

Impfungen bei Immunsuppression

Marc Schmalzing



Schwerpunkt Rheumatologie / Klinische Immunologie

Leiter: Prof. Dr. H.P. Tony

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. H. Einsele



Umsetzung von Impfeempfehlungen

- Querschnittsanalyse bei rheumatoider Arthritis (RA) – Ergebnisse II (Würzburg, n=301, 3-12/2009)
- Subgruppenanalyse nach Alter:

	I (DMARD)		II (AntiTNF)		III (Rituximab)	
	< 60 J. (n=63)	≥ 60 J. (n=62)	< 60 J. (n=64)	≥ 60 J. (n=53)	< 60 J. (n=32)	≥ 60 J. (n=27)
Influenza						
geimpft	56.5%	72.6%	57.8%	83.0%*	50.0%	70.4%
Pneumokokken						
geimpft	9.7%	30.6%*	23.4%	52.8%*	15.6%	66.7%*

* p<0.05

RA-Patienten erkranken häufiger an Infektionen: RABBIT-Risikoscore

- <http://www.biologika-register.de/home/risikoscore-fuer-infektionen/>



Risikoscore berechnen

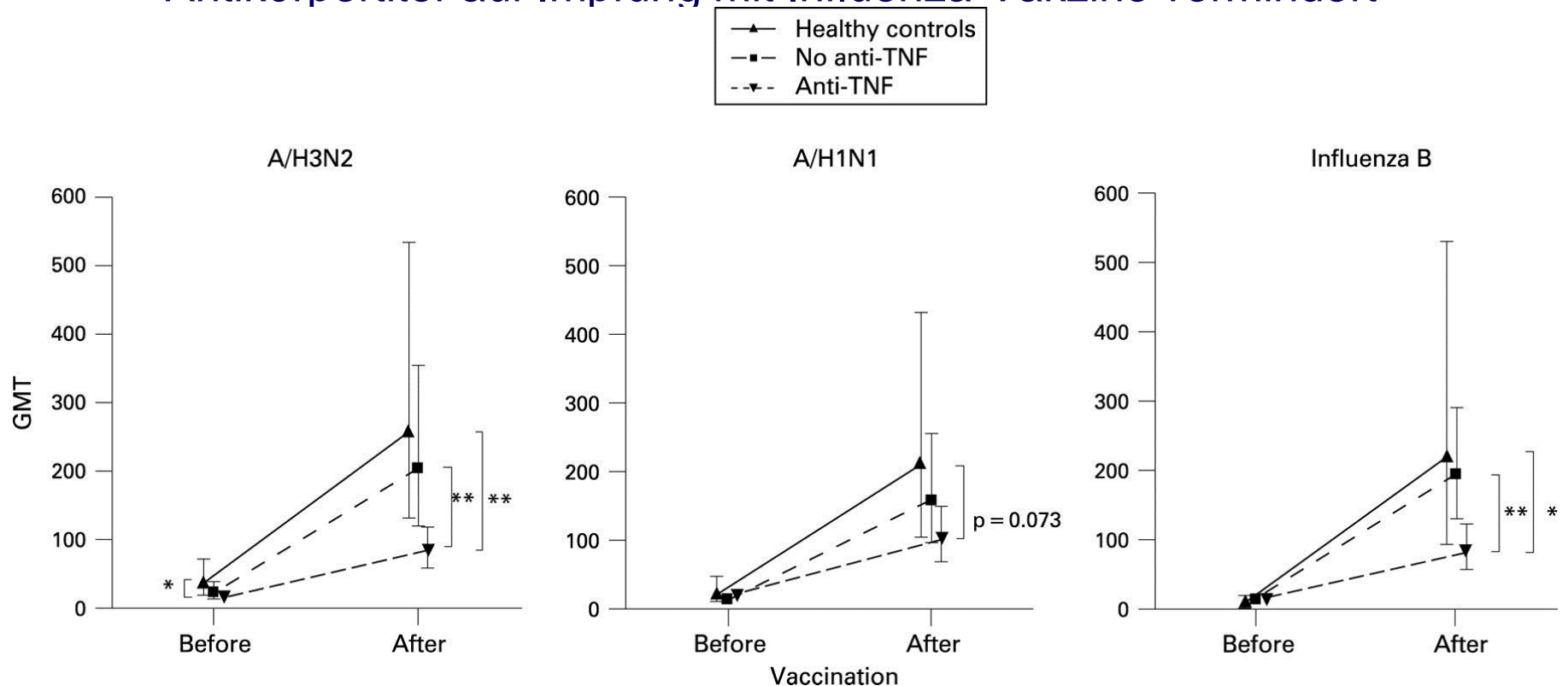
60 Jahre oder älter?	<input checked="" type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wert für Funktionskapazität FFbH (zwischen 0-100)	<input type="text" value="Unbekannt"/>	
Schwerwiegende Infektion (letzte 12 Monate)	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
COPD oder andere chronische Lungenerkrankung:	<input checked="" type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Chronische Nierenerkrankung:	<input checked="" type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Anzahl abgesetzter DMARDs/Biologika:	<input type="radio"/> < 5	<input checked="" type="radio"/> >= 5
Behandlung:		
Glukokortikoide (im Mittel in Prednisolonäquivalenz/d):	<input type="radio"/> < 7,5mg	<input checked="" type="radio"/> 7,5 - 15mg
	<input type="radio"/> > 15mg	
	<input type="radio"/> TNF-Blocker	
	<input type="radio"/> Abatacept	
	<input type="radio"/> Rituximab	
	<input checked="" type="radio"/> Tocilizumab	
	<input type="radio"/> nur synthetische DMARDs	

Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 12 Monate an einer schwerwiegenden Infektion zu erkranken, beträgt 20.4 %.

Einfluss der Rheumamedikamente auf Impfungen

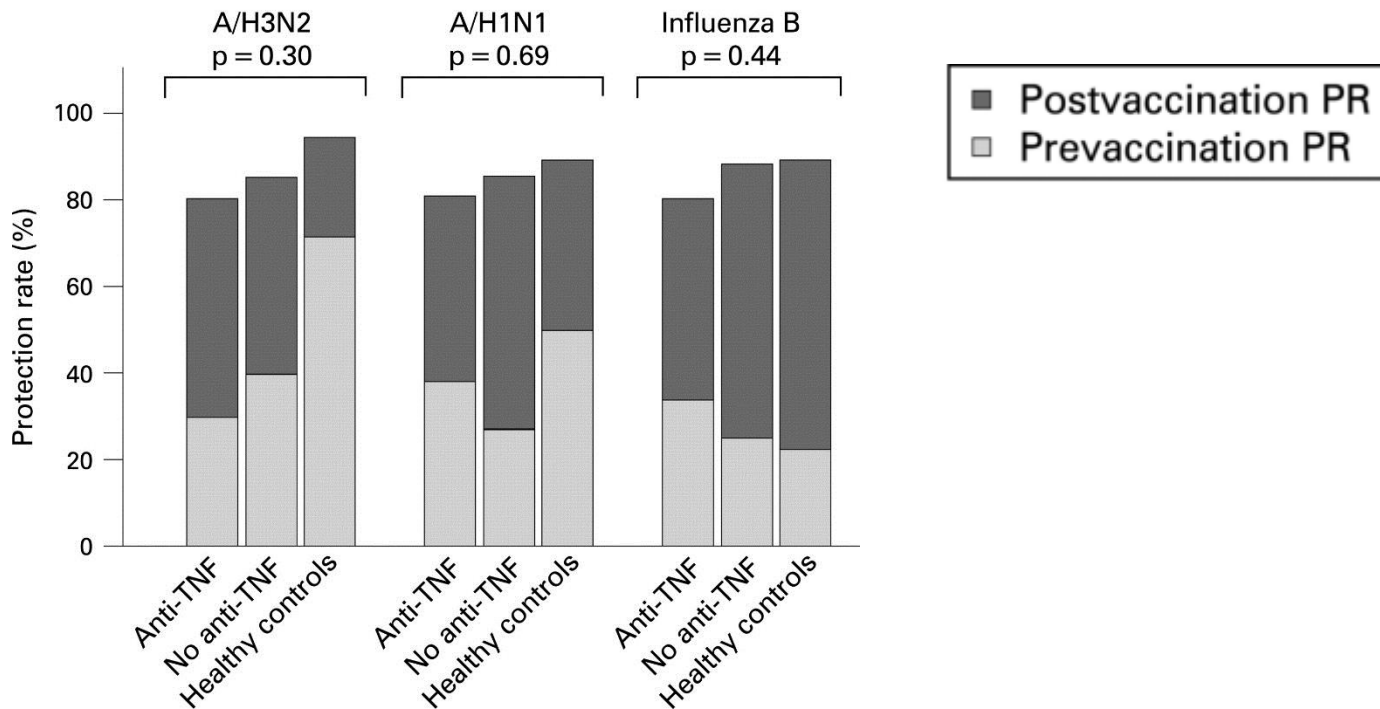
Impfantwort unter TNF-Blockade 1: Influenza

- Prospektive Studie mit 112 RA-Patienten unter Therapie mit TNF-Blockern
- Antikörpertiter auf Impfung mit Influenza-Vakzine vermindert



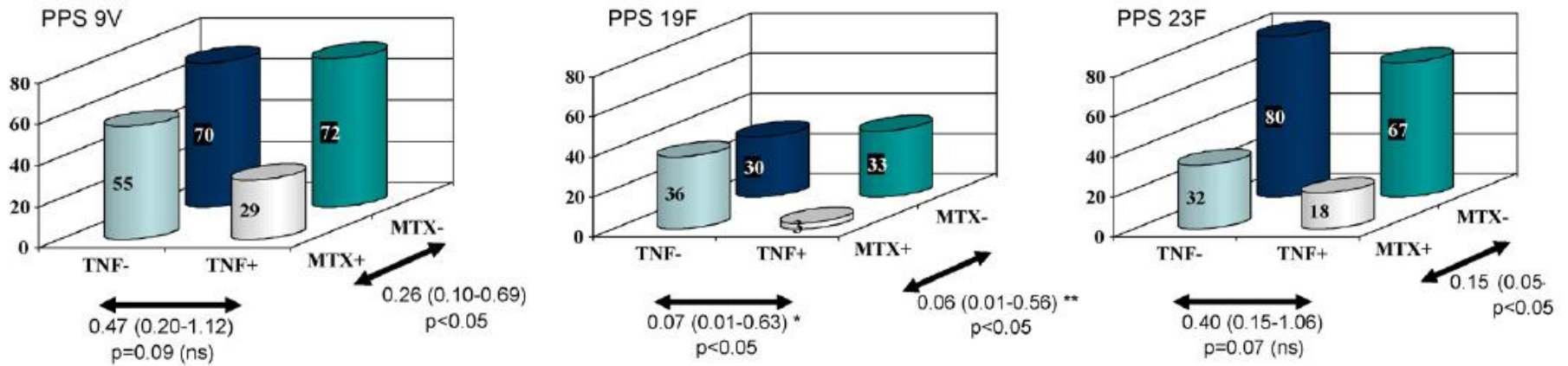
Impfantwort unter TNF-Blockade 2: Influenza

- Prospektive Studie mit 112 RA-Patienten unter Therapie mit TNF-Blockern
- **Protektive Antwort** (Hämaggl. Inhibitionstiter ≥ 40):
80% (Patienten) vs 94% (Kontrollen) **nicht signifikant**



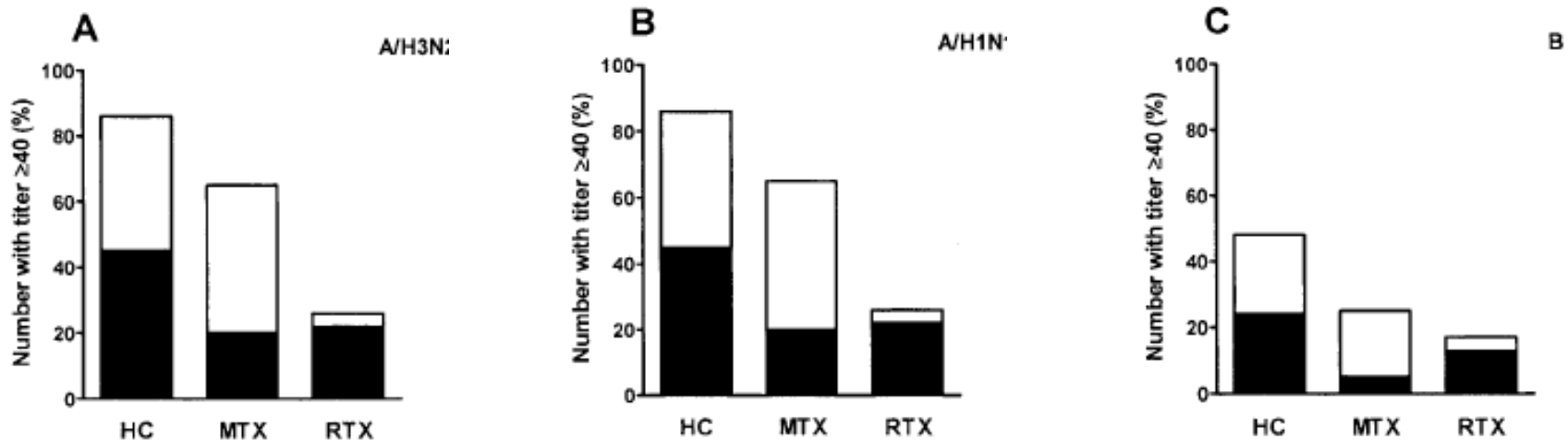
Impfantwort unter TNF-Blockade: Pneumokokken (23PPV)

- Prozentsatz der Patienten, die nach Impfung einen Titer ≥ 35 mg/ml in Kombination mit einem mindestens zweifachen Anstieg des Antikörpertiters aufwiesen (Responserate)



- Methotrexat stärkster Prädiktor einer eingeschränkten Impfantwort
- Kombination aus TNFi und MTX verstärkt diesen Effekt
- Ausreichender Impfschutz bei allen Patienten erreicht

Sonderfall Rituximab (B-Zelldepletion) Influenza

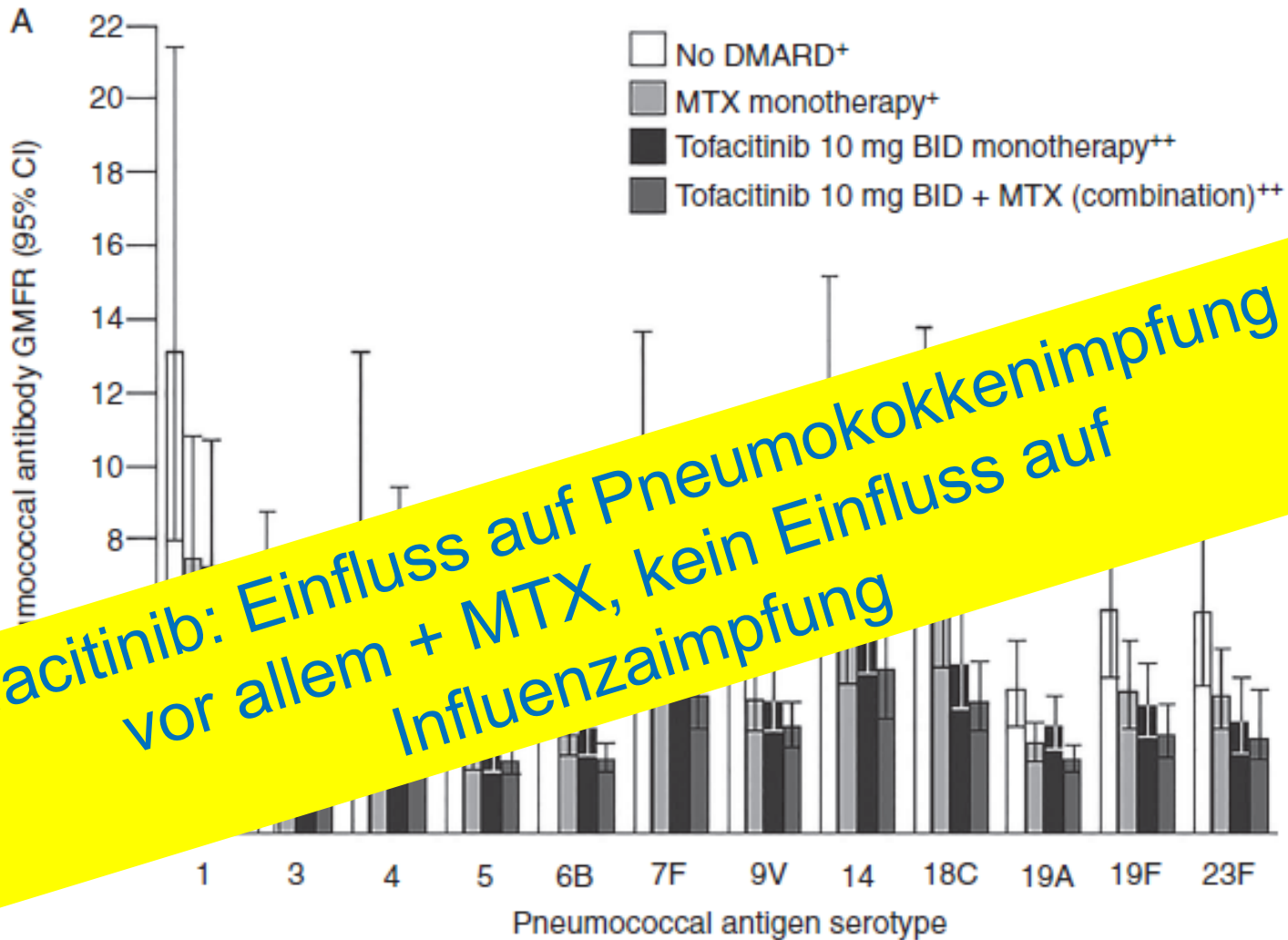


- Impfantwort nach RTX deutlich vermindert
- 6-10 Monate nach RTX wieder bessere Impfantwort
 - vorher Influenza Geimpfte zeigen eine bessere Impfantwort

Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf Impfansprechen

Immunsuppression	Impfantwort gegen Polysaccharid-Peptid		Lebendimpfung	Kommentar
Systemische Steroide (<20 mg Prednisonäquivalent/Tag)	+	+	+	Schließt auch topische Steroide ein
Systemische Steroide (>20 mg Prednisonäquivalent/Tag)	?	?	KI	Bei nur kurzer Therapiedauer (<2 Wochen) Lebendimpfung möglich
Antimalaria, Sulfasalazin	+	+	+	Expertenmeinung bezüglich Lebendimpfung
Methotrexat	(+)	+	KI	Lebendimpfung gegen Varizellen in den USA bei <0,4 mg/kg KG/Woche erlaubt
Azathioprin, Cyclosporin A, Mycophenolsäure, Mycophenolat Mofetil	+	((+))	KI	Impfung empfohlen, da meist zwar reduzierte, aber ausreichende Impfantwort vorhanden
Leflunomid	kA	kA	KI	Bei Lebendimpfung nach Leflunomid lange HWZ beachten
Cyclophosphamid	+?	+?	KI	Datenlage sehr eingeschränkt
TNF- α -Inhibitoren	+	(+)	KI	
Rituximab (B-Zell-depletierende Therapie)	-	-	KI	Unbedingt Impfung vor Beginn anstreben, da vorbestehende Impfantwort erhalten bleibt
Anakinra, Abatacept, Tocilizumab	kA	kA	KI	

Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf Impfansprechen: Tofacitinib 2

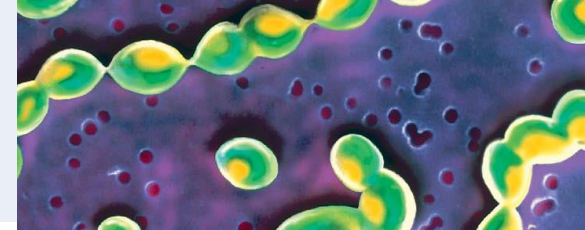


Impfempfehlungen für Rheumapatienten

Empfehlungen von EULAR und STIKO zur Impfung bei Autoimmunerkrankungen 2011 bzw. 2012 + 2017

Tetanus, Diphtherie	Auffrischimpfung alle 10 Jahre Tetanus: bei großen oder kontaminierten Wunden unter RTX (innerhalb 24 Wochen nach letzter Infusion) zusätzlich passive Impfung
Pertussis	einmalig zusammen mit nächster T-Impfung, ggf. zusammen mit IPV
Influenza	sehr empfohlen, jährlich Personen im selben Haushalt
Pneumokokken	Sequentielle Impfung mit PCV13 und PPSV23 (nach 6-12 Monaten, alle 6 Jahre)
Hepatitis B	in Abhängigkeit vom Expositionsrisiko nach Titer
FSME	Indikationsimpfung für FSME Risikogebiete (Baden-Württemberg, Bayern, u.a.)
VZV	kann bedacht werden (seronegative Patienten vor immunsuppr. Therapie)
HPV	Cervarix, Gardasil, (abgelöst durch) Gardasil 9, Impfserie mit gleichem Impfstoff
Reiseimpfungen	analog Normalbevölkerung, jedoch keine Lebendimpfstoffe (Gelbfieber, teils Typhus)
Meningokokken Hämophilus	insbesondere Hypo-/Asplenie, Komplementdefekte, Hypogammaglobulinämie Tetravalent A, C, W, Y auch Meningokokken Typ B (keine generelle Impfempfehlung)
BCG	nicht empfohlen

Pneumokokken: STIKO versus S3-Leitlinie der Fachgesellschaften



Fachgesellschaften	Stiko
Empfehlung: Nur PCV13, keine Wh	Empfehlung: sequentiell, Wh
Keine überzeugende Evidenz für Effekt von PPSV23 auf Pneumonie (nur japanische Studie: Pflegeheim, ungewöhnlich hohe Rate an Pneumonien)	Berücksichtigung von Pneumonie und invasiven Pneumokokkenerkrankungen Evidenz für PPSV23 aus eigener Metanalyse von RCTs (incl japan. Studie) und Registern
Hyporesponsivität verbietet Revakzinierung	Metanalyse spricht gegen Relevanz der Hyporesponsivität
Überzeugende Evidenz für PCV13 (CAPITA)	CAPITA: signifikanter Effekt nur für PCV13-Serotypen
Serotypenverteilung „aktuell“ erfordert nicht PPSV23	Invasive Pneumokokkenerkrankungen: PCV13-Serotypen 2015/2016 nur noch 30% (2006: 75%) durch Säuglingsimpfung
Kein Effekt auf mukosale Kolonisation	egal

Bekanntmachungen – Amtliche Mitteilungen

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:674–684
DOI 10.1007/s00103-017-2555-4
Online publiziert: 2. Mai 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

**Tim Niehues¹ • Christian Bogdan^{2,3} • Jane Hecht⁴ • Thomas Mertens^{3,5} •
Miriam Wiese-Posselt⁴ • Fred Zepp^{3,6}**

¹Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin Helios Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland

²Direktor des Instituts für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

³Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

⁴Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Berlin, Deutschland

⁵Ärztlicher Direktor des Instituts für Virologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

⁶Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Impfen bei Immundefizienz

Anwendungshinweise zu den von der
Ständigen Impfkommission empfohlenen
Impfungen
(I) Grundlagenpapier

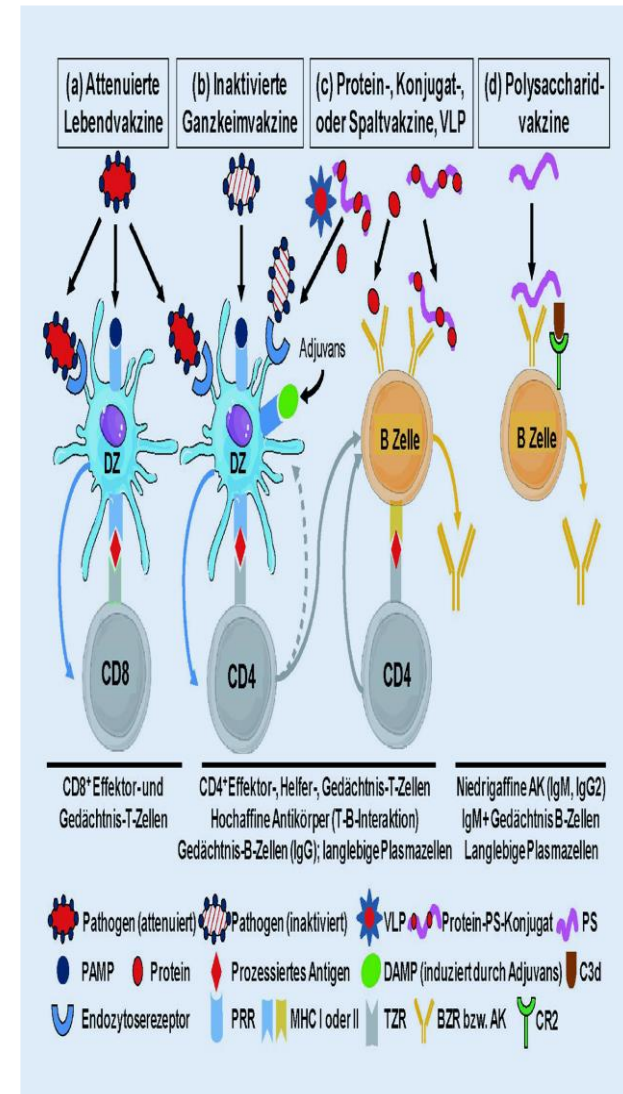
STIKO: Impfen bei Immundefizienz

Papier 1: Grundlagenpapier

Papier 2 (in Arbeit): Impfen bei primären Immundefekterkrankungen (inkl. Autoinflammatorischen Erkrankungen) und HIV-Infektion

Papier 3 (in Arbeit): Impfen bei hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten, solider Organtransplantation, Stammzelltransplantation und Asplenie

Papier 4 (in Arbeit): Impfen bei Autoimmunerkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie



STIKO: Impfen bei Immundefizienz

Grundlagenpapier

Ziele der Impfstrategie

- ▶ Immundefekt erkennen
- ▶ Schwere abschätzen (z.B. CD4+ T-Zellen bei HIV)
- ▶ Sicher Impfen / Lebendimpfstoffe
 - ▶ *Kein „Schwellenwert“ der Immundefizienz für Lebendimpfung*
 - ▶ *In bestimmten Situationen sicher möglich, 2 Wo. vor Immunsupp.*
- ▶ Rechtzeitig vor Immunsuppression
- ▶ Aufklärung
- ▶ Unbegründete Sorgen nehmen (Krankheitsaktivität)

Impfstoffarten

Impferfolg / diagnostische Impfung: (nach 4-8 Wo., 4 Titerstufen)

- ▶ sinnvoll z.B. bei CVID, AK-Titer nur Surrogatparameter

Erfahrungen zu Lebendimpfstoffen bei Immunsupprimierten: Zoster

Zhang et al. JAMA 2012:

- ▶ 463,541 Medicare Patienten \geq 60 Jahre
- ▶ Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Psoriasisarthritis, ankylosierende Spondylitis, CED
- ▶ Median 2 Jahre Nachbeobachtung
- ▶ 4% erhielten Zoster-Lebendimpfstoff
- ▶ 633 hatten zur Zeit der Impfung Biologika-Therapie: kein Fall von Herpes Zoster oder Varizellen innerhalb von 42 Tagen

Fazit:

- ▶ Zoster-Lebendimpfstoff wahrscheinlich sicher unter Biologika
- ▶ Aber: Baldige Zulassung eines Totimpfstoffs
- ▶ Erfahrungen und Studien zu MMR bei juveniler idiopathischer Arthritis

Zusammenfassung

- ▶ Erhöhtes Infektionsrisiko bei Rheumapatienten
- ▶ Bei kontrollierter Erkrankung Schubrisiko durch Impfung minimal, Risiko-Nutzen-Abwägung eindeutig zugunsten der Impfung
- ▶ Keine Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie (?)
- ▶ Relevant eingeschränkte Impfantwort nur unter Rituximab (2 Wochen vorher bzw. 6 Monate nachher impfen)
- ▶ Klare und aktuelle Empfehlungen der STIKO incl. sequentielle Impfung gegen Pneumokokken

**Vielen Dank für
Ihre
Aufmerksamkeit!**

