

# Was gibt's Neues beim Impfen?

## Neue Studien und die Beeinflussung von Antikörpertitern

**Neben guten Nachrichten zur HPV-Impfung und Empfehlungen zur COVID-19-Impfung bei Kindern und Jugendlichen gehörte eine Übersicht zu den bis anhin bekannten Faktoren, welche die individuelle Impfantwort beeinflussen, zu den interessantesten Neuigkeiten zum Thema Impfen an der virtuellen SGP-Jahrestagung 2021.**

**B**is zum Alter von zwei Jahren ist die Immunabwehr gegen bekapselte Bakterien, wie zum Beispiel Haemophilus influenzae Typ b (Hib) oder Pneumokokken, noch nicht ausgereift. Gleichzeitig schwinden die mütterlichen Antikörper, die das Neugeborene in den ersten Lebensmonaten vor Infektionen schützen. «Es ist wichtig, dass wir die jungen Säuglinge rasch wirksam vor Infektionen mit bekapselten Bakterien schützen», betonte Prof. Christoph Berger, Leiter der Infektiologie und Spitalhygiene am Universitätskinderspital Zürich und Präsident der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF). Die erste Dosis gegen Hib und Pneumokokken erfolgt deshalb bereits im Alter von 2 Monaten (DTPa-IPV-Hib-HBV, PCV13), die zweite im Alter von 4 Monaten. «Nach zwei Dosen besteht ein guter Schutz», sagte Berger. Die Boosterimpfung erfolgt gemäss dem neuen 2+1-Schema im Alter von 12 Monaten. Das seit 2019 geltende 2+1-Schema für Impfungen im Säuglingsalter beginnt sich offenbar durchzusetzen, denn in der Impfstatistik 2020 zeichnet sich bereits ein leichter «Buckel» ab. Es werde aber noch nicht vollständig umgesetzt, sagte Berger. Die frühzeitige Impfung ist auch für den Schutz vor anderen Erregern als den oben genannten wichtig. So führe die Vorverlegung der MMR-Impfung zu einer früheren Durchimpfung, was insbesondere in der Schweiz mit einer immer noch recht hohen Maserninzidenz wichtig sei, sagte der Infektiologe.

### HPV-Impfung empfehlen

In der Schweiz gehört die HPV-Impfung mit dem 9-valenten Impfstoff zu den Basisimpfungen. Mädchen und Knaben sollen im Alter von 11 bis 14 Jahren mit 2 Dosen (Monat 0 und 6) beziehungsweise Jugendliche und Erwachsene im Alter von 15 bis 25 Jahren mit 3 Dosen (Monat 0, 2 und 6) geimpft werden.

In einer schwedischen Studie wurde mittlerweile nachgewiesen, dass die HPV-Impfung das Risiko für invasive Zervixkarzinome vermindern kann (1). Von 2006 bis 2017 wurden die Daten von rund 1,6 Millionen Mädchen und

Frauen im Alter von 10 bis 30 Jahren bezüglich der Assoziation zwischen einer quadrivalenten HPV-Impfung und dem Auftreten invasiver Zervixkarzinome ausgewertet.

Potenziell verfälschende

Faktoren, wie das Alter zum Zeitpunkt des Follow-up, das Kalenderjahr, die Wohnregion sowie

familiäre Parameter einschliesslich der sozio-ökonomischen Verhältnisse, wurden statistisch berücksichtigt. Bis zum 31. Geburtstag wurde bei 19-HPV-geimpften Frauen ein Zervixkarzinom diagnostiziert, bei den ungeimpften Frauen waren es 538. Demnach erkrankten von 100 000 geimpften Frauen 47, von 100 000 ohne HPV-Impfung waren es 94. Unter Berücksichtigung aller kovariaten Faktoren war die Inzidenzrate bei Frauen, die vor ihrem 17. Geburtstag geimpft worden waren, um 88 Prozent geringer als bei den Ungeimpften (IRR [incidence rate ratio]: 0,12; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0–0,34). Erfolgte die HPV-Impfung erst nach dem 17. Geburtstag, war die Inzidenzrate noch um 53 Prozent geringer als bei den Ungeimpften (IRR: 0,47; 95%-KI: 0,27–0,75).

«Das ist ein klarer Beleg für den Nutzen der HPV-Impfung», sagte Berger. «Wir können diese Krebsentstehung verhindern, und wir sind gefordert, die Durchimpfung zu erhöhen.» Er appellierte an alle Kinderärzte, Allgemeinpraktiker und Frauenärzte, mit Eltern, Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen über diese Impfung zu sprechen, sie zu empfehlen und gegebenenfalls immer wieder darauf zurückzukommen.

### Fehlende Basisimpfungen

Die Coronaviruspandemie hat dazu geführt, dass Basisimpfungen ausgefallen sind oder verzögert wurden. So sank die Anzahl der HPV-Impfungen um 20 bis 30 Prozent. Nun gelte es, den Impfstatus der Kinder und Ju-

**Die HPV-Impfung kann das Zervixkarzinomrisiko deutlich senken.**

**Während der Coronaviruspandemie wurden viele Basisimpfungen verpasst, die nachgeholt werden müssen.**

gendlichen bezüglich aller Impfungen zu überprüfen und gegebenenfalls nachzuimpfen, sagte Berger. Der Biontech/Pfizer-Impfstoff (Comirnaty®) ist seit dem 4. Juni 2021 auch für Kinder im Alter von 12 bis 15 Jahren zugelassen. Nach der Jahrestagung, Ende Juni 2021, veröffentlichten EKIF und BAG ihre neue Impfempfehlung, wonach Jugendlichen von 12 bis 15 Jahren, die sich impfen lassen möchten, die Impfung empfohlen wird, wenn sie sich selbst vor der Erkrankung schützen oder negative Auswirkungen von Massnahmen und die Folgen häufiger Exposition vermeiden möchten. Die Impfung von Kindern unter 12 Jahren ist zurzeit nicht vorgesehen (2). Die Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen ist bei Kindern und Jugendlichen zwar nicht geringer als bei den Erwachsenen, aber nur sehr wenige Kinder und Jugendliche müssen deswegen ins Spital. Bis anhin gebe es unter ihnen auch keine COVID-19-bedingten Todesfälle, so Berger (Stand: 10. Juni 2021). Man schätzt, dass in der Schweiz etwa 100 Fälle des sogenannten PIMS (pediatric multi-system inflammatory syndrome) im Zusammenhang mit COVID-19 aufgetreten sind, meist im Alter von

6 bis 11 Jahren. PIMS ist selten, aber schwerwiegend, denn rund die Hälfte der betroffenen Kinder musste intensivmedizinisch behandelt werden. Ob Long COVID bei Kindern und Jugendlichen relevant ist, muss

sich erst noch zeigen. Bis anhin scheint es, als ob Long COVID, wenn überhaupt, bei ihnen nur sehr selten auftritt. So wird der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Long-COVID-Symptomen in der schweizerischen Ciao-Corona-Studie (3) auf 2 Prozent beziffert.

### Wie bestimmt man die individuelle Impfantwort?

Die immunologische Reaktion auf einen Impfstoff fällt individuell sowohl quantitativ als auch qualitativ unterschiedlich aus. Mit der Frage, warum das so ist und welche Faktoren dabei eine Rolle spielen, befasste sich Dr. phil. Dr. med. Petra Zimmermann, Leitende Ärztin in der Kinderinfektiologie und Pädiatrie am Kantonsspital Fribourg und Lehr- und Forschungsrätin an der Universität Fribourg.

Am einfachsten ist die Messung der humoralen Impfantwort, das heisst die Messung von Antikörpertitern beziehungsweise Antikörperkonzentrationen, die wiederum Grundlage für die Definition von Serokonversions- und Seroprotektionsraten sind. Ebenfalls auf der humoralen

Antwort beruhen funktionelle Antikörpertests sowie Tests zur Bindungskapazität der Antikörper an den Erreger (Avidität). Für all diese Verfahren gilt jedoch eine wesentliche Einschränkung: Surrogat-

marker für einen durch Impfung induzierten Schutz sind bei Weitem nicht perfekt, und das Ausmass der Antikörperreaktion sagt nicht notwendigerweise etwas über den tatsächlichen Schutz vor einer bestimmten Erkrankung

aus (4). Nur für einige, aber nicht für alle Impfungen besteht Konsens darüber, welche Antikörperkonzentrationen mit einem wirksamen Schutz korrelieren (5). Das heisst, dass eine im Labor gemessene Impfantwort zwar ein Anhaltspunkt, aber kein Nachweis für Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Impfung ist. Sämtliche Aussagen zu Korrelationen zwischen bestimmten Faktoren und dem Ausmass der individuellen Impfantwort sind deshalb unter diesem Vorbehalt zu verstehen.

### Was beeinflusst die Impfantwort?

Auf der Basis von Daten aus Australien ging die Referentin auf einige Faktoren in Bezug auf deren potenziellen Einfluss auf die Impfantwort im Säuglingsalter ein (6): Geschlecht, Geburtsmodus, gestillte vs. nicht gestillte Kinder, Gebrauch von Antibiotika und mütterliche Impfungen in der Schwangerschaft.

Mädchen hatten nach Impfungen im Säuglingsalter im Durchschnitt weniger Antikörper gegen Tetanus, filamentöses Hämagglutinin und Pertactin (PRN) als Knaben, während diese weniger Antikörper gegen Polio Typ 3, Pneumokokken Serotyp 6A und Masern aufwiesen. Allerdings waren die Seroprotektionsraten bei den Mädchen und Knaben nicht unterschiedlich, sodass die Unterschiede in den Antikörperkonzentrationen klinisch offenbar nicht relevant seien, sagte Zimmermann.

Keinen Unterschied machte es bezüglich Antikörpern und Serokonversionsraten, ob die Kinder vaginal oder per Kaiserschnitt zur Welt kamen, ob sie gestillt wurden oder ob sie Antibiotika erhalten hatten.

Bestimmte Impfungen in der Schwangerschaft sind sinnvoll, um dem Kind über die Plazenta schützende maternale Antikörper für die ersten Lebensmonate mitzugeben (z.B. Pertussisimpfung). Maternale Antikörper können aber auch die Immunantwort des Kindes auf seine Impfungen im Säuglingsalter beeinflussen. So zeigte sich, dass eine dTpa-Impfung in der Schwangerschaft bei den Kindern die Antikörperbildung bezüglich einiger Antigene verminderte (Diphtherie, Pertussis, Polio, Pneumokokken) und gegenüber Hib erhöhte, wobei die klinische Relevanz dieser Befunde unklar ist. Eine Influenzaimpfung in der Schwangerschaft hatte keinen Effekt auf die Impfantwort der Säuglinge (7).

### Keine generell gute oder schlechte Impfantwort

Obwohl die Messung von Antikörpertitern nach Impfungen auch bei der Abklärung von Immundefekten verwendet wird, kann man aus dem Vorliegen einer relativ geringen Reaktion auf einen Impfstoff nicht schliessen, dass jemand generell schwächere Impfantworten hat. Eine starke Korrelation bestehe nur bei ähnlichen Antigenen im selben Impfstoff, wie zum Beispiel verschiedene Serotypen eines Bakteriums oder eines Virus, sowie bei Antigenen, die an ähnliche Trägerproteine gebunden sind, berichtete Zimmermann. Auch bestehe eine negative Korrelation zwischen Antikörperantworten auf MMR und Nicht-Lebendimpfstoffen (MenC, Tetanus, Hib), für die es noch keine Erklärung gebe (8). Die Messung von Antikörperantworten auf ein Impfstoffantigen oder nur wenige von ihnen sei deshalb kein zuverlässiger Surrogatmarker für Reaktionen auf nicht verwandte Impfstoffe, so die Referentin.

**Die immunologische Reaktion auf einen Impfstoff fällt individuell sowohl quantitativ als auch qualitativ unterschiedlich aus, ohne dass dies in jedem Fall klinisch relevant ist.**

**Ein hoher oder niedriger Antikörpertiter nach einem Impfstoff bedeutet nicht, dass eine Person auf alle Impfstoffe gleichermaßen reagiert.**

Generelle Aussagen lassen sich auch für Patienten unter Immunsuppression nicht machen, wie eine an der Jahrestagung vorgestellte Masterarbeit zu Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zeigte. Die Medizinstudentin Michèle Keller wertete die Impfantwort von Kindern und Jugendlichen mit juvenilen autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (JAR) mit oder ohne immunsuppressive Therapie anhand von 37 Studien aus (2571 Kinder mit und 4895 Kinder ohne Immunsuppression). Die erzielten Antikörpertiter waren bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen und bei verschiedenen Impfstoffen unterschiedlich, ohne dass sich daraus Vorhersagen ableiten liessen. Im Vergleich zu den Kontrollen waren von den insgesamt gemessenen 56 Antikörpertitern bei den Kindern mit Immunsuppression 34 Prozent geringer, 11 Prozent höher und 55 Prozent gleich hoch wie bei Kindern ohne immunsuppressive Therapie. Auch bei den Serokonversions- und Seroprotektionsraten zeigte sich ein ähnliches Bild. Die Resultate sind zwar mit Vorsicht zu interpretieren, weil viele der einbezogenen Studien nicht genügend statistische Power hatten oder ihr Design nicht für diese Fragestellung gedacht war, aber die Schlussfolgerung der Autorin lautet, dass Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit JAR auch unter Immunsuppression empfehlenswert und sicher seien (9).

### Mehrere attenuierte Lebendimpfstoffe innert kurzer Zeit?

Zur Co-Administration von Impfungen und den entsprechenden Antikörpertitern gebe es nur wenige Studien, sagte Zimmermann. Die noch immer weitverbreitete Ansicht, dass zwischen 2 Impfungen mit einem attenuierten Lebendimpfstoff mindestens 1 Monat liegen sollte, beruhe letztlich nur auf 3 Studien, die von 1960 bis 1965 publiziert wurden. Damals stellte man fest, dass die Interferonkonzentration im Blut in den Tagen 6 bis 11 nach der Masernimpfung erhöht war und dass die Narbenbildung nach der Pockenimpfung schwächer war, wenn die Impfung erst 4 bis 20 Tage nach der Masernimpfung gegeben wurde.

Mittlerweile hat sich gezeigt, dass die Verabreichung von 2 attenuierten Lebendimpfstoffen innert 28 Tagen nicht zwingend zu verminderten Antikörpertitern führt – mit 2 Ausnahmen: orale Poliovakzine und orale Rotavirusvakzine (10). Insgesamt sei die Verminderung der Schutzwirkung durch die Gabe mehrerer Impfstoffe mit geringerem Abstand eher theoretischer Natur, sagte Zimmermann: «Es gibt sehr wenig Evidenz für eine Verminderung des Impfschutzes, und deshalb sollte man besser jede Möglichkeit ausnützen, die Impfungen zu verabreichen.»

### Und das Mikrobiom?

Es erscheint naheliegend, dass auch das Mikrobiom eine Rolle bei der Impfantwort spielen könnte. So finden sich gewisse Unterschiede bei bestimmten Impfungen in verschiedenen Regionen der Welt, die mit den unterschiedlichen Mikrobiota zusammenhängen könnten (11). Ob Probiotika die Impfantwort unterstützen könnten, ist eine noch offene Frage. «Studien bei Erwachsenen und Influenzaimpfung deuten darauf hin, dass man mit Probiotika die Impfantwort positiv beeinflussen kann», berichtete Zimmermann (12). Allerdings gibt es dazu bis anhin nur sehr wenige, kleine Studien. An der Universität Fribourg will sie sich mit ihrem Team insbesondere auch mit diesem Aspekt befassen.

Renate Bonifer

Vorträge von Prof. Christoph Berger (Impfungen – Update 2021) und Dr. phil. Dr. med. Petra Zimmermann (Mikrobiom und andere Einflussfaktoren auf die Immunantwort von Impfungen) an der virtuellen Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie am 10. Juni 2021.

1. Lei J et al.: HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340-1348.
2. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html#1318723000>, abgerufen am 6.7.2021.
3. <https://www.ciao-corona.ch/3-testreihe>, abgerufen am 7.7.2021.
4. Zimmermann P, Curtis N: Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00084-18.
5. Dierig A, Heininger U: Titerbestimmungen. Sind sie vor oder nach Impfungen überflüssig oder sinnvoll? *Pädiatrie.* 2015;20(6):15-18.
6. Zimmermann P et al.: Persistence of pneumococcal antibodies after primary immunisation with a polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Arch Dis Child.* 2019;104(7):680-684.
7. Zimmermann P et al.: The Effect of Maternal Immunisation During Pregnancy on Infant Vaccine Responses. *EClinicalMedicine.* 2019;13:21-30.
8. Zimmermann P et al.: Correlation of Vaccine Responses. *Front Immunol.* 2021;12:646677.
9. Keller M, Zimmermann P: FM 5: Efficacy and safety of vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy – a systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2021;151(Suppl. 249):3S.
10. Zimmermann P et al.: What time interval is needed between the administration of live attenuated vaccines?. *Arch Dis Child.* 2020;105(12):1232-1235.
11. Lynn DJ et al.: Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021;1-14.
12. Zimmermann P, Curtis N: The influence of probiotics on vaccine responses – A systematic review. *Vaccine.* 2018;36(2):207-213.

### Infotipp

Der Impfstoff Comirnaty® ist seit 4. Juni 2021 auch für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Das BAG hat deshalb ein Merkblatt für Jugendliche gestaltet, das unter folgendem Link heruntergeladen werden kann:

<https://www.rosenfluh.ch/qr/covid-impfung-jugendliche>

