

Z Rheumatol 2020 · 79:855–864
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00875-3>
 Angenommen: 17. August 2020
 Online publiziert: 21. September 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Redaktion

H.-I. Huppertz, Bremen
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

C. Kneitz¹ · U. Müller-Ladner²

¹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis Schwerin, Schwerin, Deutschland

² Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Justus-Liebig Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Deutschland

Wichtigste Impfungen bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen und warum

Infektionen sind nach wie vor die wichtigste Ursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen. Dabei wird das Infektionsrisiko von 4 wesentlichen Faktoren bestimmt:

- der Grunderkrankung,
- den Komorbiditäten,
- dem Alter und
- der Art und Intensität der immunsuppressiven Therapie.

Zu beachten ist, dass das gleichzeitige Vorliegen von mehreren der genannten Risikofaktoren zu einer erheblichen Steigerung des Infektionsrisikos führt. Dieses erhöhte Infektionsrisiko lässt sich durch Impfungen signifikant vermindern.

Ein weiterer Aspekt ist, dass Impfungen durch das Vermeiden von Infektionen vor Tumorleiden schützen können. So kann eine Impfung gegen das humane Papillomavirus besonders bei Frauen mit systemischem Lupus erythematodes das erhöhte Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, deutlich verringern.

Impfungen stellen somit eine wesentliche Grundlage dar, um das erhöhte Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu minimieren. Im Folgenden soll dargestellt werden, welche Impfungen für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen besonders wichtig sind und welche Besonderheiten bei der Umsetzung der Impfpfehlungen beachtet werden müssen. Grundlage hierfür sind die vor Kurzem neu überarbeiteten Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommision) [6], ergänzt durch die Ausführun-

gen einer auf Empfehlung der STIKO formierten deutschen Expertengruppe (Wagner N et al.: Anwendungshinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Autoimmunerkrankungen [27]) sowie die ebenfalls neu überarbeiteten EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen [8, 23].

» Impfungen können das erhöhte Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen senken

Wesentliche Kernaussagen der EULAR-Empfehlungen [8] zielen darauf ab, schon bei Beginn der Erkrankung mit den Patienten gemeinsam ein individuelles Impfprogramm zu erstellen und – wenn möglich – erforderliche Impfungen schon vor Therapiebeginn durchzuführen (Tab. 1). Häufig gelingt dies aufgrund der Aktivität der Grunderkrankung nicht. In diesem Fall sollten die erforderlichen Impfungen möglichst bald nachgeholt werden – am besten nachdem eine stabile Remission erreicht werden konnte. Vice versa ist angesichts der hartnäckigen Argumente der Impfgegner anzumerken, dass es bislang keine Hinweise aus Studien gibt, dass die derzeit in Deutschland empfohlenen Impfungen rheumatologische Erkrankungen auslösen oder zu einer signifikanten Vermehrung von Schüben bei Betroffenen führen würden [27]. Weitere Empfehlungen weisen darauf hin, dass der Impfstatus jährlich

überprüft werden sollte. Totimpfstoffe dürfen auch während einer Steroid- oder DMARD („disease modifying anti-rheumatic drug“)-Therapie eingesetzt werden, aber Schutzdauer und Schutzstärke können vermindert sein. Demgegenüber weist die EULAR darauf hin, dass Lebendimpfstoffe nur mit Vorsicht in Betracht gezogen werden dürfen. Hier muss von Fall zu Fall entschieden werden, wobei die Schwere der rheumatologischen Erkrankung, die Art und Intensität der immunsuppressiven Therapie und das Risiko der Impfung gegeneinander abzuwiegen sind. Dabei ist in besonderer Weise auch auf den Zulassungsstatus der einzelnen Impfstoffe zu achten.

Grundsätzlich sollten Lebendimpfstoffe unter immunsuppressiver Therapie vermieden werden. Eine mögliche Ausnahme könnte die vorsichtige Durchführung einer zweiten Masernimpfung unter speziellen Bedingungen (z. B. nur geringfügige Immunsuppres-

Tab. 1 Grundzüge der „overarching principles“ der EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen [8]

1.	Besprechung des individuellen Impfprogramms mit dem Patienten, „shared decision“
2.	Impfungen bevorzugt in Remission
3.	Impfungen bevorzugt vor Therapiebeginn
4.	Totimpfstoffe auch während Steroid- und DMARD („disease modifying anti-rheumatic drug“)-Therapie
5.	Lebendimpfstoffe können mit Vorsicht in Betracht gezogen werden (frühere Empfehlung: „sollten vermieden werden“)

sion) sein. Dabei sollten die aktuellen Empfehlungen der STIKO als Grundlage herangezogen werden und Nutzen und Risiken kritisch gegeneinander abgewogen werden. Ein weiteres Ziel ist es, durch Impfungen die durch Infektionen bedingte Zunahme der Krankheitsaktivität sowie die hierdurch bedingte Morbidität und Mortalität zu vermindern.

Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen

Im Folgenden sollen die wichtigsten Impfungen für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen im Einzelnen dargestellt werden. Eine Orientierung liefern dabei die Empfehlungen der EULAR von 2019 (■ **Tab. 2**; [8]) sowie der STIKO vom gleichen Jahr [6].

Die Wirksamkeit von Impfungen hängt dabei zum einen von der Immunogenität des Impfstoffes ab, die z. B. durch den Einsatz von Adjuvantien verbessert werden kann, zum anderen

ist die Immunantwort bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen durch

- die Grunderkrankung,
- Alter und Komorbiditäten,
- die immunsuppressive Therapie

beeinträchtigt. Der Einfluss der Therapie ist in Abhängigkeit von der Dosis (gilt besonders für Glukokortikoide) sowie dem Wirkmechanismus des eingesetzten Immunsuppressivums zu sehen.

Die meisten zur Verfügung stehenden Studien, die die Wirksamkeit von Impfungen untersuchen, bestimmen die Effizienz der Impfung nicht durch die Anzahl der verhinderten Erkrankungsfälle, sondern orientieren am Nachweis eines als protektiv geltenden Antikörpertiters als Surrogatmarker. Hier ist anzumerken, dass eine Impfung auch dann wirksam sein kann, wenn die gemessene Immunantwort z. B. unter einer immunsuppressiven Therapie geringer als bei Gesunden oder Unbehandelten ausfällt. Da in vielen Fällen außerdem auch nur kleine Patientenkollektive in die Studi-

en eingeschlossen wurden, ist die Datenlage gerade für seltenere rheumatologische Erkrankungen ungenügend, sodass die Ausführungen im Folgenden hierdurch limitiert sind. Im Folgenden soll auf die wichtigsten Impfungen im Detail eingegangen werden. Dabei wird angegeben, ob es sich bei den jeweiligen Impfungen um eine Standard- (Impfung von der STIKO empfohlen), Indikations- (Impfung von der STIKO unter bestimmten Bedingungen empfohlen) oder Reiseimpfung handelt.

Totimpfstoffe

Influenza (Indikationsimpfung, ab 60. Lebensjahr Standardimpfung)

Die vorliegenden Untersuchungen zu verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen zeigen für die Impfung eine mit Gesunden vergleichbare Immunogenität. Größere Studien, die die Wirksamkeit untersuchen, weisen auf eine geringere Infektiosität und Morta-

Hier steht eine Anzeige.

lität infolge der Impfung hin [16, 23]. In der Regel ist ein mit Gesunden vergleichbarer Anstieg der Antikörpertiter nachweisbar [23]. Diese Aussage gilt für den gegen H1N1 eingesetzten Impfstoff möglicherweise nur mit Einschränkung [12]. Einige Studien sprechen dafür, dass der Anstieg der Antikörper bei SLE(systemischer Lupus erythematoses)-Patienten geringer ausfällt [22], andere zeigen, dass sich der Effekt der Impfung durch eine Boosterung nach 3 bis 4 Wochen verbessern lässt [10].

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die Impfung nicht mit einer erhöhten Krankheitsaktivität oder vermehrten Nebenwirkungen assoziiert ist [23]. Eine Metaanalyse von mit RA(rheumatoide Arthritis)-Patienten durchgeführten Studien zeigt etwas mehr milde Nebenwirkungen [12].

Methotrexat scheint – besonders in Kombination mit TNF(Tumornekrosefaktor)-Hemmern – die Immunogenität der Impfung zu beeinflussen, wenngleich von einem geringen Effekt auszugehen ist

[15]. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass ein Pausieren der Therapie für 2 Wochen nach der Impfung die Immunantwort um mehr als 10 % verbessern kann [20]. Der Einfluss von Biologika wie TNFi (Tumornekrosefaktorinhibitor) und IL-6i (Interleukin-6-Inhibitor) auf die Impfung dürfte gering sein. Auch wenn die Datenlage nicht einheitlich ist, deuten vorliegende Studien auf eine geringere Immunantwort unter Therapie mit B-Zell-depletierenden Antikörpern wie Rituximab und – vermutlich in geringem Umfang – auch unter Abatacept hin.

» Derzeit wird von der STIKO die Verwendung des saisonalen quadrivalenten Impfstoffs empfohlen

Die Impfung wird Patienten mit allen rheumatologischen Erkrankung empfohlen, wenngleich die Untersuchungen

überwiegend mit RA- oder SLE-Patienten durchgeführt wurden. Derzeit wird von der STIKO die Verwendung des saisonalen quadrivalenten Impfstoffs empfohlen. Um die „Treffsicherheit“ der saisonalen Influenzaimpfung zu verbessern, werden gegenwärtig Erfolg versprechende Studien mit einer „Breitspektrum-Influenza-Vakzine“ durchgeführt [21].

Pneumokokken (Standardimpfung ab dem 60. Lebensjahr, sonst Indikationsimpfung)

Die STIKO empfiehlt 2019 Erwachsene mit der 13-valenten PCV-13- und der 23-valenten PPV-23-Vakzine zu impfen [6], wobei PCV-13 besonders bei Kindern eine effektivere Immunantwort auslöst. Auch bei Älteren bewirkt der Impfstoff eine Abnahme von Pneumonien [2]. Die Impfung mit PCV-13 wird von der STIKO präferenziell für die Impfung Erwachsener empfohlen. Hierfür spricht gerade bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, dass die

Hier steht eine Anzeige.

Wirkung von PPV-23 bezüglich des Verhinderns von Pneumonien besonders bei diesen Patienten gering zu sein scheint [14]. Demgegenüber ist ein adäquater Anstieg der Antikörpertiter nachzuweisen. Die auch in Deutschland empfohlene sequenzielle Impfung von PCV-13 gefolgt von PPV-23 scheint bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu keiner besseren Antikörperantwort zu führen. Mehr Nebenwirkungen der PPV-23-Impfung wurden bislang nur bei der Impfung von Patienten mit CAPS („cryopyrin associated periodic syndrome“) vermutet [28]. Die Immunantwort dürfte unter Therapie mit Methotrexat, TNFi, Abatacept, Tofacitinib und Rituximab vermindert sein [23].

Aufgrund des erhöhten Risikos, an einer Pneumokokkenpneumonie zu erkranken, sollten Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen mit Ausnahme von Patienten mit CAPS (Sicherheitsprofil!) geimpft werden. Die STIKO hat in ihren letzten Empfehlungen eine sequenzielle Impfung mit PCV-13 und PPV-23 empfohlen, die auch weiterhin Gültigkeit besitzt.

Hepatitis A und B (Indikations-/Reiseimpfung)

Sowohl für die Impfung gegen Hepatitis A wie auch für Hepatitis B wird eine verminderte Immunogenität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet [13,24]. Der Impferfolg gegen Hepatitis A kann möglicherweise durch eine Dreifachimpfung verbessert werden, sodass zumindest eine zweite Impfung sinnvoll erscheint. Während die Impfung gegen Hepatitis A in der Regel eine Reiseimpfung darstellt, ist die Impfung gegen Hepatitis B v. a. bei beruflichen Risiken, Dialysepatienten u. a. empfohlen. Hier wird ein Anti-HBS(Hepatitis B-Surface-Antigen)-Titer von $\geq 1:10$ als ausreichend angesehen. Bei unzureichender Immunantwort sollten Boosterimpfungen erfolgen, bis ein ausreichender Anti-HBS-Titer erreicht worden ist.

Z Rheumatol 2020 · 79:855–864 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00875-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

C. Kneitz · U. Müller-Ladner

Wichtigste Impfungen bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen und warum

Zusammenfassung

Lange Zeit schienen die meisten Infektionen beherrschbar geworden zu sein. Hierzu haben besonders auch Impfungen beigetragen. In den letzten Jahren gefährden neu aufgetretene bakterielle Infektionen durch multiresistente Erreger und Virusinfektionen wie das Chikungunya-Virus, Influenzaepidemien oder aktuell auch COVID-19 die Weltbevölkerung. Dies gilt in besonderer Weise für von rheumatologischen Erkrankungen Betroffene, die oft zusätzlich einer immunsuppressiven Therapie bedürfen und damit besonders durch Infektionen gefährdet sind. Impfungen können die Betroffenen

sowohl individuell wie auch durch die Erzeugung einer Herdenimmunität schützen und stellen somit ein wichtiges Instrument dar, um die Morbidität und Mortalität durch Infektionen zu vermindern. Die Kenntnis über Indikation und Anwendung der einzelnen Impfungen ist für eine konsequente Umsetzung der aktuellen Empfehlungen besonders wichtig.

Schlüsselwörter

Immunsuppressive Therapie · Infektionsrisiko · Immunität · Impfung · Rheumatische Erkrankungen

Most important vaccinations in patients with rheumatological diseases and why

Abstract

For a long time, most of the infectious diseases seemed to have become under control. In particular, vaccinations have contributed to this development. In recent years newly occurring bacterial infections caused by multidrug-resistant pathogens and viral infections, such as the chikungunya virus, influenza epidemics and currently the COVID-19 pandemic, are endangering the world population. This specifically affects patients with rheumatological diseases, who often require immunosuppressive therapy and are thus at risk for infections. Vaccinations

can protect those affected, both individually and by generating herd immunity, and are thus an important instrument to reduce morbidity and mortality from infections. Knowledge of the indications and application of the individual vaccinations is particularly important for consistent implementation of the current recommendations.

Keywords

Immunosuppressive therapy · Risk of infection · Immunity · Multidrug-resistant pathogen · Herd immunity

Meningokokken (Indikationsimpfung)

Hier besteht eine Indikation für gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, insbesondere bei Komplementmangel und speziellen Risikokonstellationen, wie z. B. einer Hypogammaglobulinämie. Geimpft wird mit Impfstoffen gegen Meningokokken B und ACWY. Bislang liegen kaum Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Impfstoffe bei rheumatologischen Erkrankungen vor. Insbesondere bei SLE-Patienten mit einem Komplementmangel erscheinen die Impfungen jedoch unbedingt sinnvoll.

Tetanus (Standardimpfung)

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Tetanusimpfung eine ausreichende Immunogenität bei einem sehr guten Sicherheitsprofil hervorruft. Erwähnt werden sollte eine kontrollierte Studie, in der RA-Patienten unter Therapie mit Methotrexat und Tocilizumab mehr mäßige Nebenwirkungen als im Methotrexat-Arm erfuhren [1]. Da keine ausreichenden Daten zum Einfluss von Rituximab auf den Impferfolg vorliegen, wird von Experten empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko unter Therapie mit Rituximab bei entsprechender Indikation eine passive Immunisierung erhalten sollten [23]. Die Impfung ist un-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Auszüge der Kernaussagen der EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen [8]**EULAR-Empfehlungen zur Impfung von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen (sofern keine Kontraindikationen bestehen, Übersetzung ans Deutsche angepasst)**

1.	Die Grippeimpfung sollte jährlich durchgeführt werden
2.	Eine Pneumokokkenimpfung sollte erfolgen
3.	Eine Tetanusimpfung wird empfohlen, nach B-Zell-Depletion auch passive Immunisierung erwägen
4.	Eine Impfung gegen Hepatitis A und/oder Hepatitis B sollte bei gefährdeten Patienten erfolgen
5.	Eine Impfung gegen Herpes zoster kann bei gefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden
6.	Gelbfieberimpfungen sollten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen generell vermieden werden
7.	Eine HPV-Impfung wird empfohlen, v. a. für SLE-Patienten
8.	Immunkompetente, im gleichen Haushalt lebende Menschen von Patienten mit AIIRD sollten Impfstoffe gemäß den nationalen Richtlinien erhalten mit Ausnahme des oralen Poliomyelitisimpfstoffs
9.	Lebendimpfstoffe sollten in den ersten 6 Lebensmonaten bei Neugeborenen von Müttern, die in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft mit Biologika behandelt wurden, vermieden werden

HPV humanes Papillomavirus, SLE systemischer Lupus erythematodes, AIIRD „autoimmune inflammatory rheumatic disease“

bedingt zu empfehlen. In Deutschland wird in der Regel im Rahmen einer Dreifachimpfung sinnvollerweise auch gegen Diphtherie und Keuchhusten geimpft.

Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) (Indikations-/Reiseimpfung)

Die Impfung wird gemäß STIKO bei Aufenthalt in entsprechenden Risikoregionen empfohlen. Bislang liegen nur wenige Daten zur Immunogenität dieser Impfung bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen vor. Eine Studie mit RA-Patienten unter Therapie mit Methotrexat zeigt eine im Vergleich zu Gesunden deutlich verminderte Immunantwort [11]. Hier sind weitere Untersuchungen erforderlich. Immunsupprimierte sollten unbedingt darauf hingewiesen werden, weitere Schutzmaßnahmen zu beachten.

Herpes zoster (Standard-, Indikationsimpfung)

Derzeit stehen 2 verschiedene Vakzinen für eine Impfung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen über 50 Jahre zur Verfügung. Da die Lebendvakzine in Europa derzeit eine untergeordnete

Rolle spielt, soll an dieser Stelle hierauf nicht eingegangen werden. Zu der von der STIKO empfohlenen Subunit-Vakzine liegen bislang nur wenig Daten bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen vor, sodass in diesem Patientenkollektiv eine Bewertung noch nicht möglich ist. Die vorliegenden Studiendaten bei Gesunden lassen eine sehr gute Immunogenität bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil erwarten. Die Impfung ist bei Personen mit erhöhter Gesundheitsgefährdung wie Patienten mit rheumatoider Arthritis oder SLE als Indikationsimpfung ab dem 50. Lebensjahr zugelassen. Die Impfung muss 2-mal in einem Abstand von 2 bis 6 Monaten als intramuskuläre Injektion durchgeführt werden. Die Impfung von Personen vor dem 50. Lebensjahr stellt eine Off-label-Anwendung dar.

Humanes Papillomavirus (HPV)

Die Impfung gegen HPV reduziert bei Gesunden das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, erheblich [3]. Untersuchungen zur Serokonversionsrate bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen sind bislang nicht in nennenswertem Umfang erfolgt. Allerdings liegt keine größere Studie vor, die in die-

sem Patientenkollektiv untersucht hat, ob auch das Malignomrisiko durch die Impfung vermindert wird. Der Einfluss von Immunsuppressiva auf die Impfantwort ist kaum untersucht, eine Studie weist auf einen negativen Effekt hin [18]. Grundsätzlich wird die Impfung daher von der STIKO bis zum 18. Lebensjahr empfohlen. Die Impfung sollte v. a. bei Patientinnen mit SLE, die ein erhöhtes Risiko für eine zervikale Dysplasie aufweisen, durchgeführt werden.

Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe sollten während der immunsuppressiven Therapie grundsätzlich nicht verabreicht werden [8, 27]. Soll von dieser Regel abgewichen werden, muss vor der Anwendung von Lebendimpfstoffen stets zusammen mit den Patienten eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen. Dies kann aufgrund der teilweise sehr limitierten Studienlage sehr schwierig sein. Folgende Faktoren sind hierbei zu berücksichtigen:

- mit dem Impfstoff assoziierte Risiken,
- handelt es sich um eine Erst- oder Auffrischimpfung?,
- welche Grunderkrankung liegt vor?,
- Art und Intensität der immunsuppressiven Therapie.

So ist davon auszugehen, dass eine Zweitimpfung bei Masern bei einem sonst gesunden RA-Patienten unter einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie mit einem sehr viel geringeren Risiko als eine Erstimpfung eines RA-Patienten unter Therapie mit einem Biologikum assoziiert sein dürfte. Sowohl die EULAR-Empfehlungen wie auch Wagner et al. geben Anhaltspunkte, die helfen, die Intensität der Immunsuppression unter der jeweiligen Substanz einzuschätzen [8, 27]. Da die Begriffe „geringgradige“ und „schwere“ Immunsuppression für die einzelnen Substanzen und deren Dosierungen nach Einschätzung der Autoren nur schwer bzw. nicht eindeutig zu definieren sind, kommt dem behandelnden Arzt eine große Verantwortung bei der Beratung und Behandlung jedes einzelnen Patienten zu.

Ist die Durchführung einer Impfung unumgänglich oder gibt es anderweitige

Hier steht eine Anzeige.



Gründe, die diese erforderlich machen, ist eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung erforderlich. Dies gilt in besonderer Weise, wenn keine Zulassung für den Impfstoff in der vorgesehenen Indikation besteht (Off-label-Gebrauch). Am sichersten ist es, die immunsuppressive Therapie ausreichend lange zu pausieren. Die erforderlichen Zeitintervalle variieren dabei von Substanz zu Substanz. Eine ausführliche Übersicht hierzu findet sich bei Wagner [27]. Eine Wiederaufnahme der immunsuppressiven Therapie sollte dann frühestens nach 4 Wochen erfolgen [19].

Masern (Standard-, Indikationsimpfung)

„In label“ ist auch diese Lebendimpfung unter Immunsuppression kontraindiziert. In den die STIKO-Empfehlungen ergänzenden Ausführungen von Wagner wird aber darauf hingewiesen, dass unter Abwägen von Nutzen und Risiken eine Zweitimpfung unter Therapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden in Betracht gezogen werden kann. Hier finden sich auch weitere Ausführungen zum Einsatz der Impfung bei geringgradiger Immunsuppression [27].

Gelbfieber (Reiseimpfung)

Die Lebendimpfung ist unter Einnahme von Immunsuppressiva kontraindiziert. Dies liegt an der relativ hohen Komplikationsrate bei Durchführung dieser Lebendimpfung. So kann es auch bei Gesunden zu einer YF-AVD oder YF-AND („yellow fever vaccine-associated viscerotropic“ oder „neurotropic disease“) kommen, wobei das Risiko schwerer Komplikationen mit dem Alter zunimmt [17]. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie geboten, wie unter anderem ein tödlicher Verlauf nach Impfung einer Patientin mit RA und SLE unter Therapie mit Methotrexat zeigt [29]. Ist eine Impfung unumgänglich, muss, wenn überhaupt ohne Risiko möglich (z.B. Schub einer Riesenzellarteriitis im zerebralvaskulären Bereich), die immunsuppressive Therapie unbedingt ausreichend lange

pausiert werden und in einer Einzelfallsituation juristisch belastbar aufgeklärt werden. Je nach Substanz kann hierbei das erforderliche Intervall mehr als ein halbes Jahr betragen (z.B. Rituximab) (für detaillierte Information s. Wagner et al. [27]). Grundsätzlich ist von einer sehr guten Immunogenität der Vakzine auszugehen, allerdings liegen nur wenige Erfahrungen zur Impfung von Immunkompromittierten vor.

Spezielle Empfehlungen

Schwangerschaft und Stillzeit

Die EULAR empfiehlt, dass Lebendimpfstoffe in den ersten 6 Lebensmonaten bei Neugeborenen von Müttern, die in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft mit Biologika behandelt wurden, vermieden werden sollten. Dabei ist davon auszugehen, dass je nach Substanz unterschiedlich lange mit Wirkspiegeln oder Auswirkungen einer Therapie während der Schwangerschaft (z.B. Rituximab) beim Kind zu rechnen ist. Diese Kinder dürfen nicht gegen Rotaviren, Varizellen oder Masern/Mumps/Röteln geimpft werden [6, 27].

Weiterhin ist darauf zu achten, dass eine immunsupprimierte Mutter durch Lebendimpfungen, die das Kind erhält (z.B. Impfung gegen Rotaviren), gefährdet sein kann, sodass spezielle Vorsichtsmaßnahmen zu beachten sind (s. auch Produktinformation der Impfstoffe). Einzelne Impfungen mit speziellen Totimpfstoffen, wie z.B. gegen Influenza ab dem 4. Monat, können gemäß der STIKO in der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Impfen von Älteren mit rheumatologischen Erkrankungen

Die Anfälligkeit gegenüber Infektionen steigt mit zunehmendem Lebensalter an und ist zum einen durch die sich entwickelnde Immunoseneszenz, zum anderen durch die rheumatologische Erkrankung und die Begleiterkrankungen geprägt. So ist davon auszugehen, dass die Immunantwort auf eine Influenzaimpfung bei über 65-Jährigen um bis zu 50 % vermindert ist [26]. Um trotzdem

einen wirksamen Schutz zu erreichen, besteht die Möglichkeit, durch Zugabe eines Adjuvans die Wirksamkeit zu verbessern (Fluad®, Seqirus GmbH) oder einen höher dosierten Impfstoff einzusetzen. Der adjuvantierte Influenzaimpfstoff steht jetzt erstmals auch als tetravalenter Impfstoff zur Verfügung. Einige Impfungen, wie z.B. die Impfung mit dem jetzt zugelassenen adjuvantierten Herpes-zoster-Impfstoff, zeigen auch bei Älteren eine sehr gute Immunogenität.

Kontaktpersonen

Auch Kontaktpersonen sollen die von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten. Dies gilt besonders für die Impfung gegen Influenza und MMR (Masern, Mumps, Röteln). Dabei scheint das Risiko von Immunsupprimierten, an einem an eine Kontaktperson verimpften attenuierten Masernvirus zu erkranken, gering zu sein [27]. Dies gilt nicht für die Impfung von Kontaktpersonen gegen Varizellen. Hier wird empfohlen, für mindestens 14 Tage den Kontakt zu vermeiden. Es wird weiterhin empfohlen, Immunsupprimierten bei fehlender oder unklarer Immunität nach Varizellenexposition Varicella-zoster-Immunglobulin zu applizieren.

Umsetzung der Impfempfehlungen

Die hier vorgestellten Impfempfehlungen stellen eine wichtige Basis dafür dar, das erhöhte Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu vermindern. Dies gelingt in der Praxis bislang offensichtlich nur unzureichend [9]. So zeigen unter anderem Studien der Universitäten Würzburg und Erlangen [7] sowie Auswertungen der LULA-Kohorte [4], dass die Impfrate bei Immunsupprimierten viel zu gering ist.

» Die Impfrate bei Immunsupprimierten ist viel zu gering

Es bedarf daher weiterhin großer Anstrengungen, um auf der Basis einer weiter zu verbessernden Studienlage eine

Verbesserung der Impfrate bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu erreichen. Hierzu ist es wichtig, die vorhandenen Strategien zur Integration spezifischer Impfpläne in den Behandlungsalltag weiterzuentwickeln. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass es ebenfalls wichtig ist, den Impfaufwurf direkt an den Patienten zu adressieren [25]. Hierzu gehört auch eine professionelle Gesprächsführung im Umgang mit dem Patienten, die in verständlicher und überzeugender Weise und unter Berücksichtigung der Bedenken der Betroffenen zu einer persönlichen Empfehlung führt [5] und diese dann möglichst auch konsequent umsetzt.

Fazit für die Praxis

- Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen können ein erheblich erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, das besonders mit der Schwere der Erkrankung, den vorhandenen Komorbiditäten, dem Alter und der Art und Intensität der immunsuppressiven Therapie korreliert.
- Impfungen können einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, dieses Infektionsrisiko erheblich zu vermindern.
- Wenn eine Komplettierung des Impfstatus vor Einleitung der immunsuppressiven Therapie nicht möglich ist, sollte dies nachgeholt werden; hierfür kann das Erreichen einer stabilen Remission ein günstiger Zeitpunkt sein.
- Lebendimpfungen sind in der Regel kontraindiziert, über evtl. Ausnahmen muss individuell von Fall zu Fall entschieden werden.
- Eine regelmäßige, zumindest jährliche Überprüfung des Impfstatus ist erforderlich.
- Um eine Verbesserung des immer noch ungenügenden Impfschutzes vieler Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu erreichen, sind eine umfassende Information und Aufklärung der Betroffenen durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt eine unverzichtbare Voraussetzung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Kneitz

Rheumatologische Schwerpunktpraxis
Schwerin

Beethovenstr. 3, 19053 Schwerin, Deutschland
christian.kneitz@rheuma-schwerin.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Kneitz: Vortragshonorare von GSK, Pfizer, Sanofi. U. Müller-Ladner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A et al (2015) Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 74:818–822
2. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M et al (2015) Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 372:1114–1125
3. Brisson M, Kim JJ, Canfell K et al (2020) Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 395:575–590
4. Chehab G, Rkichter J, Brinks R et al (2018) Vaccination coverage in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the German long-term study (LuLa cohort). *Baillieres Clin Rheumatol* 57:1439–1447
5. Cooper S, Schmidt B-M, Zondani Sambala E, Swartz A, Colvin CJ, Leon N, Betsch C, Charles S (2019) Wiysonge Factors that influence parents' and informal caregivers' acceptance of routine childhood vaccination: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013265>
6. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2019
7. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, Roll P, Scharbatke EC, Ostermeier E, Voll RE, Schäfer A, Tony HP (2012) Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 32(6):1533–1539
8. Furer V, Rondaan C, Heijstek M et al (2019) 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-21588>
9. Hmamouchi I, Winthrop K, Launoy O, Dougados M (2015) Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 33:1446–1452
10. Holvast A, van Assen S, de Haan A et al (2009) Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Baillieres Clin Rheumatol* 248:1294–1299

11. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L et al (2016) Tick-Borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* 34:650–655
12. Huang Y, Wang H, Tam WW (2017) Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 33:1901–1908
13. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakhotanon R et al (2019) Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol* 25(8):329–334
14. Izumi Y, Akazawa M, Aakeda Y et al (2017) The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 19:15
15. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY (2007) Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 34:272–279
16. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A et al (2013) Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol* 42:445–450
17. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER et al (2008) Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 26(48):6077–6082
18. Mok CC, Ho LY, To CH (2018) Long-Term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 36:3301–3307
19. Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F (2017) Impfen bei Immundefizienz. Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen (I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(6):674–684
20. Park JK, Lee YJ, Shin K et al (2018) Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 277:898–904
21. Pleguezuelos O, James E et al (2020) Efficacy of FLU-v, a broad-spectrum influenza vaccine, in a randomized phase IIb human influenza challenge study. *Vaccines*. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0174-9>
22. Puges M, Biscay P, Barnette T et al (2016) Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Baillieres Clin Rheumatol* 55:1664–1672
23. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW et al (2019) Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 5:e1035
24. Rosdahl A, Herzog C, Frisner G et al (2018) An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression—A prospective, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis* 21:43–50

25. Schulte K, Schierke H, Tamayo M et al (2019) Strategien für eine bessere Influenzaimpfquote bei chronisch nierenerkrankten Patienten Dt. Ärzteblatt 116(23–24):413
26. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H (2002) A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. Vaccine 20(13–14):1831–1836
27. Wagner N et al (2019) Impfen bei Immundefizienz. Bundesgesundheitsblatt. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>
28. Walker UA, Hoffman HM, Williams R et al (2016) Brief report. Severe inflammation following vaccination against streptococcus pneumoniae in patients with cryopyrin-associate syndromes. Arthritis Rheumatol 68:516–520
29. Whittembury A, Ramirez G, Hernandez H et al (2009) Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. Vaccine 27:5974–5981

**Gerd Horneff und Kirsten Minden
Praktische Kinder- und Jugendrheumatologie**

Berlin: de Gruyter 2020, 1, 489 S., 167 Abb., 38 Tab., (ISBN: ISBN 978-3-11-049630-7), 69,95 EUR

Benötigt man in Zeiten des allgegenwärtigen Internets mit seiner universellen Verfügbarkeit von Milliarden an Daten und Links überhaupt noch ein Buch? Kann man ein solches Buch auch praxisgerecht für die tägliche Arbeit mit den Patienten gestalten?



Diese Fragen haben die beiden Herausgeber, Frau Prof. Kirsten Minden und Herr Prof. Gerd Horneff zusammen mit einem Stab an Autoren eindeutig mit einem „Ja“

beantwortet. In dem im September 2020 erschienenen „Handbuch“ der Praktischen Kinder- und Jugendrheumatologie werden auf 500 Seiten für alle im kinderärztlichen Bereich Tätigen sehr klar strukturiert und übersichtlich das komplette Spektrum der kinderrheumatologischen Krankheitsbilder dargestellt und das Vorgehen der Differentialdiagnose und -therapie detailliert erläutert.

Besonders gut gelungen ist den Autoren die Struktur des Buches. Im ersten Teil werden die Grundlagen der rheumatologischen Untersuchung, der Symptomatik und der therapeutischen Strategien erläutert, im zweiten Teil die einzelnen Krankheitsbilder. Diese werden so anschaulich dargestellt, dass auch ein/e nicht in der Rheumatologie ausgebildete/r Kinder- und Jugendärzt/in schnell und übersichtlich Hinweise zu allen in der Praxis auftauchenden Entitäten bekommt.

Je nach Interesse kann das Buch nicht nur Basisbedürfnisse befriedigen, sondern bietet aber auch der Leserin/dem Leser auf Wunsch detaillierte Einblicke in die spezielle Pathophysiologie und Differenzialtherapie rheumatologischer Erkrankungen. Ebenfalls hervorragend sind die vielen illustrierenden Tabellen und Abbildungen, die dann Ergänzendes liefern, wenn der Text als solches nicht ausreichend ist. Die Präsentation der

Daten ist dabei auf dem aktuellsten Stand, so dass trotz ständig neuer Entwicklungen mit Sicherheit die „Halbwertszeit“ dieses Buches bezüglich des Wissens sehr lange sein dürfte. Auch die stets eingeforderten Leitlinien, von denen es für die Kinderreumatologie ja nicht so viele gibt, werden in einem speziellen Kapitel zum Schluss dargestellt.

Wie bei jedem Erstwerk gibt es natürlich auch kleinere Monita. Vielleicht könnte in der mit Sicherheit kommenden nächsten Auflage vor allem die Farbgebung überdacht werden, da u.a. der Kontrast der hellgrünen Überschriften vor allem beim abendlichen Schmökern nicht sehr ausgeprägt ist. Gleichzeitig erscheint das Schriftbild des Literaturverzeichnisses zu prominent. Schön wäre es, wenn die wichtigsten Botschaften und Merksätze noch farblich unterlegt wären.

Bezüglich der zweiten Eingangsfrage ist dagegen hervorzuheben, dass genügend Platz für persönliche Kommentare an den Rändern gegeben ist, was den Handbuch-Charakter am Behandlungsplatz oder Arbeitszimmer nachhaltig unterstreicht.

Zusammengefasst hat dieses Buch einen echten Alleinstellungscharakter für den/die Kinder- und Jugendarzt/ärztin, da es sich exzellent als Begleiter in der täglichen Praxis eignet. Dies gilt uneingeschränkt auch für Kollegen in der Erwachsenenrheumatologie, da diese ja früher oder später nach der Transitionsphase auf die speziellen Kenntnisse der Kinder- und Jugendrheumatologie zugreifen müssen.

**Dr. med. Claudia Müller-Ladner,
Ärztin für Kinder und Jugendmedizin
Gesundheitsamt Wetteraukreis,
Fachstelle Kinder- und
Jugendgesundheit**