

Positionspapier Dupilumab und Impfen

der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft „Allergie und Impfen / Prävention“
der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

1. Hintergrund und Ziele

1.1. Hintergrund

Dupilumab (Handelsname: Dupixent[®]) ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG4-Antikörper. Er wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Der Antikörper hemmt die Signalwege von Interleukin 4 und Interleukin 13 (IL-4, IL-13), er richtet sich gegen die Alpha-Untereinheit der Rezeptoren von IL-4 und IL-13. Die IL-4 – Signalkaskade wird über den Typ 1-Rezeptor gehemmt, über den Typ 2 – Rezeptor werden die IL-4 und 13 – Signalwege gehemmt. Beide Signalwege sind bedeutsam in der Typ 2 – Inflammation, die bei atopischen Erkrankungen relevant ist. Eine Hemmung der Signalwege führt zu einer Verringerung von Mediatoren der Typ 2 – Inflammation.

Dupilumab ist zugelassen (Stand 04/2024) zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern ab dem 6. Lebensmonat bis zum 11. Lebensjahr, bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD, sowie zur Behandlung des schweren bzw. schweren unkontrollierten Asthma bronchiale mit Typ 2 – Inflammation als add-on Therapie bei Kindern ab dem Alter von 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen. Weiterhin ist es zugelassen zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg sowie Erwachsenen, die auf eine leitliniengerechte Therapie der EoE nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Außerdem umfasst die Zulassung die schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) als add-on Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind. Es ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Prurigo nodularis (1).

1.2. Ziel des Positionspapiers

Es ist die Aufgabe eines jeden Arztes bzw. einer jeden Ärztin, für eine adäquate Immunisierung seiner bzw. ihrer Patienten zu sorgen. Durch die Erweiterung der Altersgrenzen zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis auf Kinder ab dem 6.

Monat ist jetzt eine Behandlung in einem Alter möglich, in dem üblicherweise der Abschluss der Grundimmunisierung mit einigen Totimpfstoffen, die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen sowie einige Auffrischimpfungen laut dem Impfkalender der STIKO anstehen.

In der Fachinformation von Dupixent werden allerdings Einschränkungen bzgl. Impfungen vorgegeben (1): „Die zeitgleiche Anwendung von Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen mit Dupilumab sollte vermieden werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine konkretere Empfehlung zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Dupilumab behandelten Patienten unterstützen. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht.“

Das Positionspapier möchte dem praktisch tätigen Kinder- und Jugendarzt eine Hilfe zur bestmöglichen Therapie seiner Patienten mit Dupilumab und zur adäquaten Versorgung mit Impfungen an Hand der gegenwärtig verfügbaren Evidenz geben.

2. Grundlagen

2.1. Allgemeine Empfehlungen zur Impfung bei Immunsuppression

Eine Arbeitsgruppe aus Expertinnen und Experten der zuständigen Fachgesellschaften, Mitarbeiterinnen des Robert Koch-Instituts und STIKO-Mitgliedern hat auf Initiative der Ständigen Impfkommission (STIKO) allgemeine Anwendungshinweise für das Impfen unter immunmodulatorischer Therapie für den deutschsprachigen Raum erarbeitet, die im Folgenden dargestellt werden (2).

Totimpfstoffe können grundsätzlich und jederzeit bei Personen unter einer immunsuppressiven Therapie angewendet werden. Der Impfschutz sollte entsprechend den Empfehlungen der STIKO aktualisiert bzw. vervollständigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass abhängig vom Ausmaß der therapieinduzierten Immunsuppression der Erfolg der Impfung eingeschränkt sein kann. Ggf. sollte eine serologische Kontrolle des Impferfolgs durchgeführt werden.

Um einen optimalen Impferfolg zu erzielen, sollten die Impfungen im Allgemeinen möglichst 2, besser 4 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie abgeschlossen sein. Sollte dies aus praktischen Gründen nicht möglich sein, wird der Abschluss der Immunisierung vor Beginn der Therapie empfohlen, auch wenn dies mit kürzeren Abständen zwischen der Impfung und der immunsuppressiven Therapie einhergeht. Während einer immunsuppressiven Therapie sollte dann geimpft werden, wenn die Erkrankung stabil ist und die Therapie, sofern planbar, so wenig immunsuppressiv wie möglich ist.

Lebendimpfstoffe sollen entsprechend den Empfehlungen der STIKO bei Personen ohne bzw. vor geplanter immunsuppressiver Therapie appliziert werden. Der Abstand einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff bis zur Aufnahme einer immunsuppressiven Therapie sollte, sofern hinsichtlich der Krankheitsaktivität möglich, mindestens 4 Wochen betragen.

Während der Therapie mit Immunsuppressiva sollten Personen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da das Risiko einer Erkrankung und schwerer bis tödlicher Komplikationen durch die attenuierten Impfviren besteht (3 – 5). Ausnahmen sind nur im begründeten Einzelfall unter individueller Risiko-Nutzenabschätzung und unter Einbeziehung von Kinderärzten mit besonderen Kenntnissen in der Betreuung und beim Impfen von immunsupprimierten Kindern möglich.

Auch Impfungen bei geringgradiger Immunsuppression erfordern generell eine genaue ärztliche Prüfung des Einzelfalls unter Berücksichtigung Impfstoff-, Patienten- und Arzneimittel-spezifischer Faktoren. Sollte für eine Indikation sowohl ein Lebend- als auch ein Totimpfstoff zur Verfügung stehen, sollte generell der Totimpfstoff verwendet werden (z. B. Typhus- oder Influenzaimpfung) (2).

2.2. Ausmaß der Immunsuppression unter Dupilumab

Eine physiologische Wirkung von IL-4 ist die Hemmung insbesondere der antiviralen Immunität über die Down-Regulation der Typ I – Immunantwort. Dadurch wird die zellvermittelte Immunität beeinträchtigt (6, 7). Eine gut funktionierende zellvermittelte Immunität ist aber essentiell zur Virusabwehr, auch bei Lebendimpfstoffen wie Masern, Mumps, Röteln, Varizellen (MMR/V*).

Dupilumab hemmt die Signalwege von Interleukin 4 und Interleukin 13 und beeinflusst so vorwiegend die Interaktionen im Bereich der zellulären Immunität. Dupilumab ist somit eher nicht als Immunsuppressivum anzusehen, sondern wirkt immunmodulatorisch. Eine IL-4 und IL-13 – Blockade hätte eine Reihe potentieller Vorteile wie die verbesserte antimikrobielle Aktivität (8 – 13) und eine potentiell verbesserte Th-1 – Immunantwort, die bei der antiviralen Immunität und einem guten Ansprechen auf Impfungen besonders bedeutsam ist (14, 15). Möglich wäre allerdings auch eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Th1-vermittelten Erkrankungen bei entsprechender Suszeptibilität wie z.B. Psoriasis (16).

Die Wirkung von Dupilumab auf dendritische Zellen ist unklar (17). Die Differenzierung und Reifung dendritischer Zellen ist essentiell auch im Bereich der Impfungen, da diese Zellen durch die initiale Prozessierung der Impf-Antigene und deren Präsentation für insbesondere die T-Zellen eine spezielle Bedeutung haben. Eine mögliche Beeinflussung der Interaktion mit den T-Zellen ist theoretisch denkbar, da Dupilumab über die IL-4 – Hemmung auch den Th-2 – Signalweg supprimiert (15). Die Relevanz dieser Suppression für Impfungen ist unbekannt.

Diese theoretischen Erwägungen der Auswirkungen einer IL-4 / IL-13 - Blockade lassen vermuten, dass Dupilumab die Immunantwort auf eine virale Infektion nicht beeinträchtigt.

Dies gilt ebenso für eine Impfung mit Lebendimpfstoffen, für die eine wirksame Th-1 – Immunität erforderlich ist. Allerdings ist die Datenlage sehr unsicher, sodass eine entsprechende Empfehlung zur Gabe von Lebendimpfstoffen unter Dupilumab-Therapie bei nur spärlichen diesbezüglichen Sicherheitsdaten von Dupilumab noch nicht möglich ist.

In den Anwendungshinweisen zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen zum Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie wird Dupilumab nicht einzeln aufgeführt (2).

2.3. Rechtliche Situation

Gemäß § 630 a BGB muss eine Impfung medizinisch indiziert sein, nach dem fachärztlichen Standard verabreicht werden und sie muss rechtmäßig sein.

Für die Anwendung des Impfstoffs sind die in der Fachinformation genannten Informationen verbindlich. Liegt aber eine besondere Situation vor, die fachlich begründet eine Abweichung von der Fachinformation erforderlich macht, muss der Patient darüber und über mögliche Risiken umfassend aufgeklärt werden. Der Patient entscheidet, ob er sich unter diesen Bedingungen impfen lassen will.

Die Verwendung eines Impfstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes stellt einen Off-Label-Use dar. Es besteht keine Leistungspflicht der GKV (vorab zu klären). Liegt keine Impfempfehlung auf Landesebene für diese Situation vor, so haftet nicht der Staat für etwaige Impfschäden (kein Anspruch nach § 60 IfSG und § 24 SGB XIV), sondern der Arzt aus seinem Behandlungsvertrag. Hat der Arzt die vorgenannten Punkte beachtet und insbesondere den Impfling zuvor umfassend aufgeklärt, trägt nach gegenwärtiger Rechtsprechung der Patient das Risiko etwaiger Nebenwirkungen, über die er ja zuvor aufgeklärt wurde (18).

Die Aufklärung umfasst gemäß § 7 der Schutzimpfungs-Richtlinie insbesondere Informationen zu (19):

- der Impfung und ihrem Nutzen sowie der zu verhütenden Krankheit
- möglichen Nebenwirkungen, Komplikationen und Kontraindikationen
- Verhaltensmaßnahmen im Anschluss an die Impfung
- Beginn und Dauer der Schutzwirkung
- Auffrischimpfungen.

Jede Aufklärung muss mündlich in einem persönlichen Gespräch erfolgen. Sie muss außerdem verständlich sein. Gegebenenfalls müssen Ärztinnen und Ärzte durch entsprechende Nachfrage sicherstellen, dass das Gegenüber den Inhalt der Aufklärung verstanden hat. Nur dann ist eine wirksame Einwilligung in die Impfung möglich und die Impfung gilt als rechtmäßiger ärztlicher Eingriff. Zudem muss die Aufklärung rechtzeitig erfolgen, damit eine wohlüberlegte Entscheidung möglich ist (§ 630 e Abs.4 BGB). Ein Informationsblatt mit der Möglichkeit zur Nachfrage reicht seit Inkrafttreten des

Patientenrechtegesetzes nicht mehr aus (BGH, Urteil vom 15. Februar 2000, Aktenzeichen VI ZR 48/99), es kann aber nach wie vor ergänzend auf Unterlagen Bezug genommen werden (§ 630 e Abs.4 BGB).

Es sind außerdem die Fachinformationen sowohl von Dupilumab als auch der jeweiligen Impfstoffe zu beachten. In der Fachinformation von Dupixent® (siehe auch 1.2.) werden Einschränkungen bzgl. Impfungen vorgegeben (1): „Die zeitgleiche Anwendung von Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen mit Dupilumab sollte vermieden werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden.“

Die „schwerere Immundefizienz“ ist in den Fachinformation von Lebendimpfstoffen generell als Kontraindikation aufgeführt. Einige Lebendimpfstoffe (z.B. Priorix®) können laut Fachinformation unter geringgradiger Immunsuppression verabreicht werden. Impfstoffe sind ggf. herstellerspezifisch auszuwählen, um eine Verwendung entgegen der Kontraindikation zu vermeiden (2).

3. Empfehlungen zur Impfung bei geplanter oder unter laufender Therapie mit Dupilumab

3.1. Empfehlungen für Impfungen mit Totimpfstoffen unter Dupilumab-Therapie

Bei Totimpfstoffen scheint Dupilumab die Bildung protektiver Antikörper nicht zu beeinflussen (20).

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase II - Studie (97 Erwachsene mit atopischer Dermatitis in jeder Gruppe) wurde nach einer Therapiedauer von 12 Wochen (wöchentlich 300 mg Dupilumab über eine geplante Gesamtdauer der Therapie von 16 Wochen) eine Auffrisch-Impfung mit Tetanus / Diphtherie / azellulärem Pertussis (Tdap) (T-Zell-abhängige Immunreaktion, Adacel©) und einem Meningokokken C Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängige Immunreaktion, Menomune©) vorgenommen. Die Immunisierungsreaktionen wurden durch Messung der Immunglobulin - Isotypen, der Anti Tetanus IgG Titer und der Titer der serumbakteriziden Antikörper für Polysaccharid Antigene der Meningokokken Serogruppe C beurteilt. Als positive Reaktion auf den Tdap - Impfstoff wurde ein ≥ 4 -facher Anstieg des Anti Tetanus IgG Titers gegenüber der Vorimpfung angesehen. Ebenso wurde ein ≥ 4 -facher Anstieg des serumbakteriziden Antikörpertiters gegen Meningokokken der Serogruppe C als positive Reaktion definiert. Es gab keinen Unterschied im Anti-Tetanus Titer nach 4 Wochen zwischen der Dupilumab- und der Plazebo-Gruppe. In der Studie wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt (14).

In einer Open Label Extension – Studie der Phase 3 (R668-AD-1434) wird die langfristige Sicherheit von Dupilumab bei pädiatrischen Patienten untersucht. Hierbei wird auch bei einem Teil der Patienten mittels zweier Serumproben die Reaktion auf Impfungen mit Totimpfstoffen untersucht. Die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Die vorliegenden Studiendaten zeigen, dass eine Dupilumab-Therapie für die Impfung mit Totimpfstoffen nicht unterbrochen werden muss (14, 20). Bei Totimpfstoffen besteht prinzipiell kein Risiko einer Infektion durch ein Impf-Antigen. Allerdings könnten unter Immunsuppression die Titer nach Impfung theoretisch niedriger sein. Unter Dupilumab-Therapie ist die Bildung protektiver Antikörper allerdings nicht beeinträchtigt, wie oben dargestellt (14).

Indikationsimpfungen mit Totimpfstoffen wie z.B. jährlich mit einem Influenza-Totimpfstoff und Pneumokokken werden empfohlen, wenn die Impf-Indikationen entsprechend den STIKO-Empfehlungen (21) bestehen.

Statement 1:

Patienten können unter Dupilumab-Therapie gleichzeitig mit Totimpfstoffen (inaktivierte oder nicht lebende Impfstoffe) geimpft werden. Eine indizierte Dupilumab-Therapie sollte nicht durch eine noch nicht abgeschlossene Grundimmunisierung mit Totimpfstoffen verzögert werden. Diese kann zwischen den Dupilumab-Gaben komplettiert werden.

3.2. Immunologische Auswirkungen von Impfungen mit Lebendimpfstoffen in zeitlichem Zusammenhang mit einer Dupilumab-Therapie

Im Gegensatz zu einem Totimpfstoff ist bei einem Lebendimpfstoff die Vermehrung des lebenden krankheitsverursachenden abgeschwächten Virus oder Bakteriums notwendig. Die Replikation (Viren) oder Vermehrung (Bakterien) erfolgt im Körper des Impflings. Die hervorgerufene Immunität ist in der Regel sehr ausgeprägt und langanhaltend. Es findet eine „kleine Impfkrankheit“ statt, ohne den Organismus zu schädigen. Voraussetzung ist eine funktionierende Wirts-Immunität. Ist die Immunität des zu Impfenden jedoch relevant gestört, kann der Lebendimpfstoff zum Ausbruch einer ernsthaften Erkrankung führen (2).

Es ist bisher nicht bekannt, ob die unter Dupilumab erfolgte Hemmung von IL-4 und IL-13 die normale Immunantwort auf einen Lebendimpfstoff beeinträchtigen kann. Theoretische Erwägungen (siehe 2.2.) lassen nicht vermuten, dass eine gestörte antivirale Immunabwehr vorliegt.

Nach diesen Erwägungen wäre einerseits eine Infektionserkrankung durch Impfviren unter Dupilumab-Therapie äußerst unwahrscheinlich und andererseits kann auch der gewünschte Impfschutz erzielt werden. Allerdings ist die Datenlage bei nur spärlich vorliegenden diesbezüglichen Sicherheitsdaten von Dupilumab unsicher, so dass eine allgemeine Empfehlung zur Gabe von Lebendimpfstoffen unter Therapie mit Dupilumab momentan noch nicht möglich ist.

3.3. Zeitabstand zwischen der Gabe eines Lebendimpfstoffes und dem Beginn der Therapie mit Dupilumab

In 2 randomisierten, Plazebo-kontrollierte Phase-3-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer **Atopischer Dermatitis** (R668-AD-1526, Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre; R668-AD-1539, Alter ≥ 6 Monate bis < 6 Jahre) sowie der Open Label Extension -Studie (R668-AD-1434, Alter ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre) wurde der Abstand zwischen der Verabreichung eines Lebendimpfstoffes und der Gabe von Dupilumab auf 4 Wochen festgelegt.

Bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit schwerem **Asthma bronchiale** betrug der minimale zeitliche Abstand zwischen Gabe von Lebendimpfstoffen und dem ersten Studienbesuch ebenfalls 4 Wochen (Phase-3-Studien QUEST und VENTURE, nach internen Daten).

Statement 2:

Der Zeitabstand zwischen der Gabe eines Lebendimpfstoffes und dem Beginn der Therapie mit Dupilumab soll 4 Wochen betragen.

3.4. Gabe eines Lebendimpfstoffes während der Therapie mit Dupilumab

In den o.g. 2 randomisierten, Plazebo-kontrollierte Phase-3-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer **Atopischer Dermatitis** (R668-AD-1526, Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre; R668-AD-1539, Alter ≥ 6 Monate bis < 6 Jahre) sowie der Open Label Extension -Studie (R668-AD-1434, Alter ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre) war die Verabreichung eines Lebendimpfstoffes während der Gabe von Dupilumab kontraindiziert.

In den Studien LIBERTY AD PRESCHOOL (Teil B; n = 1) bzw. LIBERTY AD PED-OLE (n = 8) wurden insgesamt neun pädiatrische Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht, die mit Dupilumab behandelt wurden und denen attenuierte Lebendimpfstoffe verabreicht wurden. Der attenuierte Lebendimpfstoff wurde mit oder ohne Pause zu Dupilumab verabreicht. Bei den Patienten wurde ein attenuierter MMR-Lebendimpfstoff mit oder ohne attenuiertem Varizellen-Lebendimpfstoff verabreicht. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf (22).

Auch in den klinischen **Asthma**-Studien mit Dupilumab bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren war nach internen Daten die Gabe von attenuierten Lebendimpfstoffen während der Studienteilnahme verboten.

Während der Phase-3-Stude LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (ClinicalTrials.gov-Identifizierungsnummer NCT02134028) kam es in Brasilien zu einem Gelbfiebersausbruch. Daraufhin wurden alle Patienten in den betroffenen Gebieten angehalten, Dupilumab abzusetzen, um sich mit dem attenuierten Gelbfieber-Lebendimpfstoff impfen zu lassen. Dabei wurden Dupilumab-Serumkonzentrationen, Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT), Sicherheitsprofil und Verträglichkeit vor und nach der Impfung untersucht. Wurden ausreichend hohe Gelbfieber-Neutralisationstiter nachgewiesen, durften die Patienten nach

Ermessen des Prüfarztes wieder mit der Dupilumab-Therapie beginnen. 37 Patienten brachen die Dupilumab-Behandlung ab, um sich gegen Gelbfieber impfen zu lassen. Die Zeit zwischen der letzten Dosis Dupilumab und der Verabreichung des Lebendimpfstoffs betrug zwischen 7 und 51 Tagen mit einem Mittelwert von 22,3 Tagen. PRNTs wurden bei 23 von 37 Patienten vor der Impfung und bei allen 37 Patienten nach der Impfung erhoben. Alle 23 Patienten hatten nach der Impfung seroprotektive Werte. Bei 36 der 37 Patienten traten keine impfstoffbedingten Nebenwirkungen auf. 1 Patient meldete 7 Tage nach der Impfung Symptome wie nicht schwerwiegende Körperschmerzen, Unwohlsein und Schwindelgefühl und erholte sich vollständig. Diese Symptome sind übereinstimmend mit einer Reaktion auf den Gelbfieberimpfstoff. Es gab keine Berichte über eine Überempfindlichkeit gegen den Impfstoff. Entsprechend den Aussagen der Autoren hätten die zumindest bei einigen Patienten noch vorhandenen Dupilumab-Konzentrationen keinen offensichtlichen Einfluss auf die immunologische Reaktion gegen den Impfstoff gehabt (23).

In den klinischen Phase 3 Studien von Patienten mit **CRSwNP** (SINUS-24 und SINUS-52), waren Lebendimpfstoffe ebenfalls verboten. Es war ein Ausschlusskriterium, wenn Studienteilnehmer innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn attenuierte Lebendimpfungen erhielten oder während der Studie attenuierte Lebendimpfungen planten (24).

Nach Ansicht der Arbeitsgruppe und entsprechend publizierten Statements (19) kann allerdings nach ausgewogener individueller Entscheidung über Nutzen und Risiko und umfänglicher Aufklärung (siehe Abschnitt „2.3. Rechtliche Situation“) und unter Einbeziehung geeigneter Kinderärzte mit besonderen Kenntnissen in der Betreuung und beim Impfen von immunsupprimierten Kindern eine Impfung im Einzelfall erwogen werden, wenn andere Maßnahmen wie z.B. das Absetzen von Dupilumab (siehe 3.2.3.) nicht möglich sind oder der notwendige zeitliche Abstand nicht gewährleistet werden kann. Dies gilt z.B. für die Masern – Impfung im Rahmen eines Ausbruchs, für die die STIKO folgendes Vorgehen empfiehlt (21):

Masern – Impfung im Rahmen eines Ausbruchs:

- nach 1970 Geborene ab dem Alter ≥ 9 Monate mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur 1 Impfstoffdosis in der Kindheit
- ausnahmsweise Säuglinge im Alter von 6–8 Monaten nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung (Off-label-use)

Es ist dabei die Indikation streng zu stellen und die Abwägung muss sorgfältig erfolgen. Der Impfstoff ist für diese Anwendung nicht zugelassen, so dass es sich um eine Off-Label-Anwendung handelt. Daher ist auch die Kostenübernahme vorher zu klären.

Statement 3:

Unter Dupilumab Therapie sollte die Gabe von Lebendimpfstoffen vermieden werden. Im Einzelfall kann bei besonderen Situationen nach sorgfältiger Abwägung unter Hinzuziehung

von Kinderärzten mit besonderen Kenntnissen in der Betreuung und beim Impfen von immunsupprimierten Kindern eine Lebendimpfung erwogen werden.

3.5. Zeitabstand zwischen der Gabe eines Lebendimpfstoffes nach dem Ende der Therapie mit Dupilumab

In den durchgeführten klinischen Studien zu den Krankheitsbildern Atopische Dermatitis, Asthma bronchiale und CRSwNP gab es hierzu keine Festlegungen.

Allgemeine Empfehlungen gehen davon aus, dass nach etwa 3 Halbwertszeiten die Wirkung des jeweiligen Medikamentes nicht mehr vorhanden ist. Die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen ist nicht exakt bekannt. Im Tierexperiment wurde sie bei Ratten mit 5-7 Tagen und beim Javaneraffen mit 12-21 Tagen bestimmt (25, 26). Damit wäre ein zeitlicher Abstand von 1,5 bis 2 Monaten zwischen letzter Gabe von Dupilumab und der Gabe eines Lebendimpfstoffs sicher. Eine Impfung zu einem früheren Zeitpunkt kann bei Vorliegen besonderer Situationen im Einzelfall unter Hinzuziehung von Kinderärzten mit besonderen Kenntnissen in der Betreuung und beim Impfen von immunsupprimierten Kindern erwogen werden.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Dauer des immunsuppressiven Effekts nicht nur von der pharmakokinetischen Halbwertszeit, sondern auch von der biologischen Wirkdauer abhängt, die bei manchen Arzneistoffen sehr viel länger als die pharmakokinetische Halbwertszeit sein kann. Für eine Vielzahl von Immunsuppressiva liegen keine genauen Daten zur Dauer des immunsuppressiven Effekts vor, so dass zeitliche Abstände bei fehlenden Daten auf Expertenkonsens und Plausibilitätsüberlegungen beruhen (2). Diese Aussage gilt analog für die immunmodulatorische Wirkung von Dupilumab.

Diese Empfehlungen gelten, bis weitere diesbezügliche Sicherheitsdaten zur Therapie mit Dupilumab vorliegen.

Statement 4:

Die Gabe von Lebendimpfstoffen nach Beendigung einer Dupilumab-Therapie ist nach 1,5 - 2 Monaten Abstand möglich. Eine Impfung zu einem früheren Zeitpunkt kann bei Vorliegen besonderer Situationen im Einzelfall unter Hinzuziehung von Kinderärzten mit besonderen Kenntnissen in der Betreuung und beim Impfen von immunsupprimierten Kindern erwogen werden.

3.6. Weitere Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei Routine-Impfungen

3.6.1. Immunglobulin G (IgG) - Titer-Bestimmungen bei Impfung mit Totimpfstoffen

Es ist davon auszugehen, dass nach der Gabe von Totimpfstoffen **vor** und **nach** der Langzeit-Therapie mit Dupilumab ein adäquater Impfschutz erreicht wird. Die Bestimmung

seroprotektiver Antikörper der Klasse IgG als Korrelat eines Schutzes (soweit vorhanden) ist in diesen Situationen nicht erforderlich.

Während der Langzeit- Therapie mit Dupilumab wurde die Bildung eines adäquaten Impfschutzes bei Booster-Immunsierungen gegen Tdap (T-Zell-abhängige Immunreaktion) und Meningokokken C Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängige Immunreaktion) gezeigt (siehe 3.1.). Ob eine ausreichende Bildung schützender Antikörper auch bei einer Grundimmunsierung gegen Tdap oder bei anderen Impfungen erreicht wird, ist unbekannt. Ist die IgG - Titerhöhe von Bedeutung (z.B. Vorliegen eines Impf-Schutzes bei einer Indikationsimpfung gegen Hepatitis B), soll der Titer bestimmt werden, auch wenn dies nicht dem Standard-Vorgehen bei Personen ohne Dupilumab-Therapie entsprechen sollte.

Statement 5:

Die Bestimmung seroprotektiver Antikörper als Korrelat eines Schutzes (soweit verfügbar) nach Impfung mit Totimpfstoffen unter Dupilumab-Therapie kann, je nach Situation, erwogen werden.

3.6.2. Titer-Bestimmungen bei Impfung mit Lebendimpfstoffen

Bei Lebendimpfungen reicht prinzipiell eine Dosis aus, um einen langfristigen Schutz zu erreichen. Da sich bei Lebendimpfungen das Impfvirus im Körper vermehrt, wird eine profunde Immunreaktion ausgelöst. Allerdings gelingt eine Vermehrung der Impfviren im Körper nicht immer. Mögliche Ursachen können im Impfstoff begründet sein (z.B. Kühlkette nicht eingehalten und Impfviren nicht mehr lebensfähig) oder beim Impfling liegen (z.B. parallele andere Viruserkrankung, die die Replikation des Impfvirus behindert).

Grundsätzlich soll daher zweimal gegen MMR/V* geimpft werden, da nicht alle Personen nach nur einer Impfung einen ausreichenden Schutz entwickeln. Die 2. Dosis gilt nicht als Booster, sondern verhilft den Personen zu einem Impfschutz, bei denen die erste Dosis aus verschiedenen Gründen wirkungslos geblieben ist.

Nicht alle Personen entwickeln nach einer Masernimpfung einen ausreichenden Schutz. Etwa 8% der Geimpften sind nach der ersten Impfung nicht immun gegen Masern. Die Impfeffektivität einer zweiten MMR-Impfung liegt in Deutschland in der Regel bei 98-99%. Das heißt, dass nach einer zweiten Impfung fast alle Geimpften gegen Masern geschützt sind. Die Effektivität der anderen Komponenten des MMR-Impfstoffes sollte ebenso bedacht werden. Die Wirksamkeit, eine Mumpserkrankung zu verhindern, liegt für die einmalige Mumpsimpfung der in Deutschland verwendeten Impfstoffe bei Kindern und Jugendlichen bei 64-66%. Nach zweimaliger Impfung sind 83-88% der Geimpften wirksam geschützt. Nach einer Impfung gegen Röteln weisen 95% der im Alter von ≥ 12 Monaten geimpften Kinder schützende Antikörper auf; nach zweimaliger Impfung sind es 99% (27).

Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass bereits nach einer Impfung mehr als 95% der Geimpften vor schweren Varizellen geschützt sind und bei 70 bis 90 % eine Erkrankung verhindert wird;

2 Impfungen können bei etwa 95 % der Geimpften eine Varizellen-Erkrankung verhindern (28).

Für alle Altersgruppen gilt: Die zweite Impfung kann im Mindestabstand von 4 Wochen nach der ersten MMR/V*-Impfung gegeben werden (27).

Sollte eine wiederholte Gabe von Lebendimpfstoffen empfohlen sein (z.B. MMR/V*-Impfung), kann zur Planung des Starts einer Dupilumab – Therapie die Bestimmung eines Impftiters nach der ersten Gabe sinnvoll sein. Falls dieser für alle Impfviren positiv ist, wäre die 2. Gabe entbehrlich. Dann kann bereits mit einer Dupilumab-Therapie begonnen werden, wenn die Impfung vor einer geplanten Dupilumab-Therapie erfolgen soll.

Statement 6:

Bei Lebendimpfstoffen mit empfohlener wiederholter Gabe sollte die Bestimmung eines IgG - Titers gegen die entsprechenden Krankheiten 4 Wochen nach der ersten Impfung bestimmt werden, um (falls positiv) die 2. Gabe einsparen und so früher mit einer geplanten Dupilumab-Therapie beginnen zu können.

3.6.3. Impfung von Kontaktpersonen

Kontaktpersonen sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO vollständig geimpft werden. Besonders ist bei im selben Haushalt lebenden oder von ihnen betreuten Personen an eine jährliche Influenza-Impfung zu denken.

Bei Menschen, die in engem Kontakt mit einem (teilweise) ungeimpften Patienten stehen (Haushalt, Einrichtung für Kinder, medizinisches Personal), sollte in besonderem Maße auf Vollständigkeit und Aktualisierung der von der STIKO empfohlenen Impfungen geachtet werden (2). Dies gilt vorwiegend für Lebendimpfungen, die bei Patienten unter Dupilumab Therapie vermieden werden sollten.

Zusätzlich zu den Routineimpfungen (besonders wichtig ist hier die MMR-Impfung) sollte bei seronegativen Kontaktpersonen eine Varizellen-Impfung und bei allen Personen eine jährliche Influenza-Impfung erfolgen, um mögliche Infektionsquellen zu minimieren. Die damit erreichte Herdenprotektion schützt ungeimpfte Patienten, die selbst nicht oder nur mit eingeschränktem Erfolg geimpft werden können (2).

MMR-Impfviren werden nicht auf Kontaktpersonen und somit nach Impfung von Kontaktpersonen auch nicht auf die ungeimpften Patienten übertragen. Nach einer Varizellen-Impfung sollte für die Dauer von mindestens 14 Tagen bzw. bei Auftreten eines Varizellen-Exanthems bis zu dessen vollständiger Verkrustung der Kontakt mit ungeimpften Patienten vermieden werden (29), auch wenn das Übertragungsrisiko durch Impfviren deutlich geringer ist als durch das Wildvirus (nur von direktem Kontakt mit den Impfviren im Bläschen geht eine Gefährdung aus) (2).

Ungeimpfte Patienten, die einen kurz zuvor gegen Rotavirus geimpften Säugling versorgen (z.B. jugendliche Eltern unter Dupilumab-Therapie), sollten vor allem beim Wickeln sorgfältig auf Händehygiene achten. Das Impfvirus wird über den Stuhl einige Wochen lang ausgeschieden (die maximale Ausscheidung liegt um den 7. Tag). Fälle von Übertragung des ausgeschiedenen Impfvirus auf seronegative Kontaktpersonen wurden beobachtet, jedoch ohne klinische Symptome zu verursachen. Das Erkrankungsrisiko durch Impfviren ist deutlich geringer als durch das Wildvirus (30). Auch ist das Expositionsrisiko nach Impfung kalkulierbarer als während einer symptomatischen Rotavirus-Infektion. Die Rotavirus-Impfung kann nach entsprechender Aufklärung und individueller Risiko-Nutzenabwägung (z.B. erhöhte Transmissionsgefahr durch junge, ungeimpfte Geschwisterkinder, die in einer Kindertageseinrichtung betreut werden) Säuglingen in Haushalten mit ungeimpften Patienten während des in der Fachinformation angegebenen Zeitfensters verabreicht werden (2, 31).

Statement 7:

Die Impfung von Kontaktpersonen unvollständig geimpfter Patienten unter Dupilumab-Therapie soll zum Erreichen einer Herdenimmunität umgesetzt werden.

4. Praktische Umsetzung

Dupilumab ist zugelassen (Stand 04/2024) zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern ab dem 6. Lebensmonat (1). Zu diesem Zeitpunkt ist die Grundimmunisierung der in diesem Alter empfohlenen Impfungen mit **Totimpfstoffen** noch nicht abgeschlossen. Diese soll planmäßig abgeschlossen werden, was auch unter laufender Therapie mit Dupilumab möglich ist. Die Gabe von Dupilumab soll in der Mitte zwischen 2 Impfstoffgabe erfolgen.

Sollte, insbesondere bei Impfungen in den Folgejahren, für eine Indikation sowohl ein Lebend- als auch ein Totimpfstoff zur Verfügung stehen, sollte generell der Totimpfstoff verwendet werden (z. B. Typhus- oder Influenzaimpfung) (2).

Die Impfung mit einem **Lebendimpfstoff** gegen Rotaviren soll zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen sein. Zu entscheiden ist jedoch, zu welchem Zeitpunkt die Impfung gegen MMR/V* erfolgen soll. Folgende Varianten sind möglich:

1. **Empfohlenes Standard-Vorgehen:** Die atopische Dermatitis ist nicht schwerwiegend genug, so dass mit dem Start der Dupilumab - Therapie gewartet werden kann, bis die Impfungen gegen MMR/V* abgeschlossen sind. Die erste Impfung erfolgt ab einem Alter von 11 Monaten, bei Zeitdruck zu Beginn des 11. Lebensmonates. Für die 2. Impfung ist ein Mindestabstand von 4 Wochen zwischen den beiden Impfstoffdosen einzuhalten.

2. Kann mit der Dupilumab-Therapie nicht so lange gewartet werden, bestehen folgende Möglichkeiten zur Impfung gegen MMR/V* vor dem Beginn einer Dupilumab-Therapie:
 - Analog der STIKO - Empfehlung zur bevorstehenden Aufnahme bzw. zum Besuch einer Gemeinschaftseinrichtung (z.B. Kita) kann die erste MMR/V* Impfung bereits ab dem Alter ≥ 9 Monate appliziert werden. Sofern die Erstimpfung im Alter von 9 – 10 Monaten erfolgt, soll die 2. MMR/V*-Impfung bereits zu Beginn des 2. Lebensjahres gegeben werden.
 - Um die Zeit bis zur 2. Impfung einzusparen und früher mit einer Dupilumab Therapie starten zu können kann 4 Wochen nach der ersten MMR/V*-Impfung eine IgG - Titerbestimmung gegen die 4 Krankheiten vorgenommen werden. Ist der IgG-Titer gegen alle 4 Krankheiten nachweisbar, kann die 2. Impfung eingespart oder ggf. auf einen späteren Zeitpunkt (nach Dupilumab-Therapie) verschoben werden.
 - Nicht empfohlen wird die Impfung jüngerer Säuglinge vor dem 9. Lebensmonat. Für eine MMR(V)**-Impfung von Säuglingen < 9 Monaten fehlen umfassende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit. Die für jüngere Säuglinge in einem Ausbruchsgeschehen im Alter von 6 – 8 Monaten zu erwägende Impfung nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung erfordert zum Aufbau einer langfristigen Immunität 2 weitere MMR/V*-Impfstoffdosen im Alter von 11 und 15 Monaten (21). Titerbestimmungen in diesem Alter könnten ebenfalls unsicher sein.
3. Kann mit dem Beginn einer Dupilumab-Therapie gar nicht über den 6. Lebensmonat hinaus gewartet werden, muss die MMR/V* – Impfung zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Die Impfung der Kontaktpersonen soll vollständig sein. Der Besuch einer Kindertagesstätte ist lt. Infektionsschutzgesetz nicht möglich. Die Nachholimpfung ist mit einem zeitlichen Abstand von 1,5 – 2 Monaten nach Ende der Dupilumab – Therapie umsetzbar. Ggf. kann nach Stabilisierung der Atopischen Dermatitis ein Auslassversuch von Dupilumab versucht werden, bis die MMR/V* - Impfungen abgeschlossen sind. Geht auch dies nicht, muss für diesen Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung unter Hinzuziehung von Kinderärzten mit besonderen Kenntnissen in der Betreuung und beim Impfen von immunsupprimierten Kindern eine MMR/V* – Impfung unter laufender Dupilumab – Therapie erwogen werden.

* MMR/V = MMRV oder MMR in Koadministration mit VZV-Impfstoff

** MMR(V) = MMR mit oder ohne Koadministration von VZV-Impfstoff

Literatur

1. Fachinformation Dupixent©
2. Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E et al.: Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. Bundesgesundheitsbl 2019; 62:494–515; <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>
3. Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennery AR (2015) Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 34:1040–1041
4. Perelygina L, Plotkin S, Russo P et al (2016) Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 138:1436–1439
5. Neven BPP, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS et al (2017) Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 64:83–86
6. Ramshaw IA, Ramsay AJ, Karupiah G, Rolph MS, Mahalingam S, Ruby JC. Cytokines and immunity to viral infections. *Immunol Rev.* 1997;159:119–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb01011.x>.
7. Sharma DP, Ramsay AJ, Maguire DJ, Rolph MS, Ramshaw IA. Interleukin-4 mediates down regulation of antiviral cytokine expression and cytotoxic T-lymphocyte responses and exacerbates vaccinia virus infection in vivo. *J Virol.* 1996;70(10):7103–7.
8. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):14–30. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.259>.
9. Egholm C, Heeb LEM, Impellizzeri D, Boyman O. The regulatory effects of interleukin-4 receptor signaling on neutrophils in type 2 immune responses. *Front Immunol.* 2019;10:2507. <https://doi.org/10.3389/fmmu.2019.02507>.
10. Luci C, Gaudy-Marqueste C, Rouzair P, Audonnet S, Cognet C, Hennino A, et al. Peripheral natural killer cells exhibit qualitative and quantitative changes in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):789–96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10814.x>.
11. Mack MR, Brestof JR, Berrien-Elliott MM, Trier AM, Yang TB, McCullen M et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2020. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1005>.
12. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol.* 2006;121(3):332–8. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.08.008>.

13. Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, Streib JE, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity*. 2006;24(3):341–8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.02.006>.
14. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158–67 e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.048>.
15. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suarez-Farinas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):155–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>.
16. Zheng Su and Yue-Ping Zeng Dupilumab-Associated Psoriasis and Psoriasiform Manifestations: A Scoping Review. *Dermatology* 2023; 239: 646-657.
17. Bangert C, Rindler K, Krausgruber T, Alkon N, et al.: Persistence of mature dendritic cells, T(H)2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4Ralpha blockade. *Sci Immunol*. 2021 Jan 22;6(55):eabe2749. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe2749>. PMID: 33483337
18. Grüber C, Ankermann T, Bauer C-P, Bruns R et al.: Impfung von Kindern mit erhöhtem Allergierisiko Kurzfassung des Positionspapiers „Allergie und Impfen“ der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016 ·164:52–58 DOI 10.1007/s00112-015-3428-2
19. Maus C, Schaaff F: Impfen und Recht im Praxisalltag. *Deutsches Ärzteblatt* 121 (6) 2024:364-5
20. Martinez-Cabrales SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM, Murguia-Favela L, Ramien ML. Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):443–55.
21. Ständige Impfkommision: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024; *Epid Bull* 2024;4:1- 72 | DOI 10.25646/11892
22. Siegfried EC, Lee LW, Spergel JM, Uppal S, Coleman A, Shumel B, et al.: A case series of live attenuated vaccine administration in dupilumab-treated children with atopic dermatitis. *Brit J Dermatol*. 2023;188(Supplement_2)
23. Wechsler ME, Souza-Machado A, Xu C, Mao X, Kapoor U, Khokhar FA, et al. Preclinical and clinical experience with dupilumab on the correlates of live attenuated vaccines. *J Allergy Clin Immunol Global*. 2022;1(1):9–15.
24. EPAR Dupixent in CRSwNP - Extension of indication variation assessment report [Internet]. EMA; 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
25. [Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Dupixent](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143366/anx_143366_de.pdf), EMA, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143366/anx_143366_de.pdf; abgerufen am 16.04.2024,

26. [Assessment report Dupixent](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf). EMA;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am 16.04.2024
27. RKI - Impfungen A - Z - Antworten auf häufig gestellte Fragen zur Schutzimpfung gegen Masern
https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/MMR/FAQ_Uebersicht_MSG.html?nn=2375548, abgerufen am 16.04.2024
28. [RKI - Impfungen A - Z - Schutzimpfung gegen Windpocken \(Varizellen\): Antworten auf häufig gestellte Fragen](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Varizellen/FAQ-Liste_Varizellen_Impfen.html?nn=2375548);
https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Varizellen/FAQ-Liste_Varizellen_Impfen.html?nn=2375548; abgerufen am 16.04.2024
29. Ehl S, Bogdan C, Niehues T et al (2018) Impfen bei Immundefizienz
Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. Bundesgesundheitsblatt 61:1034–1051
30. Rivera L, Pena LM, Stainier I et al (2011) Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain—a randomized, placebo-controlled study in twins. Vaccine 29:9508–9513
31. Arvas A (2014) Vaccination in patients with immunosuppression. Turk Pediatr Ars 49:181–185