstoff ist derzeit für Kleinkinder unter 2 Jahren indiziert.

Hauptrisikogruppen sind Patienten mit chronischen Erkrankungen, bei denen ein supprimiertes Immunsystem vorliegt, wie z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose, Alkoholkrankheit, immunsuppressiver Therapie, malignen Erkrankungen oder Splenektomie (16). Auch die nicht-operative Asplenie muss bedacht werden (angeboren, Bestrahlung, Sichelzell-Anämie). Patienten mit einer Störung des T-Zellsystems haben oft noch eine gute Antikörperantwort auf den Polysaccharidimpfstoff über die humorale Response, dennoch wird bei Patienten nach Lebertransplantation eine verschlechterte Immunantwort nach der Impfung beschrieben (10).

**kurzgefasst:** Im gastroenterologischen Patientengut sollen neben Splenektomierten alle Patienten mit chronischer Lebererkrankung eine Pneumokokkenimpfung mit dem Polysaccharidimpfstoff erhalten, ebenso wie Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Notwendigkeit zur immunsuppressiven Therapie). Ferner sind Patienten mit gastroenterologischen Tumoren, chronischer Pankreatitis und chronischen Dünndarmerkrankungen (Sprue, M. Whipple), die mit einer Resorptionsstörung einhergehen, zu immunisieren.

## Meningokokken-Infektionen

Meningokokken sind bekapselte gramnegative Erreger, die zu schweren bakteriämischen Verläufen und eitriger Meningitis führen. Es werden 12 Serogruppen unterschieden, von denen A, B, C, Y und W135 Infektionen beim Menschen hervorrufen. Bei 2–5% der Gesunden liegt eine Kolonisation des Nasopharynx ohne Krankheitsrelevanz vor. In Deutschland überwiegt mit 62% die Serogruppe B, gegen die es keinen Impfstoff gibt, gefolgt von der Serogruppe C mit 32%. Gegen die Serogruppe C existiert ein Konjugatimpfstoff, der eine hohe Effektivität aufweist (3). Ein tetravalenter Polysaccharidimpfstoff wirkt gegen die Serogruppen A, C, Y und W135.

Tab.1 Impfpfehlungen für Patienten mit chronischen gastroenterologischen Erkrankungen (nach 12).

Erkrankung	Impfung
Chronische Lebererkrankungen <i>Steatosis hepatis (NASH, ASH), chronische virale oder autoimmune Hepatitis, Leberzirrhose, cholestatische Lebererkrankungen (PSC, PBC), LTX-Kandidaten, chronischer Alkoholabusus</i>	Hepatitis A und B, Pneumokokken
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: (möglichst vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie)	Pneumokokken
Splenektomierte	Pneumokokken, Meningokokken
Chronische Pankreatitis	Pneumokokken
Tumoren des gastroenterologischen Bereichs	Pneumokokken
Chronische Dünndarmerkrankungen ( <i>Sprue, M. Whipple</i> )	Pneumokokken

In Deutschland werden jährlich 700 – 800 Meningokokken-Infektionen gemeldet. Die Letalität liegt trotz antibiotischer und intensivmedizinischer Therapie zwischen 5 und 10%.

Da Meningokokken wie Pneumokokken zu den bekapselten Erregern gehören, die bevorzugt in der Milz sequestriert werden, liegt ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Splenektomierten vor (11). Patienten mit Splenektomie sollen eine Immunisierung mit dem Konjugatimpfstoff gegen Serogruppe C erhalten. Man geht heute von einem lebenslangen Schutz gegen die Serogruppe C aus. Ein halbes Jahr später soll der tetravalente Polysaccharidimpfstoff zusätzlich geimpft werden, um den Schutz auf die anderen Serogruppen auszuweiten.

## Fazit

Die gängige Impfpraxis weist erhebliche Mängel in Bezug auf die genannten Empfehlungen auf. Bei der Pneumokokken-Impfung wird geschätzt, dass in Deutschland nur etwa 10–15% der Risikogruppen geimpft sind. Aus den USA besagen Zahlen aus einem Lebertransplantationszentrum, dass die Impfquote gegen Hepatitis A und B bei 26%, die gegen Pneumokokken bei 34% liegt (1). Auch bei deutschen Gastroenterologen dürfte erheblicher Nachholbedarf in der Umsetzung der Impfpfehlungen bestehen. In Tab.1 sind diese für Patienten mit chronischen gastroenterologischen Erkrankungen zusammengefasst. Selbstverständlich muss auch die hier nicht erwähnte jährliche Influenza-Impfung konsequent durchgeführt werden.

## Literatur

- Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB. Implementation of vaccination in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 384–387
- Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34: 28–31
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717–722
- Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004; 350: 476–481
- Dominguez M, Barcena R, Garcia M, Lopez-Sanroman A, Nuno J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transplant* 2000; 6: 440–442
- Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, Henderson JM, Carey WD. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1601–1604
- Fabia R, Levy MF, Crippin J, Tillery W, Netto CJ, Aguanno J, Dysert P, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. De novo hepatitis B infection after liver transplantation: source of disease, incidence, and impact. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 119–127
- Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 201–205
- Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fourneau M, Safary A, Clemens R, Krause DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881–886
- McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Inf Dis* 2000; 181: 757–760
- Offit PA, Peter G. The meningococcal vaccine – public policy and individual choices. *N Engl J Med* 2003; 349: 2353–2356
- Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STI-KO) am Robert Koch-Institut. *Epidem Bull* 2003; 30: 235–250
- Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Erdem L, Mert A, Ozaras R, Sander E, Ozbay G, Badur S. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 72–76
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286–290
- Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 59B–62B(Suppl B)
- Whitney CG, Schaffner W, Butler JC. Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccines in adults. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 662–675