

Impfungen bei Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Aktuelle EULAR-Empfehlungen für pädiatrische und erwachsene Patienten

Claudia Müller-Ladner und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen neigen zu Komplikationen durch Infektionen, einerseits durch die rheumatische Grunderkrankung, andererseits durch die häufig notwendige immunsuppressive Therapie bedingt. Impfungen stellen hier ein wichtiges Instrument zur Vorbeugung bestimmter infektiöser Komplikationen dar.

Obwohl mehrere Empfehlungen für die Impfung immunkompromittierter Patienten existieren, bleiben bezüglich der speziellen klinischen Situation von Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen viele Fragen offen. Weiterhin gibt es immer noch Unklarheiten bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Impfstoffe, insbesondere der Lebendimpfstoffe. Aus diesem Grund hat die European League against Rheumatism (EULAR) zwei Expertenkomitees gebildet, um möglichst viele klinische Fragen zu diesem Thema evidenzbasiert zu beantworten. Nach ausgedehnter Literatursuche und Bewertung derselben haben diese Expertenkomitees Impfeempfehlungen für pädiatrische und erwachsene Patienten veröffentlicht, die im Folgenden vorgestellt werden.

Arzneimitteltherapie 2012;30:254–64.

Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen sind durch ihre Grunderkrankung, aber auch durch die damit häufig verbundene immunsuppressive Therapie einer erhöhten Infektionsgefährdung ausgesetzt [3]. Eine Möglichkeit zur Prophylaxe oder Minderung der Häufigkeit infektiöser Erkrankungen stellen Impfungen dar. Allerdings bestehen vor dem Hintergrund der Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen in diesem Patientenkollektiv immer wieder – auch aufgrund teilweise unzureichender Studienlage – viele Unsicherheiten.

Die European League against Rheumatism (EULAR) hat deshalb unter Einbeziehung neuester Studiendaten und durch Einrichtung von Expertenkommissionen Empfehlungen zu Impfstrategien sowohl bei Erwachsenen [1] als auch bei Kindern [2] herausgegeben, die zusammengefasst in aktueller Form hier vorgestellt werden sollen.

Die zugrunde liegenden Empfehlungen greifen teilweise auf dasselbe Studienmaterial zurück, so dass manche Empfehlungen für beide Patientenkollektive gelten oder sinnvoll sind. Daher überschneiden sich die Aussagen beider Empfehlungen zum Teil.

Zur Vorbereitung der Empfehlungen fand für das erwachsene Patientenkollektiv zunächst eine ausführliche Literatursuche unter den Stichworten verschiedenster rheumatologischer Erkrankungen, Medikamente und Impfstoffe

statt, wobei für die Erwachsenen-Empfehlungen ein Alter ab 16 Jahren vorgegeben wurde:

Die Ergebnisse wurden dann einem Expertenpanel vorgelegt. Hieraus wurden im Rahmen eines Delphi-Verfahrens Empfehlungen erarbeitet. Wo Studiendaten fehlten, wurden Empfehlungen durch das Expertenkomitee ausgesprochen [4]. Dasselbe wurde – zeitlich etwas versetzt und unter eingeschränkten Suchkriterien – auch für pädiatrische Patienten durchgeführt. Das zugrunde liegende Datenmaterial überschneidet sich zu etwa 36%.

In Deutschland werden Impfungen von der Ständigen Impfkommission (STIKO) bewertet und empfohlen. Hierzu gibt es einen im Internet nachlesbaren und regelmäßig aktualisierten Impfkalender (www.rki.de). Auch für die Impfung von immunsupprimierten Patienten gibt es von der STIKO formulierte Empfehlungen aus dem Jahre 2005. Die meisten dieser Empfehlungen beziehen sich auf primäre und se-

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig Universität Gießen, Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Benekestraße 2, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

Dr. med. Claudia Müller-Ladner, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, 61231 Bad Nauheim

Abkürzungen

ANCA	Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische Antikörper
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
Anti-TNF- α	Anti-Tumornekrosefaktor alpha
ARE	Autoimmun-rheumatische Erkrankung
CTD	Connective tissue disease (Kollagenose)
CYC	Cyclophosphamid
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
GC	Glucocorticoide
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV/HepB	Hepatitis-B-Virus
HIB	Haemophilus influenzae Typ b
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
IBD	Inflammatory bowel disease (chronisch-entzündliche Darmerkrankung)
IPV	Inaktivierte Poliovakzine (zur i. m. oder s. c. Injektion)
ITP	Immunthrombozytopenie
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LEF	Leflunomid
MMR	Masern, Mumps, Röteln
MTX	Methotrexat
OPSI	Overwhelming postsplenectomy infection
OPV	Orale Poliovakzine („Schluckimpfung“)
P7	Konjugierte 7-valente Pneumokokkenvakzine
PPV 23	23-valente Polysaccharid-Pneumokokkenvakzine
RA	Rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SpA	Spondylarthropathie
SSc	Systemische Sklerose
SSZ	Sulfasalazin
TD	Tetanus-Diphtherie-Impfstoff
TDaP	Tetanus-Diphtherie-azellulärer Pertussis-Impfstoff
TT	Tetanustoxoid-Impfstoff
VZV	Varizella-Zoster-Virus

kundäre Immundefizienzen, onkologische Erkrankungen und Transplantationen. Für die *pharmakologische Immunsuppression* gibt es nur einige wenige spezifische Empfehlungen; zu modernen immunsuppressiven Therapiekonzepten insbesondere mit Biologika beschränken sich die STIKO-Empfehlungen auf grundsätzliche Empfehlungen, in denen zum Beispiel Lebendimpfungen in der Regel kontraindiziert sind. In welchem Ausmaß im vorliegenden Patientenkollektiv aber tatsächlich eine Immunsuppression vorliegt, ist unklar.

Vor diesem Hintergrund bieten die EULAR-Empfehlungen einen guten Handlungsrahmen, der die generellen Impfempfehlungen der STIKO für das rheumatologische Patien-

tenkollektiv, welches den Empfehlungen für immunsupprimierte Patienten primär folgt, ergänzt.

Für die Pädiatrie von besonderer Relevanz ist, dass bei einem zeitgerechten Einhalten des Impfkaltenders und der Impfabstände heute eine vollständige Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b (HIB), Polio, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen im Alter von 15 Monaten abgeschlossen ist, also bereits zu einem Zeitpunkt, an dem in der Regel noch keine rheumatologischen oder systemisch-immunologischen Erkrankungen auftreten. Die regelmäßigen Auffrischimpfungen, Indikationsimpfungen (Influenza, Reiseimpfungen) und die Grundimmunisierung im Alter ab 12 Jahren gegen HPV (humanes Papillomavirus) sind dann bereits der Adoleszenten- bzw. Erwachsenenmedizin zuzuordnen.

Als Endpunkte zur Beurteilung der Effektivität von Impfungen wurde als Surrogatmarker primär die einfach messbare Antikörperantwort gewertet, dagegen nur in sehr wenigen Studien die Verhinderung des Auftretens von Infektionen. Die meisten Studien, die für die Empfehlungen für Erwachsene herangezogen wurden, wurden zudem im Hinblick auf die Effektivität betrachtet, weniger unter dem Aspekt der Sicherheit (z. B. Einfluss auf die Krankheitsaktivität, Nebenwirkungen), dennoch lassen sich aus den Daten Hinweise für die tägliche Praxis ableiten.

Impfungen bei *juvenilen Patienten* wurden vor allem unter den Gesichtspunkten der Wirksamkeit und Sicherheit, aber auch hinsichtlich eines vorhandenen Einflusses auf die Grunderkrankung betrachtet. Eine Hauptfrage bei diesen Empfehlungen war dabei stets, ob Impfungen bei Patienten mit rheumatologischen oder immunologischen Erkrankungen sicher sind. In den für die Empfehlungen zu Rate gezogenen Studien wurde die Antikörperentwicklung als zentraler Surrogatmarker für die Effektivität benutzt. Nur drei Studien evaluierten das Auftreten von Infektionen als eigentlichem klinischen Ziel einer Impfung (Pneumokokken, Influenza und Varizellen) [5–7]. Die meisten Studien waren daneben unter dem Gesichtspunkt der Evaluation der Immunogenität angelegt, nicht der Sicherheit, deshalb müssen die Aussagen zur Sicherheit auch weiterhin zurückhaltend interpretiert werden.

EULAR-Empfehlungen für die Impfung pädiatrischer Patienten

Totimpfstoffe verschlechtern auch bei Patienten unter Glucocorticoiden (GC), antirheumatischen Basistherapeutika (DMARDs; Disease-modifying antirheumatic drugs) oder einer biologischen Anti-TNF- α -Therapie die Grunderkrankung nicht und resultieren nicht in schweren oder unüblichen Nebenwirkungen.

Für die Therapie mit Glucocorticoiden konnte dies im Hinblick auf Hepatitis-B-(HepB-) [17] und Influenzaimpfstoff und die Polysaccharid-Pneumokokkenvakzine (PPV) gezeigt werden, für Methotrexat (MTX) bei Influenzavakzine und PPV. Wenige Studien existieren für andere DMARDs bezüglich Influenzavakzine und PPV. Für Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie konnte dies für PPV, die konjugierte 7-valente Pneumokokkenvakzine (P7) [5] und Influenzaimpfstoff gezeigt werden. Für andere Biologika liegen noch

Tab. 1. Standarddosierungen von DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) bei rheumatischen Erkrankungen nach Definition der European League against Rheumatism (EULAR)

Wirkstoff	Standarddosis
Methotrexat	15 mg/m ² pro Woche
Ciclosporin	2,5 mg/kg pro Tag
Sulfasalazin	40 mg/kg pro Tag, maximal 2 g/Tag
Azathioprin	1–3 mg/kg pro Tag
Cyclophosphamid	0,5–2 mg/kg pro Tag per os
Leflunomid	0,25–0,5 mg/kg pro Tag
6-Mercaptopurin	1,5 mg/kg pro Tag

zu wenige Daten vor, um eine definitive Aussage zur Sicherheit treffen zu können. Für Patienten unter Behandlung mit Rituximab war die Krankheitsaktivität vor und nach der Influenzaimpfung ähnlich und Nebenwirkungen nach Influenza-, PPV- und Tetanustoxid-(TT)-Impfungen waren mit denen gesunder Kontrollen und ohne Therapie mit Rituximab zu vergleichen. Eine Influenzaimpfung unter Tocilizumab induzierte keinen Krankheitsschub.

Es wird empfohlen bei Patienten unter hoch dosierter Glucocorticoid-Therapie (≥ 2 mg/kg Prednisonäquivalent pro Tag bzw. ≥ 20 mg/Tag länger als 2 Wochen) oder Rituximab-Therapie nach Impfung die spezifischen Antikörper zu bestimmen, dies ist auch bei Patienten unter Anti-TNF-α-Therapie zu erwägen.

Unter niedrig dosierter Glucocorticoid-Therapie waren die serologischen Konversionsraten gut, bei Glucocorticoid-Dosen über 10 mg/Tag (welche aber als immunsuppressive Dauertherapie heutzutage eine Ausnahme darstellen sollte) bei Erwachsenen zeigte sich aber ein reduziertes Ansprechen auf eine Influenzaimpfung. Rituximab verhinderte die Immunantwort auf Influenzaimpfstoff und Tetanustoxoid, falls diese nach weniger als einem Monat nach der Rituximab-Gabe appliziert wurden. Nach einer Wartezeit von 6 bis 10 Monaten nach Rituximab-Gabe war entsprechend der Wirkdauer von Rituximab die Immunantwort in der Regel wieder adäquat [8, 9], in einer Studie aber noch reduziert [10], ebenso wie die Immunantwort auf PPV.

Im Gegensatz hierzu scheint es unter Anti-TNF-α-Therapie eine Serokonversion zu geben (gezeigt für TT, Influenza- und Pneumokokkenvakzine), deren Antikörperantwort aber in einigen Studien geringer ausfiel [5, 11, 18]. Deshalb könnte es sinnvoll sein, auch bei Patienten unter Anti-TNF-α-Therapie die Serokonversion durch Antikörper-Bestimmung zu bestätigen.

Patienten mit einer Indikation zur Influenza- oder Pneumokokkenimpfung sollten, sofern irgend möglich, vor Beginn einer Therapie mit Rituximab geimpft werden.

Da Rituximab die Immunantwort bis zu sechs Monate nach Gabe beeinflusst und das normale Infusionsintervall von Rituximab sechs Monate beträgt, andererseits aber gezeigt werden konnte, dass eine Impfung gegen Pneumokokkenkrankungen (PPV23) und Influenza sechs Tage vor Rituximab-Gabe effektiv war [10], sollte eine Impfung, wenn möglich, vor der ersten Infusion mit Rituximab erfolgen.

Patienten mit einer kontaminierten Wunde und bis zu sechs Monaten vorausgegangener Rituximab-Gabe sollten zusätzlich Tetanusimmunglobulin erhalten, da die Antwort auf eine Tetanusimpfung verringert sein kann.

Da die Reaktion auf eine Tetanusimpfung im ersten Monat nach Rituximab-Gabe sicher zu gering ausfällt und über den Zeitraum zwischen dem ersten und sechsten Monat nach Gabe von Rituximab keine Aussage getroffen werden kann [8, 12], wird vom Expertenkomitee empfohlen, aufgrund der unsicheren Immunantwort ein Tetanusimmunglobulin zu verabreichen, sofern eine kontaminierte Wunde zu behandeln ist.

Bei Patienten, die mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff gegen Pneumokokken geimpft wurden und mit Methotrexat (MTX) behandelt werden, sollen Antikörpertiter bestimmt werden, um den Impferfolg zu prüfen.

In den meisten Studien wurde der Impferfolg bei Erwachsenen unter Standardmedikation mit Methotrexat-Dosen von 15 mg/Woche geprüft. Hierunter gab es ausreichende Schutzraten bezüglich Hepatitis B [17], Influenza und Tetanus, jedoch nicht bei der Impfung mit dem T-Zell-unabhängigen PPV. Der Effekt von anderen DMARDs auf die Antikörperantwort ist unbekannt, da die Studienresultate uneinheitlich waren. Deshalb ist es unter Umständen sinnvoll, die Antikörper-Antwort auf die PPV23-Impfung zu testen. Bei ausbleibendem Effekt kann auch eine Impfung mit einer Konjugatvakzine erwogen werden [13].

Anmerkung: Der Umsetzung dieser Empfehlung steht aber bisher die Altersanwendungsbeschränkung der Konjugatpneumokokkenvakzine von 5 Jahren entgegen.

Es wird empfohlen keine Lebendimpfungen bei pädiatrischen Patienten unter hoch dosierten DMARDs, hoch dosierten Glucocorticoiden oder Biologika zu verabreichen. Auf einer Fall-zu-Fall-Basis kann aber das individuelle Risiko einer Infektion gegen das hypothetische Risiko der Impfung abgewogen werden.

Die Hersteller von Lebendvakzinen empfehlen, diese nicht an Patienten unter Immunsuppression zu verabreichen, da ein gewisses Risiko besteht, durch die Impfung eine Infektion zu induzieren. Der immunsuppressive Effekt der DMARDs oder Glucocorticoide hängt von der Dosis und Dauer der Gabe ab. Die Cut-off-Werte für eine „hohe Dosis“ variieren und sind hauptsächlich konsensusbasiert [14, 15]. Das EULAR-Komitee definiert hoch dosierte DMARD-Therapie entweder als *Puls-Therapie* oder als Dosen, die über den üblichen Standarddosen liegen (Tab. 1). Hohe Dosen von Glucocorticoiden werden definiert als ≥ 2 mg/kg pro Tag oder mehr als 20 mg/Tag über mehr als zwei Wochen. Wichtig ist, dass im pädiatrischen Kollektiv eine Tagesdosis von 20 mg äquivalent zu einer Dosis von unter 2 mg/kg pro Tag sein kann. In dieser Patientengruppe werden dann auch Dosen unter 2 mg/kg pro Tag als Hochdosistherapie betrachtet.

Verfügbare Studien zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen schließen in der Regel Patienten unter Behandlung mit niedrig dosierten DMARDs oder Glucocorticoiden ein; die daraus resultierenden Daten zur Sicherheit sind beruhigend. MMR (Masern-Mumps-Röteln)-Booster und auch Gelbfieber-Booster waren beide bei Patienten unter Methotrexat-

Dosen $< 15 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$, aber auch unter verschiedenen anderen DMARDs (Sulfasalazin, Leflunomid, Cyclophosphamid, Ciclosporin), Anti-TNF- α -Biologika und Rituximab (hier aber nur $n=3$ und Gelbfieberbooster) sicher. Auch bei Erstimpfung gegen Varizella-Zoster-Viren (VZV) fanden sich bei 25 pädiatrischen Patienten unter Glucocorticoiden, Methotrexat und anderen DMARDs keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder ein Aufflammen der Grunderkrankung [6]. Daten für Patienten unter hoch dosierter Medikation sind nur sehr spärlich. Deshalb hält es das Komitee für empfehlenswert, diese Vakzine in dieser Patientengruppe nur in Ausnahmefällen anzuwenden.

Es wird empfohlen, den jeweiligen nationalen Impfrichtlinien für Lebendimpfungen bei Kindern zu folgen, außer die Patienten erhalten eine hoch dosierte DMARD-Therapie, hoch dosierte Glucocorticoide oder Biologika. Booster-Impfungen gegen VZV, MMR und Gelbfieber können bei Patienten mit einer Methotrexat-Dosis unter $15 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$ oder unter niedrig dosierter Glucocorticoid-Gabe erwogen werden.

MMR- und VZV-Impfungen können bei rheumatologischen pädiatrischen Patienten ohne Immunsuppression sicher und effektiv verabreicht werden. Daten unterstützen die Sicherheit von VZV-, MMR- und Gelbfieber-Wiederimpfungen (Booster) auch bei Patienten unter Behandlung mit Methotrexat ($< 15 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$) oder niedrig dosierten Glucocorticoiden [6]. Auch wenn ein Fallbericht eines Aufflammens einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) nach Rötelnimpfung vorliegt, konnten größere Studien diese Assoziation nicht bestätigen. Zwei Studien zeigten auch unter normalen Methotrexat-Dosen und niedrig dosierten Glucocorticoiden keine erhöhte Krankheitsaktivität nach MMR-Auffrischung, eine Studie zeigte eine gute Immunogenität von MMR-Boosterimpfung bei 10 JIA-Patienten unter normalen Methotrexat-Dosen und Etanercept.

Es werden allerdings noch weitere Studien benötigt, um konkrete Empfehlungen zur Erstimpfung mit Lebendvakzinen aussprechen zu können.

Studien zur Erstimpfung mit Varizella bei Patienten unter regulärer Methotrexat-Dosis und niedrig dosierten Glucocorticoiden zeigten eine niedrigere Serokonversionsrate, aber keine schweren Nebenwirkungen, wie generalisierte Infektion, Herpes zoster oder eine Verschlechterung der Grunderkrankung [6]. Bei Studien zur VZV-Boosterfähigkeit zeigte sich bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (inflammatory bowel disease, IBD) eine adäquate Immunogenität. Eine Studie zur Gelbfieberwiederimpfung bei Erwachsenen zeigte keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten unter verschiedener antirheumatischer Medikation, inklusive 26 Patienten unter Biologika (!). Die Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität sind nicht bekannt. Die Immunogenität war gut, bei Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie jedoch ebenfalls reduziert.

Es wird empfohlen bei jedem pädiatrischen Patienten den VZV-Infektions- bzw. Impfstatus zu erheben, insbesondere bei Patienten, die eine hoch dosierte immunsuppressive Therapie oder Biologika erhalten müssen. Bei negativer Anamnese sollte ein VZV-Impfung erwogen werden, idealerweise vor Beginn der immunsuppressiven Therapie.

Fallberichte über disseminierte Varizellenerstinfektion und Zosterinfektionen bei Patienten unter Methotrexat- oder Anti-TNF- α -Therapie liegen vor. Bei immunsupprimierten Patienten mit Leukämie und bei HIV-Patienten zeigte sich die Varizellenimpfung aber von Nutzen. Unter diesem Aspekt sollte bei fehlender VZV-Anamnese bzw. VZV-Impfanamnese eine Impfung in Erwägung gezogen werden, idealerweise vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie. Im Allgemeinen wird ein Abstand von zwei bis vier Wochen vor Therapiebeginn als Minimum gefordert.

Es wird empfohlen, sich an den nationalen Impfrichtlinien des jeweiligen Landes zu orientieren. Dies gilt für Impfungen gegen Cholera, Diphtherie, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis A, Hepatitis B, japanische Enzephalitis, Pertussis, Pneumokokkenerkrankungen, Polio, Meningokokken, Rabies, Tetanus, Frühsommermeningoenzephalitis und Typhus bei pädiatrischen Patienten.

Auf der Grundlage der Studien zur Sicherheit und Immunogenität der Totimpfstoffe empfiehlt die Kommission, den jeweiligen nationalen Impfrichtlinien zu folgen. Es gibt gute Studiendaten, die die Sicherheit und Immunogenität der Tetanustoxoid-Impfung bei juvenilen SLE- und JIA-Patienten belegen, auch unter immunsuppressiver Therapie. Die meisten Studien belegen die Sicherheit und Immunogenität von Vakzinen gegen Diphtherie, Haemophilus influenzae Typ b [16], Hepatitis A und Hepatitis B [18, 19], von Polysaccharid-Pneumokokkenvakzine [20–22] sowie von Pneumokokken- und Meningokokkenkonjugatvakzinen. In einer retrospektiven Analyse wurde nach Polioimpfung bei vier Patienten mit SLE ein Aufflammen der Erkrankung beschrieben. Gut kontrollierte prospektive Studien waren nicht verfügbar. Für Impfungen gegen Cholera, japanische Enzephalitis, FSME und Typhus gab es keine Studiendaten.

Jährliche Influenzaimpfungen sollten bei allen pädiatrischen Rheumapatienten in Erwägung gezogen werden.

Generelle Empfehlungen beinhalten die jährliche Influenzaimpfung (inaktivierter Impfstoff) bei immunsupprimierten Patienten. Da „immunsupprimiert“ nicht weiter spezifiziert wird, stellt sich die Frage, ob pädiatrische rheumatologische Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Influenzainfektion oder deren Komplikationen aufweisen. Zwei große retrospektive Studien zeigten bei älteren Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko, an Influenza zu erkranken, und einen Nutzen der Impfung bezüglich der Krankenhauseinweisungen für Pneumonie/Influenza und Tod.

Die Influenzavakzine war sicher und ausreichend immunogen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit rheumatologischen Grunderkrankungen. Die Impfung reduzierte entsprechend das Auftreten von viralen respiratorischen und bakteriellen Infektionen. Auf der Grundlage des möglicherweise erhöhten Risikos einer (komplizierten) Influenzainfektion und basierend auf der Sicherheit und Immunogenität der nicht-lebenden Influenzavakzine, kann eine jährliche Influenzaimpfung in Betracht gezogen werden.

Falls die nationalen Impfrichtlinien keine Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ b, Pneumokokken und Meningokokken vorse-

hen, werden diese Impfungen für alle pädiatrischen Patienten mit einer rheumatologischen Erkrankung empfohlen, die niedrige Komplementspiegel oder eine funktionelle Asplenie aufweisen. Diese Impfungen können für Patienten unter hoch dosierter Immunsuppression bzw. Biologikatherapie vor Therapiebeginn in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Komplementmangel oder funktioneller Asplenie, wie sie bei manchen SLE- oder JIA-Patienten auftreten, haben ein erhöhtes Risiko, Haemophilus influenzae Typ b, Meningokokken oder Pneumokokken zu akquirieren. Bei diesen Patienten wird eine Impfung empfohlen, sofern die pathogenspezifischen Antikörper unzureichend sind.

Anmerkung: Der deutsche Impfkalender sieht bereits bei der Grundimmunisierung im Säuglingsalter eine Impfung gegen alle drei Pathogene vor, für Meningokokken außerdem eine Nachholimpfung für alle bisher nicht geimpften Kinder bis 18 Jahre und für Pneumokokken bei besonderer Gefährdung. Zur Haemophilus-influenzae-Typ-b-Impfung muss einschränkend gesagt werden, dass zurzeit in Deutschland kein Monoimpfstoff verfügbar ist, so dass diese Impfpflicht bei fehlender Grundimmunisierung

in der frühen Kindheit nicht so einfach umgesetzt werden kann.

Es wird empfohlen, sich bei der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) an den nationalen Impfrichtlinien zu orientieren. Aufgrund des höheren Risikos, das weibliche SLE-Patienten für eine HPV-Infektion tragen, sollte diesen Patienten eine Impfung in der Adoleszenz angeraten werden. Auf das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sollte jedoch verstärkt geachtet werden.

Vorläufige Studienergebnisse zeigen keine schweren Nebenwirkungen nach HPV-Impfung bei 22 Patienten mit JIA und Rheumafaktor-negativen entzündlichen Gelenkerkrankungen [23]. SLE-Patienten haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, an einer persistierenden HPV-Infektion zu erkranken, was ein erhöhtes Risiko für intraepitheliale Läsionen und Zervixkarzinome nach sich zieht [24, 25]. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung eines Schutzes dieser Patientengruppe vor einer HPV-Infektion vor Aufnahme sexueller Aktivität. Nach Impfung mit dem 4-valenten Impfstoff [23] wurde über thromboembolische Ereignisse berichtet, und obwohl kein eindeutiger Kausalzusammenhang hergestellt werden konnte, sollte bei SLE-Patienten verstärkt auf sol-

Tab. 2. Immunogenität und Sicherheit von Impfungen bei pädiatrischen Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis)

Impfung	Studien (Abstracts)	Patienten (juvenil)/ gesunde Kontrollen	Evidenzgrad*	Immunogenität (Evidenzgrad*)	Sicherheit (Evidenzgrad*)
HAV/ HBV	9 (2)	432(49)/56	2B-3	Gute Immunogenität HAV bei 10 Patienten (3) und HBV bei 344 Patienten (2B), niedrigere Antworten für HBV bei 44 RA-Patienten (3) und bei 40 Spondylarthropathiepatienten unter Anti-TNF-Therapie (3)	HAV sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 10 Patienten (3); HBV sicher, ähnliche Krankheitsaktivität wie bei nichtgeimpften Patienten in 44 Fällen (2B), keine Verschlechterung der Krankheit bei 77 Patienten (3), keine schweren NW bei 293 Patienten (3)
Haemophilus influenzae Typ b	2 (0)	85 (0)/0	3	Gute Immunogenität bei 85 Patienten (3)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 85 Patienten (3)
HPV (humanes Papillomavirus)	1 (1)	22 (22)/0	4	Nicht verfügbar	Sicher; keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei 22 Patienten (4)
Influenza	41 (4)	2551 (131)/901	1B-3	Gute Immunogenität bei 1035 Patienten, (1B-3), Gute Immunogenität aber niedrigere mittlere AK-Konzentrationen oder niedrigere Antwort gegen 1 Stamm bei 408 Patienten (1B-3), niedrigere Antworten unter immunsuppressiver Medikation bei 760 Patienten (1B-3), niedrigere Antwort bei 206 Patienten (1B-2B)	Sicher, ähnliche Krankheitsaktivität wie nichtgeimpfte Patienten bei 429 Patienten (1B-2B), keine Krankheitsverschlechterung bei 871 Patienten (3), ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie gesunde Kontrollen bei 177 Patienten (2B)
Meningokokken	1(0)	234 (234)/0	3	Gute Immunogenität bei 234 Patienten (NeisVac-C) trotz niedrigerer AK-Titer unter immunsuppressiver Therapie (3)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 234 Patienten (NeisVac-C) (3)
MMR	7 (0)	321 (229)/22	2B-4	Gute Immunogenität bei 98 Patienten (3)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 222 Patienten (3). Fallberichte von Aufflammen von JIA und ITP (4)
Pneumokokken	23 (1)	1889(63)/142	1B-3	Gute Immunogenität von PPV bei 557 Patienten (2A) und PCV-7 bei 63 JIA-Patienten, inkl. 31 unter Anti-TNF- α -Therapie (2B). Niedrigere Immunantwort auf PPV bei 311 Patienten (2B), 20 Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie (2A) und auf PCV-7 bei 10 Patienten unter Anti-TNF- α (3)	PPV sicher; ähnliche Krankheitsaktivität wie bei ungeimpften Patienten bei 117 Patienten (1B), keine Verschlechterung der Krankheit bei 157 Patienten (3), ähnliche NW wie gesunde Kontrollen bei 131 Patienten (3), keine ernststen NW bei 40 Patienten (3), P7 sicher, keine Verschlechterung der Krankheit, keine schweren NW bei 63 JIA-Patienten

Fortsetzung Tab. 2.

Impfung	Studien (Abstracts)	Patienten (juvenil)/ gesunde Kontrollen	Evidenzgrad*	Immunogenität (Evidenzgrad*)	Sicherheit (Evidenzgrad*)
Polio	1 (0)	115 (0)/0	3	Nicht verfügbar	4 Fälle von aufflammender Krankheitsaktivität nach IPV/OPV-Impfung bei 73 SLE-Patienten gegenüber keinem Aufflammen bei 37 SLE-Kontrollen (3)
TDaP/TD/TT	10 (1)	501 (138)/156	2B-3	Gute Immunogenität für TT bei 316 Patienten, ebenso 6 Monate nach Rituximab und unter Anti-TNF- α -Therapie (2B), gute Immunogenität TD bei 34 Patienten (3), gute Immunogenität TT, aber niedrigere mittlere AK-Spiegel bei 92 Patienten (3) und bei 41 Patienten unter Anti-CD11-Therapie (2B). Schlechtes Ansprechen auf TT bei 29 SLE-Patienten (3)	TT sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 113 Patienten, keine ernsten NW bei 103 Patienten (3)
Reiseimpfungen	1 (0)	1 (0)/0	4	Nicht verfügbar	Bericht über eine transverse Myelitis 3 Monate nach Rabiesimpfung (4)
VZV	3 (1)	86 (30)/47	2B-4	Gute Immunogenität auf Zosterimpfstoff bei 55 Patienten (3), Immunantworten innerhalb der Grenzen der Kontrollen bei 25 Patienten mit einer Tendenz zu geringerer Antwort (2B). 5 von 6 Patienten mit IBD zeigten eine positive Immunität (4)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 86 Patienten (3-4), keine ernsten Nebenwirkungen bei 31 Patienten (3-4), ähnliche NW wie bei gesunden Kontrollpersonen bei 55 Patienten (3), VZV-ähnlicher Ausschlag bei 20% der Patienten (4)
Gelbfieber	2 (0)	91 (0)/15	2B-3	Trend zu niedrigerer AK-Konzentration; 1 Nonresponder bei 17 Patienten, die unter Anti-TNF- α - oder MTX-Therapie standen (2B)	Sicher; ähnliche NW wie gesunde Kontrollen bei 91 Patienten (3)

* Evidenz- und Empfehlungsgrade siehe Tab. 3a und 3b; AK: Antikörper; NW: Nebenwirkungen

che Symptome geachtet werden (wobei beim SLE und bei allen verwandten Kollagenosen der Antiphospholipid-Antikörperstatus unbedingt bekannt sein sollte).

Anmerkung: In Deutschland wird die Impfung für alle 12- bis 17-jährigen Jugendlichen empfohlen, es stehen zurzeit zwei verschiedene Impfstoffe zur Verfügung.

Eine Zusammenfassung zur Immunogenität und Sicherheit von Impfungen bei pädiatrischen Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen zeigt **Tabelle 2**.

Zusammenfassung

Eine sichere und effektive Impfung ist äußerst wichtig für alle pädiatrisch-rheumatologischen Patienten, zieht man deren erhöhte Infektionsgefährdung in Betracht. Deshalb hat das Expertenkomitee der EULAR Empfehlungen formuliert, die aufgrund fehlender Daten für viele Impfstoffe, Erkrankungen und immunsuppressive Medikamente „nur“ Empfehlungsgrade der Stärke C oder D aufweisen.

Im Allgemeinen ist die Immunogenität der Impfstoffe im pädiatrischen Patientenkollektiv gut. Es gibt einige Ausnahmen, die von der Art und Dosis der verwendeten immunsuppressiven Therapie und der Art der Vakzine abhängen.

Methotrexat reduziert die Antwort auf T-Zell-unabhängige Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe, die T-Zell-abhängige Antwort auf konjugierte oder abgeschwächte lebende Impfstoffe hingegen ist gut. Unter hoch dosierter Glucocorticoid-Medikation oder Azathioprin ist die Impfantwort auf verschiedene Vakzine (Influenza/VZV) reduziert. Anti-TNF- α -Wirkstoffe verringern die Immunogenität auf Vakzine nach den meisten kontrollierten Studien nicht. Rituximab

Tab. 3a. Evidenzgrade für Therapie- und Präventionsstudien [42]

Evidenzgrad	Validitätskriterien
1a	Wenigstens ein systematischer Review (SR, Metaanalyse) auf der Basis übereinstimmender methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs)
1b	Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT mit engem Konfidenzintervall
2a	Wenigstens ein SR zu übereinstimmenden Kohortenstudien
2b	Wenigstens eine Kohortenstudie oder eine RCT niedriger Qualität (z. B. mit weniger als 80% nachbeobachteter Patienten)
2c	Langzeitbeobachtungen, Feldstudien
3a	SR mit übereinstimmenden Fall-Kontroll-Studien
3B	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fallbeschreibungen; Fall-Kontroll- und Kohortenstudien minderer Qualität
5	Übereinstimmende Expertenmeinungen, Plausibilität aus pathophysiologischen Erwägungen

Tab. 3b. Empfehlungsgrade, basierend auf den Evidenzstufen der Tab. 3a [42]

Empfehlungsgrade	
A	Übereinstimmende Studien der Stufe 1
B	Übereinstimmende Studien der Stufe 2 oder 3 oder Extrapolation von Studien der Stufe 1
C	Studien der Stufe 4 oder Extrapolation von Studien der Stufe 2 oder 3
D	Evidenz der Stufe 5 oder uneindeutige oder widersprüchliche Studien jeglicher Stufe

andererseits reduziert die Antwort sowohl auf T-Zell-unabhängige wie -abhängige Impfstoffe. Die Vervollständigung des Impfstatus vor Einleitung der Therapie mit Immunsuppressiva oder eine Bestimmung der Antikörper sollte bei diesen Patienten bedacht werden. Weiterhin ungeklärt ist der Effekt der Immunsuppression bzw. der Grundkrankheit auf die Antikörperpersistenz nach Impfung. Auch sollte der Effekt der Impfung auf die tatsächlichen Infektionsraten untersucht werden.

Bezüglich der Sicherheit von Impfungen wurde sowohl die Krankheitsaktivität als auch die Nebenwirkungsrate untersucht. Wichtig zu bedenken ist, dass die meisten Studien nicht primär auf die Untersuchung des Sicherheitsaspektes ausgelegt waren. Unter diesem Gesichtspunkt werden weitere Studien benötigt.

Trotzdem scheinen Totimpfstoffe auch unter Glucocorticoiden (2,5–40 mg/Tag), Methotrexat (7–25 mg/Woche), anderen DMARDs wie Azathioprin oder Biologika sicher zu sein. Eine begrenzte Studienzahl deutet darauf hin, dass Auffrischimpfungen mit abgeschwächter Lebendvaccine in der Patientengruppe mit niedrig dosierten Glucocorticoiden, normalen Methotrexat-Dosen und unter Anti-TNF- α -Therapie sicher sind. Obwohl es vernünftig ist, bei Patienten unter hoch dosierter immunsuppressiver und Biologika-Therapie auf abgeschwächte Lebendvakzinen zu verzichten, sind diese Vakzine – insbesondere Auffrisch(Booster)impfungen nicht per se kontraindiziert. Erstimpfungen werden regulär in einem Alter verabreicht, das noch vor dem Auftreten von rheumatischen Erkrankungen liegt, so dass Boosterimpfungen, wenn sie benötigt werden, gegebenenfalls in Betracht gezogen werden können.

Schlussendlich müssen diese Empfehlungen aber weiter regelmäßig überarbeitet werden, um auch neueste Studiendaten miteinzuschließen. Anzumerken ist ebenfalls, dass nicht alle Empfehlungen für Deutschland zutreffen. Manche Impfungen werden hier nicht empfohlen (z. B. BCG, so dass diese Empfehlung hier nicht diskutiert werden soll) oder es steht kein Impfstoff zur Verfügung (z. B. Monoimpfstoff *Haemophilus influenzae* Typ b, BCG). Manche Impfstoffe (z. B. konjugierte Pneumokokkenimpfstoffe) haben zudem eine Altersbeschränkung in der Zulassung, so dass eine reguläre Verabreichung oft nicht möglich ist.

Von besonderer Bedeutung ist, dass bei einem zeitgerechten Abschließen der Grundimmunisierung, wie sie von der STIKO in Deutschland empfohlen ist, bereits im Alter von 15 Monaten ein vollständiger Schutz gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ b, Polio, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken Gruppe C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen aufgebaut sein sollte. Auch Impfstoffe gegen Hepatitis A und FSME sind ab dem vollendeten 1. Lebensjahr zugelassen. Das bedeutet, dass ein guter Impfschutz bereits in einem Alter vorliegen kann, zu dem noch keine rheumatischen Erkrankungen auftreten. Auch unter diesem Aspekt ist ein konsequentes Einhalten der angestrebten Impfzeitpunkte im Kindes- und Jugendalter nachhaltig anzustreben.

Ein weiteres Problem der Interpretation der vorgestellten Empfehlungen liegt sicher darin, dass zu bestimmten, vor allem auch in Deutschland verwendeten Impfstoffkombinationen, aber auch neueren Impfstoffen (wie z. B. den

10/13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen oder den konjugierten Vierfach-Impfstoffen gegen Meningokokken) keine Studien vorliegen und somit auch die Empfehlungen nicht dezidiert auf diese Impfstoffe eingehen können.

Impfungen bei Erwachsenen mit rheumatischen Erkrankungen

Jeder Patient sollte bei der Erstvorstellung nach seinem Impfstatus befragt werden und dieser sollte anhand des Impfpasses überprüft werden.

Die EULAR empfiehlt, im Rahmen der internistisch-rheumatologischen Anamnese auch stets das Thema der Impfungen aufzugreifen. Neben einer Statuserhebung, die dann gegebenenfalls in Nachholimpfungen laut den nationalen Impfvorschlägen münden sollten, ist die Verträglichkeit bisheriger Impfungen, insbesondere im Hinblick auf eine eventuelle aufgetretene Verschlechterung der Grundkrankheit zu erfragen, da sich hieraus entsprechende (relative) Kontraindikationen ergeben können.

Impfungen sollten idealerweise während stabiler Krankheitsphasen durchgeführt werden.

Es gibt keine Studiendaten, die Effizienz und Nebenwirkungen bei Patienten mit stabiler versus aktiver Erkrankung untersuchen. Darüberhinaus wurden die meisten Studien bei Patienten mit stabiler Erkrankung durchgeführt. Studien, die auch Patienten mit aktiver Erkrankung einschlossen, zeigten aber nicht häufiger Nebenwirkungen, ein Aufflammen der Grundkrankheit oder eine verminderte Effizienz verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Die Fallzahlen dieser Studien waren aber zu klein, um daraus den Schluss zu ziehen, dass Impfungen während aktiver Krankheitsphasen sicher und effektiv sind. Deshalb werden auf Grundlage theoretischer Überlegungen, die ein Aufflackern der Grunderkrankung nach Impfung bei instabilen Patienten als theoretisches Risiko zeigen, Impfungen im stabilen Intervall empfohlen.

Impfungen mit Totimpfstoffen können auch unter DMARD- oder Anti-TNF- α -Therapie verabreicht werden, sollten aber idealerweise vor Einleitung einer Therapie zur B-Zell-Depletion gegeben werden.

Die Effektivität von Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken, Hepatitis B, Tetanus und *Haemophilus influenzae* Typ b bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (ARE) unter DMARD- oder Glucocorticoid- und/oder Anti-TNF- α -Therapie wurde untersucht und in den meisten Studien konnte ein gutes [26–28] bis leicht reduziertes [11, 29] Ansprechen nachgewiesen werden. Eine Ausnahme stellt jedoch Rituximab dar, nach dessen Verabreichung für bis zu 28 Wochen keine adäquate Immunantwort nach einer Influenza- bzw. Pneumokokkenimpfung zu erreichen ist [8, 30, 31]. In einer Studie konnte eine ausreichende Antikörperantwort auf eine Tetanusimpfung 24 Wochen nach Rituximab-Gabe nachgewiesen werden, so dass gegebenenfalls auch eine Impfung sechs Monate nach der ersten Rituximab-Gabe und mindestens vier Wochen vor dem nächsten Zyklus erfolgen könnte [8].

Bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen (ARE) sollte eine (inaktivierte) Grippeimpfung erwogen werden.

Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für *Influenza* mit einer erhöhten Todesrate durch pulmonale Infektionen [33]. Durch Impfung kann die Zahl der Krankenhausaufenthalte und die Mortalität reduziert werden. Eine Effektivität der Impfung ist für viele rheumatologische Krankheitsbilder auch unter verschiedensten Therapieregimen nachgewiesen, mit der Ausnahme von Rituximab (siehe oben). Auch die Nebenwirkungen scheinen mit denen gesunder Kontrollpersonen vergleichbar zu sein (dies scheint auch für die pandemische Schweinegrippenimpfung zu gelten) [34]. Eine neuere Studie bei einem Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis, Vaskulitis, Spondylarthropathien und Kollagenosen (CTD) zeigte einen Titeranstieg auf eine einmalige Impfung mit A/H1N1 bei nahezu allen Patienten, signifikant bessere Titer und damit Schutzraten aber bei den Patienten mit Spondylarthropathien und Kollagenosen und bei jüngeren Patienten. Einen negativen Einfluss auf die Seroprotektion zeigte eine Therapie mit Methotrexat, Rituximab und Abatacept, nicht jedoch andere DMARDs, Glucocorticoide oder TNF- α -Blocker. Ein geringer Prozentsatz zeigte ein Aufflammen der Grunderkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung ohne langfristige Nebenwirkungen [41].

Bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen sollte eine 23-valente Polysaccharid-Pneumokokkenimpfung erwogen werden.

Wie bereits erwähnt, haben Patienten mit rheumatischen Erkrankungen verglichen mit der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an pulmonalen Infektionen zu sterben, wobei hier Pneumokokken eine Hauptrolle spielen. Die Pneumokokkenimpfung induziert bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Psoriasisarthritis, ankylosierender Spondylitis und systemischer Sklerose (SSc) auch unter immunsuppressiver Therapie ausreichende bis leicht reduzierte Antikörperspiegel. Methotrexat, auch in Kombination mit TNF- α -Hemmern und besonders Rituximab, reduziert die Antikörperbildung nach Pneumokokkenimpfung. Es ist noch unbekannt, ob und wann eine Auffrischimpfung durchgeführt werden soll und ob die neuen konjugierten Pneumokokkenvakzinen eventuell in Kombination mit den 23-PPV eine bessere und länger andauernde Immunität hervorrufen. Diese Impfung scheint auch bei dem rheumatologischen Patientenkollektiv sicher zu sein, wenngleich auch in diesen Studien die Effektivität und nicht die Sicherheit im Fokus der Untersuchungen stand.

Anmerkung: Die in Deutschland verfügbaren konjugierten Pneumokokkenimpfstoffe sind zurzeit nur für Patienten bis fünf Jahren zugelassen, ein neuer 13-valenter Impfstoff seit Kurzem zusätzlich für Personen ab 50 Jahren.

Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen sollten im gleichen Maße wie die Allgemeinbevölkerung gegen Tetanus geschützt und geimpft werden. Für den Fall, dass eine große und/oder kontaminierte Wunde behandelt werden muss, sollte bei Patienten, die in den davorliegenden 24 Wochen mit Rituximab behandelt wurden, zusätzlich Tetanusimmunglobulin verabreicht werden.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes konnte gezeigt werden, dass die Tetanusimpfung vergleichbare Effektivität hat. Diese betrifft auch Patienten unter Immunsuppressivtherapie, die länger als 24 Wochen vorher mit Rituximab behandelt wurden [32]. Da jedoch über den Zeitraum dazwischen keine Daten vorliegen [8], wird empfohlen, Patienten, die ein relevantes Risiko für die Entwicklung eines Tetanus haben (z. B. durch große/kontaminierte Wunden) und weniger als 24 Wochen vorher mit Rituximab behandelt wurden, durch die Gabe eines Tetanusimmunglobulins zu schützen.

Eine Impfung mit Herpes-zoster-Vakzine kann bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

Verglichen mit der Normalbevölkerung haben Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, ANCA-assoziiertes Vaskulitis (AAV) und Polymyositis/Dermatomyositis ein erhöhtes Risiko, an einem Herpes zoster zu erkranken [35]. Die rheumatoide Arthritis selbst ist ein Risikofaktor und die immunsuppressive Therapie erhöht das Risiko zusätzlich. Dies wurde gezeigt für die Therapie mit Glucocorticoden, TNF- α -Hemmern, DMARDs, vor allem Cyclophosphamid, Azathioprin und Leflunomid, nicht jedoch Methotrexat sowie bei Patienten mit SLE unter Rituximab, wobei die Lupusaktivität selbst kein Risikofaktor ist.

Die Herpes-zoster-Vakzine kann Herpes zoster und die postherpetische Neuralgie bei Patienten über 60 Jahre vermindern [36], Studien im rheumatischen Patientenkollektiv liegen nicht vor. Aufgrund der großen Krankheitslast im rheumatologischen Patientenkollektiv kann, bei weniger schwer immunsupprimierten Patienten, eine Herpes-zoster-Impfung erwogen werden. Es muss aber festgehalten werden, dass diese Empfehlung rein konsensusbasiert ist (auf der Grundlage der ACIP-Kriterien für immunsupprimierte Patienten; ACIP: Advisory committee on immunization practices) und weiterer Studien bedürfen.

Vorsichtshalber soll die Vakzine nur an bereits seropositive Patienten verabreicht werden, um keine primäre Varizelleninfektion zu induzieren.

Anmerkung: Ein solcher Impfstoff ist in Deutschland zurzeit nicht verfügbar.

Impfstoffe mit Lebendviren sollten, wenn immer möglich, bei immunsupprimierten Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen vermieden werden.

Lebendvirusimpfstoffe können bei immunsupprimierten Patienten zu (schweren) Infektionen führen, wobei nicht bekannt ist, ab welchem Ausmaß einer Immunsuppression ein solches Risiko besteht, so dass dieses Risiko gegen das Risiko einer schwer verlaufenden Wildvirusinfektion abzuwägen ist. Bei Patienten nach Knochenmarktransplantation (KMT) und HIV-Patienten wurden unter bestimmten Voraussetzungen (> 2 Jahre nach KMT bzw. $CD4 > 15\%$ oder $CD4\text{-Zahl} > 200/\text{mm}^3$) Impfungen gegen MMR bzw. Varizellen ohne darauffolgende Infektion durchgeführt. Zurzeit werden weitere Studien mit einem Herpes-zoster-Impfstoff bei älteren Patienten unter niedrig dosierter Corticosteroid-Therapie bzw. HIV-infizierten Patienten durchgeführt. Auch

für diesen Impfstoff gibt es auf der Grundlage von Expertenmeinungen schon eine Impfmöglichkeit unter bestimmten Voraussetzungen – da dieser Impfstoff in Deutschland aber bisher nicht verfügbar ist, wird auf dieses Thema an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

Grundsätzlich kommt auch das Expertenkomitee zu der Meinung, dass Lebendvirusimpfstoffe bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen vermieden werden sollten, für Impfungen mit MMR-, Varizella- oder Zoster-Impfstoff bei Patienten unter niedrig dosierter Immunsuppression aber in einer Fall-zu-Fall-Entscheidung eine Ausnahme gemacht werden könnte und gegebenenfalls auch für eine geplante Impfung die Immunsuppression ausgesetzt werden könnte (hierfür existieren keinerlei Studien).

Die Impfung gegen humane Papillomaviren sollte bei ausgewählten Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Eine HPV-Infektion ist bei Patienten mit SLE häufiger, einschließlich der Infektion mit Hochrisiko-Stämmen [24, 25]. Dies ist verbunden mit einem gleichzeitig geringeren Anteil an Patienten, die das Virus spontan eliminieren konnten, was mit einem höheren Risiko an Zervixkarzinomen verbunden ist. Daher sollte der in vielen Ländern gültigen Impfempfehlung gefolgt werden, die HPV-Impfung bei Patienten mit SLE bis zu einem Alter von 25 Jahren in Betracht zu ziehen. Die Effektivität bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen wurde hierbei nicht untersucht. Der Vierfachimpfstoff gegen HPV ist mit thromboembolischen Ereignissen assoziiert, wobei festzuhalten ist, dass 90% der Patientinnen, die eine objektivierte venöse Thromboembolie hatten, gleichzeitig einen bekannten Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse aufwiesen (darunter zwei Patientinnen mit Antiphospholipidantikörpersyndrom).

Patienten mit Hypo- oder Asplenie und autoimmunen rheumatischen Erkrankungen sollten gegen Influenza, Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ b und Meningokokken C geimpft werden.

Hypo-/asplenische Patienten haben das Risiko, an einer OPSI (Overwhelming post-splenectomy infection) zu erkranken. Diese Erkrankung, die durch bekapselte Bakterien (z.B. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza Typ b, Neisseria meningitidis) hervorgerufen wird und eine Letalität von 70% aufweist, kann als Zweitinfektion nach einer Influenzainfektion auftreten [37]. Auch wenn durch keine Studie die Effektivität von Impfungen gegen OPSI bei asplenischen und hyposplenischen Patienten nachgewiesen wurde, ist allgemeiner Konsens, dass diese Patienten gegen oben genannte Erreger geimpft werden sollten. Sollten diese Patienten Reisen in ein Gebiet planen, in dem außerdem auch noch andere Stämme von Meningokokken endemisch sind (A, Y, W135), so sollte auch gegen diese Stämme geimpft werden.

Anmerkung: Diese Empfehlung lässt sich in Deutschland nur bedingt umsetzen, da es beispielsweise keinen Monoimpfstoff gegen Haemophilus influenzae Typ b gibt. Bezüglich der Vierfachimpfung gegen Neisseria meningitidis ist festzuhalten, dass neben dem bekannten Polysaccharidimpfstoff seit Kurzem auch konjugierte Vierfachimpfstoffe

auf dem Markt sind. Zu diesen neuen Impfstoffen gibt es noch keine Studien zur Anwendung bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Grunderkrankungen, so dass hier noch weiterer Studienbedarf besteht.

Eine Hepatitis-A- und/oder -B-Impfung wird nur bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen.

Es liegen keine Daten zur Inzidenz von Hepatitis-A- oder -B-Infektionen bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen vor. Die Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen ist unter immunsuppressiver Behandlung bzw. kurz nach Abschluss der immunsuppressiven Behandlung (inklusive TNF- α -Blockern) beschrieben. Jedoch gibt es hierzu keine vergleichenden Studien, so dass es, im Gegensatz zu vergleichbaren Situationen bei Patienten mit malignen Erkrankungen und konsekutiver Immunsuppression [38, 39] bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen mit primär überaktiv-dysfunktionellem Immunsystem unmöglich ist, zu unterscheiden, ob die immunsuppressive Behandlung, die Krankheitsaktivität der Grunderkrankung oder der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis-B-Erkrankung zum Aufflammen der Infektion geführt hat. Die Hepatitis-B-Impfung ist bei den meisten Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung effektiv [19]. Eine Impfung wird nur empfohlen, wenn das Ansteckungsrisiko erhöht ist (z.B. berufliche Exposition, bei Haushaltskontakten, bei Reisen oder Wohnort in Gegenden mit Endemie) oder bei Exposition, wenn keine schützenden Antikörper nachweisbar sind. Empfehlenswert ist deshalb die Bestimmung und Bewertung des Hepatitis-Status vor geplanter Immunsuppression.

Für reisemedizinische Impfungen gilt, dass auch Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen nach den allgemeingültigen reisemedizinischen Empfehlungen geimpft werden sollten, allerdings sollten Lebendimpfstoffe, wenn immer möglich, bei immunsupprimierten Patienten vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko haben, impfpräventable reisemedizinisch relevante Infektionen zu akquirieren. Das erhöhte Erkrankungsrisiko an Tuberkulose in dieser Patientengruppe ist bekannt, stellt jedoch hauptsächlich eine Reaktivierung einer latenten Infektion dar, gleichzeitig zeigt eine BCG-Impfung im Erwachsenenalter keinen sicheren Vorteil. Die Influenza ist ganzjährig in vielen tropischen und subtropischen Klimazonen endemisch und somit eine der wichtigsten „Reisekrankheiten“. Über die Inzidenz der Influenza im Patientenkollektiv ist nichts bekannt. Auch gibt es keine Zahlen zur Inzidenz von Cholera, Diphtherie, Hepatitis A, Meningokokkeninfektionen, Polio, Tollwut, Tetanus, FSME, Typhus und Gelbfieber. Studien zur Effektivität der Influenza- und Tetanusimpfung im rheumatologischen Patientenkollektiv (RA, SLE, SSc, AAV – Influenza bzw. RA, SLE – Tetanus) zeigten mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Impfantworten. Um Patienten mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen vor reisebedingten Infektionen zu schützen, sollten auch sie die Reiseimpfungen erhalten, die für die

allgemeine Bevölkerung empfohlen sind. Ausnahmen sind Impfungen mit BCG, oralem Kinderlähmungsimpfstoff (OPV), oraler Typhusvakzine und Gelbfieberimpfstoff, die alle lebende attenuierte Mikroorganismen enthalten, welche bei immunsupprimierten Patienten mit einer autoimmunen rheumatischen Erkrankung zu einer lebensgefährlichen Infektion führen könnten.

Anmerkung: BCG-Impfung sowie die orale Polioimpfung werden in Deutschland aufgrund eines unzureichenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht mehr empfohlen und sind auch nicht verfügbar.

Deshalb soll auch nur der Vollständigkeit halber die letzte Empfehlung der EULAR-Kommission erwähnt werden.

Die BCG-Impfung wird bei Patienten mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen nicht empfohlen.

Die erhöhte Inzidenz von Tuberkulose bei Patienten mit rheumatologischen Grundkrankheiten, insbesondere unter immunsuppressiver Therapie, ist großteils durch Reaktivierung einer latenten Infektion bedingt und könnte damit sowieso nicht durch eine Impfung verhindert werden. Auch hat die BCG-Impfung bei Erwachsenen ihre Wirksamkeit bisher nicht zeigen könnten. Mehr noch, die BCG-Impfung enthält lebende attenuierte Mykobakterien, welche bei immunsupprimierten Patienten eine BCGitis induzieren können.

Zusammenfassung

Die Literaturrecherche, die der Expertenempfehlung zugrunde liegt, war auf drei verschiedene Foci ausgerichtet: Erstens die Inzidenz impfpräventabler Erkrankungen, zweitens die Effektivität der Impfungen und drittens die Nebenwirkungen der Impfungen. Für die meisten Studien gilt, dass der erste und dritte Punkt unterrepräsentiert ist, schon durch die Anlage der Studien, während es zur Effektivität die meisten evaluierten Daten gibt. Es gibt keine kontrollierte randomisierte Studie, die den Effekt einer Vakzine unter den Kriterien des klinischen Endpunkts der Erkrankung bzw. deren Verhinderung betrachtet. So muss man unter diesen Aspekten die Resultate des Expertenkomitees betrachten.

Da die Morbidität und Mortalität an den meisten impfpräventablen Erkrankungen mit dem Grad der Immunsuppression steigt, ist ein stärkeres Beachten von Impfungen gerade in diesem Patientenkollektiv von großer Bedeutung. Da die Wirksamkeit von Impfungen unter immunsuppressiver Behandlung beeinträchtigt sein kann, sollte das Angebot zur Impfung vor Einleitung einer immunsuppressiven Behandlung, und hier insbesondere vor Therapie mit Rituximab, ernst genommen werden. Wie schwierig aber schon die Erhebung verlässlicher Impfdaten und dann gegebenenfalls die Umsetzung dezidiert empfundener Impfempfehlungen ist, zeigt, dass hier noch viel Aufklärungs- und Überzeugungsarbeit zu leisten ist [40].

Zur Sicherheit der Impfungen bei Patienten mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen muss festgehalten werden: Die meisten Studien sind auf Effektivität als Zielpunkt ausgelegt, weniger auf den Sicherheitsaspekt bezüglich des Aufflammens der Grundkrankheit. Dies bleibt also

ein wichtiger Gesichtspunkt für zukünftige Studien. Auch wenn es immer wieder Fallberichte über ein Aufflammen der Grundkrankheit nach Impfungen oder ein Erstauftreten von autoimmunen Erkrankungen gibt, bleiben diese Nebenwirkungen seltene Ereignisse und eine kausale Beziehung konnte nicht hergestellt werden. Im Gegenteil zeigen mehrere randomisierte Studien keinen Unterschied der Krankheitsaktivität nach Impfung, allerdings waren diese Studien eben primär mit dem Endziel der Überprüfung der Effektivität und nicht der Sicherheit angelegt.

Andere infektionspräventive Maßnahmen wie hygienische oder prophylaktisch antibiotische Maßnahmen werden ebenfalls nicht in diese Empfehlungen miteinbezogen. Hiermit sollte sich eine weitere Gruppe befassen, um die infektionsbedingte Morbidität und Mortalität der Patientengruppe weiter zu reduzieren.

Auch hier gilt, dass diese Empfehlungen regelmäßig überarbeitet werden müssen, um neue Studien, aber auch neue Impfstoffe und neue immunsuppressive Medikamente in die Empfehlungen miteinzubeziehen.

Zusammengefasst kann aber für alle Erkrankungen des immunologisch-rheumatologischen Formenkreises festgehalten werden: Vaccinate your immunocompromised patients!

Interessenkonflikte

Prof. Ulf Müller-Ladner hat für die Hersteller der im Text genannten Medikamente Vortrags- und Beratungstätigkeiten durchgeführt. Dr. Claudia Müller-Ladner gibt keine Interessenkonflikte an.

Vaccinations in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases – EULAR recommendations for pediatric and adult patients

Since patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases are prone to infectious complications – on one hand due to the rheumatic disease itself, on the other hand due to the immunosuppressive therapy – vaccination is an essential tool to prevent these infectious complications. Although there exist several recommendations for the vaccination of immunocompromised patients, many questions still remain for the distinct clinical situations of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. In addition, there are several questions concerning the safety and efficacy of various vaccinations, especially with regard to live-attenuated vaccines. Therefore, EULAR (European League Against Rheumatism) assembled two expert panels to clarify as much of these clinical problems as possible. After extensive literature review and evidence grading, the expert panels published recommendations for the vaccination of adult and pediatric patients, which are outlined in this review article.

Key words: Rheumatic diseases, autoimmune inflammatory diseases, vaccination, evidence based medicine, immunocompromised patients

Literatur

1. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414–22.
2. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704–12.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287–93.
4. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardized operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1172–6.
5. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF-treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2010;28:5109–13.

6. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res* 2010;62:1034–9.
7. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006;13:373–5.
8. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64–74.
9. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75–81.
10. Rehnberg M, Brissler M, Amu S, et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R111.
11. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106–11.
12. Van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;100:2257–9.
13. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1–35.
14. BSR Clinical Affairs Committee. Vaccinations in the immunocompromised person: Guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and the new biologic therapies. London: British Society for Rheumatology, 2002.
15. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993;42:1–18.
16. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunizations. *Arthritis Rheum* 1998;41:1828–34.
17. Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;63:1128–30.
18. Salinas FG, De Rycke L, Cantaert T, et al. TNF blockade impairs T-cell dependent antibody responses (abstract). *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):238.
19. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623–5.
20. Croft SM, Schiffman G, Snyder E, et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:141–6.
21. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283–8.
22. Mercado U, Acosta H, Diaz-Molina R. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:1549–50.
23. Singer NG, Wallethe M, Tomanova-Soltys I, et al. Interim safety data of Gardasil in a trial in females with JIA and seronegative arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):226.
24. Nath R, Mant C, Luxton J, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:619–25.
25. Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619–25.
26. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217–23.
27. Fomin I, Caspin D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF-blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191–4.
28. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356–61.
29. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007;46:607–11.
30. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007;46:607–11.
31. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:937–41.
32. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64–74.
33. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–43.
34. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;27:6959–65.
35. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737–44.
36. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
37. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;119:276.e1–7.
38. Borde JP, Kern WV, Becker J, et al. Hepatitis-B-Reaktivierung unter Chemotherapie und Screening-Adhärenz: ein unterschätztes Problem? *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:1458–62.
39. Von Wagner M, Zeuzem S. Prophylaxe und Therapie der Reaktivierung einer Hepatitis B bei Immunsuppression. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:255–8.
40. Fendler C, Saracbası E, Dybowski F, et al. Practical problems by implementation of vaccination recommendations. *Z Rheumatol* 2012;71:147–50,153–5.
41. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012;51:695–700.
42. Müller-Ladner, U. Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med Verlag, 2012.