

Schlaglicht: Hepatologie

Impfempfehlungen für Erwachsene mit chronischen Lebererkrankungen oder Leberzirrhose

Diese Empfehlungen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bilden eine Zusammenfassung und Ergänzung gemäss aktueller Studienlage zum Schweizer Impfplan 2023 und sind ein wichtiger Leitfaden in der Präventionsarbeit der Grundversorgung.

Sarah Zwysig^{a*}, dipl. Ärztin; Dr. med. Rahel Häuptle^{a*}; Prof. Dr. med. Werner C. Albrich^b; PD Dr. med. et Dr. phil. nat. David Semela^a
Kantonsspital St. Gallen (KSSG), St. Gallen: ^a Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; ^b Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene

*Geteilte Erstautorschaft

Hintergrund

Der Anteil der Bevölkerung mit einer chronischen Lebererkrankung («chronic liver disease» [CLD]) steigt weltweit an. Vor allem in der westlichen Welt löst die steatotische Lebererkrankung (ehemals nicht alkoholische Fettlebererkrankung [NAFLD], neue Nomenklatur gemäss «European Association for the Study of the Liver» [EASL] 2023: «metabolic dysfunction associated steatotic liver disease» [MASLD]) die viralen Hepatopathien ab, einerseits im Rahmen der Zunahme des metabolischen Syndroms, andererseits aufgrund der zur Verfügung stehenden Impfungen gegen und neuen Therapiemöglichkeiten von viralen Hepatitiden [1].

Dabei umfasst der Begriff CLD eine sehr heterogene Population von Patientinnen und Patienten mit jeglichen Formen der chronischen, strukturellen oder funktionellen Leberveränderungen (z.B. MASLD, autoimmune Hepatopathie, hereditäre Speichererkrankung, chronische virale Hepatitis) sowie der Leberzirrhose als Endstadium mit den möglichen Komplikationen wie portaler Hypertonie (mit Aszites, Varizenblutungen, hepatischer Enzephalopathie) oder Lebermalignomen.

Das Schlaglicht Hepatologie wurde im Namen der «Swiss Association for the Study of the Liver» (SASL) verfasst und die «Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie» (SGG) wurde informiert.

Einige dieser Patientinnen und Patienten bedürfen einer immunsuppressiven Therapie (bei Autoimmunhepatitis, Zustand nach Lebertransplantation). Zudem führt die Leberzirrhose zu einer Immundefizienz, der sogenannten Zirrhose-assoziierten Immundysfunktion [2]. Diese ist gekennzeichnet durch eine verminderte Funktion des angeborenen (u.a. Komplementaktivität) und erworbenen (u.a. T-Zellen und Gedächtniszellen) Immunsystems. Dadurch kann es zu einer eingeschränkten Immunantwort auf Impfungen, aber auch zu schwerwiegenden Infektionsverläufen kommen [3–5].

Daher ist es wichtig, diese vulnerable Population mit CLD entsprechend zu schützen. Impfungen sollten frühzeitig, also bei der Diagnosestellung, durchgeführt werden (Schutz vor hepatotropen Viren, bessere Impfantwort, vor allfälliger immunsupprimierender Therapie) [3, 6].

Impfempfehlung für Patientinnen und Patienten mit CLD oder Zirrhose

Generell ist der Verlauf von infektiösen Erkrankungen im Falle des Vorliegens einer CLD potentiell schwerwiegend und komplikationsreich, weshalb ein besonderes Augenmerk auf die Prävention durch die zur Verfügung stehenden Impfungen gelegt werden sollte [7]. Individuell auszulegen sind die Empfehlungen bei «leichtgradiger» CLD, ob also die Impfempfehlungen generell auch für milde Formen der CLD wie der steatotischen Lebererkrankung mit geringgradiger Leberfibrose oder der chronischen Hepatitis-B-Infektion bei Personen ohne höhergradige Fibrose oder zusätzliche Vorerkrankungen gelten.

Die *Hepatitis-A-Impfung* ist bei CLD empfohlen (Tab. 1). Im Falle einer akuten Hepatitis-A-Virus-(HAV-) oder Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion steigt die Mortalität bei Personen mit CLD signifikant an [3]. Die Hepatitis-A-Impfung (Havrix[®]) ist aktuell nicht in den Basisimpfungen des Bundesamts für Gesundheit (BAG) verankert, obwohl die Inzidenz der Hepatitis A in der Schweiz jener der akuten Hepatitis-B-Infektion entspricht (0,5/100 000). Bei Indikation zur Impfung sollte immer der Hepatitis-A/B-Kombinationsimpfstoff Twinrix[®] erwogen werden, der aber von der obligatorischen Krankenversicherung zum Teil nicht übernommen wird (da im Gegensatz zu Havrix[®] nicht auf der Spezialitätenliste). Nach HAV-Exposition (positive Umgebungsanamnese) besteht die Möglichkeit, innerhalb von sieben Tagen eine Sekundärprophylaxe durchzuführen [8].

Seit 1998 ist die *Hepatitis-B-Impfung* für Jugendliche zwischen 11 und 15 Jahren empfohlen, seit 2019 ist sie im Rahmen des Basisimpfplans im Säuglingsalter verankert. Weiterhin besteht die Empfehlung einer Nachholimpfung für alle Personen ab 16 Jahren ohne durchgemachte Hepatitis B (negativer Anti-HBc-Wert) oder ohne bestehenden Impfschutz (negativer Anti-HBs-Wert) [7, 9]. Für Personen mit CLD ist altersunabhängig die Hepatitis-B-Impfung empfohlen [9]. Vier bis acht Wochen nach der dritten Impfdosis ist eine

Tabelle 1: Impfeempfehlungen für erwachsene Personen mit chronischer Lebererkrankung (CLD), Leberzirrhose oder unter Therapie mit Immunsuppressiva

Erkrankung bzw. Erreger	Impfstoff (Handelsnamen)	Impfintervall (Monate)	Geeignet für Personen mit			BAG-Basisimpfplan
			CLD	Leberzirrhose	Immunsuppression	
Hepatitis A	Havrix® 1440 Twinrix® 720/20	0, 6 0, 1, 6	✓	✓	✓	✓
Hepatitis B	Twinrix® 720/20 Engerix®-B 40 HBVaxPro® 10	0, 1, 6 0, 1, 6 0, 1, 6	✓	✓	✓	✓
Influenza	Vaxigrip Tetra® Fluarix Tetra® Efluelda® ¹	jährlich	✓	✓	✓	
SARS-CoV-2	Comirnaty® 30 ² Spikevax® 50 ³ Nuvaxovid® 5 ⁴ COVID-19 vaccine Janssen® ⁵	Auffrisch-impfung 2022/2023	⁹	✓ ¹²	✓	¹⁵
Pneumokokken	Prevenar 13® (PCV13) Vaxneuvance™ (PCV15) ⁶	einmalig		✓	✓ ¹³	✓
Meningokokken	MCV-ACWY Bexsero® (B)	Booster alle 5 Jahre in speziellen Fällen ⁸				✓
Varizellen	Varilrix® Varivax®	0, 2 0, 2	(✓) ¹⁰	(✓) ¹⁰	KI ¹⁴	✓
Herpes Zoster	Shingrix® Zostavax® ⁷	0, 2 einmalig	(✓) ¹¹	✓	✓ KI ¹⁴	

1 Für Personen ab 65 Jahren.

2 Bivalente mRNA-Impfstoffe bevorzugt.

3 Für Personen <30 Jahre präferenziell Comirnaty® empfohlen.

4 Nuvaxovid für Schwangere/Stillende nicht empfohlen.

5 Patienten >18 Jahre, die aus medizinischen Gründen nicht mit mRNA-geimpft werden können oder dies ablehnen (nicht für Schwangere/Stillende).

6 Für Personen ab 65 Jahren mit erhöhtem Risiko (neu ab 2023 ist anstelle von PCV13 der PCV15-Impfstoff empfohlen).

7 Für immunkompetente Personen von 65 bis 79 Jahren.

8 Bei angeborener Immunschwäche und funktioneller Asplenie.

9 Für besonders gefährdete Personen (BGP): Alter >65 Jahre, Trisomie 21, Schwangerschaft oder mit folgender Vorerkrankungen: Herzinsuffizienz NYHA II; ischämische Herzkrankheit; Hypertonie, therapiereisistent oder mit kardialer Komplikation; COPD Gold II; Emphysem; interstitielle Pneumopathie; schwere verminderte Lungkapazität; **Leberzirrhose mit Dekompensation in der Vorgeschichte**; Niereninsuffizienz mit GFR <30 ml/min; Diabetes mellitus mit relevanten Organschäden oder **HbA_{1c} >8%**; **BMI >35 kg/m²**; maligne hämatologische Erkrankung; Krebserkrankungen unter aktiver Therapie; **Autoimmunerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie**, inkl. Prednisolon-Äquivalent >20 mg/Tag; HIV-Infektion mit CD4-T-Zellzahl <200/μl; Zustand nach **Organtransplantation** oder Stammzelltransplantation sowie Personen auf einer Warteliste für eine Transplantation.

10 Für Personen <39 Jahren und ohne Anamnese für durchgemachte Varizellen-(VZV-)Infektion oder ohne Anti-VZV.

11 Für Personen >65 Jahre; bei Immunsuppression oder Leberzirrhose bereits ab 50 Jahren.

12 Für Personen mit hepatischer Dekompensation in der Vorgeschichte.

13 Transplantation: einmalig bei Transplantationslistung und erneute Impfung 12 Monate nach Transplantation.

14 Lebendimpfstoffe, kontraindiziert (KI) im Falle von Immunsuppression.

15 Für BGP: Grundimmunisierung mit 2 Impfdosen in den Monaten 0 und 1 empfohlen.

Abkürzungen: BAG = Bundesamt für Gesundheit; CLD = chronische Lebererkrankung; COVID-19 = Coronavirus-Erkrankung; KI = Kontraindikation; MCV-ACWY = quadrivalenter Meningokokken-Konjugat-Impfstoff; PCV = Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff; SARS-CoV-2 = Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2.

Impfiterbestimmung (Anti-HBs) bei Personen mit CLD, Kindern von HBs-Antigen-(Ag-)positiven Müttern, Personen mit erhöhtem Risiko (z.B. Beschäftigung im Gesundheitswesen) und bei Immunsupprimierten empfohlen, um bei ungenügendem Impfschutz (Anti-HBs <100 U/l) eine Booster-Impfung durchzuführen [9]. Die Impfquote der 16-Jährigen lag 2021 bei 74%, wobei der Impfanteil bei den sexuell aktiven Erwachsenen nochmals deutlich niedriger ist. Das Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO), 90–95% der Kleinkinder gegen HBV zu impfen, wurde somit bisher in der Schweiz noch nicht erreicht [7, 9].

Die saisonale *Influenza-Impfung* ist für Personen mit CLD empfohlen [7, 10]. Das BAG macht dabei keine Unterscheidung nach den verschiedenen Schweregraden der CLD oder

dem Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren. Daten zeigen eindrücklich, dass im Falle einer Influenzainfektion eine vierfach erhöhte Mortalität besteht, wenn eine Leberzirrhose vorliegt. Die Influenzainfektion kann zu einem akuten Leberversagen («acute-on-chronic liver failure») führen und macht Menschen mit einer Leberzirrhose anfälliger für sekundäre bakterielle Infektionen [6, 7, 11].

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat eindrücklich die Vulnerabilität bei Personen mit CLD gezeigt, weshalb hier eine Grundimmunisierung klar empfohlen wird. Eine internationale Registerstudie zeigte bei Patientinnen und Patienten mit CLD ohne Zirrhose und SARS-CoV-2-Infektion eine Mortalität von 8%. Bei Personen mit Leberzirrhose und SARS-CoV-2-Infektion lag die Mortalität bei 32%, wobei die

Mortalität mit sinkender Leberfunktion anstieg (Stadium CHILD C: 51% Mortalität). Die Auffrischimpfung wurde 2022/2023 nur für besonders gefährdete Personen (BGP) empfohlen (Tab. 1). Für Lebererkrankungen ist gemäss BAG die Leberzirrhose mit einer Dekompensation in der Vorgeschichte relevant, und die Auffrischimpfung wird entsprechend empfohlen [12, 13].

Die *Pneumokokken-Impfung* mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV13 ist seit 2014 für Personen aller Altersgruppen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Pneumokokken-Erkrankung (IPE) empfohlen. Konkret sollen alle Personen bei der Diagnosestellung einer Leberzirrhose sowie im Falle einer Listung für eine Lebertransplantation oder vor einer immunsupprimierenden Thera-

pie (inkl. Prednisolon-Dauertherapie) einmalig geimpft werden. Nach erfolgter Lebertransplantation ist nach zwölf Monaten eine zweite Dosis PCV13 angezeigt [14]. Studiendaten zeigen ein um das Doppelte erhöhtes Risiko einer IPE im Falle einer CLD, sodass die einmalige PCV13-Impfung auch für Personen mit CLD ohne Zirrhose diskutiert werden kann [6, 14, 15]. Mit Verfügbarkeit höhervaler Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe (neu seit 2023 verfügbar und empfohlen: PCV15) werden diese zukünftig PCV13 ersetzen.

Die *Meningokokken-Impfung* ist im Basisimpfplan integriert und soll nur im Falle einer angeborenen Immunschwäche oder einer (funktionellen) Asplenie zusätzlich alle fünf Jahre durchgeführt werden [7].

Die *Varizellen-Impfung* ist neu im Basisimpfplan integriert (Kombinationsimpfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen [MMR-V]). Grundsätzlich ist bei Erwachsenen bis 39 Jahre mit fehlender Immunisierung (fehlende Anamnese für durchgemachte Infektion, keine Varizella-Zoster-Virus-Antikörper [Anti-VZV]) eine Nachholimpfung empfohlen. Zu beachten ist, dass >95% der Bevölkerung im Laufe des Lebens (meist bereits im Kindesalter) mit Varizellen infiziert werden [5]. Die Impfung ist bei Immunsuppression kontraindiziert, da es sich um eine Lebendvakzine handelt.

Jährlich erkranken in der Schweiz 30 000 Personen an einem Herpes Zoster, davon entwickelt ein Drittel eine postherpetische Neuralgie. Nach Lebertransplantation sind bis zu 12% der Betroffenen von einer Herpes-Zoster-Infektion betroffen [4]. Seit Oktober 2022 ist der Impfstoff Shingrix® in der Schweiz erhältlich (adjuvantierter Subunit-Impfstoff), der die bisherige Lebendvakzine Zostavax® ablöste. Eine Indikation zur Herpes-Zoster-Impfung besteht nach durchgemachter Varizellen-Infektion ab 65 Jahren oder ab 50 Jahren mit Immunschwäche respektive ab 18 Jahren mit schwerer Immunschwäche sowie im Falle einer Autoimmunerkrankung mit immunsupprimierender Therapie oder nach Transplantation [5]. Aufgrund der Zirrhose-assoziierten Immundysfunktion und der hohen Varizellen-Durchseuchungsrate ist zu diskutieren, ob Personen mit Leberzirrhose, die bis anhin nicht explizit zur Risikogruppe gehörten, ab dem 50. Lebensjahr nicht auch von dieser Impfung profitieren würden.

Der Lebendimpfstoff Zostavax® ist bei Immunsuppression kontraindiziert, weist eine niedrigere und kürzer andauernde Immunität auf und wird durch die Krankenkassen nicht vergütet. Er sollte allenfalls bei immunkompetenten Personen von 65 bis 79 Jahren angewandt werden.

Zusammenfassung

Das BAG betrachtet Menschen mit einer CLD als Personen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und empfiehlt nebst der Anwendung des Basisimpfplans auch die jährliche Influenza-Impfung sowie eine Immunisierung gegen Hepatitis A und B. Eine einmalige Pneumokokken-Impfung ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Leberzirrhose oder vor immunsupprimierender Therapie angezeigt [7].

Die Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2 ist für alle Personen mit CLD klar empfohlen. Die Auffrischimpfung wurde 2022/2023 in der Schweiz nur für Patientinnen und Patienten über 65 Jahre oder mit besonderer Gefährdung empfohlen. In diese Gruppe gehören aus Sicht des BAG auch Personen mit einer Leberzirrhose nach bereits stattgehabter Dekompensation oder unter immunsupprimierender Therapie [13].

Ein Graubereich besteht bei der Empfehlung von Impfungen im Falle einer CLD ohne Leberzirrhose, die mit einer Immundysfunktion einhergeht, aber nicht per se als Erkrankung mit Immunsuppression gilt. Auch die Rolle der Splenomegalie bei Zirrhose oder nicht zirrhotischer portaler Hypertonie als Risikofaktor für Pneumokokken-/Meningokokken-Infektionen ist nicht eindeutig geklärt. Hier muss je nach Komorbiditäten und Stadium der Leberzirrhose individuell entschieden werden.

Korrespondenz

Sarah Zwysig und Rahel Häuptle
Klinik für Gastroenterologie/Hepato-logie,
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
sarah.zwysig[at]kssg.ch; rahel.haeuptle[at]kssg.ch

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenkonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2650-66.
- 2 Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(2):112-34.
- 3 Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med*. 2005;118Suppl10A:21S-7S.
- 4 Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol*. 2017;27(6):e1942.
- 5 Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The evolving challenge of infections in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2317-30.
- 6 Alukal JJ, Naqvi HA, Thuluvath PJ. Vaccination in chronic liver disease: an update. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):937-47.
- 7 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Richtlinien und Empfehlungen. Schweizerischer Impfplan 2023. Bern: BAG; 2023.
- 8 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweizerische Expertengruppe für virale Hepatitis (SEVHep), Schweizerische

rische Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Richtlinien und Empfehlungen Nr. 9. Empfehlungen zur Hepatitis-A-Prävention in der Schweiz. Bern: BAG; 2007.

9 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Richtlinien und Empfehlungen zur Prävention von Hepatitis B. Bern: BAG; 2019.

10 Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L, O'Brien A, Hayward A. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(9):e031070.

11 Sobotka LA, Mumtaz K, Hinton A, Conteh LF. The time to advocate for influenza vaccines in patients with cirrhosis is now. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(4):101838.

12 Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elisalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol*. 2021;74(3):567-77.

13 Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Impfpflicht für die Covid-19-Impfung im Herbst/Winter 2022/23. Bern: BAG; n.d.

14 Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenkrankungen bei Risikogruppen. Bern: BAG; 2014.

15 Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):110-8.



Sarah Zwysig, dipl. Ärztin

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen (KSSG), St. Gallen



Dr. med. Rahel Häuptle

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen (KSSG), St. Gallen