

Aus dem Institut für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

***Anamnestische und seroepidemiologische Erhebung des  
Impfstatus nach Leber- und Nierentransplantation***

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudio Chesi  
aus Brüssel

Datum der Promotion: 05. Dezember 2014

**Inhaltsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Zusammenfassung .....   | 4  |
| 1. Einleitung .....   | 8  |
| 1.1. Überblick über die Geschichte der Organtransplantation .....           | 9  |
| 1.1.1. Nierentransplantation .....  | 10 |
| 1.1.2. Lebertransplantation .....   | 11 |
| 1.2. Übersicht über die Transplantationsimmunologie .....                   | 12 |
| 1.2.1. Abstoßungsarten .....  | 13 |
| 1.2.2. Immunsuppression .....   | 14 |
| 1.3. Impfungen .....  | 15 |
| 1.3.1. Allgemeine Versorgungslage (Durchimpfungsraten) in Deutschland ..... | 17 |
| 1.3.2. Impfungen und Wechselwirkung mit Immunsuppressiva .....              | 19 |
| 1.3.3. Bedeutung und Praxis von Impfungen bei Immunsuppression .....        | 20 |
| 2. Fragestellung der Arbeit .....   | 21 |
| 3. Material und Methoden .....  | 22 |
| 3.1. Gegenstand und Art der Datenerfassung .....                            | 22 |
| 3.2. Untersuchungszeitraum .....  | 22 |
| 3.3. Einschlusskriterien .....  | 23 |
| 3.4. Patientenkollektiv .....   | 23 |
| 3.5. Anamnestische Erhebung .....   | 25 |
| 3.6. Seroepidemiologische Erhebung .....                                    | 28 |
| 3.7. Datenverarbeitung .....  | 30 |
| 3.8. Statistische Methoden .....  | 30 |
| 4. Ergebnisse .....   | 31 |
| 4.1. Überprüfung der Daten .....  | 31 |
| 4.2. Soziodemographische Daten .....  | 32 |
| 4.3. Transplantationsdaten .....  | 34 |
| 4.3.1. Verteilung der Grunderkrankungen .....                               | 34 |
| 4.3.2. Häufigkeit und zeitliche Abstände .....                              | 35 |
| 4.3.3. Immunsuppressive Therapieschemata .....                              | 36 |
| 4.4. Individuelle Impfhistorie .....  | 38 |

---

|   |    |
|---|----|
| 4.4.1. Grundimmunisierungen .....                                     | 38 |
| 4.4.2. Anzahl der Impfungen .....                                     | 38 |
| 4.4.3. Auffrischungsimpfungen .....                                   | 40 |
| 4.4.4. Zeitliche Abstände .....                                       | 41 |
| 4.4.5. Impfdokumentation .....  | 41 |
| 4.4.6. Individueller Informationsstand .....                          | 42 |
| 4.4.7. Durchführung der Impfungen .....                               | 43 |
| 4.5. Serologischer Durchimpfungsgrad bei ausgesuchten Impfungen ..... | 44 |
| 4.6. Multivariate Analyse .....                                       | 46 |
| 4.6.1. Einflussgrößen auf den Impfstatus .....                        | 46 |
| 4.6.2. Einflussgrößen auf die Seroprotektionsraten .....              | 47 |
| 5. Diskussion .....   | 49 |
| 5.1. Studienlage .....  | 50 |
| 5.2. Umsetzung der Impfeempfehlungen .....                            | 52 |
| 5.3. Informationsstand der transplantierten Patienten .....           | 59 |
| 5.4. Einflussgrößen auf die Seroprotektion .....                      | 60 |
| 5.5. Schlussbewertung .....   | 62 |
| Literaturverzeichnis .....  | 63 |
| Lebenslauf .....  | 71 |
| Anhang .....  | 72 |
| Danksagung .....  | 75 |

## Zusammenfassung

Organtransplantationen machen die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva notwendig. Dadurch ist das Risiko für gesundheitliche Schäden durch Infektionen deutlich erhöht. Impfungen zählen zu den effektivsten Maßnahmen zur Prävention von Infektionskrankheiten. Unter Immunsuppression können Impfungen mit attenuierten oder Totimpfstoffen vorgenommen werden, allerdings häufig mit niedrigeren und rascher abfallenden Titern.

Bislang gibt es keine seroepidemiologischen Untersuchungen zum Impfstatus organtransplantierten Patienten.

Diese Arbeit untersucht, ob die gültigen Impfempfehlungen bei organtransplantierten Patienten umgesetzt werden, inwieweit diese über Impfungen informiert sind und welche Faktoren Impfstatus und Seroprotektion beeinflussen.

Von November 2004 bis März 2005 wurden im Virchow-Klinikum der Charité (Universitätsmedizin Berlin) 464 Patienten untersucht - 267 nach Lebertransplantation (LTx), 197 nach Nierentransplantation (NTx). Laborchemische Titermessungen gegen Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A und B sowie Influenza A (New Caledonian/Panama) und B (Shanghai) wurden durchgeführt.

Soziodemografisch waren LTx-Patienten älter und häufiger aus dem Mittelmeerraum, NTx-Patienten häufiger aus Zentraleuropa. Hinsichtlich Indikation, Zeitpunkt und Häufigkeit der Transplantation zeigte sich kein Unterschied. LTx-Patienten erhielten mehrheitlich eine immunsuppressive Monotherapie, NTx-Patienten eine Dreifachtherapie. NTx-Patienten wiesen höhere Grundimmunisierungsraten gegen Hepatitis B sowie höhere Gesamtanzahl von Auffrischungsimpfungen auf. LTx-Patienten waren häufiger gegen Hepatitis A, NTx-Patienten gegen Diphtherie und Hepatitis B geimpft; Grippeimpfungen waren gleich verteilt. Nur ein Drittel konnte eine Impfdokumentation vorweisen, davon häufiger NTx-Patienten. Über die Hälfte aller Patienten hatte keinerlei Information über Impfungen erhalten. LTx-Patienten waren eher durch Medien, NTx-Patienten durch Haus-/Dialyseärzte informiert worden. Zwei Drittel der Patienten wurden durch Hausärzte geimpft.

LTx-Patienten wiesen höhere Titer und Seroprotektionsraten gegen Diphtherie und Hepatitis A auf, NTx-Patienten gegen Hepatitis B.

Weibliches Geschlecht, Herkunftsregion Mittelmeer, orientalische Abstammung, Lebertransplantation sowie zunehmender zeitlicher Abstand nach Transplantation waren mit einem höheren Risiko für das Fehlen einer Impfung assoziiert. Als starker negativer Einfluss auf den Impfstatus erwies sich das Fehlen von Informationen über Impfungen und fehlende Impfdokumentation.

Für eine fehlende Seroprotektion war bei einzelnen Impfungen ein erhöhtes Risiko assoziiert mit weiblichen Geschlecht, zunehmendem Alter, Herkunftsregion, medikamentösen Therapieregime oder zeitlichem Abstand zur Transplantation. Auffallend war der negative Einfluss einer fehlenden Impfdokumentation auf die Seroprotektion.

Die Umsetzung der Impfeempfehlungen zeigte für alle untersuchten Impfungen ein unbefriedigendes Ergebnis. Impfraten könnten durch Beseitigung struktureller Hindernisse erhöht werden. Weiterhin könnte eine titergesteuerte Auffrischung eine Optimierung des Impfschutzes ergeben, da die Einhaltung der Standardabstände wegen rascherem Titerabfall problematisch erscheinen. Ein deutliches Defizit zeigte sich hinsichtlich der Information und Informationsqualität. Bessere Information und Dokumentation könnte die Versorgung organtransplantierte Patienten verbessern.

## Summary

Solid organ transplantation requires life-long immunosuppressive therapy, which markedly increases infection risk. Vaccinations are one of the most effective preventive measures. Attenuated or inactivated vaccines are generally feasible during immunosuppression, even if lower titers with faster declines are frequently observed in these patients.

Until recently, no seroepidemiological studies of transplant recipients have been conducted.

This report examines compliance with current vaccination guidelines in transplant recipients, their information status and factors influencing the vaccination status and seroprotection rates.

Between November 2004 and March 2005, 464 patients (267 liver transplant (LTx) and 197 renal transplant (NTx) patients) were examined at Charité Virchow hospital, Berlin. Titer assessments for tetanus, diphtheria, hepatitis A and B and influenza strains A and B were performed.

LTx-patients tended to be older and of Mediterranean origin, whereas NTx-patients originated more often from Central Europe. No differences were observed for indication, time and frequency of transplantation. LTx-patients typically received monotherapy, NTx-patients mostly triple therapy. NTx-patients had higher initial hepatitis B vaccination rates, and more booster vaccinations. Hepatitis A vaccinations were more frequent in LTx-patients, diphtheria and Hepatitis B in NTx-patients. Influenza vaccination frequency was comparable. Only one third of patients had a vaccination record; the percentage was higher for NTx. Main sources of patient information were public sources (LTx) and GP/dialysis specialists (NTx); more than 50% had not received vaccination information. Two thirds of patients had been vaccinated by their GP. LTx-patients had higher diphtheria and hepatitis A titers and seroprotection rates, NTx-patients for hepatitis B.

Vaccinations were missing more often in females, patients from Mediterranean countries, those of oriental descent, and in LTx-patients. The risk also increased with time

since transplantation. Lack of information about vaccinations and missing vaccination records were strongly negatively associated with vaccination status.

Female gender, increasing age, country of origin, drug therapy regimen, time since transplantation, and missing vaccination records were associated with lower seroprotection.

Compliance with recommended vaccination schedules was poor for all vaccinations assessed in this study. Vaccination rates might be increased by removing structural obstacles. In addition, titer-based booster vaccination schedules might improve protection (standard intervals do not account for faster titer declines). The study also identified a marked gap regarding adequate patient information. The clear correlation between missing immunization and missing information/documentation should be reflected in treatment algorithms, in order to improve patient care in the transplant setting.

## 1. Einleitung

Die Transplantation von soliden Organen ist eine der größten und schwierigsten Herausforderungen in der Medizin. Bis der heutige Stand erreicht werden konnte, mussten viele Teilschritte gegangen werden. Neben der chirurgisch-technischen Problematik standen anfangs die lange Zeit unbekanntes immunologischen Probleme im Wege. Nach Einführung der Immunsuppressiva konnten stetig ansteigende Zahlen von erfolgreich durchgeführten Transplantationen verzeichnet werden. Dadurch wuchs auch der Erfahrungsschatz weiter an. So ist es auch nicht verwunderlich, dass heute auch erweiterte Fragestellungen im Zusammenhang mit der Transplantation in den Vordergrund rücken. Es geht heute nicht mehr nur um das reine Überleben sondern auch um die Lebensqualität und die Integration in einen normalen Alltag nach der Transplantation.<sup>[80]</sup>

Vor wenigen Jahrzehnten erschien beispielsweise die Frage nach der Reisetauglichkeit organtransplantierter Patienten vor dem Hintergrund der damals realistischen Prognosen als nachrangig. Heute ist dies für eine zunehmenden Anzahl der Patienten zu einer normalen Fragestellung geworden. So führen die Reisewünsche organtransplantierter Patienten heute auch in die entlegensten Regionen dieser Erde.

Die zunehmende Mobilität organtransplantierter Patienten und die daraus folgenden Risiken, wie beispielsweise Infektionen, erfordern präventive Maßnahmen um den Erfolg der Transplantation und den Erhalt der Gesundheit zu gewährleisten.

Infektionen stellen gerade für organtransplantierte Patienten aufgrund der lebenslang notwendigen Immunsuppression eine große Bedrohung dar.<sup>[48]</sup>

Impfungen zählen zu den effektivsten, sichersten und kostengünstigsten präventiven Maßnahmen der modernen Medizin.<sup>[28]</sup> Entscheidend für die Wirksamkeit einer Impfung ist die Seroprotektion durch Aufbau eines Titers, der zudem laborchemisch überprüft werden kann.<sup>[44]</sup> Um die Wirksamkeit der Impfungen eines Individuums oder eines Kollektivs beurteilen zu können, müssen daher serologische Untersuchungen durchgeführt werden. Dies ist um so bedeutender, wenn die serologische Impfantwort durch eine Immundefizienz wie im Falle von organtransplantierten Patienten herabgesetzt wird.<sup>[25]</sup> Bisher wurde dies aber nur unzureichend untersucht.



## 1.1. Überblick über die Geschichte der Organtransplantation

Die Geschichte der Transplantation geht bis in das 16. Jahrhundert zurück, ausgehend von der Plastischen Chirurgie. Dabei wurden autogene Haut- und Knorpeltransplantationen mit guten Ergebnissen durchgeführt. Alle Versuche einer allogenen Übertragung scheiterten. Der italienische Arzt Gaspare Tagliacozzi aus Bologna (1545-1599) entwickelte eine Methode der Nasenrekonstruktion aus eigenem Gewebe und hielt bereits damals fest, dass der „singuläre Charakter des Individuums uns vollkommen davon abhält, dieses Verfahren an einer anderen Person auszuführen“.<sup>[57]</sup> Damit hat er gewissermaßen ein wesentliches Problem der Transplantationsmedizin bereits erkannt, ohne es konkret benennen zu können – das Problem der Abstossungsreaktion.

Die erste Organtransplantation im heutigen Sinne war die Transplantation von Schilddrüsengewebe durch den Chirurgen Theodor Kocher 1883. Er hatte erfolgreich einem Patienten „frische menschliche Schilddrüse unter die Halshaut“ transplantiert um den Funktionsverlust des Organs auszugleichen.<sup>[80]</sup>

|   |  |
|---|--|
| <b>Autogene (Autologe) Transplantation:</b>   | Spender und Empfänger sind identisch.                  |
| <b>Allogene (Homologe) Transplantation:</b>   | Genetisch differente Individuen der gleichen Spezies.  |
| <b>Isologe (Syngene) Transplantation:</b>     | Genetisch identischen Individuen (eineiige Zwillinge). |
| <b>Xenogene (Heterologe) Transplantation:</b> | Individuen verschiedener Spezies                       |

*Tabelle 1: Übersicht über die Begrifflichkeiten der verschiedenen Transplantationsarten*<sup>[72]</sup>

Eine weitere wichtige Voraussetzung zur Entwicklung der Organtransplantation war die Entwicklung der gefäßchirurgischen Anastomose. Erstmals wurde diese durch Payr 1900 beschrieben und wenig später durch Carrel verbessert.<sup>[20]</sup> Diese Technik wird bis heute verwendet und ist eine unabdingbare Voraussetzung in der Transplantationschirurgie.<sup>[81]</sup>

Dennoch blieben in den folgenden Jahrzehnten die Versuche einer allogenen oder xenogenen Organtransplantation ohne Erfolg. Die immunologischen Barrieren waren noch nicht entdeckt. Durch die bisherigen Erfahrungen blieb die Organtransplantation als

Therapieform für ausgefallene Organfunktionen aber interessant und die Forschung wurde weiter betrieben.<sup>[80]</sup>

Eng verbunden mit der Geschichte der Transplantation ist die der Immunsuppression. 1957 entdeckte Gertrude Belle Elion das erste Immunsuppressivum - Azathioprin. Mit diesem DNA-Synthesehemmer gelang es, in Kombination mit Cortison die ersten längerfristigen Erfolge bei Allotransplantationen zu erreichen.<sup>[97]</sup> Allerdings waren die 1-Jahres-Überlebensraten noch gering (30%).<sup>[66]</sup> Durch die Entdeckung des Immunsuppressivums Cyclosporin A 1976 erfuhr die Transplantation als Therapieoption einen weiteren Aufschwung.<sup>[19]</sup> In den frühen Achtzigerjahren wurden der Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus und das strukturell verwandte Rapamycin entdeckt. Als bisher letztes Immunsuppressivum wurde Mycophenolat Mofetil (MMF) 1996 entdeckt. Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass mit MMF sowohl die Nebenwirkungsraten als auch die Abstoßungsreaktionen geringer ausfallen.<sup>[48]</sup>

### 1.1.1. Nierentransplantation

Die eigentliche Geschichte der Nierentransplantation beginnt Anfang des 20. Jahrhunderts.

Alle technischen Versuche z.B. mittels Bestrahlung, Splenektomie oder Benzolgabe eine Abstoßung zu vermeiden, waren allerdings erfolglos geblieben. Man hatte seinerzeit erkannt, dass die Barrieren „jenseits der Grenzen der chirurgischen Meisterschaft liegen“.<sup>[80]</sup>

Erst 1954 gelang es Murray, an monozygoten Zwillingen eine erfolgreiche Nierentransplantation durchzuführen. Es zeigte sich keine Abstoßungsreaktion und der Patient überlebte noch 9 Jahre.<sup>[62]</sup> Nachfolgend rückten die immunologischen Mechanismen als Grundlage für den Abstoßungsprozeß immer weiter in den Vordergrund.

Nach Bekanntwerden des *Major-Histokompatibilitäts-Complex (MHC)* und Einführung der ersten Immunsuppressiva stand die allogene Nierentransplantation als Therapieverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz zur Verfügung. Die erste erfolgreich allogene Nierentransplantation gelang 1962.<sup>[58]</sup>

Die Transplantationsraten stiegen seitdem steil an. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) veröffentlicht jährlich die aktuellen Zahlen. Demnach werden aktuell rund 2000 Nieren in Deutschland pro Jahr transplantiert (Stand 2012), insgesamt sind es bereits über 71000 seit 1963.

### 1.1.2. Lebertransplantation

Die Transplantation der Leber ist im Vergleich zur Niere technisch deutlich komplexer und wurde erst Mitte des 20. Jahrhunderts intensiv erforscht. Die erste erfolgreiche Lebertransplantation gelang Starzl 1967. Daraufhin entwickelte sich die Lebertransplantation stetig weiter und wurde auch in Deutschland eingeführt.<sup>[90]</sup> Allerdings waren die 1-Jahres-Überlebensraten anfänglich mit 35% enttäuschend, da eine geeignete Immunsuppression fehlte.<sup>[49]</sup>

Mit der Einführung von Cyclosporin A konnten deutlich bessere Langzeitergebnisse erzielt werden.<sup>[89]</sup> Die Anzahl der Lebertransplantationen stieg weltweit deutlich an, die 1-Jahres-Überlebensraten verbesserten sich auf über 70%.<sup>[91]</sup>

Im weiteren Verlauf konnte gezeigt werden, dass auf den Hepatozyten eine nur geringe HLA-I Antigen Expression vorliegt und der Einfluss des HLA-Systems im Vergleich etwa zur Nierentransplantation daher geringer zu sein scheint.<sup>[71]</sup> Auch die Indikationen für eine Lebertransplantation änderten sich. Anfangs sah man eine Rechtfertigung nur bei bösartigen Tumoren oder Gallengangsatresien. Durch die positiven Erfahrungen erweiterte man die Indikationen auf alle Lebererkrankungen mit terminalem Organversagen.<sup>[79]</sup> Bald sah man sich dem Problem der Organknappheit gegenüber. Bismuth führte 1981 erstmals eine Teillebertransplantation durch.<sup>[17]</sup> Wenige Jahre später gelang sogar die erste Leberlebendspende durch diese Split-Technik.<sup>[74]</sup>

Heute werden in Deutschland pro Jahr laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) rund 1100 Lebertransplantationen durchgeführt (Stand 2012), etwa 20% davon sind Lebendspenden. Seit 1963 sind in Deutschland bereits über 20.000 Lebertransplantationen durchgeführt worden.

## 1.2. Übersicht über die Transplantationsimmunologie

Die Klärung der immunologischen Vorgänge bei der Allotransplantation begann 1958 mit der Entdeckung des HLA-Systems (Human Leucocyte Antigen-System). Später zeigte sich, dass der Major Histocompatibility Complex (MHC) eine zentrale Rolle in der Transplantationsimmunologie darstellt, da hier die HLA-Antigene (HLA-Klasse-I und HLA-Klasse-II Antigene) kodiert sind.<sup>[97]</sup> Das Immunsystem unterscheidet anhand dieser Antigene zwischen eigenem und fremdem Gewebe. Die HLA-Antigene sind der entscheidende Faktor für eine erfolgreiche Transplantation, weil sie durch T-Zellen als fremd erkannt werden und eine Immunantwort herbeiführen, die zu einer Abstossung des Organs führen kann. Die Transplantatabstoßungsreaktion ist ein komplexer Prozess, der von Zellen (T-Zellen, B-Zellen, Natürliche Killerzellen, Makrophagen), Molekülen (HLA, Adhäsionsproteine) und humoralen Faktoren (Interleukinen, Prostaglandinen) vermittelt wird.<sup>[77]</sup>

Schematisch gliedert sich der Abstoßungsprozeß in zwei Phasen:

In der ersten Phase werden die fremden Antigene und die HLA-Antigene durch antigenpräsentierende Zellen (Monozyten und gewebständige Makrophagen) an die Oberfläche angelagert, so dass der Rezeptor der T-Helferzellen sich daran binden kann. Der eng mit dem T-Zellenrezeptor verbundene CD-3-Komplex der T-Helfer-Zelle überträgt daraufhin intrazelluläre Signale, die zu einer Aktivierung der T-Zelle führen. Die aktivierten T-Zellen produzieren nachfolgend das Mitogen Interleukin-2 (IL-2) und synthetisieren IL-2-Rezeptoren, welches zu Proliferation und Differentiation der T-Zelle führt.

In der zweiten Phase rekrutieren die aktivierten T-Helfer-Zellen die spezifischen zytotoxischen T-Zellen (CD-8), die sich durch den Einfluss von Interleukin-2 teilen und klonal vermehren. Diese zytotoxischen T-Zellen wandern in das Transplantat und zerstören die als fremd erkannten Zellen. Durch das Interleukin-2 oder direkten Kontakt mit aktivierten T-Zellen werden auch B-Zellen und natürliche Killerzellen aktiviert. Die aktivierten B-Zellen bilden spezifische Antikörper gegen die Fremdartigene des Transplantats, womit auch die humorale Immunantwort ausgelöst wird. Die Antikörper können direkt zytotoxisch über Komplementbindung wirken oder über Bindung an natürliche Killerzellen und Makrophagen eine antikörperbedingte zellvermittelte Zytotoxizität bewirken.<sup>[77][82]</sup>

### 1.2.1. Abstoßungsarten

Die Art der Abstoßungsreaktion wird klinisch nach dem zeitlichen Auftreten eingeteilt. Demnach unterscheidet man grundsätzlich 3 Arten:<sup>[72][77]</sup>

#### *Hyperakute/perakute Abstoßung*

Ursache für die Abstoßung innerhalb der ersten Stunden sind präformierte Antikörper gegen HLA-Antigene oder präsensibilisierte zytotoxische T-Zellen, die nach Retransplantationen, Schwangerschaften oder Bluttransfusionen auftreten können. Pathophysiologisch kommt es durch Antikörperbindung und Komplementaktivierung zu Fibrinablagerungen und Thrombenbildung in den kleinen Gefäßen des Transplantats. Die Folge davon ist eine ausgedehnte Gewebsnekrose im transplantierten Organ.<sup>[82][97]</sup>

#### *Akute Abstoßungsreaktion*

Diese Form der Abstoßung tritt innerhalb der ersten Monate nach Transplantation auf. Ursächlich ist eine Immunantwort auf HLA-Antigene des Transplantats durch T-Zell induzierte Abwehrmechanismen. Histologisch zeigt sich eine ausgeprägte lymphozytäre Infiltration des Interstitiums (interstitielle Rejektion). Teilweise kann diese Rejektion auch humoral induziert werden und zeigt dann zelluläre Infiltrationen um größere Transplantatgefäße (vaskuläre Rejektion).

Ursache ist in der Regel eine nicht ausreichende Immunsuppression. In vielen Fällen ist durch rasche Erhöhung der Medikamentendosierung (Stoßtherapie) diese Form der Abstoßung reversibel, bevor eine irreversible Schädigung des Organs eintritt.<sup>[76][82][97]</sup>

#### *Chronische Abstoßungsreaktion*

Die Ursachen für diese Abstoßungsform sind noch nicht endgültig geklärt, man nimmt aber an, dass Antigen-Antikörper-Komplexe dafür verantwortlich sind, die sich im transplantierten Organ ansammeln. Histologisch finden sich fibrosierende Veränderungen. Neben den immunologischen Schäden kommen nach neueren Untersuchungen auch Ischämie/Reperfusionsschäden oder wiederholte virale Infektionen (z.B. durch das Cytomegalievirus - CMV) in Betracht. Die chronische Abstoßung stellt das bedeutendste

Problem im längerfristigen Verlauf nach einer Transplantation dar, ohne dass bisher eine spezifische Therapiemöglichkeit besteht. Daher kommen den präventiven Maßnahmen, unter anderem Impfungen bei impfpräventablen Erkrankungen, eine große Bedeutung zu.<sup>[76][82]</sup>

### 1.2.2. Immunsuppression

Die Immunsuppression ist für das Überleben des Transplantats lebenslang unerlässlich. Andererseits stellt sie auch die Ursache für eine erhöhte Infektionsgefahr dar und begünstigt Malignomentstehung.<sup>[48]</sup>

Im folgenden (Tab. 2) ist eine Übersicht über die Wirkmechanismen der Immunsuppressiva aufgestellt.

| <b>Übersicht über die Wirkungsweise der verschiedenen Immunsuppressiva</b> |   |  |
|--|---|--|
| Medikament   | Wirkung   | Ziel                                       |
| Azathioprin<br>(Imurek ®)  | <u>DNA-Synthese-Hemmer:</u><br>Purinanalogon; DNA-Synthese in Abwehrzellen wird gehemmt.<br>> Unterdrückung v.a. der zellulären Immunantwort  | Proliferierende Zellen<br>(Endothel, Blut) |
| Cyclosporin A<br>(Sandimmun ®)   | <u>Calcineurin-Inhibitor:</u><br>Hemmung der Phosphokinase Calcineurin. Dadurch Hemmung der Ausschüttung von IL1 und IL2, die die T-Zell-Aktivierung induzieren.<br>> Fehlende Immunantwort der T-Lymphozyten   | T-Lymphozyten                              |
| Tacrolimus<br>(Prograf ®)  | <u>Calcineurin-Inhibitor:</u><br>> Fehlende Immunantwort der T-Lymphozyten  | T-Lymphozyten                              |
| Mycophenolat<br>Mofetil<br>(CellCept ®)                                    | <u>DNA-Synthese-Hemmer:</u><br>Hemmung von IMPDH (Schlüsselenzym der Purinbiosynthese) und damit der de-novo-Purin-Synthese. T- und B-Lymphozyten können Purine nicht wiederverwerten (anders als die meisten anderen Körperzellen), daher wirkungsweise spezifisch für Immunzellen.<br>> Suppression der T- und B-Lymphozytenproliferation | T- und B-Lymphozyten                       |
| Corticosteroide  | <u>Anti-inflammatorische Wirkung:</u><br>Unspezifische Hemmung der Immunantwort, insbesondere der Zytokinfreisetzung<br>> Suppression v.a. der zellulären Immunantwort  | Leukozyten, Endothel                       |
| Sirolimus<br>(Rapamune®)<br>Everolimus                                     | <u>mTOR-Inhibitoren:</u><br>Hemmung der Signaltransduktion an IL2-Rezeptor<br>> Suppression der T-Zell-Proliferation  | T-Lymphozyten                              |

| Übersicht über die Wirkungsweise der verschiedenen Immunsuppressiva |   |               |
|---|---|---------------|
| (Certican®)   |   |               |
| ATG (Antilymphozytenglobulin)/<br>ALS (Antilymphozytenserum)        | <u>Polyklonale Antikörper:</u><br>> Direkte Elimination von T-Lymphozyten   | T-Lymphozyten |
| Basiliximab<br>Daclizumab   | <u>Monoklonale Antikörper:</u><br>Blockade des IL2 Rezeptors<br>> Hemmung der Proliferation von aktivierten T-Lymphozyten   | T-Lymphozyten |
| OKT-3   | <u>Monoklonaler Antikörper:</u><br>Spezifischer Antikörper der Maus gegen CD-3-Antigen der menschlichen T-Lymphozyten. Dadurch Inaktivierung des T-Zell-Rezeptors, teilweise auch Lyse der Zelle<br>> Inaktivierung der T-Lymphozyten | T-Lymphozyten |

Tabelle 2: Übersicht über die Wirkmechanismen der Immunsuppressiva<sup>[51]</sup>

### 1.3. Impfungen

Die Entdeckung der Impfungen begann durch Jenner 1796, als er Kuhpocken auf den Menschen übertrug, um eine echte Pockenerkrankung zu verhindern. Auf dieser Grundlage entwickelte Pasteur in den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts Impfstoffe gegen Milzbrand und Tollwut. Wenig später entdeckte Emil von Behring, dass bei Übertragung von infiziertem Blut auf einen gesunden Organismus eine Resistenz gegen bakterielle Giftstoffe (Toxine) entsteht. Er konnte so ein Immuserum gegen Tetanus und Diphtherie entwickeln.<sup>[31]</sup>

Man unterscheidet aktive Impfung und passive Immunisierung. Bei einer aktiven Impfung erfolgt die Inokulation des Impfstoffs in Form abgeschwächter, abgetöteter oder fragmentierter Krankheitserreger oder deren Toxine. Ziel dieser Impfung ist es, das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper oder T-Zell-Antwort anzuregen und so eine spezifische Immunität gegen die entsprechende Infektionskrankheit zu bewirken. Bei einer passiven Impfung hingegen wird mit Impfersum geimpft, welches die spezifischen Antikörper (Immunglobuline) gegen den betreffenden Krankheitserreger oder dessen Toxin bereits in hoher Konzentration enthält. Es stehen Impfstoffe gegen eine

Vielzahl von viralen und bakteriellen Infektionskrankheiten bereit. Weltweit sind mehr als 30 Humanimpfstoffe zugelassen.<sup>[3]</sup>

Umfassende Impfprogramme haben seit Mitte des 20. Jahrhunderts wesentlich zur Reduktion verschiedener Infektionskrankheiten beigetragen. So konnte 1980 die weltweite Ausrottung der Pocken vermeldet werden. Weitere Erreger-Eliminationen sind in greifbare Nähe gerückt (Polio, Diphtherie).

Schutzimpfungen zählen zu den effektivsten, sichersten und kostengünstigsten präventiven Maßnahmen der modernen Medizin. Sie schützen nicht nur das einzelne Individuum vor den teils schwerwiegenden Folgen einer Infektionskrankheit, sondern auch die Gesellschaft insgesamt.<sup>[26][70]</sup>

Durch hohe Durchimpfungsraten können auch nicht geimpfte Personen (Säuglinge, immundefiziente Patienten wie z.B. transplantierte Patienten) vor diesen Krankheiten geschützt werden, obwohl sie selbst nicht dagegen immun sind.

Nachfolgend sind die derzeitigen allgemeinen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut zusammengefasst (Tab. 3). Die Indikationen sind demnach unterteilt in folgende Kategorien:

- S Standardimpfung mit allgemeiner Anwendung
- SK Standardimpfung für Säuglinge/Kinder/Jugendliche
- SM Standardimpfung für Mädchen
- S60 Standardimpfung ab 60. Lebensjahr
- A Auffrischimpfungen
- I Indikationsimpfungen für Risikogruppen bei individuell (nicht beruflichem) erhöhtem Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko sowie auch zum Schutz Dritter
- B Impfungen wegen erhöhtem beruflichem Risiko
- R Reiseimpfungen
- P Postexpositionelle Prophylaxe/Riegelimpfungen

| Impfung gegen                         | Kategorie  | Wirkung             |
|---------------------------------------|------------|---------------------|
| Cholera                               | R          | Aktiv/Totimpfung    |
| Diphtherie                            | SK/S/A/(P) | Aktiv/Totimpfung    |
| FSME (Frühsommer-meningoenzephalitis) | I/B/R/P    | Aktiv/Totimpfung    |
| Gelbfieber                            | R/B        | Aktiv/Lebendimpfung |
| Hämophilus influenzae Typ b (Hib)     | I/P        | Aktiv/Totimpfung    |



| Impfung gegen                  | Kategorie  | Wirkung             |
|--------------------------------|------------|---------------------|
| Hepatitis A                    | I/B/P/R    | Aktiv/Totimpfung    |
| Hepatitis B                    | SK/S/B/R/P | Aktiv/Totimpfung    |
| Humane Papillom-Viren (HPV)    | (SM)       | Aktiv/Totimpfung    |
| Humane Rotaviren               | SK/P       | Aktiv/Lebendimpfung |
| Influenza                      | S60/I/B/R  | Aktiv/Totimpfung    |
| Masern                         | SK/B/P     | Aktiv/Lebendimpfung |
| Meningokokken                  | I/B/R/P    | Aktiv/Totimpfung    |
| Mumps                          | SK/B/P     | Aktiv/Lebendimpfung |
| Pertussis                      | S/A/I/B/P  | Aktiv/Totimpfung    |
| Pneumokokken                   | S60/I      | Aktiv/Totimpfung    |
| Poliomyelitis                  | S/I/B/P    | Aktiv/Totimpfung    |
| Röteln                         | SM/I/B/P   | Aktiv/Lebendimpfung |
| Tetanus                        | S/A/P      | Aktiv/Totimpfung    |
| Tollwut                        | B/R/P      | Aktiv/Totimpfung    |
| Tuberkulose                    | --         | Aktiv/Lebendimpfung |
| Typhus                         | R          | Aktiv/Lebendimpfung |
| Varizellen                     | SK/I/B/P   | Aktiv/Lebendimpfung |
| Tollwutimmunglobulin           | P          | Passiv              |
| Tetanusglobulin                | P          | Passiv              |
| Hepatitis B Hyperimmunglobulin | P          | Passiv              |

Tabelle 3: Übersicht über die vom RKI empfohlenen Impfungen nach Indikationen [6][92]

### 1.3.1. Allgemeine Versorgungslage (Durchimpfungsraten) in Deutschland

In Deutschland besteht keine Impfpflicht. Es werden aber Empfehlungen im Auftrag der Bundesrepublik Deutschland durch das Robert-Koch-Institut sowie das Paul-Ehrlich-Institut ausgesprochen.

Um diese Aufgaben umfassend erfüllen zu können, sind für die Planung, Umsetzung und Evaluation aktuelle, belastbare Daten über das Auftreten von Infektionskrankheiten sowie über den Immun- und Impfstatus der Bevölkerung notwendig. Dies birgt aber Schwierigkeiten, da derzeit in Deutschland weder eine Impfpflicht noch eine zentrale Datenerfassung über durchgeführte Impfungen oder gar seroepidemiologische Titer zur

Verfügung stehen. Auch ist nur ein Teil der impfpräventablen Krankheiten meldepflichtig. Zur Ermittlung der notwendigen Daten müssen daher Teilstichproben oder Querschnittsuntersuchungen durchgeführt werden, um eine ungefähre Einschätzung der Impfsituation zu ermöglichen. Zwar werden die Surveillance von Infektionskrankheiten und die Impfprävention durch das 2001 in Kraft getretene Infektionsschutzgesetz gestärkt, dennoch ist die Erhebung der Daten nicht einfach. Die besten Untersuchungen, die in dieser Hinsicht gemacht werden können, sind die Erhebungen bei den routinemäßigen Säuglings- und Kinderuntersuchungen einschließlich der Schuleingangsuntersuchungen. Für Erwachsene dagegen liegen nur wenige Daten vor. Zuletzt wurden 1998 im Rahmen des Bundesgesundheits surveys die Impfdaten einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe erhoben.

Die Durchimpfungsraten bei Schuleintritt sind gut bis sehr gut. Nachfolgende Tabelle (Tab. 4) zeigt die 2008 erhobenen Daten des Kinder- und Jugendsurveys:

| Tetanus | Diphtherie | Polio | Hepatitis B | Hämophilus influenzae |
|---------|------------|-------|-------------|-----------------------|
| 96,8%   | 96,4%      | 95,7% | 90,5%       | 94,1%                 |

*Tabelle 4: Anteil der geimpften Kinder, nach Bundesgesundheits survey 2008 (Quelle RKI)*

Bei den Erwachsenen sind die Durchimpfungsraten deutlich niedriger. Nachfolgend gibt die Tabelle (Tab. 5) einen Überblick über die im Bundesgesundheits survey 1998 erhobenen Daten:

| Tetanus | Diphtherie | Polio | Influenza |
|---------|------------|-------|-----------|
| 65,9%   | 59,1%      | 84,0% | 64,5%     |

*Tabelle 5: Anteil der Erwachsenen mit wirksamem Impfschutz (18 bis >60 Jährige), nach Bundesgesundheits survey 1998 (Quelle RKI)*

### 1.3.2. Impfungen und Wechselwirkung mit Immunsuppressiva

Allgemein sind die Nebenwirkungen von Impfungen gering. Unterschieden wird dabei zwischen Impfreaktion und Impfkomplication.

Als Impfreaktion werden vorübergehende Lokal- und Allgemeinreaktionen wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen oder Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle, bezeichnet.

Impfkomplicationen sind schwere Reaktionen auf die Impfung wie allergisch-anaphylaktische Zustände oder Symptome der eigentlichen Krankheit.

Auch bei Impfungen muss man mit Interaktionen bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten rechnen, somit auch bei Immunsuppressiva. Nachgewiesen werden konnten in breiten Untersuchungen lediglich Wechselwirkungen von Influenza-Impfstoffen mit Medikamenten. Immunsuppressiva waren hier nicht vertreten, es handelte sich im Wesentlichen um Aminopyridin, Phenytoin, Theophyllin und Marcumar. In einer Doppelblindstudie nur mit den Hilfsstoffen der Impfstoffe zeigten die Probanden allerdings die gleichen Symptome.<sup>[27]</sup> Aufgrund der unspezifischen Wirkung der Immunsuppressiva zeigt sich bei den Impfungen, die eine spezifische Immunantwort hervorrufen sollen, eine abgeschwächte Antikörperbildung. Dies ist für mehrere Impfungen nachgewiesen worden.<sup>[8][22][29][42][61][86][88]</sup> Insbesondere kommt es dabei zu einem rascheren Abfall der Antikörpertiter. Mehrfach indes sind Bedenken über mögliche Transplantatabstoßungen geäußert worden, die durch Impfungen induziert worden sein könnten. Der vermutete Mechanismus soll in der durch die Impfungen ausgelösten gesteigerten (Rest-) Immunantwort des Transplantatempfängers liegen. In der Literatur finden sich hierfür keine schlüssigen Beweise. Für die Influenza-Impfung wird berichtet, dass keine zelluläre oder humorale Aktivierung einer Abstoßungsreaktion gefunden werden konnte.<sup>[54]</sup> Selbes gilt auch für die Impfung mit Tetanus- und Diphtherie-Toxoid-Impfung<sup>[45][88]</sup> und Pneumokokken-Impfung.<sup>[59][61]</sup>

Einzig Infektionen mit den impfpräventablen Erregern selbst sind in Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen gebracht worden.<sup>[1][21][30][50]</sup> Eindeutige kausale Zusammenhänge wurden jedoch noch nicht beschrieben. Bei einer Infektion mit den Krankheitserregern

allerdings sind die Krankheitsverläufe deutlich schwerer, das Risiko einer Abstoßung ist hoch. In manchen Fällen sind die Ausgänge sogar letal. <sup>[36]</sup>

### **1.3.3. Bedeutung und Praxis von Impfungen bei Immunsuppression**

Bei Patienten nach Organtransplantation besteht aufgrund der lebenslang notwendigen medikamentösen Immunsuppression eine deutlich erhöhte Gefährdung durch Infektionen. Durch die bestehende ausgeprägte Immundefizienz zeigen Infektionskrankheiten bei dieser Patientenpopulation oft einen schwereren und komplizierteren Verlauf als bei immunkompetenten Patienten. Zudem besteht im Falle von Infektionen ein erhöhtes Risiko einer akuten Organabstoßung. <sup>[1][21][30][50]</sup> Schutzimpfungen stellen eine hochwirksame Maßnahme zur Vermeidung von Infektionskrankheiten dar. Zahlreiche Studien belegen die uneingeschränkte Möglichkeit der aktiven Immunisierung mit attenuierten oder Totimpfstoffen bei organtransplantierten Patienten, wenn auch mit niedrigeren Titern und beschleunigtem Abfall der vorhandenen Antikörpertiter. Lebendimpfungen sind bei immunsupprimierten Patienten kontraindiziert. <sup>[42][87]</sup>

Bislang liegen für Deutschland keine epidemiologischen Untersuchungen zum Impfstatus und Seroprotektionsraten bei organtransplantierten Patienten vor.

## **2. Fragestellung der Arbeit**

Da es bislang für Deutschland keine epidemiologischen Untersuchungen über den Impfstatus bei organtransplantierten Patienten gibt, ist der Impfstatus bei dieser Risikogruppe derzeit nicht ausreichend beurteilbar. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Impfstatus hinsichtlich der Tetanus-, Diphtherie-, Poliomyelitis-, Hepatitis-A-, Hepatitis-B-, Influenza- und Pneumokokken-Impfung anhand anamnestischer und serologischer Daten eines Kollektivs von Leber- und Nierentransplantierten Patienten zu beschreiben. Es sollen dabei erhoben werden: soziodemografische Daten (Alter, Geschlecht, Herkunft, Bildung, Beruf), Transplantationseckdaten (Gründerkrankung, Zeitpunkt der Transplantation, verwendete Immunsuppression), anamnestischen Daten hinsichtlich Impfungen (Informationstand hinsichtlich der untersuchten Impfungen, Zeitpunkt der Impfungen, Art und Qualität der Versorgung mit Impfungen) sowie die Seroprotektionsraten hinsichtlich der untersuchten Impfungen.

Neben der Betrachtung der Gesamtdaten soll dabei die Stichprobe in zwei Gruppen aufgeteilt werden. Dabei werden die Daten der Lebertransplantierten (LTx) Patienten mit denen der Nierentransplantierten (RTx) Patienten verglichen, um eventuelle Unterschiede festzustellen.

Anhand der erhobenen Daten sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Es soll die Frage geklärt werden, ob nach Organtransplantation die Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut für Patienten mit Immundefizienz<sup>[2]</sup> umgesetzt werden und ob organtransplantierte Patienten wirksame Seroprotektionsraten aufweisen.

Weiterhin soll beantwortet werden, ob organtransplantierte Patienten ausreichend mit Informationen über die Impfungen versorgt sind.

Zudem sollen mögliche soziodemografische und/oder medizinische Einflussfaktoren auf den Impfstatus und die Seroprotektionsraten bei organtransplantierten Patienten aufgedeckt werden.

### **3. Material und Methoden**

Diese Arbeit wurde vom Verfasser am Transplantationszentrum des Virchow-Klinikums der Charité – Universitätsmedizin Berlin, im Folgenden nur noch Charité genannt, durchgeführt.

Das Studienprotokoll (Antrag 187/2004) wurde durch die Ethikkommission der Charité geprüft und das Vorhaben genehmigt. Die Arbeit war primär deskriptiv konzipiert. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit der Annahme eines Signifikanzniveaus von 5% und der erwarteten negativen Seroprotektion in den Gruppen von 10% gegenüber 20%. Damit ist sichergestellt, dass mit einer Power von über 80% ein Unterschied hinsichtlich der Seroprotektion dargestellt werden kann.

Die erforderliche Fallzahl wurde so auf 500 ( $\pm 10\%$ ) festgelegt.

#### **3.1. Gegenstand und Art der Datenerfassung**

Alle erhobenen Daten und serologischen Ergebnisse wurden entsprechend der europäischen Richtlinie zum Schutz personenbezogener Daten 1995/46/EG sowie den nationalen Vorschriften über den Schutz personenbezogener Daten und der Deklaration von Helsinki in der zum Studienzeitpunkt gültigen Fassung von 1996 (Somerset West) erfasst und kodiert.

#### **3.2. Untersuchungszeitraum**

Die Erhebung der anamnestischen und serologischen Daten wurde von November 2004 bis März 2005 durchgeführt. Ziel war es, annähernd gleichgroße Studiengruppen bei Leber- (LTx) und Nieren-transplantierten (NTx) Patienten zu bilden. Nach Erreichen der errechneten Fallzahl in fünfmonatiger Arbeit wurde die Rekrutierung beendet und die Laboruntersuchungen durchgeführt.

### **3.3. Einschlusskriterien**

Zur Teilnahme an der Studie wurden alle Patienten, die sich im angegebenen Untersuchungszeitraum in den Nachsorgeambulanzen für Leber- bzw. Nierentransplantierte des Virchow-Universitätsklinikums vorstellten, angesprochen.

Voraussetzung für eine Teilnahme war eine bereits erfolgte Transplantation und die Dauertherapie mit Immunsuppressiva. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Des weiteren wurde ein zeitlicher Mindestabstand von der Transplantation von 6 Monaten gefordert.

Die Aufklärung und Einwilligung über Art und Umfang, sowie Ziel der Arbeit erfolgte mündlich und schriftlich (Aufklärungsdokumentation im Anhang). Darin enthalten war auch die Schweigepflichtentbindung in Bezug auf die Impfanamnese nach § 203 StGB für die behandelnden Ärzte und die zuständigen Krankenkassen.

Patienten, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt eine akute schwere systemische Erkrankung, eine Hochdosistherapie mit Cortison oder eine Abstoßungsreaktion (akute und/oder chronische) vorlag, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

### **3.4. Patientenkollektiv**

In den beiden Transplantationsambulanzen (Leber und Niere) am Standort Virchow der Charité werden die meisten der in Berlin transplantierten Patienten in regelmäßigen Abständen nachuntersucht.

Die Anzahl der an diese Ambulanzen angebundenen Patienten besteht im Wesentlichen aus den hier transplantierten Patienten. Allerdings besteht auch eine gewisse Fluktuation, die nicht zahlenmäßig genau erfasst werden kann.

Einerseits ziehen transplantierte Patienten aus der Region weg und werden dann an einem anderen Zentrum weiter versorgt. Andererseits kommen aber auch Patienten neu in diese Region, die an einem anderen Zentrum transplantiert wurden und nun hier weiter versorgt werden. In Ausnahmefällen wird bei ortsfernen Patienten hier ausschließlich die Transplantation durchgeführt, die Patienten werden aber nach der Akutversorgung nicht mehr an diesem Zentrum geführt.

Ein weiteres Problem in der genauen Erfassung der Anzahl der Patienten besteht in der nicht weitergeleiteten Todesstatistik. Die für dieses Zentrum angenommene Grundgesamtheit kann aber mit der ungefähren Zahl von ca. 2500 bei den LTx-Patienten und von ca. 3500 bei den NTx-Patienten beziffert werden.

Ziel dieser Nachuntersuchungen an einem spezialisierten Zentrum ist es, die individuelle erforderliche Dosis der Immunsuppressiva zu ermitteln und eine mögliche Abstoßungsreaktion frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Diejenigen Patienten, die eine akute gesundheitliche Problematik aufzeigen, bleiben eng an die Ambulanz angebunden. Teilweise muss auch eine stationäre Behandlung erfolgen.

Bei allen anderen Patienten erfolgt bei unauffälligen Untersuchungsergebnissen die Überweisung an den Hausarzt für die normale Gesundheitsversorgung.

In den Ambulanzen besteht daher ein insgesamt hoher Patienten-Durchfluss (30-40 Patienten täglich).

Bei den meisten Patientenkontakten handelt es sich um eine Routine-Nachuntersuchung. Diese Patienten stellen sich entsprechend dem Nachsorgeplan - in der Regel nur einmal jährlich - vor. Bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit zur Erfüllung der Einschlusskriterien hoch.

Im persönlichen Gespräch wurde Art und Ziel dieser Arbeit durch den Verfasser erläutert.

Im Falle der Zustimmung der Patienten erfolgte die Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung. Im Anschluss daran erfolgte dann die anamnestische Befragung und die Entnahme der Blutproben.

Durch dieses Verfahren konnten insgesamt 464 Patienten (267 LTx und 197 NTx) in die Arbeit eingeschlossen werden.

Dabei gab es nur wenige Patienten, die zwar alle Kriterien erfüllten, aber kein Interesse an einer Studienteilnahme hatten. Die Quote lag unter 1% und ist somit vernachlässigbar.



### **3.5. Anamnestische Erhebung**

Den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurde ein Fragebogen vorgelegt und die 26 darin enthaltenen Punkte zusammen mit den Patienten besprochen. Der Fragebogen ist im Anhang vollständig abgedruckt. Bei Patienten mit Migrationshintergrund und unzureichenden Deutschkenntnissen wurde entweder mit deren Zustimmung ein Dolmetscher hinzugezogen oder die Daten aufgrund der ärztlichen Dokumentation vervollständigt. Eine Nachforschung bei den Krankenkassen war in keinem Fall erforderlich.

Im Einzelnen sollte zu folgenden Fragenkomplexen Informationen gewonnen werden: Im ersten Fragenkomplex wurden die persönlichen Basisdaten erfasst. Darin enthalten waren neben Kontaktmöglichkeiten für eventuelle Rückfragen die Fragen nach Alter, Geschlecht, Geburtsland, ethnische Zugehörigkeit, Schulbildung, Beruf sowie die Dauer des Aufenthaltes in Deutschland bei ausländischen Patienten.

Der zweite Fragenkomplex bezog sich auf die Impfanamnese des Patienten. Die Patienten waren aufgefordert worden, bei der Befragung vorhandene Impfdokumente vorzulegen. Dabei waren neben den allgemein gültigen (gelben) Impfausweisen auch so genannte Unfallkarten von Interesse, auf denen im Falle eines Unfalls oder einer Verletzung die notwendige Tetanusimpfung vermerkt wird. Diese Dokumente wurden vom Verfasser auf die relevanten Einträge hin überprüft und die Daten in den Fragebogen übernommen. Hatten die Patienten keine Impfdokumente bei dem Ambulanzbesuch mit dabei und gaben aber an, diese sicher zuhause zu haben, wurde eine telefonische Nachdokumentation durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten gebeten, zuhause die Impfdokumente bereit zu halten. Während des persönlichen Gesprächs wurde ein Zeitpunkt vereinbart, an dem dann die telefonische Erhebung der Daten erfolgte. Aufgrund der Übersichtlichkeit in den Impfbüchern konnte dies leicht durchgeführt werden. Lag hingegen kein Dokument vor oder wurde das Vorhandensein sonstiger Dokumentation negiert (z.B. Wechsel des Hausarztes oder der Krankenkasse), wurden nur die dem Patienten erinnerlichen Daten dokumentiert.

Die individuelle Impfhistorie wurde bezüglich der Impfungen Tetanus, Diphtherie, Polio, Hepatitis A und B, Influenza und Pneumokokken erhoben, die innerhalb der letzten 10 Jahre durchgeführt worden waren. Zusätzlich wurde erfragt, ob bei den Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Hepatitis B jemals eine Grundimmunisierung stattgefunden hatte. Des Weiteren wurden auch außerplanmäßige Impfungen innerhalb der letzten 10 Jahre erfragt und notiert.

Die Einteilung dieses Untersuchungsmerkmals erfolgte entsprechend in drei Kategorien: *Sicher geimpft / Vermutet / Unbekannt oder Nicht geimpft*

In der Kategorie *Sicher geimpft* wurden alle Patienten eingetragen, bei denen der Nachweis der Impfung in der klinischen Dokumentation nachvollziehbar war und innerhalb der letzten 10 Jahre gelegen hat.

In die Kategorie *Vermutet* wurden die Patienten eingestuft, die anhand der Erinnerung die letzte zurückliegende Impfung genau benennen konnten, ohne dass dafür eine klinische Dokumentation vorhanden war. Beispielhaft ist für die Impfung gegen Tetanus die erinnerliche Versorgung einer kontaminierten offenen Wunde durch einen Arzt mit Impfung innerhalb der letzten 10 Jahre.

In die letzten Kategorie *Unbekannt/Sicher nicht geimpft* wurden alle Patienten eingestuft, bei denen anhand der klinischen Dokumentation die letzte Impfung sicher länger als 10 Jahre zurücklag oder der Patient keine genauen Angaben dazu machen konnte.

Im dritten Fragekomplex wurden die krankheits- und transplantationsrelevanten Daten abgefragt. Dabei wurde die zur Transplantation führende Grundkrankheit neben allgemeinen Erkrankungen, sowie das transplantierte Organ und die Anzahl der notwendigen Operationen erfasst. Von Bedeutung war hier das Datum der ersten Transplantation wegen dem damit verbundenen Beginn der Immunsuppression.

Im vierten Fragenkomplex wurde die Medikamentenanamnese erhoben, wobei nur die aktuellen Therapien zur Immunsuppression und auch der weiteren Erkrankungen berücksichtigt wurden. Nicht erfasst wurde hier die initiale Immunsuppression oder ein eventueller Wechsel der Therapieform.

Im letzten Fragenkomplex wurde Informations- und Versorgungsstand des Patienten erfragt. Dabei wurde erfasst, wer genau die Impfungen durchgeführt hat und wer den Patienten in welcher Art über Impfungen informiert hat. Die Genauigkeit der Informationen wurde in fünf Kategorien eingeteilt:

- *Keine Information*
- *Ungenaue Information (Etwas über Impfungen gehört)*
- *Von Impfungen abgeraten*
- *Genaue Information über eine Impfung (Schutz, Nebenwirkungen, Wirkdauer)*
- *Genaue Information über mehrere Impfungen (Schutz, Nebenwirkungen, Wirkdauer)*

Eine genaue Aufschlüsselung, vom wem diesen Patienten abgeraten worden war, ist nicht erfolgt.

Bei der Frage, wer die Durchführung der Impfungen vorgenommen hat und somit die Verantwortung in diesem Bereich der medizinischen Versorgung hauptsächlich übernimmt, wurde im Fragebogen sehr detailliert nachgefragt. Aufgelistet waren dabei 7 Auswahlmöglichkeiten. In der ersten Auswertung allerdings zeigte sich schnell, dass einige der möglichen Kategorien nur sehr selten gewählt worden waren, weswegen eine Umkodierung vorgenommen werden musste um eine belastbare Berechnung durchführen zu können. Zusammengefasst wurden dabei die Kategorien *Facharzt, Impfzentrum, Sonstige* zu einer Kategorie *Sonstige*.

Weiter erwähnenswert ist die Besonderheit der Dialyseärzte. In den Behandlungen der LTx-Patienten spielen diese naturgemäß keine Rolle; im Gegensatz dazu stehen die NTx-Patienten: hier übernimmt der Dialysearzt häufig auch gleichzeitig die Funktion des Hausarztes. Aufgrund dieser Tatsache wurden die Dialyseärzte und die Hausärzte in eine Kategorie eingeordnet um in beiden Gruppen eine vergleichbare Datenlage zu erreichen.

Zuletzt wurde erfragt, wie viele Impfungen innerhalb der letzten 10 Jahre durchgeführt wurden. Da es deutliche Unterschiede in den vorgeschriebenen Impfabständen gibt, insbesondere bei der Influenzaimpfung, wurde diese Frage nochmals unterteilt in Ge-

samtanzahl der Impfungen, Anzahl nur der Grippeimpfungen und Anzahl ohne Grippeimpfungen.

### **3.6. Seroepidemiologische Erhebung**

Für die genaue Bestimmung des serologischen Impfstatus wurde jedem Patienten einmalig eine venöse Blutprobe (20 ml) entnommen. Die Serumgewinnung und Verarbeitung erfolgte durch den Verfasser jeweils direkt am Abnahmetag. Zur Gewinnung von Serum wurde das Blut mit einer Monovette ohne Antikoagulantienzusatz abgenommen. Anschließend wurde durch Ruhezeit die Gerinnung im Röhrchen aktiviert. Danach wurden die Proben 10 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand (Serum) wurde abpipettiert und in sieben separate Röhrchen ohne Zusatz umgefüllt. Das Mindestvolumen der einzelnen Proben betrug 750 µl. Die Röhrchen wurden mit einer anonymisierten Kodierungsnummer beschriftet. Die anschließende Lagerung der Proben erfolgte bei -30°C in speziell dafür vorgesehenen Tiefkühlschränken mit Temperaturüberwachung.

Nach Abschluss der Patienten-Rekrutierung wurden die Proben gesammelt in zertifizierten Laboren (Sächsische Serumwerke Dresden und Virologie-Universitätslabor Freiburg) auf antigen-spezifischen Antikörpertiter (Serokonversion), Höhe der Antikörpertiter und Isotypen der Immunglobulin-G-Antikörper untersucht. Die Kühlkette beim Transport der tiefgefrorenen Proben wurde durch eine Spezialfirma gewährleistet. Die Auswahl der Untersuchungen richtete sich nach der Durchführbarkeit der Tests. Limitierender Faktor für die Untersuchungen waren in erster Linie die finanziellen Mittel. Zur Untersuchung wurden daher exemplarisch Tetanus-Toxoid-Antikörper, Diphtherie-Toxoid-Antikörper, Hepatitis-A-Virus-Antikörper, Hepatitis-B-Virus-Antikörper (HBs und HBc) sowie die Antikörper der aktuell saisonalen Influenzastämme – Influenza A/New Caledonian (H1N1), Influenza A/Panama (H3N2) und Influenza B/Schanghai – ausgewählt.

Zur Untersuchung der Tetanus- und Diphtherie-IgG wurde das Serion-ELISA-Test-Kit (Virion Serion, Würzburg) verwendet. Dabei wurden die einzelnen Proben durch Fach-

personal verdünnt und auf die Untersuchungsplatten von Hand aufgetragen. Die Untersuchung wurde schließlich durch einen Behring-ELISA (BEP III) durchgeführt.

Die Messung der Anti-HAV, Anti-HBc und Anti-HBs erfolgte durch einen automatisierten Mikropartikel Immunoassay (ADVIA Centaur, Siemens Medical Solutions, Bad Nauheim).

Die Untersuchung der Influenza Antikörper (A H1N1, A H3N2, B) wurde mit Haemagglutinin-Inhibitions-Test (Serion KBR, Fa. Virion Serion, Würzburg) durchgeführt. Dabei wurden homologe Virusantigene verwendet.

Die einzelnen Untersuchungsprozeduren können den Herstellerangaben entnommen werden.

Die Grenzen für eine wirksame Seroprotektion (cut-off Werte) wurden in Studien überprüft<sup>[37][67][93]</sup> und von den Herstellern für die maschinellen serologischen Tests übernommen. Diese waren im einzelnen:

- Tetanus Toxoid Antikörper > 0,10 IU/L
- Diphtherie Toxoid Antikörper > 0,10 IU/L
- Hepatitis A Anti-IgG > 20 U/ml
- Hepatitis B Anti-HBs > 10 U/ml
- Influenza A/B Antikörper > 1:40 Hämagglutinin Inhibition

Der cut-off Index für Anti-HBc als Nachweis einer aktiven Hepatitis-B lag bei 0,5.

Die Ergebnisse wurden in tabellarischer Form mit den gekennzeichneten Code-Nummern übermittelt. Diese wurden dann in die Datenbank der Fragebogenergebnisse eingepflegt. Ausgehend von den gemessenen Titern der untersuchten Impfungen wurde nun entsprechend den von den Herstellern angegebenen cut-off Werten eine neue abgeleitete Variable erstellt.

Diese Variable bestand aus den Kategorien: *Sicherer Schutz / Kein Schutz*

### **3.7. Datenverarbeitung**

Die Daten wurden mittels der statistischen Software von SPSS (Chicago, Illinois, USA) in der Version 14.0 in anonymer, kodierter Form elektronisch erfasst, gespeichert und weiterverarbeitet. Die statistische Analyse wurde hiermit durchgeführt, die Ergebnisse wurden anschließend mit der Textverarbeitungssoftware OpenOffice in der aktuellen Version aufgearbeitet.

### **3.8. Statistische Methoden**

Zur ersten Auswertung der Rohdaten kamen auszählende Verfahren zur Anwendung. Zur besseren Praktikabilität und sinnvollen Veranschaulichung wurden dabei Korrekturen vorgenommen (Regruppierungen und Logarithmierungen). Hierbei ging es um die möglichst genaue Abbildung der epidemiologischen Daten.

Der Zusammenhang von zwei qualitativen Größen wurde mit dem Chi-Quadrat ( $\chi^2$ )-Test auf Unabhängigkeit untersucht. Der Unterschied einer quantitativen Variable innerhalb der Klassen einer qualitativen Größe wurde mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-*U*-Tests oder dem Kruskal-Wallis-Test geprüft.

Mögliche Einflussgrößen auf den Impfstatus oder die Seroprotektionsrate wurden durch multivariate Analysen überprüft. Angewandt wurde dabei die multiple logistische Regression unter Einschluss aller univariat assoziierten Variablen und schrittweiser Rückwärts-Elimination der im multivariaten Modell nicht assoziierten Variablen. Die Ergebnisse sind dabei anhand der adjustierten Odds Ratio (adjusted OR) und dem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die unveränderlichen Merkmale der Patienten wurden mit der rohen Odds Ratio (OR) dargestellt. Die Ergebnisse wurden mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angegeben.

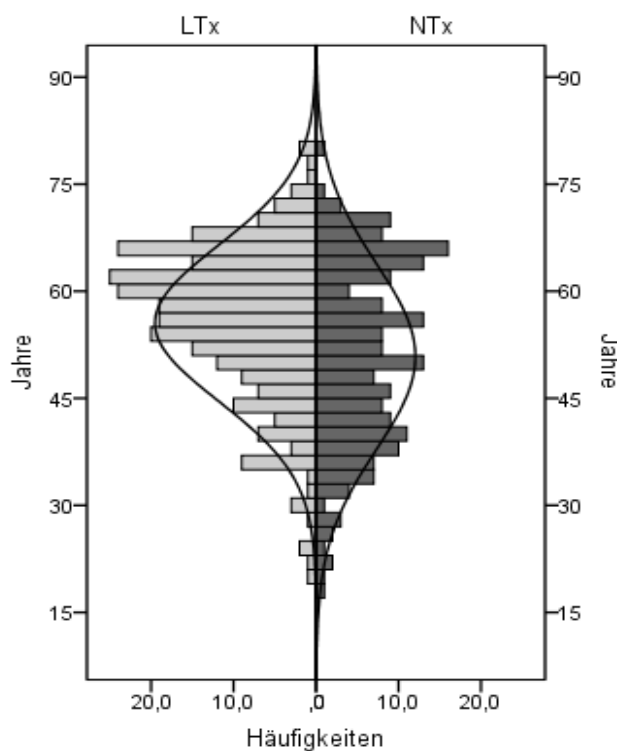
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Überprüfung der Daten

Von den 464 erfassten Patienten hatten sich 267 (LTx 57,5%) einer Lebertransplantation und 197 (NTx 42,5%) einer Nierentransplantation unterziehen müssen.

Dies konnte auch im Rahmen einer Mehrorgan-Transplantation erfolgt sein. Gewertet wurde dabei das Organ, welches die Anforderlichkeit einer Transplantation hervorrief. Insgesamt war dies nur bei unter 1% der Patienten der Fall und konnte bei den Berechnungen unberücksichtigt bleiben.

Es zeigte sich, dass die beiden untersuchten Gruppen bezogen auf das Alter annähernd normalverteilt waren. (Abb. 1)



normalverteilt waren. (Abb. 1)

Die Verteilung der Variable [*Monate seit Transplantation*] entsprach in der NTx-Gruppe nicht einer Normalverteilung und musste logarithmisch umgewandelt werden.

Die logarithmische Umwandlung musste auch bei allen gemessenen Titern (Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A und B, Influenza) vorgenommen werden um eine annähernde Normalverteilung zu erhalten.

Abbildung 1: Histogramm der Altersverteilung aufgeschlüsselt nach transplantiertem Organ mit Normalverteilungskurve

## 4.2. Soziodemographische Daten

Die soziodemografischen Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. In der Gesamtstudienpopulation wie auch in der LTx-Gruppe waren mehr Männer als Frauen vertreten, jedoch nicht signifikant.

Das Alter der Gesamtstichprobe lag bei 55 Jahren (Median) mit einer Spannbreite von 18-79 Jahren. Die Gruppe der LTx-Patienten war mit einem medianen Alter von 57 Jahren und einer Spannbreite von 20 bis 79 Jahren signifikant älter als die Gruppe der NTx-Patienten ( $p < 0,001$ ). Diese hatte ein medianes Alter von 51 Jahren bei einer Spannbreite von 18 bis 79 Jahren.

Bei der Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung. Beinahe die Hälfte aller Patienten lag im Bereich des mittleren Alters (40-59 Jahre). Allerdings mussten sich signifikant mehr jüngere Patienten einer Nierentransplantation und mehr ältere Patienten einer Lebertransplantation unterziehen.

Bei der Untersuchung der selbstgenannten Ethnie zeigte sich, dass der überwiegende Anteil in beiden Gruppen kaukasischer Herkunft war. Der zweitgrößte Anteil war orientalischer Abstammung. Dagegen waren in beiden Gruppen asiatische und afrikanische Patienten kaum vertreten. Die Verteilung in beiden untersuchten Gruppen war annähernd gleich.

In der weiter unten aufgeführten statistischen Untersuchung möglicher Einflussgrößen auf den Impfstatus und die Seroprotektionsrate war diese Aufschlüsselung allerdings nicht genau genug. Das hauptsächliche Einzugsgebiet dieses Transplantationszentrum liegt im erweiterten europäischen Kreis. Es wurde daher eine neue Einteilung angewandt, die diesem Umstand Rechnung trägt. Es wurde unterschieden in Zentral-, Ost-, Südeuropa (Mittelmeerraum) und Sonstige. Bei der Betrachtung dieser neuen Aufschlüsselung zeigte sich in der Verteilung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Transplantationsgruppen und der Herkunft aus Zentraleuropa und dem Mittelmeerraum. Während signifikant mehr Patienten aus dem Mittelmeerraum



eine Lebertransplantation erhielten, mussten sich signifikant mehr Patienten aus Zentraleuropa einer Nierentransplantation unterziehen. In den Gruppen Osteuropa und Sonstige war die Verteilung ähnlich.

Zwei Drittel der Patienten gehörten zu der Gruppe mit niedriger Bildungsstufe, ein Drittel hatte einen höheren Bildungsabschluss. Bei der genauen Aufschlüsselung der Bildungsstufen zeigte sich, dass zwei Drittel der Patienten entweder einen Realschulabschluss oder einen Hauptschulabschluss hatten. Die Kategorien Grundschule und Abitur fielen kaum ins Gewicht. Hochschulabsolventen waren insgesamt ein Fünftel der Patienten. Insgesamt zeigte sich in der Verteilung der Schulbildung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die berufliche Position der Patienten wurde in einer fünfstufigen Antwortskala erfasst. In einem Angestelltenverhältnis waren mehr als die Hälfte der Patienten beschäftigt. In der Kategorie der Arbeiter und bei den Selbstständigen waren jeweils ein Fünftel vertreten. In den Kategorien Beamte und Sonstige waren kaum Patienten vertreten. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht.

|                     |              | Gesamt      | LTx         | NTx         | p-Wert       |
|---------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Geschlecht</b>   | Männlich     | 255 (55%)   | 155 (58,1%) | 100 (50,8%) | 0,119        |
|                     | Weiblich     | 209 (45%)   | 112 (41,9%) | 97 (49,2%)  |              |
| <b>Altersgruppe</b> | <20 bis 39   | 67 (14,4%)  | 25 (9,4%)   | 42 (21,3%)  | <b>0,001</b> |
|                     | 40 bis 59    | 220 (47,4%) | 128 (47,9%) | 92 (46,7%)  |              |
|                     | >60 bis 80   | 177 (38,1)  | 114 (42,7%) | 63 (32,0%)  |              |
| <b>Ethnie</b>       | Kaukasisch   | 425 (91,6%) | 238 (89,1%) | 187 (94,9%) | 0,084        |
|                     | Orientalisch | 33 (7,1%)   | 26 (9,7%)   | 7 (3,6%)    |              |
|                     | Asiatisch    | 4 (0,9%)    | 2 (0,7%)    | 2 (1,0%)    |              |
|                     | Afrikanisch  | 2 (0,4%)    | 1 (0,4%)    | 1 (0,5%)    |              |

|  |                  | Gesamt        | LTx           | NTx           | p-Wert       |
|--|------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| <b>Herkunft</b>  | Zentraleuropa    | 387 (83,4%)   | 215 (80,5%)   | 172 (87,3%)   | <b>0,028</b> |
|  | Mittelmeerraum   | 40 (8,6%)     | 32 (12,0%)    | 8 (4,1%)      |              |
|  | Osteuropa        | 28 (6,0%)     | 15 (5,6%)     | 13 (6,6%)     |              |
|  | Sonstige         | 9 (1,9%)      | 5 (1,9%)      | 4 (2,0%)      |              |
| <b>Aufenthalt in Deutschland</b><br>(bei ausländischem Geburtsort) | bis zu 20 Jahren | 27/78 (34,6%) | 16/52 (30,8%) | 11/26 (40,7%) | 0,578        |
|  | 21 – 40 Jahre    | 42/78 (53,8%) | 30/52 (57,7%) | 12/26 (46,2%) |              |
|  | über 40 Jahre    | 9/78 (11,5%)  | 6/52 (11,5%)  | 3/26 (11,5%)  |              |
| <b>Bildungsstufe</b>   | niedrige Stufe   | 336 (72,4%)   | 194 (72,7%)   | 142 (72,1%)   | 0,890        |
|  | Hohe Stufe       | 128 (27,6%)   | 73 (27,3%)    | 55 (27,9%)    |              |
| <b>Schulabschluss</b>  | Grundschule      | 17 (3,7%)     | 13 (4,9%)     | 4 (2,0%)      | 0,213        |
|  | Hauptschule      | 148 (31,9%)   | 90 (33,7%)    | 58 (29,4%)    |              |
|  | Realschule       | 171 (36,9%)   | 91 (34,1%)    | 80 (40,6%)    |              |
|  | Abitur           | 44 (9,5%)     | 22 (8,2%)     | 22 (11,2%)    |              |
|  | Hochschule       | 84 (18,1%)    | 51 (19,1%)    | 33 (16,8%)    |              |
| <b>Berufliche Position</b>   | Angestellter     | 261 (56,3%)   | 146 (54,7%)   | 115 (58,4%)   | 0,447        |
|  | Arbeiter         | 89 (19,2%)    | 51 (19,1%)    | 38 (19,3%)    |              |
|  | Beamter          | 29 (6,3%)     | 16 (6,0%)     | 13 (6,6%)     |              |
|  | Selbstständig    | 70 (15,1%)    | 47 (17,6%)    | 23 (11,7%)    |              |
|  | Sonstige         | 15 (3,2%)     | 7 (2,6%)      | 8 (4,1%)      |              |

Tabelle 6: Zusammenfassung der soziodemografischen Daten nach Transplantationsgruppen

### 4.3. Transplantationsdaten

#### 4.3.1. Verteilung der Grunderkrankungen

Die an diesem Zentrum führenden Indikationen zur Organtransplantation von Leber und Niere sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

| Grunderkrankung für LTx                      |             | Grunderkrankung für NTx  |            |
|--|-------------|--------------------------|------------|
| Posthepatitische Zirrhose                    | 134 (50,2%) | Glomerulonephritis       | 64 (32,5%) |
| Nutritiv-Toxische Zirrhose                   | 69 (25,8%)  | Congenitale Störungen    | 34 (17,3%) |
| Cholestatische Erkrankungen                  | 34 (12,7%)  | Pyelonephritis           | 17 (8,6%)  |
| Maligne Erkrankungen (polycystisch oder HCC) | 11 (4,1%)   | Diabetische Nephropathie | 14 (7,1%)  |
| Akutes Leberversagen                         | 10 (3,8%)   | Nephrosclerose/Calcinose | 14 (7,1%)  |
| Metabolische Störungen                       | 8 (3,0%)    | IgA Nephropathie         | 13 (6,6%)  |
| Andere Ursachen                              | 1 (0,4%)    | Andere Ursachen          | 41 (20,8%) |

Tabelle 7: Übersicht über die zur Transplantation führenden Grunderkrankungen

Da sich die Grunderkrankungen selbst nicht vergleichen lassen, wurden die Indikationen in die Kategorien *Angeboren*, *Erworben* und *Maligne* eingeteilt. In der Auswertung zeigte sich, dass 74,1% der Patienten (LTx 72,3%; NTx 76,6%) aufgrund einer erworbenen Erkrankung einer Transplantation unterziehen mussten. Bei 24,4% (LTx 25,8%, NTx 22,3%) war dies aufgrund einer angeborenen Fehlbildung erforderlich. Nur 1,5% (LTx 1,9%, NTx 1,0%) der Patienten wurden aufgrund einer malignen Erkrankung transplantiert. Ein signifikanter Unterschied fand sich nicht ( $p = 0,493$ ).

#### 4.3.2. Häufigkeit und zeitliche Abstände

Bei der Anzahl der Transplantation zeigte sich, dass fast alle Patienten sich bisher nur einer Transplantation unterziehen mussten. In unten stehender Tabelle (Tab. 8) erkennt man deutlich, dass die Rezidiv-Transplantationen nur eine untergeordnete Rolle spielen. So ist nur in einem einzigen Fall viermal ein Organ (Niere) transplantiert worden. Auch war kein signifikanter Unterschied zwischen den Organgruppen festzustellen.

|         | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert |
|---------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Eine TX | 245 (91,8%) | 172 (87,3%) | 417 (89,9%) | 0,229    |
| Zwei TX | 21 (7,9%)   | 21 (10,7%)  | 42 (9,1%)   |          |
| Drei TX | 1 (0,4%)    | 3 (1,5%)    | 4 (0,9%)    |          |
| Vier TX | 0 (0%)      | 1 (0,5%)    | 1 (0,2%)    |          |

Tabelle 8: Übersicht über die Häufigkeiten der erfolgten Transplantationen

Bei der Auswertung der zeitlichen Abstände nach erfolgter Transplantation war entscheidend, wann die erste Organübertragung stattgefunden hat.

Bei LTx-Patienten war die Transplantation signifikant ( $p = 0,004$ ) länger zurückliegend; im Median 67 Monate (Spannbreite 6 – 240 Monate), bei NTx-Patienten dagegen im Median 46 Monate (Spannbreite von 6 – 367 Monate).

#### 4.3.3. Immunsuppressive Therapieschemata

Die häufigste Verwendung (70,0%) fand das Immunsuppressivum Tacrolimus (Prograf). Dabei erhielten es mehr LTx-Patienten (74,9%) als NTx-Patienten (63,5%;  $p = 0,008$ ).

Das am zweit häufigsten verwendete Medikament in beiden Gruppen war Mycophenolat Mofetil (Cellcept). Insgesamt erhielten es 54,1% der Patienten (LTx 53,6%; NTx 54,8%). Ein Unterschied zwischen den Organgruppen fand sich nicht ( $p = 0,787$ ).

Cyclosporin A (Sandimmun) wurde in insgesamt 19,2% der Fälle verschrieben. Dabei wurde es deutlich mehr NTx-Patienten (31,5%) als LTx-Patienten (10,1%;  $p = 0,001$ ) verabreicht.

Sirolimus (Rapamune) wurde in beiden Organgruppen nicht häufig verwendet. Insgesamt waren es 8,8% (LTx 6,4%; NTx 12,2%;  $p = 0,029$ ).

Ähnlich selten wurde Azathioprin (Immurek) eingesetzt (insgesamt 5,2%). Während es bei den NTx-Patienten noch in 10,2% der Fälle eingesetzt wurde, waren es bei den LTx-Patienten lediglich 1,5% ( $p < 0,001$ ).

Eine Sonderstellung nehmen die Corticosteroide ein (insgesamt 47,0% der Patienten). NTx-Patienten erhielten es in 97,9% der Fälle, LTx-Patienten nur in 10,1% ( $p < 0,001$ ).

Die Auswertung der Verteilung der einzelnen Medikamente ist in Abbildung 2 dargestellt.

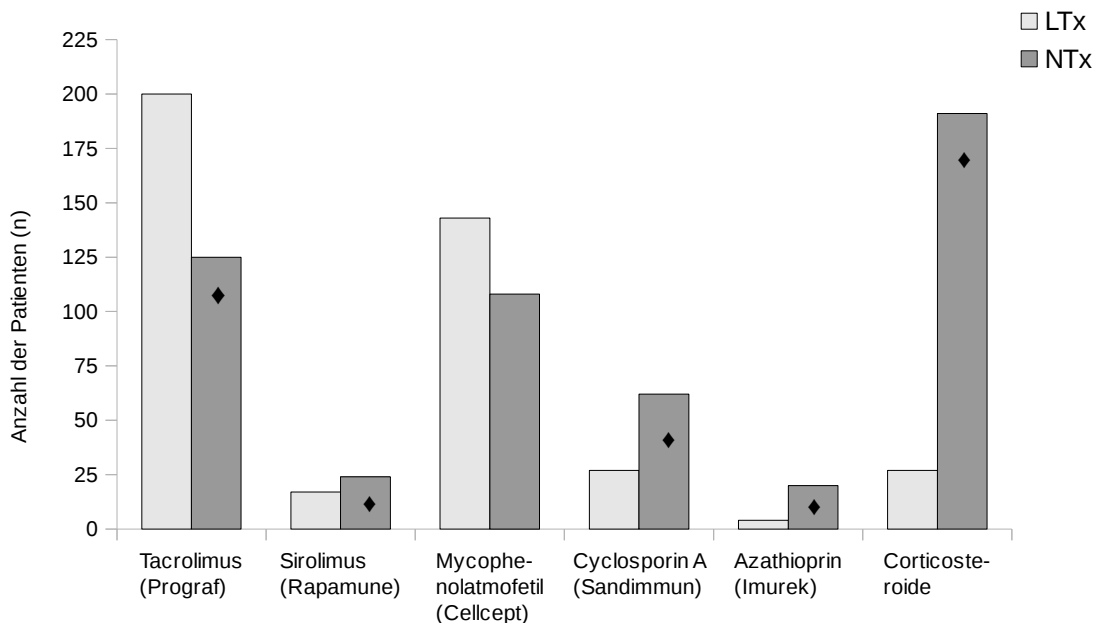


Abbildung 2: Verteilung des Anteils der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva nach Transplantation. Signifikante Unterschiede ♦ ( $p < 0,05$ ).

Des Weiteren war auch die Häufigkeit von Kombinations-Therapien von Bedeutung. In Tabelle 9 ist deren Verteilung zu erkennen.

Auffallend ist hier, dass fast ausschließlich LTx-Patienten mit einer Monotherapie behandelt werden. Dagegen erhielten mehrheitlich NTx-Patienten eine 3-fach-Therapie. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

In der Kategorie der 2-fach-Therapie war das Verhältnis nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Eine 4-fach-Therapie erhielten insgesamt nur wenige Patienten. Tendenziell waren es mehr NTx-Patienten als LTx-Patienten.

|               | Monotherapie | 2-fach Therapie | 3-fach Therapie | 4-fach Therapie |
|---------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>LTx</b>    | 137 (51,3%)  | 111 (41,6%)     | 17 (6,4%)       | 2 (0,7%)        |
| <b>NTx</b>    | 1 (0,7%)     | 68 (34,5%)      | 118 (59,9%)     | 10 (5,1%)       |
| <b>Gesamt</b> | 138 (29,7%)  | 179 (38,6%)     | 135 (29,1%)     | 12 (2,6%)       |

Tabelle 9: Verteilung der verschiedenen Therapiekombinationen

#### 4.4. Individuelle Impfhistorie

##### 4.4.1. Grundimmunisierungen

Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte eine Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis erhalten. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Transplantationsgruppen war nicht zu beobachten.

Gegen die Hepatitis-B Infektion hatte die Mehrzahl der Patienten eine Grundimmunisierung erhalten. Allerdings war hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festzustellen. In der LTx-Gruppe war es knapp die Hälfte, bei den NTx-Patienten über 80% (Tab 10).

| Grundimmunisierung       |      | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert |
|--------------------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Tetanus/Diphtherie/Polio | Ja   | 258 (96,6%) | 193 (98,0%) | 541 (97,2%) | 0,387    |
|                          | Nein | 9 (3,4%)    | 4 (2,0%)    | 13 (2,8%)   |          |
| Hepatitis-B              | Ja   | 120 (44,9%) | 161 (81,7%) | 281 (60,6%) | <0,001   |
|                          | Nein | 147 (55,1%) | 36 (18,3%)  | 183 (39,4%) |          |

Tabelle 10: Anteil von Patienten mit Grundimmunisierungen

##### 4.4.2. Anzahl der Impfungen

Es zeigte sich, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten (16,2%) keine einzige Impfung innerhalb der letzten 10 Jahre erhalten hatte. Davon waren signifikant mehr LTx-Patienten (21,3%) als NTx-Patienten (9,1%) betroffen ( $p < 0,001$ ).

Die genaue Anzahl der Impfungen unterlag einer erheblichen Schwankungsbreite. So hatten LTx-Patienten im Median vier Impfungen (Spannbreite 0 bis 19) insgesamt und im Median eine Impfung ohne Grippeimpfung (Spannbreite 0 bis 11) erhalten. NTx-Patienten hatten im Median sechs Impfungen (Spannbreite 0 bis 25) insgesamt und im Median drei ohne Grippeimpfungen (Spannbreite 0 bis 15) erhalten ( $p < 0,001$ ).

Bei einem Drittel der Patienten waren in den letzten 10 Jahren mehr als drei Impfungen insgesamt durchgeführt worden. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Tab. 11). In der LTx-Gruppe waren es rund die Hälfte, in der NTx-Gruppe knapp zwei Drittel der Patienten. Dieser Unterschied ließ sich auf die Impfungen exklusive der Grippeimpfung zurückführen.

Anders stellt sich die Situation bei ausschließlicher Betrachtung der Grippeimpfungen dar. Hier war die Verteilung annähernd gleich.

| Gruppiertes Umfang der erfolgten Impfungen innerhalb der letzten 10 Jahre |               | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert         |
|---|---------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| Gesamt  | Keine         | 57 (21,3%)  | 18 (9,1%)   | 75 (16,2%)  | <b>&lt;0,001</b> |
|   | Eine          | 24 (9,0%)   | 10 (5,1%)   | 43 (7,3%)   |                  |
|   | 2 - 3         | 51 (19,1%)  | 27 (13,7%)  | 78 (16,8%)  |                  |
|   | Mehr als drei | 135 (50,6%) | 142 (72,1%) | 277 (59,7%) |                  |
| Ohne Grippe-<br>Impfung   | Keine         | 91 (34,1%)  | 32 (16,2%)  | 123 (26,5%) | <b>&lt;0,001</b> |
|   | Eine          | 47 (17,6%)  | 11 (5,6%)   | 58 (12,5%)  |                  |
|   | 2 - 3         | 57 (21,3%)  | 51 (25,9%)  | 108 (23,3%) |                  |
|   | Mehr als drei | 72 (27,0%)  | 103 (52,3%) | 175 (37,7%) |                  |
| Nur Grippe-<br>Impfung  | Keine         | 124 (46,4%) | 77 (39,1%)  | 201 (43,3%) | p=0,055          |
|   | Eine          | 27 (10,1%)  | 11 (5,6%)   | 38 (8,2%)   |                  |
|   | 2 - 3         | 27 (10,1%)  | 24 (12,2%)  | 51 (11,0%)  |                  |
|   | Mehr als drei | 89 (33,3%)  | 85 (43,1%)  | 174 (37,5%) |                  |

Tabelle 11: Gesamtanzahl der erfolgten Impfungen in den letzten 10 Jahren

#### 4.4.3. Auffrischungsimpfungen

Der Anteil der Patienten mit stattgehabten Auffrischungsimpfungen gegen Tetanus, Poliomyelitis, Influenza und Pneumokokken unterschied sich nicht zwischen den Transplantationsgruppen (Tab. 12). Rund die Hälfte der Patienten hatte eine Auffrischung gegen Tetanus oder Influenza bekommen. Bei den Impfungen gegen Poliomyelitis und Pneumokokken war dies weniger als jeder fünfte.

Gegen Diphtherie war jeder vierte Patient geimpft worden, bei den LTx-Patienten nur jeder fünfte. Bei NTx-Patienten lag der Anteil bei einem Drittel und damit signifikant höher. Ein Fünftel der Patienten insgesamt hatte eine Auffrischung gegen Hepatitis A erhalten, von den LTx-Patienten jeder vierte. Signifikant weniger, nur einer von zehn, NTx-Patienten hatte diese Auffrischung erhalten.

Eine Auffrischung gegen Hepatitis B war bei zwei Drittel der Patienten erfolgt. Bei den LTx-Patienten waren dies knapp zwei Drittel, bei NTx-Patienten vier von fünf und somit signifikant höher.

| Stattgehabte Auffrischungsimpfungen |                         | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert         |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| Tetanus                             | Sicher/Vermutet         | 116 (43,4%) | 103 (52,3%) | 219 (47,2%) | 0,059            |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 151 (56,6%) | 94 (47,7%)  | 245 (52,8%) |                  |
| Diphtherie                          | Sicher/Vermutet         | 48 (18,0%)  | 67 (34,0%)  | 115 (24,8%) | <b>&lt;0,001</b> |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 219 (82,0%) | 130 (66,0%) | 349 (75,2%) |                  |
| Poliomyelitis                       | Sicher/Vermutet         | 42 (15,7%)  | 37 (18,8%)  | 79 (17,0%)  | 0,387            |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 225 (84,3%) | 160 (81,2%) | 385 (83,0%) |                  |
| Hepatitis A                         | Sicher/Vermutet         | 66 (24,7%)  | 24 (12,2%)  | 90 (19,4%)  | <b>0,001</b>     |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 201 (75,3%) | 173 (87,8%) | 374 (80,6%) |                  |
| Hepatitis B                         | Sicher/Vermutet         | 158 (59,1%) | 152 (77,2%) | 310 (66,8%) | <b>&lt;0,001</b> |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 109 (40,8%) | 45 (22,8%)  | 154 (33,2%) |                  |
| Influenza                           | Sicher/Vermutet         | 145 (54,3%) | 120 (60,9%) | 265 (57,1%) | 0,155            |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 122 (45,7%) | 77 (39,1%)  | 199 (42,9%) |                  |
| Pneumokokken                        | Sicher/Vermutet         | 43 (16,1%)  | 27 (13,7%)  | 70 (15,1%)  | 0,475            |
|                                     | Nicht geimpft/Unbekannt | 224 (83,9%) | 170 (86,3%) | 394 (84,9%) |                  |



| Stattgehabte Auffrischungsimpfungen |      | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert |
|-------------------------------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Andere<br>Impfungen                 | Ja   | 6 (2,2%)    | 9 (4,6%)    | 15 (3,2%)   | 0,162    |
|                                     | Nein | 261 (97,8%) | 188 (95,4%) | 449 (96,8%) |          |

Tabelle 12: Verteilung der Auffrischungsimpfungen nach Transplantationsgruppe

#### 4.4.4. Zeitliche Abstände

Tabelle 13 zeigt die zeitlichen Abstände der innerhalb der letzten zehn Jahre stattgefundenen Impfungen. Es zeigte sich, dass bei NTx-Patienten Impfungen gegen Poliomyelitis, Influenza und Pneumokokken signifikant länger zurücklagen.

| Impfung       | LTx          |                              | NTx          |                              | p - Wert         |
|---------------|--------------|------------------------------|--------------|------------------------------|------------------|
|               | Gültige<br>n | Median (Min.-Max.)<br>Monate | Gültige<br>n | Median (Min.-Max.)<br>Monate |                  |
| Tetanus       | 116          | 48,5 (1,0 – 120,0)           | 103          | 60,5 (1,0 – 117,0)           | 0,097            |
| Diphtherie    | 48           | 37,8 (1,0 – 120,0)           | 67           | 60,5 (1,0 – 117,0)           | 0,058            |
| Poliomyelitis | 42           | 50,8 (6,5 – 120,0)           | 37           | 72,5 (1,0 – 117,0)           | <b>0,015</b>     |
| Hepatitis A   | 55           | 60,5 (4,5 – 108,5)           | 19           | 67,0 (5,0 – 116,0)           | 0,848            |
| Hepatitis B   | 92           | 48,5 (5,5 – 110,0)           | 132          | 48,5 (1,0 – 113,0)           | 0,796            |
| Influenza     | 145          | 3,0 (1,0 – 96,5)             | 120          | 4,5 (2,0 – 96,5)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Pneumokokken  | 42           | 12,5 (1,0 – 63,0)            | 27           | 27,0 (2,0 – 114,0)           | <b>0,024</b>     |

Tabelle 13: Verteilung der verschiedenen Impfabstände (in Monaten)

#### 4.4.5. Impfdokumentation

Insgesamt war bei 34,3% aller Patienten eine Impfdokumentation vorhanden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (65,7%) zeigte sich, dass trotz anamnestisch oder in der klinischen Dokumentation (Patientenakte) nachvollziehbare Durchführung einer

Impfung, keinerlei Impfdokumente vorhanden waren. Statistisch signifikant öfter konnten NTx-Patienten ein Impfdokument vorlegen (LTx 27,3%; NTx 43,7%;  $p < 0,001$ ).

#### 4.4.6. Individueller Informationsstand

Über die Hälfte der Patienten gab an, überhaupt keine Informationen über Impfungen erhalten zu haben (54,7%). Die beiden Transplantationsgruppen unterschieden sich hierin nicht (LTx 57,3%, NTx 51,3%,  $p = 0,197$ ).

Die Patienten, die von sich sagten, Informationen über Impfungen zu haben, wurden nun befragt, durch wen sie diese erhalten hatten (Tab. 14). Dabei zeigte sich, dass die meisten Patienten ihre Informationen durch die Medien wie Zeitung, Funk und Fernsehen bezogen hatten, LTx-Patienten in über der Hälfte der Fälle, NTx-Patienten in einem Drittel der Fälle. Jeder dritte Patient wurde durch Hausärzte über Impfungen informiert. Ein Unterschied hinsichtlich der Transplantationsgruppen fand sich dabei nicht.

Bei den NTx-Patienten spielten Fachärzte, in der Regel Dialyseärzte, oder Impfzentren noch eine gewisse Rolle. Jeder sechste NTx-Patienten hatten hier Informationen erhalten. Kaum eine Rolle spielte das Transplantationszentrum. Hierüber hatten nicht mal jeder zehnte der Patienten etwas über Impfungen erfahren. Eine kleine Gruppe der Patienten gab an, von mehreren Stellen informiert worden zu sein.

| Informationsgeber                                   | LTx        | NTx        | Gesamt     | P - Wert     |
|---|------------|------------|------------|--------------|
| TX-Zentrum  | 4 (3,5%)   | 8 (8,3%)   | 12 (5,7%)  | <b>0,007</b> |
| Hausarzt  | 37 (32,5%) | 36 (37,5%) | 73 (34,8%) |              |
| Sonstige (Apotheke, Arbeitgeber, Bekannte, Familie) | 9 (7,9%)   | 4 (4,2%)   | 13 (6,2%)  |              |
| Facharzt, Impfzentrum                               | 4 (3,5%)   | 15 (15,6%) | 19 (9,0%)  |              |
| Medien  | 54 (47,4%) | 30 (21,3%) | 84 (40,0%) |              |
| Mehrere   | 6 (5,3%)   | 3 (3,1%)   | 9 (4,3%)   |              |

Tabelle 14: Informationsquellen über Impfungen

Bei den meisten Patienten, die angaben, Informationen über Impfungen zu haben, war die Information nur sehr vage. Hier war beispielsweise keine Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen oder das Profil der Impfung wie Schutz und Wirkdauer erfolgt. Die Informationen waren häufig allgemeiner Art, wie beispielsweise „Es gibt da was gegen Grippe oder Leberentzündung“. Diese Art von Information hatte insgesamt ein Drittel der Patienten erhalten. Genaue Informationen über eine oder mehrere Impfungen wie das Schutzausmaß, Nebenwirkungen und Dauer des Schutzes hatte nur rund jeder zehnte bekommen (Tab. 15).

Vereinzelt Patienten wurde von einer Impfung abgeraten. Eine genaue Aufschlüsselung, vom wem diesen Patienten abgeraten worden war, ist nicht erfolgt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen bestand nicht.

| Genauigkeit der Information               | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert |
|---|-------------|-------------|-------------|----------|
| Keine Informationen                       | 153 (57,3%) | 101 (51,3%) | 254 (54,7%) | 0,146    |
| Etwas von Impfungen gehört                | 91 (34,1%)  | 66 (33,5%)  | 157 (33,8%) |          |
| Von Impfungen abgeraten                   | 2 (0,7%)    | 6 (3,0%)    | 8 (1,7%)    |          |
| Genaue Information über eine Impfung      | 3 (1,1%)    | 2 (1,0%)    | 5 (1,1%)    |          |
| Genaue Information über mehrere Impfungen | 18 (6,7%)   | 22 (11,2%)  | 40 (8,6%)   |          |

Tabelle 15: Informationsgenauigkeit nach Transplantationsgruppe

#### 4.4.7. Durchführung der Impfungen

Die Einrichtungen oder Ärzte, die die Impfungen durchgeführt hatten, sind in Tabelle 16 dargestellt. Den überwiegenden Anteil an der Impfschutz-Versorgung hatten die Hausärzte und Dialyseärzte erbracht. LTx-Patienten waren signifikant häufiger im Transplantationszentrum und NTx-Patienten häufiger durch Sonstige geimpft worden. Bei der Durchführung durch mehrere Ärzte lag die Verteilung annähernd gleich.

|                  | LTx         | NTx         | Gesamt      | p - Wert     |
|------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| TX-Zentrum       | 24 (11,4%)  | 11 (6,1%)   | 35 (9,0%)   | <b>0,027</b> |
| Hausarzt/Dialyse | 138 (65,7%) | 121 (67,6%) | 259 (66,6%) |              |
| Sonstige         | 14 (6,7%)   | 25 (14,0%)  | 39 (10,0%)  |              |
| Mehrere          | 34 (16,2%)  | 22 (12,3%)  | 56 (14,4%)  |              |

Tabelle 16: Durchführende der Impfungen nach Transplantationsgruppe

#### 4.5. Serologischer Durchimpfungsgrad bei ausgesuchten Impfungen

Bei der Auswertung der gemessenen Titer sind alle Werte unabhängig von einer effektiven Seroprotektion eingeschlossen worden (Tab. 17). Es zeigte sich, dass LTx-Patienten einen signifikant höheren Titer gegen Diphtherie und Hepatitis A aufwiesen. NTx-Patienten hatten einen signifikant höheren Titer gegen Hepatitis B. Die Titer gegen Tetanus und Influenza unterschieden sich nicht signifikant.

| Impfungen                         | LTx                   | NTx                   | p - Wert         |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Tetanus (IU/L)                    | 0,51 (0,44 – 0,60)    | 0,51 (0,43 – 0,63)    | 0,891            |
| Diphtherie (IU/L)                 | 0,20 (0,18 – 0,24)    | 0,12 (0,10 – 0,15)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Hepatitis A (U/ml)                | 39,29 (33,52 – 45,89) | 24,95 (20,62 – 30,36) | <b>&lt;0,001</b> |
| Hepatitis B (U/ml)                | 0,03 (0,02 – 0,06)    | 0,89 (0,44 – 1,83)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Influenza A/New Caledonian (1:40) | 28,37 (23,62 – 34,22) | 25,43 (20,80 – 30,98) | 0,700            |
| Influenza A/Panama (1:40)         | 70,77 (58,88 – 85,94) | 55,76 (45,42 – 68,81) | 0,103            |
| Influenza B/Shanghai (1:40)       | 43,79 (37,01 – 52,92) | 36,37 (30,39 – 44,00) | 0,254            |

Tabelle 17: Geometrische Mittel mit 95% Konfidenzintervall der einzelnen Titer nach Transplantationsgruppen

Die tatsächlichen Seroprotektionsraten wurden entsprechend den von den Herstellern angegebenen cut-off Werten ermittelt. Abbildung 4 zeigt deren prozentuale Verteilung aufgeteilt nach Transplantationsgruppen.

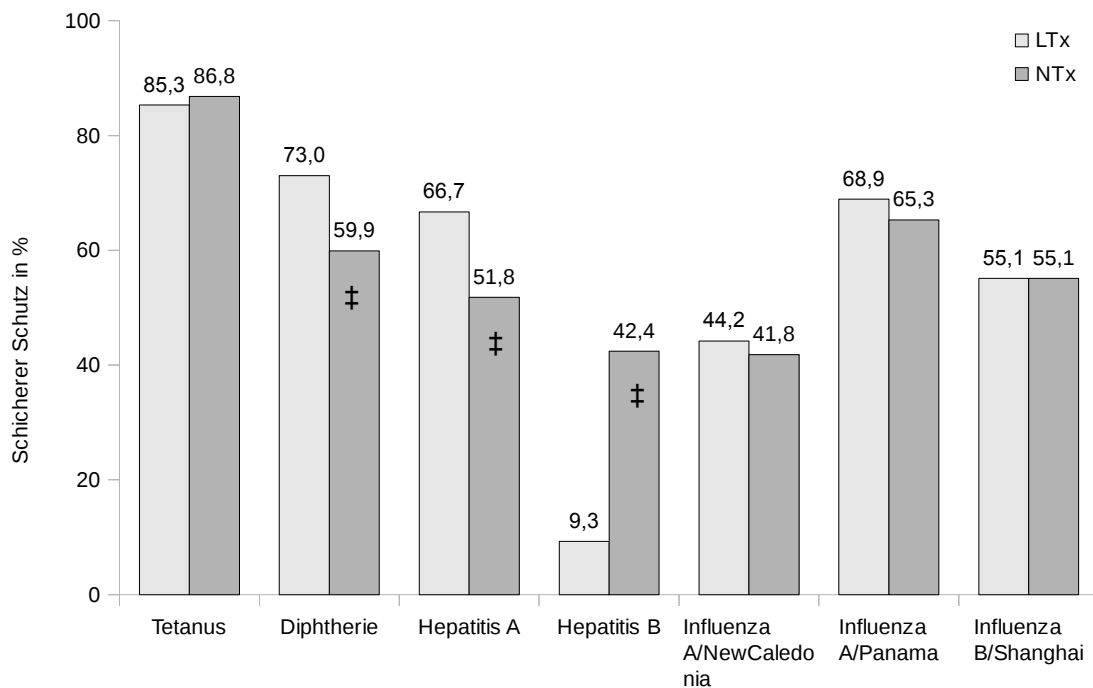


Abbildung 3: Prozentuale Anteile der Patienten mit sicherem Impfschutz nach Transplantationsgruppe aufgeführt. Signifikante Unterschiede mit ‡ markiert ( $p < 0,005$ ).

Sicheren Schutz gegen Diphtherie und Hepatitis A wiesen signifikant häufiger LTx-Patienten auf. Bei der Untersuchung der Hepatitis A Impftiter wurde keine Unterscheidung zwischen einer möglicherweise früher abgelaufenen Infektion oder Impfung getroffen. NTx-Patienten waren signifikant häufiger gegen Hepatitis B geschützt. Bei den Impftitern gegen Hepatitis B wurden in die Auswertung nur die Patienten eingeschlossen, die negativ für das Hepatitis-B-core Antigen waren und somit keine infektiöse Hepatitis durchlitten hatten.

Für die Impfung gegen Influenza wurde eine getrennte Betrachtung vorgenommen, um herauszufinden, wie viele Patienten tatsächlich gegen alle drei Stämme geschützt waren. Dies war bei einem Drittel der Patienten der Fall (LTx 33,7%; NTx 35%;  $p = 0,345$ ). Sicheren Schutz gegen 2 Stämme hatten insgesamt 19,2% (LTx 20,6%; NTx 17,3%), gegen einen Stamm 24,1% (LTx 25,8%; NTx 21,8%).

Gar keinen Schutz gegen Influenzaviren hatten insgesamt 22,4% (LTx 19,9%; NTx 25,9%).

## 4.6. Multivariate Analyse

### 4.6.1. Einflussgrößen auf den Impfstatus

Zunächst wurde die Berechnung möglicher Einflussgrößen auf den Impfstatus durchgeführt. Als abhängige Variable wurde das Fehlen von durchgeführten Impfungen innerhalb der letzten 10 Jahren verwendet. In die Gruppe der unabhängigen Variablen wurden Geschlecht, Alter, Herkunftsregion, ethnische Zugehörigkeit, Schulbildung, Art und zeitlicher Abstand zur Transplantation, Informationen über Impfungen und Impfdokumente eingeschlossen.

Dabei wurde die Grippeimpfung gesondert betrachtet. Alle anderen Impfungen wurden zusammengefasst.

Bei den Impfungen ohne Influenza zeigten sich einige Einflussgrößen mit einem signifikanten Zusammenhang. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit nicht geimpft zu sein war multivariat assoziiert mit der Lebertransplantation, zeitlichem Abstand zur Transplantation von über 5-10 Jahren, sowie Fehlen von Informationen und Abwesenheit von Impfnachweisen.

Nur univariat assoziiert war die Herkunftsregion Mittelmeerraum, die orientalische Ethnie und das weibliche Geschlecht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Nicht-Impfung. Ein abgeschlossenes Hochschulstudium hingegen war univariat assoziiert mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Nicht-Impfung.

Weiterhin zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Informationen über Impfungen und der Anzahl erfolgter Impfungen. 70% der gut informierten Patienten erhielt in den letzten 10 Jahren über drei Impfungen, bei den schlecht oder uninformierten Patienten waren es nur 28,7% ( $p < 0,005$ ). Die Verteilung zwischen der LTx- und der NTx-Gruppe war gleich.

Tabellarisch (Tab. 18) sind die signifikanten Ergebnisse nachfolgend für die Impfungen ohne Berücksichtigung der Influenza-Impfung zusammengefasst.

| Parameter                  | OR   | 95% CI  | p-Wert  | aOR | 95% CI | p-Wert |
|----------------------------|------|---------|---------|-----|--------|--------|
| Weibliches Geschlecht      | 1,53 | 1,0-2,4 | 0,047   |     |        |        |
| Herkunftsregion Mittelmeer | 3,70 | 1,8-7,6 | <0,0001 |     |        |        |
| Orientalische Ethnie       | 3,28 | 1,5-7,1 | 0,0007  |     |        |        |

| Parameter                          | OR   | 95% CI   | p-Wert  | aOR  | 95% CI  | p-Wert  |
|------------------------------------|------|----------|---------|------|---------|---------|
| Abgeschlossenes Hochschulstudium   | 0,54 | 0,3-1,1  | 0,05    |      |         |         |
| LTx                                | 2,67 | 1,7-4,3  | <0,0001 | 2,11 | 1,3-3,5 | 0,003   |
| Zeit nach TX von 5-10 Jahren       | 2,02 | 1,2-3,5  | 0,007   | 1,89 | 1,1-3,3 | 0,03    |
| Zeit nach TX über 10 Jahre         | 3,87 | 2,2-6,7  | <0,0001 | 4,7  | 2,6-8,4 | <0,0001 |
| Keine Informationen über Impfungen | 2,79 | 1,7-4,5  | <0,0001 | 2,85 | 1,7-4,7 | <0,0001 |
| Keine Impfdokumente vorhanden      | 5,76 | 3,1-11,0 | <0,0001 | 5,20 | 2,8-9,8 | <0,0001 |

Tabelle 18: Einflussgrößen für das Fehlen einer Impfung (ohne Berücksichtigung der Influenzaimpfung) in den letzten 10 Jahren; OR=Odds Ratio, 95% CI = Konfidenzintervall von 95%, aOR=adjusted Odds Ratio.

Bei Betrachtung der Influenza-Impfungen der letzten 10 Jahre ließen sich nur univariat assoziierte Faktoren finden. So führten Informationsmangel (OR 1,65; 95% CI 1,13 – 2,41; p = 0,009), sowie das Fehlen von Impfdokumenten (OR 1,78; 95% CI 1,19 – 2,67; p = 0,005) zu einem erhöhten Risiko nicht gegen Influenza geimpft zu sein.

#### 4.6.2. Einflussgrößen auf die Seroprotektionsraten

Als unabhängige Variablen wurden Alter, Geschlecht, Transplantationsorgan, zeitlicher Abstand von der Transplantation, Herkunft, Bildung, medikamentöse Therapie und Impfdokumentation untersucht.

Die Wahrscheinlichkeit für eine fehlende Tetanusseroprotektion war erhöht beim weiblichen Geschlecht sowie bei nicht vorhandener Impfdokumentation, ebenfalls erhöht mit zunehmendem Alter sowie einer Herkunftsregion außerhalb von Zentraleuropa.

Für das Fehlen einer Seroprotektion gegen Diphtherie war das Risiko nur bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterzogen hatten, erhöht.

Bei der Seroprotektion gegen Hepatitis A zeigten sich unterschiedliche Einflussgrößen. Einerseits verringerte sich die Wahrscheinlichkeit einer fehlenden Seroprotektion durch zunehmendes Alter sowie Herkunftsregion außerhalb von Zentraleuropa. Andererseits erhöhte sie sich bei einer Therapiekombination von 2 oder 3 Medikamenten oder einem Hochschulabschluss.

Ähnlich war die Situation bei der Seroprotektion gegen Hepatitis-B. Die Wahrscheinlichkeit einer fehlenden Seroprotektion war für Patienten der NTx-Gruppe deutlich niedriger. Andererseits stieg sie mit zunehmendem Alter und dem zeitlichen Abstand von der Transplantation von 5 bis 10 Jahren.

Ein zeitlicher Abstand von über 10 Jahren nach der Transplantation erhöhte das Risiko fehlender Seroprotektionsraten gegen alle drei Influenzastämme. Bei den Influenzastämmen A/Panama und B/Shanghai lag das Risiko zusätzlich in dem zeitlichen Abstand zum Transplantationszeitpunkt von 5 bis 10 Jahren sowie im Fehlen einer Impfdokumentation.

Es fand sich kein Faktor, der auf alle Seroprotektionsraten Einfluss zu nehmen scheint. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 19 zusammengefasst.

| Faktoren       | Fehlende Seroprotektion gegen |               |                           |                |                                |                         |                           |
|----------------|-------------------------------|---------------|---------------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                | Tetanus                       | Diphtherie    | Hepatitis-A               | Hepatitis-B    | Influenza A<br>(New Caledonia) | Influenza A<br>(Panama) | Influenza B<br>(Shanghai) |
|                | aOR (95%CI)                   | aOR (95%CI)   | aOR (95%CI)               | aOR (95%CI)    | aOR (95% CI)                   | aOR (95%CI)             | aOR (95% CI)              |
| NTx            | -                             | 0,5 (0,3-0,7) | -                         | 6,8 (3,6-12,7) | -                              | -                       | -                         |
| Frau           | 0,3 (0,2-0,5)                 | -             | -                         | -              | -                              | -                       | -                         |
| Alter          | 0,9 (0,9-1,0)                 | -             | 1,1 (1,1-1,2)             | 0,9 (0,8-0,9)  | -                              | -                       | -                         |
| TX vor 5-10J.  | -                             | -             | -                         | 0,4 (0,2-0,9)  | -                              | 0,6 (0,4-1,0)           | 0,6 (0,4-0,9)             |
| TX vor >10J.   | -                             | -             | 0,4 (0,2-0,8)             | -              | 0,5 (0,3-0,8)                  | 0,4 (0,3-0,7)           | 0,4 (0,3-0,7)             |
| Impfheft Nein  | 0,3 (0,1-0,6)                 | -             | -                         | -              | -                              | 0,5 (0,3-0,8)           | 0,6 (0,4-1,0)             |
| Therapie 2 Med | -                             | -             | 0,6 (0,3-1,0)             | -              | -                              | -                       | -                         |
| Therapie 3 Med | -                             | -             | 0,5 (0,3-0,9)             | -              | -                              | -                       | -                         |
| Mittelmeerraum | 0,4 (0,2-1,1)                 | -             | 11,6 (3,4-40)             | -              | -                              | -                       | -                         |
| Osteuropa      | 0,9 (0,3-2,9)                 | -             | 3,6 (1,4-9,4)             | -              | -                              | -                       | -                         |
| Restwelt       | 0,1 (0-0,6)                   | -             | 1,7*10 <sup>8</sup> (0-∞) | -              | -                              | -                       | -                         |
| Realschule     | -                             | -             | -                         | -              | -                              | -                       | -                         |
| Abitur         | -                             | -             | -                         | -              | -                              | 0,4 (0,2-0,8)           | -                         |
| Hochschule     | -                             | -             | 0,3 (0,2-0,6)             | -              | -                              | -                       | -                         |

Tabelle 19: Unabhängige Einflussgrößen auf fehlende Seroprotektion; aOR = adjusted Odds Ratio, 95% CI = Konfidenzintervall von 95%; Signifikanzniveau  =  $p < 0,001$ ;  =  $p < 0,05$



---

## 5. Diskussion

Die Transplantation von soliden Organen gehört zu den bedeutendsten Errungenschaften der Medizin.<sup>[80]</sup> Um erfolgreich Nieren-<sup>[41][58][62]</sup> bzw. Lebertransplantationen<sup>[23][53][79][89]</sup> durchführen zu können, mussten die notwendigen technischen Voraussetzungen geschaffen<sup>[57][81]</sup>, die immunologischen Barrieren erkannt sowie geeignete Medikamente zur Verhinderung einer Abstoßung gefunden werden .

Dadurch konnte die Organtransplantation zu einer etablierten Behandlung werden und ist seit den sechziger Jahren für den Ersatz der Nierenfunktion, seit den achtziger Jahren der Leberfunktion, Standard geworden.<sup>[73][97]</sup>

Patienten müssen jedoch nach einer Transplantation lebenslang Medikamente für die Immunsuppression einnehmen um eine Transplantatabstoßung zu verhindern.

Heute stehen verschiedene Immunsuppressiva zur Verfügung um ein langes Transplantatüberleben zu ermöglichen.<sup>[13][48]</sup>

Allerdings bringt eine deutlich reduzierte Immunabwehr der transplantierten Patienten neue Risiken mit sich, die sich rasch zu lebensbedrohlichen Zuständen entwickeln können. In erster Linie sind das bakterielle und virale Infektionen, die sowohl das Transplantat als auch das Leben der Organempfänger gefährden.<sup>[36]</sup>

Der Schweregrad einer Pneumokokkeninfektion beispielsweise ist unter Immunsuppression deutlich ausgeprägter und kann lebensbedrohlich sein.<sup>[94]</sup>

Es gibt mittlerweile zahlreiche Empfehlungen, wie eine opportunistische Infektion möglichst vermieden werden kann. Dazu zählen strenge allgemeine Hygienemaßnahmen,<sup>[10][55]</sup> die von den Organempfängern eingehalten werden sollten. Für die behandelnden Ärzte stehen neue Diagnose- und Behandlungspfade bereit, falls bei einem transplantierten Patienten der Verdacht auf eine Infektion besteht um diese frühzeitig adäquat behandeln zu können.<sup>[36][68]</sup>

Gegen einige der Infektionskrankheiten stehen Impfungen zur Verfügung. Es ist anerkannt, dass Impfungen zu den effektivsten und kostengünstigsten Maßnahmen zählen, die der Medizin zur Verfügung stehen.<sup>[9][26][28][70]</sup> Das Auftreten von Nebenwirkungen der verabreichten Impfungen ist äußerst selten<sup>[3][63]</sup> Bei immunsupprimierten Patienten treten Nebenwirkungen nach Studienlage noch seltener ein als bei Gesunden.<sup>[84]</sup>

In zahlreichen Untersuchungen ist die Wirksamkeit von Impfungen bei immunsupprimierten Patienten belegt [65], auch wenn teilweise erhöhte Impfdosen bzw. verkürzte Boosterintervalle notwendig sind. [22][29][42][47][55][88][99] Ausgenommen hiervon sind Lebendvakkzine, die immunsupprimierten Patienten nicht verabreicht werden dürfen. [29] Ausgehend von diesen Untersuchungen konnten Impf-Richtlinien für Organtransplantierte Patienten erstellt werden. [9][12][29][47][84][88][98]

### 5.1. Studienlage

Die tatsächlichen Durchimpfungsraten bei transplantierten Patienten sind weitgehend unbekannt. Batiuk et al. führten 2002 eine multizentrische Studie zur Impfpraxis nach Nierentransplantation in den USA durch. Hier wurde anhand eines Fragebogens überprüft, ob die Patienten generell mit Impfungen versorgt werden. [14] 54% der Zentren gaben hierbei an, den Patienten die Impfungen der allgemeingültigen Richtlinien zukommen zu lassen. Allerdings sprachen sich auch 22% der Zentren generell gegen Impfungen nach einer Transplantation aus. Als Gründe hierfür wurden die schlechte Wirksamkeit, sowie die befürchteten Nebenwirkungen bis hin zur Transplantatabstoßung angegeben.

Zeldin et al. fanden 2001 bei der Befragung von 60 Leber-transplantierten Patienten am Transplantationszentrum der John Hopkins University in Baltimore, dass 48% eine Impfung gegen Influenza, 13% gegen Pneumokokken und 18% gegen Hepatitis B erhalten hatten. Eine serologische Kontrolle erfolgte nicht. Die Erhebungen beschränkten sich auf telefonische Befragung, ob eine Impfung stattgefunden hat. [98]

Andere Untersuchungen bezogen sich nur auf eine Impfung.

So hatten Berben et al. in zwei kleinen Schweizer Nachuntersuchungszentren die Versorgungslage von 356 transplantierten Patienten mit Influenzaimpfung durch Befragung untersucht. Eine serologische Kontrolle hat auch hier nicht stattgefunden. Hier zeigte sich eine insgesamt schlechte Versorgungslage. Nur 23% der Befragten waren nach

Transplantation geimpft worden. Mit zunehmenden Alter erhöhte sich der Anteil der geimpften Patienten.<sup>[15]</sup>

Harris et al. haben in einer multizentrischen Studie in den USA gezeigt, dass im Zeitraum von 1995 bis 2005 von den über 1800 untersuchten Transplantations-Patienten nur 52% gegen Influenza geimpft wurden. Auch hier zeigte sich eine bessere Versorgungslage bei zunehmendem Alter.<sup>[43]</sup>

In den Ergebnissen der genannten Studien finden sich somit ähnliche Ergebnisse, die sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie decken. Allerdings haben alle verglichenen Studien gemeinsam, dass sich die Erhebungen auf rein anamnestische Angaben beschränken. Eine serologische Untersuchung, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, erfolgte nicht.

Auch wenn die Zahl der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit 464 relativ groß ist, so können doch die Ergebnisse nur begrenzt auf andere Transplantationszentren übertragen werden, da die Prioritäten in der Versorgung unterschiedlich verteilt sein können.

Mögliche Verzerrungen (Bias) bei der Untersuchung wurden in dieser Arbeit adressiert:

- So konnte der bei Fragebögen mögliche Beobachter-Bias durch die Datenerhebung durch einen einzigen Befrager, den Verfasser dieser Arbeit, ausgeschlossen werden.
- Als Confounder sind die unterschiedlichen Strategien der versorgenden Ärzte und Transplantationszentren zu nennen.
- Die wünschenswerte Minimierung des Selektions-Bias wurde erreicht, indem die Patienten im beobachteten Zeitraum kontinuierlich und ohne Vorauswahl bei Erfüllung der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen wurden.
- Der Response-Bias war bei der Erhebung des Patientenkollektivs nicht relevant. Bei den Patienten ohne Ausschlusskriterien konnte in über 95% Fällen eine Zustimmung zur Studienteilnahme erreicht werden.
- Der Recall-Bias ist bei den Untersuchungen bezüglich der Impfanamnese nicht vollständig zu umgehen, da die patientennahe Dokumentation (Impfausweis) in

vielen Fällen nicht vorhanden war und die Erinnerung über diese relativ seltenen Ereignisse und über die lange Zeit bei den Patienten nicht im Vordergrund stehen.

## 5.2. Umsetzung der Impfeempfehlungen

Erfreulicherweise bestand eine hervorragende (>95%), gleichverteilte Grundimmunisierungsrate bei Tetanus/Diphtherie/Polio sowohl bei den LTx-Patienten als auch den NTx-Patienten. Bei der Grundimmunisierung gegen Hepatitis B allerdings zeigte sich, dass diese zwar insgesamt über 60% erhalten hatten, es aber einen erheblichen Unterschied zwischen den Transplantationsgruppen gab. So waren nur knapp die Hälfte der LTx-Patienten gegen Hepatitis B grundimmunisiert. Bei den NTx-Patienten waren dies immerhin vier von fünf Patienten. Diese liegt vermutlich an der Tatsache, dass einer Nierentransplantation in der Regel eine Phase der Ersatztherapie (Dialyse) vorangeht und es im allgemein anerkannten Dialysestandard (Leitlinie) festgehalten wurde, dass eine Grundimmunisierung gegen Hepatitis B spätestens zu Beginn der Dialyse erfolgt sein soll.<sup>[4]</sup> Entsprechende Empfehlungen finden sich zwar auch für Patienten, die vor einer Lebertransplantation stehen <sup>[24][25]</sup>, allerdings ist daraus noch keine allgemeingültige Leitlinie entstanden.<sup>[83]</sup> Des Weiteren kann man für Patienten mit anstehender Lebertransplantation annehmen, dass die Impfungen einerseits durch die Grunderkrankungen als auch durch die geringere Anzahl an Arztkontakten und dem wichtigen Fokus auf den Erhalt der Organrestfunktion leichter in den Hintergrund rücken.

Wie sich aus den allgemeinen Impfeempfehlungen ablesen lässt, sollten je nach Impfung spätestens im Zeitraum von 10 Jahren Auffrischungsimpfungen erfolgen.<sup>[96]</sup>

In der Befragung der Patienten und nach Durchsicht der Impfdokumente zeigte sich, dass 16% der Patienten in diesem Zeitraum keinerlei Impfungen erhalten hatten. Statistisch signifikant waren dabei mehr Patienten aus der LTx-Gruppe betroffen (21% vs. 9% NTx). Fast die Hälfte der Patienten hatten keine Influenzaimpfung erhalten.

Bei den Patienten, die Auffrischimpfungen erhalten hatten, zeigte sich, dass die NTx-Patienten besser versorgt waren. So hatten 72% der NTx-Patienten mehr als drei Impfungen erhalten, während dies nur bei 50% der LTx-Patienten der Fall war.

Im Folgenden sollen die einzelnen Impfungen nochmals einzeln betrachtet werden:

### *Tetanus*

Obwohl die Tetanusimpfung in der Allgemeinbevölkerung als Indikatorimpfung [6] herangezogen wird, findet diese in der Transplantationsmedizin bisher eher wenig Beachtung. In den bisher erfolgten Studien ließ sich aber nachweisen, dass die Impfung mit Tetanustoxoid sicher und ohne ernste Nebenwirkungen ist. Dabei lag die durchschnittliche Serokonversionsrate bei bis zu 85% bei normalem Impfschema. [39][47][84] In Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten konnte gezeigt werden, dass der Impfschutz in 80-90% der Patienten über 10 Jahre bestehen bleibt, wenn die Grundimmunisierung vor der Transplantation erfolgt war. [34][38] Eine ähnliche Untersuchung bei erwachsenen transplantierten Patienten liegt nicht vor.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie dazu können daher nur in Relation mit der Allgemeinbevölkerung gesetzt werden. So erhielten insgesamt 53% der transplantierten Patienten (LTx 57%; NTx 48%) keine Auffrischung gegen Tetanus. Setzt man nun die Allgemeinbevölkerung gegenüber, bei der nur 27% diese nicht erhielten [6], erkennt man hier eine deutlich schlechtere Versorgung der immunsupprimierten Patienten. Erstaunlicherweise spiegelte sich dies nicht in den Seroprotektionsraten wider. Obwohl über die Hälfte der Patienten keine Auffrischung erhalten hatten, fand sich bei beiden Transplantationsgruppen eine Seroprotektion in über 85% der Fälle.

### *Diphtherie*

Ähnlich ist die Datenlage bei der Impfung gegen Diphtherie. Auch hierzu gibt es zwar Erkenntnisse über die gute Wirksamkeit mit über 89% erfolgreicher Serokonversion [47], allerdings ist ein vorzeitiger Abfall des Titers nach Transplantation beschrieben. [69] Es findet sich aber keine systematische Erhebung der tatsächlichen Protektionsrate in der Literatur. In der vorliegenden Studienpopulation hatten insgesamt 75% (LTx 82%; NTx

66%) keine Auffrischung gegen Diphtherie erhalten. Auch hier zeigte sich in der Seroprotektionsrate kein entsprechendes Korrelat. So waren 73% der LTx-Patienten und 60% der NTx-Patienten effektiv gegen Diphtherie geschützt. Auffallend ist hier, dass obwohl eine überwiegende Anzahl der LTx-Patienten nicht mit einer Auffrischungsimpfung versehen worden waren, diese aber die höhere Seroprotektionsrate aufwiesen. Dies könnte bedeuten, dass v.a. nach einer Nierentransplantation ein schnellerer Titerabfall stattfindet. In den Daten einer europäischen seroepidemiologischen Studie von Edmunds über die Durchimpfungsraten gegen Diphtherie in der Allgemeinbevölkerung zeigte sich für Deutschland eine geringe Seroprotektion (57%).<sup>[32]</sup> Auch wenn in der Population der transplantierten Patienten einer höhere Seroprotektionsrate besteht, ist das Ergebnis dennoch nicht zufriedenstellend.

### *Hepatitis A*

Besser ist die Datenlage zur Impfung gegen Hepatitis A nach Transplantation. So konnte Stark et al. zeigen, dass mit einer zweifachen Impfung eine gute Seroprotektionsrate erreicht werden kann.<sup>[87]</sup> Allerdings zeigte sich auch, dass LTx-Patienten mit einer Konversionsrate von 97% besser ansprechen als NTx-Patienten, bei denen die Rate aber immerhin noch 72% beträgt. In weiteren Untersuchungen wurde außerdem gezeigt, dass es zu einem beschleunigten Abfall der Titer unter Immunsuppression kommt.<sup>[8][42]</sup> Auch hier fehlte bislang eine Querschnittserhebung der Seroprotektionsraten unter transplantierten Patienten. Von den hier untersuchten Patienten hatten über 80% keine Auffrischungsimpfung erhalten (LTx 75%; NTx 87%). Dieses so deutliche Ergebnis könnte an der Tatsache liegen, dass eine Hepatitis A Infektion für Deutschland nicht als endemisch gilt und so diese Impfung aufgrund des relativ geringen Risikos vermutlich als eher nicht erforderlich angesehen wird. Das Ergebnis der Titeruntersuchung fiel dennoch erstaunlicherweise hoch aus. So waren weit über die Hälfte der Patienten gegen eine Hepatitis A Infektion geschützt (LTx 67%; NTx 52%). Dieses Ergebnis mag auch an den nicht zu erfassenden in der Vorgeschichte stattgefundenen Infektionen, welche sich oftmals im subklinischen Bereich ablaufen, liegen.

---

### *Hepatitis B*

Die Impfung gegen Hepatitis B ist bei immunsupprimierten Patienten Gegenstand zahlreicher Studien. So ist bekannt, dass die Immunantwort bei Immunsupprimierten Patienten bei normalem Impfschema mit 40% Serokonversionsrate unzureichend ist und dass die Titer bereits nach einem Jahr auf nur noch 17% effektiver Seroprotektion abfällt.<sup>[60]</sup> Eine Verbesserung brachten sowohl die Anpassung der Dosis und Applikationszeiträume, wie auch adjuvante Impfstoffe.<sup>[16][33][46][78][83]</sup> Dies zeigt vor allem, wie bedeutsam ein konsequentes Screening und Auffrischung der Hepatitis B Impfung ist. Dies spielt offenbar auch im klinischen Alltag eine wesentliche Rolle, was an den Zahlen der hier untersuchten Patienten ablesbar ist. So fanden sich nur ein Drittel (LTx 40%; NTx 23%) der transplantierten Patienten, die keine Auffrischung der Hepatitis B Impfung erhalten hatten. Das Ergebnis der Titeruntersuchung ist bedeutsam für die Versorgung der Patienten. Auffallend war, dass trotz der erfolgten Impfung von zwei Dritteln der LTx-Patienten nur 9% eine Seroprotektion aufwiesen, bei NTx-Patienten immerhin in 42% der Fälle. Diese Rate ist im Hinblick auf die mögliche Gefährdung der Patienten stark verbesserungswürdig. Durch die vorliegenden Daten lässt sich allerdings keine Ursache für diesen deutlich signifikanten Unterschied herleiten.

### *Influenza*

Die Impfung gegen Influenza nimmt gewissermaßen eine Sonderstellung bei den Impfungen ein, da sich das Virus in der Antigenzusammensetzung jährlich verändert und so der Impfstoff angepasst werden muss.<sup>[30]</sup> Eine Influenzainfektion bei immunsupprimierten Patienten birgt ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen oder Transplantatabstoßung.<sup>[84][85][95]</sup> Die Impfung selbst hat sich dagegen in zahlreichen Studien als sicher erwiesen<sup>[22][29][35][40]</sup>, wenn auch unterschiedliche Serokonversionsraten in der Literatur angegeben werden<sup>[18][86]</sup> die von 36%-70% reichen. Einer neueren Studie zufolge kann aber eine deutlich höhere Erfolgsrate (bis zu 100%) durch eine Zweifachimpfung erreicht werden.<sup>[35]</sup> Empfohlen wird die Impfung etwa 2-3 Wochen vor dem saisonalen Ausbruch.<sup>[88]</sup> Die serologischen Tests der vorliegenden Studie wurde allesamt in einer Influenzasaison erhoben. Es zeigte sich, dass 42% der Patienten (LTx 46%; NTx 39%) keine Impfung erhalten hatten. Eine effektive Seroprotektion wiesen nur etwa ein

Drittel der Patienten auf. Die Versorgungslage lag damit etwas höher als in der betroffenen Allgemeinbevölkerung - der über 65-jährigen - (22,5%)<sup>[11][64]</sup>, ist aber angesichts der drohenden Risiken äußerst kritisch zu betrachten.

### *Poliomyelitis*

Seit 1988 versucht die internationale Staatengemeinschaft unter Führung der WHO mit Impfkampagnen das Poliomyelitisvirus zu eradizieren. Bislang sind beeindruckende Erfolge erreicht worden, dennoch kommt immer wieder durch den internationalen Reiseverkehr zur Einschleppung des Virus nach Europa.<sup>[7]</sup> Des Weiteren gibt es noch einige Endemiegebiete, vor allem in Asien und Afrika. Daher ist die Impfung gegen Poliomyelitis auch weiterhin Bestandteil der allgemeinen Impfeempfehlungen. Als Impfstoff stehen die Schluckimpfung als Lebendimpfung sowie die parenterale Impfung mit inaktiviertem Virus (IPV) zur Verfügung. Vereinzelt kommt es durch die Schluckimpfung zu einer Erkrankung. Für immunsupprimierte Patienten und deren Umfeld gilt daher die Empfehlung zu einer IPV Impfung.<sup>[29]</sup> In Studien wurde nachgewiesen, dass diese Impfung bei transplantierten Patienten in der Wirksamkeit vergleichbar ist mit gesunden Probanden und es zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen kommt.<sup>[47]</sup>

Bei der Betrachtung der anamnestischen Daten fiel auf, dass 83% der Patienten keine Auffrischung erhalten hatten. Eine serologische Überprüfung der vorhandenen Seroprotektion hat hier nicht stattgefunden. Aufgrund der Zahlen bleibt aber zu vermuten, dass auch hier eine große Versorgungslücke besteht.

### *Pneumokokken*

Schwere Krankheitsverläufe bei der Infektion mit *Streptococcus pneumoniae* mit weltweit bis zu 1,6 Millionen Todesfällen werden vor allem bei Kleinkindern und älteren Erwachsenen beobachtet.<sup>[5]</sup> Das Risiko für transplantierte Patienten, an dieser Infektion zu erkranken, ist nach Studienlage deutlich erhöht (12,8-fach) und meist durch schwere Verlaufsformen gekennzeichnet. Die Impfung mit dem 23-valenten Impfstoff hat sich als gut verträglich und sicher erwiesen. Allerdings bestehen noch keine genaueren Erkenntnisse über die Dauer der Wirksamkeit der Impfung unter Immunsuppression. So hat sich beispielsweise gezeigt, dass die Titer durch den Einsatz von Corticosteroiden ra-



---

scher abfallen. Bislang ist die Empfehlung, die Impfung alle 6 Jahre aufzufrischen. [29][52]  
[56][84][88]

In dem vorliegenden Patientenkollektiv war diese Impfung nur sehr selten durchgeführt worden. Nur 15% der Patienten hatten eine Pneumokokken-Impfung erhalten. Eine serologische Kontrolle war im Rahmen dieser Studie nicht erhoben worden. Aus den Zahlen lässt sich aber auch bei dieser Impfung eine große Versorgungslücke ablesen.

Ein Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die empfohlenen Impfungen bei den Leber- und Nierentransplantierten Patienten am Campus Virchow Klinikum der Charité auch umgesetzt werden. Nach Auswertung der Daten der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass insgesamt ein uneinheitliches Bild herrscht. Während bei der Versorgung der Patienten durchaus ein Augenmerk auf die Immunisierung gegen Hepatitis B und Influenza gerichtet wurde, war dies bei den Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Polio, Hepatitis A und Pneumokokken nicht der Fall. Die Impfraten lagen insgesamt in einem deutlich zu niedrigen Bereich. Selbst bei den beiden am häufigsten angewandten Impfungen – Hepatitis B und Influenza – sind ein Drittel respektive knapp die Hälfte der Patienten nicht geimpft worden. Bei den übrigen Impfungen lag die Quote der Nichtgeimpften sogar bei 53% bis 85%. Als eine mögliche Ursache hierfür könnte die heterogene Versorgung der Patienten mit Impfungen in Betracht gezogen werden. Dieses Versorgungsrisiko wurde bereits für die Allgemeinbevölkerung identifiziert. [75] So leisteten diese wichtige Gesundheitsvorsorge für die Patienten dieser Studie zwar mehrheitlich die zuständigen Hausärzte, aber auch Transplantationsambulanzen, Impfzentren, Dialysepraxen und andere Fachärzte führten Impfungen durch. Zudem fanden sich auch einige Fälle, bei denen die Impfungen von mehreren verschiedenen Ärzten durchgeführt worden waren. Man könnte aus der Bewertung der Daten dieser Studie die Vermutung anstellen, dass der Überblick über diesen Teil der Versorgung der Patienten durch die Vielzahl der verschiedenen behandelnden Ärzte verloren geht, da keine geregelte Zuständigkeit definiert ist. Die in diesem Zusammenhang wichtige Impfdokumentation könnte diesen Überblick leisten. Gefordert wird seit langem ein standardisierter Impfpass, der bisher in Deutschland nicht erarbeitet wurde. Es hat sich aber die deutsche Version des von der WHO aufgelegten gelben Impfausweises durchgesetzt und kann

mittlerweile als Standard betrachtet werden. Die sogenannten Impfkarten, wie sie häufig von Notaufnahmen im Falle einer Tetanusimpfung ausgestellt werden, dienen nur als Übergangslösung. Die Daten sollten dann bei Verfügbarkeit des Impfpasses vom zuständigen Hausarzt übertragen werden, damit alle Informationen in einem Dokument gesammelt werden. Bei der Überprüfung der Impfdokumentation der in die Studie eingeschlossenen Studienpopulation hat sich aber ein erheblicher Mangel aufgetan. So hatten über 65% der Patienten keinerlei Impfdokumente, was die Erhebung der anamnestischen Daten erheblich erschwerte. Erstaunlich erscheint diese Tatsache vor dem Hintergrund, dass laut Infektionsschutzgesetz §22 eine Impfung mit Chargennummer und weiteren Angaben - wie durchführender Arzt, Datum und Ort - in einem Impfausweis dokumentiert werden muss. Nicht zu beurteilen war die Ursache, warum die Dokumentationslage so lückenhaft war. Einerseits könnte die korrekte Dokumentation von Seiten der Gesundheitsversorger vergessen worden sein. Andererseits ist auch anzunehmen, dass viele Patienten eventuelle Dokumente nicht beachtet oder verloren haben.

Das könnte auch als ein Schwachpunkt dieser Arbeit betrachtet werden, ist aber in Kombination mit dem serologischen Schwerpunkt tolerabel.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die serologische Kontrolle bei diesem sensiblen Patientengut wichtig und erforderlich ist, da sich die Titer nicht mit den Impfdaten decken. So war zu beobachten, dass die effektiven Seroprotektionsraten nicht optimal waren, aber dennoch höher als die Impfquoten lagen. Als Beispiel sei hier noch einmal die Tetanusimpfung erwähnt, bei der weit über die Hälfte der Patienten keine Auffrischung innerhalb der letzten Jahre erhalten hatte, aber über 86% einen effektiven Impfschutz aufwiesen. Man könnte aus diesen Ergebnissen die Überlegung für die klinische Versorgung ableiten, dass eine titergesteuerte Auffrischung der genannten Impfungen in definierten Abständen sinnvoll und wichtig erscheint. Weitergehende Studien zur Klärung der Zeitabstände für die Durchführung der Impfungen könnten dann aus diesen Daten erstellt werden und damit eine solidere Grundlage für die klinischen Versorgungs-algorithmen liefern.

Insgesamt ist ein erhöhtes Augenmerk auf die Versorgung der transplantierten Patienten mit den verfügbaren und empfohlenen Impfungen zu fordern. In diesem Zusammen-

hang sollte auch über eine geregelte Zuständigkeit nachgedacht werden, damit von der Überwachung der serologischen Titer bis zur Durchführung der Impfungen und deren Dokumentation möglichst wenig Informationsverlust entsteht und damit eine verbesserte Patientenversorgung möglich wird. Denkbar wäre eine Zusatzentgeltpauschale für den impfenden Arzt, damit ein Anreiz für die Übernahme der Zuständigkeit und damit auch der Verantwortung geschaffen wird. Als Zulassungsvoraussetzung könnte dann ein Weiterbildungscurriculum dienen, was eine laufende Fortbildung der impfenden Ärzte auf den neuesten Stand der Wissenschaft sichern würde.

### **5.3. Informationsstand der transplantierten Patienten**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob die Patienten selbst ausreichend über diesen wichtigen Teil ihrer eigenen Gesundheitsvorsorge informiert sind.

Wichtig erscheint es, dass die Patienten selbst diese Bedeutung wahrnehmen, auch um eventuelle Vorbehalte auszuräumen. Insbesondere vor dem Hintergrund der wachsenden Anzahl von Impfgegnern und einer allgemein wahrnehmbaren Impfmüdigkeit ist dies von Bedeutung. In den Vordergrund treten - aufgrund der niedrigen oder ausbleibenden tatsächlichen Erkrankungsfälle - die seltenen Nebenwirkungen, die dazu führen, dass notwendige und effektive Impfmaßnahmen, von Patienten aber auch von Ärzten, abgelehnt werden. Erschwerend hinzu kommt die uneinheitliche strukturelle und fachliche Versorgung der Patienten mit Impfungen.<sup>[64]</sup> So konnte die Impfbereitschaft in Schleswig-Holstein durch eine Impfkampagne mit fundierten Beratungsgesprächen deutlich gesteigert und so vorhandene Impflücken geschlossen werden.<sup>[11]</sup>

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, hatten weit über die Hälfte der Patienten des untersuchten Kollektivs keinerlei Information über Impfungen erhalten. Eine umfassende Aufklärung über den angestrebten Schutz, das Risikoprofil und die Wirkdauer für zumindest eine oder sogar mehrere Impfungen war bei weniger als 10% der Patienten erfolgt. Die restlichen Patienten besaßen nur sehr vage Informationen über diesen wichtigen Teil ihrer Gesundheitsvorsorge.

Sorgenvoll betrachtet werden muss auch die Verbreitung der Informationen. Die Mehrheit der Patienten hatte die Informationen aus den Medien bezogen. Da das vorliegende Patientengut mit der immunsuppressiven Therapie spezieller Beachtung in Bezug auf den Impfschutz erfahren sollte, ist diese Art der Patienteninformation zumindest in Frage zu stellen. In den seltensten Fällen geben die Medien Aufschluss über die Besonderheiten beim Impfschutz unter immunsuppressiver Therapie. An zweiter Stelle bei der Verbreitung der Informationen lagen die Hausärzte. Dies ist grundsätzlich zu begrüßen, allerdings gaben auch einige Patienten an, dass ihnen dort von Impfungen abgeraten worden sei. Diese Tatsache wirft wiederum Fragen auf. In einer weiterführenden Untersuchung sollte geklärt werden, wie gut die versorgenden Ärzte - außerhalb von Transplantationszentren - über die Impfungen bei immunsupprimierten Patienten aufgeklärt sind. Beachtlich an den Daten ist auch, dass die Transplantationszentren bei der Aufklärung der Patienten über Impfungen faktisch keine Rolle spielen. Sicherlich sind die Hauptaufgaben – gerade in den Akutphasen – mit einem anderen Schwerpunkt versehen. Dennoch sollte die Aufklärung über Impfungen als wichtiger Bestandteil im Gesamtkonzept einer Transplantation nicht unbeachtet bleiben.

Wie bereits weiter oben bei der Problematik der Impfdokumentation beschrieben, könnte man auch hier die Vermutung anstellen, dass die heterogene Versorgung der Patienten mit an der verbesserungswürdigen Situation beteiligt ist. Durch eine klare Zuordnung der Zuständigkeit könnte man eine Verbesserung der Informationen in Art und Umfang erwarten.

#### **5.4. Einflussgrößen auf die Seroprotektion**

Als letztes Ziel dieser Arbeit war die Frage formuliert worden, ob sich Einflussgrößen auf Impfstatus und Seroprotektion herausarbeiten lassen. In der Analyse der Daten fanden sich einige aussagekräftige Ergebnisse, die nachfolgend bewertet werden sollen:

Ermittelt wurden Faktoren, die mit fehlender Seroprotektion assoziiert waren.

So zeigte sich am Beispiel der Tetanus-Seroprotektion, dass mit dem weiblichen Geschlecht schlechtere Seroprotektionsraten assoziiert sind. Dies ist mit den Daten aus

---

der Allgemeinbevölkerung vergleichbar.<sup>[3]</sup> Eine Ursache hierfür konnte – weder für die Allgemeinbevölkerung noch für die Patienten in dieser Arbeit – ermittelt werden.

Ebenfalls ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung ist die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen einer Seroprotektion bei südeuropäischer Herkunft oder orientalischer Ethnie. Dies findet sich auch in Studien zum Impfverhalten in der Allgemeinbevölkerung wieder.<sup>[64]</sup> Zu vermuten ist hier, dass in anderen Ländern die Bedeutung der Schutzimpfungen noch nicht ausreichend in die Bevölkerung transportiert wurde.

In der vorliegenden Arbeit konnte am Beispiel der Seroprotektion gegen Hepatitis-A eine Abhängigkeit vom Bildungsstand teilweise widerspiegelt werden. Bei Gesunden besteht allgemein ein signifikant geringeres Impfverhalten sowohl in den unteren Bildungsschichten als auch in der höchsten Bildungsstufe. Zurückgeführt wird dies auf einerseits mangelndes Verständnis. Unter den Akademikern allerdings führt man dieses Verhalten auf die Verbreitung der Argumente der Impfgegner zurück.<sup>[28]</sup> Akademiker unter den transplantierten Patienten wiesen hier eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine unzureichende Seroprotektion auf. Vermutlich ist das auf das bessere Verständnis der Patienten für die Transplantation und den erforderlichen Maßnahmen zurück zu führen.

Als weiteres großes Risiko für mangelnden Seroprotektion stellte am Beispiel der Seroprotektion gegen Hepatitis-B und Influenza der zeitliche Abstand zur Transplantation dar. So erhöhte sich dieses Risiko mit zunehmendem zeitlichen Abstand. Als Ursache für diesen Umstand kann die zunehmende Normalisierung des Alltags dieser Patienten und damit ein abnehmendes Risikobewusstsein vermutet werden. Zumal werden mit zunehmendem Abstand zur Transplantation auch die ärztlichen Kontrolltermine seltener. Ein großes Risiko, eine fehlende Seroprotektion zu haben, zeigte sich bei der Betrachtung der Zusammenhänge in Bezug auf Dokumentation der Impfungen. So war das Risiko für Patienten, die keine Impfdokumente besaßen deutlich erhöhtes. Der Zusammenhang zwischen fehlender Information und Dokumentation einerseits und Impflücken andererseits ist auch in vielen Studien zur allgemeinen Impfakzeptanz in Deutschland hergestellt worden. Im Umkehrschluss wurde in diesen Studien auch erkannt, dass die entscheidende Rolle dem Arzt zukommt. So erhöhte sich die Impfbereitschaft durch ein gutes und fundiertes Beratungsgespräch drastisch.<sup>[11][64][75]</sup> Aus den Daten kann man

demnach ableiten, dass eine deutlich höhere Versorgung der transplantierten Patienten mit Impfungen zu erwarten ist, wenn die Informationsbarrieren und Hindernisse in der Dokumentation beseitigt werden.

Die uneinheitlichen Ergebnisse der möglichen Einflussfaktoren hinsichtlich der Seroprotektionsraten lassen abschliessend keinen eindeutigen Schluss zu. Allenfalls kann man vermuten, dass bei der derzeitigen Versorgungspraxis mit festen Zeitabständen gemäß der Impfempfehlungen<sup>[6]</sup> durch teilweise schnelleren Titerabfall<sup>[42]</sup> Lücken bei der Seroprotektion entstehen. Eine titergesteuerte Überprüfung des Impfschutzes und Auffrischung bei zu niedrigen Titern erscheint hier eine gute Möglichkeit zu sein, dem entgegenzutreten.

### **5.5. Schlussbewertung**

Bei der Umsetzung der Impfempfehlungen für transplantierte Patienten zeigte sich, dass derzeit für alle untersuchten Impfungen ein unbefriedigendes Ergebnis vorliegt. Die Impfraten könnten durch Beseitigung struktureller Hindernisse erhöht werden. Weiterhin scheint bei einer titergesteuerten Auffrischung ebenfalls eine Optimierung des Impfschutzes möglich zu sein. Hinsichtlich ausreichender Information der Patienten ergab diese Studie ein deutliches Defizit. Auch die Informationsqualität muss hierbei in Frage gestellt werden. Der deutliche Zusammenhang zwischen fehlendem Impfschutz und fehlender Information/Dokumentation sollte in die klinischen Handlungsalgorithmen Eingang finden, um die Versorgung der transplantierten Patienten zu verbessern.

## Literaturverzeichnis

- [1] Acott, P.D., Lee, S.H., Bitter-Suermann, H. et al., Infection concomitant with pediatric renal allograft rejection, *Transplantation*, 1996, Sep, S. 689-91
- [2] Anonymous, Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz, *Epidemiologischen Bulletin*, 2005, 11
- [3] Anonymus, Schutzimpfungen, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2004
- [4] Anonymus, Dialysestandard 2006, *Mitt.|Klin.|Nephrologie*, 2006, S. 133ff.
- [5] Anonymus, *Epidemiologisches Bulletin* 32, 2009, August, S. 337-338
- [6] Anonymus, *Epidemiologisches Bulletin* 30, 2009, Juli, S.
- [7] Anonymus, *Epidemiologisches Bulletin* 42, 2010, Oktober, S.
- [8] Arslan, M., Wiesner, R.H., Poterucha, J.J. et al., Hepatitis A antibodies in liver transplant recipients: evidence for loss of immunity posttransplantation, *Liver Transpl*, 2000, Mar, S. 191-5
- [9] Avery, R.K. & Michaels, M., Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know, *Am J Transplant*, 2008, Jan, S. 9-14
- [10] Avery, R.K., Michaels, M.G., Strategies for safe living following solid organ transplantation, *Am J Transplant*, 2009, Dec, S. S252-7
- [11] Bader, H. & Egler, P., Immunisation coverage in the adult workforce 2003. Utilisation of routine occupational health checks to ascertain vaccination coverage in employees, *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2004, Dec, S. 1204-15
- [12] Ballout, A., Goffin, E., Yombi, J.C. et al., Vaccinations for adult solid organ transplant recipient: current recommendations, *Transplant Proc*, 2005, Jul-Aug, S. 2826-7
- [13] Barshes, N.R., Goodpastor, S.E. & Goss, J.A., Pharmacologic immunosuppression, *Front Biosci*, 2004, Jan, S. 411-20
- [14] Batiuk, T.D., Bodziak, K.A. & Goldman, M., Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant centers, *Clin Transplant*, 2002, Feb, S. 1-8

- [15] Berben, L., Denhaerynck, K., Schaub, S. et al., Prevalence and correlates of influenza vaccination among kidney transplant patients, *Prog Transplant*, 2009, Dec, S. 312-7
- [16] Bienzle, U., Günther, M., Neuhaus, R. et al., Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease, *Hepatology*, 2003, Oct, S. 811-9
- [17] Bismuth, H. & Houssin, D., Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children, *Surgery*, 1984, Mar, S. 367-70
- [18] Blumberg, E.A., Albano, C., Pruett, T. et al., The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients, *Clin Infect Dis*, 1996, Feb, S. 295-302
- [19] Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H.U. et al., Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent, *Agents Actions*, 1976, Jul, S. 468-75
- [20] Borst M, E.E., Über Transplantationen von Gefäßen und ganzen Organen., *Dtsch Z Chir*, 1909, , S. 54-163
- [21] Broyer, M., Tete, M.J., Guest, G. et al., Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination, *Pediatrics*, 1997, Jan, S. 35-9
- [22] Burbach, G., Bienzle, U., Stark, K. et al., Influenza vaccination in liver transplant recipients, *Transplantation*, 1999, Mar, S. 753-5
- [23] Calne, R.Y., Early days of liver transplantation, *Am J Transplant*, 2008, Sep, S. 1775-8
- [24] Chalasani, N., Smallwood, G., Halcomb, J. et al., Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation?, *Liver Transpl Surg*, 1998, Mar, S. 128-32
- [25] Chow, J. & Golan, Y., Vaccination of solid-organ transplantation candidates, *Clin Infect Dis*, 2009, Nov, S. 1550-6
- [26] Cutts, F.T., Advances and challenges for the expanded programme on immunization, *Br Med Bull*, 1998, , S. 445-61
- [27] D'Arcy, P.F., Vaccine-drug interactions, *Drug Intell Clin Pharm*, 1984, Sep, S. 697-700



- [28] Dittmann, S., Risiko des Impfens und das noch größere Risiko, nicht geimpft zu sein, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2002, S. 316-322
- [29] Duchini, A., Goss, J.A., Karpen, S. et al., Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols, Clin Microbiol Rev, 2003, Jul, S. 357-64
- [30] Duchini, A., Hendry, R.M., Redfield, D.C. et al., Influenza infection in patients before and after liver transplantation, Liver Transpl, 2000, Sep, S. 531-42
- [31] Eckart W U, Geschichte der Medizin, Hrsg, 2004
- [32] Edmunds, W.J., Pebody, R.G., Aggerback, H. et al., The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network, Epidemiol Infect, 2000, Aug, S. 113-25
- [33] Engler, S.H., Sauer, P.W., Golling, M. et al., Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, Apr, S. 363-7
- [34] Enke, B.U., Bökenkamp, A., Offner, G. et al., Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients, Transplantation, 1997, Jul, S. 237-41
- [35] Felldin, M., Studahl, M., Svennerholm, B. et al., The antibody response to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in adult organ transplant patients, Transpl Int, 2012, Feb, S. 166-71
- [36] Fishman, J.A., Infection in solid-organ transplant recipients, N Engl J Med, 2007, Dec, S. 2601-14
- [37] Fujiyama, S., Odoh, K., Kuramoto, I. et al., Current seroepidemiological status of hepatitis A with a comparison of antibody titers after infection and vaccination, J Hepatol, 1994, Oct, S. 641-5
- [38] Ghio, L., Pedrazzi, C., Assael, B.M. et al., Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on a dialysis regimen or with a renal transplant, J Pediatr, 1997, Jun, S. 987-9

- [39] Girndt, M., Pietsch, M. & Köhler, H., Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 1995, Sep, S. 454-60
- [40] Grekas, D., Alivannis, P., Kiriazopoulou, V. et al., Influenza vaccination on renal transplant patients is safe and serologically effective, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1993, Nov, S. 553-6
- [41] Groth, C.G., Landmarks in clinical renal transplantation, *Surg Gynecol Obstet*, 1972, Feb, S. 327-8
- [42] Günther, M., Stark, K., Neuhaus, R. et al., Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients, *Transplantation*, 2001, Feb, S. 477-9
- [43] Harris, K., Baggs, J., Davis, R.L. et al., Influenza vaccination coverage among adult solid organ transplant recipients at three health maintenance organizations, 1995-2005, *Vaccine*, 2009, Apr, S. 2335-41
- [44] Heininger, U., Preventive medicines: vaccination, prophylaxis of infectious diseases, disinfectants, *Handb Exp Pharmacol*, 2011, S. 317-37
- [45] Hibberd, P.L. & Rubin, R.H., Approach to immunization in the immunosuppressed host, *Infect Dis Clin North Am*, 1990, Mar, S. 123-42
- [46] Horlander, J.C., Boyle, N., Manam, R. et al., Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation, *Am J Med Sci*, 1999, Nov, S. 304-7
- [47] Huzly, D., Neifer, S., Reinke, P. et al., Routine immunizations in adult renal transplant recipients, *Transplantation*, 1997, Mar, S. 839-45
- [48] Kaefer, V. & Resch, K., Principles of immunosuppression, *Pharm Unserer Zeit*, 2005, S. 268-75
- [49] Kalayoglu, M., D'Alessandro, A.M., Knechtle, S.J. et al., Surgical refinements in liver transplantation, *Transplant Proc*, 1993, Aug, S. 48-9
- [50] Kapoor, D., Aggarwal, S.R., Singh, N.P. et al., Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients, *J Viral Hepat*, 1999, Sep, S. 405-9
- [51] Karow, T. & Lang-Roth, R., *Immunsuppressiva*, , 2009, S. 870 ff.

- [52] Kazancioğlu, R., Sever, M.S., Yüksel-Onel, D. et al., Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine, Clin Transplant, 2000, Feb, S. 61-5
- [53] Keeffe, E.B., Liver transplantation at the millennium. Past, present, and future, Clin Liver Dis, 2000, Feb, S. 241-55
- [54] Kimball, P., Verbeke, S., Flattery, M. et al., Influenza vaccination does not promote cellular or humoral activation among heart transplant recipients, Transplantation, 2000, Jun, S. 2449-51
- [55] Kotton, C.N., Ryan, E.T. & Fishman, J.A., Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation, Am J Transplant, 2005, Jan, S. 8-14
- [56] Kumar, D., Chen, M.H., Wong, G. et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in adult liver transplant recipients, Clin Infect Dis, 2008, Oct, S. 885-92
- [57] Lamberty, B.G. & Cormack, G.C., Fasciocutaneous flaps, Clin Plast Surg, 1990, Oct, S. 713-26
- [58] Land W, Nierentransplantation. In: Dietrich E (Hrsg) Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate. Ein Report des Machbaren, 1985, S. 91-153
- [59] Linnemann, C.C.J., First, M.R. & Schiffman, G., Response to pneumococcal vaccine in renal transplant and hemodialysis patients, Arch Intern Med, 1981, Nov, S. 1637-40
- [60] Loinaz, C., de Juanes, J.R., Gonzalez, E.M. et al., Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients, Hepatogastroenterology, 1997, Jan-Feb, S. 235-8
- [61] McCashland, T.M., Preheim, L.C. & Gentry, M.J., Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation, J Infect Dis, 2000, Feb, S. 757-60
- [62] Merrill, J.P., Murray, J.E., Harrison, J.H. et al., Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins, J Am Med Assoc, 1956, Jan, S. 277-82

- [63] Meyer, C., Rasch, G., Keller-Stanislawski, B. et al., Anerkannte Impfschäden in der Bundesrepublik Deutschland 1990-1999, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2002, S. 364-370
- [64] Meyer, C., Reiter, S., Siedler, A. et al., Über die Bedeutung von Schutzimpfungen, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2002, S. 323-331
- [65] Molrine, D.C. & Hibberd, P.L., Vaccines for transplant recipients, Infect Dis Clin North Am, 2001, Mar, S. 273-305, xii
- [66] Müller AR, Platz KP, Lemmens HP, Keck H, Neuhaus P, Klinische Aspekte zur Lebertransplantation., Lab Med, 1995, S. 37-42
- [67] Naumann, P., Hagedorn, H.J. & Paatz, R., Diphtheria immunity and its epidemiological significance, Dtsch Med Wochenschr, 1983, Jul, S. 1090-6
- [68] Patel, R. & Paya, C.V., Infections in solid-organ transplant recipients, Clin Microbiol Rev, 1997, Jan, S. 86-124
- [69] Pedrazzi, C., Ghio, L., Balloni, A. et al., Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients, Pediatr Transplant, 1999, May, S. 109-14
- [70] Peltola, H., Heinonen, O.P., Valle, M. et al., The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program, N Engl J Med, 1994, Nov, S. 1397-402
- [71] Penko, M.E. & Tirbaso, D., An overview of liver transplantation, AACN Clin Issues, 1999, May, S. 176-84
- [72] Pichelmayer R, Organtransplantation und Transplantationsimmunologie, 1994
- [73] Pillai, A.A. & Levitsky, J., Overview of immunosuppression in liver transplantation, World J Gastroenterol, 2009, Sep, S. 4225-33
- [74] Raia, S., Nery, J.R. & Mies, S., Liver transplantation from live donors, Lancet, 1989, Aug, S. 497
- [75] Reiter, S., Vaccination coverage in Germany, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2004, Dec, S. 1144-50
- [76] Rocha, P.N., Plumb, T.J., Crowley, S.D. et al., Effector mechanisms in transplant rejection, Immunol Rev, 2003, Dec, S. 51-64

- [77] Roitt IM, Brostoff J, Male DK, Kurzes Lehrbuch der Immunologie, Thieme Verlag, 1995
- [78] Rosenau, J., Hooman, N., Hadem, J. et al., Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation, *Liver Transpl*, 2007, Mar, S. 367-73
- [79] Rückert, R.I., Our surgical heritage. On the history of clinical liver transplantation in Germany, *Zentralbl Chir*, 1992, S. 299-306
- [80] Schlich T, Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930), Campus Verlag, Frankfurt/New York, 1998
- [81] Schmitt, W., Our surgical heritage. Alexis Carrel (1873-1944), *Zentralbl Chir*, 1983, S. 495-503
- [82] Schumpelick V, Chirurgie, Enke im Georg Thieme Verlag - Stuttgart-New York, 2000
- [83] Serrano, B., Bayas, J., Bruni, L. et al., Solid organ transplantation and response to vaccination, *Vaccine*, 2007, Oct, S. 7331-8
- [84] Sester, M., Gärtner, B.C., Girndt, M. et al., Vaccination of the solid organ transplant recipient, *Transplant Rev (Orlando)*, 2008, Oct, S. 274-84
- [85] Smud, A., Nagel, C.B., Madsen, E. et al., Pandemic influenza A/H1N1 virus infection in solid organ transplant recipients: a multicenter study, *Transplantation*, 2010, Dec, S. 1458-62
- [86] Soesman, N.M., Rimmelzwaan, G.F., Nieuwkoop, N.J. et al., Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients, *J Med Virol*, 2000, May, S. 85-93
- [87] Stark, K., Günther, M., Neuhaus, R. et al., Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients, *J Infect Dis*, 1999, Dec, S. 2014-7
- [88] Stark, K., Günther, M., Schönfeld, C. et al., Immunisations in solid-organ transplant recipients, *Lancet*, 2002, Mar, S. 957-65
- [89] Starzl, T.E., The ascension of clinical organ transplantation, *Transplant Proc*, 1999, Feb-Mar, S. 43-5

- [90] Starzl, T.E., Iwatsuki, S., Van Thiel, D.H. et al., Evolution of liver transplantation, *Hepatology*, 1982, Sep-Oct, S. 614-36
- [91] Starzl, T.E., Klintmalm, G.B., Porter, K.A. et al., Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone, *N Engl J Med*, 1981, Jul, S. 266-9
- [92] STIKO, Impfpfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut, *Epidemiol Bull* , 2005, S. 273-276
- [93] Szmunes, W., Stevens, C.E., Zang, E.A. et al., A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report, *Hepatology*, 1981, Sep-Oct, S. 377-85
- [94] Teich, N., Klugmann, T., Tiedemann, A. et al., Vaccination coverage in immunosuppressed patients: results of a regional health services research study, *Dtsch Arztebl Int*, 2011, Feb, S. 105-11
- [95] Vilchez, R.A., McCurry, K., Dauber, J. et al., Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients, *Am J Transplant*, 2002, Mar, S. 287-91
- [96] Wiese-Posselt, M., Tertilt, C. & Zepp, F., Vaccination recommendations for Germany, *Dtsch Arztebl Int*, 2011, Nov, S. 771-9; quiz 780
- [97] Wüthrich R, *Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung.*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991
- [98] Zeldin, G.A., Maygers, J., Klein, A. et al., Vaccination, screening for malignancy, and health maintenance of the liver transplant recipient, *J Clin Gastroenterol*, 2001, Feb, S. 148-50
- [99] Zimmerman, R.K., Santibanez, T.A., Fine, M.J. et al., Barriers and facilitators of pneumococcal vaccination among the elderly, *Vaccine*, 2003, Mar, S. 1510-7

**Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

# Anhang

## Originalfragebogen

**Fragebogen**

| Allgemeine Daten                                       |   |
|--|---|
| Datum:   |   |
| Name, Vorname:   |   |
| Telefonnummer:   |   |
| Geburtsdatum:  |   |
| Geburtsland:   |   |
| Ethnische Zugehörigkeit:                               |   |
| Schulabschluss und Ausbildung:                         |   |
| Beruf:   |   |
| Dauer des Aufenthaltes in Deutschland:                 |   |
| Art der Transplantation (Organ):                       | LTX <input type="checkbox"/> RTX <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="checkbox"/> |
| Zeitpunkt der Transplantation:                         |   |
| Impfanamnese   |   |
| Impfbuch vorhanden ? :                                 | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>                                   |
| Sonstige Impfdokumente vorhanden ? :                   |   |
| Zeitpunkt der letzten Tetanus-Impfung:                 |   |
| Zeitpunkt der letzten Diphtherie-Impfung:              |   |
| Zeitpunkt der letzten Polio-Impfung:                   |   |
| Zeitpunkt der letzten Hepatitis A-Impfung:             |   |
| Zeitpunkt der letzten Hepatitis B-Impfung:             |   |
| Zeitpunkt der letzten Influenza-Impfung:               |   |
| Zeitpunkt der letzten Pneumokokkenimpfung:             |   |
| Sonstige Impfungen innerhalb der vergangenen 10 Jahre: |   |

1/3

| Allgemeine Anamnese   |  |
|---|--|
| Frühere Erkrankungen:   |  |
|   |  |
| Aktuelle Erkrankungen:  |  |
|   |  |
| Immunsuppressiva<br>(Name, Dosierung- seit wann eingenommen ?):     |  |
|   |  |
| Sonstige Medikamente<br>(Name, Dosierung- seit wann eingenommen ?): |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |

2/3

| Information des Probanden über Impfungen                  |  |
|---|--|
| Transplantationszentrum <input type="checkbox"/>          | Impfzentrum <input type="checkbox"/>                   |
| Hausarzt <input type="checkbox"/>                         | Facharzt <input type="checkbox"/>                      |
| Apothek e <input type="checkbox"/>                        | Medien (Fernsehen, Zeitungen) <input type="checkbox"/> |
| Arbeitgeber <input type="checkbox"/>                      | Familie <input type="checkbox"/>                       |
| Freunde/ Bekannte <input type="checkbox"/>                | Sonstige <input type="checkbox"/>                      |
| Informationsstatus  |  |
| (0) keine Information                                     |  |
| (1) etwas über Impfungen gehört                           |  |
| (2) von Impfungen abgeraten                               |  |
| (3) genaue Information über eine Impfung                  |  |
| (4) genaue Information über mehr als eine Impfung         |  |
| Durchführung von Impfungen in den letzten 10 Jahren durch |  |
| Transplantationszentrum <input type="checkbox"/>          | Impfzentrum <input type="checkbox"/>                   |
| Hausarzt <input type="checkbox"/>                         | Facharzt <input type="checkbox"/>                      |
| Sonstige <input type="checkbox"/>                         |  |
| Umfang  |  |
| (0) keine   |  |
| (1) eine Impfung  |  |
| (2) 2-3 Impfungen   |  |
| (3) mehr als 3 Impfungen                                  |  |

3/3



---

**Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Claudio Chesi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anamnestiche und seroepidemiologische Erhebung des Impfstatus nach Leber- und Nierentransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Claudio Chesi hatte Anteil an folgender Publikation:

Chesi, C; Günther, M; Huzly, D; Neuhaus, R; Reinke, P; Engelmann, H B; Mockenhaupt, F P; Bienzle, U

Immunization of liver and renal transplant recipients: a seroepidemiological and socio-demographic survey, Transplant infectious disease, 2009

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **Danksagung**

In stillem Andenken möchte ich Herrn Prof. Bienzle für die Überlassung des Themas danken. Für ihn war die Gesundheit transplantierter Patienten ein großes Anliegen.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Mockenhaupt, der die Betreuung der Arbeit übernommen hat und mir immer mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Frau Dr. Neuhaus und ihrem Team der Lebertransplantationsambulanz sowie Frau Prof. Reinke und ihrem Team in der Nierentransplantationsambulanz für die große Unterstützung bei der Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit bedanken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die ausdauernde Unterstützung und Motivation. Besonderer Dank gilt meinem Bruder Alexander sowie meinem Freund Gert Krummrey, die sich viele Male durch die Arbeit gelesen haben und mir mit vielen Anregungen bei der Umsetzung geholfen haben.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir das alles erst ermöglicht haben.