

**Aus der Arbeitsgruppe Pädiatrische Gastroenterologie und  
Hepatologie der Klinik für Kinder – und Jugendmedizin  
am Zentrum für Frauen -, Kinder - und Jugendmedizin  
Direktor Professor Dr.med. K. Ullrich**

***Sicherheit und Effektivität von Impfungen nach  
Lebertransplantation  
bei Kindern am Beispiel von  
Masern, Mumps, Röteln und Varizellen***

**D i s s e r t a t i o n**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von**

**Matthias Beckmann**

**aus Bad Harzburg**

**Hamburg 2006**

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Masern</b>	<b>2</b>
2.1.1. Klinische Manifestation	2
2.1.2. Ätiologie	3
2.1.3. Epidemiologie	3
2.1.4. Diagnose	6
2.1.5. Therapie	6
2.1.6. Prophylaxe	7
2.1.7. Prophylaxe bei Immungesunden	7
2.1.7.1. Sicherheit der Masernimpfung	7
2.1.7.2. Serokonversion nach Masernimpfung	9
2.1.7.3. Schutz der Masernimpfung vor der Erkrankung	10
2.1.8. Prophylaxe bei Immunsupprimierten	11
2.1.9. Postexpositionsprophylaxe	11
2.1.9.1. Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden	11
2.1.9.2. Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten	11
<b>2.2. Mumps</b>	<b>12</b>
2.2.1. Klinische Manifestation	12
2.2.2. Ätiologie	12
2.2.3. Epidemiologie	12
2.2.4. Diagnose	13
2.2.5. Therapie	13
2.2.6. Prophylaxe	13
2.2.6.1. Prophylaxe bei Immungesunden	13
2.2.6.2. Sicherheit der Mumpsimpfung	14
2.2.6.3. Serokonversion nach Mumpsimpfung	14
2.2.6.4. Schutz der Mumpsimpfung vor der Erkrankung	14
2.2.6.5. Prophylaxe bei Immunsupprimierten	14
2.2.7. Postexpositionsprophylaxe	14
2.2.7.1. Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden	14
2.2.7.2. Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten	15
<b>2.3. Röteln</b>	<b>15</b>
2.3.1. Klinische Manifestation	15
2.3.2. Ätiologie	16
2.3.3. Epidemiologie	16
2.3.4. Diagnose	17
2.3.5. Therapie	17
2.3.6. Prophylaxe	17
2.3.6.1. Prophylaxe bei Immungesunden	17
2.3.6.2. Sicherheit der Rötelnimpfung	17

2.3.6.3.	Serokonversion nach Rötelnimpfung _____	18
2.3.6.4.	Schutz der Rötelnimpfung vor der Erkrankung _____	18
2.3.6.5.	Prophylaxe bei Immunsupprimierten _____	18
2.3.7.	Postexpositionsprophylaxe _____	19
<b>2.4.</b>	<b>Varizellen _____</b>	<b>19</b>
2.4.1.	Klinische Manifestation _____	19
2.4.1.1.	Klinische Manifestation der Varizellen _____	19
2.4.1.2.	Klinische Manifestation des Herpes Zoster _____	20
2.4.2.	Ätiologie _____	21
2.4.3.	Epidemiologie _____	21
2.4.4.	Diagnose _____	23
2.4.5.	Therapie _____	23
2.4.6.	Prophylaxe _____	24
2.4.6.1.	Prophylaxe bei Immungesunden _____	24
2.4.6.2.	Sicherheit der Varizellenimpfung _____	24
2.4.6.3.	Serokonversion nach Varizellenimpfung _____	25
2.4.6.4.	Schutz der Varizellenimpfung vor der Erkrankung _____	25
2.4.6.5.	Prophylaxe bei Immunsupprimierten _____	26
2.4.7.	Postexpositionsprophylaxe _____	26
2.4.7.1.	Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden _____	26
2.4.7.2.	Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten _____	27
<b>3.</b>	<b>Methoden und Materialien _____</b>	<b>28</b>
3.1.	Auswahl des Studienkollektives _____	28
3.2.	Fragebögen _____	28
3.3.	Kontrolle der Angaben _____	28
3.4.	Beschreibung des Studienkollektives _____	28
3.4.1.	Allgemeine Angaben zum Studienkollektiv _____	30
3.5.	Einteilung der Patientengruppen _____	30
3.5.1.	Beschreibung der Patientengruppen _____	30
3.5.2.	Ein- und Ausschlusskriterien der 3 Patientengruppen _____	31
3.5.3.	Auflistung der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln _____	31
3.5.4.	Auflistung der verwendeten Messmethoden zur Titerbestimmung _____	32
3.5.5.	Kriterien für den Erfolgsnachweis nach Impfung _____	33
3.5.6.	Die Berechnung des Einflusses der immunsuppressiven Therapie auf die Serokonversionsrate und die Antikörperpersistenz sowie der Schutz vor der Infektion _____	33
3.5.7.	Auswahl der statistischen Messverfahren _____	33
3.5.7.1.	Hinweise zur statistischen Symbolik _____	33
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse _____</b>	<b>34</b>
<b>4.1.</b>	<b>Masern _____</b>	<b>34</b>
4.1.1.	Die Sicherheit der Masernimpfung _____	34
4.1.2.	Die primäre Serokonversionsrate aller Maserngeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression	

	zum Zeitpunkt der Impfung _____	35
4.1.3.	Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Masernimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung _____	36
4.1.4.	Die primäre Serokonversionsrate nach Masernimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung _____	38
4.1.5.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Masernimpfung und der Schutz vor einer Infektion _____	39
4.1.6.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Masernimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt _____	40
4.1.7.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Masernimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der immunsuppressiven Therapie _____	42
4.1.8.	Maserninfektion bei Nichtgeimpften nach Transplantation ____	44
<b>4.2.</b>	<b>Mumps _____</b>	<b>44</b>
4.2.1.	Die Sicherheit der Mumpsimpfung _____	44
4.2.2.	Die primäre Serokonversionsrate aller Mumpsgeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung _____	44
4.2.3.	Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Mumpsimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung _____	45
4.2.4.	Die primäre Serokonversionsrate nach Mumpsimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung _____	47
4.2.5.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung und der Schutz vor einer Infektion _____	49
4.2.6.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt _____	50
4.2.7.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der immunsuppressiven Therapie _____	52
4.2.8.	Mumpsinfektion bei Nichtgeimpften nach Transplantation ____	54
<b>4.3.</b>	<b>Röteln _____</b>	<b>54</b>
4.3.1.	Die Sicherheit der Rötelnimpfung _____	54
4.3.2.	Die primäre Serokonversionsrate aller Rötelngeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung _____	54
4.3.3.	Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Rötelnimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung _____	55
4.3.4.	Die primäre Serokonversionsrate nach Rötelnimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung _____	57
4.3.5.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung und der Schutz vor einer Infektion _____	59
4.3.6.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt _____	60

4.3.7.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der immunsuppressiven Therapie _____	61
4.3.8.	Rötelninfektion bei Nichtgeimpften nach Transplantation ____	63
<b>4.4.</b>	<b>Varizellen _____</b>	<b>63</b>
4.4.1.	Die Sicherheit der Varizellenimpfung _____	63
4.4.2.	Die primäre Serokonversionsrate aller Varizellengeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung _____	64
4.4.3.	Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Varizellenimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung _____	65
4.4.4.	Die primäre Serokonversionsrate nach Varizellenimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung _____	66
4.4.5.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung und der Schutz vor einer Infektion _____	68
4.4.6.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt _____	70
4.4.7.	Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der immunsuppressiven Therapie _____	72
4.4.8.	Varizelleninfektion bei Nichtgeimpften nach Transplantation	73
<b>5.</b>	<b>Diskussion _____</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung _____</b>	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis _____</b>	<b>98</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung _____</b>	<b>116</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf _____</b>	<b>117</b>
<b>10.</b>	<b>Erklärung _____</b>	<b>118</b>

## Anlagen

- Anlage 1    Abkürzungsverzeichnungsverzeichnis  
Anlage 2    Anschreiben Kinderärzte

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Viruserkrankungen stellen bei immunsupprimierten Patienten ein erhebliches Morbiditäts - und Mortalitätsrisiko dar [1,12,22,29,39,40,49,61,64,65,86,96,98, 105,131,135,144,147,155,159,208,209]. Gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen haben Impfungen die früher bei Gesunden auftretenden Infektionen mit ihren Komplikationen deutlich senken können [41,43,44,45,164,167]. Die bisher vorliegenden Empfehlungen für attenuierte Lebendimpfstoffe gegen die oben genannten Erkrankungen beziehen sich auf Kinder mit HIV-Infektion, Leukämie, nach Knochenmarkstransplantation oder vor Organtransplantation [2,3,4,5,6,7,8,9]. Es gibt lediglich zwei Studien, jedoch keine Empfehlungen in den Standardwerken der Kinderheilkunde, ob und wie man Kinder unter immunsuppressiver Therapie mit Lebendimpfstoffen nach einer Lebertransplantation impfen darf [8,95,161].

Dies betrifft nach Lebertransplantation insbesondere die Patienten mit extrahepatischer Gallengangsatresie, die häufigste Erkrankung, die zu einer Lebertransplantation im Kindesalter führt. Diese Patienten müssen, um zu überleben, in der Regel bis zum 12. Lebensmonat lebertransplantiert werden und können somit nicht vorher gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen geimpft werden. Mumps und Röteln gehören im Gegensatz zu den beiden anderen nicht zu den Erkrankungen, die als Infektionen bei Immunsupprimierten eine hohe Komplikationsrate aufweisen. Die große Zahl des verwendeten Kombinationsimpfstoffes (90% aller Kinder in Deutschland erhielten 2002 eine MMR-Kombinationsimpfung) begründet die Notwendigkeit, diese in die Studie einzubeziehen [167].

In einer retrospektiven Studie wurde mittels Fragebogen und Aktenrecherche der Verlauf von Kindern untersucht, die am Universitätsklinikum Eppendorf lebertransplantiert worden waren und denen anschließend empfohlen wurde, sich ab dem 6. Monat nach Transplantation impfen zu lassen.

Es wurde vier Fragestellungen untersucht:

1. Ist es sicher, immunsupprimierte Kinder nach einer Lebertransplantation mit attenuierten Lebendvaccinen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken zu impfen? Gab es nach den Impfungen Anzeichen für eine Infektion mit den Impfviren?
2. Ist diese Impfung effektiv, das heißt erreichen diese Patienten einen Schutz, der in Form eines virusspezifischen Antikörpers messbar ist und besteht eine Immunität nach Impfung bei Kontakt zu erkrankten Personen?
3. Besteht die Immunität vergleichbar lang mit gesunden Patienten oder geht sie bei dauerhaft immunsupprimierten Kindern nach einer Lebertransplantation im Verlauf verloren?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der immunsuppressiven Therapie um den Zeitpunkt der Impfung herum und dem Ansprechen auf die Impfung und gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der immunsuppressiven Therapie und der Persistenz der Immunität im Verlauf nach der Impfung?

## **2. Einleitung**

Um einen Überblick über die vier verschiedenen Infektionserkrankungen zu geben, werden diese in der Reihenfolge Masern, Mumps, Röteln und Varizellen dargestellt. Dadurch soll verdeutlicht werden, dass es trotz aller Impfprogramme in verschiedenen Ländern Europas und Nordamerikas jedes Jahr zu Ausbrüchen von Erkrankungen in Kindereinrichtungen oder lokalen Endemien kommt und damit die Notwendigkeit aktuell bleibt, organtransplantierte Kinder vor diesen Erkrankungen zu schützen. Den Schwerpunkt bilden dabei Masern und Varizellen, da beide Erkrankungen weitaus mehr Infektionen und Komplikationen bei Immunsupprimierten verursachen als Röteln oder Mumps. Dabei wird zuerst auf die klinische Manifestation eingegangen. Nach einer kurzen ätiologischen Beschreibung folgt für jede Erkrankung eine ausführliche epidemiologische Darstellung, unterteilt in Immungesunde und Immunsupprimierte. Die Daten beziehen sich bei den Immungesunden als Schwerpunkt auf Deutschland und bei den Immunsupprimierten auf die USA, aufgrund der höheren Fallzahlen bei größerer Bevölkerung. Dem internationalen Standard zur Diagnosesicherung und Therapie folgen die Darstellungen über die Prophylaxe mit Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften und der vorhandenen Studien und Falldarstellungen, die zu den derzeit gültigen Empfehlungen führten.

### **2.1. Masern**

#### **2.1.1. Klinische Manifestation**

Masern zeichnen sich durch ihren typischen zweiphasigen Verlauf aus. Die Erkrankung beginnt mit Konjunktivitis, Schnupfen, Fieber, Halsschmerzen, Heiserkeit und trockenem Husten (Prodromalstadium). Pathognomonisch für die Erkrankung sind zum Zeitpunkt der Prodromi sogenannte Koplicksche Flecken: feine, kalkweiße Stippchen auf hochroter, etwas granulierter Schleimhaut, bevorzugt an der Wangenschleimhaut gegenüber den Molaren. Gleichzeitig entwickelt sich ein fleckiges, dunkelrotes Exanthem. 3-4 Tage später geht das Prodromalstadium in das Exanthemstadium über. Die makulopapulösen Effloreszenzen beginnen hinter den Ohren und im Gesicht und breiten sich dann rasch auf den ganzen Körper aus. Auch einzelne hämorrhagische Stellen sind bei gutartigem Verlauf möglich. Der 2. – 3. Exanthemtag ist der Höhepunkt der klinischen Manifestation, anschließend folgen rasche Entfieberung und ablassen der Effloreszenzen.

Masern hinterlassen regelmäßig eine vorübergehende Immunschwäche von mindestens 6 Wochen Dauer mit den Folgen bakterieller Sekundärinfektionen wie Bronchopneumonie, Otitis media und Durchfallserkrankungen.

Dabei kommt es hauptsächlich durch die Infektion des Knochenmarksstromas und Reduktion der wachstumsfördernden Zytokine zu einer Störung der Hämatopoese. Darüber hinaus führt die Infektion und damit der Funktionsverlust von Monozytenvorläuferzellen, Makrophagen, dendritischen, antigen präsentierenden Zellen zur generellen Einschränkung der T-Zell vermittelten Immunität durch ineffektive Aktivierung und induzierter T-Zell-Apoptose oder Anergie [130].



Schwere Komplikationen betreffen das zentrale Nervensystem (ZNS). Die akute Masernenzephalitis tritt mit einer Häufigkeit von 1: 500 – 1:2000 Erkrankten auf. Diese Enzephalitis hat eine Letalität von 30% und eine Defektheilungsrate von ca. 20%. In den USA wird die Inzidenz der Todesfälle, die vorwiegend aufgrund respiratorischer oder neurologischer Komplikationen auftreten mit 1-3:1000 angegeben.

Eine weitere, allerdings sehr seltene ZNS – Komplikation ist die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) als Ausdruck einer persistierenden Maserninfektion des ZNS mit einer Häufigkeit von > 1:100.000, die innerhalb von 3-5 Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tode führt.

Davon unterscheidet sich eine Masernenzephalitisform (measles inclusion body encephalitis, mibe), die einer direkten Virusinfektion des Gehirns entspricht und sich nach einer Latenz von 5 Wochen bis zu 6 Monaten klinisch manifestiert [5,126,130,164,176].

Die Maserninfektion kann bei Immunsupprimierten klinisch anders verlaufen als bei Immungesunden.

Als Besonderheit kann in dieser Gruppe der charakteristische Hautausschlag fehlen und die Erkrankung primär disseminiert und schwerer verlaufen [12,40,49,61,86,96,98,105,131,147,159].

#### 2.1.2. Ätiologie

Das Masernvirus ist ein Virus mit einzelsträngiger RNA und nur einem Serotyp. Es stammt aus der Familie der Paramyxoviren im Genus Morbillivirus.

#### 2.1.3. Epidemiologie

Masern sind eine hochansteckende Viruserkrankung, bei der subklinische Infektionen sehr selten sind.

Das einzige Erregerreservoir ist der Mensch. Die Übertragung erfolgt dabei über Tröpfchen im Direktkontakt mit einem Erkrankten, sehr selten auch durch Luftzug über größere Entfernungen. Die Infektiosität beginnt 1- 2 Tage vor Beginn der Symptome, 3 – 5 Tage vor Exanthemeausbruch und endet 4 Tage nach Auftreten des Hautausschlages. Dabei ist die Infektiosität im Prodromalstadium (Fieber, Halsschmerzen, Heiserkeit und trockener Husten) am höchsten. Bei Immunsupprimierten kann es zu einer verlängerten Ausscheidung des Virus über die Atemwege kommen und somit zu einer Infektiosität während der gesamten Dauer der Erkrankung. Patienten mit SSPE sind dabei nicht infektiös [5,126,164,176].

Die Inkubationszeit wird in der Literatur mit 8-12 Tagen angegeben [5,126,164,176].

Das Überstehen der Erkrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität. Der Verlust an erworbenen Titern nach Wildvirusinfektionen ist bei Patienten nach KMT beschrieben [123,182].

„Früher taten alle 2-5 Jahre in nichtgeimpften Populationen Epidemien von 3-4 Monaten Dauer auf, ganz überwiegend in den Winter – und Frühlingsmonaten. ... Der Durchseuchungsgrad am Ende der Adoleszenz betrug 95 – 97%. Nach Einführung der Masernlebendimpfung hat sich diese epidemiologische Situation wesentlich geändert“. 1996 seien bei einer solchen Epidemie schätzungsweise

30.000 – 100.000 Menschen erkrankt, darunter 10 Todesfälle schildert Kreth [176]. Er führt weiter aus, dass es in Deutschland aufgrund mangelnder Durchimpfungsraten noch immer zu größeren Epidemien komme. Im Gegensatz dazu seien in anderen Ländern wie Schweden, Finnland, England, Holland und Nordamerika die Masern durch konsequente Impfprogramme weitgehend ausgerottet wurden. Im „2003 Report of the Committee on Infectious Diseases“ der American Academy of Pediatrics wird diese Einschätzung für die USA relativiert [5]. Bis 1989 sei es nach Einführung des Masernimpfstoffes im Jahre 1963 zu einem Abfall von mehr als 99% in der Inzidenz der Masern gekommen. Von 1989 – 1991 sei es wieder zu einem Anstieg der Inzidenz gekommen, insbesondere bei den Vorschulkindern der Stadtbevölkerung. Seit 1992 habe man in den USA eine Inzidenz von Masern von 1000 Fällen/ Jahr. Als eine mögliche Ursache für diese Anzahl wird das Einbringen der Erkrankung aus anderen Ländern in die USA genannt. Gleichzeitig hat sich das Hauptinfektionsalter in Richtung Kinder, die jünger als 12 Monate sind, verschoben, welche 24% aller Masernerkrankungen ausmachen [26,41]. Als Grund werden die zunehmenden Zahlen geimpfter Mütter gesehen, deren Kinder die durch die Impfung plazentar übertragenen IgG Antikörper bereits zu 50% nach 6 Monaten verloren haben, im Vergleich zu den Kindern, deren Mütter eine durch das Wildvirus erworbene Immunität in Form von Masern spezifischen IgG Antikörpern über einen längeren Zeitraum weitergaben [70,129].

In Deutschland gibt es seit 1999 ein bundesweites Sentinel der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) und seit 2001 wurde Masern nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG, 2001) meldepflichtig. Der Anteil der nur klinisch bestätigten Masernfälle lag in den Jahren 2001 und 2002 bei 50%. 2003 (Stand 35. Meldewoche) ist die diagnostische Sicherheit gestiegen, da der Anteil der klinisch-epidemiologischen oder/ und labordiagnostischen Fälle mit 72% höher war, als in den Vorjahren.

Die durch diese Meldungen nach dem IfGS ermittelte Inzidenzrate für alle Altersgruppen lag 2002 bei 5,7 Erkrankungen/100.000 Einwohner [164]. Die Inzidenzrate ist dabei regional unterschiedlich und die 24 Stadt – und Landkreise mit sehr hoher Inzidenz liegen ausschließlich in den alten Bundesländern. Die höchsten altersspezifischen Inzidenzen wurden mit 45/100.000 Kinder in der Gruppe der 1 – 4 jährigen registriert. Am zweithäufigsten traten Masern im Schulalter der 5 –9 Jährigen auf mit 30-40/100.000.

Die Inzidenz im ersten Lebensjahr betrug 20/100.000, dabei vorwiegend im 2. Lebenshalbjahr. Die Persistenz des sogenannten mütterlichen Netzschutzes ist in einer geimpften Bevölkerung kürzer, als in einer natürlich durchseuchten [129]. 2002 wurden insgesamt in Deutschland 1159 Verdachtsfälle gemeldet. Bei 310 (27%) wurde eine Laboruntersuchung veranlasst. Bei 85 dieser 310 Fälle wurde die Masern diagnose nicht bestätigt, 182 Masernfälle wurden diagnostiziert und in 43 Fällen war der Befund nicht eindeutig. 23 Patienten waren zuvor gegen Masern geimpft worden und 11 davon laborchemisch bestätigt. Bei insgesamt 151 (14%) der Patienten wurden im Jahr 2000 Komplikationen beschrieben. Bei den meisten (105) handelte es sich um

Mittelohrentzündungen im Kinder – und Kleinkindesalter. In 37 Fällen wurde eine Pneumonie, viermal eine ZNS-Beteiligung ohne nähere Angaben und 22 Mal sonstige Komplikationen angegeben. Die Hospitalisierungsrate betrug 2%. Angaben zum Impfstatus lagen in 96% der Fälle vor, dabei waren 93% der Erkrankten nicht zuvor gegen Masern geimpft worden.

Im Folgenden werden zwei kürzlich aufgetretene Masernausbrüche in Deutschland näher aufgeführt, um zu verdeutlichen, dass nichtgeimpfte Personen heutzutage weiter einem Risiko ausgesetzt sind an Masern und dessen Komplikationen zu erkranken.

Im ersten Quartal des Jahres 2002 traten in den Landkreisen Aachen, Leer und Coburg Masern auf. In Coburg, wo der Masernausbruch insgesamt 8 Monate dauerte, erkrankten 1191 Menschen. Die meisten Erkrankten waren in der Altersgruppe der Kinder zwischen 1-9 Jahren (61%). 28 % der Erkrankten entwickelten Komplikationen infolge der Erkrankung. Dabei stellten die Mittelohrentzündungen den weitaus größten Anteil dar. Es traten weder eine Enzephalitis noch Todesfälle auf. Die Anzahl der stationär Behandelten wurde mit 21 (5%) angegeben [15].

Im zweiten Fall wurde über einen Masernausbruch im Landkreis Verden (Niedersachsen) vom Dezember 2002 bis Januar 2003 mit insgesamt 106 Erkrankungen berichtet [165].

Seit Dezember 2002 kam es in den Landkreisen Verden, Rotenburg, Osterholz, Oldenburg und der Stadt Delmenhorst in diesem Zusammenhang zu 218 gemeldeten Erkrankungen. Bei 43 (20%) Personen wurden die Diagnose laborchemisch bestätigt. 157 (70%) der Erkrankten waren Kinder zwischen 1 und 10 Jahren. Nur ein Kind war zuvor geimpft worden. Ein 13 jähriger Junge erkrankte an einer Masernenzephalitis, die einige Monate nach der Akutphase noch Residuen in Form von verminderter Leistungsfähigkeit, Wesensveränderung und Kopfschmerzen hinterließ.

Die Situation bei immunsupprimierten Patienten bezüglich Morbidität und Mortalität stellt sich wie folgt dar. Schwere und langdauernde Masernverläufe mit verlängerter Virusausscheidung wurden beobachtet bei Patienten mit Leukämien, Lymphomen, Human Immundeficiency Virus (HIV) Infektionen oder nach Lebertransplantationen [12,35,37,40,61,96,98,105,131,147,159]. Im „Morbidity and Mortality Weekly Report“ (MMWR) der Centers of Disease Control and Prevention (CDC) 1988, werden 6 Fälle HIV-infizierter Kinder in den USA im Zeitraum von 1986-1987 erwähnt, 2 davon starben. Der erste Patient war 4 Jahre alt, als er sich während eines Masernausbruchs in einem New Yorker Krankenhaus ansteckte. Die klinischen Zeichen wurden als Varizellen gedeutet, er erhielt Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Immunglobulin und verstarb an den Folgen einer Masernpneumonie. Patient 2 hatte eine perinatal erworbene Infektion und erkrankte trotz monatlicher Immunglobulingaben (IVIg) im Alter von 2 Jahren und verstarb ebenfalls an den Folgen einer Masernpneumonie. 5 dieser 6 Masernerkrankungen wurden im Krankenhaus erworben und durch Personal übertragen [40]. Markowitz et al. (1988) beschrieben den Fall eines 4 jährigen Mädchens, die nach perinataler Übertragung mit HIV im Alter von 2.5 Jahren an AIDS erkrankte und unter monatlicher

Immunglobulingabe und Prednison 0.6 mg/kg/Tag innerhalb von 8 Tagen nach Aufnahme an einer Masernpneumonie verstarb [131]. Arakawa et al. veröffentlichten 1997 den Fall eines 2-jährigen lebertransplantierten Mädchens, die zeitgleich mit einer Maserninfektion eine Agranulozytose und Thrombozytopenische Purpura entwickelte und sich nach 8 Wochen davon wieder erholte [12]. Poon et al. (1998) diagnostizierten bei einem 2-jährigen HIV-Patienten mit Krampfanfällen mittels Feinnadelbiopsie aus einem MR hypodensen parieto-temporalen Herd eine Subakute Masernenzephalitis (SME, MIBE) [159]. Kanra et al. sahen 2001 ein leukämiekrankes Kind in Remission, welches ohne Hautausschlag im Verlauf an den Folgen einer Masernpneumonie verstarb [96]. In Hamburg erkrankte ein 35 Jahre alter Mann mit einem Non-Hodgkin Lymphom an Masern, der sich bei seinem 2-jährigen Sohn angesteckt hatte. Der Patient, der anamnestisch Masern in seiner Kindheit durchgemacht hatte, verstarb an den Folgen einer bakteriellen Superinfektion einer Masernpneumonie [105].

#### 2.1.4. Diagnose

Die Diagnose einer Masernerkrankung wird meistens klinisch gestellt. Es wird aber empfohlen bei Einzelerkrankungen und bei Infektionen Geimpfter, die Diagnose mittels serologischer Testverfahren zu sichern. Das viruspezifische Immunglobulin M (IgM) ist in der Regel nach den ersten 3 Exantherntagen mittels Enzymimmunoassay (ELISA) nachweisbar. Bei Patienten, die trotz einer Impfung an Masern erkrankten, findet sich oft keine IgM Antwort. In diesem Fall ist nur ein vierfacher Titeranstieg des IgG diagnosesichernd, der zu zwei Zeitpunkten im Akutstadium und im Verlauf bestimmt werden sollte. Bei Immunsupprimierten ist zur Diagnosestellung der Virusdirektnachweis erforderlich. Dies ist durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Virusisolierung aus Lymphozyten oder Körpersekreten möglich. Diese Nachweismethode wird auch von den staatlichen us-amerikanischen Kontrollbehörden, wie zum Beispiel dem Centers of Disease Control and Prevention (CDC) gefordert.

Die Diagnose der Masernenzephalitis wird im zeitlichen Zusammentreffen der Maserninfektion und einer Enzephalitis gestellt.

Eine SSPE wird durch den Nachweis hoher Antikörpertiter im Liquor und Serum gegen bestimmte Strukturproteine des Masernvirus diagnostiziert [5,126].

#### 2.1.5. Therapie

Es existieren weder derzeit eine speziell gegen Masern wirkende antivirale Therapie, noch gibt es kontrollierte Studien. Bei immunsupprimierten Patienten mit schweren Krankheitsverläufen wurden in Einzelfällen Therapieversuche mit Ribavirin und Immunglobulinen beschrieben. Eine Zulassung für die Behandlung von Masern mit Ribavirin existiert nicht.

Durch die Gabe von Vitamin A konnte in den Entwicklungsländern die Morbidität und Mortalität gesenkt werden. Grundlage der Behandlung ist die Beobachtung, dass die Sterberate bei Kindern die an Masern erkrankten und einen Vitamin A Mangel aufwiesen größer als 1% war. In den USA wurden bei Kindern mit schwerer Maserninfektion eine erniedrigte Vitamin A Konzentration im Serum gefunden. Daraus ergaben sich Substitutionsempfehlungen der

World Health Organisation (WHO), der United Nations International Children`s Emergency Fund und American Academy of Pediatrics für 6 Monate bis 2 Jahre alte hospitalisierte Kinder mit invasiver Maserninfektion und Kinder älter als 6 Monate mit Risikofaktoren [5].

#### 2.1.6. Prophylaxe

In Deutschland wird seit den siebziger Jahren gegen Masern geimpft. In der DDR wurde im Jahr 1970 eine Pflichtimpfung eingeführt, die 1986 um eine zweite ergänzt wurde.

Im alten Bundesgebiet wurde seit 1973 eine Impfeempfehlung ausgesprochen, 1980 wurde diese auf die Kombinationsimpfung Masern, Mumps und Röteln erweitert. Seit 1991 gelten die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) in ganz Deutschland.

Der möglichst frühe Termin für die erste Impfung (nach STIKO 11.-15. Lebensmonat) wird begründet mit der Notwendigkeit eines raschen Aufbaus der eigenen Immunität nach Abbau der Leihimmunität. Maldonado et al. (1995) untersuchten in einer Longitudinalstudie in Kalifornien 162 maternale Seren und Antikörper im Nabelschnurblut bei Müttern, die gegen Masern geimpft wurden. 9 Monate bzw. 12 Monate später wurde die Persistenz der Leihantikörper gegen Masern bei ihren Kindern gemessen. 71% (36/51, 95% CI 68-84%) der Kinder hatten nach 9 Monaten und 95% (60/63, 95% CI 89-101%) nach 12 Monaten keinen nachweisbaren Titer mehr. Alle Kinder, die mit 9 bzw. 12 Monaten nach Geburt noch nachweisbare Titer hatten, waren von Müttern, die vor Beginn der Einführung der Masernimpfung geboren wurden [129]. Die Autoren diskutierten, dass bereits 1994 99% aller Säuglinge von Müttern stammten, die nach Einführung der Masernimpfung geboren wurden, so dass eine Verschiebung der Impfung über den 15. Lebensmonat hinaus, für diese eine Empfänglichkeit für Masern ohne schützende maternale Leih-titer von 3 bis 6 Monaten bedeuten würde.

Durch das Vorziehen der 2. Impfdosis vom Vorschulalter auf das 2. Lebensjahr sollte die Gruppe der primären Non responder, die mit 5 – 10% angegeben wird, frühzeitig verkleinert werden.

Es wird von Siedler aus der Abteilung für Infektionsepidemiologie des Robert – Koch-Institutes (RKI) gefolgert, dass in Deutschland noch zu wenig und zu spät gegen Masern geimpft werde. Nur bei hohen Impf-raten von > 95% zum Ende des 2. Lebensjahres sei einer Ausrottung der Masern bis 2007 zu erreichen [71].

#### 2.1.7. Prophylaxe bei Immungesunden

Seit Juni 2001 empfiehlt die STIKO zwei Impfungen im Alter von 11-14 und 15-23 Monaten durchzuführen [108].

##### 2.1.7.1. Sicherheit der Masernimpfung

Es gibt die Möglichkeit Masern allein, in Kombination mit Mumps oder als Dreifachimpfstoff mit Mumps und Röteln (MMR) zu impfen.

Die am meisten verbreitete Form ist als MMR Kombinationsimpfstoff. Inzwischen liegen grosse Verlaufsdaten nach Einführung der MMR Impfung vor. Insbesondere in den USA gibt es ein nationales Register, in dem die Erkrankun-

gen, die um eine Impfung herum auftraten gesammelt werden (Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS des CDC). Dabei lässt sich nicht mehr trennen, welche Komponente der zusammengefassten attenuierten Einzelvirusstämme oder der Konservierungsstoffe für die allergische Reaktion verantwortlich waren. Im Zeitraum von 1991 – 2001 wurden in den USA 145.581.091 Millionen MMR Impfstoffe verabreicht mit 23.787 Nebenwirkungen in diesem Zeitraum. Genauere Angaben über die Art der Nebenwirkungen, speziell für Masern, Mumps und Röteln, wurden in der Veröffentlichung nicht gemacht [47].

Lerman et al. haben 1981 die Nebenwirkungen und Ansprechraten bei Geimpften untersucht, die nur gegen Masern, oder in einer Dreierkombination mit Mumps und Röteln geimpft wurden, wobei sie den Rötelnstamm nochmals variierten. In dieser Untersuchung waren die Nebenwirkungen, definiert als Fieber  $> 39,4^{\circ}$  und Hautausschlag in der monovalenten Impfung geringer [119]. In den letzten Jahren wurden Untersuchungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen aseptischer Meningitis, Enzephalitis, Multipler Sklerose sowie Autismus und MMR Impfungen durchgeführt [5,56,100,101,104, 125,175]. Schlipkoter et al. (2002) untersuchten in Deutschland über einen Verlaufszeitraum von 2 Jahren 1.575.936 Dosen vom MMR Impfstoff Priorix® und 1.907875 Dosen anderer Impfstoffe bezüglich des Auftretens einer aseptischen Meningitis im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung und konnten keine Korrelation herstellen [175]. Makela et al. (2002) untersuchten in einer retrospektiven Studie an 535.544 Kindern zwischen 1-7 Jahren, die zwischen 1982 und 1986 in Norwegen und Finnland MMR geimpft worden waren, ob es einen Zusammenhang mit dem Auftreten von aseptischer Meningitis, Enzephalitis und Autismus gab. Von diesen 535.544 Kindern entwickelten 9 Kinder eine Enzephalitis, 10 Kinder eine Meningitis innerhalb von 3 Monaten nach MMR Impfung, welches keiner statistischen Häufung entsprach [125]. Klein et al. (2004) fanden nach MEDLINE Recherche von 1966-2003 aus 10 Artikeln keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Autismus und der MMR Impfung [99]. De Stefano et al. (2003) fanden in einer Fall-Kontrollstudie bei Erwachsenen mit Multipler Sklerose oder Optikusneuritis keinen Zusammenhang zwischen einer MMR Kombinationsimpfung (n=28), der Masernimpfung allein (n=42) oder der Rötelnimpfung allein (n=45) und der Erkrankung [56].

Bei 5 – 15% der Geimpften wurde Fieber um  $39,4^{\circ}$  oder höher, vorwiegend zwischen dem 6. – 12. Tag nach der MMR Kombinationsimpfung beobachtet. Ein vorübergehender Hautausschlag trat in 5% der Fälle auf. Transiente Thrombozytopenien traten in 1:25000 bis 1: 1-2 Millionen Menschen auf. Das Auftreten von Enzephalitiden und Enzephalopathien, die nach einer Masernimpfung auftraten, wird mit weniger als 1 auf 1 Million Dosen angegeben. In den Fällen konnte kein Hinweis auf eine Kausalität festgestellt werden. Bei Kindern mit Fieberkrämpfen ist die Inzidenz der Krampfanfälle erhöht [5]. Die Verträglichkeit wird durch eine zusätzliche Impfung mit einem anderen Impfstoff an einer anderen Stelle zeitgleich nicht beeinträchtigt. Dabei ist es nicht von Bedeutung, ob es sich um einen Lebend – oder einen Totimpfstoff handelt [100].

Folgende Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen werden in der Literatur beschrieben. Bei schweren Infektionen darf gegen Masern erst nach Erholung geimpft werden [5].

Kinder mit kleineren Infektionen wie Infekte der oberen Luftwege können mit MMR geimpft werden. Fieber stellt dabei keine Kontraindikation dar [5,101]. King et al. (1996) verglich eine Gruppe Kinder mit Infekten der oberen Luftwege, mildem Fieber bis 37,8°, axillär gemessen, Mittelohrentzündung und Durchfall mit gesunden Kindern zum Zeitpunkt der Impfung und fand keine unterschiedlichen Ansprech- oder Nebenwirkungsraten in beiden Gruppen [101]. Bei vorausgegangener Gabe von Immunglobulinen oder Blutprodukten kann es durch Interferenz der Antikörper zu einer inkompletten Immunantwort auf die Impfung kommen, wenn bestimmte Intervalle nach Substitution nicht eingehalten werden [5]. Dabei ist das einzuhaltende Intervall abhängig von der Dosis des verwendeten Immunglobulinpräparates, z.B. sollte nach Tetanus-hyperimmunglobulin und Hepatitis B Immunglobulin jeweils 3 Monate, nach Gabe von Frischplasma 7 Monate und nach Gabe von 2g/kg wie bei der Immunthrombozytopenischen Purpura (ITP) oder dem Kawasaki Syndrom 11 Monate bis zur Masernimpfung gewartet werden.

#### 2.1.7.2. Serokonversion nach Masernimpfung

Die primäre Ansprechrate auf die Masernimpfung wird definiert als Serokonversionsrate mit Nachweis Masern spezifischer Antikörper. Dabei können im Serum IgM Antikörper nach 3-4 Wochen nachgewiesen werden, anschließend kommt es zu einem persistierenden Nachweis von IgG Antikörpern.

Zur Einführung der Masernimpfung in den USA fanden 1962 und 1963 von Krugman et al. Effektivitätsstudien 3 verschiedener attenuierter Masernstämme statt [110,111]. Die Serokonversionsraten bei 171 bzw. 121 Probanden betragen 96 bzw. 99%. Hilleman et al. verglichen 1968 an einem Kollektiv von 781 Probanden den initialen Edmonston B Stamm mit zwei weiteren attenuierten und fanden Serokonversionsraten nach 28 Tagen zwischen 98-99% [84].

Die Antikörperantwort auf eine Kombinationsimpfung mit Masern, Mumps und Röteln waren statistisch nicht zu unterscheiden von der Einzelimmunisierung [119]. In Deutschland und den USA wird der Edmonston B Stamm als Masernimpfstoff verwendet.

Die Immunantwort auf eine Nachimpfung (Boosterung) ist abhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung. Primäre non responder zeigen eine primäre Immunantwort mit IgM Nachweis. Primäre responder zeigen einen IgG Antikörper Anstieg innerhalb von 5-6 Tagen mit einem Maximum nach 12 Tagen. IgM Antikörper werden nur in geringen Mengen gebildet. Dabei scheint die Ausprägung des Antikörpertiters im umgekehrten Verhältnis zur bestehenden Immunität zu stehen. Personen, die vor der Nachimpfung hohe Titer aufwiesen, hatten danach keinen signifikanten Anstieg und umgekehrt [160].

Der Nachweis einer Masern-spezifischen T-Zell vermittelten Immunität wird aufgrund der Komplexität der Nachweismethode selten geführt, obwohl dieser

bei natürlichen Infektionen eine entscheidene Bedeutung in Form der Ausbildung eines immunologischen Gedächtnis zukommt [69].

Antikörper gegen Masern finden sich nach Impfungen in den USA zu 95% bei Kindern, die im Alter von 12 Monaten und bei 98%, die im Alter von 15 Monaten geimpft wurden [44]. Wenn die erste Gabe nicht vor dem 1. Geburtstag gegeben wird und zwei Dosen des Masernimpfstoffs verabreicht werden, beträgt die Serokonversion mehr als 99% [193]. In der Mehrzahl der Geimpften hinterlässt die Masernimpfung eine lebenslange Immunität [132]. Nach Boosterung kommt es zu einem Titeranstieg, allerdings bleiben die Titer nicht auf Dauer auf diesem Niveau [132]. Es gibt Studien, die nach einem guten Ansprechen auf die Impfung im Verlauf einen Rückgang der Immunität beschrieben [59,132,134]. Allerdings zeigte sich bei den Patienten mit niedrigen Titern nach der ersten Impfung, dass sie auf die Boosterung nur mit einem kurzzeitigen Titeranstieg reagierten [154,194]. Als serologisches Nachweisverfahren eignet sich der enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). Zur Frage der Antikörperpersistenz nach einer Masernimpfung im Verlauf veröffentlichten Dine et al. (2004) eine Longitudinalstudie mit 56 Probanden, die 1971 bereits an einer Studie zur Persistenz der Masernantikörper nach 1 (23%) bzw. 2 (77%) Impfungen teilgenommen hatten. Diese Menschen wurden zwischen 1997 und 1999 nach durchschnittlich 26-33 Jahren nach Impfung mittels Plaque Reduktions Neutralisations Antikörper Assay (PRN) erneut untersucht und zeigten in 92% der Fälle protektive Titer [57].

#### 2.1.7.3. Schutz der Masernimpfung vor der Erkrankung

Es gibt mehrere Möglichkeiten den Schutz einer Impfung zu definieren. Erstens, bei einer kleinen Gruppe kann die Infektionsrate in einer Einrichtung, z.B. Kindergarten, nach Ausbruch von Masern, zeigen, wie sich Geimpfte und nicht Geimpfte unterscheiden [44]. Zweitens, wenn durch regional unterschiedliche Impfraten bei Epidemien diese Unterschiede auch mit dem Auftreten der Erkrankung korrelieren, wie es zum Beispiel beim Masernausbruch 2001 in Coburg der Fall war [15]. Eine weiterer Nachweis für die Effektivität einer Impfung ist der Rückgang der Erkrankung in einer grösseren Population wie einem Land [44]. Aufgrund der Seltenheit der Maserninfektion kommt dem serologischen Nachweis masernspezifischer Antikörper eine Bedeutung zu. Es gibt Daten, dass Personen, die eine bestimmte Nachweisgrenze des Titers unterschreiten, häufiger an klinisch manifesten Masern erkranken als die mit hohen Antikörpertitern [51].

In einer Longitudinalstudie mit 70 Patienten, die über 16 Jahre beobachtet wurden, zeigten Krugman et al. (1963,1983) dass nach einer Masernimpfung die Titer im Verlauf bei 13% nicht mehr nachweisbar waren, im Vergleich dazu war in einer Gruppe der natürlich Immunisierten kein Titerverlust nachzuweisen. Dabei hing der Nachweis des Titers von der Methodik ab, so dass der Nachweis und die Antikörperhöhe bei dem sensitiveren Test höher ausfiel [111,112].

Obwohl man allgemein von einem dauerhaften Schutz bei Immungesunden nach Impfung ausgeht, gibt es Studien, die Infektionen nach Masernimpfungen mit dem Wildvirus beschreiben [10,31,194].



#### 2.1.8. Prophylaxe bei Immunsupprimierten

Bei Immunsupprimierten besteht das Risiko nach einer Impfung mit attenuierten Masernviren an eben diesen zu erkranken [31,32,42,142,143]. Deshalb werden von den nationalen und internationalen Fachgesellschaften Impfungen mit attenuierten Lebendviren bei Immunsupprimierten nur unter Ausnahmen erlaubt und sind dabei an bestimmte Bedingungen gebunden.

Für einzelne immunsupprimierte Patientengruppen wurden allgemeine Empfehlungen zur Gabe mit attenuierten Lebendimpfstoffen verfasst. Dieses betrifft Patienten, die orale Steroide über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen einnehmen [4], alle asymptomatischen HIV-infizierten Kinder und alle symptomatischen, nicht schwer immunsupprimierten älter als 12 Monate (definiert als absolute altersabhängige CD4 Zahl), als Postexpositionsprophylaxe schon ab dem 6. Lebensmonat [2,137], Kinder mit akuter Leukämie in Remission [5], und Patienten 2 Jahre nach Knochenmarkstransplantation (KMT) [46,103,123,182].

Alle Kinder, die älter als 12 Monate sind, sollten nach den Empfehlungen der AAP 2004 vor einer Organtransplantation gegen MMR geimpft werden. Die Familienmitglieder der zu transplantierenden Kinder sollten einen Schutz aufweisen, sonst geimpft werden [32]. Es liegen derzeit 2 Studien mit kleinen Fallzahlen über Impfungen mit MMR nach Lebertransplantation vor, so dass zur Zeit mangels sicherer Datenlage die Impfung nach Organtransplantation gegen MMR als kontraindiziert gilt [8,95,161].

#### 2.1.9. Postexpositionsprophylaxe

##### 2.1.9.1. Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden

Bei Masern empfänglichen gesunden Personen empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) und die American Academy of Pediatrics (AAP) die Gabe von attenuierten Impfstoffen innerhalb von 3 Tagen nach Exposition [176].

##### 2.1.9.2. Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten

Alle für Masern empfänglichen immunsupprimierten Patienten, die nicht gegen Masern geimpft werden dürfen, erhalten innerhalb von 6 Tagen nach Exposition Masernimmunglobulin [5]. Dabei scheint für die Wirksamkeit der Gabe eine bestimmte Konzentration an Immunglobulinen im entsprechenden Präparat notwendig [62].

Die jeweils aktuellen Empfehlungen und Dosierungen können der aktuellsten Auflage des „Red Book“, des „Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie“, dem Epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Institutes (RKI) oder der Internetseite der Centers of Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta unter dem link MMR (Morbidity and Mortality Weekly Report) entnommen werden [5,108].

## 2.2. Mumps

### 2.2.1. Klinische Manifestation

Mindestens 30-40% der Infektionen verlaufen subklinisch. Bei Kindern unter 5 Jahren kann Mumps als akute respiratorische Erkrankung ablaufen (40-50%). Bei der Erkrankung sind die Kinder nur mäßig beeinträchtigt. Sie klagen über Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nackenschmerzen und Appetitlosigkeit. Das Fieber ist niedrig. Als typisches Krankheitsbild gilt die Entzündung der Speicheldrüsen, Sialadenitis, mit ein- oder doppelseitigem Befall der Glandula parotis, selten auch der Glandula submandibularis (in 10-15% allein betroffen) oder Glandula sublingualis. Gewöhnlich schwillt erst eine Parotisdrüse und ein bis zwei Tage später die zweite. Die Schwellung kann ihr Maximum innerhalb weniger Stunden erreichen, hauptsächlich innerhalb von 1-3 Tagen. Die Schwellung dauert in der Regel 3-7 Tage, gelegentlich auch länger. Der geschwollene Bereich ist schmerzhaft. Der Schmerz wird verstärkt durch Einnahme saurer Lebensmittel wie Zitronensaft oder Essig. Der Austritt des Ductus paroticus ist gerötet und geschwollen.

Die häufigste Komplikation einer Mumpserkrankung ist die Meningoenzephalomyelitis. In 65% der Kinder mit Sialadenitis findet sich eine subklinische ZNS-Infektion mit Pleozytose. 10% der Mumpserkrankten zeigen eine klinische ZNS-Manifestation. Die Inzidenz beträgt ca. 250/100.000 Erkrankte. Die Mortalität liegt bei 2%. Es kann sowohl zu einer primären Infektion der Neurone als auch zu einer postinfektiösen Enzephalitis mit Demyelinisierung kommen.

Bei 14-35% der an Mumps erkrankten Adoleszenten oder Erwachsenen kommt es zu einer Orchitis mit oder ohne Epididymitis. In 30% sind beide Hoden betroffen. Die Orchitis kann ohne Speicheldrüsenentzündung auftreten. Die Erkrankung verläuft mit ausgeprägten lokalen Entzündungszeichen, dauert 4 Tage, 30-40% der Hoden atrophieren. Eine Infertilität tritt selten auf.

Als weitere, seltenere Komplikationen der Mumps wurden beschrieben, die Oophoritis bei 7% der postpubertären Mädchen, die Pankreatitis mit mildem Verlauf, die Myokarditis mit bis zu 13% ST-Senkungen bei Erwachsenen, die Arthritis mit dem Befall grosser Gelenke, die Thyreoiditis und Taubheit (1/15.000). Mumps war früher die häufigste Ursache für einseitige Innenohrschwerhörigkeit und Augenmanifestationen wie Dacroadenitis und Optikusneuritis.

Die Mumpserkrankung führt in der Regel zu lebenslanger Immunität, Zweiterkrankungen sind selten, aber beschrieben [68,127,169].

Bei Immunsupprimierten sind nur wenige, überwiegend mild verlaufende Mumpserkrankungen beschrieben [27,55].

### 2.2.2. Ätiologie

Das Mumpsvirus ist ein umhülltes einsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviridae.

### 2.2.3. Epidemiologie

Das Mumpsvirus ist weltweit endemisch verbreitet und betrifft ungeimpfte Populationen überwiegend im Kindes- und Jugendalter. Jahreszeitlich treten Infektionen gehäuft im Winter und Frühjahr auf. Unter der verbesserten Impfquote

treten Infektionen häufiger als früher im Erwachsenenalter auf. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir.

Die Infektion erfolgt über Tröpfcheninfektion aerogen, selten durch Speichel kontaminierte Gegenstände.

Die Inkubationszeit beträgt 14-24 Tage, mit Schwerpunkt zwischen 17 und 18 Tagen.

Die Infektiosität ist 7 Tage vor bis 9 Tage nach Auftreten der Parotisschwellung vorhanden und am grössten 2 Tage vor bis 4 Tage nach Erkrankungsbeginn. Subklinische Infektionen sind ebenfalls ansteckend [6].

Für Deutschland liegen epidemiologische Zahlen nur aus Krankenhaus- und Todesursachenstatistiken sowie aus serologischen Studien vor. Im Gegensatz dazu existieren aus den neuen Bundesländern seit den sechziger Jahren Daten, die durch eine Meldepflicht für Mumps aktualisiert werden können. Nach Einführung der Kombinationsimpfung MMR kam es zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz. So lag die Morbidität in der früheren DDR, in der nicht gegen Mumps geimpft wurde, bei durchschnittlich (Mittel > 10 Jahre) 565/100.000 Einwohner/Jahr. 2002 wurden aus den neuen Bundesländern 91 Fälle gemeldet (0.7/100.000), im ersten Halbjahr 2003 wurden genauso viele Mumpsfälle gemeldet wie im Vergleichszeitraum 2002 (2003, n=50, 2002, n=49) [109,169]. In den USA wurden im Jahr 1968 185.691 Erkrankungsfälle registriert. Mit Einführung der Impfung 1967 und der allgemeinen Verwendung 1977 verringerte sich die Zahl der gemeldeten Erkrankten auf 906 im Jahr 1995. Mit Einführung der Kombinationsimpfung MMR sank die Inzidenz weiter [44].

#### 2.2.4. Diagnose

Bei Schwellung der Speicheldrüsen kann die Diagnose klinisch gestellt werden. In der Labordiagnostik finden sich eine Leukozytopenie mit relativer Lymphozytose und die Serumamylase kann parallel zur Schwellung der Speicheldrüsen erhöht sein. Das Virus kann direkt aus dem Rachenabstrich, Urin oder Liquor isoliert und angezüchtet oder durch Mumpsvirus-spezifische Nukleotidsequenzen mittels PCR nachgewiesen werden. In der Akutphase zeigen serologisch der Nachweis des mumpsspezifischen IgM oder ein signifikanter Titeranstieg des IgG durch Standardtestverfahren eine Infektion an. Bei abgelaufenen Infektionen ist der Nachweis mittels Enzymimmunoassay oder Neutralisationstest am sichersten [6,109].

#### 2.2.5. Therapie

Die AAP erwähnt ausschließlich die supportive Therapie, die DGPI hält bei schweren Formen wie Mumpsenzephalitis und Orchitis die Gabe von Steroiden für indiziert [6,109].

#### 2.2.6. Prophylaxe

##### 2.2.6.1. Prophylaxe bei Immungesunden

Seit Juni 2001 empfiehlt die STIKO zwei Impfungen im Alter von 11-14 und 15-23 Monaten durchzuführen.

#### 2.2.6.2. Sicherheit der Mumpsimpfung

Das Jeryl Lynn Virus, welches in Europa und den USA verwendet wird, konnte bisher nicht aus Blut, Speichel oder Urin isoliert werden [63]. Yamauchi et al. (1974) konnten allerdings Mumps-Impfviren aus Plazentagewebe von 2 Frauen isolieren, die 7-10 Tage vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch gegen Mumps geimpft worden waren [205].

In Europa wird seit 1992 der „Urabe Am 9“ Stamm und der in der ehemaligen DDR verwendete „Leningrad 3“ Stamm wegen des vermehrten Auftretens von impfassozierten Meningitiden nicht mehr geimpft [67,141].

Für fieberhafte Erkrankungen, Allergien und die vorausgegangene Gabe von Blutprodukten gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei Masern [6].

#### 2.2.6.3. Serokonversion nach Mumpsimpfung

In den USA zeigten die Zulassungsstudien mit dem noch heute verwendeten Jeryl Lynn Stamm eine Serokonversionsrate von 96,9% bei 6283 Kindern, die zuvor seronegativ getestet wurden [198].

Tischer et al. (2000) zeigten in einer Studie Serokonversionsraten von 94,4% mit dem Urabe Am 9 Impfstamm und 95,5% für den Jeryl Lynn Stamm [188].

Die durch Impfung erreichten Antikörpertiter waren niedriger als nach Wildvirusinfektion [201].

#### 2.2.6.4. Schutz der Mumpsimpfung vor der Erkrankung

Eine Übersicht über publizierte klinische Studien ist in Vaccines, 3rd Edition, Seite 278 dargestellt. Diese zeigt eine Effektivität in verschiedenen Ländern des Jeryl Lynn Stammes und des Urabe Stammes von 65-96%. Für einige zurückliegende Mumpsausbrüche wurde eine abnehmende Immunität als Ursache diskutiert mit Effektivitätsraten der Impfung zwischen 75 und 95% [48,99]. Broliden et al. (1998) zeigten abnehmende Impftiter über die Zeit, Verlaufstudien aus Finnland über 9 Jahre (Davidkin et al. 1995) und Schweden (Christenson et al. 1990) zeigten eine grössere Wirksamkeit, wenn zweimal geimpft wurde [37,53,54].

#### 2.2.6.5. Prophylaxe bei Immunsupprimierten

Entsprechend den Empfehlungen zur Masernimpfung ist die aktive Impfung nach den Empfehlungen der AAP und des DGPI auf immungesunde Personen beschränkt. Ausnahmen bilden, unter den auch für Masern geltenden Bedingungen, die Impfung bei Kinder mit Leukämie in Remission, Kinder nach KMT und asymptomatische oder leicht symptomatische, nicht schwer immunsupprimierte HIV-Infizierte [6,44,109].

#### 2.2.7. Postexpositionsprophylaxe

##### 2.2.7.1. Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden

Bei ungeimpften bzw. einmal geimpften Kindern wird bei Kontakt eine postexpositionelle Impfung innerhalb von 3 Tagen (maximal 5 Tagen) empfohlen. Insbesondere bei Ausbrüchen in Kindereinrichtungen wird diese postexpositionelle Impfung als Riegelungsimpfung empfohlen. Allerdings fanden Meyer et al. (1966) in der einzig publizierten Studie dazu keinen Einfluss

auf Erkrankungsrate und Ausprägung, als ein monovalenter Mumpsimpftoff nach Exposition verabreicht wurde [6,139].

#### 2.2.7.2. Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten

Nach Kontakt wird sowohl nach den Empfehlungen der AAP als auch der DGPI kein Mumps-spezifisches Immunglobulin verabreicht [6,109].

## 2.3 Röteln

### 2.3.1. Klinische Manifestation

Die Prodromalphase bei Röteln ist kürzer als bei Masern und milden Zeichen eines Infektes der oberen Luftwege mit Reizhusten, Schnupfen und Konjunktivitis. Ungefähr zwei Drittel aller Rötelninfektionen verlaufen inapparent. Das charakteristische Zeichen einer Rötelninfektion ist die retroaurikuläre, posterior zervikale und postoccipitale Lymphknotenvergrößerung. In dieser ausgeprägten Form ist diese bei keiner anderen Kinderkrankheit beschrieben. Bei 20 % der Patienten geht dem Hautausschlag ein Enanthem am weichen Gaumen voraus. Einen Tag nach Beginn der Lymphknotenschwellung tritt ein kleinfleckiges, rosarotes, nicht konfluierendes und nicht juckendes Exanthem auf. Es beginnt hinter den Ohren und geht über das Gesicht auf Hals, den Stamm und die Extremitäten über. Der Hautausschlag persistiert für ca. 1 Woche. Die Schuppenbildung ist minimal. Im Gegensatz zu Masern beobachtet man bei Röteln keine Lichtempfindlichkeit. Das Fieber ist gering und persistiert bis zu 3 Tagen.

Bei jugendlichen Mädchen und Frauen kann begleitend eine Polyarthrit auftreten, bei der alle Gelenke betroffen sein können, bevorzugt aber die kleinen Gelenke der Hand. Die Dauer beträgt einige Tage bis zwei Wochen, selten Monate. Die Arthritis heilt ohne Residuen aus.

Komplikationen einer Rötelninfektion im Kindesalter sind selten. Bei 1:6000 Fällen tritt eine Enzephalitis auf. Die Ausprägung ist dabei sehr unterschiedlich. Die Mortalität bei einer Enzephalitis wird mit 20% angegeben, die Symptome bei Überlebenden verschwinden innerhalb von 1-3 Wochen mit Ausheilung der Erkrankung ohne Residuen.

Eine besonders seltene, aber sehr schwer verlaufende Form der Röteln ist die Progressive Röteln Panencephalitis mit Persistenz des Virus im Gehirn. Seit Beginn der Beschreibung 1974 erkrankten erst 20 Personen, alles Männer zwischen 8 und 21 Jahren. Die meisten zeigen Zeichen wie bei einer kongenitalen Rötelerkrankung mit Katarakt, Taubheit und mentaler Retardierung. Die Erkrankung geht über in eine Demenz mit Krampfanfällen, zerebellärer Ataxie, Spastik und die Patienten sterben innerhalb von 2-5 Jahren im zunehmenden Koma mit Hirnstambeteiligung. Eine thrombozytopenische Purpura tritt bei 1:3000 Erkrankten auf.

Bei nicht immunen Schwangeren besteht die Gefahr einer Rötelnembryo – bzw. Fetopathie. Zur sogenannten Gregg-Trias gehören Herzfehler, Katarakt und Taubheit infolge Innenohrschädigung. Hauptmanifestation ist allerdings die intrauterine Wachstumsverzögerung. Die Gesamtletalität beträgt bis zu 20%.

Eine Infektion in den ersten 6 Schwangerschaftswochen (SSW) führt bei 56% der Kinder zur klassischen Embryopathie, bei Infektionen in der 7.-9. Woche bei 25% der Kinder, bei Infektionen in der 10.-12. SSW in 15%, in der 13-16. SSW in 6-10% und in der 17.-21.SSW unter 5% zu klinischen Manifestationen.

Bei Röteln kann es nach einer Infektion bei erneutem Kontakt in 3-10% zu einer Reinfektion kommen. Personen, die mit dem aktuell in Deutschland verwendeten Impfstoff RA 27/3 immunisiert wurden, haben ein Risiko einer Reinfektion von 14-18% [128].

### 2.3.2. Ätiologie

Das Rötelnvirus ist ein RNA Virus der Familie der Togaviren, im Genus Rubivirus.

### 2.3.3. Epidemiologie

Das Rötelnvirus ist weltweit verbreitet. Die Übertragung von Röteln erfolgt als Tröpfcheninfektion über den Nasen-Rachenraum. Das Virus wird schon 7 Tage vor und maximal 14 Tage nach Exanthemausbruch über den Rachen ausgeschieden. Während der Erkrankung ist das Virus auch im Blut, Stuhl und Urin nachweisbar. Die Inkubationszeit beträgt 14 – 21 Tage.

Nach Einführung der Impfung 1974 in Westdeutschland (BRD) und der Kombinationsimpfung 1980 ist die Anzahl der Erkrankungen deutlich zurückgegangen. In der ehemaligen DDR, wo die Rötelnimpfung nicht allgemein verfügbar war, wird seit 1990 geimpft. Aus einer Seroprävalenzstudie des RKI von 1998 geht hervor, dass bei den Frauen zwischen 18 – 30 Jahren 52.000 – 194.000 (0,8-3%) seronegativ waren, bei den Männern gleichen Alters lag der Anteil noch deutlich höher (5-13%) [167].

1999 wurden vier Fälle einer konnatalen Rötelninfektion in Deutschland gemeldet, im Jahr 2000 fünf. Mit Einführung der Meldepflicht von konnatalen Rötelninfektionen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) 2001 wurde im gleichen Jahr und 2002 je eine Rötelnembryopathie gemeldet. Nach Einschätzung des RKI besteht in Deutschland im Vergleich zu Ländern wie Finnland, Schweden oder den USA, die der Elimination der konnatalen Röteln schon sehr nahe seien, noch ein erhebliches Potential an Empfänglichen. Der Impfschutz gegen Röteln liegt bei den Schulkindern in den alten Bundesländern noch um fast 10% niedriger als in den neuen. Dieses führt das RKI darauf zurück, dass einige Eltern ihre Kinder nur gegen Masern und Mumps impfen lassen. Nur wenn Impfraten von über 90% im Laufe des 2. Lebensjahres erzielt werden, könnten nach Berechnungen des RKI auch in Deutschland konnatale Rötelninfektionen ausgerottet werden [168].

Vor Einführung der Impfung in den USA im Jahr 1969 kam es dort alle 6-9 Jahre vorwiegend im Frühling zu Pandemien. Zwischen 1964 und 1965 erkrankten bei einer Epidemie 12 Millionen Menschen an Röteln mit 20.000 Kindern, die mit einer konnatalen Rötelninfektion auf die Welt kamen. Von 57.686 gemeldeten Rötelninfektionen im Jahr 1969 reduzierte sich die Anzahl nach Einführung der Impfung auf 20 Fälle im Jahr 2001 in den gesamten USA.

Bei der Suche nach einer Publikation über Rötelninfektionen bei Immunsupprimierten findet sich nur eine aus dem Jahr 1989, wo Morris et al. bei 12

krebserkrankten Kindern den klinischen Verlauf und Serokonversionsraten untersuchte und unkomplizierte Verläufe darstellte [145].

#### 2.3.4. Diagnose

Die Diagnose wird kann neben den schon erwähnten klinischen Merkmalen mittels serologischer Testverfahren gestellt werden. Das Robert Koch Institut verweist auf die unsicheren klinischen Zeichen und fordert eine serologische Abklärung bei Verdacht. Die Diagnose wird durch den Nachweis von virus-spezifischen IgM Antikörpern (z.B. durch Enzymimmunoassays) gestellt, welche innerhalb weniger Tage zum Nachweis kommen. Falsch positive Befunde sind dabei möglich durch lang persistierendes IgM, durch polyklonale Stimulierung bzw. Kreuzreaktion mit anderen Viren (z.B. Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus) oder Rheumafaktoren. Spezifischere Assay oder der Immunoblot könnten in dem Fall zur Differenzierung beitragen [168]. Eine Serokonversion oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg des IgG (z.B. mittels ELISA) ist auch als diagnostisch zu werten.

Bei fraglicher oder gesicherter Rötelninfektion einer Schwangeren kann eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden. Dabei ist der Nachweis des Rötelnvirus mittels Zellkultur und PCR aus Chorion-Biopsiematerial oder Amnionflüssigkeit, sowie ab der 22. Schwangerschaftswoche im Fetalblut (IgM, PCR) möglich.

#### 2.3.5. Therapie

Es gibt keine spezifische antivirale Therapie der Rötelninfektion. Diese erfolgt supportiv mit Antipyretika [7,73,128].

#### 2.3.6. Prophylaxe

##### 2.3.6.1. Prophylaxe bei Immungesunden

Auch bei Röteln empfiehlt die STIKO mittels Dreifachimpfstoff MMR Kinder zwischen dem 12 . und 15. Lebensmonat zu impfen. Die Nachimpfung sollte laut STIKO bereits im 2. Lebensjahr erfolgen, aber nicht früher als 4 Wochen nach der ersten, spätestens aber vor Aufnahme in eine Kindereinrichtung. Wenn vor dem ersten Geburtstag die Aufnahme in eine Kindereinrichtung geplant ist, kann die MMR Impfung auch ab dem 9. Lebensmonat erfolgen. Diese muss allerdings wiederholt werden, wegen möglicher persistierender und damit neutralisierender maternaler Antikörper. Auch bei anamnestisch angegebener Rötelninfektion sollte laut RKI die 2. MMR-Impfung durchgeführt werden. Begründet wird dies mit der hohen Reinfektionsrate von 3-10% und der guten Verträglichkeit der MMR Impfung [170].

##### 2.3.6.2. Sicherheit der Rötelnimpfung

Nebenwirkungen kommen laut DGPI bei Kindern fast nie vor. Dabei kommt es am häufigsten zu Arthralgien bei postpubertären Mädchen. Selten treten ein kurzzeitiges Exanthem, Lymphknotenschwellungen, respiratorische Symptome, leichte Temperaturerhöhungen oder transiente, häufig unbemerkte Thrombozytopenien auf [73].

#### 2.3.6.3. Serokonversion nach Rötelnimpfung

Die Immunogenität, die in den Effektivitätsstudien meist mit einem Häm-agglutinationshemmtest gemessen wurde, zeigte Serokonversionsraten nach 21-28 Tagen von 95-100% auf den attenuierten Virusstamm RA27/3 [30,158]. Dieser Virusstamm, der in menschlichen diploiden Zellkulturen wächst, ist der zur Zeit in Deutschland und in den USA verwendete Impfstoff. Die Serokonversionsraten dieses Virusstammes im Dreifachimpfstoff MMR waren im Vergleich zur monovalenten Impfung bei beiden 100% [199].

#### 2.3.6.4. Schutz der Rötelnimpfung vor der Erkrankung

Internationale Studien zeigen einen anhaltenden Schutz nach einer Rötelnimpfung als monovalente oder trivalente (MMR) Impfung [150,188].

Böttiger et al. (1995) untersuchten 11 Jahre nach MMR Impfung den Verlauf der Röteltiter bei 220 schwedischen Kindern, die im Alter von 18 Monaten geimpft worden waren. Die Kinder hatten im Alter von 12 Jahren 97% nachweisbare Antikörpertiter. Nach Boosterung im Alter von 12 Jahren kam es zu einem Titeranstieg wie nach der ersten Impfung [28,35,79,85]. Miller et al. (1995) untersuchten 475 MMR geimpfte Kinder und fanden nach 4 Jahren in 97% nachweisbare Rötelnantikörper [140].

Dabei scheint die Höhe des Antikörpertiters eine Rolle beim Reinfektionsrisiko bei Kontakt mit dem Wildvirus zu spielen. O`Shea et al. (1983) fanden eine niedrigere Reinfektionsrate bei Personen die Titer > 15 IU hatten als bei denen < 15 IU [151].

Es gibt auch davon abweichende Studienergebnisse. So fanden Johnson et al. (1996) bei 95 Kindern, die im Alter von 15 Monaten MMR erhielten, im Alter zwischen 4 und 6 Jahren 100% nachweisbare Antikörper, im Alter zwischen 11 bis 13 Jahren aber nur noch 63% [92]. Und Ratnam et al. (1995) konnten bei 16,5% aller Kinder zwischen 8 und 17 Jahren, die in Neufundland im Alter von einem Jahr geimpft wurden, keine Antikörper mehr nachweisen [162].

Es gibt Einzelfallberichte, dass es zu einer Rötelnreinfektion bei geimpften Personen kommen kann, die niedrige Titer aufwiesen. Dabei kam es auch zu seltenen Manifestationen einer Rötelnembryopathie bei geimpften Müttern, die vor der Schwangerschaft noch nachweisbar serologischen Schutz vor einer Infektion hatten [33,151].

#### 2.3.6.5. Prophylaxe bei Immunsupprimierten

Es existieren keine Fallberichte oder Internetlinks, dass nach Impfungen bei immunsupprimierten Patienten mit dem MMR Kombinationsimpfstoff oder monovalenter Rötelnimpfung klinisch manifeste Rötelninfektionen auftraten. Wie für Masern und Mumps wird die Rötelnimpfung, enthalten in einem trivalenten Impfstoff, für bestimmte immunsupprimierte Patientengruppen empfohlen, Kinder mit Leukämie in Remission, nach mehr als 24 Monaten nach KMT und bei asymptomatischen, bzw. milde symptomatischen, nicht schwer immunsupprimierten HIV-Infizierten [3,7,44]. Die Serokonversionsraten und Ergebnisse zur Persistenz von Antikörpern haben sich bei Röteln als sehr gut herausgestellt [95,102,123,182].



### 2.3.7. Postexpositionsprophylaxe

Zur Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden und Immunsupprimierten liegen keine Empfehlungen vor.

## 2.4 Varizellen

### 2.4.1. Klinische Manifestation

Das Varizella-Zoster-Virus kann zwei verschiedene Krankheitsbilder verursachen. Erstens Varizellen (Windpocken) bei exogener Neuinfektion und zweitens Herpes zoster (Gürtelrose) bei endogener Reaktivierung.

#### 2.4.1.1. Klinische Manifestation der Varizellen

Varizellen treten in der Regel im Gegensatz zu Röteln oder Mumps klinisch manifest auf, inapparente Verläufe stellen die Ausnahme dar.

Die Inkubationszeit beträgt 10-21 Tage, mit Schwerpunkt zwischen 14-16 Tagen. Bei Immunsuprimierten kann sie zwischen 8-28 Tagen liegen.

1-2 Tage vor Krankheitsbeginn können sich Prodromi als Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz und Bauchschmerzen zeigen. Die Erkrankung beginnt mit einem juckenden Exanthem und Fieber bis über 39°C. Das Fieber und andere Symptome persistieren für 2-5 Tage. Das Exanthem als Hauptmerkmal der Erkrankung besteht aus Papeln, Bläschen und Schorf in verschiedenen Entwicklungsstadien, welches als „Sternenhimmel“ charakterisiert wurde. Die Läsionen erscheinen zuerst im Gesicht, der behaarten Kopfhaut und dem Stamm und können sich schnell auf Extremitäten und Schleimhäute (Mund-Rachenraum, Scheide) ausbreiten, ebenso können Augenlider und Bindehaut betroffen sein [146].

Durchschnittlich treten 300 Läsionen auf (mit einer Variation von weniger als 10 bis mehr als 1500), wobei ältere Kinder, Erwachsene und Zweiterkrankte in der Familie stärker betroffen sind als Jüngere [171]. Kinder mit Hauterkrankungen wie z.B. dem Atopischen Ekzem, sind dabei stärker betroffen. Schwer verlaufende VZV Infektionen mit Infektion innerer Organe, Koagulopathie mit Blutungen und Neubildung von Läsionen sind mit Todesfolge bei Gesunden beschrieben.

Besonders schwere Verlaufsformen sind für Varizellen beschrieben, die in der Schwangerschaft oder einem engen Zeitraum um die Geburt herum auftreten.

Beim Auftreten von Varizellen in der Schwangerschaft kann das kongenitale Varzellensyndrom entstehen. Das Vollbild ist gekennzeichnet durch segmental angeordnete Hautveränderungen mit Skarifikationen (Läsionen in Zickzack-Form), Ulzera und Narben, Erkrankungen des Nervensystems in Form von Mikrozephalie, Aplasie des Gehirns, Schädigungen des Lumbosakralmarks, Fehlbildungen des Skeletts und Augenschäden (Mikrophtalmie, Katarakt, Chorioretinitis und Atrophie des N. opticus). Erkrankten Schwangere an Windpocken, erkrankt der Fetus in 25% der Fälle. 2% bekommen eine Embryopathie, wenn die Mütter in den ersten 20 Schwangerschaftswochen erkranken. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Organogenese finden sich charakteristische Fehlbildungen, z.B. Sklettdysplasien bei Infektion um Woche 6-12 sowie Augen- und ZNS-Schädigungen zwischen Woche 16-20.

Schwer verlaufende neonatale Windpocken können bei der Erkrankung der Mutter innerhalb von 5 Tagen vor der Geburt oder bis 2 Tage danach entstehen. Dabei scheint ein Intervall von größer als 7 Tagen zur Geburt auszureichen, um durch transplazentaren Antikörperübertritt das Neugeborene vor einer schweren Verlaufsform zu schützen. Folgende Komplikationen können durch das VZV Virus direkt oder durch in Zusammenhang damit stehende Infektionen bei Gesunden auftreten.

Bakterielle Superinfektionen, vorwiegend als Hautinfektionen mit Streptokokken oder Staphylokokken, stellen die meisten Komplikationen (1-5% der Erkrankten) dar. Das Wiederauftreten von Fieber 3-4 Tage nach Beginn des Exanthems kann ein Hinweis auf eine bakterielle Infektion sein. Verlaufen diese Infektionen invasiv, so kann es insbesondere bei Streptokokkus pyogenes zur Ausbildung eines Gangräs, Sepsis, Pneumonie (durch den bakteriellen Erreger), Arthritis, Osteomyelitis und nekrotisierender Fasciitis mit hoher Morbidität und Mortalität kommen.

Eine milde Hepatitis tritt häufig auf, serologisch nachweisbar, selten klinisch manifest [17]. Dabei ist meistens die AST (GOT) bis < 50 U/l erhöht, in seltenen Fällen zwischen 200-800 U/l mit heftigem Erbrechen einhergehend [11]. Milde Thrombozytopenien (1-2%) können durch Petechien sichtbar werden. Eine zerebelläre Ataxie (1:400 Fälle) oder Symptome einer Meningoenzephalitis treten in der Regel 2-6 Tage nach Exanthemausbruch auf. Gewöhnlich kommt es innerhalb von 72 Stunden zur Erholung ohne nachfolgende Residuen. Selten treten schwere hämorrhagische Enzephalitiden auf.

Eine Varizellenpneumonie beginnt 1-6 Tage nach Exanthemausbruch, betrifft Erwachsene und Immunsupprimierte vorwiegend, aber auch selten kleine Kinder.

Renale Komplikationen wie Nephrotisches Syndrom und das Hämolytisch-urämische Syndrom sind beschrieben worden [122,180].

Bei Immunsupprimierten (Kinder mit kongenitalem Immundefekt, Tumorerkrankung, Leukämie, HIV-Infizierte, Langzeit – Kortikosteroidtherapie und nach Organtransplantation) ist das Risiko der Ausbreitung einer schweren VZV Infektion erhöht. Bei dieser Patientengruppe sind invasive VZV Infektionen mit Pneumonie, Hepatitis, Enzephalitis und Verbrauchskoagulopathie beschrieben [12,22,64,65,135,144,155,208,209].

#### 2.4.1.2. Klinische Manifestation des Herpes zoster

Der Herpes zoster (Zoster) stellt ein endogenes Rezidiv des im betroffenen Nerven persistierenden Virus nach früherer VZV-Infektion dar. Die klinische Manifestation des Zoster ist abhängig von der Lokalisation des betreffenden Nerven. Herpes zoster kann auch bei Personen, die mit einem attenuierten Lebendimpfstoff geimpft wurden, auftreten. Er manifestiert sich durch einseitige, vesikuläre Eruptionen, meist in einem, selten in zwei aneinander angrenzenden Dermatomen. Die Dermatome von T3 bis L3 sind am häufigsten betroffen, weshalb man den Herpes zoster im deutschsprachigen Raum auch Gürtelrose nennt. Ist der Nervus trigeminus betroffen kommt es Befall des jeweiligen Trigeminiastes zum Zoster ophtalmicus, Zoster oticus oder Zoster maxillaris. So manifestiert sich der Zoster als Keratitis, vordere Uveitis, Iridizyklitis,

Glaukom, Stomatitis, neurogene Blasenfunktionsstörungen, Ileus, motorische Defizite (weniger als 1%, dabei am häufigsten eine Fazialisparese), die zwar selten, aber mit 10-15% Residuen einhergehen.

Komplikationen des Herpes Zoster sind folgende:

Eine Enzephalitis (0.2-0.8% der Fälle) mit Vigilanzeinschränkung, Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit und Meningismus tritt im Durchschnitt 9 Tage nach Verschwinden des Exanthems auf und die Symptome persistieren im Mittel 16 Tage [60].

Die äußerst schmerzhafteste Zosterneuritis und die postherpetische Neuralgie sind bei gesunden Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen seltener und verlaufen milder. Ungefähr 4 % aller Patienten erkranken das zweite Mal an einem Zoster, drei oder mehr Episoden sind eine Seltenheit [146].

Immunsupprimierte Kinder können eine schwere Verlaufsform durchmachen. Der Zoster kann in seiner kutanen Form einer Varizellenprimärinfektion ähneln. Ebenso kann es zu einer invasiven Infektion mit Pneumonie, Hepatitis, Enzephalitis und Verbrauchskoagulopathie kommen. Eine Ausbreitung der Effloreszenzen über das gesamte Integument bei Immunsupprimierten tritt in 10-40% der Fälle auf. Haupttodesursache stellt die Pneumonie dar [29].

Bei Kindern, insbesondere mit HIV Infektionen, sind chronische Herpes Zoster, Retinitis und ZNS Infektionen ohne Hautmanifestation beschrieben [1,39].

#### 2.4.2. Ätiologie

Das Varizella-Zoster Virus ist ein neurotropes DNS enthaltendes Virus aus der Familie der Herpesgruppe. Der Mensch ist das einzig bekannte Reservoir für VZV.

#### 2.4.3. Epidemiologie

Das VZV wird über Tröpfcheninfektion aus dem Nasen-Rachenraum Infizierter und durch die Flüssigkeit der Bläschen über die Luft oder in direktem Kontakt übertragen. Nach einer Vermehrung im Respirationstrakt und kurzer subklinischer Virämie folgt eine zweite Virämiephase. Das Virus kommt endemisch in der Bevölkerung vor und wird in den gemäßigten Breitengraden vor allem im Winter und Frühjahr übertragen.

Varizellen sind weltweit verbreitet und äußerst kontagiös. Nach einer Exposition erkranken über 90 von 100 empfänglichen Personen. In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 700.000 Menschen [106].

Mit VZV inkubierte Menschen sind infektiös 24-48 Stunden vor Exanthemausbruch bis die letzten Bläschen verkrustet sind, in der Regel 3-10 Tage nach Auftreten des Exanthems. Die Prävalenz steigt im Kindesalter steil an, im Schulalter sind schon die meisten Kinder seropositiv [171].

In einer Einjahresverlaufsstudie an Varizellen erkrankten Kindern in Deutschland, die vorher gesund waren, fanden Ziebold et al. (2001) eine Komplikationsrate von 8.5/100.000 Erkrankungen. Dokumentiert wurden Rückmeldungen von 485 Kinderkliniken im Rahmen der „ Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED). Die Altersverteilung zeigte eine Häufung bei Kindern bis 4 Jahren. Von 119 Kindern erkrankten 73 (61.3%) an neurologischen Komplikationen, davon 48 an einer Cerebellitis und 22 an einer Enzephalitis. Superinfektionen der Haut traten bei

31 Patienten (26%), als Haupterreger konnte in 18 Fällen Streptokokkus pyogenes isoliert werden. Bei 8 (6.7%) von 119 Patienten wurden Residuen beschrieben, 6 infolge infektiöser Komplikationen, 2 mit persistierenden neurologischen Defiziten [208]. In Deutschland war es die erste epidemiologische Studie für Komplikationen bei Infektionen mit Varizellen.

In den USA erkrankten bis zur Einführung der Impfung 1995 jedes Jahr ca. 4 Millionen Menschen, 11.000 wurden stationär behandelt und 100 Patienten starben jedes Jahr. In diesem „Morbidity Mortality Weekly Report“ des CDC von 1998 werden für die Jahre 1990-1994 43 Todesfälle bei Kindern im Zusammenhang mit Varizellen angegeben. 90% aller Erkrankten, zwei Drittel aller mit Varizellen in Verbindung gebrachten Krankenhausaufenthalte, und etwa die Hälfte aller Todesfälle waren Kinder [75]. Dabei waren 90% der Todesfälle Kinder, die keiner Risikogruppe angehörten, die prädisponiert wären für schwere Verläufe. Als Quelle werden nichtveröffentlichte Daten der Centers of Disease Control and Prevention (CDC) angegeben.

Bei immunsupprimierten Patienten ist die Morbidität und Mortalität höher als bei immungesunden [64,65,135,144,155,156,209]. In einer Studie von 77 Patienten mit VZV-Infektion und Tumorerkrankung traten 30% disseminierte Varizellen auf und 7% verstarben [29,208].

Mc Gregor et al. (1989) beschrieben zwei Todesfälle durch Varizellen (Windpocken) bei 67 Kindern, die eine Lebertransplantation erhielten. 51 von diesen 67 Patienten hatten vor der Transplantation keine Varizelleninfektion durchgemacht. 47 von diesen 51 konnten kontaktiert werden. 15 Patienten hatten keinen Varizellenkontakt und entwickelten auch keine, 18 Patienten hatten Windpockenkontakt und erhielten innerhalb von 3 Tagen Varizellen spezifisches Immunglobulin. 14 Patienten erkrankten dennoch. Alle bis auf einen Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten Acyclovir. Ein 10 jähriger Junge mit extrahepatischer Gallengangsatresie hatte 10 Monate nach der Lebertransplantation Kontakt zu Varizellen und verstarb, nachdem er wegen einer Pneumonitis beatmungspflichtig geworden war, an einem Multiorganversagen. Ein viereinhalb Jahre altes Mädchen mit extrahepatischer Gallengangsatresie erkrankte nach einer Steroidstoßtherapie wegen des Verdachtes auf eine akute Abstoßung 18 Wochen nach der Lebertransplantation an Windpocken. Die Patientin erhielt weder Immunglobuline noch Acyclovir. Sie verstarb nach Entwicklung einer metabolischen Azidose und Hyperkaliämie an den Folgen einer Arrhythmie an Herzversagen.

Mc Gregor beendet seinen Artikel mit der Empfehlung, Patienten, die vor der Transplantation noch keine Windpocken hatten, diese vor der Transplantation aktiv zu impfen [135].

Dagegen fanden Pacini-Edelstein et al. (2003) in einer jüngeren Studie bei 22 lebertransplantierten Kindern mit Varizellen von insgesamt 565 an einem Zentrum zwischen 1985 und 2001 keine Komplikationen, wenn diese mit Acyclovir intravenös mit oder ohne Immunglobulingabe behandelt wurden [82].

Pandya et al. (2001) untersuchten retrospektiv 58 Fälle von VZV Erkrankungen bei 47 lebertransplantierten Kindern. Jedes 7. Kind erkrankte, 53% als primäre VZV Infektionen, 47% als Herpes Zoster, in 17 von 31 kam es zu einer Infektion trotz Immunglobulingabe. Ein Patient verstarb an einer bakteriellen Sepsis, wobei kein kausaler Zusammenhang zur VZV Infektion hergestellt werden

konnte. Abstoßungsreaktionen waren eher mit dem Auftreten eines Zosters assoziiert, als mit der Primärinfektion [156].

Kusne et al. (1995) beschrieben 3 Erwachsene, die nach LTX an einer disseminierten VZV Infektion mit Hepatitis erkrankten, von denen einer 5 Wochen nach LTX an den Folgen der Erkrankung trotz Acyclovirgabe verstarb [114]. Ein Patient entwickelte eine Zweitinfektion mit Varizellen, wie es schon zuvor in der Literatur bei Immunsupprimierten beschrieben war [38,72].

Broyer et al. (1997) untersuchten in einer retrospektiven Studie an 704 nieren-transplantierten Kindern die Sicherheit und Effektivität der Varizellenimpfung vor einer Nierentransplantation (NTX). In der Gruppe der Nichtgeimpften (n=49) erkrankten 22 (49%) Patienten nach der NTX an Varizellen. Von 19 dokumentierten Fällen, erkrankten 3 Patienten an einer schweren disseminierten Varizelleninfektion und starben. Ein Patient starb trotz Gabe von Varizella spezifischen Immunglobulinen, ein Patient, obwohl er mit Immunglobulinen und Acyclovir behandelt wurde und ein Patient starb ohne vorausgehende Behandlung an den Komplikationen der Windpockeninfektion [38].

#### 2.4.4. Diagnose

Varizellen können neben der klinischen Diagnose auch serologisch, in Gewebekulturen und mittels PCR nachgewiesen werden. In den ersten 3-4 Tagen kann das Virus aus den Bläschen direkt oder mittels PCR bestimmt werden. Ein Titeranstieg in den serologischen Tests in Form des virusspezifischen IgM oder IgG ist bei Gesunden aussagekräftig, dieses kann bei Immunsupprimierten fehlen. Dort ist der Nachweis mittels PCR am empfindlichsten (Sensitivität > 90%, Spezifität nahe 100%). Auch eine Unterscheidung in Wildtyp und Impfvirus ist möglich. Das empfindlichste serologische Testverfahren ist der FAMA (fluorescent antibody to membrane assay) mit hoher Sensitivität und Spezifität, jedoch im Verfahren sehr aufwendig, der am weitesten verbreitete Test, der ELISA (enzyme linked immunoassay). Dieser ist in seiner Sensitivität dem FAMA bei der Bestimmung impfassoziierter Antikörpertiter unterlegen [9,38,87,178,203].

#### 2.4.5. Therapie

Indikation für eine virostatische Therapie besteht aus Sicht der DGPI bei neonatalen Infektionen, bei Frühgeborenen in den ersten 6 Lebenswochen, VZV Erstinfektionen oder Zoster bei abwehrgeschwächten Patienten, immun-kompetenten mit Risikofaktoren (z.B. chronische Hauterkrankungen, Steroidtherapie), alle Patienten mit Organmanifestationen einer VZV Infektion und eventuell Patienten, die älter als 16 Jahre sind wegen der erhöhten Letalität im Erwachsenenalter (50/100.000) [178]. Die AAP sieht davon abweichend eine Indikation für die orale Gabe von Acyclovir bei Kinder > 12 Jahre und diskutiert die Gabe nach Familienkontakt aufgrund der schwerer verlaufenden Formen. Die AAP weist darauf hin, dass das therapeutische Fenster für die erfolgreiche Behandlung sehr klein sei und das bei Immuninkompetenten innerhalb von 24 Stunden nach Ausbruch des Exanthems der Beginn erfolgen sollte [9]. Die DGPI sieht als Zeitfenster für einen Behandlungsbeginn innerhalb von 48 (-72) Stunden nach Krankheitsbeginn, betont aber die Notwendigkeit für einen sofortigen Beginn bei zu erwartender schlechter Prognose [178].

Mittel der Wahl zur Behandlung der VZV Infektion im Kindesalter ist Acyclovir, da es für dieses Medikament die meisten Erfahrungen gibt, deren Ergebnisse Klassen et al. (2004) in einem Cochrane Review, dass 3 randomisierte, plazebokontrollierte Studien mit insgesamt 988 Patienten einschloss, veröffentlicht haben [103].

Sie fassten zusammen, dass die Gabe von Acyclovir (ACV) bei gesunden Kindern, wenn in den ersten 24 Stunden nach Exanthemausbruch begonnen, die Dauer des Fiebers verkürzt und die maximale Anzahl an Läsionen reduziert hatte. ACV war nicht in der Lage die Anzahl der Tage für das Auftreten neuer Bläschen oder den Juckreiz zu beeinflussen. In den Studien zeigten sich keine entscheidenden Unterschiede im Auftreten von Komplikationen zur Plazebobehandlung, so dass sie folgerten, dass ACV nicht als allgemein verbreitete Behandlung bei Immungesunden eingesetzt werden sollte.

Kashtan et al. (1997) beschrieben in einer retrospektiven Studie den Verlauf von 66 immunsupprimierten Kinder nach Nierentransplantation, die an Varizellen erkrankten und mit Acyclovir behandelt wurden. Dabei erhielten n=30 Prednison (Pred) und Azathioprin (Aza) und n=38 zusätzlich Cyclosporin A (CSA) nach dessen Einführung 1984. 27 von 69 wurden mit VZIG nach Kontakt behandelt, 25 davon innerhalb von 72 Stunden. Aza wurde pausiert bei 66 von 68 Kindern, CSA nur bei 2 von 38, Prednison wurde in 68 von 69 Fällen weitergegeben. Der grösste Teil wurde mit Acyclovir i.v. behandelt für eine Dauer von durchschnittlich 6,5 Tagen. 65 von 66 Patienten überlebten. Eine Patientin erkrankte 2 Monate nach nicht erfolgreicher NTX unter Prednison 1mg/Tag und kontinuierlicher Peritonealdialyse (CAPD) an Varizellen und verstarb unbehandelt nach einer Infektionsdauer von 7 Tagen. 10 Kinder erkrankten schwer, davon 5 mit einer Hepatitis. 9 von 10 Patienten, die schwer erkrankten, hatten keine Postexpositionsprophylaxe mit IVIG erhalten. 3 Patienten zeigten innerhalb von 2 Wochen nach VZV Infektion steroidsensible Rejektionen ohne Auswirkungen auf die Transplantatfunktion [97].

#### 2.4.6. Prophylaxe

##### 2.4.6.1. Prophylaxe bei Immungesunden

1970 wurde erstmals in Japan ein attenuierter Varizellenstamm in primären menschlichen embryonalen Lungenzelllinien isoliert. Dieser Stamm wurde aus der Flüssigkeit aus Bläschen eines 3 Jahren alten Jungen gewonnen, dessen Name K. Oka war. Deshalb heisst der noch heute verwendete Stamm in den verfügbaren Varizellenimpfstoffen „Okastamm“ [187].

In den USA wurde der attenuierte Lebendimpfstoff 1995 für Personen, die älter als 12 Monate sind, zugelassen. Da in den USA nach Schätzungen des CDC die Impfrate bei den 19-35 Monate alten Kindern, gemessen von Juli 1997 bis Juni 1998 nur 34% betrug, empfahl das ACIP 1999, Kindern nur noch die Aufnahme in Kindereinrichtungen zu genehmigen, wenn diese nachweislich Varizellen hatten oder dagegen geimpft waren [45].

##### 2.4.6.2. Sicherheit der Varizellenimpfung

Die Varizellenimpfung gilt allgemein als sicher. In den USA wurden dem Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) von 1995 nach Einführung

der allgemeinen Varizellenimpfung bis 1998 nach 9,7 Millionen verabreichter VZV Impfungen insgesamt 6574 (4%) Fallberichte von Nebenwirkungen genannt. Bei 20% der Geimpften traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf. 3-5% entwickelten zwischen dem 5. und 26. Tag einen lokalisierten, weitere 3-5% einen generalisierten Hautausschlag mit 2-5 Effloreszenzen, die in der Regel makulopapulös und nicht vesikulär waren. Fieber  $> 38,9^{\circ}$  trat bei 15% der Geimpften auf, genauso häufig wie unter Placebogabe. Von 251 Patienten mit Herpes Zoster nach VZV Impfung, konnten bei 14 das Impfvirus, bei 12 das Wildvirus isoliert werden. Schwere Nebenwirkungen wie Enzephalitis, Ataxie, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Pneumonie, Thrombozytopenie, Krampfanfälle und 14 Todesfälle waren in zeitlichen Zusammenhang mit der Varizellenimpfung aufgetreten, wobei kein klarer kausaler Zusammenhang gefunden werden konnte. Bisher wurde das Impfvirus in 3 Fällen nach 15 Millionen verabreichten Gaben (Bestätigung mittels PCR) an Zweite weitergegeben, in einem Fall von einem 12 Monate alten Kind an seine schwangere Mutter. Die Mutter beendete die Schwangerschaft ohne Zeichen einer Infektion. Im fetalen Gewebe fand sich kein VZV Virus [45,118,204]. Lau et al. (2002) untersuchten die Sicherheit der beiden derzeit verwendeten Impfstoffe, Oka/Merck varicella vaccine und Varilrix® und fanden keine Unterschiede [117].

Bei leukämiekranken Kindern kam es zu einem Varizellenexanthem nach Impfung, mit Weitergabe an andere in Abhängigkeit von der Anzahl der Effloreszenzen. Ohne Effloreszenzen wurde eine Weitergabe des Virus in dieser Gruppe nicht beobachtet. Studien bei Kindern nach KMT, mit soliden Tumoren, Zweitimpfungen nach LTX zeigten keine schweren Nebenwirkungen und keine mit Auswirkung auf das Transplantat. Einzelfallberichte über VZV Impfinfektionen liegen bei Kindern mit Leukämie und schwer immunsupprimierten HIV Patienten vor [18,95,107,120,121,204].

#### 2.4.6.3. Serokonversion nach Varizellenimpfung

Asano et al. (1982) erreichten bei 4000 Kindern eine Serokonversionsrate von 98.7% [21]. In den Zulassungsstudien in den USA schützte die Impfung in 70 bis 90% vor einer Varizelleninfektion und in mehr als 95% vor einer schweren Verlaufsform [115,200].

#### 2.4.6.4. Schutz der Varizellenimpfung vor der Erkrankung

In einer der ersten Effektivitätsstudien wurde Familienmitgliedern in Japan unmittelbar nach Kontakt (bis maximal 3 Tage danach) der Impfstoff verabreicht, keiner in der Verumgruppe (n=26) erkrankte, aber alle in der Kontrollgruppe (n=15) [19]. Horiouchi (1984) untersuchte 915 gesunde Kinder, die zwischen 1978 und 1982 geimpft wurden. Von 854 Kindern, die beobachtet wurden, kamen 602 in Kontakt mit Windpocken und nur 5 Kinder erkrankten mit sehr milden Symptomen, ein Kind erkrankte an einem Herpes Zoster [84]. Studien nach Zulassung des Impfstoffes in den USA zeigten Effektivitätsraten von 84-85% vor Varizellen und 100% vor einer schweren Verlaufsform [90,179,186]. Studien in Japan 20 Jahre nach Einführung der Impfung zeigten eine anhaltende Immunität [25]. Bei über 1 Jahr nach Impfung beobachteten 100

Kindern traten 2 Durchbruchinfektionen auf, bei 100% (25/25) waren die Titer (mittels FAMA gemessen) 17-20 Jahre nach Impfung noch nachweisbar.

#### 2.4.6.5. Prophylaxe bei Immunsupprimierten

Nach Empfehlungen der AAP und des DGPI ist es unter bestimmten Bedingungen möglich, Kinder mit Leukämie in Remission, Kinder nach KMT und asymptomatische, oder leicht symptomatische, nicht schwer immunsupprimierte HIV-infizierte zu impfen. Für Kinder nach Organtransplantation gilt die Impfung aufgrund fehlender Studien derzeit als kontraindiziert [9,45,46].

#### 2.4.7. Postexpositionsprophylaxe

##### 2.4.7.1. Postexpositionsprophylaxe bei Immungesunden

Die Effektivität einer Impfung innerhalb von 3, maximal 5 Tagen nach Kontakt differiert zwischen 90% in den frühen Studien von Asano et al. (1977) [19,20] und Arbeter (1986) [14], gegenüber 50% in der Studie von Johnsen et al. aus dem Jahr 1997, allerdings mit sehr geringer Fallzahl (n=20) [174].

Die AAP empfiehlt die aktive Varizellenimpfung bei Immungesunden innerhalb von 72 – 120 Stunden nach Exposition [9]. Die DGPI empfehlen die Gabe innerhalb von 5 Tagen nach Exposition oder innerhalb von 72 Stunden nach Beginn des Exanthems beim Indexpatienten [178].

Eine weitere Möglichkeit der Postexpositionsprophylaxe bzw. Therapie stellt die orale Gabe von Acyclovir mit 80 mg/kg/Tag, begonnen am 7-9 Tag nach Kontakt dar. Asano et al. (1993) [24] behandelten 25 gesunde Kinder (Alter  $2 \pm 1,8$  Jahre), die Kontakt zu einem Varzellenerkrankten in der Familie hatten, ab Tag 7 für 7 Tage oder ab Tag 9 für 5 Tage mit 40 bzw. 80 mg/kg/T. Acyclovir und erreichten ein Schutz vor Erkrankung von 84% (Serokonversionsrate 84%, 100% milde Verlaufsform), im Gegensatz zu 25 unbehandelten Kindern (Alter  $2,4 \pm 2,3$  Jahre) mit 100% Erkrankung, davon 16 von 25 mit  $> 100$  Papeln und 68% mit Fieber. Die Rationale für die Behandlung bestand nach Aussage der Autoren im Nachweis einer hohen Viruslast und infizierter mononukleärer Zellen in diesem Zeitraum und die Verminderung der Viruslast durch Acyclovir [22,23,153]. Die Autoren fragten am Ende ihrer Arbeit, ob eine Serokonversion nach ACV Prophylaxe ein lebenslanger Schutz vor Infektion bedeutet würde, die Rate für Zoster erhöht sei, was mit denen passiere, die keine Serokonversion hatten, waren diese gar nicht infiziert oder war die Suppression durch ACV so hoch und wie die optimale Dosis zur Verhinderung der ACV Infektion und der gleichzeitigen Ausbildung einer Immunität sei? Yoshikawa et al. (1998) verfolgten die Serologien von 13 aus 61 Kindern, die nach Varizellenkontakt in der Familie postexpositionell am 7. Tag mit 20-80 mg/kg/Tag ACV behandelt wurden. Nach 4 Jahren hatten alle 13 Kinder positive Titer (Nachweis mittels FAMA). Obwohl 6 von 13 im Beobachtungszeitraum erneut mit Varizellen Kontakt hatten, erkrankte primär und im Verlauf keines, weder an Varizellen, noch an einem Herpes zoster [206].

Suga et al. (1993) hatten in einem kleinen Kollektiv (n=27) deutlich weniger Infektionen und höhere Antikörpertiter nachgewiesen, wenn orales ACV mit 40 mg/kg/Tag für 7 Tage in der sekundären Virämiephase ab Tag 7 nach Ex-



position gegeben wurde, verglichen mit der Gabe in der primären Virämiephase [182].

Die AAP (2003) [9] empfiehlt die Gabe von Acyclovir als postexpositionelle Prophylaxe nicht, die DGPI (2003) [178] erwähnt die Möglichkeit der Gabe von 40-80 mg/kg/Tag über 5-7 Tage und fügt hinzu, dass die Gabe in der 2. Woche der Inkubation effektiver sei.

#### 2.4.7.2. Postexpositionsprophylaxe bei Immunsupprimierten

Ishida et al. (1996) behandelten 3 Kinder mit ALL in Erhaltungstherapie innerhalb von 48 Stunden nach Varizellenkontakt mit Acyclovir oral (30-40 mg/kg/T.), eines zeigte keine Papeln, ein Kind wenige und das dritte wurde mit Acyclovir i.v nach Entwicklung von Papeln wegen einer ausgeprägten Hypogammaglobulinämie behandelt. Patient 2 erhielt ebenfalls Immunglobuline. Ein Patient hatte nach 6 Monaten die erworbenen Antikörpertiter wieder verloren [88].

Die DGPI führt aus, dass es bei Immunsupprimierten Anwendungen einer Postexpositionsprophylaxe mit Acyclovir gebe, erwähnt aber die mangelnde Erprobung und zitiert dabei keine Literaturquellen [178].

Die AAP und die DGPI empfehlen bei Immunsupprimierten die Gabe von Varicella-Zoster Immunglobulin innerhalb von 96 Stunden nach Kontakt [9,178].

### **3.0 Methoden und Materialien**

#### **3.1. Auswahl des Studienkollektives**

259 Kinder wurden im Universitätsklinikum Eppendorf vom 01.10.1991 bis zum 28.03.2000 lebertransplantiert.

Von diesen 259 Kindern wurden 130 Kinder ausgewählt. Die Kriterien zur Auswahl der Patienten waren, dass diese zum Zeitpunkt des Beginns der Studie am Leben waren und zu regelmäßigen jährlichen Kontrolluntersuchungen in das Universitätsklinikum Eppendorf kamen.

Wegen der Unvollständigkeit der Daten für die Erkrankungen Polio, Hepatitis A und Hepatitis B beschränkte sich die Untersuchung auf die Erkrankung mit den Lebendimpfstoffen Masern, Mumps und Röteln und Varizellen.

#### **3.2. Fragebögen**

Um Informationen über das Auftreten der Erkrankungen Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Polio, Hepatitis A und Hepatitis B und zurückliegende Impfungen gegen diese Erkrankungen zu bekommen, wurden Fragebögen an Eltern und Kinderärzte verschickt. Auf diesen Fragebögen waren Spalten vorgegeben, um das Impfdatum einzutragen und darunter Kreise und Rechtecke zu den jeweiligen Erkrankungen, um diese anzukreuzen, wenn das Kind erkrankte und die Frage nach dem Zeitpunkt der Erkrankung.

90 Fragebögen wurden zurück gesandt. 86 Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden. Bei 4 Patienten waren die Daten inkomplett.

#### **3.3. Kontrolle der Angaben**

Bei nicht komplett ausgefüllten Bögen wurden die Eltern bzw. die Kinderärzte telefonisch kontaktiert, um die Daten zu vervollständigen.

Eltern und Kinderärzte wurden ebenfalls zu den Erkrankungen telefonisch befragt, wenn die klinische Manifestation und die laborchemischen Ergebnisse nicht den Akten der Patienten zu entnehmen waren.

Ein Untersuchungsmerkmal war der virusspezifische Antikörper für die jeweilige Erkrankung, die untersucht wurde. Diese wurden bei den Patienten vor oder/ und nach der Lebertransplantation im Rahmen der Jahreskontrolluntersuchung untersucht.

Der Titer diente gleichzeitig als Kontrolle der Angaben über eine stattgehabte Infektion und der Unterscheidung in eine klinisch manifeste und inapparent verlaufende.

#### **3.4. Beschreibung des Studienkollektives**

Die Patienten wurden wegen verschiedener Erkrankungen lebertransplantiert. Abbildung 1 zeigt die Erkrankungen mit eindeutigen Schwerpunkt auf den Gallengangsatresien (etwa 2 von 3 Patienten).

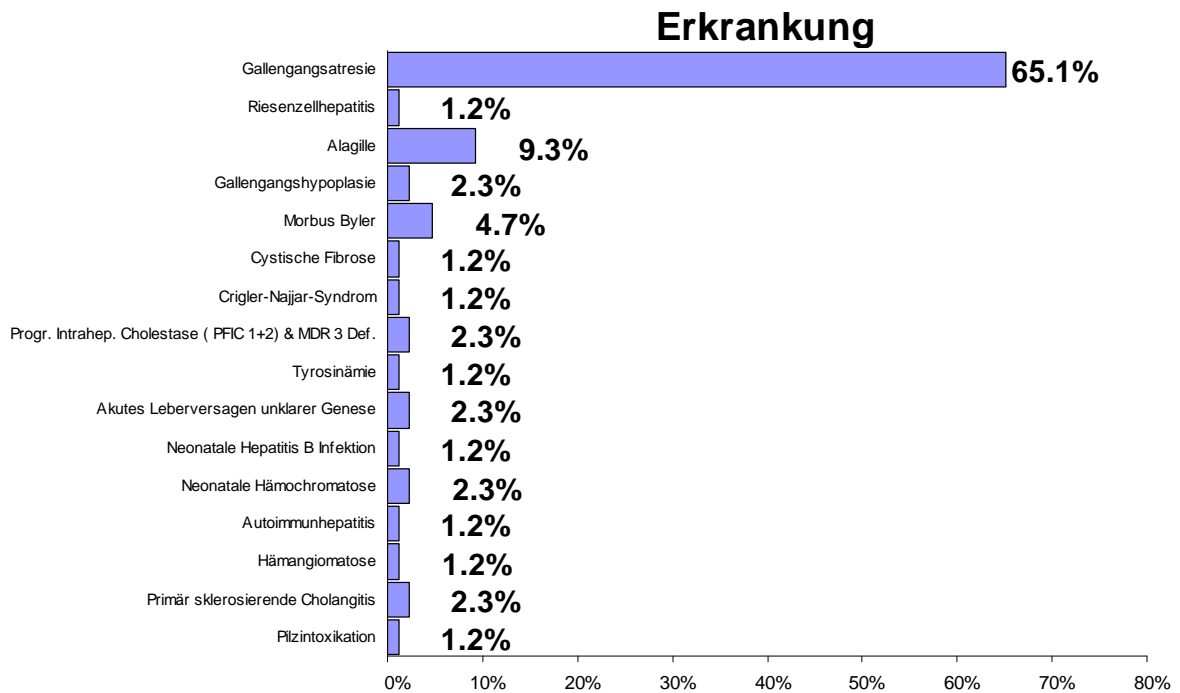


Abbildung (Abb.) 1: Überblick über die Verteilung der Erkrankungen, die bei den untersuchten Kindern zu einer Lebertransplantation führten. Datenbasis: n=86. Prozentwerte gerundet.

### Die Altersverteilung

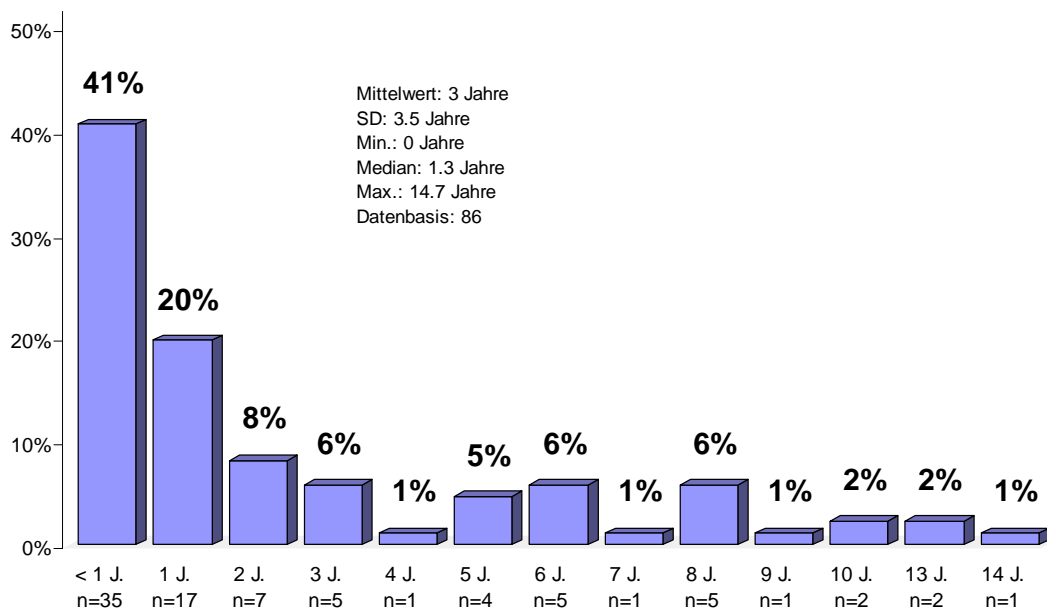


Abb. 2: Überblick über die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (Datenbasis: n=86)

Der Schwerpunkt der Altersverteilung der Stichprobe zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei unter 1 Jahr. Der älteste Patient war 14,7 Jahre alt. Der Altersmedian lag bei 1,3 Jahren.

#### 3.4.1. Allgemeine Angaben zum Studienkollektiv

Als Empfehlung für eine Impfung mit den attenuierten Lebendimpfstoffen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen galten folgende Voraussetzungen:

Die Patienten sollten mindestens ein halbes Jahr von der Lebertransplantation und somit aus dem Bereich erhöhter Immunsuppression entfernt sein. Die immunsuppressive Therapie bestand zu diesem Zeitpunkt im allgemeinen aus CSA (erwünschter Talspiegel 6 Monate nach LTX: 100-120 µg/l) oder Tacrolimus (erwünschter Talspiegel 6 Monate nach LTX: 8-10 µg/l) und Decortin 1 mg/m<sup>2</sup>/Tag.

Die Patienten sollten nach den allgemeingültigen Impfempfehlungen gesund sein, keine Abstoßung oder Abstoßungstherapie in den letzten 3 Monaten hinter sich haben, eine stabile klinische und laborchemische Transplantatfunktion vorliegen haben und wie bei gesunden Kindern auch vor Impfung über die Nebenwirkungen und das pro und contra aufgeklärt worden sein.

Tatsächlich befanden sich die Patienten, die nach der Transplantation erstmals geimpft oder nachgeimpft wurden, bei der Masernimpfung im Median 25 Monate (7-94), bei der Mumpsimpfung 27 (7-94), bei der Rötelnimpfung 24 (7-86) und bei der Impfung gegen Varizellen 19 (3-86) Monaten nach der Transplantation. Die Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung nach LTX wurden aus den Akten entnommen. Bedingt durch das bundesweite Einzugsgebiet der Patienten und der Zuständigkeit der Impfung durch den Kinderarzt wurden die Talspiegel für die immunsuppressiven Medikamente CSA und Tacrolimus und die Tagesdosis für Decortin näherungsweise zum Zeitpunkt der Impfung entnommen. Für die Höhe der immunsuppressiven Therapie wurde ein Ranking entworfen und die Patienten in hohe, mittlere und niedrige Immunsuppression eingeteilt (s. Kapitel 3.5.6). Die Patienten, die vor der Transplantation geimpft wurden, befanden sich zum Zeitpunkt der Masernimpfung im Median 25 Monate (0-163), der Mumpsimpfung 25 (0-163), der Rötelnimpfung 24 (0-102) und zum Zeitpunkt der Impfung gegen Varizellen 4 (1-22) Monate vor LTX.

### 3.5. Einteilung der Patientengruppen

#### 3.5.1. Beschreibung der Patientengruppen

Die Patienten wurden für jede einzelne zu untersuchende Erkrankung in 3 Gruppen aufgeteilt.

##### Patientengruppe 1

Alle Patienten, die erstmals nach der Lebertransplantation gegen die Erkrankung geimpft wurden.

##### Patientengruppe 2

Alle Patienten, die vor und nach der Transplantation gegen die zu untersuchende Erkrankung geimpft wurden.

### Patientengruppe 3

Alle Patienten, die ausschließlich vor der Transplantation gegen die zu untersuchende Erkrankung geimpft wurden.

#### 3.5.2. Einschluss – und Ausschlusskriterien der 3 Patientengruppen

##### Patientengruppe 1

Die Patienten durften vor der 1. Impfung die zu untersuchende Erkrankung weder klinisch manifest noch subklinisch durchgemacht haben.

Patienten, die nach der ersten Impfung keinen wirksamen Titernachweis hatten, diesen dann durch eine 2. Impfung erreichten (sogenannte sekundäre responder) durften an der Studie teilnehmen, mussten aber in der Auswertung besonders gekennzeichnet sein.

Ausschlusskriterien waren wie folgt:

Die Patienten durften zwischen der Impfung und der 1. Bestimmung des Impftiters nicht ein zweites Mal geimpft worden sein (Boosterung durch 2. Impfung).

##### Patientengruppe 2

Die Patienten durften vor der 1. Impfung die zu untersuchende Erkrankung weder klinisch manifest noch subklinisch durchgemacht haben.

Patienten, die nach der ersten Impfung keinen wirksamen Titernachweis hatten, diesen dann durch eine 2. Impfung erreichten (sogenannte sekundäre responder) durften an der Studie teilnehmen, mussten aber in der Auswertung besonders gekennzeichnet sein.

Ausschlusskriterien waren wie folgt:

Die Patienten durften zwischen der Impfung und der 1. Bestimmung des Impftiters nicht ein zweites Mal geimpft worden sein (Boosterung durch 2. Impfung).

##### Patientengruppe 3

Die Patienten durften vor der 1. Impfung die zu untersuchende Erkrankung weder klinisch manifest noch subklinisch durchgemacht haben.

Patienten, die nach der ersten Impfung keinen wirksamen Titernachweis hatten, diesen dann durch eine 2. Impfung erreichten (sogenannte sekundäre responder) durften an der Studie teilnehmen, mussten aber in der Auswertung besonders gekennzeichnet sein.

Ausschlusskriterien waren wie folgt:

Die Patienten durften zwischen der Impfung und der 1. Bestimmung des Impftiters nicht ein zweites Mal geimpft worden sein (Boosterung durch 2. Impfung).

#### 3.5.3. Auflistung der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln. Einzel - und Kombinationsimpfstoffe

1. Masern- Impfstoff Merieux ®, Masernviren, lebend, abgeschwächt, mindestens 1000 GKID 50 Stamm Schwarz gezüchtet auf Hühnerembryonalzellkulturen.

2. MMR Triplovax ®, abgeschwächtes Masernvirus (Stamm More attenuated Enders) 1000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Mumpsvirus (Jeryl Lynn®)20000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Rötelnvirus (Stamm Wistar RA 27/3) 1000 GKID 50 (vermehrt in humanen dipoiden Zellkulturen).
3. M-M-Rvax ®, abgeschwächtes Masernvirus abgeschwächtes Masernvirus (Stamm More attenuated Enders) 1000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Mumpsvirus (Stamm RIT 4385, Herkunft:Jeryl Lynn) mind. 20000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Rötelnvirus (Stamm Wistar RA 27/3) 1000 GKID 50 (vermehrt in humanen dipoiden Zellkulturen).
4. Priorix ®, abgeschwächtes Masernvirus (Stamm Schwarz) 10<sup>3</sup> ZKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Mumpsvirus (Jeryl Lynn®)10<sup>3,7</sup> GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Rötelnvirus (Stamm Wistar RA 27/3) 1000 GKID 50 (vermehrt in humanen dipoiden Zellkulturen).
5. MM-Vax®, abgeschwächtes Masernvirus (Stamm More attenuated Enders) 1000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen), abgeschwächtes Mumpsvirus (Jeryl Lynn®)20000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen).
6. Mumpsvax®, abgeschwächtes Mumpsvirus (Stamm Jeryl Lynn) mind. 20000 GKID 50 (vermehrt in Hühnerfibroblasten-Zellkulturen).
7. Röteln-Impfstoff HDC Meriéux®, abgeschwächtes Rötelnvirus (Stamm Wistar RA 27/3) 1000 GKID 50 (vermehrt in humanen dipoiden Zellkulturen, HDC).
8. Rubellovac®, Röteln-HDC-Vaccine®, abgeschwächtes Rötelnvirus (Stamm Wistar RA 27/3) 1000 GKID 50 (vermehrt in humanen dipoiden Zellkulturen, HDC).
9. Varilrix®, abgeschwächtes Varizella-Virus, Stamm OKA, mindestens 2000 Plaque bildende Einheiten (PFU), gezüchtet in Kulturen menschlicher diploider Zellen.

#### 3.5.4. Auflistung der verwendeten Messmethoden zur Titerbestimmung

Testverfahren	Einheit
<b>Dade Behring, Enzygnost® Anti-Rubella-Virus /IgG</b>	<b>0,1 ΔE = 4 IU/l</b>
<b>Dade Behring, Enzygnost® Anti-Masern-Virus/IgG</b>	<b>0,1 ΔE = 150 mIU/ml</b>
<b>Dade Behring, Enzygnost® Anti-Parotitis-Virus/IgG</b>	<b>0,1 ΔE = 1(1:)</b>
Dade Behring, Enzygnost® Anti VZV/IgG	0,1 ΔE = 50 mIU/ml
<b>FAMA (Fluoreszenzantikörper-Membranantigentest)</b>	
IFT ( Immunfluoreszenztest)	

### 3.5.5 Kriterien für den Erfolgsnachweis nach Impfung

Erkrankung	Titer	Kriterien
Masern	> 200 IU/l	Internationaler Standard
Mumps	> 1	Robert-Koch-Institut
Röteln	> 15 IU/l	Internationaler Standard
Varizellen	> 100 (ELISA)	Kein Standard vorhanden
Varizellen	> 1:2 (FAMA)	Internationaler Standard
Varizellen	> 1:5 (IFT)	Kein Standard vorhanden

### 3.5.6. Die Berechnung des Einflusses der immunsuppressiven Therapie auf die primäre Serokonversionsrate und Antikörperperisistenz sowie Schutz vor der Infektion

Alle Patienten erhielten nach Transplantation eine immunsuppressive Therapie, bestehend aus Cyclosporin A oder Tacrolimus und Decortin. Für die Berechnung des Einflusses der immunsuppressiven Therapie wurde ein Ranking erstellt, dass die Patienten in hohe Immunsuppression, mittlere und niedrige Immunsuppression einteilt. Dabei wurden die Talspiegel von CSA und TAC in µg/l mittels HPLC gemessen.

Immunsuppression	Hoch	Mittel	Niedrig
Medikament			
Cyclosporin A	> 120	80-120	< 80
Tacrolimus	> 8	6-8	5-7

### 3.5.7. Auswahl der statistischen Messverfahren

#### 3.5.7.1. Hinweise zur statistischen Symbolik

Explorativ berechnete statistische Signifikanzen werden mittels sogenannter p-Werte<sup>1</sup> gekennzeichnet. Das „p“ steht für probability. Der p-Wert bezieht sich auf eine Nullhypothese (z.B. „kein Zusammenhang“ oder „kein Unterschied“). Diese vermutet man vorerst als wahr. Geringe p- Werte führen zur Ablehnung der Nullhypothese und machen eine Alternative („signifikanter Zusammenhang“, „signifikanter Unterschied“) plausibel. Die folgende Tabelle zeigt einen Bewertungsmaßstab für die p- Werte [36,94,138]. Da es sich um retrospektiv erworbene Daten handelte und sowohl Impfungen, als auch Titerbestimmungen nicht zu einem fest definierten Zeitpunkt vor oder nach Transplantation erfolgten, war ein direkter Vergleich der Titerhöhen, die für alle Patienten erhoben worden waren, nicht möglich. Deshalb wurde eine für jede Erkrankung definierte Titerhöhe als Erfolgseignis gewertet und mittels Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

Tabelle 1: Kennzeichnung der explorativen Signifikanzen

Symbol	Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
n.s.	$p > 0.05$	nonsignifikanter Unterschied zwischen Gruppen
*	$p \leq 0.05$	explorativ signifikanter Unterschied

Tabelle 2: Liste der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
n.s.	statistisch non signifikant
*	$p \leq 0.05$ , ein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied je nach Fragestellung, z.B. Unterschied zweier Mediane, Mittelwerte oder Prozentwerte
SD	Standardabweichung (standard deviation), ein Maß für die Variabilität von Daten
SE oder SEM	Standardfehler (standard error of the mean), ein Maß für die Variabilität des Mittelwertes
CI	Konfidenzintervall (confidence interval), ein Maß für die mögliche Schwankungsbreite des Mittelwertes (meist zur Sicherheit von 95%) angegeben
SPSS	ein Softwarepaket zur statistischen Datenanalyse („Statistical package for the social sciences“)
SAS	ein Softwarepaket zur statistischen Datenanalyse („Statistical Analysis System“)

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Masern

Es wurden 65 Patienten vor und nach der Transplantation gegen Masern geimpft. Der Altersmedian betrug zum Zeitpunkt der Impfung, bei denen, die vor LTX geimpft wurden, 19 (12-62) Monate. Die Patienten, die nach der LTX geimpft wurden, waren zum Zeitpunkt der Impfung im Median 40 (15-157) Monate alt. Der Altersmedian bei Erstimpfung betrug 25 (12-136) Monate. Der Abstandsmedian der ersten Impfung nach Transplantation zur Transplantation betrug 25 (7-94) Monate. Der Abstandsmedian der ersten Impfung vor Transplantation zur Transplantation betrug 25 (0-163) Monate.

#### 4.1.1. Die Sicherheit der Masernimpfung

Bei keinem der vor und nach Transplantation gegen Masern geimpften Patienten traten klinisch erkennbare Impfmern auf. Keines der gegen Masern geimpften Kinder hatte nach der Impfung eine klinisch erkennbare Wildvirusinfektion. Keines der nach LTX gegen Masern geimpften Kinder zeigte nach der 1. Masernimpfung oder bei den nachfolgenden einen Anstieg der Leberenzyme. Kein Patient hatte im Zeitraum von 3 Monaten nach der Impfung eine laborchemisch oder histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion.

Patient 55 erreichte nach der 1. Impfung keinen Schutz. Im Verlauf ließen sich dann hohe Titer nachweisen. Da es sowohl nachweisbare Titer gegen Masern, als auch gegen Mumps waren und eine zeitgleiche Boosterung durch Kontakt unwahrscheinlich ist, erscheint eine 2. Impfung, die nicht dokumentiert ist, am wahrscheinlichsten.



#### 4.1.2. Die primäre Serokonversionsrate aller Maserngeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung

Der Zeitpunkt des Positivnachweises bei der Berechnung der primären Serokonversionsrate ist identisch mit der 1. Titerbestimmung.

Die erste Graphik zeigt den Anteil an Kindern, die nach der ersten Impfung einen nachgewiesenen Antikörpertiter gegen Masern hatten. In dieser Untersuchung sind alle Patienten zusammengefasst, unabhängig ob sie vor und nach LTX geimpft wurden und unabhängig vom Vorhandensein und der Höhe einer immunsuppressiven Therapie. Die Kaplan-Meier Kurve beginnt aus statistischen Gründen bei 100% und der Anteil an Kindern ohne positiven Impfschutznachweis liegt nach 12 Monaten bei 57% (siehe auch Tabelle 3). Sie fällt auf 45% nach 2 Jahren, auf 31% nach 3 Jahren und liegt noch bei 17% nach 5 Jahren.

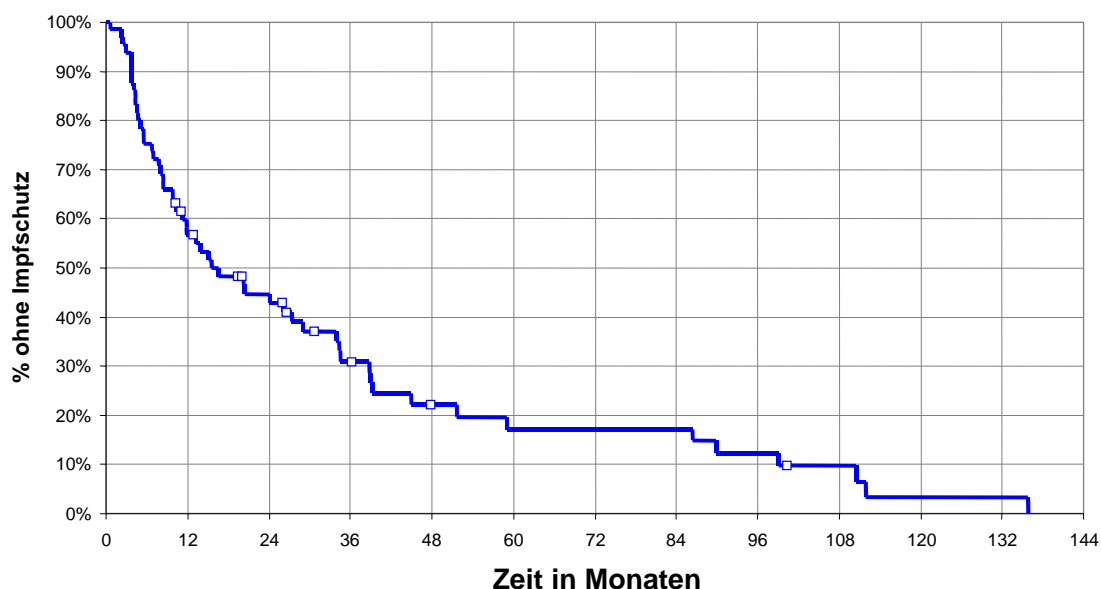


Abb. 3: Die primäre Serokonversionsrate nach Masernimpfung unabhängig vom Impfzeitpunkt, ob vor oder nach der Transplantation geimpft wurde. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Masernimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan - Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 3: Deskriptive Statistiken

Masern: Impfstatus					kumulativer Anteil ohne Impfschutz						
Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutznachweis	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
65	54	11	17%	33.5 (SE 5.1, CI 95% 23.5-43.4)	39 m.	16 m.	6 m.	57%	45%	31%	17%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence intervall (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=78. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten=12, Testbefund zum Impfschutz n=3.

#### 4.1.3. Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Masernimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung

Bei den Patienten, die vor LTX gegen Masern geimpft wurden, betrug der Abstand der 1. Titerbestimmung zur 1. Impfung im Median 38.8 (5-211) Monate. Bei den ausschließlich nach Transplantation Geimpften erfolgte die 1. Titerbestimmung nach 1. Impfung nach 8.3 (0.5-54.2) Monaten (Median).

Abbildung 4 zeigt den Nachweis eines positiven Antikörpertiters in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde („Impfung nach Tx“), oder ob er vor und nach der Transplantation geimpft wurde („Impf. vor & nach Tx“), oder ob jemand ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“). Aus statistischen Gründen wurde dabei in der graphischen Darstellung Patienten, die keine nachweisbaren protektiven Antikörper hatten mit 100% gewertet und jeder Nachweis eines Antikörperrachweises als positives Ereignis gewertet. Dabei haben die Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden, zum Zeitpunkt der ersten Titerbestimmung am häufigsten einen nachweisbaren Antikörpertiter (30 von 38 Geimpften, 79%). Vergleicht man die Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden („Impfung nach Tx“, violette Kurve) mit den Patienten, die nur vor der Transplantation geimpft wurden („Impfung vor Tx“, rote Kurve) so ergibt sich ein signifikanter Unterschied. (Tabelle 5, log-rank-Tests). Das Studienkollektiv der vor und nach der Transplantation geimpften war mit n=8 zu klein für einen statistischen Vergleich. Alle Patienten, die vor und nach der Transplantation geimpften erreichten einen nachweisbaren Antikörpertiter.

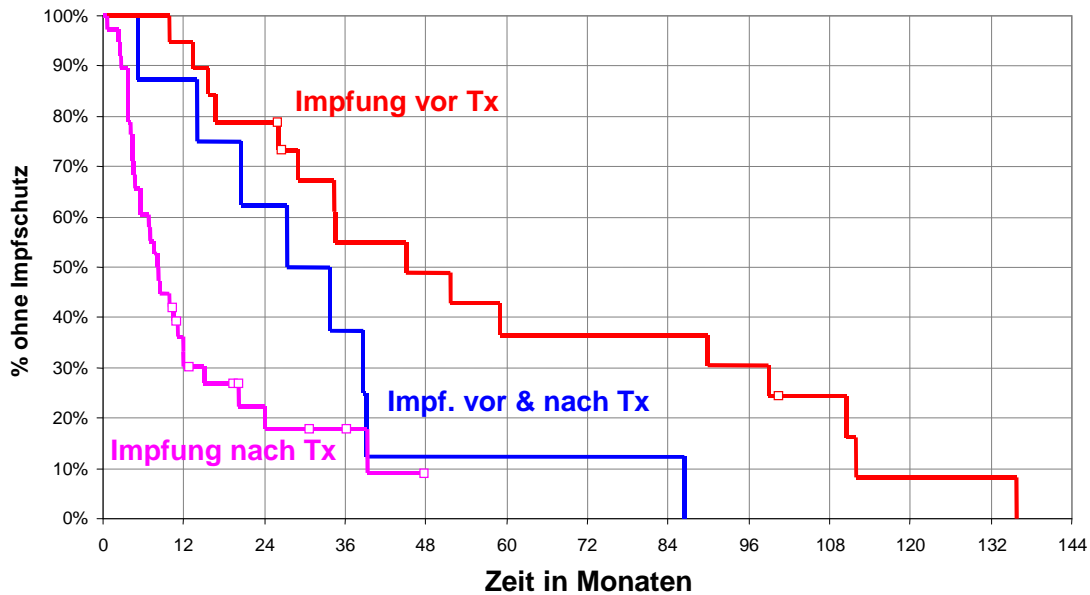


Abb 4: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Masernimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (violette Kurve), ausschliesslich vor (rote Kurve) oder vor und nach LTX geimpft wurde (blaue Kurve).

Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Masernimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 4: Deskriptive Statistiken

	Impfstatus				kumulativer Anteil ohne Impfschutz						
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	8	8	0	0%	39 m.	27 m.	14 m.	88%	63%	38%	13%
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	19	16	3	16%	99 m.	45 m.	26 m.	95%	79%	55%	37%
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	38	30	8	21%	20 m.	8 m.	4 m.	30%	22%	18%	-
Total	65	54	11	17%	39 m.	16 m.	6 m.	57%	45%	31%	17%

Datenbasis: n=68. Werte nicht verfügbar: zeit n=12, schutz n=1.

Tabelle 5: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin.

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=65)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =4.0 p=0.05 *	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =2.8 p=0.10 n.s.	Chi <sup>2</sup> =16.5 p<0.001 ***

#### 4.1.4. Die primäre Serokonversionsrate nach Masernimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung

Aus dem Kollektiv der ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurden im Jahr der Impfung stichprobenartig die Medikamentenspiegel, die ein Maß für die Höhe der immunsuppressiven Therapie darstellen, aus den Patientenakten entnommen. Diese wurde anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt. Dabei war die Hälfte (16/32) der nach LTX gegen Masern Geimpften zum Zeitpunkt der 1. Impfung unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression (CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l). Im Zeitraum der 1. Impfung erhielten von insgesamt 33 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 33% (11/33) Decortin mit einer Dosis im Mittel von 0,1 mg/kg/Tag (0,1-0,2 mg/kg/Tag). Ein direkter Vergleich unter Berücksichtigung der Medikation zum Zeitpunkt der Impfung zeigt, dass keine Unterschiede hinsichtlich der primären Serokonversionsrate nach Masernimpfung von niedriger bis hoher Immunsuppression auftraten. Es sind geringe Unterschiede in den Positivraten feststellbar, die statistisch nicht signifikant sind (Abb. 5, Tabelle 6, Tabelle 7).

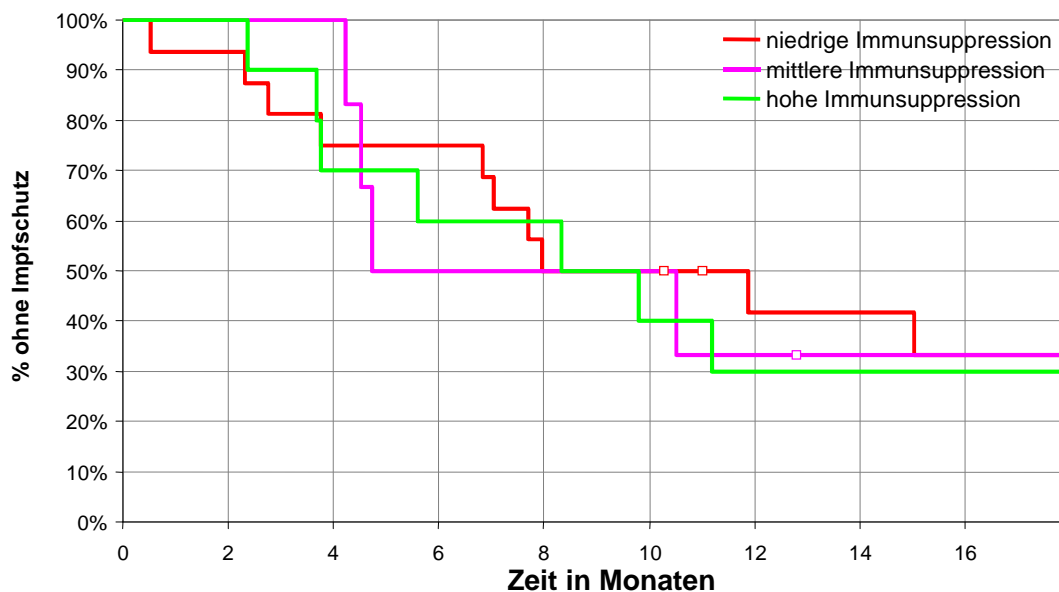


Abb.5: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Masernimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der Immunsuppression. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Masernimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken

	Masern: Impfstatus					Chancen							
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutz	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
niedrige Immunsuppression	16	11	5	31%	14.9 (SE 3.4, CI 95% 8.3-21.5)	20 m.	8 m.	4 m.	42%	22%	22%	-	
mittlere Immunsuppression	6	4	2	33%	10.4 (SE 2.7, CI 95% 5.1-15.7)	5 m.	5 m.	5 m.	33%	-	-	-	
hohe Immunsuppression	10	9	1	10%	15.6 (SE 4.8, CI 95% 6.1-25.0)	24 m.	8 m.	4 m.	30%	30%	20%	-	
Total	50	41	9	18%	32.2 (SE 5.8, CI 95% 20.9-43.5)	39 m.	15 m.	7 m.	56%	44%	31%	14%	

Datenbasis: n=78. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=12, Testbefund zum Impfschutz n=3, Talspiegel zur Impfung n=27. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

Tabelle 7: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Talspiegel zur Impfung (n=50)	niedrige Immunsuppression	mittlere Immunsuppression
mittlere Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.84 n.s.	
hohe Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.86 n.s.	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.89 n.s.

#### 4.1.5. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Masernimpfung und der Schutz vor einer Infektion

In diesem Patientenkollektiv wurden 21 von 64 (33%) Patienten ein zweites Mal gegen Masern geimpft, unabhängig ob sie nach der ersten Impfung einen nachweisbaren Antikörpertiter aufwiesen oder nicht. Ein Patient, der nach der ersten Impfung einen nachweisbaren Antikörpertiter hatte, verlor diesen im Verlauf und erreichte dann durch die Boosterung wieder nachweisbare Antikörper. Ein Patient, der 4 Jahre vor LTX gegen Masern geimpft wurde und einen hohen Antikörpernachweis hatte, zeigte 6 Jahre nach der Transplantation einen Antikörperanstieg ohne klinische Zeichen einer Maserninfektion. Unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Impfung, ob vor oder nach der Transplantation, wiesen 96% der erfolgreich Geimpften in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nachweisbare Antikörper mit einer Konzentration von  $> 200$  IU/l und somit einen wahrscheinlichen Schutz vor einer Masernwildvirusinfektion auf. Dabei nimmt die Häufigkeit eines nachweisbaren Antikörpertiters von 100%, 24 Monate nach Impfung, auf 96%, 60 Monate nach Impfung ab (Abbildung 6, Tabelle 8).

Kein Patient in diesem Patientenkollektiv erkrankte nach einer Masernimpfung im Beobachtungszeitraum an einer Wildvirusinfektion.

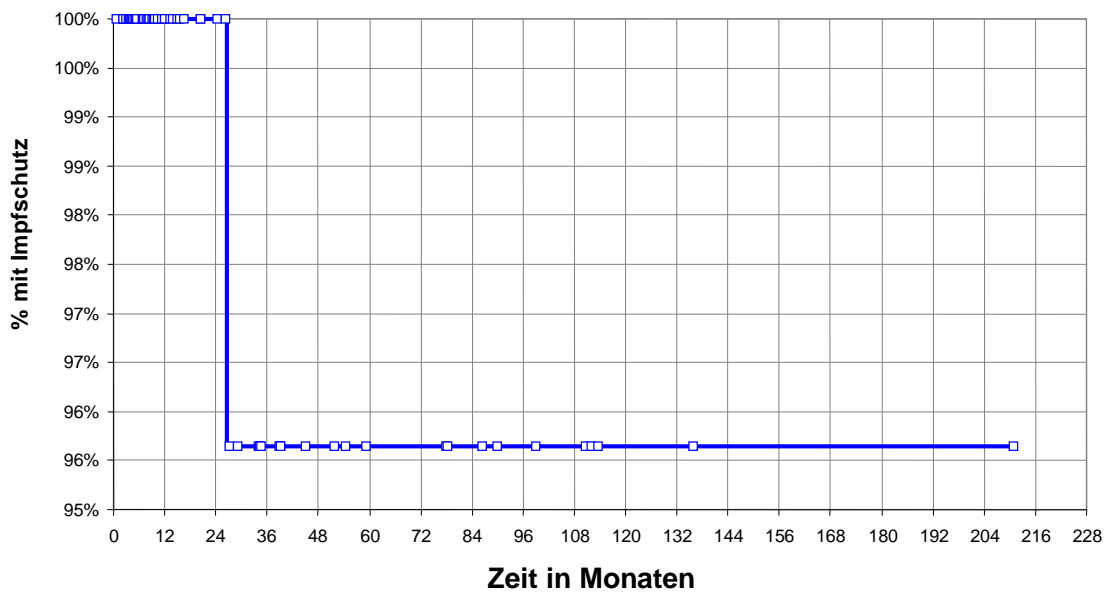


Abb. 6: Die Antikörperpersistenz nach letzter erfolgreicher Masernimpfung vor und nach LTX mit und ohne immunsuppressive Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz, in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Masern > 200 IU/l (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Masernimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 8: Deskriptive Statistiken

Fälle	Masern: Impfstatus				kumulativer Anteil						
	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
63	1	62	98%	203.4 (SE 7.9, CI 95% 188.0-218.8)				100%	100%	96%	96%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=79. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=15, misserf2 n=3.

#### 4.1.6. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Masernimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt

Abbildung 7 zeigt die Persistenz eines potentiell protektiven Masernantikörpertiters von > 200 IU/l in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde („Impfung nach Tx“, violette Kurve), oder ob er vor und nach der Transplantation geimpft wurde („Impf. vor & nach Tx“, blaue Kurve), oder ob jemand ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“, rote Kurve).

In der Gruppe der Patienten der ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurden unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung 13 von 38

Patienten (34%) ein 2. Mal geimpft. In der Gruppe der ausschließlich nach LTX geimpften Patienten befanden sich 8 Nonresponder. Davon wurden 3 nachgeimpft. Die Ansprechrate auf diese Boosterung betrug 100% (3/3). Ein Patient erreichte 9 Monate nach einer Zweitimpfung, die 2 Jahre und 5 Monate nach der ersten durchgeführt wurde, einen Titer, der weitere 3 Jahre später nicht mehr nachzuweisen war. Dieser Patient hatte zum Zeitpunkt des Titerverlustes eine niedrige immunsuppressive Medikation. In der Gruppe der vor und nach LTX Geimpften, wurden alle Patienten (8 von 8) nach Definition der Gruppe ein 2. Mal geimpft, unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung. In der Gruppe der ausschließlich vor LTX Geimpften wurde 1 von 18 Patienten ein 2. Mal geimpft. Von den erfolgreich ausschließlich nach der LTX geimpften Patienten, wiesen alle 34 Kinder im Untersuchungszeitraum von 24 Monaten nachweisbare Masernantikörper auf. 95% (19/20) der Patienten, die ausschließlich vor LTX geimpft wurden, wiesen nach 5 Jahren protektive Antikörper auf. Die Patienten, die vor und nach LTX gegen Masern geimpft wurden, hatten zu 100% (8/8) Antikörper gegen Masern im vergleichbaren Zeitraum. Vergleicht man die Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden („Impfung nach Tx“, violette Kurve), mit den Patienten, die vor und nach der Transplantation geimpft wurden („Impf. vor & nach Tx“, blaue Kurve) sowie den Patienten, die nur vor der Transplantation geimpft wurden („Impfung vor Tx“, rote Kurve) so ergibt sich kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 10, log-rank-Tests).

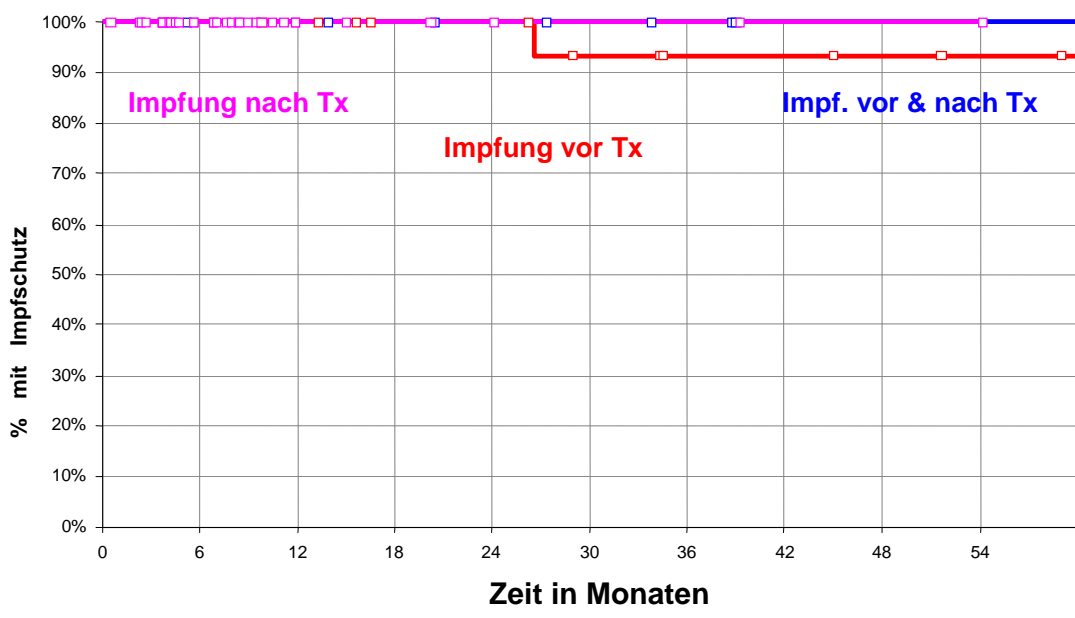


Abb. 7: Die Antikörperpersistenz und Schutz vor einer Infektion nach letzter erfolgreicher Masernimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (violette Kurve), ausschließlich vor (rote Kurve) oder vor und nach LTX geimpft wurde (blaue Kurve).

Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Masern > 200 IU/l (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Masernimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 9: Deskriptive Statistiken

Masern	Masern: Impfstatus				kumulativer Anteil						
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	8	0	8	100%				100%	100%	100%	100%
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	20	1	19	95%				100%	100%	93%	93%
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	34	0	34	100%				100%	100%	100%	-
Total	62	1	61	98%				100%	100%	95%	95%

Datenbasis: n=67. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=5.

Tabelle 10: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=62)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.3 p=0.56	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx		Chi <sup>2</sup> =0.1 p=0.72

#### 4.1.7. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Masernimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie

Aus dem Kollektiv der Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation und derer, die vor und nach LTX geimpft wurden, wurde zum Zeitpunkt der Jahreskontrolluntersuchung zeitgleich der Antikörpertiter gegen Masern und der Talspiegel des jeweils verwendeten Immunsuppressivums bestimmt. Anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A wurde die Höhe der immunsuppressiven Therapie einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt.

Dabei war mehr als die Hälfte, 58% (15/26), der nach LTX gegen Masern Geimpften zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression (CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l), (Abbildung 8, Tabelle 11).

In der Patientengruppe mit mittlerer Immunsuppression war die Persistenz der Masernantikörper über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren mit 19 von 21 (88%) höher, als in der Gruppe der Patienten mit hoher Immunsuppression 6 von 8 (75%) in der gleichen Zeit. Statistisch waren diese Unterschiede nicht signifikant (p=0,39).



Zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises erhielten von insgesamt 63 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 6% (4/63) Decortin. Dabei erhielten 2 Patienten, die vor LTX geimpft wurden jeweils 0,1 mg/kg/T., 1 Patient, der vor und nach LTX geimpft wurde 1 mg/kg/T. und ein Patient, der ausschließlich nach LTX geimpft wurde 0,7 mg/kg/T.

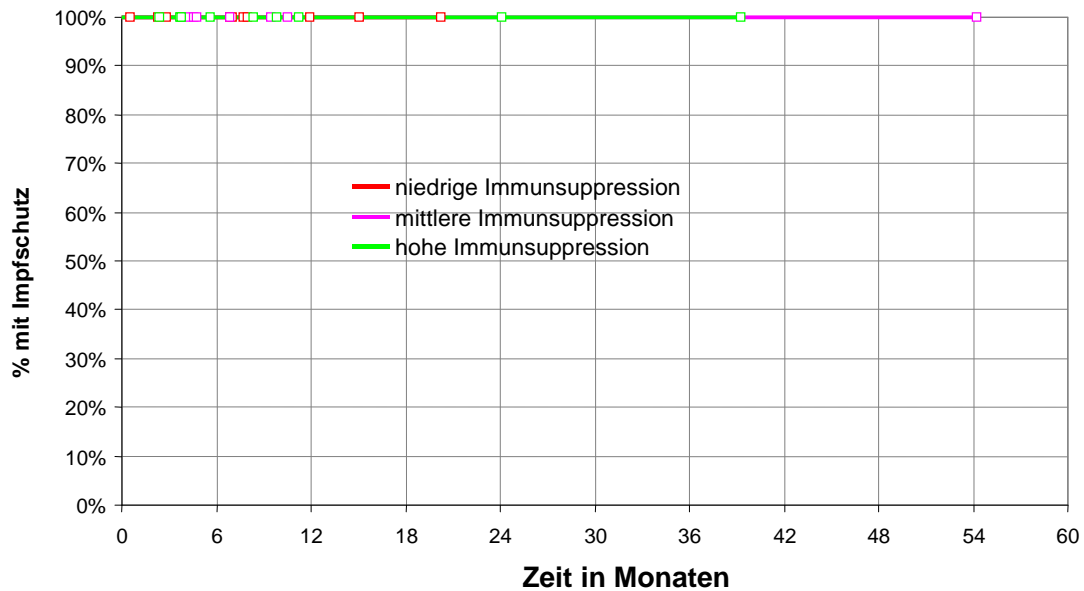


Abb. 8: Die Antikörperpersistenz nach letzter erfolgreicher Masernimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Masern > 200 IU/l (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Masernimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 11: Deskriptive Statistiken

Masern	Masern: Impfstatus				kumulativer Anteil						
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
niedrige Immunsuppression	11	0	11	100%				100%	-	-	-
mittlere Immunsuppression	7	0	7	100%				100%	100%	100%	-
hohe Immunsuppression	9	0	9	100%				100%	100%	100%	-
Total	49	1	48	98%				100%	100%	95%	95%

Datenbasis: n=78. Werte nicht verfügbar: Zeit in Mon. (letzter Titer bei Erfolg, erster bei Misserfolg) n=14, misserf n=14, Talspiegel zur Impfung n=23. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

Eine statistisch vergleichende Auswertung war aufgrund der kleinen Fallzahl in diesem Patientenkollektiv nicht möglich.

#### 4.1.8. Maserninfektionen bei Nichtgeimpften nach Transplantation

Ein Patient, der im Alter von 7 Monaten bei einer extrahepatischen Gallengangsatresie lebertransplantiert wurde, erkrankte ohne vorausgegangene Impfung 3 ½ Jahre nach LTX an Masern, welche sowohl klinisch in Form des typischen Exanthems als auch serologisch nachweisbar waren. Es folgte eine Restitutio ad integrum ohne neurologische Komplikationen oder Abstoßungsreaktion in Folge der Infektion.

## 4.2 Mumps

Es wurden 60 Patienten vor und nach der Transplantation gegen Mumps geimpft. Der Altersmedian war zum Zeitpunkt der Impfung, bei denen, die vor LTX geimpft wurden 19 (12-62) Monate und betrug bei den Patienten, die nach der LTX geimpft wurden, 40 (15-157) Monate. Der Abstand der ersten Impfung nach Transplantation zur Transplantation betrug im Median 27 (7-94) Monate. Der Abstand der ersten Impfung vor Transplantation zur Transplantation betrug im Median 25 (0-163) Monate.

### 4.2.1. Die Sicherheit der Mumpsimpfung

Bei keinem der vor und nach Transplantation gegen Mumps geimpften Patienten traten klinisch erkennbare Impfmumpsinfektionen auf. Keines der gegen Mumps geimpften Kinder hatte nach der Impfung eine klinisch erkennbare Wildvirusinfektion. Keines, der nach LTX gegen Mumps geimpften Kinder, zeigte nach der 1. Mumpsimpfung oder bei den nachfolgenden einen Anstieg der Leberenzyme.

Kein Patient hatte im Zeitraum von 3 Monaten nach der Impfung eine laborchemisch oder histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion.

Patient 32 wurde 3 Jahre nach LTX erstmals geimpft und erreichte 11 Monate nach Impfung keine nachweisbaren Titer. 23 Monate nach der Impfung liessen sich Titer nachweisen ohne Zeichen einer klinisch manifesten Infektion. Der Patient hatte 4 Jahre nach LTX noch einen CSA Talspiegel > 100 µg/l und somit eine hohe immunsuppressive Therapie.

### 4.2.2 Die primäre Serokonversionsrate aller Mumpgeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung

Der Zeitpunkt des Positivnachweises bei der Berechnung der primären Serokonversionsrate ist identisch mit der 1. Titerbestimmung.

Die Abbildung 9 zeigt den Anteil an Kindern, die nach der ersten Impfung einen nachgewiesenen Antikörpertiter gegen Mumps hatten. Die Kurve beginnt bei 100% und der Anteil an Kindern ohne positiven Impfschutznachweis liegt nach 12 Monaten bei 77% (siehe auch Tabelle 12). Sie fällt auf 59% nach 2 Jahren, auf 54% nach 3 Jahren und liegt noch bei 36% nach 5 Jahren.

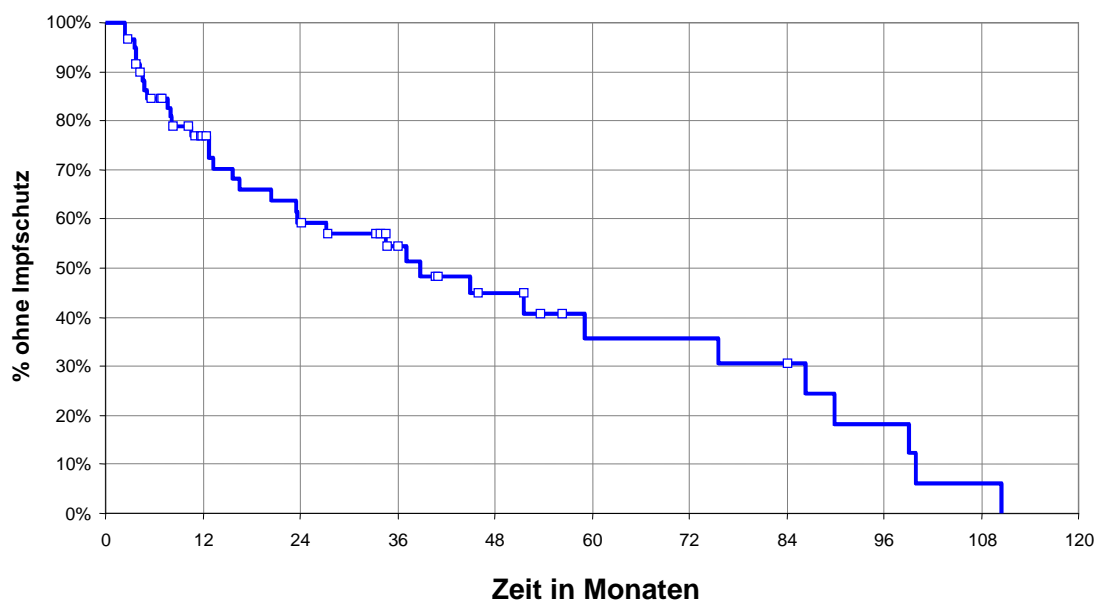


Abb. 9: Die primäre Serokonversionsrate nach Mumpsimpfung unabhängig vom Impfzeitpunkt, ob vor oder nach der Transplantation geimpft wurde. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Mumpsimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 12: Deskriptive Statistiken

Fälle	Mumps: Impfstatus				kumulativer Anteil ohne Impfschutz							
	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutznachweis	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
60	34	26	43%	48.4 (SE 6.0, CI 95% 36.7-60.1)	86 m.	39 m.	13 m.	77%	59%	54%	36%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=76. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=15, Testbefund zum Impfschutz n=15.

#### 4.2.3. Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Mumpsimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung

Bei den Patienten, die vor LTX gegen Mumps geimpft wurden, betrug der Abstand der 1. Titerbestimmung zur 1. Impfung im Median 45 (5-211) Monate. Bei den ausschließlich nach Transplantation Geimpften erfolgte die 1. Titerbestimmung nach 1. Impfung nach 8.1 (0.8-84.2) Monaten (Median). Abbildung 10 zeigt den Nachweis eines positiven Antikörpertiters nach 1. Mumpsimpfung in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation

geimpft wurde („Impfung nach Tx“), oder ob er vor und nach der Transplantation geimpft wurde („Impf. vor und nach Tx“), oder ob jemand ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“). Aus statistischen Gründen wurde dabei in der graphischen Darstellung Patienten, die keine nachweisbaren protektiven Antikörper hatten mit 100% gewertet und jeder Nachweis eines Antikörpers als positives Ereignis gewertet. Dabei haben 14 von 36 (39%) Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden („Impfung nach Tx“, violette Kurve) zum Zeitpunkt der ersten Titerbestimmung einen nachweisbaren Antikörpertiter. 14 von 17 (82%) Kinder, die nur vor der Transplantation geimpft wurden („Impfung vor Tx“, rote Kurve), hatten nachweisbare Titer und 6 von 7 (86%) Kindern, die vor und nach der Transplantation („Impf. vor und nach Tx“) geimpft wurden, ebenfalls. Vergleicht man die Patientengruppen, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 14, log-rank-Tests).

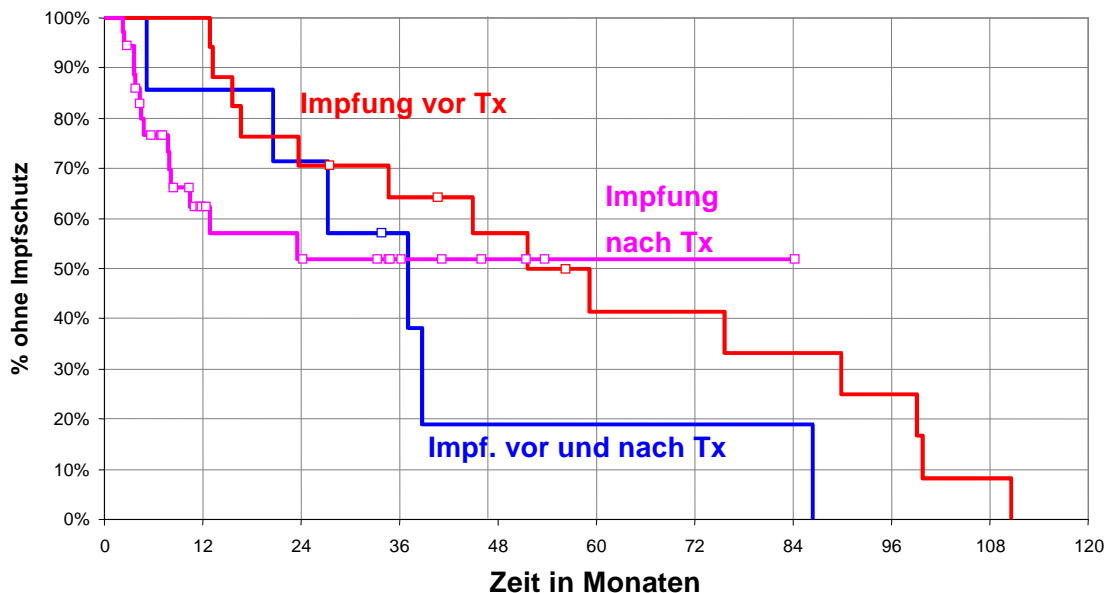


Abb. 10: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Mumpsimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (violette Kurve), ausschließlich vor (rote Kurve) oder vor und nach LTX geimpft wurde (blaue Kurve). Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Mumpsimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 13: Deskriptive Statistiken

	Impfstatus				kumulativer Anteil ohne Impfschutz						
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	7	6	1	14%	39 m.	37 m.	21 m.	86%	71%	57%	19%
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	17	14	3	18%	90 m.	52 m.	24 m.	100%	71%	64%	42%
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	36	14	22	61%			8 m.	62%	52%	52%	52%
Total	60	34	26	43%	86 m.	39 m.	13 m.	77%	59%	54%	36%

Datenbasis: n=74. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=14, Testbefund zum Impfschutz n=13.

Tabelle 14: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=60)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =2.1 p=0.15 n.s.	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.85 n.s.	Chi <sup>2</sup> =1.2 p=0.28 n.s.

#### 4.2.4. Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Mumpsimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung

Aus dem Kollektiv der ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurde im Jahr der Impfung stichprobenartig die Höhe der immunsuppressiven Therapie aus den Patientenakten entnommen. Diese wurde anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt. Dabei war die Hälfte (15/30) der nach LTX gegen Mumps Geimpften zum Zeitpunkt der 1. Impfung unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression (CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l).

Im Zeitraum der 1. Impfung erhielten von insgesamt 30 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 30% (9/30) Decortin mit einer Dosis im Mittel von 0,1 mg/kg/Tag (0,1-0,2 mg/kg/Tag).

Ein direkter Vergleich unter Berücksichtigung der Medikation zum Zeitpunkt der Impfung zeigt, dass keine Unterschiede hinsichtlich des primären Antikörpernachweises nach Mumpsimpfung von niedriger bis hoher Immunsuppression auftraten. Es sind geringe Unterschiede in den Positivraten feststellbar, die statistisch nicht signifikant sind (Abb. 11, Tabelle 15, Tabelle 16).

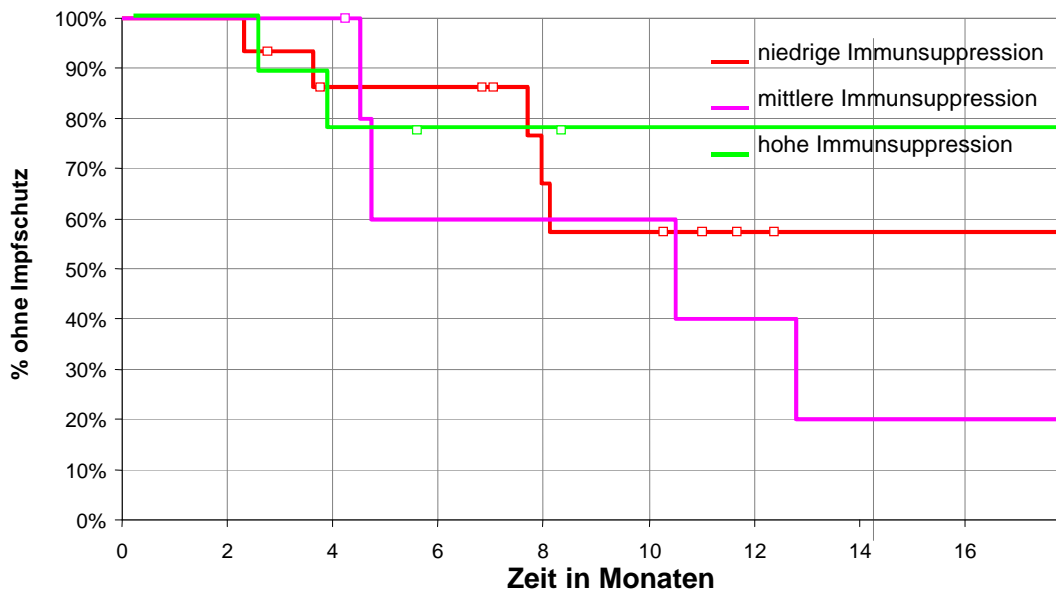


Abb. 11: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Mumpfsimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der Immunsuppression. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Mumpfsimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 15: Deskriptive Statistiken

	Mumps: Impfstatus				mittl. Zeit ohne Impfschutz	Chancen							
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%		25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
niedrige Immunsuppression	15	5	10	67%	23.3 (SE 4.4, CI 95% 14.8-31.8)			8 m.	57%	57%	57%	-	
mittlere Immunsuppression	6	4	2	33%	23.3 (SE 13.7, CI 95% -3.5-50.2)	13 m.	11 m.	5 m.	40%	20%	20%	20%	
hohe Immunsuppression	9	3	6	67%	36.4 (SE 7.1, CI 95% 22.5-50.3)			24 m.	78%	62%	62%	-	
Total	55	33	22	40%	46.5 (SE 6.1, CI 95% 34.5-58.5)	86 m.	37 m.	13 m.	77%	57%	52%	33%	

Datenbasis: n=76. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=15, Testbefund zum Impfschutz n=15, Talspiegel zur Impfung n=20. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

Tabelle 16: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Talspiegel zur Impfung (n=55)	niedrige Immunsuppression	mittlere Immunsuppression
mittlere Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.7 p=0.42 n.s.	
hohe Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.2 p=0.69 n.s.	Chi <sup>2</sup> =1.6 p=0.21 n.s.

#### 4.2.5. Die Antikörpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung und der Schutz vor einer Infektion

In diesem Patientenkollektiv wurden 22 von 60 Patienten ein zweites Mal gegen Mumps geimpft, unabhängig ob sie nach der ersten Impfung nachweisbare Antikörpertiter aufwiesen oder nicht. Ein Patient, der 8 Jahre vor LTX geimpft wurde, hatte nach LTX im Verlauf erst abfallende, dann nur intermittierend nachweisbare Titer und 9 Jahre nach Transplantation einen Antikörperanstieg ohne Nachimpfung ohne klinisch manifeste Mumpsinfektion. Ein Patient, der 3 Jahre nach LTX erstmals geimpft wurde und keine nachweisbaren Antikörpertiter hatte, zeigte 23 Monate später einen Titeranstieg ohne klinische Infektionszeichen. Der Patient hatte zu diesem Zeitpunkt noch eine hohe Immunsuppression mit einem CSA Talspiegel  $> 100 \mu\text{g/l}$ . Kein Patient in diesem Patientenkollektiv erkrankte nach einer Mumpsimpfung an einer Wildvirusinfektion.

Unabhängig vom Zeitpunkt der Impfung und einer immunsuppressiven Therapie ist in Abb. 12 die Antikörperpersistenz aller gegen Mumps erfolgreich Geimpften ( $n=43$ ) dargestellt. Dabei bleibt der kumulative Anteil der Kinder mit protektiven Titern nach 5 Jahren bei 97%.

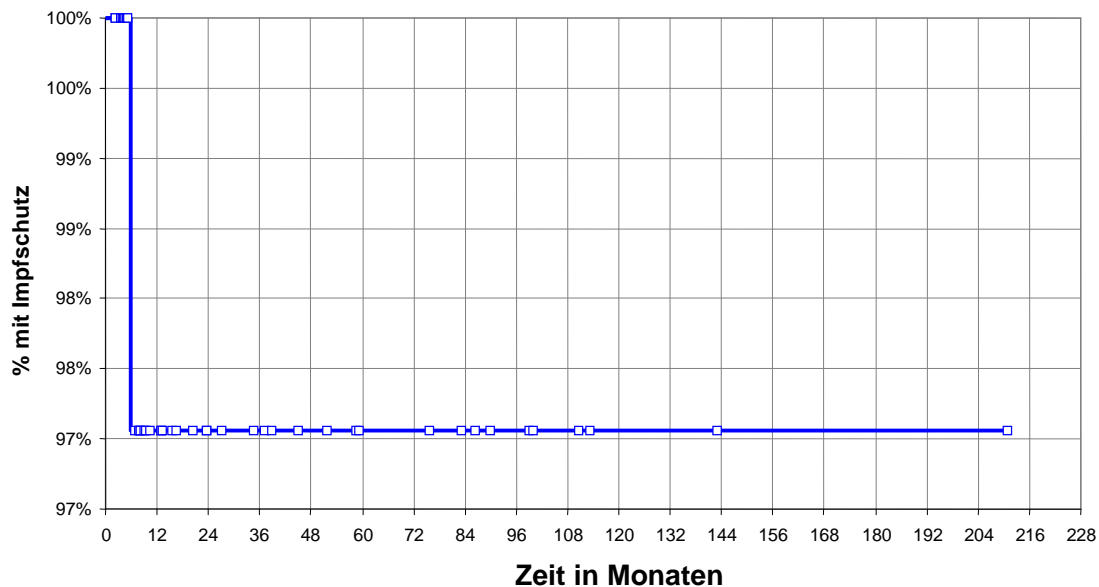


Abb. 12: Die Antikörperpersistenz nach letzter erfolgreicher Mumpsimpfung vor und nach LTX mit und ohne immunsuppressive Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz, in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Mumps (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Mumpsimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 17: Deskriptive Statistiken

Mumps: Impfstatus					kumulativer Anteil							
Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
43	1	42	98%	204.6 (SE 5.9, CI 95% 193.0-216.3)				97%	97%	97%	97%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=69. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=25, misserf2 n=16.

#### 4.2.6. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung

Abbildung 13 zeigt die Persistenz der Antikörper in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde („Impfung nach Tx“, violette Kurve), oder ob er vor und nach der Transplantation geimpft wurde („Impf. vor & nach Tx“, blaue Kurve), oder ob jemand ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“, rote Kurve).

In der Gruppe der Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurden unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung 14 von 36 Patienten (39%) ein zweites Mal geimpft. 3 Patienten dieser Gruppe verloren nach initialem Antikörperrnachweis ihre Titer im Verlauf und wurden deshalb ein 2. Mal geimpft, davon 2 mit Erfolg, einer ohne. 9 von 10 Patienten (90%), die ausschließlich nach der Transplantation geimpft wurden und nach der 1. Impfung keine nachweisbaren Antikörpertiter hatten, erreichten diese nach der 2. Impfung (sekundäre Responder). In der Gruppe der vor und nach LTX Geimpften, wurden alle Patienten (7 von 7) nach Definition der Gruppe ein 2. Mal geimpft, unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung. In der Gruppe der ausschließlich vor LTX Geimpften wurde 1 von 17 Patienten (6%) ein 2. Mal geimpft.

Von den Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation geimpft wurden, erreichten allein durch Erstimpfung oder mit einer Boosterung 18 von 36 (50%) nachweisbare Mumpsantikörper. Von diesen 18 Kindern behielten 17 (94%) im Untersuchungszeitraum von 12 Monaten nachweisbare Antikörpertiter. In der Gruppe der ausschließlich vor LTX Geimpften erreichten durch Erstimpfung und Boosterung 18 von 18 (100%) nachweisbare Antikörper. Davon behielten alle Patienten ihre Titer über einen Beobachtungszeitraum von 60 Monaten. Die Patienten, die vor und nach LTX gegen Mumps geimpft wurden, hatten ebenfalls zu 100% (7 von 7) Antikörper gegen Mumps im vergleichbaren Zeitraum. Vergleicht man die Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden mit den beiden anderen Patientengruppen, so ergeben sich im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 19, log-rank Tests).



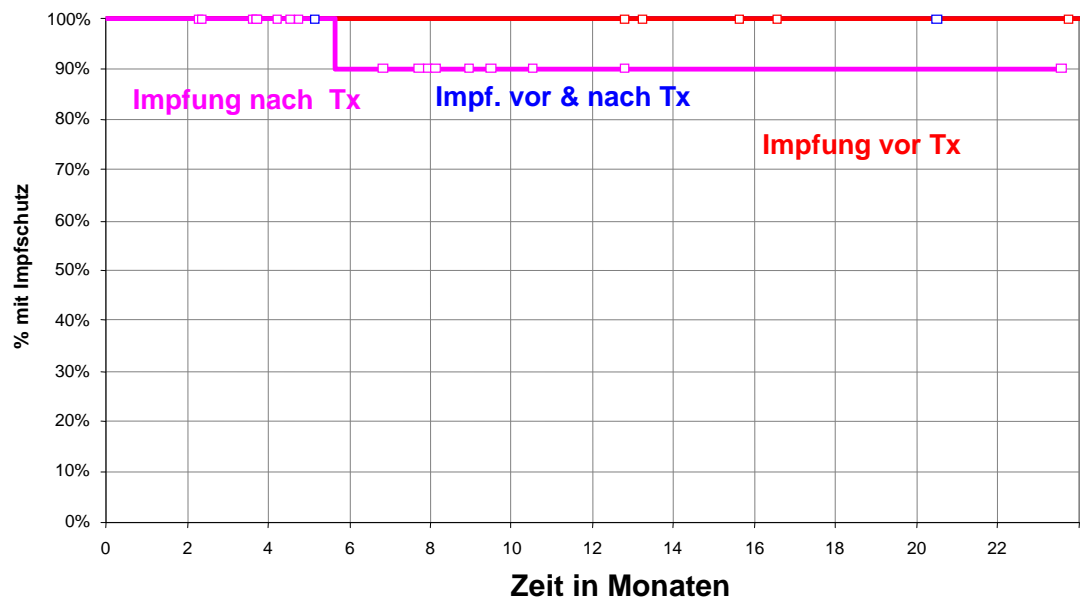


Abb. 13: Die Antikörperpersistenz und Schutz vor einer Infektion nach letzter erfolgreicher Mumpsimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (violette Kurve), ausschließlich vor (rote Kurve) oder vor und nach LTX geimpft wurde (blaue Kurve). Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Mumps (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Mumpsimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 18: Deskriptive Statistiken

Mumps	Mumps: Impfstatus				kumulativer Anteil							
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	7	0	7	100%				100%	100%	100%	100%	
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	18	0	18	100%				100%	100%	100%	100%	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	18	1	17	94%				90%	-	-	-	
Total	43	1	42	98%				97%	97%	97%	97%	

Datenbasis: n=63. Werte nicht verfügbar: Zeit in Mon. (letzter Titer bei Erfolg, erster bei Misserfolg) n=3, misserf n=3.

Tabelle 19: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=43)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	0	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.6 p=0.44	Chi <sup>2</sup> =1.8 p=0.18

#### 4.2.7. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie

Aus dem Kollektiv der Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation und derer, die vor und nach LTX geimpft wurden, wurde zum Zeitpunkt der Jahreskontrolluntersuchung zeitgleich der Antikörpertiter gegen Mumps und der Talspiegel des jeweils verwendeten Immunsuppressivums bestimmt. Beides wurde den Patientenakten entnommen. Anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A wurde die Höhe der immunsuppressiven Therapie einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt.

Dabei waren zwei Drittel (10/15) der nach LTX gegen Mumps Geimpften zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression ( CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l).

Zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises erhielten von insgesamt 50 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 6% (3/50) Decortin. Dabei erhielten 2 Patienten, die vor LTX geimpft wurden jeweils 0,1 mg/kg/T. und der Patient, der auch gegen Masern ausschliesslich nach LTX geimpft wurde 0,7 mg/kg/T.

In der Patientengruppe mit niedriger Immunsuppression waren die Mumpsantikörper über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten mit 5 von 5 (100%), in der Gruppe der Patienten mit mittlerer Immunsuppression 6 von 7 (86%), mit hoher Immunsuppression 3 von 3 (100%) in der gleichen Zeit nachweisbar. Statistisch waren diese Unterschiede nicht signifikant (Abb. 14, Tabelle 20, Tabelle 21).

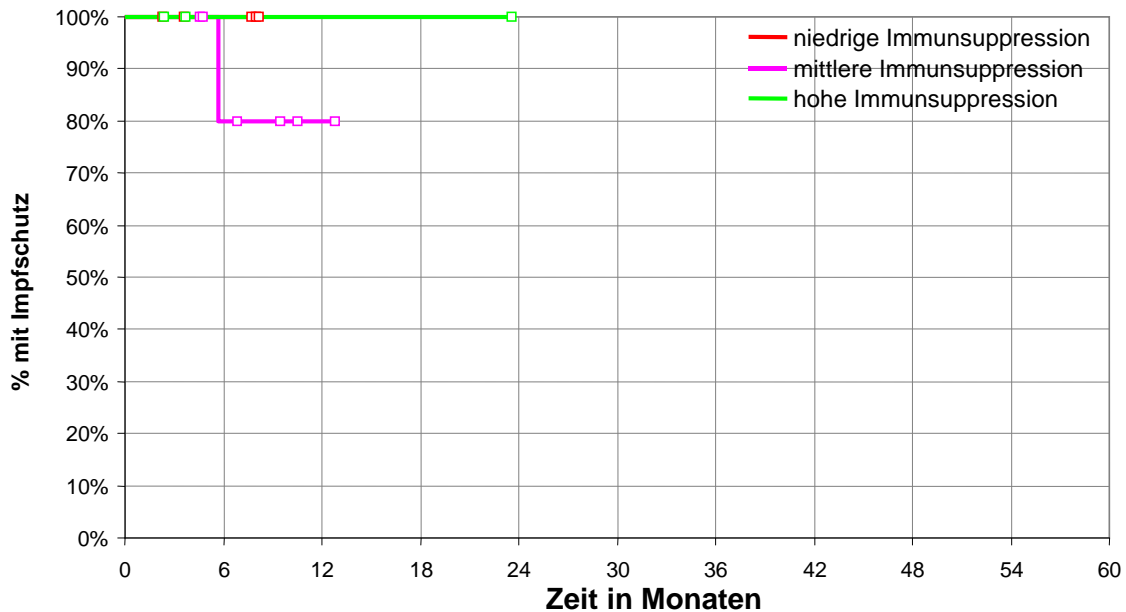


Abb.14: Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Mumpsimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Mumps (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Mumpsimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 20: Deskriptive Statistiken

Mumps	Mumps: Impfstatus					kumulativer Anteil							
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
niedrige Immunsuppression	5	0	5	100%	8.1 (SE 0.0, CI 95% 8.1-8.1)				-	-	-	-	
mittlere Immunsuppression	7	1	6	86%	11.4 (SE 1.3, CI 95% 8.9-13.9)				80%	-	-	-	
hohe Immunsuppression	3	0	3	100%	23.6 (SE 0.0, CI 95% 23.6-23.6)				100%	-	-	-	
Total	41	1	40	98%	204.6 (SE 6.1, CI 95% 192.6-216.6)				97%	97%	97%	97%	

Datenbasis: n=69. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=25, misserf2 n=16, Talspiegel zur Impfung n=19. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

Tabelle 21: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Talspiegel zur Impfung (n=41)	keine immunsuppr. Medik.	
		12
	Chi <sup>2</sup> =4.8 p=0.03	Chi <sup>2</sup> =0.6 p=0.44

#### 4.2.8. Mumpsinfektion bei Nichtgeimpften nach Transplantation

Ein Patient, der im Alter von 5 Monaten wegen einer extrahepatischen Gallengangsatresie transplantiert wurde, hatte 1 ½ Jahre nach LTX erstmals nachweisbare Titer gegen das Mumpsvirus ohne vorher geimpft worden zu sein. Hinweise auf eine klinische Infektion, Organbeteiligung oder Rejektion fanden sich nicht.

### 4.3 Röteln

Es wurden 59 Patienten vor und nach der Transplantation gegen Röteln geimpft. Der Altersmedian war zum Zeitpunkt der Impfung, bei denen, die vor LTX geimpft wurden 22 (12-136) Monate und betrug bei den Patienten, die nach der LTX geimpft wurden, 36 (15-136) Monate. Bei Erstimpfung waren die Untersuchten  $41 \pm 31$  Monate alt. Der Abstandsmedian der ersten Impfung nach LTX zur Transplantation betrug 24 (7-86) Monate, der der ersten Impfung vor LTX zur Transplantation 17 (0-102) Monate.

Der Zeitpunkt des Positivnachweises bei der Berechnung der primären Serokonversionsrate war identisch mit der 1. Titerbestimmung.

#### 4.3.1. Die Sicherheit der Rötelnimpfung

Bei keinem der vor und nach Transplantation gegen Röteln geimpften Patienten traten klinisch erkennbare Impfröteln auf. Keines der gegen Röteln geimpften Kinder hatte nach der Impfung eine klinisch erkennbare Wildvirusinfektion.

Ein Patient, der im Alter von 9 Jahren wegen einer extrahepatischen Gallengangsatresie nach vorheriger Kasai-Operation transplantiert worden war, hatte im Alter von 15 Monaten eine MMR Impfung erhalten mit nachweisbarem Röteltiter 8 Jahre danach, unmittelbar vor LTX. 12 Monate nach Transplantation war im ELISA ein deutlicher IgG Anstieg nachzuweisen, ohne vorausgegangene klinische Infektion.

Keines, der nach LTX gegen Röteln geimpften Kinder zeigte nach der 1. Rötelnimpfung oder bei den nachfolgenden einen Anstieg der Leberenzyme.

Kein Patient hatte im Zeitraum von 3 Monaten nach der Impfung eine laborchemisch oder histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion.

#### 4.3.2. Die primäre Serokonversionsrate aller Rötelngeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung

Der Zeitpunkt des Positivnachweises bei der Berechnung der primären Serokonversionsrate war identisch mit der 1. Titerbestimmung.

Die erste Graphik zeigt den Anteil an Kindern, die nach der ersten Impfung ohne nachgewiesenen Antikörpertiter gegen Röteln geblieben sind. Die Kurve in Abb. 15 beginnt bei 100% und der Anteil an Kindern ohne positiven

Impfschutznachweis liegt nach 12 Monaten bei 37% (Tabelle 22). Sie fällt auf 22% nach 2 Jahren, auf 10% nach 3 Jahren und liegt noch bei 7% nach 5 Jahren.

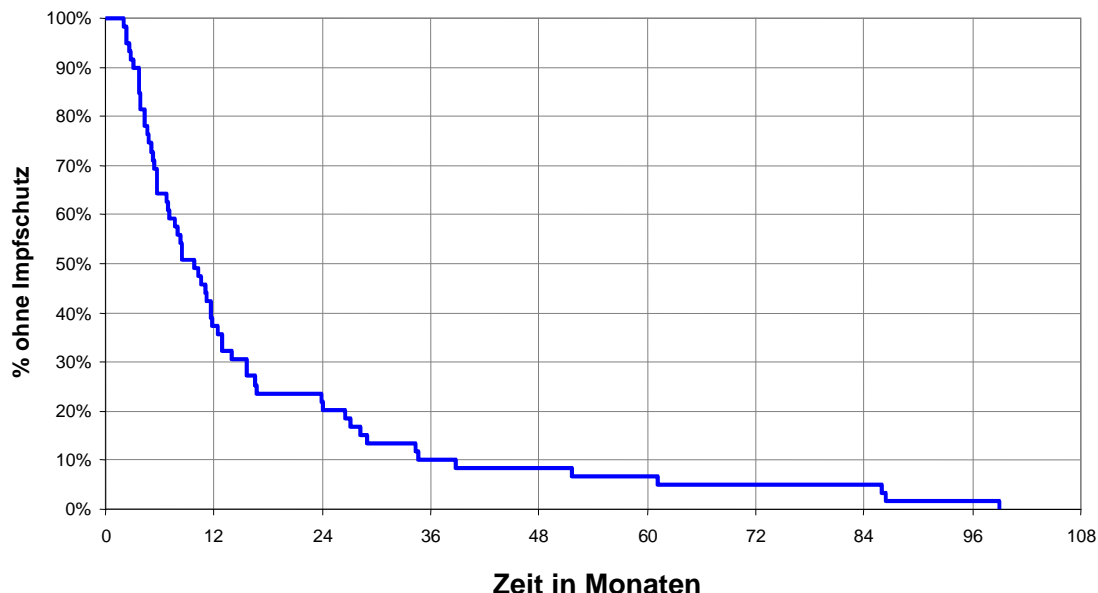


Abb. 15: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Rötelnimpfung unabhängig vom Impfzeitpunkt, ob vor oder nach der Transplantation geimpft wurde. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Rötelnimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 22: Deskriptive Statistiken

Fälle	Röteln: Impfstatus				kumulativer Anteil ohne Impfschutz						
	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutznachweis	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
59	59	0	0%	17.0 (SE 2.7, CI 95% 11.6-22.3)	17 m.	10 m.	5 m.	37%	22%	10%	7%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=81. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=22, Testbefund zum Impfschutz n=20.

#### 4.3.3. Die primäre Serokonversionsrate nach Rötelnimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung

Bei den Patienten, die vor LTX gegen Röteln geimpft wurden, betrug der Abstand der 1. Titerbestimmung zur 1. Impfung im Median 28 (2-174) Monate. Bei den ausschließlich nach Transplantation Geimpften erfolgte die 1. Titerbestimmung nach 1. Impfung nach 6.8 (2.3-24.1) Monaten (Median).

Abbildung 16 zeigt den Nachweis eines positiven Antikörpertiters in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde („Impfung nach Tx“, violette Kurve), oder ob er vor und nach der Transplantation geimpft wurde („Impf. vor & nach Tx“, blaue Kurve), oder ob jemand ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“, rote Kurve“). Aus statistischen Gründen wurden dabei in der graphischen Darstellung Patienten, die keine nachweisbaren protektiven Antikörper hatten mit 100% und jeder Nachweis eines Antikörperrnachweises als positives Ereignis gewertet. Dabei hatten 100% der Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft worden waren, zum Zeitpunkt der ersten Titerbestimmung einen nachweisbaren Antikörpertiter. 15 von 15 (100%) der ausschließlich vor LTX geimpften und 6 von 6 (100%) der vor und nach LTX geimpften Kinder, entwickelten protektive Antikörper gegen Röteln. Vergleicht man die Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden, mit den Patienten, die nur vor der LTX, bzw. vor und nach LTX geimpft wurden, so hatten die ersteren signifikant früher einen nachweisbaren Titer als die beiden letzteren,  $p < 0.001$ . (Tabelle 24, log-rank-Tests). Das Studienkollektiv der vor und nach der Transplantation geimpften war mit  $n=6$  zu klein für einen statistischen Vergleich.

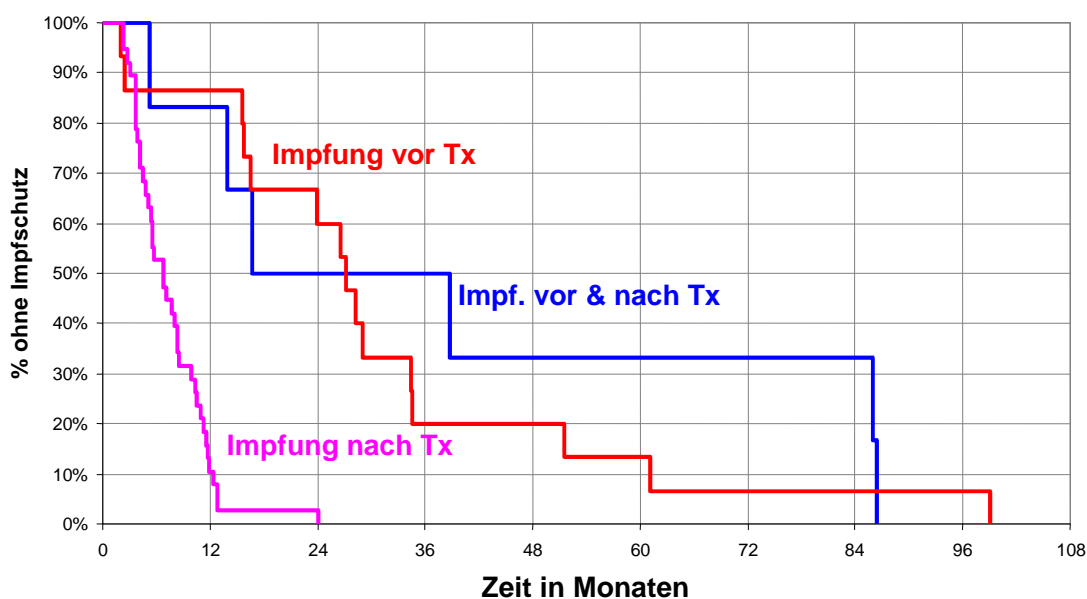


Abb.16: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Rötelnimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (violette Kurve), ausschließlich vor (rote Kurve) oder vor und nach LTX geimpft wurde (blaue Kurve). Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Rötelnimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 23: Deskriptive Statistiken

	Impfstatus				kumulativer Anteil ohne Impfschutz						
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	6	6	0	0%	86 m.	17 m.	14 m.	83%	50%	50%	33%
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	17	17	0	0%	52 m.	28 m.	17 m.	88%	65%	29%	24%
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	40	40	0	0%	10 m.	7 m.	4 m.	10%	3%	-	-

Datenbasis: n=79. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=20, Testbefund zum Impfschutz n=18.

Tabelle 24: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=59)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.2 p=0.64 n.s.	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =12.3 p<0.001 ***	Chi <sup>2</sup> =27.2 p<0.001 ***

#### 4.3.4. Die primäre Serokonversionsrate nach Rötelnimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der 1. Impfung

Aus dem Kollektiv der ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurden im Jahr der Impfung stichprobenartig die Höhe der immunsuppressiven Therapie aus den Patientenakten entnommen. Diese wurde anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt (Abb.17).

Dabei war mehr als die Hälfte, 54% (18/33) der nach LTX gegen Röteln Geimpften zum Zeitpunkt der 1. Impfung unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression (CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l). Im Zeitraum der 1. Impfung erhielten von insgesamt 30 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 25% (8/32) Decortin mit einer Dosis im Mittel von 0,1 mg/kg/Tag (0,1-0,2 mg/kg/Tag).

Ein direkter Vergleich unter Berücksichtigung der Medikation zum Zeitpunkt der Impfung zeigt, dass keine Unterschiede hinsichtlich des primären Antikörpernachweise nach Rötelnimpfung von niedriger bis hoher Immunsuppression auftraten. Sowohl im Bereich der niedrigen Immunsuppression (15 von 15), der mittleren (8 von 8), als auch der hohen (10 von 10), war die primäre Serokonversionsrate 100% ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 26, log-rank Tests).

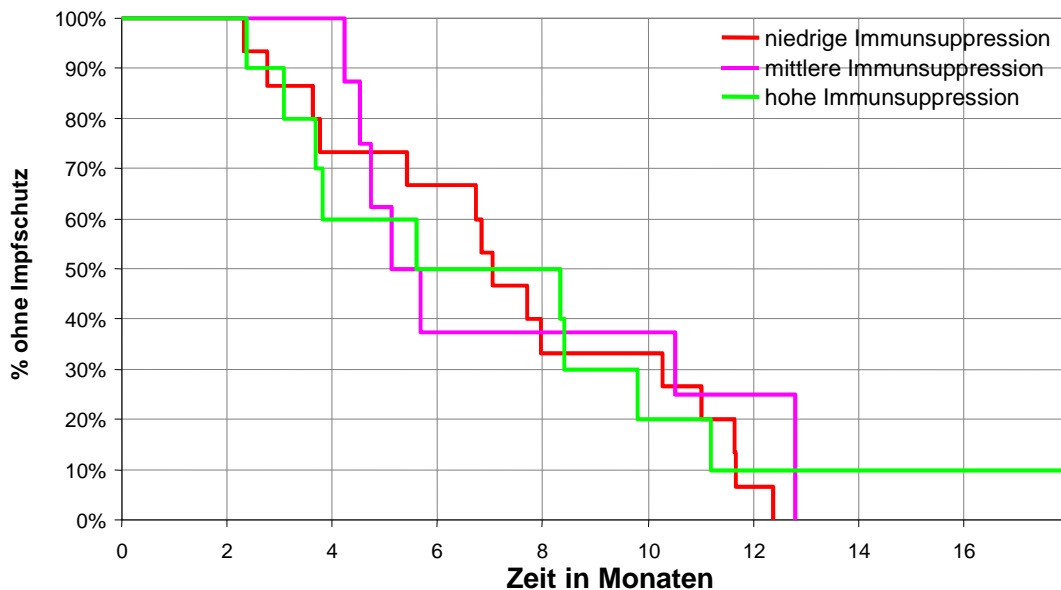


Abb. 17: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Rötelnimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der Immunsuppression. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Rötelnimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 26: Deskriptive Statistiken

	Röteln: Impfstatus				Chancen							
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutz	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
niedrige Immunsuppression	15	15	0	0%	7.4 (SE 0.9, CI 95% 5.7-9.1)	11 m.	7 m.	4 m.	7%	-	-	-
mittlere Immunsuppression	8	8	0	0%	7.6 (SE 1.4, CI 95% 4.9-10.2)	11 m.	5 m.	5 m.	25%	-	-	-
hohe Immunsuppression	10	10	0	0%	8.0 (SE 2.0, CI 95% 4.1-12.0)	10 m.	6 m.	4 m.	10%	10%	-	-
Total	54	54	0	0%	18.0 (SE 3.0, CI 95% 12.1-23.8)	24 m.	10 m.	5 m.	41%	24%	11%	7%

Datenbasis: n=81. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=22, Testbefund zum Impfschutz n=20, Talspiegel zur Impfung n=25. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

Tabelle 26: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Talspiegel zur Impfung (n=54)	niedrige Immunsuppression	mittlere Immunsuppression
mittlere Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.6 p=0.46 n.s.	
hohe Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.92 n.s.	Chi <sup>2</sup> =0.1 p=0.76 n.s.



#### 4.3.5. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung und der Schutz vor einer Infektion

In diesem Patientenkollektiv wurden 16 von 59 Patienten ein zweites Mal gegen Röteln geimpft, unabhängig ob sie nach der ersten Impfung einen nachweisbaren Antikörpertiter aufwiesen oder nicht. Unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Impfung, ob vor oder nach der Transplantation wiesen in einem Zeitraum von 5 Jahren 100% der Geimpften nachweisbare Antikörper mit einer Konzentration von > 15 IU/l und somit einen wahrscheinlichen Schutz vor einer Rötelninfektion auf. Dabei nimmt die Häufigkeit eines nachweisbaren Antikörpertiters von 100% nach Rötelnimpfung nicht ab (Abb. 18). Kein Patient in diesem Patientenkollektiv erkrankte nach einer Rötelnimpfung an einer Wildvirusinfektion.

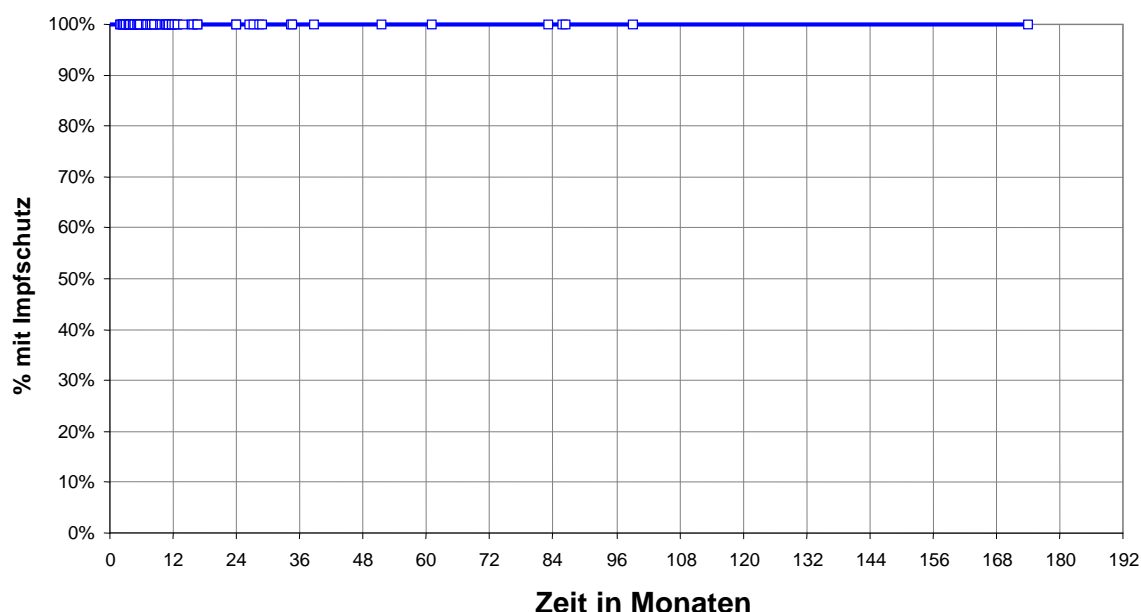


Abb.18 Die Antikörperpersistenz nach letzter erfolgreicher Rötelnimpfung vor und nach LTX mit und ohne immunsuppressive Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz, in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Röteln, IgG > 15IU/l (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Rötelnimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 27: Deskriptive Statistiken

Fälle	Röteln: Impfstatus				kumulativer Anteil						
	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
63	0	63	100%	174.1 (SE 0.0, CI 95% 174.1-174.1)				100%	100%	100%	100%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=86. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=23, misserf2 n=20.

#### 4.3.6 Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt

Abbildung 19 zeigt die Persistenz der Antikörper in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde („Impfung nach Tx“, violette Kurve), oder ob er vor und nach der Transplantation geimpft wurde („Impf. vor & nach Tx“, blaue Kurve), oder ob jemand ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx, rote Kurve).

In der Gruppe der Patienten der ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurden unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung 10 von 38 Patienten (26%) ein 2. Mal geimpft. Ein Patient dieser Gruppe wurde im Alter von 13 Monaten 8 Monate nach LTX erstmals geimpft mit guter Immunantwort. 2,5 Jahre nach Impfung kam es zu einem Antikörpertiteranstieg ohne Zeichen einer klinischen Infektion. In der Gruppe der vor und nach LTX Geimpften, wurden alle Patienten (6 von 6) nach Definition der Gruppe ein 2. Mal geimpft, unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung. In der Gruppe der ausschließlich vor LTX Geimpften wurde 1 von 16 Patienten (6%) ein 2. Mal geimpft. Ein Patient wurde im Alter von 15 Monaten 14 Tage vor LTX erstmals gegen Röteln geimpft und entwickelte keine nachweisbaren Antikörper. 2 Jahre nach LTX liessen sich hohe Antikörpertiter nachweisen, ohne vorherige Zeichen einer klinischen Infektion. Ein zweiter Patient dieser Gruppe wurde im Alter von 15 Monaten geimpft mit nachfolgend guter Immunantwort und im Alter von 8 Jahren lebertransplantiert. 14 Monate nach LTX kam es zu einem stark erhöhten Antikörpertiter ohne klinische Infektionszeichen und ohne vorherige Gabe von Immunglobulinen. In beiden Fällen erscheint eine Boosterung durch Kontakt mit dem Wildvirus wahrscheinlich. Alle Patienten wiesen nach 24 Monaten Beobachtung positive Antikörper auf. Da in alle Gruppen die Antikörperpersistenz 100% betrug, war eine statistisch Berechnung nicht möglich.

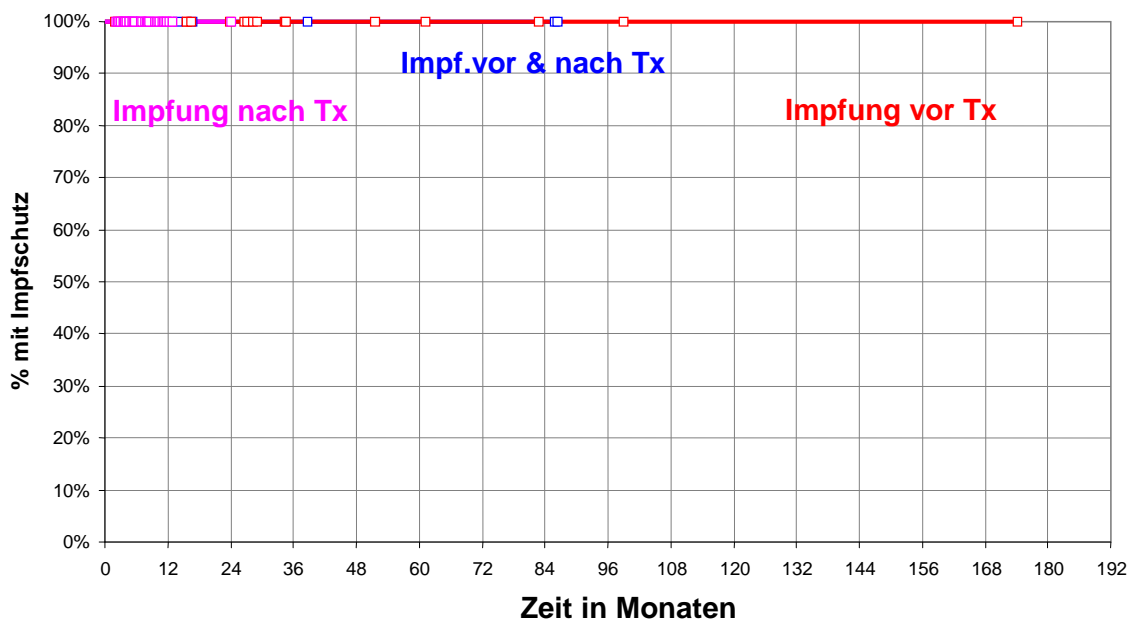


Abb.19: Die Antikörperpersistenz und Schutz vor einer Infektion nach letzter erfolgreicher Rötelnimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (violette Kurve), ausschließlich vor (rote Kurve) oder vor und nach LTX geimpft wurde (blaue Kurve). Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Röteln, IgG > 15 IU/l (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Rötelnimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 28: Deskriptive Statistiken

Röteln	Röteln: Impfstatus				kumulativer Anteil							
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	6	0	6	100%				100%	100%	100%	100%	
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	17	0	17	100%				100%	100%	100%	100%	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	40	0	40	100%				100%	100%	-	-	
Total	63	0	63	100%				100%	100%	100%	100%	

Datenbasis: n=66. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=3, misserf2 n=2.

#### 4.3.7. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie

Aus dem Kollektiv der Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation und derer, die vor und nach LTX geimpft worden waren, wurde zum Zeitpunkt der Jahreskontrolluntersuchung zeitgleich der Antikörpertiter gegen Röteln und der Talspiegel des jeweils verwendeten Immunsuppressivums bestimmt. Beides wurde dann den Patientenakten entnommen. Anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A wurde die Höhe der immunsuppressiven Therapie einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt.

Dabei waren 57% (20/35) der nach LTX gegen Röteln Geimpften zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression (CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l).

Zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises erhielten von insgesamt 65 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 5% (3/65) Decortin. Dabei erhielten je 2 Patienten, die vor LTX, bzw. vor und nach LTX geimpft wurden 0,1 mg/kg/T. und der Patient, der auch gegen Masern und Mumps ausschließlich nach LTX geimpft wurde 0,7 mg/kg/T.

In der Patientengruppe mit niedriger Immunsuppression betrug die Persistenz der Rötelnantikörper über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten 15 von 15 (100%), in der Gruppe der Patienten mit mittlerer Immunsuppression 10 von 10 (100%) und der Gruppe mit hoher Immunsuppression 10 von 10 (100%) in der gleichen Zeit ( Abb. 20, Tabelle 29).

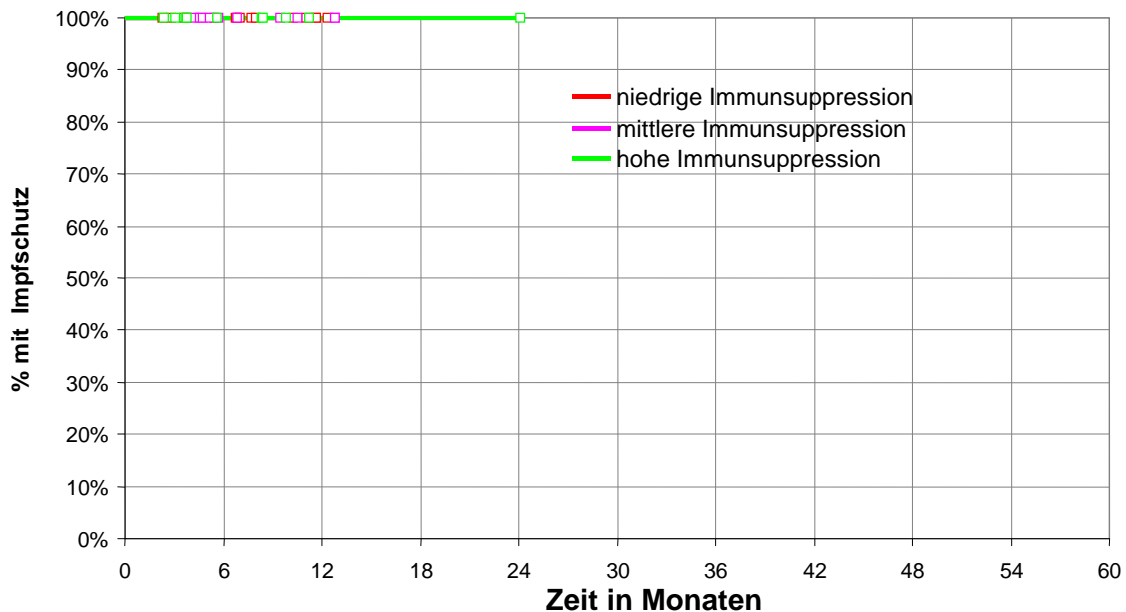


Abb. 20: Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Rötelnimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Röteln (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Rötelnimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 29: Deskriptive Statistiken

Röteln	Röteln: Impfstatus				kumulativer Anteil							
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
niedrige Immunsuppression	15	0	15	100%	12.4 (SE 0.0, CI 95% 12.4-12.4)				100%	-	-	-
mittlere Immunsuppression	10	0	10	100%	12.8 (SE 0.0, CI 95% 12.8-12.8)				100%	-	-	-
hohe Immunsuppression	10	0	10	100%	24.1 (SE 0.0, CI 95% 24.1-24.1)				100%	100%	-	-
Total	58	0	58	100%	174.1 (SE 0.0, CI 95% 174.1-174.1)				100%	100%	100%	100%

Datenbasis: n=81. Werte nicht verfügbar: Zeit in Mon. (letzter Titer bei Erfolg, erster bei Misserfolg) n=22, misserf n=22, Talspiegel zur Impfung n=32. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

#### 4.3.8. Rötelninfektionen bei Nichtgeimpften nach Transplantation

Kein Patient erkrankte nach der Lebertransplantation klinisch manifest an Röteln.

Eine Patientin hatte nachweisbare Antikörper gegen Röteln 2 Jahre nach LTX im Alter von 3 Jahren. Es gab keinen Hinweis auf eine klinisch manifeste Infektion.

### 4.4 Varizellen

Es wurden 36 Patienten vor und nach der Transplantation gegen Varizellen geimpft. Der Altersmedian war zum Zeitpunkt der Impfung, bei denen, die vor LTX geimpft wurden 27 (13-60) Monate und betrug bei den Patienten, die nach der LTX geimpft wurden, 31 (9-99) Monate. Bei Erstimpfung waren die Untersuchten  $37 \pm 23$  Monate alt. Der Abstandsmedian der ersten Impfung nach LTX betrug zu dieser 19 (3-86) Monate, der der ersten Impfung vor LTX zur Transplantation 4 (1-22) Monate.

#### 4.4.1. Die Sicherheit der Varizellenimpfung

Bei keinem der gegen Varizellen nach LTX Geimpften traten klinisch manifeste Impfvarizellen auf.

Bei keinem der nach LTX gegen Varizellen geimpften Kinder kam es innerhalb von 3 Monaten nach Impfung zu einer Transplantatabstoßung.

#### 4.4.2. Die primäre Serokonversionsrate aller Varizellengeimpften vor und nach Transplantation, mit und ohne Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung

Die erste Graphik (Abb. 21) zeigt den Anteil an Kindern, die nach der ersten Impfung einen nachgewiesenen Antikörpertiter gegen Varizellen hatten. Die Kurve beginnt bei 100% und der Anteil an Kindern ohne positiven Impfschutznachweis liegt nach 12 Monaten bei 54% (Tabelle 30). Sie fällt auf 40% nach 2 Jahren und liegt noch bei 20% nach 5 Jahren.

Der Zeitpunkt des Positivnachweises bei der Berechnung der primären Serokonversionsrate ist identisch mit der 1. Titerbestimmung.

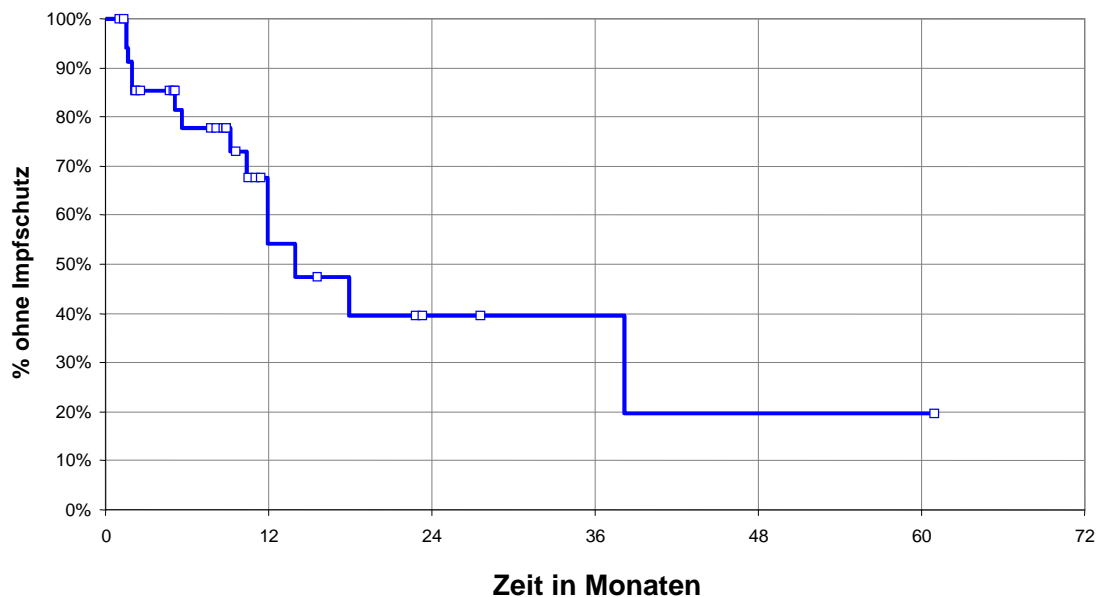


Abb.21 Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Varizellenimpfung unabhängig vom Impfzeitpunkt, ob vor oder nach der Transplantation geimpft wurde. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Varizellenimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 30: Deskriptive Statistiken

Varizellen: Impfstatus					kumulativer Anteil ohne Impfschutz							
Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutznachweis	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
36	14	22	61%	25.3 (SE 5.7, CI 95% 14.1-36.5)	38 m.	14 m.	9 m.	54%	40%	40%	20%	

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=83. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=47, Testbefund zum Impfschutz n=44.

#### 4.4.3. Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Varizellenimpfung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung

Bei den Patienten, die vor LTX gegen Varizellen geimpft wurden, betrug der Abstand der 1. Titerbestimmung zur 1. Impfung im Median 15.5 (1-38) Monate. Bei den ausschliesslich nach Transplantation Geimpften erfolgte die 1. Titerbestimmung nach 1. Impfung nach 8.7 (1.3-27.5) Monaten (Median). Abbildung 22 zeigt den Nachweis eines positiven Antikörpertiters in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde (Impfung

nach Tx“, rote Kurve), oder ob er ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“, blaue Kurve). Aus statistischen Gründen wurden dabei in der graphischen Darstellung Patienten, die keine nachweisbaren protektiven Antikörper hatten mit 100% gewertet und jeder Nachweis eines Antikörpertiters als positives Ereignis gewertet. Dabei hatten 11 von 31 (35%) Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden, zum Zeitpunkt der ersten Titerbestimmung einen nachweisbaren Antikörpertiter. Von diesen 11 Geimpften waren bei n=4 im ELISA keine Antikörper nachweisbar, jedoch im FAMA, weshalb diese als positiv gewertet wurden. 3 von 3 (100%), der vor LTX geimpften Kinder, entwickelten protektive Antikörper gegen Varizellen. 2 Patienten, die vor und nach LTX gegen Varizellen geimpft wurden, erreichten keine protektiven Antikörpertiter. Vergleicht man die Patienten, die nur nach der Transplantation geimpft wurden, mit den Patienten, die nur vor der LTX geimpft wurden, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 32, log-rank-Tests). Das Studienkollektiv der vor und nach der Transplantation Geimpften war mit n=2 zu klein für einen statistischen Vergleich.

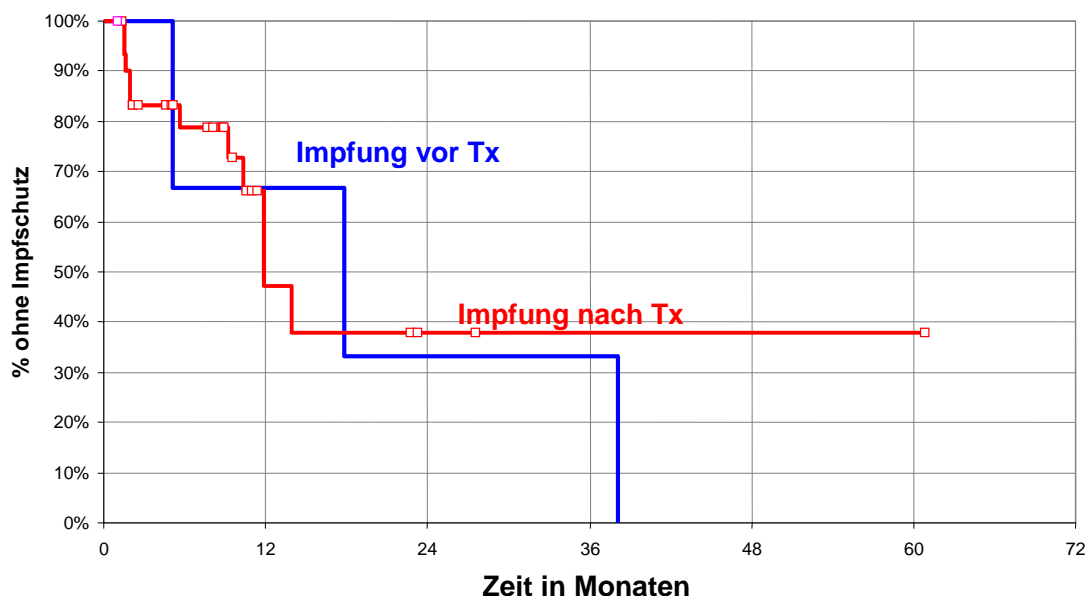


Abb 22: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Varizellenimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (rote Kurve), ausschließlich vor (blaue Kurve) der LTX geimpft wurde. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Varizellenimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 31: Deskriptive Statistiken

	Impfstatus				kumulativer Anteil ohne Impfschutz							
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	2	0	2	100%				100%	-	-	-	
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	3	3	0	0%		18 m.	5 m.	67%	33%	33%	-	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	31	11	20	65%		12 m.	9 m.	47%	38%	38%	38%	
Total	36	14	22	61%	38 m.	14 m.	9 m.	54%	40%	40%	20%	

Datenbasis: n=83. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=47, Testbefund zum Impfschutz n=44.

Tabelle 32: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=36)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.3 p=0.56 n.s.	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.9 p=0.34 n.s.	Chi <sup>2</sup> =0.1 p=0.75 n.s.

#### 4.4.4. Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Varizellenimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der Impfung

Aus dem Kollektiv der ausschließlich nach der Transplantation Geimpften, wurden im Jahr der Impfung stichprobenartig die Talspiegel der immunsuppressiven Medikamente, welche das Ausmaß der immunsuppressiven Therapie zeigen, aus den Patientenakten entnommen. Anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A wurde die Höhe der Immunsuppression einem Ranking unterzogen und in niedrig, mittel und hoch eingeteilt ( Abb.23).

Dabei waren 70% (19/27) der nach LTX gegen Varizellen Geimpften zum Zeitpunkt der 1. Impfung unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression ( CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l).

Im Zeitraum der 1. Impfung erhielten von insgesamt 30 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 53% (16/30) Decortin mit einer Dosis im Mittel von 0,1 mg/kg/Tag (0,1-0,3 mg/kg/Tag).

Ein direkter Vergleich unter Berücksichtigung der Medikation zum Zeitpunkt der Impfung zeigt, dass keine Unterschiede hinsichtlich des primären Antikörpernachweises nach Varizellenimpfung bei und hoher Immunsuppression auftraten. Sowohl im Bereich der mittleren Immunsuppression (2 von 6), als auch der hohen (4 von 13), war die primäre Serokonversionsrate nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 34, log-rank Tests). Von den Patienten mit niedriger



immunsuppressiver Therapie waren im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Impfung 58% ohne Impfschutz.

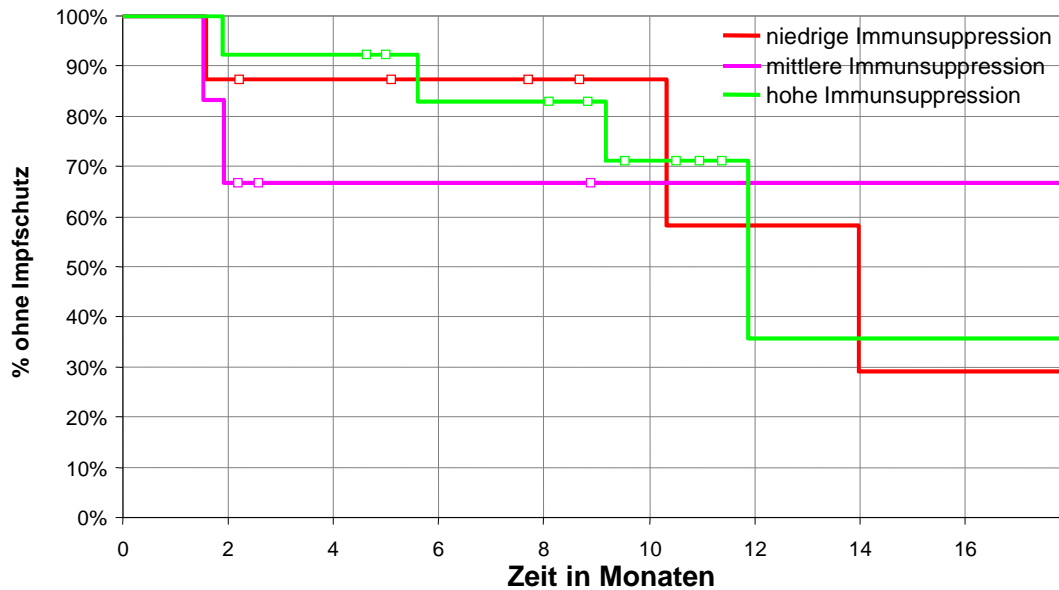


Abb. 23: Die primäre Serokonversionsrate nach 1. Varizellenimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der Immunsuppression. Zu Beginn der Messung sind 100% ohne Impfschutz, d.h. ohne nachweisbaren Antikörpertiter (y-Achse). Jeder erreichte protektive Titer nach der 1. Varizellenimpfung wird als positives Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 33: Deskriptive Statistiken

	Varizellen: Impfstatus					Chancen							
	Fälle	Pat. mit Impfschutz	Pat. ohne Impfschutz	%	mittl. Zeit ohne Impfschutz	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.	
niedrige Immunsuppression	8	3	5	63%	25.0 (SE 12.0, CI 95% 1.5-48.5)		14 m.	10 m.	58%	29%	29%	29%	
mittlere Immunsuppression	6	2	4	67%	16.2 (SE 4.2, CI 95% 8.0-24.3)			2 m.	67%	-	-	-	
hohe Immunsuppression	13	4	9	69%	14.1 (SE 3.2, CI 95% 7.8-20.4)		12 m.	9 m.	36%	-	-	-	
Total	32	12	20	63%	25.6 (SE 6.1, CI 95% 13.7-37.5)	38 m.	14 m.	9 m.	59%	40%	40%	20%	

Datenbasis: n=83. Werte nicht verfügbar: Zeit in Monaten n=47, Testbefund zum Impfschutz n=44, Talspiegel zur Impfung n=51. Ausschluß von Patienten ohne Immunsuppression.

Tabelle 34: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Talspiegel zur Impfung (n=32)	niedrige Immunsuppression	mittlere Immunsuppression
mittlere Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.86 n.s.	
hohe Immunsuppression	Chi <sup>2</sup> =0.0 p=0.94 n.s.	Chi <sup>2</sup> =0.2 p=0.64 n.s.

#### 4.4.5. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung und der Schutz vor einer Infektion

In diesem Patientenkollektiv wurden 17 von 36 Patienten (47%) ein zweites Mal gegen Varizellen geimpft, unabhängig ob sie nach der ersten Impfung einen nachweisbaren Antikörpertiter aufwiesen oder nicht. Unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Impfung, ob vor oder nach der Transplantation wiesen 95% der Responder in einem Zeitraum von 24 Monaten nachweisbare Antikörper auf.

2 Patienten erkrankten nach der Impfung klinisch manifest an Windpocken. Die erste Patientin wurde im Alter von 17 Monaten wegen einer extrahepatischen Gallengangsatresie lebertransplantiert. Im Alter von 3 3/12 Jahren wurde sie 22 Monate nach LTX gegen Varizellen geimpft. Nach der Impfung erreichte sie keine messbaren Antikörpertiter. 3 Jahre und 3 Monate nach Impfung erkrankte die Patientin an Windpocken mit einem Hautausschlag > 100 Papeln. Die Transaminasen waren während und nach der Infektion im Normbereich. Die Patientin hatte keinen Hinweis auf eine disseminierte Verlaufsform. Die Varizellen heilten, nach 7 Tagen mit Acyclovir intravenös und weiteren 7 Tage mit Acyclovir per os behandelt, vollständig aus.

Die zweite Patientin wurde im Alter von 7 Monaten wegen einer extrahepatischen Gallengangsatresie transplantiert. Im Alter von 15 Monaten wurde sie 8 Monate nach LTX gegen Varizellen geimpft und entwickelte einen Antikörpertiter. Der Antikörpertiter nahm im Verlauf ab, war aber 2 Jahre nach Impfung noch ausreichend vorhanden. 3 Jahre und 3 Monate später erkrankte die Patientin an einer milden Varizelleninfektion. Am Integument waren weniger als 50 Papeln sichtbar. Es gab keine Zeichen einer disseminierten Infektion. Die Transaminasen waren 2 Monate nach Infektion im Normbereich. Die Infektion heilte nach einer einwöchigen Behandlung mit Acyclovir per os vollständig aus. Die Patientin hatte wegen einer Pfortaderthrombose 2 Jahre nach LTX eine Shuntverbindung von der V. mesenterica superior zur ehemaligen V. umbilicalis bekommen (Meso-Rex-Shunt), um die Leber über den linken Leberlappen ausreichend mit Blut versorgen zu können. Der Shunt verschloss im Verlauf spontan und die Patientin entwickelte eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension und gastrointestinalen Blutungen, die eine dann erfolgreiche Retransplantation notwendig machten.

Die erste Patientin war zum Zeitpunkt der Erkrankung unter einer Tacrolimus Monotherapie, die zweite Patientin erhielt CSA.

Von insgesamt 86 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erkrankten 15 vor der Transplantation an Varizellen. Von den verbleibenden 71 wurden 5 Patienten vor LTX gegen Varizellen geimpft und von diesen fünf, wurden 2 nach der LTX nachgeimpft. Von den 3 ausschließlich vor LTX Geimpften, erreichten alle einen protektiven Titer nach der 1. Impfung, 2 von 3 waren 36 bzw. 60 Monate nach der Impfung noch nachweisbar (67% Antikörperpersistenz). Kein Patient erkrankte aus dieser Gruppe an Varizellen. Die 2 Patienten, die vor und nach LTX geimpft wurden, waren non responder auf die erste Impfung, einer von 2 erreichte dann protektive Titer durch die Nachimpfung. Keiner erkrankte im Verlauf an Varizellen.

31 von verbleibenden 66 Patienten wurden erstmals nach LTX gegen VZV geimpft. Die primäre Serokonversionsrate in dieser Gruppe betrug 35% (11 von

31). 15 von 31 Patienten (48%) wurden unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung nachgeimpft. Beide Patienten, die im Verlauf an Varizellen erkrankten, gehörten zur Gruppe, der ausschließlich nach LTX geimpften. Aus dieser Gruppe hatten 9 Patienten, die nach der Transplantation gegen Varizellen geimpft wurden, im Verlauf einen Anstieg des Antikörpertiters ohne Zeichen einer klinisch manifesten Infektion. Bei 8 dieser 9 Patienten war dokumentiert, dass es im Zeitraum der Boosterung nicht zu einem Anstieg der Transaminasen gekommen war. Vergleicht man die Infektionsrate der nach der Transplantation Geimpften mit denen, die nicht geimpft wurden, so ist diese mit 6% (2 von 31) zu 31% (11 von 35) deutlich geringer.

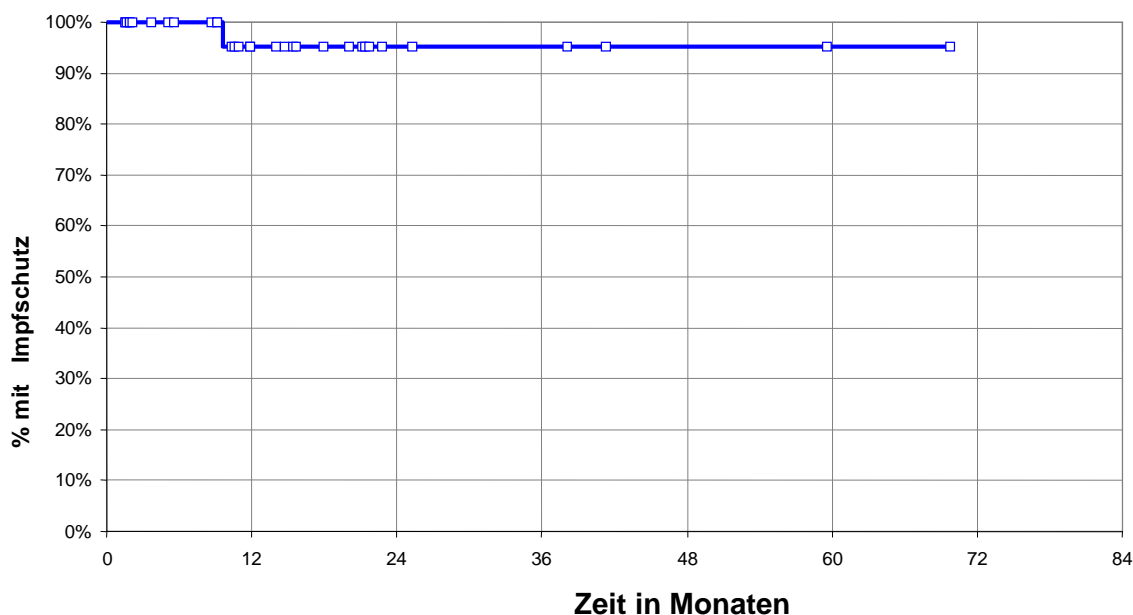


Abb.24 Die Antikörperpersistenz nach letzter erfolgreicher Varizellenimpfung vor und nach LTX mit und ohne immunsuppressive Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz, in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Varizellen, IgG > 100 IU/l oder FAMA > 1:4 (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Varizellenimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 35: Deskriptive Statistiken

Varizellen: Impfstatus					kumulativer Anteil						
Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
33	1	32	97%	66.7 (SE 2.8, CI 95% 61.3-72.2)				95%	95%	95%	95%

Anmerkung: SE = standard error (ein Maß für interindividuelle Variabilität der Überlebenszeit), CI = confidence interval (Vertrauensbereich)

Datenbasis: n=80. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=47, misserf2 n=44.

#### 4.4.6. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt

Abbildung 25 zeigt die Persistenz der Antikörper in Abhängigkeit, ob ein Patient nur nach der Transplantation geimpft wurde (Impfung nach Tx“, rote Kurve), oder ob er ausschließlich vor der Transplantation geimpft wurde („Impfung vor Tx“, blaue Kurve). In der Gruppe der Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation geimpften worden waren, wurden unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung 15 von 31 (48%) ein 2. Mal geimpft. 11 von 12 (92%) erreichten nach der 2. Impfung einen protektiven Antikörpertiter und waren definitionsgemäß sekundäre Responder. 27 der 28 (96%) Responder nach Erstimpfung oder Boosterung wiesen nach 24 Monaten noch protektive Antikörper auf. Die Anzahl der Patienten, die einen protektiven Titer aufwiesen, hatte sich nach der Boosterung somit verdoppelt.

In der Gruppe der vor und nach LTX Geimpften, hatten 2 von 2 Patienten, in der Gruppe der ausschließlich vor LTX Geimpften 3 von 3 nach 24 Monaten protektive Titer. Die Fallzahl in diesen beiden Gruppen, war zu klein für einen statistischen Vergleich.

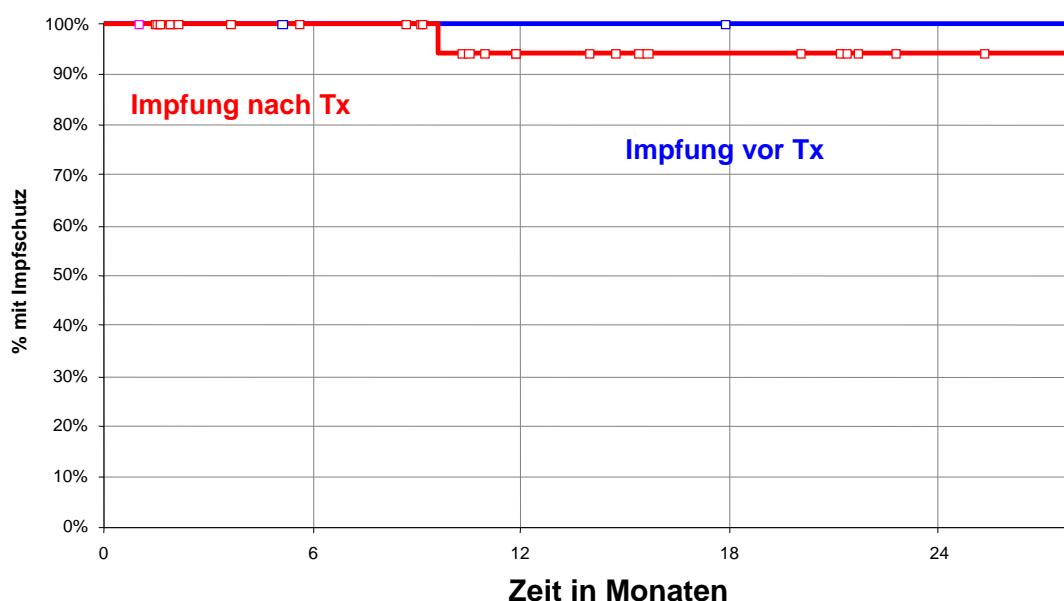


Abb.25 Die Antikörperpersistenz und Schutz vor einer Infektion nach letzter erfolgreicher Varizellenimpfung in Abhängigkeit vom Impfzeitpunkt, ob ausschließlich nach (rote Kurve) oder ausschließlich vor (blaue Kurve) LTX geimpft wurde.

Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Varizellen, IgG > 100 IU/l (ELISA) oder 1:4 (FAMA), (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Varizellenimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 36: Deskriptive Statistiken

Varizellen	Varizellen: Impfstatus				kumulativer Anteil						
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	2	0	2	100%				100%	100%	100%	-
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	3	0	3	100%				100%	100%	100%	-
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	28	1	27	96%				94%	94%	94%	94%
Total	33	1	32	97%				95%	95%	95%	95%

Datenbasis: n=33

Tabelle 37: Explorative Vergleiche der Kurven in der obigen mittels log-ranks-Tests, p-Werte  $\leq 0.05$  weisen auf einen explorativ signifikanten Unterschied paarweise verglichener Kurven hin

Impfung vor Tx & Impfung nach Tx (n=33)	Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx
Impf. vor Tx & keine Impf. nach Tx	0	
keine Impf. vor Tx & Impf. nach Tx	Chi <sup>2</sup> =0.1 p=0.73	Chi <sup>2</sup> =0.1 p=0.73

#### 4.4.7. Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung und der Schutz vor einer Infektion in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie

Aus dem Kollektiv der Patienten, die ausschließlich nach der Transplantation und derer, die vor und nach LTX geimpft worden waren, wurde zum Zeitpunkt der Jahreskontrolluntersuchung zeitgleich der Antikörpertiter gegen Varizellen und der Talspiegel des jeweils verwendeten Immunsuppressivums bestimmt. Beides wurde dann den Patientenakten entnommen. Anhand des Talspiegels für die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A wurde die Höhe der immunsuppressiven Therapie einem Ranking unterzogen und in mittel und hoch eingeteilt (Abb. 26).

Dabei waren 70% (19/27) der nach LTX gegen Varizellen Geimpften zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises unter einer mittleren oder hohen Immunsuppression (CSA Talspiegel > 80 µg/l, Tacrolimustalspiegel > 6 µg/l).

Zum Zeitpunkt des letzten positiven Titernachweises erhielten von insgesamt 32 Patienten, bei denen die Decortindosis dokumentiert wurde, 6% (2/32) Decortin. Dabei erhielten ausschließlich nach LTX Geimpfte Decortin, ein Patient 0,3 mg/kg/T. der andere 0,1 mg/kg/T.

In der Patientengruppe mit niedriger Immunsuppression betrug die Persistenz der Varizellenantikörper über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten 8 von 8, in der Gruppe der Patienten mit mittlerer Immunsuppression 8 von 8 in

der gleichen Zeit. Unter hoher Immunsuppression wiesen 10 von 11(91%) in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten protektive Titer auf. Die Fallzahl in dieser Patientengruppe war zu gering für eine statistische Auswertung.

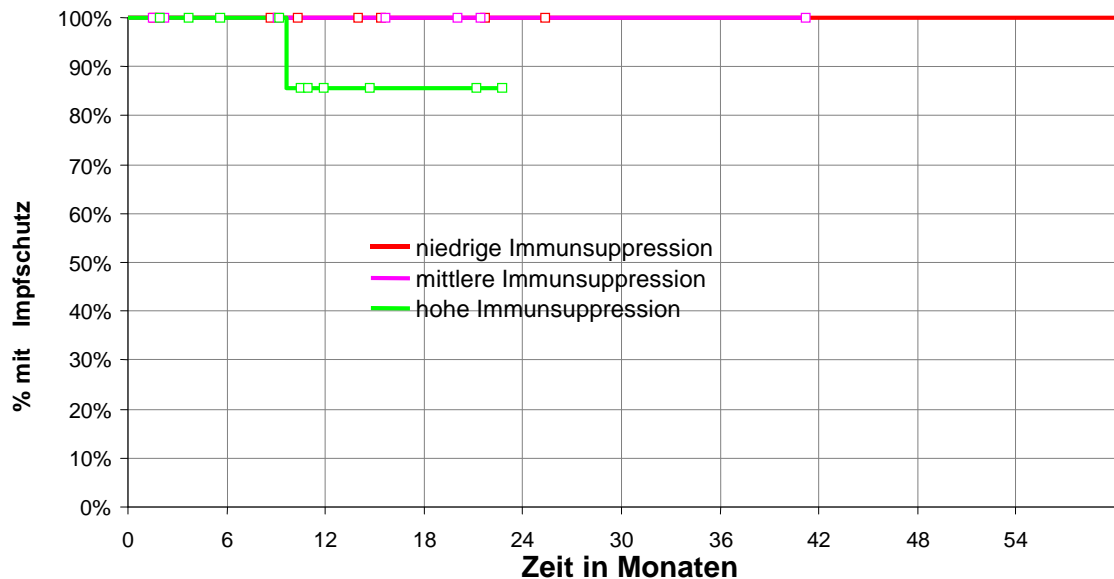


Abb.26 Die Antikörperpersistenz nach erfolgreicher Varizellenimpfung in Abhängigkeit von der Höhe der immunsuppressiven Therapie. Zu Beginn der Messung haben 100% der Geimpften einen Impfschutz in Form eines nachweisbaren Antikörpertiters für Varizellen (y-Achse). Jeder Verlust des protektiven Titers nach der letzten Varizellenimpfung wird als Ereignis in Form der Kaplan-Meier Analyse als kumulative Rate über die Zeit (x-Achse in Monaten) dargestellt.

Tabelle 38: Deskriptive Statistiken

Varizellen	Varizellen: Impfstatus					kumulativer Anteil						
	Fälle	Verlust des Schutzes	kein Verlust	%	mittl. Zeit bis Verlust des Impfschutzes	25%	50%	75%	12 m.	24 m.	36 m.	60 m.
niedrige Immunsuppression	8	0	8	100%	69.7 (SE 0.0, CI 95% 69.7-69.7)				100%	100%	100%	100%
mittlere Immunsuppression	8	0	8	100%	41.2 (SE 0.0, CI 95% 41.2-41.2)				100%	100%	100%	-
hohe Immunsuppression	11	1	10	91%	20.9 (SE 1.7, CI 95% 17.5-24.4)				86%	-	-	-
Total	30	1	29	97%	66.7 (SE 3.1, CI 95% 60.7-72.8)				95%	95%	95%	95%

Datenbasis: n=80. Werte nicht verfügbar: zeit2 n=47, misserf2 n=44, Talspiegel zur Impfung n=50. Ausschluss von Patienten ohne Immunsuppression.

#### 4.4.8. Varizelleninfektionen bei Nichtgeimpften nach Transplantation

Von den 86 Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden 36 Patienten vor und nach LTX gegen Windpocken geimpft. 15 Patienten erkrankten bereits vor Transplantation. Von den verbleibenden 35 erkrankten 14 nach der LTX an Windpocken (40%), 11 davon klinisch manifest (31%), 3 subklinisch (9%).

Ein Patient, der klinisch manifest erkrankte, hatte einen komplizierten Verlauf. Der Patient entwickelte 2 Jahre nach der LTX ein generalisiertes Exanthem, welches, kompliziert durch eine bakterielle Superinfektion, vier Wochen persistierte. Der Patient entwickelte keine Hepatitis, die Transaminasen waren normal, es gab keine Zeichen einer anderen Organmanifestation und die Erkrankung heilte ohne Residuen aus. Der Patient befand sich im Zeitraum der Infektion unter einer immunsuppressiven Monotherapie mit CSA. Der Talspiegel betrug 148 µg/l 2 Jahre LTX.

## 5.0 Diskussion

Auf Grund von Einzelfallberichten über Impfvirusinfektionen nach Gabe von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Immunsupprimierten, gilt die Verabreichung dieser bei Patienten nach Organtransplantation in den aktuellen internationalen Impfempfehlungen als kontraindiziert [3,31,32,43,107,142,143].

Deshalb wurde als erste Fragestellung, in der hier dargestellten retrospektiven Studie, die Sicherheit einer Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen bei Kindern nach Lebertransplantation untersucht.

Bisher gibt es nach Internet Recherche über „MEDLINE“ und „PUB MED“ erst 2 Publikationen über Kinder, die nach Lebertransplantation Masern, Mumps und Röteln geimpft wurden [95,161]. Rand et. al (1993) veröffentlichten die Ergebnisse von 18 Kindern, die nach Lebertransplantation (16 Patienten wegen Gallengangsatresie, 2 wegen Stoffwechselerkrankungen) erstmals gegen Masern allein (n=13) oder in Kombination als MMR (n=6) geimpft wurden. Die Patienten waren im Mittel zum Zeitpunkt der Impfung 34 Monate alt und durchschnittlich 23 Monate von der Transplantation entfernt, gesund, ohne Abstoßung und erhielten zum Zeitpunkt der Impfung eine immunsuppressive Therapie, überwiegend mit CSA und Prednison (n=13). Ein Patient entwickelte eine akute Abstoßung 3 Wochen nach Impfung ohne Zeichen einer klinischen Maserninfektion. Das Ergebnis der Biopsie wurde nicht detailliert dargestellt [161]. Die niedrige Nebenwirkungsrate entspricht den Untersuchungen von Kano et al. (2002), die keine Impfvirusinfektion oder Abstoßung nach Masernimpfung beobachteten [95]. In dieser Studie wurden 13 bereits vor LTX geimpfte Patienten, nach Transplantation geboostert, da die zuvor erreichten Titer abgefallen waren (13 gegen Masern, 2 gegen Röteln und 6 gegen Mumps). Voraussetzungen für die Reimpfungen waren mehr als ein Jahr Abstand nach LTX, keine akute Abstoßung in den letzten 6 Monaten, stabile klinische und laborchemische Parameter, eine niedrige immunsuppressive Therapie mit CSA Talspiegel < 50 µg/l und TAC Talspiegel < 5µg/l sowie Beendigung der Therapie mit Steroiden seit mehr als 6 Monaten.

In der hier dargestellten Arbeit entwickelte nach 190 Impfungen keines der geimpften Kinder eine klinisch manifeste Impfvirusinfektion.

Nach LTX wurden 53 Masernimpfungen verabreicht, 53 Mumps - und 49 Rötelnimpfungen, kombiniert, Masern allein, Mumps allein oder Röteln allein und 35 Mal wurde gegen Windpocken geimpft. Der Anteil an Zweitimpfungen

betrug bei Masern 26%, bei Mumps 19% mit 4% (n=2) Drittimpfungen, bei Röteln 24% und bei Varizellen mit 43% am meisten.

Gründe für die zweite Impfung waren bei Masern und Röteln mit sehr hohen primären Serokonversionsraten meist die allgemeine Impfempfehlung in Deutschland gegen Masern, Mumps und Röteln zweimal zu impfen, um bei immungesunden Kindern die primären Nonresponder zu boostern [124,163,188]. Bei der vergleichsweise dazu hohen primären Nonresponderrate nach Mumps und Varizellenimpfung schien das primäre Impfversagen der Grund für eine 2. Impfung gewesen zu sein.

Der Abstandsmedian der 1. Impfung zur LTX betrug für Masern 25 (7-94) Monate, für Mumps 27 (7-94) Monate, für Röteln 24 (7-86) Monate und für Varizellen 19 (3-86) Monate. Damit war der Abstand zur Transplantation deutlich grösser als die 6 Monate, die als Empfehlung vom Transplantationszentrum ausgesprochen worden waren. Keiner der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten entwickelte unter dieser immunsuppressiven Therapie eine Impfvirusinfektion. Keiner der Patienten zeigte im Zeitraum von 3 Monaten nach Impfung einen laborchemischen oder histologischen Nachweis einer akuten Transplantatabstoßung.

Auffallend in den 3 vorliegenden Studien ist der relativ große Abstand zur Transplantation. Als Empfehlungen waren mindestens 6 Monate von Rand et al. (1993) und bei den hier untersuchten Kindern angegeben, tatsächlich geimpft wurde gegen MMR 23, bzw. 24 Monate nach LTX, bzw. 19 Monate nach LTX gegen Varizellen, bei Kano et al. (2002) mindestens 12 Monate danach (keine genauen Angaben).

In der hier vorliegenden Studie war ein Teil der Kinder zum Zeitpunkt der ersten Impfung noch unter einer zweifach immunsuppressiven Therapie mit CSA oder TAC und Prednisolon, dabei war die Höhe der Therapie bei den Calcineurin-inhibitoren, gemessen als Talspiegel, 19-27 Monate nach LTX noch unerwartet hoch. Über 50% der gegen MMR und Varizellen Geimpften hatten einen CSA- oder Tacrolimustalspiegel von > 80 µg/l bzw. 6 µg/l und somit deutlich höher als bei Kano et al. (CSA Talspiegel < 50 µg/l, TAC Talspiegel < 5 µg/l). Darüberhinaus wurde die Therapie bei 25% (Röteln) – 53% (Varizellen) der Geimpften noch um Prednisolon (mittlere Dosis 0.1 mg/kg/Tag) ergänzt. In der Studie von Rand et al. waren zum Zeitpunkt der Impfung mehr als 50% neben CSA mit Prednison behandelt, in der von Kano et al. war dagegen mindestens 6 Monate vor der 1. Impfung kein Prednison mehr gegeben worden.

Vergleicht man die Sicherheit der Masernimpfung mit anderen Patienten, die immundefizient oder immunsupprimiert oder nach einer Therapie noch nicht vollständig regeneriert sind, zeigt sich, dass die Sorge über eine Impfvirusinfektion nach MMR Impfung bei Organtransplantierten nur bedingt berechtigt erscheint.

Ljungman et al. (1989) zeigten bei 20 knochenmarkstransplantierten Kindern und jungen Erwachsenen ohne Zeichen einer GvHD, dass es 2 Jahre nach KMT sicher war, diese gegen Masern, Mumps und Röteln zu impfen [123].



King et al. (1996) beobachteten bei 23 Patienten nach KMT ohne GvHD, die mindestens 2 Jahre nach Transplantation gegen MMR geimpft worden waren, keine Abstoßungen oder Impfvirusinfektionen [102].

Bei Spoulou et al. (2004) traten in einer Studie zur Antikörperpersistenz, nach MMR Impfung bei 30 Kindern nach KMT, keine Abstoßungsreaktionen oder Infektionen auf [182].

Ergänzend dazu haben Fallberichte über schwere Maserninfektionen mit Todesfolge bei HIV infizierten Kindern zu Empfehlungen geführt, dass schwer immunsupprimierte Menschen nicht gegen Masern geimpft werden dürfen [40,49,86,131,159].

Maserninfektionen nach Masernimpfungen bei anderen Patienten mit erworbener oder angeborener Immundefizienz haben diese Einschränkung gestützt [32,143].

1993 wurde ein 20 jähriger Mann mit Hämophilie A und HIV Infektion beschrieben, der um den Zeitpunkt einer Masernauffrischimpfung keine nachweisbaren CD4+ Zellen hatte und ein Jahr später an einer CMV Enzephalitis verstarb. Im Lungengewebe aus einer Biopsie 2 Monate vor dem Tod des Patienten ließen sich Impfmassernviren isolieren [42].

Goon et al. (2001) beschrieben einen einjährigen Jungen mit frischer, schwerer, symptomatischer HIV-Infektion (hohe Viruslast, CD4+ 340/ $\mu$ l), der 10 Tage nach einer MMR Impfung an einer Masernpneumonitis erkrankte (Nachweis des Impfstammes mittels PCR) und sich davon vollständig erholte [78].

Dagegen fanden Mc Laughlin et al. (1988) in einer retrospektiven Studie bei 45 perinatal HIV-infizierten Kindern keine Impfmassern oder aseptischen Meningitiden nach MMR Impfung [136] und Arpadi et al. (1996) verfolgten 81 perinatal infizierte Kinder, bei denen es nach MMR Impfung ebenfalls nicht zu Impfindektionen kam.

In den aktuellen Empfehlungen der American Academy of Pediatrics zur Masernimpfung HIV-Infizierter wurde auf Grund der beschriebenen Impfvirusinfektionen für eine positive Impfempfehlung eine untere, altersspezifische Grenze für die absolute Zahl an CD4+ Zellen festgelegt [3].

Zur Sicherheit der Varizellenimpfung nach Organtransplantation existieren nach Internet Recherche (National Library of Medicine, Pub Med) außerhalb dieser Studie nur Daten von Kano et al. (2002), in der 7 Patienten mehr als 1 Jahr nach LTX sicher gegen Varizellen nachgeimpft wurden.

In der hier dargestellten Studie traten bei keinem, der gegen Varizellen nach LTX Geimpften, klinisch manifeste Impfvvarizellen auf.

Bei keinem, der nach LTX gegen Varizellen geimpften Kinder, kam es innerhalb von 3 Monaten nach Impfung zu einer Transplantatabstoßung. Klinische und serologische Untersuchungen über die Weitergabe des Impfvirus an Varizellen empfängliche Familienmitglieder wurden nicht durchgeführt.

2 Patienten erkrankten 3 Jahre nach der Varizellenimpfung sehr wahrscheinlich an der Wildvirusinfektion, da die bisher beschriebenen Impfvirusinfektionen in den ersten 4-8 Wochen aufgetreten waren [107,116]. Die erste Patientin war primäre Nonresponderin auf die Impfung, die 22 Monate nach LTX durchgeführt worden war. Sie entwickelte mehr als 100 Papeln ohne Beteiligung innerer

Organe, die Erkrankung heilte nach 14 Tagen Behandlung mit Acyclovir ohne Residuen aus. Die zweite Patientin, geimpft 8 Monate nach LTX, erkrankte unter abnehmenden, aber potentiell noch Schutz bietenden Titern mit ca. 50 Papeln, die Erkrankung heilte ebenfalls aus.

Die meisten Erfahrungen liegen auch hier bei Kindern mit Tumorerkrankungen und HIV-Infizierten vor. Hattori (1976) und Iwaza et al. (1977) impften erstmals immunsupprimierte Kinder sicher und erfolgreich gegen Varizellen. Von 11 Kindern in sechsmonatiger Remission und eine Woche Pause zwischen Chemotherapie und Impfung, entwickelten 3 innerhalb von 3 Wochen einen Hautausschlag mit geringer Anzahl an Papeln [81,89]. In der nachfolgend größten Studie von Gershon et al. (1986) wurden 307 Kinder mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL) in Remission (im Mittel 20 Monate alt, 9-52) gegen Varizellen geimpft. 6% (3/54), die keine Erhaltungstherapie mehr erhalten hatten, entwickelten einen Hautausschlag einen Monat nach Impfung, im Vergleich zu 42% (100/241), deren Erhaltungstherapie für 2 Wochen unterbrochen worden war. Nur 10%, die eine zweite Dosis VZV Impfstoff erhielten und die noch unter Chemotherapie waren, zeigten einen Hautausschlag. Obwohl kein Impfvirus im Blut, Rachen oder Urin nachgewiesen werden konnte, entwickelten 14% (10/74) der empfänglichen Geschwisterkinder, deren leukämiekranken Geschwister nach der Impfung ein Exanthem entwickelt hatten, positive VZV Titer und 7 von 10 einen Hautausschlag mit 38 (0-200) Papeln. Es gab dagegen keinen Hinweis auf eine Übertragung von Varizellen auf 124 Kinder, deren leukämiekranken Geschwisterkinder keinen Hautausschlag hatten. Tsolia et al. (1990) beschrieben 156 Kinder mit Leukämie, die einen Monat nach Varizellenimpfung einen Hautausschlag hatten, bei 25 konnte das Impfvirus isoliert werden. Von 88 empfänglichen Geschwistern entwickelten 17% (15/88) eine Serokonversion und davon 83% (11/15) eine klinische VZV Infektion mit durchschnittlich 38 Papeln ohne Hinweis auf eine disseminierte Infektion. Bei 4 dieser Patienten gelang der Virusnachweis. Die Autoren stellten eine direkte Korrelation der Anzahl der Effloreszenzen und der Wahrscheinlichkeit einer Infektion der Geschwister fest [190].

Leung et al. (2004) beschrieben bei 17 gegen VZV geimpften Patienten, überwiegend mit ALL in Erhaltungstherapie, einen Patienten mit Impfvarizellen mit Hepatitis 5 Wochen nach Impfung.

Impfvarizellen traten in den beschriebenen Patientenkollektiven auf ohne dass es zu einer disseminierten Infektion kam, wie es bei einer Infektion mit dem Wildvirus bei Immunsupprimierten beschrieben worden war [120].

Im Vergleich dazu trat ein Hautausschlag bei immunkompetenten Kindern nach ca. 20 Millionen verabreichten Varizellenimpfstoffgaben in 67,5/100000 Impfdosen auf. Die Häufigkeit der Weitergabe von Impfvarizellen an andere trat bei 15 Millionen Gaben nur dreimal auf [204].

Da unter der Erhaltungstherapie mehr klinische Impfvarizellen auftraten, lautet die Empfehlung der AAP, Leukämiepatienten wenn möglich erst nach Beendigung der Chemotherapie gegen Varizellen impfen zu lassen [9,45].

Bei HIV infizierten Kindern besteht die Empfehlung der AAP (seit 1999) und der DGPI, dass nicht schwer immunsupprimierte asymptomatische Patienten sicher gegen VZV geimpft werden können. Grund für die Einschränkung war der Fallbericht eines 16 Monate alten Jungen mit vorher nicht diagnostizierter HIV-Infektion und niedrigen CD4+ Zellen, der eine schwere disseminierte VZV Impfvirusinfektion nach einer Varizellenimpfung überlebte. Der Virusnachweis gelang mittels PCR aus einer bronchioalveolären Lavage und einer offenen Lungenbiopsie (Kramer et al. 2001) [107]. In den Studien von Levin et al. (2001), deren Ergebnisse dem ACIP bei der Entscheidung, die Impfung bei HIV-Infizierten zu empfehlen, schon 1999 vorlag, wurden 41 Patienten (CDC Klasse N1 oder A1 und altersspezifischer CD4 Zahl, T- Lymphozytenzahl > 25%) gegen Varizellen geimpft, mit milden lokalen oder systemischen Reaktionen ohne Hinweis auf klinische Progredienz oder Zunahme der Viruslast [121].

Die Lebendimpfungen mit attenuierten Viren nach Lebertransplantation gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen waren in der hier dargestellten Arbeit in Hinblick auf Impfvirusinfektionen und Transplantatrejektionen in einem Zeitraum von 2 Jahren nach LTX, unabhängig von der Höhe der immunsuppressiven Therapie, sicher. Dass es durch die Impfung mit attenuierten Lebendviren, insbesondere durch das hepatotrope Varzellenvirus nicht zu einer akuten Rejektion in Form einer allgemeinen T-Zell-Aktivierung kam, könnte durch die Spezifität des T-Zell-Rezeptors erklärt werden [143,193]. Folgende Einschränkungen und Fehlerquellen beeinträchtigen allerdings die Aussagekraft der vorliegenden Studie. Durch die retrospektive Auswertung und die sich daraus ergebenden Dokumentationslücken, mit der Wahl des Frageschwerpunktes nach der Effektivität, weniger nach der Sicherheit der Impfung, ist eine nicht erfasste Anzahl an falsch negativen Probanden (Kinder mit leichten oder subklinischen Infektionen und Transaminasenerhöhungen) möglich. Die Dokumentation über Impfvirusinfektionen beruhte auf der Durchsicht der Akten mit Dokumentation der Rückmeldungen der Kinderärzte an das Transplantationszentrum und der Leberenzyme, aber nicht durch einen Fragebogen, der explizit eine Auflistung von Lokalreaktionen wie Fieber oder die Entwicklung eines Exanthems nach den Impfungen enthielt. Desweiteren ergab sich die dokumentierte Höhe der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der ersten Impfung aus einem Mittelwert im Jahr der Impfung, da die Impfung durch die Kinderärzte erfolgte und um den Zeitpunkt der Impfung keine genaue immunsuppressive Therapie dokumentiert war.

Um die Sicherheit der Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen nach LTX genauer beurteilen zu können, werden größere Fallzahlen in prospektiven Studien benötigt. Die Möglichkeit zum Erreichen entsprechender Fallzahlen läge in der Durchführung einer Multicenterstudie, welche die Ein- und Ausschlusskriterien festlegt, für den Abstand der Impfung zur LTX, z.B. 6 im Vergleich zu 12 Monaten, Stabilität der Leberfunktion, Höhe der immunsuppressiven Therapie, z.B. eine Gruppe mit Zweifachimmunsuppression, Prednisolon und Calcineurininhibitor, eine andere mit Monotherapie, eine Dokumentation des Talspiegels und der Immunitätslage des Kindes mittels B-

und T-Zellfunktionsmessung zum Zeitpunkt der Impfung, einen Bogen über dokumentierte unerwünschte Ereignisse, welcher von den Eltern in den ersten 6-8 Wochen nach Impfung ausgefüllt werden könnte und schließlich eine Kontrolle der Leberfunktion durch Blutentnahme zum Zeitpunkt 0,4 und 12 Wochen nach Impfung, zum Nachweis subklinischer Veränderungen der Transplantatfunktion.

### **Zusammenfassende Beantwortung der ersten Fragestellung:**

Die Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken waren in dem untersuchten Kollektiv nach einer LTX (im Median 24 Monate) sicher in Bezug auf das Auftreten von Impfvirusinfektionen und klinisch relevanten Abstoßungsreaktionen.

Einschränkend muss dabei die ungenügende Dokumentation von subklinischen Abstoßungsreaktionen und die geringe Fallzahl erwähnt werden.

Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen gegen MMR und Varizellen sollten wegen der geringen Erfahrung nur bei stabiler Transplantatfunktion (keine Abstoßung in den letzten 3 Monaten) und unter moderater oder geringer immunsuppressiver Therapie erfolgen [ 32,40,42, 49,78,86,95,123,131,143,159, 161,182].

Zur Klärung der Sicherheit und des frühestmöglichen Impfzeitpunktes nach LTX sind multizentrische Studien mit großen Fallzahlen notwendig.

Die internationalen Fachgesellschaften empfehlen derzeit bevorzugt vor einer Organtransplantation gegen MMR und Varizellen zu impfen [8].

Ob Impfungen vor der Transplantation durch eine Veränderung des T-Zell-Zytokinprofils Rejektionen nach der LTX begünstigen und in Zukunft nur eingeschränkt empfohlen werden sollten, bleibt weiteren Studien vorbehalten [71].

Die zweite Fragestellung war nach der Effektivität der Impfung. Erreichen lebertransplantierte Kinder durch die Impfung einen Schutz, der in Form eines virusspezifischen Antikörpers messbar ist?

In der Literatur existieren 3 Studien mit Kindern, die vor LTX geimpft wurden, mit primären Serokonversionsraten für Masern von 82%, Mumps 90%, Röteln 100% und Varizellen zwischen 27 und 95% [58,76,142].

Kano et al. (2002) erreichten bei leberkranken Kindern vor der Transplantation nach Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen primäre Serokonversionsraten für Masern von 82% (40 von 49), für Röteln von 100% (50 von 50), für Mumps von 90% (38 von 42) und für Varizellen von 95% (42 von 44). 4 von 9 primären Nonrespondern waren zum Zeitpunkt der Masernimpfung zwischen 6 und 10 Monate alt, so dass die Autoren auf die Inhibition durch noch vorhandene maternale Antikörper hinwiesen, welche bei Gesunden

beschrieben worden waren (Redd et al. 2004) [163]. Angaben über den Abstand der Impfung zur Transplantation wurden nicht gemacht.

Davon abweichend waren die Ergebnisse von Donati et al. (2000), deren primäre Serokonversionsraten nach einmaliger Varizellenimpfung deutlich niedriger ausfielen. Von 11 Kindern, die im Median 95 (40-289) Tage vor LTX gegen Varizellen geimpft worden waren, zeigten nur 3 Kinder (27%), nach Einmalgabe von Varilrix®, eine positive Immunantwort. Die Autoren führten diese niedrige Serokonversionsrate auf das niedrige Alter einiger Patienten zurück (4 von 11 waren jünger als 1 Jahr) und auf eine mögliche Interaktion mit Gabe von Blutprodukten im Beobachtungszeitraum, welche aufgrund der fortschreitenden Leberinsuffizienz notwendig geworden waren. Als weiterer Faktor für das Nichtansprechen wurde diskutiert, dass Titerbestimmungen von 4 Patienten, die innerhalb von 8 Wochen nach Impfung transplantiert worden waren, erst nach der LTX erhoben wurden und somit schon unter dem Einfluss einer hohen immunsuppressiven Therapie standen [58]. Darüberhinaus erwähnten die Autoren die fortgeschrittene Lebererkrankung als mögliche Ursache für die niedrige Serokonversionsrate.

In der hier vorliegenden Untersuchung betrug die primäre Serokonversionsrate bei Patienten, die vor LTX geimpft wurden für Masern 89% (24 von 27), für Mumps 83% (20 von 24), für Röteln 100% (21 von 21) und für Varizellen 60% (3 von 5). Der Abstand der Impfung zur LTX betrug für Masern, Mumps und Röteln im Median 25, 25, und 19 Monate, so dass Alter und Gesundheitszustand die Serokonversionsraten nicht wesentlich beeinflusst haben dürften. Der Abstandsmedian der Varizellenimpfung betrug dagegen nur 4 Monate. Die Fallzahl war mit n=5 zu niedrig, um Aussagen über den Einfluss des Gesundheitszustandes auf die Serokonversionsrate machen zu können. Der Abstand der Impfung zur 1. Titerbestimmung betrug im Median 16-45 Monate, so dass diese Zahl falsch niedrig liegen kann, wenn primäre Responder bis zum Zeitpunkt der Titerbestimmung nicht mehr nachzuweisende Antikörper hatten.

Die primären Serokonversionsraten sind für Masern, Mumps und Röteln mit denen von Kano et al. (2002) vergleichbar. Die Fallzahl der Varizellenimpfung mit n=5 ist in der hier dargestellten Untersuchung jedoch deutlich zu niedrig für einen Vergleich (bei Kano et al. n=44).

Vergleicht man die Ansprechraten mit anderen organtransplantierten Patienten, so zeigte sich dort die Wirksamkeit der Impfung vor Transplantation, insbesondere, wenn zweimal geimpft worden war [76,197].

Giacchino et al. (1995) impften 68 Kinder, davon 50 mit terminaler Niereninsuffizienz und 18 mit Leberversagen vor Transplantation gegen Varizellen. 34 Kinder (50%) mit terminaler Niereninsuffizienz zeigten mittels ELISA einen Antikörpertiter, 9 der leberkranken Kinder (50%) ebenfalls. Bestimmt wurden die Antikörper 30 bzw. 90 Tage nach Impfung. Wurden die Patientenserum mit dem empfindlicheren FAMA gemessen, stieg die Serokonversionsrate nach einer Impfung auf knapp 65%. 16 von 25 Patienten waren nach der 2. Gabe des verwendeten Varizellenimpfstoffes dann sekundäre Responder, so dass die Zahl der Responder auf 73,5% anstieg [76].

Broyer et al. (1997) erreichte bei Kindern vor Nierentransplantation (NTX) Serokonversionsraten von 49% nach einer Impfung gegen Varizellen (103/212) [38].

Webb et al. (2000) beschrieben Serokonversionsraten nach 2 Impfungen mit attenuierten Varizellen von 100% (32/32) bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz, von denen 25 dialysiert worden waren. 3 von 32 (9%) verloren ihre Titer 2, 12 und 13 Monate nach NTX [197].

Vergleicht man die Daten mit denen gesunder Kinder, so findet man in der Literatur primäre Serokonversionsraten je nach Alter nach einer Impfung für Masern von 95% (Impfung mit 12 Monaten) - 98% (Impfung mit 15 Monaten), für Mumps > 97%, für Röteln > 95% und für Varizellen von 85-96 % [44,117,188,202].

Dabei weisen Redd et al. (2004) auf die Bedeutung der Persistenz maternalen Antikörper auf die primäre Serokonversionsrate hin. Kinder von Müttern, die eine Wildvirusinfektion durchgemacht hatten und höhere Antikörpertiter postnatal aufwiesen, hatten zum Zeitpunkt der Impfung im Alter von 9, 12 und 15 Monaten eine signifikant niedrigere Serokonversionsrate als die Kinder, deren Mütter keine Masern -, Mumps – oder Rötelninfektion aufwiesen oder nach 1963, dem Jahr der Einführung der Lebendimpfung geboren waren; Impfung mit 9 Monaten, Serokonversionsrate für Masern 76% versus 95%, mit 12 Monaten 93,8% versus 96,6% und mit 15 Monaten 95,6% versus 99,3% [163]. Gans et al. (2004) untersuchten die humorale und zellvermittelte Immunität nach Masernimpfung bei 55 gesunden Säuglingen in Kalifornien im Alter von 6,9 und 12 Monaten. Die 6 und 9 Monate alten wurden dabei mit 12 Monaten nachgeimpft. Die zellvermittelte masernspezifische Immunität war unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Impfung und Vorhanden- oder Nichtvorhandensein passiver maternaler Antikörper in 71-91% nachweisbar. Die primäre Serokonversionsrate, gemessen in Form masernspezifischer Antikörper, war in der Gruppe, der mit 6 Monaten Geimpften beim Nichtvorhandensein maternaler Leih-titer 79%, in der Gruppe mit Impfung im Alter von 9 Monaten 100% und somit nicht mehr verschieden von den 12 Monate alten (98%). Die Antikörpertiterhöhe nach einer Impfung war niedriger bei den früher Geimpften, im Vergleich mit den 12 Monate alten [70]. Die Kinder, die in der hier dargestellten Studie vor Transplantation geimpft worden waren, waren im Median deutlich älter (Masern 19, Mumps 19, Röteln 22 und Varizellen 27 Monate alt), so dass das Alter wohl keinen negativen Einfluss auf die Serokonversionsraten hatte. Allerdings ist dieser Aspekt in Hinblick auf das junge Transplantationsalter bei der Hauptgruppe der Lebertransplantierten, den Patienten mit extrahepatischer Gallengangsatresie, von Bedeutung (Anteil allein in dieser Studie 65%). Berücksichtigt man die Ergebnisse von Redd et al. (2004) und Gans et al. (2004), so wäre eine Bestimmung der maternalen Leih-titer im Alter von 6 Monaten bei den zu lebertransplantierenden Kinder sinnvoll, um diese anschließend im Alter von 6 und 12 Monaten oder im Alter von 9 und 12 Monaten zu impfen. Der Erfolg einer solchen Impfung wäre nach den Ergebnissen von Gans et al. (2004) vergleichbar mit den im Alter von 12 Monaten einmalig geimpften, wenn keine maternalen Leih-titer vorliegen und

würde identische Serokonversionsraten mit niedrigen Antikörpertitern erreichen bei Vorhandensein maternaler Leih-titer. Wenn diese Patienten im Alter von weniger als 12 Monaten nicht geimpft werden, so besäßen Kinder ohne Impfung möglicherweise länger als 24 Monate keine Immunität mit dem Risiko der Erstinfektion, insbesondere in der Phase der hohen immunsuppressiven Therapie in den ersten 3-6 Monaten um die Transplantation herum.

Aufgrund der hohen Serokonversionsraten von Kano et. al (2002), der hier dargestellten Ergebnisse der MMR-Impfung und der Literaturangaben, unter Berücksichtigung der guten Serokonversionsraten für HIV-infizierte Kinder, die im Alter < 12 Monaten (Arpadi et al. 1996) geimpft wurden und der hohen Impfraten um 80-85% (Robert-Koch-Institut 2003) in Deutschland und dem damit verbundenen frühzeitigen Abfall maternaler Antikörpertiter (Redd et al. 2004, Gans et al. 2004), erscheint eine Impfung vor Organtransplantation auch dann sinnvoll, wenn die Kinder jünger als 12 Monate sind. Diese Studien unterstützen die derzeitige aktuelle Empfehlung der AAP, die Impfung vor Transplantation durchzuführen [3,16]. Eine Boosterung ab 4 Wochen nach Erstimpfung, würde möglicherweise auch bei leberkranken Kindern, die im Alter von  $\geq 12$  Monaten geimpft wurden, sowohl die Serokonversionsrate, die Höhe des Titers und den Schutz vor einer Infektion bei einem Ausbruch erhöhen, wie Studien dieses bei Immungesunden nach Masernimpfung zeigten [50,188].

Gegen eine Impfung vor der Transplantation gegen MMR sprechen das verminderte Risiko einer Maserninfektion durch hohe Impfraten in der Bevölkerung, verbunden mit der Einschränkung an öffentlichen Kontakten des Patienten um die LTX, das äußerst geringe Risiko einer klinisch manifesten Mumps- oder Rötelninfektion nach LTX, der nicht planbare Zeitpunkt der Transplantation bei Fremdspenden verbunden mit der Frage der Sicherheit der Impfung, wenn innerhalb weniger Tage danach eine hohe immunsuppressive Therapie folgt und Hinweise von Ganschow et al. (2001), dass Kinder mit TH1 Zytokinprofil (IL-2 und IFN  $-\gamma$ ), wie zum Beispiel nach Erkrankungen oder Impfungen, ein höheres Risiko für eine spätere Rejektion haben, als transplantierte Kinder mit TH2 Zytokinprofil (z.B IL-4) [71]. Eine einzige MMR Impfung ab dem 12. Lebensmonat, oder die Boosterung mit dem 12. Lebensmonat, wenn zuvor einmal geimpft wurde, vor LTX erreicht nach den bisher bekannten Ergebnissen ausreichend hohe Serokonversionsraten, um Patienten um die Transplantation und teilweise über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten danach vor einer Infektion zu schützen. Ob gerade durch Impfungen vor der Transplantation ein erhöhtes Rejektionsrisiko nach der Transplantation entsteht, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend beantwortet werden und muss in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen belegt werden.

Das Risiko an einer Varizelleninfektion um die Transplantation oder danach zu erkranken, ist aufgrund der höheren Inzidenz um ein vielfaches größer als bei Masern, Mumps und Röteln. In Deutschland erkrankten 2002 ca. 700.000 Menschen, im Vergleich dazu waren die dem RKI gemeldeten Verdachtsfälle im selben Jahr für Masern 1159, für Mumps 49 in Ostdeutschland und für Röteln 53 registrierte Fälle in Ostdeutschland (ausgenommen Mecklenburg-Vorpommern) deutlich weniger [164]. Die Ergebnisse dieser Studie mit n=5 Patienten, die vor Transplantation geimpft wurden, mit einer primären Sero-

konversionsrate von 40%, sind aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht aussagekräftig. Die zwei publizierten Studien bei Kindern zur Varizellenimpfung vor LTX von Donati et al. (2000) und Kano et al. (2002) zeigten mit Serokonversionsraten von 27 bzw. 95% sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Berücksichtigt man die hohen Serokonversionsraten nierenkranker Kinder, die vor LTX geimpft wurden und den Schutz vor einer schwerwiegenden VZV Infektion, der im Vergleich zur Kontrollgruppe vorhanden war [38,197], die hohe Inzidenz der Erkrankung, die Komplikationen, die nach LTX bei Nichtgeimpften beobachtet wurden [114,135,157], so erscheint die Varizellenimpfung bei Kindern vor LTX und deren für VZV empfänglichen Familienmitgliedern effektiv und sinnvoll. Eine Zweitimpfung vor Organtransplantation (TX), bzw. nach TX führt zu einem höheren VZV spezifischen Antikörpertiter, einer sekundären Serokonversion und einer längeren Persistenz protektiver Titer [95,197].

In der hier vorliegenden Studie wurden erstmals die primäre Serokonversionsraten von Kindern untersucht, die nach einer LTX neben Masern auch gegen Mumps, Röteln und Varizellen geimpft wurden.

In der Literatur findet sich eine Studie, in der Lebertransplantierte gegen Masern primär geimpft [140] und eine Studie, in der primäre Nonresponder nach Impfung vor LTX, nach Transplantation gegen MMR und Varizellen geboostert wurden [95].

Rand et al. hatten 1993 erstmals Kinder nach LTX gegen Masern geimpft. Die primäre Serokonversionsrate nach Masern – oder MMR Impfung, gemessen als masernspezifisches IgG mittels Fluoreszenzimmunoassay, betrug 41% (7 von 17). Der Abstand zwischen Impfung und Titerbestimmung betrug nur bei 4 Patienten, die eine Impfschutz erreichten, weniger als 2 Monate. Bei 13 Patienten betrug dieser Abstand 13-60 Monate. 6 Monate nach der Impfung hatten nur 4 von 14 Patienten (28,6%) noch protektive Titer. Die Autoren diskutierten, dass die primäre Serokonversionsrate bedingt durch den großen Abstand zur ersten Titerbestimmung durch Verlust erworbener Antikörpertiter zu niedrig gemessen wurde [161].

Kano et al. (2002) gaben Patienten nach LTX, die nach der MMR oder Varizellenimpfung primäre Nonresponder blieben oder ihre Titer verloren hatten, eine 2. Impfdosis und erreichten hohe Serokonversionsraten für Masern mit 85% (11/13), Röteln 100% (2/2), Mumps 100% (6/6) und für Varizellen mit 71% (5/7) [95].

Die primäre Serokonversionsrate in dieser Studie, bei den ausschließlich nach LTX Geimpften, betrug nach einer Impfung für Masern 79% (30 von 38), für Mumps 49% (14 von 36), für Röteln 100% (37 von 37) und für Varizellen 35% (11 von 31). Dabei wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit bei der primären Serokonversionsrate für Patienten errechnet, die ausschließlich nach LTX Masern und Röteln, gegenüber denen, die ausschließlich vor Transplantation geimpft wurden (Masern  $p < 0.001$ , Röteln  $p < 0.001$ ). Betrachtet man im Gegensatz dazu die absoluten Zahlen und nicht in welchem zeitlichen Intervall zur 1. Impfung protektive Titer erreicht wurden, muss man zu dem Schluss kommen, dass die statistische Überlegenheit allein auf dem deutlich



kürzeren Zeitintervall von der 1. Impfung zur 1. Titerbestimmung bei den nach LTX geimpften Patienten beruht und somit, bedingt durch die zufällig anfallenden Daten einer retrospektiven Studie, einen Fehler durch die statistische Auswertung darstellt.

Die Serokonversionsraten nach der 2. Impfung waren in der hier dargestellten Studie bei den Kindern, die ausschließlich nach LTX geimpften primären Nonrespondern vergleichbar hoch mit denen von Kano et al. (2002), der die erste Impfung vor LTX durchgeführt hatte; für Masern 100%(3/3), für Mumps 90%(9/10) und für Varizellen 92%(11/12).

Bislang liegen Studien bei immunsupprimierten Patienten zur primären Serokonversionsrate für Patienten nach NTX, Knochenmarkstransplantation, in der Erhaltungstherapie der Akuten Lymphoblastischen Leukämie und mit HIV - Infektion vor [16,74,89,102,123,137,148,149,207].

Zamora et al. (1994) gaben 17 Kindern nach NTX Varizellenimpfstoff unter einer immunsuppressiven Therapie mit Prednison, CSA und Azathioprin und erreichten nach 4-8 Wochen Serokonversionsraten von 65% ohne Auftreten von Komplikationen [207].

Izawa et al. (1977) impften 11 Kinder mit ALL in Remission in Erhaltungstherapie (je eine Woche Unterbrechung vor und nach Impfung) und 6 Kinder mit soliden Tumoren gegen Varizellen mit einer Serokonversionsrate von 100% [89].

Gershon et al. (1984) erreichten primäre Serokonversionsraten nach VZV Impfung bei 112 Kindern mit ALL in Remission von 84% nach einer Impfung und 95% nach zwei Impfungen und 1986 nach Varizellenimpfung bei 288 Kindern mit ALL, im Mittel 20 Monate (9-52) alt in Remission befindend, Serokonversionsraten von 89% (257/288) nach einer und von 95% (189/200) nach zwei Impfungen [74].

Leung et al. (2004) beschrieben bei 16 gegen VZV geimpften Patienten, überwiegend ALL (13/16) in Erhaltungstherapie, jeweils eine Woche unterbrochen vor und nach Impfung, Serokonversionsraten 6 Wochen nach der 1. Impfung von 19% (3/16) und 94% (15/16) nach 2. Impfung drei Monate später [120].

Torigoe et al. (1981) veröffentlichten eine Fallbeschreibung von 8 Kindern, die in der Dauertherapiephase der ALL gegen Masern und 4, die gegen Mumps geimpft worden waren. Dazu war die Therapie eine Woche vor Impfung und eine Woche danach unterbrochen worden. Die Serokonversionsraten betragen 100% und Antikörper persistierten 4 Wochen bis 3 Jahre nach Impfung [189].

Nilsson et al (2002) untersuchten in Schweden bei 43 Kindern mit Akuter Leukämie in Remission die Immunität gegen Masern, die nur bei 26 von 43 (60%) vorhanden war. Alle waren vor Erkrankung geimpft. Nach Boosterung durch eine Zweitimpfung kam es bei 14 Kindern ohne Antikörpernachweis zu einer Immunantwort, bei 6 Kindern nicht [149].

Ljungman et al. (1989) zeigten bei 20 knochenmarkstransplantierten Kindern und jungen Erwachsenen ohne Zeichen einer GvHD, 2 Jahre nach KMT Serokonversionsraten nach MMR-Impfung für Masern 77% (10/13), Mumps 64% (7/11) und Röteln 75% (9/12) [123].

King et al. (1996) untersuchten die Sicherheit und Effektivität der MMR-Impfung bei 23 Patienten, mindestens 2 Jahre nach KMT. Von 23 Patienten

waren zum Zeitpunkt der Nachimpfung 23% positiv, nach Boosterung hatten 77% nachweisbare Titer [102].

Arpadi et al. (1996) untersuchten die Masernantikörpertiter nach 1. Impfung bei 81 perinatal HIV-infizierten Kindern. 72% hatten messbare Antikörper gegen Masern, die Antikörperpersistenz nach Impfung reduzierte sich signifikant nach 1 Jahr von 83% auf 52%. Kinder, die in dieser Studie zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 6-11 Monaten alt waren, wiesen häufiger nachweisbare Titer auf als Kinder, die mit einem Jahr und älter geimpft worden waren [16].

Levin et al. (2001) erzielten bei HIV-infizierten Kindern, die klinisch asymptomatisch oder im Stadium A nach CDC Definition geringe Symptome aufwiesen und immunologisch Stadium I entsprachen (CD4 Zahl >25% und absolute Zahl im Normbereich für das Alter), primäre Serokonversionsraten nach VZV- Impfung von 53% (18/34) nach einer Impfung und 60% (21/35) nach 2 Gaben [121].

Melvin et al. (2003) fanden in einer retrospektiven Studie von 18 HIV-infizierten Kindern (Altersmedian 7 Jahre, 79% RNA levels < 50 Kopies/ml, CD4 > 35%) unter hoch aktiver antiretroviraler Therapie (HAART) nach 4 Wochen eine primäre Serokonversionsrate nach Masernimpfung von 83%(15/18). Ein Jahr nach Impfung hatten noch 8 von 11 (73%) nachweisbare Titer [137].

### **Zusammenfassende Beantwortung der zweiten Fragestellung:**

In der hier dargestellten Untersuchung erreichten die Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen vor einer Lebertransplantation hohe primäre Serokonversionsraten für Masern (89%), Mumps (83%) und Röteln (100%), vergleichbar mit anderen Studien, mit primären Serokonversionsarten bei Masern (82-89%), Mumps (83-90%) und Röteln (100%). Bei Varizellen erreichten in der vorliegenden Studie nur 60% eine primäre Serokonversion, bei allerdings sehr geringer Fallzahl (n=5). Die Ergebnisse der primären Serokonversionsarte nach Varizellenimpfung vor Lebertransplantation waren in den zwei existierenden Studien sehr unterschiedlich (27-95%) [58,76,142].

Gemäß den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften sollten Kinder vor einer Lebertransplantation entsprechend den allgemeinen Impfempfehlungen mindestens einmal gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen geimpft werden [8].

Eine Kombinationsimpfung als MMR erscheint auf Grund der sehr guten Verträglichkeit und Effektivität sinnvoll und eine Kombination mit einem Varizellenimpfstoff bei einem Kind vor Organtransplantation am selben Tag möglich [13,95].

Die Zunahme der geimpften Mütter wird aller Voraussicht nach zu einer verkürzten Verweildauer maternaler Leih-titer führen und erfolgreiche Impfungen gegen MMR und Varizellen im Einzelfall schon ab dem 6. Lebensmonat ermöglichen [70,163].

Die Erstimpfungen bei Kindern nach LTX unter immunsuppressiver Therapie erreichten in dem hier untersuchten Kollektiv hohe primäre Serokonversionsraten bei Röteln (100%), gute bei Masern (79%) und eher niedrige bei Mumps (39%) und Varizellen (35%), verabreicht im Median 19-27 Monate nach LTX. Die Serokonversionsrate nach Masernimpfung war damit höher als in der einen bisher publizierten Arbeit (41%) [142].

Eine Kombinationsimpfung als MMR erscheint auf Grund der sehr guten Verträglichkeit und Effektivität sinnvoll, eine Kombination mit einem Varizellenimpfstoff sollte bei einem Kind nach Organtransplantation am selben Tag auf Grund bisher geringer Fallzahlen nicht durchgeführt werden.

Vergleicht man die Serokonversionsraten immunsupprimierter Kinder nach LTX mit denen gesunder, so sind diese für Röteln gleich, niedriger für Masern (95-98%) und deutlich geringer für Mumps (97%) und Varizellen (85-96%) [44,58, 76,117,142,188,202].

Berücksichtigt man die geringen Fallzahlen, so sind für die Festlegung des optimalen Zeitpunktes der ersten Impfung nach Transplantation ein zentrales Melderegister mit im Internet verfügbarem Formular über Alter des Patienten, Zeitpunkt, Effektivität, immunsuppressiver Therapie, klinischen und subklinischen Rejektionen unerlässlich.

Die dritte Fragestellung war nach der Dauer der erworbenen Immunität, definiert durch die Antikörperpersistenz und dem Schutz vor Infektion nach Kontakt mit dem Wildvirus? Ist diese Immunität vergleichbar lang mit der gesunder Menschen nach Impfung oder geht sie bei dauerhaft immunsupprimierten Kindern nach einer Lebertransplantation im Verlauf verloren?

In der Studie von Kano et al. (2002) reduzierte sich die Antikörperpersistenz bei bis 4 Wochen vor LTX Geimpften (Primäre Serokonversionsraten, Masern 82%, 40/49, Mumps 90%, 38/42, Röteln 100%, 50/50 und Varizellen 95%, 42/44) im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach LTX auf 78% bei Masern, 81% bei Mumps, 93% bei Varizellen, bei komplett erhaltenen Titern mit 100% bei Röteln bis 1 Jahr nach LTX auf 45% bei Masern, 94% bei Röteln, 57% bei Mumps und 75% bei Varizellen. Mit 21% (12/58) erkrankten relativ viele dieser Patienten im Beobachtungszeitraum zwischen 9 bis 68 Monaten nach LTX, 3 von 49 (6%) an Masern, davon einer, der hospitalisiert werden musste, 7 von 42 (17%) an Mumps und 5 von 44 (11%) Patienten an Varizellen ohne schwere Verlaufsformen und kein Patient an Röteln. Der Schweregrad der klinischen Manifestation wurde nicht näher beschrieben. Vier der Erkrankten waren primäre Nonresponder und 11 von 15 erkrankten, als ihre Antikörpertiter abnahmen.

Die Nonresponder erreichten nach Reimmunisierung Serokonversionsraten von 85% (11 von 13) für Masern, 100% (2 von 2) für Röteln, 100% für Mumps (6 von 6) und 71% (5 von 7) für Varizellen. 6 Monate nach Reimmunisierung fiel die Antikörperpersistenz bei Masern auf 64% und bei Varizellen auf 57% ab, bei gleichbleibenden Titern für Mumps und Röteln.

Die bisher umfassendste Arbeit zur Wirksamkeit der Varizellenimpfung vor Organtransplantation stammt von Broyer et al. (1997). In einer retrospektiven Studie wurden von 704 Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Spenderniere bekamen, 186 Patienten zuvor einmalig gegen Varizellen geimpft und anschließend über 10 Jahre nachverfolgt. 62% hatten nach einem Jahr noch nachweisbare Antikörper gegen Varizellen (Meßmethode ELISA, positiv wurde definiert als Titer > 100 IU/l), 42% nach 10 Jahren. 11 primäre Nonresponder erhielten eine 2. Impfdosis, 5 (45%) davon erreichten eine Serokonversion. 19 von 94 Patienten (20%) verloren über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren ihre Varizellen spezifischen Antikörper, davon kumulativ 7.4% nach 1 Jahr, 11.1% nach 2 Jahren und 24% nach 5 Jahren. Im Vergleich dazu betrug der Verlust der Antikörper in der Kontrollgruppe der Patienten mit Wildvirusinfektion 0.4% nach 1 Jahr, 2.8% nach 2 Jahren und erreichte mit 4.5% kumulativ nach 5 Jahren ein Gleichgewicht.

Broyer verglich des Weiteren das Risiko an einer Varizelleninfektion zu erkranken und die Schwere der Infektion zwischen den Geimpften und den nicht Geimpften nach NTX. Dabei erkrankten von 103 Geimpften, die zum Zeitpunkt der NTX keine protektiven Antikörper hatten, 26 (25%) an Varizellen, davon 21 asymptomatisch, im Vergleich dazu erkrankten 22 von 49 nicht Geimpften (45%) im Verlauf an Windpocken (statistisch signifikant), klinisch deutlich schwerer, darunter 3 Todesfälle.

Webb et al. (2000) beschrieben bei Kindern, die vor NTX gegen VZV geimpft worden waren, ebenso eine Abnahme der protektiven Titer nach Transplantation wie Rothwell et al. (1999), die 3 Wildvirusinfektionen, davon 2 Reinfektionen und eine bei nachgewiesenem primärem Ansprechen auf die Impfung nach NTX beobachtet hatten. Allerdings waren zwei Impfungen mit einer deutlich höheren Antikörperpersistenz verbunden, als eine (Webb et al. 2000).

Feldman et al. zeigten 1998 an 39 Kindern mit Akuter Leukämie in Remission, die vor Erkrankung MMR geimpft waren, einen Abfall der Seropositivität um 13% von 90 auf 77% und diskutierten eine Reevaluation nach Behandlungsende und die Möglichkeit einer Nachimpfung [66].

In der hier dargestellten Arbeit betrug der kumulative Anteil von protektiven Antikörpern nach erfolgreicher Impfung vor LTX nach 5 Jahren für Masern noch 93% (19/20), Mumps 100% (18/18), Röteln 100% (17/17) und für Varizellen ebenfalls 100% (3/3). Diese Patienten wurden nach der Transplantation nicht erneut durch eine Impfung geboostert. Keiner der Patienten erkrankte nach der Impfung vor oder nach der Transplantation an Masern, Mumps, Röteln oder Windpocken, so dass in diesem Kollektiv der Schutz vor Erkrankung mit 100% sehr hoch war. Ein Grund mag der relativ lange Abstand zur LTX sein, im Median 25 (0-163) Monate, so dass zum eine noch verhältnismäßig gesunde Kinder geimpft wurden und ein langer Zeitraum ohne Einfluss immunsuppressiver Medikamente vorlag.

Im Vergleich dazu betrug der kumulative Anteil von protektiven Titern bei Kindern, nach der letzten erfolgreichen Impfung nach LTX, unter immu-

suppressiver Therapie (primäre und sekundäre Responder zusammen), nach 24 Monaten für Masern 100% (34/34), nach 12 Monaten für Mumps 90% (17/18), nach 24 Monaten für Röteln 100% (40/40) und im gleichen Beobachtungszeitraum für Varizellen 94% (27/28).

Der Untersuchungszeitraum in dieser Gruppe war um 3 Jahre deutlich kürzer als bei den ausschließlich vor LTX Geimpften. Ein Viertel aller Patienten wurde unabhängig vom Ansprechen auf die erste Impfung ein zweites Mal geimpft, davon 46% der Varizellengeimpften, 26% der Maserngeimpften, 24% der Rötelngeimpften und 23% der Mumpsgeimpften. Berücksichtigt man die niedrigen Serokonversionsraten insbesondere nach Mumpsimpfung mit 39% (14/36) und Varizellenimpfung mit 35% (11/31) und die hohen Serokonversionsraten nach Zweitimpfung, bei Mumps 90% (9/10) und Varizellen 92% (11/12), so erklärt sich hier der hohe Anteil an protektiven Antikörpertitern über die Zeit vorrangig durch die Auffrischungsimpfung.

Zwei Patienten aus diesem Kollektiv erkrankten trotz Impfung klinisch manifest an Varizellen. Eine Nonresponderin erkrankte 3 Jahre nach Impfung, eine primäre Responderin erkrankte zum Zeitpunkt abnehmender Titer 3 Jahre nach Impfung, beide mit einer Hautmanifestation. Beide Erkrankungen heilten unter medikamentöser Therapie mit Acyclovir aus. Der Schutz vor Erkrankung betrug bei den ausschließlich nach LTX geimpften Kindern für Masern, Mumps und Röteln 100%, für Varizellen bot die Impfung einen sicheren Schutz vor einer schweren oder disseminiert verlaufenden Infektion.

9 Patienten, die nach der Transplantation gegen Varizellen geimpft worden waren, entwickelten im Verlauf einen Anstieg des Antikörpertiters ohne Zeichen einer klinisch manifesten Infektion.

Bei 8 dieser 9 Patienten war dokumentiert, dass es im Zeitraum der Boosterung nicht zu einem Anstieg der Transaminasen gekommen war.

Ein weiterer Hinweis für die Wirksamkeit der Impfung nach LTX ergibt sich aus dem Anteil, der nach LTX an VZV klinisch manifest erkrankten, nicht geimpften Kinder mit 31% (11/35), der damit deutlich höher war als in der Gruppe, der nach LTX geimpften mit 6% (2/36). Ein nichtgeimpfter Patient entwickelte einen prolongierten Verlauf mit bakterieller Superinfektion ohne Hinweis auf Dissemination und Organabstoßung mit kompletter Ausheilung.

Vergleicht man die Antikörperpersistenz nach einer Varizellenimpfung in der einzig publizierten Studie nach NTX (Zamora et al. 1994) mit dieser (als Vergleichszahl die primären Serokonversionsraten) so lag diese nach 2 Jahren mit 76% gegenüber 36% deutlich höher.

Zamora et al. (1994) berichteten darin über 3 von 11 Kindern (27%), die nach NTX unter dreifach immunsuppressiver Therapie mit CSA, Prednison und Azathioprin protektive Titer nach VZV Impfung erreichten und 2-4 Jahre nach Impfung an einer milden Wildvirusinfektion erkrankten.

Die Effektivität der Varizellenimpfung wurde schon zuvor bei anderen immunsupprimierten Kindern beschrieben [73,74,114].

Gershon et al. (1984) zeigten bei Kindern mit ALL in Erhaltungskemotherapie bei 11 Kindern (55%) nach 12 Monaten noch protektive Titer gegen VZV.

In dieser Studie erkrankten 7 (4%) von 191 Geimpften an Varizellen, im Zeitraum zwischen 2 und 10 Monaten nach der ersten Impfung, von 39 erkrankten 5%, die Kontakt zu Freunden mit Windpocken hatten.

3 von 21 Kindern (14%), die einen Familienkontakt zu klinisch und serologisch nachgewiesenen Varizellen hatten, erkrankten. Sie hatten zum Zeitpunkt der Erkrankung nach 2 Impfungen protektive Titer und eine milde Verlaufsform der Wildvirusinfektion mit weniger als 50 Papeln, die ohne Therapie komplikationslos ausheilten [74].

8 geimpfte Kinder hatten eine subklinische Reinfektion mit dem Wildvirus durchgemacht, gemessen am IgG Anstieg oder IgM Nachweis [73].

1986 zeigten Gershon et al. den Rückgang protektiver Antikörper nach ein oder zwei VZV Impfungen bei Kindern mit ALL in Remission, die 1 Jahr nach der letzten VZV Gabe 75% (166/200) Seropositive vorwiesen, nach 2 Jahren 71% (105/147) und nach 3 Jahren 66% (40/61). Bei 7% (23/307) der Geimpften kam es zur klinischen Varizelleninfektion, in 5% zu einer subklinischen. Die Erkrankungsraten nach Familienkontakt betragen 18% (7/38), nach Kontakt zu Freunden 10% (10/94). Dabei war die Erkrankungshäufigkeit unabhängig vom Intervall zwischen Impfung und Erkrankungsbeginn .

100% (8/8) der Erkrankten wiesen zum Zeitpunkt der Infektion keine protektiven Antikörper auf.

Nach Varizellenkontakt in der Familie entwickelten 86% (106/123) in Remission geimpfter leukämiekranker Kinder keine klinisch manifesten Windpocken. Die Kinder, die an Windpocken erkrankten, hatten im Durchschnitt weniger als 100 Effloreszenzen und benötigten zur Überwindung der Erkrankung keine antivirale Therapie [116].

Verstraeten et al. (2003) beschrieben in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Asthmatikern ein erhöhtes Risiko für ein Impfversagen nach Varizellenimpfung, im Sinne einer Durchbruchinfektion nach Kontakt bei 365 von 88765 Kindern (0,4%) in den ersten 3 Monaten nach Einnahme von oralen Kortikosteroiden. Ein erhöhtes Risiko für die Grunderkrankung allein konnte er statistisch nicht nachweisen [192].

Die Antikörperpersistenz in der bisher publizierten Studien nach Organtransplantation für Masern (Rand et al. 1993) lag verglichen mit der hier dargestellten Arbeit (als Vergleichszahl die primären Serokonversionsraten, Verlaufszeitraum 36 Monate) für Masern nach einer Impfung mit 50% gegen 82% (30/38) niedriger.

Bei Rand et al. (1993) wiesen dabei mehr als 12 Monate nach einmaliger Masernimpfung bei Kindern nach LTX unter immunsuppressiver Therapie mit CSA und Prednison noch 50% (6/12) masernspezifische Titer auf. Kein Kind erkrankte im Verlaufszeitraum an einer Wildvirusinfektion.

Spoulou et al. (2004) untersuchten 30 Kinder, die im Median 25 (15-85) Monate nach KMT, MMR geimpft wurden. Alle Kinder hatten bereits vor der KMT eine MMR Impfung bekommen oder waren an Masern (n=3), Mumps (n=3) oder Röteln erkrankt. 36,6% (11/30) hatten zum Zeitpunkt der Impfung keine nachweisbaren Titer mehr, darunter ausnahmslos vorher Geimpfte. Die Seropositivitätsraten nach einer Zweitimpfung waren für Masern nach einem, bzw. 12 Monaten 26,6% und 23,3%, für Mumps 46,6% und 36,6%, im Gegensatz

dazu für Röteln 90% nach 12 Monaten, so dass eine einmalige Nachimpfung bei Verlust protektiver Titer nach KMT nur für Röteln, nicht aber für Masern und Mumps eine ausreichende Immunität in Form virusspezifischer Antikörper erbrachte [182].

Der Anteil der Erkrankungen an Masern, Mumps, Röteln und Varizellen ist nach Einführung der Impfung von Immungesunden deutlich zurückgegangen, die Abnahme der Inzidenz zeigt die Wirksamkeit der Impfungen in den Ländern, in denen hohen Immunisierungsraten erreicht werden. [40,43,44,45,77].

Gegen Masern, Mumps und Röteln wird in Deutschland seit 1973, bzw. als MMR Kombinationsimpfstoff seit 1980 eine Regelimpfung durchgeführt. Die Inzidenz der Wildvirusinfektion ist seitdem im Vergleich zu Varizellen um ein vielfaches geringer [106,167]. Nimmt man als entscheidendes Maß für einen Impferfolg den Schutz vor der Infektion nach Wildviruskontakt, so ist die Effektivität der Impfung bei immunsupprimierten Patienten nach Transplantation für diese Erkrankungen anhand virusspezifischer Antikörper nicht ausreichend zu beantworten. Eine Möglichkeit der Effektivitätsmessung bei den deutschlandweit lebenden lebertransplantierten Kindern, bestünde in einem zentralen Meldesystem, welches bei einem regionalen Ausbruch, die Wirksamkeit der Impfung, klinisch und durch Messung der humoralen und zellvermittelten Immunität, überprüft.

Nach Impfung mit dem attenuierten Varizellenimpfstoff sind nach LTX oder NTX im Gegensatz zu nicht geimpften organtransplantierten Kindern oder Erwachsenen keine schweren Verlaufsformen mit Organbeteiligung oder Todesfällen mehr aufgetreten, so dass die Impfung wie bei anderen Immunsupprimierten als effektiv beschrieben werden kann [45,74,76,84,95,207].

Wenn in Deutschland nach Einführung der Varizellenimpfung als Regelimpfung nach 10 Jahren vergleichbare Impfraten wie in den USA erreicht würden, dann müsste die Notwendigkeit einer Impfung für Immunsupprimierte, unter abnehmender Inzidenz in der Gesamtbevölkerung und damit sowohl verringertem Risiko einer Infektion, als auch reduzierter Möglichkeiten einer subklinischen Boosterung und somit Erhalt der Immunität, unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit und Effektivität neu diskutiert werden [70,106].

Anschließend soll die dritte Fragestellung erweitert werden, um die Diskussion über die Messbarkeit der Wirksamkeit von Impfungen. Ist für die Erhaltung eines immunologischen Gedächtnis eine wiederkehrende Antigenstimulation notwendig und bietet eine Zweitimpfung mehr Schutz vor einer Infektion als eine einzelne?

Inwieweit repräsentieren Antikörper einen Schutz vor einer Virusinfektion oder beruht dieses überwiegend oder allein auf dem Nachweis einer virusspezifischen T-Zell-vermittelten Immunität?

Arvin und Gershon (1996) diskutierten die Wertigkeit eines Nachweises protektiver Antikörpertiter verbunden mit dem Schutz vor einer Varizelleninfektion und verwiesen dabei auf die Ergebnisse der Collaborative Study mit 83 Kindern, in der die Durchbruchinfektionsrate der seropositiven Kinder nach Kontakt mit 8% niedriger war als die der seronegativen mit 29%.

Vossen et al. (2004) untersuchten die T-Zell-spezifische Antwort bei 16 Erwachsenen, die nach Varizelleninfektion im Kindesalter nun mit einer Varizelleninfektion ihrer Kinder konfrontiert wurden. Dabei zeigten sich anhand der Oberflächenantigene und Zytokinmuster der CD4+ und CD8+ Zellen, bei 69% (11/16) der Untersuchten die gleiche Immunantwort wie nach einer Primärinfektion. Die Höhe der gemessenen Antikörpertiter korrelierte nach Aussagen der Autoren nicht mit der CD4+ T-Zell-Antwort, aber eine Boosterung der T-Zell-Antwort korrelierte mit der Veränderung eines virusspezifischen IgG, definiert als Anstieg oder Abfall um mindestens 1,0 arbitrary units (AU) pro Milliliter Serum [193]. Als Hinweis für die schneller verlaufende Immunantwort bei Vorhandensein eines immunologischen Gedächtnisses diente die Negativität der Virus-PCR in Blut und nasopharyngealen Abstrichen, im Gegensatz zur Primärinfektion.

Ovsyannikova et al. (2003) verglichen die masernspezifische T-Zell-vermittelte Immunität, gemessen an der spezifischen Zytokinsekretion der CD4+ und CD8+ in eine Gruppe von 15-25 Jährigen mit der Serokonversionsrate nach zweimaliger MMR Impfung. Dabei war die IFN- $\gamma$  Sekretion in der Gruppe der seronegativen mit 0,09% signifikant niedriger als bei den hochseropositiven Probanden mit 0,43% (P=0,04). Die Autoren folgern eine direkte Korrelation der gemessenen T-Zell-vermittelten Immunität mit dem Nachweis protektiver Antikörper in ihrem Studienkollektiv [152].

Hingegen zeigen Patienten mit Agammaglobulinämie kein erhöhtes Risiko für wiederholte Maserninfektionen [52], Untersuchungen von van Binnendijk et al. (1997) an Makaken zeigten einen Schutz vor Masern trotz schwacher humoraler Immunantwort [213] und Ruckdeschel et al. (1975) zeigte bei pädiatrischen Assistenzärzten nach positiver Lymphozytenstimulation ohne Nachweis von masernspezifischen Antikörpern einen Schutz bei erneuter Exposition [173].

Ist die Funktionsfähigkeit und Aufrechterhaltung eines immunologischen Gedächtnisses nach Masern – und Varizelleninfektionen bzw. Impfungen abhängig von einer fortbestehenden Antigenstimulation ?

Vossen et al. (2004) diskutierten dabei die Abhängigkeit der CD4+ Gedächtniszellen von einer exogenen Stimulation unter Berücksichtigung des Ortes, an dem das entsprechende Virus im Menschen persistiert. So sei die Anzahl von HSV und VZV spezifischen CD4 + Gedächtniszellen, gemessen durch IFN- $\gamma$  Konzentration bei Immungesunden mit 0,1-0,2%, deutlich niedriger als bei CMV spezifischen Gedächtniszellen mit 0,5%. Als Grund könne die Latenz der Herpes – und Varizellenviren in den dem Immunsystem weniger zugänglichen Ganglienzellen sein, im Vergleich zur Latenz des CMV in Monocyten, Makrophagen und Endothelien und damit eine grössere Abhängigkeit von einem äußeren Stimulus vorliegen zur Erhaltung des immunologischen Gedächtnisses. Die Autoren beziehen sich dabei auf Veröffentlichungen von Asanuma et al. (2000), Waldrop et al. (1997) und Soderberg-Naucler et al. (1997).

Hingegen scheint die Masernimmunität unabhängiger von einer ständigen Antigenpräsentation zu sein, wie eine zeitgeschichtliche Dokumentation zeigte. Untersuchungen bei Bewohnern der Faroer Inseln ergaben, dass die Personen,



die nach einem Erstkontakt und stattgehabter Maserninfektion, nach jahrelanger Abwesenheit des Virus auf der Insel, bei erneutem Kontakt, im Gegensatz zu den zwischenzeitlich geborenen geschützt waren [157].

Eine Zweitimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln hat in den bisher publizierten Studien die Ansprechraten auf die Impfung in Form virus-spezifischer Antikörper verbessern können, unabhängig, ob erstmals vor oder nach einer Organ- oder Knochenmarkstransplantation geimpft wurde. In Anbetracht der Empfehlungen der STIKO und der ACIP, Immungesunde gegen Masern, Mumps und Röteln zweimal zu impfen, sollte dieses bei nachgewiesener Sicherheit auch für die oben diskutierten immunsupprimierten Patientengruppen gelten, besonders unter Berücksichtigung der niedrigeren Serokonversionsraten, wenn unter Immunsuppression geimpft wurde oder wenn durch eine Transplantation die Immunität verloren gegangen war. [95,123,124,149,163,182]. In der hier dargestellten Studie konnte durch eine Zweitimpfung der Anteil protektiver Antikörper für Masern von 79% auf 100% und Mumps von 49% auf 90% gesteigert werden. Im Gegensatz dazu scheint die Immunität des Rötelnimpfstoffes, wie auch von Spoulou et al. (2004) beschrieben, ausreichend, um nach einer Impfung dauerhaft protektive Antikörper zu bilden. Die hohe Rate an Zweitinfektionen spricht dagegen für eine Boosterung. Der Beobachtungszeitraum nach letzter Impfung war mit 12-24 Monaten noch zu kurz, um Aussagen über eine anhaltende Immunität nach Lebendimpfung nach LTX machen zu können.

In der hier dargestellten Arbeit konnte durch eine Zweitimpfung nach Transplantation der Anteil protektiver Antikörper für Varizellen von 35% auf 92% gesteigert werden. Leung et al. (2004) erreichten bei 17 Patienten, in ALL Erhaltungstherapie oder nach Abschluss der Chemotherapie solider Tumoren, Serokonversionsraten nach der ersten Impfung mit Varilrix® von 19% und nach Zweitimpfung 3 Monate später von 94%. Gershon et al. (1986) impften 307 Kinder mit ALL in Remission gegen Windpocken und erzielten Serokonversionsraten von 89% (257/288) nach der ersten Impfung und 95% (189/200) nach der zweiten.

Die Frage, warum es auch bei gesunden Kindern zu Durchbruchinfektionen nach Varizellenimpfung gekommen war, welche Faktoren die Effektivität der Varizellenimpfung beeinflussen und ob eine Zweitimpfung einen sicheren Schutz vor Infektion bedeuten würde, war bereits Grundlage von Studien, die nach Endemien in Einrichtungen in den USA auftraten?

Izurieta et. al (1997) dokumentierten die Effektivität der VZV-Impfung in einer retrospektiven Kohortenstudie über einen Varizellenausbruch in einer Kinderbetreuungseinrichtung in Georgia (USA), bei der 14% (9/66) der Geimpften und 88% (72/82) der Nichtgeimpften erkrankten, welches einer Effektivität von 86% (95%CI, 73%-92%) gegenüber allen Varizellenmanifestationen und 100% (95%CI, 96%-100%) gegenüber moderaten oder schweren Formen entsprach [90]. In der Gruppe der nichtgeimpften Kinder, wurden bei 60% (43/72) moderate und bei 14% (10/72) schwere Verlaufsformen beschrie-

ben [90]. In der Gruppe der Nichtgeimpften erkrankten alle 8 Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung. Die Fallzahl war zu gering für allgemeingültige Aussagen. Galil et al. (2002) beschrieben bei einem Varizellenausbruch in einem Day Care Center in Pennsylvania 34% (14/41) Windpocken bei geimpften Kindern, mit einem erhöhten Risiko für eine Erkrankung bei den jünger als 14 Monate alten zum Zeitpunkt der Impfung [69].

Vasquez et al. (2004) untersuchten den Einfluss des zeitlichen Abstandes zur Impfung und des Alters zum Zeitpunkt der Impfung auf die Effektivität der Varizellenimpfung bei gesunden Kindern in Süd Connecticut (USA). Die Effektivität betrug 87% (95% CI,81%-91%;  $P < 0.001$ ), allerdings nahm diese von einem Jahr nach Impfung (97%) auf 84% ( $P = 0.03$ ) 2 bis 8 Jahre nach Impfung ab. In der Gruppe der jünger als 15 Monate alten Kinder, betrug die Effektivität nach 1 Jahr 73%, im Vergleich zu den älter als 15 Monate alten Kindern zum Zeitpunkt der Impfung 99% ( $P = 0.01$ ) [154]. Eine milde Verlaufsform der Erkrankung war häufiger bei Geimpften 87% (106/120), als bei den Nichtgeimpften 47% (98/217).

Unterstützt wird der Zusammenhang der verminderten Serokonversionsrate bei jüngeren Kindern durch die Arbeit von White et al. (1989), der maternale Antikörper bei 47% der Kinder im Alter von 12 Monaten und nur noch 4% im Alter von 16 Monaten nachweisen konnte [202]. Wie bei Masern nachgewiesen, könnte auch bei Varizellen die Interferenz des persistierenden maternalen Antikörpers für niedrigeren Titer verantwortlich sein. Da Whites Arbeit aus dem Jahr 1991 stammt, könnte mit Einführung der Varizellenimpfung der maternale Leih-titer wie bei Masern beschrieben früher abfallen und eine Impfung zu einem früheren Zeitpunkt genauso effektiv werden [129,163]. Weder für die USA, wo eine Veränderung, nach Einführung der Impfung 1996, erst in der nächsten Generation zu erwarten ist, als auch für Deutschland, wo die generelle Empfehlung der Varizellenimpfung erst 2004 erfolgte, gelten diese Überlegungen für Varizellen derzeit.

In Anbetracht dieser Daten scheint eine Zweitimpfung gegen Varizellen bei Immunsupprimierten ab 4 Wochen zeitnah zur Erstimpfung sinnvoll, oder als Boosterung nach Transplantation, wenn die erste Dosis schon vorher erfolgte. Aus praktischen Gründen könnte diese zusammen mit der MMR-Impfung erfolgen, deren Effektivität als zeitgleiche Gabe bei Immungesunden nachgewiesen wurde, um die Durchimpfungsrate zu verbessern [13]. Voraussetzung für eine zeitgleiche Impfung bei Lebertransplantierten, ist der Nachweis der Sicherheit, insbesondere bei Varizellenimpfungen in Hinblick auf Transplantatrejektionen, welche erst durch größere Fallzahlen ausreichend geklärt eingeschätzt werden kann. Gershon (2002) diskutierte die Umstände der low responder und der high responder. Als Ursache für ein primäres Impfversagen führte sie die Empfindlichkeit des Impfstoffes, ein niedriges Alter bei Erstimpfung, Asthma und die Gabe von Varizellenimpfstoff innerhalb von 30 Tagen nach MMR Impfstoff an. Sie führte weiter aus, dass hohe Immunitätsraten durch höhere Impfdosen und Zweitimpfungen erreicht wurden [192,200]. Sie führte als Hauptargument für die allgemeine Einführung einer Zweitimpfung gegen Varizellen an, dass möglicherweise durch die Verhinderung auch einer noch so milden Durchbruchinfektion, das Risiko für die

Entstehung eines Herpes zoster und der damit einhergehenden Morbidität gesenkt werden könnte. Zur Klärung wären weitere Studien notwendig [75,80].

### **Zusammenfassende Beantwortung der dritten Fragestellung:**

In der hier dargestellten Studie erwarben die vor Transplantation gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen erfolgreich geimpften Kinder einen hohen kumulativen Anteil protektiver Antikörper nach 5 Jahren.

Die bisher durchgeführten Studien bei Kindern, die vor einer Leber - oder Nierentransplantation geimpft wurden, zeigten eine Abnahme bzw. den Verlust der Antikörper im Beobachtungszeitraum von 1-10 Jahren bei 6-38% der Geimpften [38,66,95,142,172,197].

Bei Nonrespondern, bei Abnahme oder Verlust des Antikörpertiters sind Durchbruchinfektionen (Wildvirusinfektionen) beobachtet worden [95,172].

Die erfolgreiche Impfung gegen Varizellen schützt sicher vor einer lebensbedrohlichen, disseminierten Infektion [38,45,74,76,84,90,95,116,179,186,207].

Die erfolgreiche Erstimpfung nach einer Lebertransplantation erreichte in der hier durchgeführten Untersuchung anhaltende Antikörpertiter gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen.

Bei Masern und insbesondere bei Mumps und Varizellen lässt sich durch eine Zweitimpfung eine verbesserte Antikörperantwort erzielen [95,123,124,149,163,182].

Bei Varizellen besteht in Deutschland aufgrund einer hohen Durchseuchungsrate verbunden mit der langen Persistenz maternaler Leih-titer ein erhöhtes Risiko für ein primäres oder sekundäres Impfversagen, wenn Kinder im Alter von 12 Monaten nur einmal geimpft werden [58,69,202].

Kinder, die vor einer Organtransplantation gegen Masern, Mumps und Varizellen geimpft wurden, verlieren häufiger ihre Antikörper im Vergleich zu Gesunden, mit daraus resultierenden Durchbruchinfektionen. Bei Röteln war im Vergleich zu Masern und Mumps eine längere Antikörperpersistenz zu beobachten [95].

Bei der Bewertung einer durch Impfung erworbenen Immunität bleibt in den bisherigen Studien unklar, ob Antikörpertiter verlässliche Aussagen über den Schutz vor einer Infektion wiedergeben, oder zeigen Zytokine, als Zeichen einer virusspezifischen T-Zell-Antwort diese genauer an [18,52,152,173,193,213].

Abschließend soll der Einfluss der immunsuppressiven Medikation auf die primäre Serokonversionsrate und die anhaltende Immunität nach einer Impfung bei lebertransplantierten Kindern diskutiert werden.

Nach Lebertransplantation werden derzeit im Kindesalter als immunsuppressive Medikamente in erster Linie Steroide (Prednisolon, bzw. Methylprednisolon) und Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A, bzw. Tacrolimus) und Interleukin-2 Rezeptorantikörper (Basiliximab) verwendet.

Die immunsuppressive Wirkung von Prednisolon beruht auf der Interaktion eines Glucocortikoid Rezeptor Komplexes im Zellkern mit spezifischen DNS-Sequenzen. In Makrophagen wird die antigenstimulierende T-Zellproliferation durch Inhibierung der Gentranskription der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  unterdrückt und zusätzlich durch Inhibierung der MHC-Expression auf Makrophagen die indirekte T-Zell-Aktivierung verhindert. In T-Zellen hemmen Glukokortikoide den Effekt der Zytokine auf die Genaktivierung, insbesondere dadurch die IL-2 Produktion und die IL-2 Rezeptorbindungsfähigkeit. IL-2 ist dabei das Schlüssel-Zytokin für die T-Zellaktivierung und die Proliferation aktivierter T-Zellen. Dieser Mechanismus ist identisch bei der Erkennung eines virusspezifischen Antigens wie bei einer Impfung mit attenuierten Lebendviren, aber bei der allogenen Immunantwort auf fremdes Gewebe wie nach einer Lebertransplantation 100 mal ausgeprägter.

Cyclosporin A, ein aus 11 Aminosäuren bestehendes Peptid, das aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams gewonnen wird, bewirkt durch die Hemmung der Aktivierung des T-Zell-Rezeptors eine Hemmung der T-Zell-Aktivierung und T-Zell-Proliferation. Das geschieht durch die Bindung von CSA an zytosolische Proteine, den Cyclophyllinen, deren Komplexe Calcineurin, eine Calcium-abhängige Phosphatase, hemmen und somit verhindern, dass ein nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen (NFAT) aus dem Zytoplasma in den Zellkern übertritt und somit die Induktion der IL-2 Transkription unterbleibt [148].

Tacrolimus, ein Makrolid, das aus dem Pilz *Streptomyces Tsukubaensis* isoliert wird, bewirkt über die Komplexbildung mit Calcineurin in Form eines FK 506 binding proteins (FK gebunden an ein cytosolisches Immunophyllin) auch eine Hemmung der IL-2 Transkription und somit der Aktivierung von T-Lymphozyten. Dabei ist die Wirkung bei gleicher Dosis 10-100 mal stärker als die des CSA.

Dass es unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren nach Impfung mit attenuierten Viren zu einer primären und dauerhaften Antikörperantwort kommt, ist möglicherweise auf die bevorzugte Zytokinsuppression von Th1-Zellen (z.B. IL-2) zurückzuführen, als auf die Th2-Zellen, die durch Produktion von IL4 zusammen mit dem CD40 Liganden der aktivierten T-Zelle, die klonale Expansion der aktivierten B-Zelle, die der Antikörperproduktion vorausgeht, induzieren [148,181].

Die bisher veröffentlichten Studien zur Antikörperpersistenz nach Impfungen vor Organtransplantation (Broyer et al. 1997, Kano et al. 2002) und die Ergebnisse zur primären Serokonversionsrate einer Impfung gegen Masern nach LTX von Rand et al. (1993) , bzw. aus den Ergebnissen der hier dargestellten Studie, zeigen, dass im Vergleich zu Gesunden sowohl die primäre Serokonversionsrate als auch die Höhe und Persistenz protektiver Titer niedriger unter einer immunsuppressiven Medikation sind.

In der hier dargestellten Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der immunsuppressiven Therapie und der primären Serokonversionsrate sowie der Antikörperpersistenz im Verlauf gezeigt werden. Es wurde in dieser Studie allerdings keine Kontrollgruppe ohne immunsuppressive Therapie mit dem

Studienkollektiv verglichen, welches ein Schwachpunkt in der Wertigkeit der Aussage bedeutet.

Gemessen, aber nicht ausgewertet wurden dabei die Titerhöhe der einzelnen spezifischen Antikörper, da die Bestimmungen als Ereignisse zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Impfung erfolgten und somit kein statistischer Vergleich möglich gewesen wäre. Nicht dargestellt wurde ferner die Auswirkung der Impfung auf das virusspezifische zelluläre immunologische Gedächtnis.

Alle bisher durchgeführten Studien haben unter immunsuppressiver Therapie eine Veränderung der humoralen und zellvermittelten Immunität gezeigt [38,95,102,120,123,160,182].

Warum zeigte die hier dargestellte Studie in der Untersuchung des Einflusses der Immunsuppression keine Unterschiede zwischen einer hoch dosierten und einer niedrig dosierten auf die primäre Serokonversionsrate und die Antikörperpersistenz ?

Erstens bleibt festzuhalten, dass auch in dieser Studie bei Kindern unter immunsuppressiver Therapie nach LTX die Serokonversionsraten geringer, als bei gesunden Kindern waren, mit Ausnahme von Röteln, wo der Impfstoff schon in einer anderen Studie eine vergleichsweise hohe Immunogenität gezeigt hatte [182].

Zweitens kann es sein, dass die Höhe der immunsuppressiven Therapie in der Niedrigdosisgruppe schon ausreichend hoch für eine Einschränkung der humoralen, gegebenenfalls auch zellvermittelten Immunität war, dass der Unterschied in der Höhe zur Hochdosisgruppe nicht mehr ins Gewicht fiel.

Drittens war der Beobachtungszeitraum mit 12-18 Monaten zu kurz, um einen langfristigen Effekt abschätzen zu können. Nach der Varizellenimpfung hatten die unter hoher Immunsuppression Geimpften mit 84% nach 12 Monaten weniger protektive Antikörpertiter, als die unter niedriger und mittlerer (100%). Die Anzahl der Probanden war allerdings nicht ausreichend für einen statistischen Vergleich.

Eine Möglichkeit der Klärung würde auch hier prospektiv randomisierten Studien bieten, bei denen Patienten 6, bzw. 12 und 18 Monate nach LTX geimpft würden, eine Gruppe unter Steroiden und Calcineurininhibitor, die andere ohne Steroide mit zeitgleicher Dokumentation der Medikamentenspiegel, Untersuchung der Antikörpertiter, der virusspezifischen T-Zell Antwort mit entsprechendem Zytokinmuster.

### **Zusammenfassende Beantwortung der vierten Fragestellung:**

In der vorliegenden Arbeit wurde in der statistischen Auswertung kein Einfluss der Höhe der immunsuppressiven Therapie auf die primäre Serokonversionsrate und die Persistenz der Antikörper festgestellt.

Eine fehlende Kontrollgruppe ist dabei ein deutlicher Schwachpunkt der hier vorgelegten Untersuchung und schränkt die Aussagekraft der letzten Fragestellung erheblich ein.

Um eine statistische Berechnung zu ermöglichen wurden die sehr heterogenen Daten so dargestellt, dass für die Antikörpertiter eine untere Titerhöhe als Erfolgs - bzw. Mißerfolgsereignis definiert wurden. Anhand der hier nicht

dargestellten einzelnen Titerhöhen liess sich erkennen, dass die Antikörpertiter unter einer immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation nach der Erstimpfung in ihrer absoluten Höhe geringer waren als bei Nichtimmunsupprimierten und dass bereits in einem Zeitraum von 2-5 Jahren ein Abfall der Antikörpertiter zu beobachten war. Die Beobachtung entspricht auch denen bisheriger Publikationen [38,95,142].

## 6.0 Zusammenfassung

Die Lebendimpfung mit attenuierten Viren nach Lebertransplantation gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen war in Hinblick auf klinisch manifeste Impfvirusinfektionen und Transplantatrejektionen in einem Zeitraum von 2 Jahren nach LTX, unabhängig von der Höhe der immunsuppressiven Therapie, sicher. Die retrospektive Auswertung und die fehlende Dokumentation mittels eines Fragebogens über Lokalreaktionen, Fieber, Exanthem nach Impfung beeinträchtigen die Aussagekraft der dargestellten Arbeit. Im Gegensatz zu Masern, Mumps und Röteln sind für Varizellen Hepatitiden und Rejektionen nach Wildvirusinfektionen und klinische sowie subklinische Leberbeteiligungen nach Impfvirusinfektion beschrieben, so dass hier die Frage nach der Sicherheit der Impfung nur größere Fallzahlen in Multizenterstudien beantworten können.

Die Impfung mit attenuierten Viren gegen MMR und Varizellen vor LTX ist effektiv, gemessen an den Serokonversionsraten der Antikörpertiter und der Vermeidung schwerer Wildvirusinfektionen nach Transplantation. Eine Zweitimpfung erhöht die Serokonversionsrate und die Titerhöhe und könnte besser vor einer Infektion schützen, als eine einmalige Gabe.

Ob vor der Transplantation eine Impfung gegen MMR in Anbetracht eines verminderten Risiko einer Maserninfektion durch hohe Impfraten in der Bevölkerung, verbunden mit der Einschränkung an öffentlichen Kontakten des Patienten um die LTX, das äußerst geringe Risiko einer klinisch manifesten Mumps- oder Rötelninfektion nach LTX, der nicht planbare Zeitpunkt der Transplantation bei Fremdspenden verbunden mit der Frage der Sicherheit der Impfung, wenn innerhalb weniger Tage danach eine hohe immunsuppressive Therapie folgt und des vermeintlich höheren Risiko für eine Rejektion durch ein verändertes Zytokinprofil der T- Lymphozyten, auch sinnvoll ist, bleibt aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den bisher publizierten Studien offen.

Nach Einführung der Varizellenimpfung 2004 in Deutschland als Regelimpfung, könnte bei hohen Impfraten und deutlich abnehmender Inzidenz, die Notwendigkeit und Effektivität einer Impfung für Immunsupprimierte, unter verringertem Risiko einer Infektion, als auch reduzierter Möglichkeiten einer subklinischer Boosterung und somit Erhalt der Immunität, neu diskutiert werden. Ob als Alternative zur aktiven und passiven Immunisierung gegen Varizellen, Immunsupprimierte sicher durch eine Postexpositionsprophylaxe mittels Acyclovir zu schützen sind und ob diese eine langandauernde Immunität hinterlässt, bleibt als interessante Frage für zukünftige Studien offen.

## 7.0 Literaturverzeichnis

- [1] Alessi E, Cusini M, Zerboni R, Calvicchini S, Uberti-Foppa C, et al. (1988) Unusual varizella zoster virus infection in patients with the aquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 124:1011-1013
- [2] American Academy of Pediatrics (2003) Human Immunodeficiency Virus In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elkgrove Village, pp 360-382
- [3] American Academy of Pediatrics (2003) Immunization in special clinical circumstances: immunocompromised children. In: Pickering LK (ed) red Book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elk Grove Village, pp 69-81
- [4] American Academy of Pediatrics (2003) Immunization in special clinical circumstances: immunocompromised children. In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elkgrove Village, pp 74-75
- [5] American Academy of Pediatrics (2003) Measles. In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elkgrove Village, pp 419-429
- [6] American Academy of Pediatrics (2003) Mumps. In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elkgrove Village, pp 439-443
- [7] American Academy of Pediatrics (2003) Rubella. In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elkgrove Village, pp 536-541
- [8] American Academy of Pediatrics (2003) Solid Organ Transplant Recipients. In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases, 26 th edn., Elkgrove Village, p 78
- [9] American Academy of Pediatrics (2003) Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK (ed) red book: report of the Committee on Infectious Diseases , 26 th edn., Elkgrove Village, pp 672-686
- [10] Anders JF, Jacobson RM, Poland GA (1996) Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. Pediatr Infect Dis J 15:62-66
- [11] Anderson DR, Schwartz J, Hunter NJ, Cottrill C, Bisaccia E, Klainer ES (1994) Varicella hepatitis: a fatal course ina previously healthy immunocompetent adult. Report of a case, autopsy, and review of the literature. Arch Int Med 154:2101-2106



- [12] Arakawa Y, Matsui A, Sasaki N, Nakayama T (1997) Agranulocytosis and thrombocytopenic purpura following measles in a living-related orthotopic livertransplantation recipient. *Acta Paediatr Jpn.* 39(2):226-229
- [13] Arbeter AM, Baker L, Starr SE, Levine BL, Brooks E, AB, Plotkin SA (1986) Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. *Pediatrics* S76:742-747
- [14] Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA (1986) Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 78:748-756
- [15] Arenz S, Kalies H, Ludwig MS, Hautmann W, Siedler A, Liebl B, Morrlock G, von Kries R (2003) Der Masernausbruch in Coburg. *Deutsches Ärzteblatt*, 100 (49): 3245-3249
- [16] Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AI, et al. (1996) Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 97:653-657
- [17] Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE (1983) Immunological evidence of reinfection with varizella-zoster virus. *J Infect Dis* 148:200-205
- [18] Arvin AM, Gershon AA (1996). Live Attenuated Varicella Vaccine. *Annual Review of Microbiology* 50:59-100
- [19] Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al (1977) Protection against Varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 59:3-7
- [20] Asano Y ; Nakayama H, Yaziki T, Ito S, Isomoura S, Takahashi M (1977) Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varizella and zoster in the ward. *Pediatrics* 59:8-12
- [21] Asano Y, Hirose S, Iwasa S, et al (1982) Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and intervall between exposure and vaccination. *Biken* 25:43-45
- [22] Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Nagai T (1985) Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 106:69-71
- [23] Asano Y, Itakura N, Kajita Y et al. (1990) Severity of viremia and clinical findings in children with varicella. *J Infect Dis* 161:1095-1098
- [24] Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure Prophylaxis of

- Varicella Vaccine in Family Contact by Oral Acyclovir. *Pediatrics* 92:219-222
- [25] Asano Y, Suga S, Yashikawa T, et al. (1994) Experience and reason : twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 94:524-526
- [26] Atkinson WL, Hadler SC, Redd SB, Orenstein WA (1992). Measles surveillance – United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:1-12.
- [27] Bakshi N, Lawson J, Hanson R, Ames C, Vinters HV (1996) Fatal mumps meningoencephalitis in a child with severe combined immunodeficiency after bone marrow transplantation. *J Child Neurol* 11:159-162
- [28] Balfour HH Jr, Groth KE, Edelman CK, Amren DP, Best JM, Banavala JE (1981) Rubella viraemia and antibody response after rubella vaccination and reimmunization. *Lancet* 1078-1080
- [29] Balfour HH (1988) Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. *Am J. Med* 85:68-73
- [30] Balfour HH, Groth KE, Edelman CK (1990) RA 27/3 rubella vaccine. *Am J Dis Child* 134:350-353
- [31] Bautista-Lopez N, Ward BJ, Mills E, et al (2000) Development and durability of measles antigen –specific lymphoproliferative response after MMR vaccination. *Vaccine* 18 :1393-1401
- [32] Bellini WJ, Rota JS, Greer PW, Zaki SR (1992) Measles vaccination death in a child with severe combined immunodeficiency: report of a case. *Lab Invest* 199266:91A
- [33] Best JM, Banatvala JE, Morgan-Capner P, et al (1989) Fetal infection after maternal reinfection with rubella : criteria for defining reinfection. *Br Med J* 299:773-775
- [34] Binnendijk van RS, Poelen MC, van Amerongen G, de Vries P, Osterhaus AD (1997) Protective Immunity in macaques vaccinated with live attenuated, recombinant, and subunit measles vaccines in the presence of passively acquired antibodies *J Infect Dis* 175:524-532
- [35] Böttiger M (1995) Immunity to rubella before and after vaccination against measles, mumps and rubella (MMR) at 12 years of age of the first generation offered MMR vaccination in Sweden at 18 months. *Vaccine* 13:1759-1762

- [36] Bortz J, Lienert GA, Boehnke K (1990) Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Springer Berlin-Heidelberg
- [37] Broliden K, Abbreu, ER, Arneborn M, Böttiger M (1998) Immunity to mumps before and after MMR vaccination at 12 years of age in the first generation offered the two-dose immunization programme. *Vaccine*:323-327
- [38] Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C (1997) Varizella and Zoster in Children After Kidney Transplantation:Long – term Results of Vaccination, *Pediatrics* 99:35-39
- [39] Buchbinder SP, Katz MH, Hessol N, Liu J, O`Malley P, et al (1992) Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*:1153-1156
- [40] Centers for Disease Control and Prevention (1988) Measles in HIV-infected children, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37:183-186
- [41] Centers for Disease Control and Prevention (1993) Measles – United States,1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42:378-81
- [42] Centers for Disease Control and Prevention (1996) Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination with HIV infection,1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 19;45(28):603-606
- [43] Centers for Disease Control and Prevention (1997) Varicella-related deaths among children: United States,1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:409-412.
- [44] Centers for Disease Control and Prevention (1998) Measles, Mumps, and Rubella—Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 47(RR-8):1-57
- [45] Centers for Disease Control and Prevention (1999) Prevention of Varicella — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 48(RR-06):1-5
- [46] Centers for Disease Control and Prevention (2000) Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell recipients. *MMWR Recomm Rep* 49(RR-10):1-128
- [47] Centers for Disease Control and Prevention (2003) Surveillance Summaries. *MMWR* 52(No.SS-1)

- [48] Chaiken BP, Williams NM, Preblud SR, Parkin W, Altman R (1987) The effect of a school entry law on mumps activity in a school district. *JAMA* 257(18):2455-2458
- [49] Chen RE, Ramsay DA, de Vebber LL, Assis LJ, Levin SD (1994) Immunosuppressive measles encephalitis. *Pediatr Neurol* 10:325-327
- [50] Chen RT, Goldbaum GM, Wassilak SG, Markowitz LE, Orenstein WA (1989) An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population: mode of transmission and risk factors for disease. *Am J Epidemiol* 129:173-182
- [51] Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P (1990) Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 162 :1036-42
- [52] Cherry JD (1997) Measles. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3<sup>rd</sup> ed, Vol 2. Philadelphia: Saunders, pp 1591-1609
- [53] Christenson B, Böttiger M (1990) Methods for screening the naturally acquired and vaccine-induced immunity to the mumps virus. *Biologicals* 18:213-219
- [54] Davidken I, Valle M, Jukunen I (1995) Persistence of anti-mumps virus antibodies after a two dose MMR vaccination. A nine year follow-up. *Vaccine* 13:1617-1622
- [55] De Boer AW, de Vaan GA (1989) Mild course of mumps in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 148:618-619
- [56] De Stefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT for the Vaccine Safety Datalink Research Group (2003) Vaccinations and Risk of Central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. *Arch Neurol*;60:504-509
- [57] Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, Williams I, Bellini WJ, Redd SC (2004) Persistence of Vaccine-Induced Antibody to Measles 26-33 Years after Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases* 189:S123-130
- [58] Donati, Matthew; Zuckerman, Mark; Dhawan, Anil; Hadzic, Nedim; Heaton, Nigel; North-Lewis, Penny; Mieli-Vergani, Georgina (2000) Response to varicella Immunization in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 70:1401-1404
- [59] Edmonson MB, Davis JP, Hopfensperger DJ, Berg JL, Payton LA (1996) Measles vaccination during the respiratory virus season and risk of vaccine failure. *Pediatrics* 98:905-910

- [60] Elliott KJ (1994) Other neurologic complications of herpes zoster and their management. *Ann Neur* 35:S57-S61
- [61] Enders JF, Mc Carthy K, Mitus A, Chheatham WJ (1959) Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N Eng J Med* 261:875 –881
- [62] Endo A, Izumi H, Miyashita M, Taniguchi K, Okubo O, Harada K (2001) Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with immunoglobulin. *J Pediatr* 138:926-928
- [63] Ennis FA, Douglas RD, Hopps HE, Meyer HM (1969) Clinical studies with virulent and attenuated mumps virus. *Am J Epidemiol* 89:176-183
- [64] Feldhoff C, Blafour HH, Simmons RL, et al (1981) Varicella in children with renal transplants. *J Pediatr* 98:25-31
- [65] Feldman S, Hughes WT, Kim HY (1973) Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 126:178-184
- [66] Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntyre B, Iyer R (1988) Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 27:388-390
- [67] Forsey T, Bentley ML, Minor PD, Begg N (1992) Mumps vaccines and meningitis. *Lancet* 340:980
- [68] Gahr M (1994) de Gruyter Lehrbuch mit Repetitorium. Pädiatrie, 1. Aufl. de Gruyter. Berlin; New York
- [69] Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J (2002) Younger Age at Vaccination May Increase Risk of Varicella Vaccine Failure. *The Journal of Infectious Diseases* 186:102-105
- [70] Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, Rinki M, DeHovitz R, Beeler J, Audet S, Maldonado Y, Arvin AM (2004) Humoral and Cell-Mediated Immune Responses to an Early 2-Dose Measles Vaccination Regimen in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 190:83-90
- [71] Ganschow R, Broering DC, Nolkemper D, Albani J, Kemper MJ, Rogiers X, Burdelski M (2001) TH2 cytokine profile in infants predisposes to improved graft acceptance after liver transplantation. *Transplantation* 72:929-934.
- [72] Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L (1984) Clinical reinfection with varizella-zoster virus. *J Infect Dis* 149:137

- [73] Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, Galasso G, Borkowsky W, LaRussa P, Ferrara A (1984) The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live Attenuated Varicella Vaccine. Efficacy in Children with Leukemia in Remission. *JAMA* 252:355-362
- [74] Gershon, AA; Steinberg,SP; Gelb, L and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group (1986) Live Attenuated Varicella Vaccine Use in Immunocompromised Children and Adults. *Pediatrics* 78:S757-762
- [75] Gershon AA (2002) Varicella Vaccine – Are Two Doses Better Than One? *N Engl J Med* 347:1962-1963
- [76] R. Giacchino, M. Marcellini, A. Timitilli, L. Degli Innocenti, G. Losurdo, M. Palumbo, M. Sartorelli, D. Comparcola, L.M. Mauro and R. Gusmano (1995) Varicella Vaccine in Children requiring renal or hepatic transplantation. *Transplantation* 60:1055-1056
- [77] Gindler J, Tinker S, Markowitz L, Atkinson W, dales L, Papania MJ (2004) Acute Measles Mortality in the United States,1987-2002. *Infect Dis J* 189:S69-77
- [78] Goon P, Cohen B, Jin L, Watkins R, Tudoe- Williams G (2001) MMR vaccine in HIV-infected children – potential hazards? *Vaccine* 19:3816-3819
- [79] Greaves WL, Orenstein WA, Hinman AR, Nersesian WS (1983) Clinical efficacy of rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2:284-286
- [80] Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LARussa P, Varicella Vaccine Collaborative Study Group (1991) The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 325:1545-1550
- [81] Hattori A, Ihara T, Iwasa T, et al (1976) Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignancies. *Lancet* 2:210
- [82] Hilleman MR, Weibel RE, Buynak EB, Stokes J Jr, Whitman JE Jr (1967) Live attenuated mumps-virus vaccine: Protective efficacy as measured in a field situation. *N Engl J Med* 276:252-258
- [83] Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, et al (1968) Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA* 206:587-590
- [84] Horiouchi K (1984) Chickenpox vaccination of healthy children: Immunological and clinical responses and protective effect in 1978-1982. *Biken J* 37:37-38

- [85] Horstmann DM, Schluederberg A, Emmons JE, Evans BK, Randolph MF, Andiman WA (1985) Persistence of vaccine-induced immune response to rubella: comparison with natural infection. *Rev Infect Dis* 7:580-585
- [86] Hughes I, Jenny ME, Newton RW, Morris DJ, Klapper PE (1993) Measles encephalitis during immunosuppressive treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 68:775-778
- [87] Iltis JP, Castellano GA, Gerber P, Le C, Vujcic LK, Quinnan, JR GV (1982) Comparison of the Raji Cell Line Fluorescent Antibody to Membrane Antigen Test and the Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay for Determination of Immunity to Varicella-Zoster Virus. *Journal of Clinical Microbiology* 16:878-884
- [88] Ishida Y, Tauchi H, Higaki A, Yokota-Outou Y, Kida K (1996) Postexposure prophylaxis of varicella in children with leukemia by oral acyclovir. *Pediatrics* 97:150-151
- [89] Iwaza T, Ihara T, Hattori A et al (1977) Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. *Pediatrics* 60:805-809
- [90] Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA (1997) Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 278:1495-1499
- [91] Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, Gershon AA, Couch R (1983) Herpes-zoster associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 62:81-97
- [92] Johnson CE, Kumar ML, Whitwell JK, Staehle BO, Rome LP, Dinaker C, Hurni W, Nalin DR (1996) Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs. eleven to thirteen years. *Pediatr Infect Dis J* 15(8):687-692
- [93] Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML (1997) A Long-term Prospective Study of Varicella Vaccine in Healthy Children. *Pediatrics* 100:761-766
- [94] Kalbfleisch JD, Prentice RL (1980) *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley
- [95] Kano, Hirotugu; Mizuta, Koichi; Sakahira, Yoichi; Kato, Hitochi; Miki, Yuko; Shibuya, Noriko, Saito, Maikko; narita, Masami; Kawaeasaki, Hideo; Igarashi, Takashi; Hashizume, Kohei; Iwata, Tsutomu (2002) Efficacy and safety of immunization for pre-and post-liver transplant children. *Transplantation* 74:543-550

- [96] Kanra G, Cetin I, Akcoren Z, Caglar M, Cengiz AB, Baykan A, Kara (2001) Giant cell pneumonia in a leukemic child in remission: a case report. *Turk J Pediatr* 43:338-341
- [97] Kashtan CE, Cook M, Chavers BM, Mauer M, Nevins TE (1997) Outcome of chickenpox in 66 pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr* 131:874-877
- [98] Kernahan J, Mc Quillin J, Craft AW (1987) Measles in children who have malignant disease. *Br Med J [Clin Res]* 295:15-18
- [99] Kim-Farley R, Bart S, Stetler H (1985) Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 121:593-597
- [100] King GE, Hadler SC (1994) Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 13:397-407
- [101] King GE, Markowitz LE, Heat J, Redd SE, Coleman S, Bellini WJ, Sievert A (1996) Antibody Response to Measles-Mumps-Rubella Vaccine of Children With Mild Illness at the Time of Vaccination. *JAMA* 275:704-707
- [102] King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R (1996) Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 17:633-636
- [103] Klassen TP, Belsek EM, Wiebe N, Hartling L (2004) Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004. Volume (2)
- [104] Klein KC, Diehl EB (2004) Relationship between MMR vaccine and autism. *Ann Pharmacother* 38:1297-1300
- [105] Klimkiewicz A, Müller-Schulz M, Gerik C, Neumann U, Ostendorf (1998) Fatal course of measles infection in a patient with low grade malignant non-Hodgkin lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr* 24;123:901-904
- [106] Knuf M, Habermehl P (2004). Varizellen und Varizellenimpfung. *Monatsschrift Kinderheilkd* 152:1015-1030
- [107] Kramer MJ, LaRussa P, Tsai WC, Carney P, Leber SM, Gahagan S, Steinberg S and Blackwood RA (2001) Disseminated Vaccine Strain Varicella as the Acquired Immunodeficiency Syndrome-Defining Illness in a previously Undiagnosed Child. *Pediatrics* 108:e39
- [108] Kreth H.W (2003). Masern. *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: mit 143 Tabellen*. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für



Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). 4., erw.und überarb. Auflage. Futuramed-Verlag, München 2003, S 496-498

- [109] Kreth H.W (2003) Mumps. Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: mit 143 Tabellen. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). 4., erw.und überarb. Auflage. Futuramed-Verlag, München 2003,S 521-523
- [110] Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Friedman H (1962) Studies with live attenuated measles-virus vaccine. *Am J Dis Child* 103:353-363
- [111] Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Friedman H (1963) Studies with further attenuated live measles-virus vaccine. *Pediatrics* 31:919-928
- [112] Krugman S, Giles JP, Friedman H, et al. (1965) Studies on immunity to measles. *J Pediatr* 66:471-488
- [113] Krugman S (1983) Further–attenuated measles vaccine: characteristics and use. *Rev Infect Dis* 5:477-481
- [114] Kusne S, Pappo O, Manez R, Pazin G, Carpenter B, Fung JF, Starzl TE (1995) Varizella-Zoster Virus hepatitis and a suggested management plan for prevention of VZV infection in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 60:619-621
- [115] Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. (1991) Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 9:643-647
- [116] LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA (1996) Varicella Vaccine for Immunocompromised Children: Results of Collaborative Studies in the United States and Canada. *The Journal of Infectious Diseases* 174(Suppl3):S320-323
- [117] Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, et al. (2002) A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. *Vaccine* 20:2942-2949
- [118] Long SS (1997) Toddler-to-mother transmission of varicella-vaccine virus. How bad is that? *J Pediatr* 131:10-12
- [119] Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM (1981) Clinical and serologic evaluation of measles, mumps and rubella (HPV-77:DE5 and RA27/3) virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics* 68:18-22
- [120] Leung TF, Li CK, Hung EC, Chan PK, Mo CW, Wong RP, Chik CW (2004) Immunogenicity of a two-dose regimen of varicella vaccine in children with cancers. *Eur J Hematol* 72:353-357

- [121] Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Blanchard S, Nowak B, Palumbo, Chan CY; AIDS Clinical Trials Group 265 Team (2001) Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr* 139:305-310
- [122] Lin CY, Hsu HC, Hung HY (1985) Nephrotic syndrome associated with varicella infection. *Pediatrics* 75:1127-1131
- [123] Ljungman, P; Fridell, E; Lönnquist, B; Bolme, P; Böttiger, M; Garthon, G; Linde, A; Ringden, O. and Wahren, B (1989) Efficacy and Safety of Vaccination of Marrow Transplant recipients with a Live Attenuated Measles, Mumps, Rubella Vaccine. *J Infect Dis* 159:610-615
- [124] Lynn TV, Beller M, Funk EA, Middaugh JP, Ritter D, Rota PA, Bellini WJ, Tötök TJ (2004) Incremental Effectiveness of 2 Doses of Measles-Containing Vaccine Compared with 1 Dose among High School Students during an Outbreak. *The Journal of Infectious Diseases* 189 (Suppl 1):S86-90.
- [125] Makela A; Nuorti JP, Peltola H (2002) Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 110:957-963
- [126] Maldonado Y (2003) Measles. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Hrsg) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Elsevier Science USA pp 1026-1032
- [127] Maldonado Y (2003) Mumps. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Hrsg) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Elsevier Science USA, pp 1035-1036
- [128] Maldonado Y (2003) Rubella. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Hrsg) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Elsevier Science USA, pp 1032-1034
- [129] Maldonado YA, Lawrence EC, DeHovitz R, Hartzell H, Albrecht P (1995) Early loss of passive measles antibody in infants of mothers with vaccine-induced immunity. *Pediatrics* 96:447-450
- [130] Manchester M, Smith KA, Eto DS, Perkin HB, Torbett BE (2002) Targeting and Hematopoietic Suppression of Human CD34+ Cells by Measles Virus. *Journal of Virology* 76:6636-6642
- [131] Markowitz LE, Chandler FW, Rodan EO, et al. (1988) Fatal measles pneumonia without rash in a child with AIDS. *J Infect Dis* 158:480-483
- [132] Markowitz LE, Prublud SR, Fine PE, Orenstein WA (1990) Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Ped Infect Dis J* 9:101-110

- [133] Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein WA, Lett SM, Pugliese TJ, Farrel D (1992) Persistence of measles antibody after revaccination. *J Infect Dis* 166:205-208
- [134] Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schechter MA (1989) The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *Am J Public Health* 79:475-478
- [135] Mc Gregor RS, Zitelli BJ, Urbach AH, Malatack JJ, Gartner JC (1989) Varizella in Pediatric Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Pediatrics* 83:256-261
- [136] Mc Laughlin M, Thomas P, Onorato I, et al. (1988) Live virus vaccines in human immunodeficiency virus-infected children: a retrospective survey. *Pediatrics* 82:229-233
- [137] Melvin AJ, Mohan KM (2003) Response to immunization with Measles, Tetanus, and Haemophilus influenzae Type b Vaccines in Children who have Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and are treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pediatrics* 111:e641-e644
- [138] Metha CR, Patel NR (1997) SPSS. Exact Tests. SPSS Inc., Chicago
- [139] Meyer MB, Stifler WC, Joseph JM (1966) Evaluation of mumps vaccine given after exposure to mumps with special reference to the exposed adult. *Pediatrics* 37:304-315
- [140] Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M (1995) Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine* 13:799-802
- [141] Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, Nash J, MacFarlane L, Tettmar R (1993) Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, rubella vaccine in UK children. *Lancet* 18:501-507
- [142] Mitus A, Holloway A, Evans AE, Enders JF (1962) Attenuated measles vaccine in children with acute leukemia. *Am J Dis Child* 103:243-248
- [143] Monafu WJ, Haslam DB, Roberts RL, Zaki SR, Bellini WJ, Coffin CM (1994) Disseminated measles infection following vaccination in a child with a congenital immunodeficiency. *J Pediatr* 124:273-276
- [144] Morgan ER, Smalley LA (1983) Varicella in immunocompromised children. *Am J Dis Child* 137:883-885
- [145] Morris DJ, Morgan-Capner P, Wood DJ, Dalton M, Wright J, Thom HI, Sevens RF (1989) Laboratory diagnosis and clinical significance of rubella in children with cancer. *Epidemiol Infect* 103:643-649

- [146] Myers MG, Stanberry LR, Seward JF (2003) Varizella-Zoster Virus. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Hrsg) Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Elsevier Science USA, pp 1057-1062
- [147] Nahmias AJ, Griffith D, Salsbury C, Yoshida K (1967) Thymic aplasia with lymphopenia, plasma cells, and normal immunoglobulins relation to measles virus infection. JAMA 201:729-734
- [148] Neumayer, Hans-H. (2001) Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin, 1. Auflage, UNI-MED, Bremen
- [149] Nillson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M, Narita M, Grillner L, Chiodi F, Bjork O (2002) Current chemotherapy protocols for childhood leucemia induce loss of humoral immunity to virus vaccination antigens. Pediatrics. 109:e91
- [150] O'Shea S, Best JM, Babatvala JE, Marshall WC, Dudgeon JA (1982) Rubella vaccination: persistence of antibodies for up to 16 years. Br Med J 285:253-255
- [151] O'Shea S, Best JM, Banatvala JE (1983) Viremia, virus excretion, and antibody responses after challenge in volunteers with low levels of antibody to rubella virus. J Infect Dis 148:639-647
- [152] Ovsyannikova IG, Dhiman N, Jacobson RM, Vierkant RA, Poland GA (2003) Frequency of measles virus-specific CD4+ and CD8+ T cells in subjects seronegative or highly seropositive for measles vaccine. Clin Diagn Lab Immunol 10:411-416
- [153] Ozaki T, Ichikawa T, Matsui Y et al. (1984) Viramic phase in non-immunocompromised children with varicella. J Pediatr 104:85-87
- [154] Ozanne G, d'Halewyn MA (1992) Secondary immune response in a vaccinated population during a large measles epidemic. J Clin Microbiol 30:1778-1782
- [155] Pacini-Edelstein SJ, Mehra M, Ament ME, Vargas JH, Martin MG, McDiarmid SV (2003) Varicella in pediatric liver transplants: a retrospective analysis of treatment and outcome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 37:183-186
- [156] Pandya A, Wasfy S, Hebert D, Allen UD (2001) Varizella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. Pediatr Transplant 5:153-159
- [157] Planum PL (1939) Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. Med Classics 3:839-886

- [158] Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL (1973) Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine. A comparison with strains presently licensend in the U.S. JAMA 225:585-590
- [159] Poon TP, Tchertkoff V, Win H (1998) Subacute measles encephalitis with AIDS diagnosed by fine needle aspiration biopsy. A case report. Acta Cytol 42(3):729-733
- [160] Preblud SR, Katz SL (1988) Measles Vaccine. In: VACCINES, Plotkin SA, Mortimer EA (ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 182-222
- [161] Rand Elisabeth B; Mc Carthy, Carol; Withington, Peter (1993) Measles vaccination after orthotopic liver transplantation. J Pediatr 123:87-89
- [162] Ratnam S, West R, Gadag V (1995) Measles and rubella antibody response after measles-mumps-rubella vaccination in children with afebrile upper respiratory tract infection. J Pediatr 127:432-434
- [163] Redd SC, GE King, JL Heath, B Forghani, WJ Bellini, LE Markowitz (2004) Comparison of Vaccination with Measles-Mumps-Rubella Vaccine at 9,12, and 15 Months of Age. The Journal of Infetious Diseases 189 (Suppl1):S116-22
- [164] RKI (1998) Immunität gegen Masern, Mumps und Röteln in Deutschland: Ergebnisse einer Seroprävalenzstudie. Epid Bull 20:143-144
- [165] RKI (2000) Immunität gegen Varizellen in Deutschland: Ergebnisse einer Seroprävalenzstudie. Epid Bull 46:368-369
- [166] RKI (2002) Impfpräventable Krankheiten 2001. Jahresbericht. Epid Bull 42:349-353
- [167] RKI (2003) Impfpäventable Krankheiten 2002: Masern, Mumps und Röteln. Jahresbericht. Epid Bull 42:336-341
- [168] RKI (2003) Zu einem aktuellen Masernausbruch im Landkreis Verden (Niedersachsen). Epid Bull 5:34-35
- [169] RKI (2003) RKI- Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. Mumps. Epid Bull 2001; 37, letzte Aktualisierung Mai 2003.Internet
- [170] RKI (2003) RKI- Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. Röteln. Epid Bull 2001;19, letzte Aktualisierung November 2003.Internet

- [171] Ross AH, Lencher E, Reitman G (1962) Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 267:369-376
- [172] Rothwell WS, Gloor JM, Morganstern BZ, Milliner DS (1999) Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 68:158-161
- [173] Ruckdeschel JC, Graziano KD, Mardinay MR Jr (1975) Additional evidence that the cell-associated immune system is the primary host defense against measles (rubeola). *Cell Immunol* 17:11-18
- [174] Salzman MB, Garcia C (1998) Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 17:256-257
- [175] Schlipkoter U, Muhlberger N, von Kries R, Weil J (2002) Surveillance of measles-mumps-rubella vaccine associated aseptic meningitis in Germany. *Infection* 30:351-355
- [176] Scholz H (2003) Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: mit 143 Tabellen. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). 4., erw.und überarb. Auflage. Futuramed-Verlag, München, S. 494-498
- [177] Scholz H (2003) Röteln. Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: mit 143 Tabellen. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). 4., erw.und überarb. Auflage. Futuramed-Verlag, München, S 612-617
- [178] Scholz H (2003) Varizellen-Zoster. Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen: mit 143 Tabellen. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). 4., erw.und überarb. Auflage. Futuramed-Verlag, München, S. 732-739
- [179] Shapiro ED, La Russa PS, Steinberg SP, Gershon AA (1998) Protective efficacy of varicella vaccine. In: Program and abstracts of the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Denver,CO; November 12-15;1998. Abstract 78
- [180] Sharman VL, Goodwin FJ (1980) Hemolytic uremic syndrome following chicken pox. *Clin Nephrol* 14:49-51
- [181] Spencer CM, Goa KL, Gillis JC (1997) Tacrolimus. An Update of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Organ Transplantation. *Drugs* 54:925-975
- [182] Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S (2004) Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR

- vaccination among children with bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation* 33:1187-1190
- [183] Sprauer MA, Markowitz LE, Nicholseon JKA, et al. (1993) Response of human immunodeficiency virus-infected adults to measles-rubella vaccination *J AIDS* 6:1013-1016
- [184] Stokes J, Jr, Reilly CM, Buynak EB, Hilleman MR (1961) Immunologic studies of measles. *Am J Hyg* 74:293-303
- [185] Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y (1993) Effect of oral acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 69:639-643
- [186] Tabony L, Kilgore P, Pelosi J, et al. (1998) Varicella vaccine effectiveness during a child care center outbreak, Travis county, Texas, 1998. In: Program and abstracts of the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Denver, CO; November 12-15; 1998. Abstract 79
- [187] Takahashi M, Otuska T, Okuna Y et al (1974) Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 2:1288-1290
- [188] Tischer A, Gerike E (2000). Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 18:1382-1392
- [189] Torigoe S, Hirai S, Oitani K, Ito M, Ihara T, Kamiya H, Sal M, Ueda S, Yamanishi K (1981) Application of live attenuated measles and mumps vaccines in children with acute leukemia. *Biken J* 24:147-151
- [190] Tsoia M, Gershon AA, Steinburg SP, Gelb L (1990) Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster-virus. National institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr* 116:184-189
- [191] Vazquez, M, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, Shapiro ED (2004) Effectiveness Over Time of Varicella Vaccine. *JAMA* 291:851-855
- [192] Vaerstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izureta HS, DeStefano F, Black SB, Chen RT, the Vaccine Safety Datalink Research Group (2003) *Pediatrics* 112:e98-e103
- [193] Vossen MT.M., Gent M-R, Weel JF.L., de Jong MD, van Lier RA.W., Kuipers TW (2004) Development of Virus-Specific CD4+ T Cells on Reexposure to Varicella-Zoster Virus. *J Infect Dis* 190 :72-82

- [194] Ward BJ, Boulinanne N, Ratnam S, Guiot MC, Couillard M, De Serres G (1995) Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigen-specific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination. *J Infect Dis* 172:1591-1595
- [195] Watson B, Boardman C, Laufer D, et al. (1995) Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis* 20:316-319
- [196] Watsen JC, Pearson JA, Markowitz LE, et al. (1996) An evaluation of Measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics* 97:613-618
- [197] Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes DA, et al. (2000) Immunization against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. *Arch Dis Child* 82:140-143
- [198] Weibel RE, Sokes J Jr, Buynak EB, Withman JE Jr, Hilleman MR (1967) Live, attenuated mumps-virus vaccine: Clinical and serologic aspects in an field situation. *N Engl J Med* 276:245-251
- [199] Weibel RE, Carlson AJ, Villarejos VM, et al. (1980) Clinical and laboratory studies of combines live measles, mumps and rubella vaccines using the RA 37/3 rubella virus: *Proc Soc Biol Med* 165:323-326
- [200] Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. (1984) Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 310:1409-1415
- [201] Weibel RE (1988) Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA (3<sup>rd</sup> ed). *Vaccines Philadelphia, WB Saunders*, p 231
- [202] White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et al. (1991) Varicella Vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 87:604-610
- [203] Williams V, Gershon A, Brunell PA (1974) Serologic Response to Varicella-Zoster Membrane Antigens Measured by Indirect immunfluorescence. *J Infect Dis* 130:669-672
- [204] Wise RP, ME Salive, MM Braun, G Terracciano Mootrey, JF Seward, LG Rider, PR Krause (2000) Postlicensure Safety Surveillance for Varicella Vaccine. *JAMA* 284:1271-1279
- [205] Yamouchi T, Wilson C, Geme JW, Jr (1974) Transmission of live, attenuated mumps virus to the human placenta. *NEJM* 290:710-712



- [206] Yoshikawa T, Suga S, Kozawa T, Kawaguchi S, Asano Y (1998) Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral aciclovir in the family setting. *Arch Dis Child* 78:61-63
- [207] Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI (1994) Attenuated varicella vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 8:190-192
- [208] Ziebold C, Von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ (2001) Severe complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-Year Survey. *Pediatrics* 108:e79
- [209] Zitelli BJ, Gartner JC, Malatack JJ, et al. (1987) Pediatric liver transplantation: Patient evaluation and selection, infectious complications, and life-style after transplantation. *Transplant Proc* 19:3309-3316

## **8.0 Danksagung**

Bedanken möchte ich mich für die Unterstützung bei meinem Doktorvater Prof. Burdelski für die kritischen und hilfreichen Anmerkungen, bei Daniela Nolkemper für die Idee, bei Evelyn, Jakob und Kalle für das Verständnis, dass ich die Zeit für diese Arbeit nicht mit Ihnen verbracht habe, bei Jeanette und Christian, weil sie ganz grossen Anteil daran haben, dass alles und mit mir soweit gekommen ist und nicht zuletzt bei Ulrich Stefenelli.

## 9.0 Lebenslauf

Matthias Beckmann  
Bi de Schünkoppel 31  
25337 Elmshorn

Telefon: 04121/ 2623482  
EMail:  
matthias.beckmann1@hanse.net

# Matthias Beckmann

---

**Berufserfahrung**      1998-1999                      Universitätsklinikum Eppendorf                      Hamburg

### **Arzt im Praktikum**

- Kinderhämatologie – und Onkologie mit Erteilung der Approbation als Arzt am 01.07.1999

1999-2005                      Universitätsklinikum Eppendorf                      Hamburg

### **Wissenschaftlicher Mitarbeiter**

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie
- Kinder – und Neugeborenenintensivstation 2000-2002
- Schwerpunkt Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie mit Hintergrundtätigkeit seit 2002

### **Ausbildung**

- Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife 1986
- Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen von 1988 –1996
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Göttingen am 14.09.1995
- Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Oldenburg am 22.10.1996

Matthias Beckmann  
Elmshorn, den 10.12.2005

## 10. Erklärung

### **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
Abb	Abbildung
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ACV	Acyclovir
AGM	Arbeitsgemeinschaft Masern
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALL	Akute Lymphoblastische Leukämie
AU	Arbitrary Units
AST	Aspartat-Aminotransferase
Aza	Azathioprin
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAPD	Kontinuierliche Peritonealdialyse
CDC	Centers of Diseases Control and Prevention
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CMV	Cytomegalievirus
CSA	Cyclosporin A
DDR	„Deutsche Demokratische Republik“
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-linked-immunoabsorbant assay
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FAMA	Fluoreszenzantikörper-Membranantigentest
g	Gramm
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GvHD	Graft versus Host Disease
HAART	Hoch aktive antiretrovirale Therapie
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IFN	Interferon
IFT	Immunfluoreszenztest
IL	Interleukin
Immunsuppr.	immunsuppressiv
Impf.	Impfung
ITP	Immunthrombozytopenische Purpura
IU	International Units
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KMT	Knochenmarkstransplantation
L	Liter
LTX	Lebertransplantation
m	Monate
Medik.	Medikamente

m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MHC	Major Histocompatibility Complex
Mibe	Measles inclusion body encephalitis
mg	Milligramm
μ	Mikro
MMR	Masern, Mumps, Röteln
MMWR	Morbidity Mortality Weekly Report
MR	Magnetresonanz
N	Nummer
NFAT	Nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen
n.s.	nicht signifikant
NTX	Nierentransplantation
P	Wahrscheinlichkeit (probability)
Pat.	Patienten
PCR	Polymerasekettenreaktion
PRED	Prednisolon
PRN	Plaque Reduktions Neutralisations Antikörper Assay
RNA	Ribonuclein Acid
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SME	Subakute Masernenzephalitis
SSPE	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommision
T	Tag
TAC	Tacrolimus
TH	T-Helferzellen (T-Lymphozyten)
TX	Transplantation
U	Unit
USA	United States of America
VAERS	Vaccine Adverse Events Reporting System
V	Vena (Vene)
VZIG	Varizellen-Zoster-Immunglobulin
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem