

Z Rheumatol 2013 · 72:690–704  
 DOI 10.1007/s00393-013-1155-4  
 Online publiziert: 10. August 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

## Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 U. Lange, Bad Nauheim

S. Goldacker<sup>1</sup> · A.M. Gause<sup>2</sup> · K. Warnatz<sup>1</sup> · Kommission Pharmakotherapie der DGRh

<sup>1</sup> Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg und Universität Freiburg

<sup>2</sup> Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen, Hamburg

## Impfung bei erwachsenen Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

Als Folge der teilweise schweren Grundkrankheiten und der angewendeten immunsuppressiven Therapien stellen Infektionen einen wesentlichen Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen dar [1, 2]. Bei den Infektionen handelt es sich vorwiegend um konventionelle bakterielle Infekte der Atemwege [1–5]. Zusätzlich zu einer entsprechenden Überwachung und Anpassung der Therapie sowie zu allgemeinen Hygienemaßnahmen sind impfpräventive Maßnahmen dringend indiziert. Aus diesem Grund empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) 2005 neben den Regelimpfungen zusätzlich altersunabhängig bei Patienten mit Immunsuppression die Impfung gegen Pneumokokken, Influenza sowie gegen Haemophilus influenzae b und Meningokokken (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005). In Deutschland wie England, Irland und Griechenland ist entsprechend den Umfragen von einer unzureichenden Umsetzung dieser Empfehlungen auszugehen [6–9]. Diese Umfragen identifizierten die fehlende Empfehlung durch den betreuenden Arzt sowie Unsicherheit bezüglich Impferfolg und Verträglichkeit von Impfungen bei vielen Ärzten und Patienten als wesentliche Ursachen [7, 8, 9].

Auf der Basis der aktuellen Empfehlungen der STIKO (STIKO Epidemiologisches Bulletin 30/2012) und der speziellen Empfehlungen für immunsupprimierte Patienten (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005) soll dieser Leitfaden mithilfe aktueller Studien zur Effektivität und Sicherheit den Wissensstand

zur Impfung bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Berücksichtigung verschiedener Therapien zusammenfassen. Die Aussagen beruhen auf einer aktuellen PubMed-basierten, systematischen Literatursuche (Stand 10/2010) mit folgenden Suchkriterien: (rheumatoid arthritis OR lupus OR scleroderma OR vasculitis OR psoriasis) AND vaccination. Der entsprechende Evidenzgrad für die Aussagen ist entsprechend der aktuellen Version des Centre of Evidence Based Medicine Oxford (<http://www.cebm.net>) vermerkt. Die Aussagen beruhen für viele Erkrankungen und Therapieformen nur auf Fallberichten, kleinen Kohortenstudien oder sogar nur auf Analogschlüssen. Die Empfehlungen der STIKO zu speziellen Impfungen sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

### Allgemeine Vorbemerkungen

Die meisten Untersuchungen wurden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) oder systemischem Lupus erythematoses (SLE) durchgeführt. Neben retrospektiven Kohortenuntersuchungen existieren zahlreiche kontrollierte und einzelne randomisierte Studien. In diesen Studien wurden Effektivität und Sicherheit meist abhängig von der immunsuppressiven Therapie beurteilt.

Die *Effektivität* wurde bei allen Studien mithilfe eines Titeranstiegs Impfantigen-spezifischer Antikörper als Surrogatmarker beurteilt. Unsicherheit bezüglich der Interpretation dieser Laborparameter bestehen, weil

1. es nicht für jede Impfung ausreichende Daten zur Festlegung eines protektiven Impftiters gibt (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005),
2. diese Titer nicht unbedingt auf immunsupprimierte Patienten mit möglicherweise komplexer Störung des Immunsystems übertragen werden können,
3. der Nachweis protektiver Impfantikörper wenige Wochen nach der Vakzinierung keine Aussage über die Dauer protektiver Antikörpertiter bei immunsupprimierten Patienten und damit verbunden sinnvoller Impfintervalle bei Auffrischungsimpfungen erlaubt.

Eine *Bestimmung der spezifischen Antikörpertiter nach Impfung* kann aufgrund der Kosten-Nutzen-Betrachtung nicht generell empfohlen werden. Ausnahmen stellen Hepatitis B bei exponierten Patienten, Röteln und Varizellen bei Schwangerschaftswunsch und in individuellen Fällen Patienten mit hochgradiger Wahrscheinlichkeit eines Impfversagens (wie z. B. Patienten mit Immundefekt, Asplenie, nach Rituximab-Therapie) und der Option der Boosterimpfung dar.

Es gibt nahezu keine Daten für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zu klinischen Endpunkten wie reduzierter Infektionsrate bzw. Mortalität nach Impfung. Nur 2 kleine Studien haben eine reduzierte Infektionsrate mit Influenza nach Impfung bei Patienten mit RA und SLE nachweisen können [10].

Bezüglich der *Sicherheit* der Impfung bei rheumatologischen Patienten existie-

**Tab. 1** Impfplan für Patienten mit rheumatischen Grunderkrankungen (entsprechend STIKO)

| Impfung gegen                | Immunisierung ungeimpfte Erwachsene <sup>a, b</sup>                     | Auffrischung <sup>a</sup>           | Grund der Impfung                             | Kommentar  |
|------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|
| Tetanus                      | 3-mal (0, 4 bis 6 Wo., 6 bis 12 Mon.)                                   | 10 J.                               | S<br>Eigener Schutz                           | Kombinationsimpfstoff mit Diphtherie und Pertussis   |
| Diphtherie                   | 3-mal (0, 4 bis 6 Wo., 6 bis 12 Mon.)                                   | 10 J.                               | S<br>Eigener Schutz                           | Kombinationsimpfstoff mit Tetanus und Pertussis  |
| Pertussis                    | 1-mal   | 1-mal im Rahmen der Td-Auffrischung | S<br>Eigener und Schutz anderer               | Kombinationsimpfstoff mit Tetanus und Diphtherie   |
| Polio (IPV)                  | 3-mal   | Einmalig                            | S<br>Eigener Schutz                           | Auffrischung nur bei fehlender Auffrischung im Jugendalter   |
| Humanes Papillomavirus (HPV) | 3-mal   | Aktuell keine Daten                 | S<br>Eigener Schutz                           | Impfung zwischen dem 12. und 17. Lj.; Indikation zur Impfung im Erwachsenenalter nicht gesichert   |
| Pneumokokken                 | 1-mal   | 5 J.                                | I<br>Eigener Schutz                           | Zulassung aktuell für Konjugatimpfstoff ab dem 50. Lebensjahr (s. auch Text)   |
| Influenza                    | 1-mal   | Jährlich                            | I<br>Eigener Schutz                           | Umgebungsprophylaxe alle Familienmitglieder, Alter >6 Monate   |
| Varizellen                   | 2-mal   | Entfällt                            | Seronegative Erwachsene I<br>Eigener Schutz   | – <b>Lebendimpfung</b> , strenge Indikationsstellung<br>– KI bei diversen Immunsuppressiva<br>– Umgebungsprophylaxe  |
| Haemophilus influenzae b     | 1-mal   | Keine Angaben                       | I/(I)<br>Eigener Schutz                       | – I laut EB,05, (I): bei Asplenie<br>– In Deutschland nur über internationale Apotheken als Einzelimpfstoff verfügbar; als Kombinationsimpfstoff nur für Kinder zugelassen   |
| Meningokokken                | 2-mal (Konjugat-, nach 6 Monaten 4-valenter PS-Impfstoff)               | PS-Impfstoff 3 J.                   | I/(I)<br>Eigener Schutz                       | – I laut EB,05, (I): insbesondere bei Komplementdefekten (SLEI), Hypogammaglobulinämie, Asplenie   |
| Hepatitis B                  | 3-mal   | 10 J.                               | (I)<br>Eigener Schutz                         | – (I): s. STIKO<br>– Rasches Schema mit 0, 1 Mon., 2 Mon. und erster A nach 12 Mon. zugelassen<br>– HepA-Kombinationsimpfstoff rasches Schema mit 0, 7 Tage, 21 Tage und erster A nach 12 Mon. zugelassen<br>– Insbesondere vor möglicher Dialysepflicht, RTX oder TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie<br>– Umgebungsprophylaxe bei Risiko |
| Röteln                       | 1-mal<br>In Deutschland nur als Kombinationsimpfstoff in MMR erhältlich | Entfällt                            | Seronegative Erwachsene (I)<br>Schutz anderer | – (I): Frauen mit Kinderwunsch<br>– <b>Lebendimpfung</b> , strenge Indikationsstellung<br>– KI bei diversen Immunsuppressiva<br>– Umgebungsprophylaxe  |
| <b>Reiseimpfungen</b>        |   |                                     |   |  |
| FSME                         | 3-mal   | 3 J. (5 J.)                         | (I)   | Totimpfstoff   |
| HepA                         | 3-mal   | 10 J.                               | R   | Kombinationsimpfstoff mit HepB   |
| Gelbfieber                   | 1-mal   | 10 J.                               | R   | <b>Lebendimpfung</b>   |
| Cholera                      |   |                                     | R   | <b>Lebendimpfung</b><br>– KI bei diversen Immunsuppressiva   |
| Typhus i.m.                  | 1-mal   | 3 J.                                | R   | Totimpfstoff   |

Wo. Wochen, Mon. Monate, J. Jahre, Lj. Lebensjahr Td Tetanus-/Diphtherie-Toxoid, SLE systemischer Lupus erythematodes, PS Polysaccharid, A Auffrischimpfung, RTX Rituximab, KI Kontraindikation, R Reiseimpfung, S Standardimpfung, I Indikationsimpfung aufgrund (geplanter) immunsuppressiver Therapie, (I) Indikationsimpfung bei zusätzlichen Risiken/Aspekten ohne Berücksichtigung beruflicher Impfindikationen, nähere Details s. STIKO-Empfehlungen.  
<sup>a</sup>STIKO-Empfehlungen. Daten zu häufigerem Boostern liegen nicht vor. Eine Nachimpfung mindestens 3 Monate nach Reduktion der Immunsuppression ist zu erwägen.  
<sup>b</sup>Bei unvollständiger Grundimmunisierung ist eine entsprechende Komplettierung empfohlen.

ren vor allem Daten zu der Frage nach einer möglichen (Re-)Aktivierung der autoimmunen Grunderkrankung gemessen anhand von Veränderungen der Aktivitätsparameter wie Aktivitätsscores und z. T. auch serologischen Surro-

gatmarkern, wie z. B. Anstieg der Autoantikörpertiter.

Generell ist zu bemerken, dass in den vorliegenden Impfstudien fast ausschließlich Patienten mit geringer Aktivität der Grunderkrankung eingeschlossen wur-

den. Der Zeitpunkt einer Impfung sollte daher nicht in Phasen erhöhter Krankheitsaktivität erfolgen.

Die Effektivität und die Sicherheit einer Impfung bei Patienten mit rheu-

matischen Erkrankungen werden im Wesentlichen von 3 Faktoren bestimmt:

- Impfstoff,
- (aktuelle) immunsuppressive Therapie,
- Art und Aktivität der Grunderkrankung.

## Impfstoff

### Lebendimpfstoffe

Aufgrund der sehr spärlichen Datenlage und der Besorgnis wegen eines vermutlich erhöhten Risikos bei Impfung von Lebendimpfstoffen sind Lebendimpfungen bei immunsupprimierten Patienten generell kontraindiziert (STIKO). Hierzu gehören die Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR), gegen Varizella-zoster-Virus (VZV), Rotaviren und die Indikationsimpfungen gegen Typhus und Gelbfieber.

Deswegen gilt die Empfehlung, Lebendstoffimpfungen möglichst erst 3 bis 6 Monate nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie durchzuführen (Evidenzgrad D; [11]). In Analogie zu der natürlichen Infektanfälligkeit bei einer systemischen Glukokortikoidtherapie bis 10 mg/Tag (British Society) bzw. 20 mg/Tag (STIKO) und bei jeglicher lokaler Therapie (wahrscheinlich einschließlich intraartikulärer Applikation) werden Lebendstoffimpfungen generell als unbedenklich angesehen (Evidenzgrad D).

Erste kleine Studien weisen jedoch auf eine ausreichende Sicherheit von Lebendimpfungen unter bestimmten Bedingungen hin. So existieren für die *MMR-Impfung* 2 Studien bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA; [12, 13]), die eine gute Effektivität, eine gute Verträglichkeit der Impfung und insbesondere keine Erkrankung durch das Impfvirus zeigen konnten.

Eine kleine retrospektive Studie aus Brasilien hat keine wesentlichen Nebenwirkungen bei *Gelbfieberimpfungen* (Exanthem Fieber, Myalgien) von 70 vorwiegend vorgeimpften Patienten mit unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen (RA, SLE u. a. m.) unter Immunsuppression [Methotrexat (MTX), Sulfasalazin u. a. m.] festgestellt [14].

Aufgrund der klinischen Notwendigkeit einer effektiven Prophylaxe wurde von einem Expertenkomitee des American College of Rheumatology (ACR) am 01.08.2008 eine Stellungnahme zur *Varizellenimpfung* auf der Basis der Empfehlungen des Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP; [15]) verfasst, in der grundsätzlich die Impfung von RA-Patienten über 60 Jahren empfohlen wird, auch wenn diese mit MTX (<0,4 mg/kg/Woche) oder Glukokortikoidtherapie (<20 mg Prednisonäquivalent/Tag) behandelt werden. Die ACIP-Empfehlung schloss zusätzlich Patienten mit Azathioprin (<3,0 mg/kg/Tag) ein. Bisher sind diese Empfehlungen ohne entsprechende Studiengrundlage (Evidenzgrad D). Da die Impfung auch einer Reaktivierung eines Zosters und einer schweren postzosterischen Neuralgie vorbeugen kann, kann die Impfung unabhängig von der Vorgeschichte bezüglich VZV-Infektion verabreicht werden, und eine Bestimmung des Immunisierungsstatus ist nicht empfohlen [15].

### Zusammenfassende Beurteilung

Lebendimpfstoffe sind bei immunsuppressiv behandelten Patienten aktuell weiterhin kontraindiziert. Zugelassen sind sie lediglich bei Patienten unter einer lokalen oder systemischen Steroidtherapie bis zu einer maximalen Tagesdosis von 20 mg/Tag (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005; Empfehlungsgrad D). Wichtig ist die Umgebungsprophylaxe (s. unten „Weitere Prophylaxemaßnahmen“) für MMR und Varizellen, während dagegen der Kontakt immunsupprimierter Patienten mit Personen in den ersten 2 Wochen nach oraler Polio-, Typhus- oder Rotavirenimpfung vermieden werden sollte (Empfehlungsgrad D). Reiseimpfungen gegen Gelbfieber und Cholera sind bei unzureichender Datenlage weiterhin bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie kontraindiziert und nur in Ausnahmefällen zu erwägen.

### Totimpfstoffe

Bei den relevanten Totimpfstoffen im Erwachsenenalter handelt es sich um die Auffrischung der Regelimpfung gegen Tetanus, Diphtherie und seit 2009 auch Per-

Z Rheumatol 2013 · 72:690–704

DOI 10.1007/s00393-013-1155-4

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Goldacker · A.M. Gause · K. Warnatz ·  
Kommission Pharmakotherapie der DGRh

## Impfung bei erwachsenen Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

### Zusammenfassung

Bei Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen besteht häufig eine intrinsische und therapiebedingte erhöhte Infektanfälligkeit, die wesentlich zu Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt. Ein großer Anteil dieser Infektionen ist impfpräventabel. Aus diesem Grund empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) 2005 neben den Regelimpfungen zusätzlich altersunabhängig bei Patienten mit Immunsuppression die Impfung gegen Pneumokokken, Influenza sowie gegen *Haemophilus influenzae b* und Meningokokken. Jeder Patient sollte deshalb vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie über eine mögliche Zunahme der Infektneigung und die empfohlene Impfprävention aufgeklärt werden.

### Schlüsselwörter

Infektanfälligkeit · Infektionen ·  
Regelimpfungen · Immunsuppression ·  
Pneumokokken

## Vaccination in adult patients with chronic inflammatory rheumatic diseases

### Abstract

Patients with chronic inflammatory rheumatic diseases often have an intrinsic and therapy associated increased susceptibility to infections which substantially contributes to morbidity and mortality of the patients. A large proportion of these infections are preventable by vaccination. For this reason in 2005 the standing vaccination committee (STIKO) recommended for patients with immunosuppression vaccination against pneumococcus, influenza, *Haemophilus influenzae b* and meningococcus in addition to standard vaccinations, independent of age. Every patient should therefore be informed about a possible increase in susceptibility to infections and the recommended prevention by vaccination before implementation of immunosuppressive therapy.

### Keywords

Infection susceptibility · Infection · Standard vaccinations · Immunosuppression · Pneumococcus

tussis (s. unten) sowie die von der STIKO empfohlene Indikationsimpfung aller Patienten unter Immunsuppression gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae b (Hib), Meningokokken und Influenza (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005).

Für die Hib-Impfung steht in Deutschland ausschließlich der für das Kleinkindesalter zugelassene Konjugatimpfstoff zur Verfügung. Eine Hib-Konjugatimpfung nach dem 5. Lebensjahr ist daher nur außerhalb des aktuellen Zulassungsbereichs möglich und in Deutschland als Einzelimpfstoff nur über Import zu erhalten.

Grundsätzlich sollten, so es der Gesundheitszustand des Patienten zulässt, ausstehende Impfungen vor Beginn einer langfristigen Immunsuppression komplettiert bzw. aufgefrischt werden (STIKO 39/2005 und [11], Evidenzgrad D), was jedoch in der Praxis nicht immer realisiert werden kann.

Die Frage, ob spezielle Adjuvantien oder höhere Impfdosen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen und insbesondere unter Immunsuppression zur Überwindung einer möglicherweise abgeschwächten Impfantwort sinnvoll sind, ist bisher nicht ausreichend untersucht und wird deswegen nicht generell empfohlen. In einer kleinen Studie konnte keine erhöhte Nebenwirkungsrate eines M59-adjuvantierten Influenza-Impfstoffes in dem Beobachtungszeitraum von 4 Wochen festgestellt werden [16]. Eine endgültige Aussage ist nicht möglich.

Umfangreiche Studiendaten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen liegen für die Influenza- und Pneumokokkenimpfung vor, auch Hepatitis B und Tetanus sind in einigen Studien untersucht. Andere Impfstoffe können nur abhängig vom Impfprinzip analog beurteilt werden.

Bei jeder Impfung sind im Einzelfall bei der Beratung von Patienten die Risiken der Impfung und eines nicht vorhandenen Impfschutzes sorgfältig gegeneinander abzuwägen und dem Patienten im Gespräch und mithilfe der Patienteninformation (<http://www.dgrh.de/patientenimpfung.html>) zu erklären. So ist grundsätzlich bei Patienten mit Lungenbeteiligung entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaft für Pneumologie auf

Impfung gegen Pneumokokken und Influenza sowie bei Patienten mit potenzieller Dialysepflicht oder Therapie mit Rituximab oder TNF- $\alpha$ -Inhibitoren auf eine suffiziente Hepatitis-B-Impfung zu achten [(Empfehlungsgrad „Good clinical practice“ (GCP))].

## Influenza

Für die Impfung gegen Influenza liegen unterschiedliche Impfstoffe vor. Neben den meist angewandten (inaktivierten) Spaltvirusimpfstoffen enthalten andere Totimpfstoffe inaktivierte Vollviren oder nur spezifische Untereinheiten von Influenza (Hämagglutinin und Neuraminidase). Aufgrund der meist reduzierten Immunogenität gereinigter Untereinheitsimpfstoffe enthalten manche dieser Impfstoffe Adjuvantien zur Verstärkung der Impfantwort. Einzelne Impfstoffe können auch attenuierte lebende Viren enthalten (aktuell keine Zulassung in Deutschland). Es liegen keine ausreichenden vergleichenden Untersuchungen zu den verschiedenen Influenza-Impfstoffen vor. Eine Studie, die auch 47 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen einbezog, zeigte eine leichte Überlegenheit der Effektivität bei vergleichbarer Sicherheit des Untereinheitsimpfstoffes gegenüber einem virosomalen Impfstoff desselben Herstellers [17]. Wiederholte Impfungen gegen Influenza innerhalb einer Saison scheinen keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen [18]. Eine bessere Einschätzung der Sicherheit von adjuvantierten Impfstoffen bei rheumatologischen Patienten ist nach der Auswertung möglicher Nebenwirkungen nach der adjuvantierten H1N1-Vakzinierung in den kommenden Jahren zu erwarten. Erste Daten deuten eine vergleichbare Verträglichkeit zu nicht adjuvantierten Impfstoffen an [16]. Das Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung oder immunsuppressiven Therapie ist keine Kontraindikation für die Verabreichung adjuvantierten Impfstoffe.

## Pneumokokken

Die Pneumokokkenimpfung induziert gegen die Polysaccharidkapsel gerichtete Antikörper. Aktuell stehen in Deutsch-

land sowohl reine Polysaccharid- als auch Konjugatimpfstoffe zur Verfügung. Die meisten Studien wurden mit dem reinen Polysaccharidimpfstoff durchgeführt, der 23 verschiedene Polysaccharide (PPV23) enthält. Diese 23 Serotypen bedingen 88% der Bakteriämien. PPV23 mindert das Risiko einer Pneumokokkenbakteriämie mit einer protektiven Impfeffektivität von 74%. Die Protektion gegen eine Pneumonie war dabei abhängig von der untersuchten Kohorte. Die bisherigen Metaanalysen sind jedoch nicht geeignet, um den Effekt bei Erwachsenen mit chronischen Krankheiten ausreichend nachzuweisen [19]. Seit Oktober 2011 ist für Erwachsene im Alter von über 50 Jahren auch der Konjugatimpfstoff zugelassen. Es liegen aktuell allerdings keine Untersuchungen zu dessen Einsatz bei erwachsenen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen vor. Der Effekt einer Umgebungsprophylaxe wurde durch die Einführung der Regelimpfung von Kindern mit dem konjugierten Impfstoff bereits durch die Abnahme der Infektionen durch die abgedeckten Stämme in der allgemeinen Bevölkerung gezeigt [20, 21]. Diese Prophylaxe durch Impfung von Haushaltskontaktpersonen erscheint daher bei Patienten unter Immunsuppression indiziert. In der aktuellen Stellungnahme der STIKO ist die Auffrischimpfung für Patienten mit primärer oder sekundärer Immundefizienz und chronischen Nierenerkrankungen weiterhin alle 5 Jahre empfohlen (STIKO Epidemiologisches Bulletin 30/2012). In einer spezifischen Stellungnahme zur Pneumokokkenvakzinierung (STIKO Epidemiologisches Bulletin 7/2012) wird als mögliche Impfstrategie die Erst- und Wiederholungsimpfung mit dem Konjugatimpfstoff und einer einmaligen Auffrischungsimpfung mit dem reinen Polysaccharidimpfstoff diskutiert. Bei Patienten zwischen dem 18. und dem 49. Lebensjahr befindet man sich aktuell weiterhin im Off-label-Bereich für den Konjugatimpfstoff.

## Zusammenfassende Beurteilung

Die Impfung von Patienten unter Immunsuppression ist generell unabhängig vom Alter empfohlen und aktuell für den Konjugatimpfstoff erst ab dem 50. Lebensjahr zugelassen (STIKO). Die Verträglichkeit



ist gut (Evidenzgrad 2+). Die aktuelle STIKO-Empfehlung sieht eine Auffrischimpfung bei Immunsuppression alle 5 Jahre vor. Die Auswahl des Impfstoffes und die optimale Reihenfolge des Einsatzes müssen durch weitere Studien erst noch belegt werden. Neuere Daten stellen dieses Schema infrage, zukünftige Studien werden Effektivität und Sicherheit von polyvalenten konjugierten Impfstoffen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zeigen.

## Hepatitis B

Für die Impfung gegen Hepatitis B (HepB) bestehen keine speziellen Empfehlungen für Patienten unter Immunsuppression. Eine Erstmanifestation oder Aktivierung einer Autoimmunerkrankung einschließlich SLE und Vaskulitis wurde wiederholt nach einer HepB-Impfung berichtet (s. Übersicht [22]). In der Normalbevölkerung wurde die Prävalenz einer autoimmunem Nebenwirkung nach HepB-Impfung mit 1 in 55.000–294.000 Impfungen geschätzt [23]. Eine kleine Studie bei Patienten mit RA [24] zeigte keine vermehrten Nebenwirkungen, und die amerikanische Impfbehörde sieht bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen keine Kontraindikation für eine Hepatitis-B-Impfung gegeben [25].

### Zusammenfassende Beurteilung

Eine Hepatitis-B-Impfung ist unter Abwägung von Nutzen und Risiko bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen möglich (Evidenzgrad 4). Das Risiko für eine Aktivierung der Grunderkrankung nach Impfung ist möglicherweise erhöht (Evidenzgrad 3). Patienten mit erhöhter Gefährdung für eine Infektion durch Hepatitis, z. B. vor Rituximab-Therapie, TNF-Inhibitor-Therapie, potenzieller Dialysepflichtigkeit, sollten rechtzeitig geimpft werden. Zur besseren praktischen Umsetzung kann das in den Fachinformationen dargestellte rasche Impfschema zum Einsatz kommen (Empfehlungsgrad GCP).

### Weitere Totimpfstoffe

**Frühsommermeningoenzephalitis.** Es existieren keine Daten zur Impfung gegen Frühsommermeningoenzephalitis

(FSME) bei rheumatischen Erkrankungen. Lediglich eine Untersuchung zeigte reduzierte Antikörpertiter nach Impfung von herztransplantierten Patienten unter Cyclosporin A (s. auch Cyclosporin A; [26]), sodass Empfehlungen individuell abhängig von Immunsuppression und Expositionsrisiko ausgesprochen werden müssen.

**Humane Papillomaviren.** Die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) ist relevant für junge SLE-Patientinnen, da bei diesen möglicherweise eine erhöhte Neigung zu persistierenden Infektionen und sekundären Präkanzerosen besteht [27]. Aktuell liegen erste Daten zur Verträglichkeit der Impfung bei 50 SLE-Patientinnen vor. Die quadrivalente Impfung mit Gardasil® wurde gut vertragen und erreichte eine nur leicht gegenüber gesunden Kontrollen reduzierte Serokonversion in über 75% der Patientinnen ([28]; Evidenzgrad 2b).

**Polio.** Eine parenterale Impfung gegen Polio (Totimpfstoff!) ist im Erwachsenenalter nur bei unvollständiger Grundimmunisierung oder fehlender einmaliger Auffrischung erforderlich (Empfehlungsgang D).

**Pertussis/Diphtherie/Tetanus.** Zwischenzeitlich wurde von der STIKO die Empfehlung zu einer einmaligen Auffrischimpfung von Erwachsenen gegen Pertussis ausgesprochen [29]. Es steht ein für Erwachsene zugelassener Kombinationsimpfstoff mit Diphtherie/Tetanus zur Verfügung. Spezielle Daten für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen liegen nicht vor.

### Weitere Prophylaxemaßnahmen

Die Impfung von Kontaktpersonen in der Umgebung immunsupprimierter Patienten stellt eine wichtige Möglichkeit der Infektophylaxe insbesondere bei Patienten dar, bei denen der Impferfolg mangelhaft oder schwer vorhersehbar ist und/oder bei denen bestimmte (Lebend-)Impfungen kontraindiziert sind. In diesem Zusammenhang sind Impfungen der Kontaktpersonen gegen Influenza, Pneumokokken, Varizellen und MMR empfoh-

\* vs. Adalimumab

\*\* DAS28-Remission TCZ 39,9% vs. ADA 10,5%

<sup>1</sup> Gabay C et al., The Lancet, 18 March 2013, doi:10.1016/S0140-6736(13)60250-0.

<sup>2</sup> Krüger et al., Z Rheumatol 2012; 71: 592–603.

### RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Tocilizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper.

**Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. enth. 80 mg in 4 ml, 200 mg in 10 ml bzw. 400 mg in 20 ml (20 mg/ml) Tocilizumab. Sonst. Bestandt.: Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** Behandl. erw. Pat. mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die unzureichend auf eine vorangegangene Behandl. mit einem od. mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) od. Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren angesprochen od. diese nicht vertragen haben. RoActemra vermindert in Komb. mit Methotrexat (MTX) das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen u. verbessert die körperl. Funktionsfähigkeit. Behandl. von Pat. ≥ 2 J. mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA), die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandl. mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) u. systemischen Kortikosteroiden angesprochen haben, sowie in Komb. mit MTX zur Behandl. von Pat. ≥ 2 J. mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) (Rheumafaktor-pos. od. -neg. u. erweiterte Oligoarthritis), die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandl. mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt od. eine Ther. mit MTX unangemessen erscheint) als Monother. od. in Komb. mit MTX verabreicht werden. RoActemra wird nicht zur Anw. bei Kindern < 2 J. empfohlen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandt. Aktive, schwere Infekt. **Nebenwirkungen:** Infekt. d. oberen Respirationstrakts mit Husten, Nasopharyngitis, Halsschmerzen u. Kopfschmerzen. Hypercholesterinämie, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster, Hautinfekt. manchmal mit Fieber u. Schüttelfrost, Leukopenie, Neutropenie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Mundulzera, Gastritis, Gastroenteritis, Erhöhd. der Transaminasenwerte, Erhöhd. des Gesamtbilirubins, Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Ödem der Unterschenkel, Husten, Kurzatmigkeit, Gewichtszunahme, Konjunktivitis, allergische Reakt. (Überempfindlichkeitsreakt.) und schwerw. Infekt., die bei einer kleinen Zahl von Pat. lebensbedrohlich sein können. Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen), Stomatitis, Hypertriglyceridämie, Magengeschwür, Nierensteine, Schilddrüsenunterfunkt. u. Panzytopenie. Im Allg. waren die NW. bei Pat. mit sJIA u. pJIA vergleichbar mit den o. g. NW., die bei Pat. mit RA beobachtet wurden. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Limited, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen und Chugai Pharma Marketing Ltd., Zweigniederlassung Deutschland, Lyoner Straße 15, 60528 Frankfurt am Main. Stand der Information: Mai 2013.

**Tab. 2** Impfansprechen unter immunsuppressiver Therapie

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

KI Kontraindikation, HWZ Halbwertszeit, kA keine Angaben.

len (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005). Die Umgebungsprophylaxe mit Lebendimpfstoffen für Masern, Mumps, Röteln (keine Übertragungen berichtet) und Varizellen (selten Übertragung mit mildem Verlauf unter virostatischer Therapie) ist ungefährlich (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005). Lediglich bei der oralen Typhus- und Rotavirenimpfung [30] oder der früher eingesetzten oralen Polioimpfung ist eine potenzielle Gefährdung immunsupprimierter Patienten durch Übertragung ausgeschiedener Lebendimpfstoffe zu beachten.

Nur bei Patienten mit persistierendem Antikörpermangel und fehlender Impfantwort besteht die Indikation zu einer kontinuierlichen *passiven Immunisierung* mit polyklonalen Immunglobulinpräparaten (Empfehlungsgrad D). Bezüglich der Postexpositionsprophylaxe gelten die gleichen Indikationen wie

bei Personen ohne rheumatische Erkrankung. Bei der Entscheidung zur Postexpositionsprophylaxe muss berücksichtigt werden, dass trotz durchgeführter früherer Impfung möglicherweise nur ein eingeschränkter Impfschutz vorliegt. Über eine Impfung hinausgehende Infektionsprophylaxen müssen abhängig von Immunstatus und Infektionsrisiko empfohlen werden. So sollten Patienten mit einer schweren CD4-Lymphopenie in Analogie zu den Empfehlungen bei HIV-Patienten eine Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe erhalten.

### Einfluss immunsuppressiver Therapie auf das Impfansprechen

Siehe auch Zusammenfassung in **Tab. 2**.

Spezifische Sicherheitsaspekte für unterschiedliche Therapieformen ergeben

sich bei der Impfung mit Totimpfstoffen nicht. Aus diesem Grund wird vor allem auf die Frage der Effektivität eingegangen.

### Glukokortikoide

**Studienlage.** Die Studien bei Patienten mit COPD und einer täglichen Steroiddosis von mindestens 10 mg bis maximal 30 mg/Tag Prednisonäquivalent für Pneumokokken- und Influenzaimpfung (adjuvantierter Impfstoff) ergaben ein normales Impfansprechen [31, 32]. Die Übertragung der Daten auf Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und jahrelanger Steroidtherapie ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass in der Studie die Mindesteinnahme der Steroide auf 2 Wochen vor und 3 Wochen nach Impfung gesetzt worden war. Mehrere Impfstudien bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen schlossen Patienten mit reiner Steroidtherapie als Kontrollgruppe ein [33, 34]. Auch die Untersuchungen an Patienten mit rheumatischen Erkrankungen deuten auf keine wesentliche Einschränkung der Impfantwort bei Vakzinierung gegen Pneumokokken und Influenza hin [33, 34].

Die Impfempfehlungen der STIKO und auch anderer Gesellschaften erlauben die Impfung mit Lebendimpfstoffen bei Patienten mit einer Steroidtherapie von bis zu 10 bzw. 20 mg Prednisonäquivalent am Tag (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005). Bei hohen systemischen Kortisondosen (>2 mg/kg/Tag Prednison oder >20 mg/Tag Prednison bei KG >10 kg) gelten laut STIKO abhängig von der Behandlungsdauer folgende Hinweise: Bei einer Therapie unter 14 Tagen kann unmittelbar, ansonsten mit 1 Monat Mindestabstand mit Lebendimpfstoffen geimpft werden (STIKO Epidemiologisches Bulletin 39/2005).

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza und Pneumokokken nicht reduziert (Evidenzgrad 2b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Eine wesentliche Einschränkung der Impfwirkung ist unter Steroidtherapie bis 20 mg Prednisonäquivalent/Tag nicht zu erwarten. Aus diesem Grund gibt es keine Einschränkung bezüglich

der Impfpfempfehlung. Lebendimpfstoffe können entsprechend der STIKO-Empfehlung bis zu 20 mg Prednisonäquivalent/Tag angewendet werden (Empfehlungsgrad D).

## Antimalariamittel

**Studienlage.** Zu Antimalariamitteln liegt nur eine kleine Studie bei SLE-Patienten vor. Diese zeigt eine geringgradige, einer niedrigen Glukokortikoiddosis entsprechende Reduktion der Impfantwort auf Influenza [18].

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza leicht reduziert (Evidenzgrad 3b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Eine wesentliche Einschränkung der Impfwirkung ist bei Antimalariamitteln nicht zu erwarten. Aus diesem Grund gibt es keine Einschränkung bezüglich der Impfpfempfehlung. Zu Lebendimpfstoffen kann aufgrund fehlender Daten keine Stellungnahme erfolgen (Empfehlungsgrad D).

## Sulfasalazin

**Studienlage und Effektivität.** In der Literatur und über den Hersteller sind keine Daten zu Impfungen bei Patienten unter Sulfasalazin vorhanden.

### Zusammenfassende Beurteilung

Eine wesentliche Einschränkung der Impfwirkung ist bei Sulfasalazin nicht zu erwarten. Bei fehlender Datenlage kann jedoch keine formelle Impfpfempfehlung ausgesprochen werden (Empfehlungsgrad D).

## Cyclosporin A

**Studienlage.** Es liegen keine Daten von Cyclosporin A (CsA)-behandelten rheumatologischen Patienten vor. Eine kontrollierte Studie zur Impfung gegen Influenza bei lungentransplantierten Patienten zeigte im Vergleich zu einer mit Tacrolimus behandelten Kontrollgruppe eine reduzierte Impfreaktion [35]. Die Einschränkung der Antwort gegen Influenza wurde bei nieren- und herztransplantierten Patienten bestätigt [36, 37]. Im Gegen-

satz zu der Influenza-Impfung war die Reaktion auf die gleichzeitige Pneumokokkenimpfung bei Herztransplantierten nicht messbar beeinträchtigt [37].

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza reduziert (Evidenzgrad 2a), gegen Pneumokokken erhalten (Evidenzgrad 2b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Bei fehlenden Daten für rheumatologische Patienten können diese nur von anderen Patientengruppen, vor allem transplantierten Patienten, extrapoliert werden. Hier ist ein meist deutlich reduziertes Impfansprechen auf T-Zell-abhängige Antigene bei der Mehrzahl der Patienten zu beobachten, während die Polysaccharidantwort nicht gestört war (Empfehlungsgrad D).

## Azathioprin

**Studienlage.** Mehrere kleine, z. T. kontrollierte Studien bei SLE-Patienten unter Azathioprin haben im Vergleich zu unbehandelten oder nur Steroid-behandelten Patienten einen Trend zur Verminderung der Impfantwort auf einzelne Influenza-Impfstämme gefunden [18, 38]. In einer weiteren Studie hatte Battafarano [39] 76 SLE-Patienten gegen Tetanus, Pneumokokken und Haemophilus influenzae b geimpft. Azathioprin hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Impfantwort. In den Studien an Nierentransplantierten [40] war ein leicht reduziertes Impfansprechen beobachtet worden, das aber über dem von MMF lag. Eine Studie zur Pneumokokkenimpfung bei SLE-Patienten zeigte ein normales Impfansprechen [41].

**Effektivität.** Leichtgradige Reduktion der Impfreaktion auf Influenza (Evidenzgrad 2b), erhaltenes Ansprechen auf Pneumokokken (Evidenzgrad 2b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Impfantwort gegen Influenza ist unter Azathioprin wahrscheinlich leichtgradig eingeschränkt, (Evidenzgrad 2b). Dagegen scheint die gegen Pneumokokken gerichtete spezifische Immunantwort weitgehend erhalten zu sein (Evidenzgrad 2b).

## Methotrexat

**Studienlage.** Zahlreiche kontrollierte Studien haben die Wirkung von Methotrexat (MTX) auf das Impfansprechen gegenüber Influenza und Pneumokokken vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht. Sowohl bei Patienten mit RA [42] als auch Psoriasis-Arthropathie [43] führte MTX zu einer deutlichen Reduktion der gegen Pneumokokken gerichteten spezifischen Impfantwort. Dagegen war die Impfantwort gegen Influenza in zahlreichen Studien nicht statistisch signifikant beeinflusst [33, 34, 38, 42, 44]. Auch die Impfung gegen Hepatitis B zeigte in einer Studie normale Impfantworten unter MTX-Therapie [24].

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza vorhanden (Evidenzgrad 2a), gegen Pneumokokken eingeschränkt (Evidenzgrad 2b), gegen Hepatitis B vorhanden (Evidenzgrad 2b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Unter der Therapie mit MTX sind T-Zell-abhängige Antworten wie die Impfantwort gegen Influenza und Hepatitis B nicht eingeschränkt. Dagegen zeigen mehrere Studien eine reduzierte Antwort gegen Pneumokokkenpolysaccharide. Es gibt zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchungen dazu, ob die Gabe von konjugierten Impfstoffen möglicherweise eine bessere Antwort gegen Pneumokokken induziert.

## Leflunomid

**Studienlage.** Keine Berichte in der Literatur vorhanden.

**Effektivität.** Keine Aussage möglich.

**Anmerkung.** Die lange Halbwertszeit nach Absetzen von Leflunomid (LEF) muss bei einer geplanten Lebendimpfung berücksichtigt werden.

## Cyclophosphamid

**Studienlage.** Die Impfantwort unter Cyclophosphamid (CYC) wurde nur in wenigen Publikationen berichtet. Battafarano et al. [39] fanden keine Reduktion der

gegen Tetanus, Pneumokokken und Hä-mophilus gerichteten Impfantwort bei 7 Patienten mit SLE.

**Effektivität.** Keine Reduktion der Impfantwort (Evidenzgrad 3).

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Studienlage ist aufgrund der geringen Fallzahl und des unerwarteten Ergebnisses mit großer Zurückhaltung zu beurteilen. Aufgrund der schweren Immunsuppression unter CYC ist vor jeder geplanten CYC-Therapie möglichst auf eine ausreichende Impfung einschließlich Pneumokokken und Influenza zu achten (Empfehlungsgrad D). Dies muss insbesondere bei Patienten mit Krankheitsbildern und potenziell zu erwartender Indikation zur CYC-Therapie möglichst weit im Vorfeld berücksichtigt werden, da die Durchführung von Impfungen im weiteren Verlauf aufgrund von häufig hoher Aktivität der Grunderkrankung schwierig sein kann.

### Mycophenolatmofetil

**Studienlage.** Es liegen keine Daten von Impfungen mit Mycophenolatmofetil (MMF) behandelten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen vor. Mehrere kontrollierte Studien zeigten bei Nierentransplantierten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und mit Azathioprin behandelten Patienten eine reduzierte, aber nachweisbare Impfreaktion auf die Impfung gegen Influenza [40, 45, 46]. Untersuchungen zu anderen Impfstoffen liegen nicht vor.

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza reduziert (Evidenzgrad 2a).

### Zusammenfassende Beurteilung

Bei fehlenden Daten für rheumatologische Patienten können nur Erfahrungen von anderen Patientengruppen, vor allem Nierentransplantierten, herangezogen werden. Hier ist ein reduziertes Impfansprechen gegen Influenza bei der Mehrzahl der Patienten nachweisbar (Empfehlungsgrad D).

## Tumornekrosefaktor-Blocker

**Studienlage.** Bisher sind nur für 3 Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -hemmende Substanzen Untersuchungen vorhanden.

Mehrere kontrollierte, prospektive Kohortenstudien [33, 34, 42, 43, 47, 48, 49] haben den Effekt der TNF- $\alpha$ -hemmenden Therapie im Vergleich zu mit Methotrexat behandelten Patienten mit RA untersucht. Die Therapie mit TNF- $\alpha$ -hemmenden Substanzen hatte keinen relevanten Einfluss auf die Pneumokokken-spezifische Impfantwort [42, 43, 48], nur in Kombination mit Methotrexat war eine Reduktion der Impfantwort beobachtet worden. Dagegen zeigte die Studie von Kapetanovic eine Reduktion der Influenza-spezifischen Impfantwort [33]. Dieses Ergebnis wurde in einer späteren Studie an einer gemischten Population von 64 Patienten mit Morbus Crohn und RA unter Therapie mit Etanercept (ETN), Adalimumab (ADM) oder Infliximab (IFX) bestätigt [49]. Für 2 der 3 Impfstämme war die Antwort im Vergleich zu einer heterogenen Therapiekontrollgruppe und gesunden Kontrollpersonen signifikant reduziert. Der Anteil an Patienten mit protektiven Antikörpertitern nach 4 Wochen unterschied sich jedoch nicht signifikant von den beiden Kontrollgruppen, sodass die Autoren die Impfung empfahlen. Eine Unterscheidung der Subgruppen nach RA und Morbus Crohn wurde nicht dargestellt.

Eine Studie bei Patienten mit RA oder Spondylarthropathie (SpA) zeigte ein vergleichbares Impfansprechen bei Patienten mit und ohne IFX-Therapie [50]. Lediglich in der Gruppe der RA-Patienten waren 2 der 3 Impftiter signifikant niedriger bei allerdings gleicher Anzahl an Impfansprechen.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine vergleichende Beurteilung der verschiedenen TNF-Inhibitoren nicht sicher möglich. Es ist wahrscheinlich, aber formell noch nicht gezeigt, dass die bisherigen Erfahrungen auf die neuen TNF- $\alpha$ -hemmenden Substanzen Golimumab und Certolizumab übertragen werden können.

**Effektivität.** Gut bei Pneumokokken (Evidenzgrad 2a), leicht eingeschränkt bei Influenza (Evidenzgrad 2b).

## Zusammenfassende Beurteilung

Die Effektivität und Sicherheit von Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza ist bei rheumatologischen Patienten unter TNF- $\alpha$ -hemmender Therapie nicht klinisch relevant eingeschränkt (Evidenzgrad 2a). Eine geringe Reduktion der Antikörpertiter gegen Influenza nach Impfung ist möglich, ohne dass diese bei den meisten Patienten den angenommenen protektiven Titer im Hämagglutinationstest unterschritten. Zwischen den verschiedenen untersuchten Substanzen ist zu diesem Zeitpunkt keine relevante Differenz zu beobachten (Evidenzgrad 2b). Patienten unter TNF- $\alpha$ -hemmender Therapie sollten möglichst vor Therapiebeginn gegen Pneumokokken, Influenza und Hepatitis B geimpft werden, eine Impfung ist aber auch während der Therapie möglich (Empfehlungsgrad C).

### Anakinra

**Studienlage.** Keine Berichte in der Literatur oder Herstellerangaben vorhanden.

**Effektivität.** Keine Aussage möglich.

### Rituximab

**Studienlage.** Die Impfantwort nach Gabe von Rituximab (RTX) wurde in 3 kleinen Kohortenstudien und einer randomisierten Studie an Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersucht. Gelinck et al. [51] berichteten von 4 Patienten, die 84 Tage nach RTX gegen Influenza geimpft wurden. Die Impfantwort war drastisch für alle 3 Impfstämme reduziert. In einer größeren Kohorte von SLE-Patienten unter RTX [52] wurden 14 Patienten 7 Monate nach RTX-Therapie gegen Tetanus und Pneumokokken geimpft. Nur 6 Patienten zeigten überhaupt eine Antwort. Horwitz et al. [53] hatten bereits bei Lymphompatienten eine deutlich reduzierte Impfantwort auf Pneumokokken und Bearden et al. [54] für Neoantigene gezeigt. Sekundärantworten sind meist reduziert, aber noch teilweise erhalten [55]. In der einzigen randomisierten Studie von Bingham et al. (SIERRA; [56]) wurde bei 103 Patienten mit RA die Auffrischimpfung für Tetanus, die Immunisierung gegen Pneumokokken und gegen Keyhole



Limpet Hemocyanin (KLH) als Neoantigen 24 Wochen nach RTX im Vergleich zur MTX-Monotherapie untersucht. Während die Auffrischimpfung gegen Tetanus in beiden Gruppen vergleichbar war, war die Impfantwort gegen Pneumokokken und das Neoantigen deutlich reduziert. Die B-Zell-Zahl im peripheren Blut hatte keinen prädiktiven Wert für die erfolgreiche Impfantwort. Auch Impfantworten gegen das „Neoantigen Influenza“ waren nicht nur innerhalb der ersten 8 Wochen nach RTX-Therapie, sondern auch bei einem großen Teil der Patienten 6 Monate nach RTX deutlich reduziert [57].

Mehrere Studien haben übereinstimmend den Erhalt von vorbestehenden Serumtitern gegen Impfantigene wie Tetanustoxoid und Pneumokokkenpolysaccharid [58, 59] und Masern [60] unter RTX-Therapie gezeigt.

**Effektivität.** Evidenzgrad 2a für Impfversagen unter RTX-Therapie, 2a für Erhalt vorbestehender Impftiter, 2a für Ansprechen einer Auffrischimpfung gegen Tetanus 6 Monate nach RTX-Therapie.

### Zusammenfassende Beurteilung

Unter Therapie mit RTX ist mit einem deutlich reduzierten Impfansprechen insbesondere gegen Pneumokokken und Neoantigene bei den meisten Patienten zu rechnen, deswegen sollten Impfungen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie abgeschlossen sein (Empfehlungsgrad D). Eine mögliche RTX-Therapie sollte deswegen frühzeitig in die Konzeption des individuellen Impfplans mit einbezogen werden. Eine Auffrischimpfung gegen Peptidantigen erscheint 6 Monate nach RTX-Therapie wieder möglich zu sein, während die Impfantwort gegen Polysaccharide und Neoantigen weiterhin deutlich eingeschränkt zu sein scheint. Bestehende Impftiter werden durch die nachfolgende RTX-Therapie innerhalb des bisher dokumentierten Zeitraums von 48 Wochen nur unwesentlich beeinflusst.

### Abatacept

**Studienlage.** Es liegt zu diesem Zeitpunkt lediglich eine kleine Pilotstudie an

gesunden Probanden vor [61]. Die Mehrheit der Probanden zeigte abhängig vom zeitlichen Abstand zwischen der Impfung und der einmaligen Gabe von Abatacept eine reduzierte Impfantwort auf Tetanustoxoid und Pneumokokken.

**Effektivität.** Reduzierte Antwort auf Tetanustoxoid und Pneumokokken möglich (Evidenzgrad 2b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Wirkung einer Abatacept-Dauertherapie auf den Impferfolg lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht abschätzen. Aufgrund theoretischer Überlegungen und der oben genannten Studie sollten (vor allem T-Zell-abhängige) Impfungen möglichst vor Therapiebeginn durchgeführt werden (Empfehlungsgrad D).

### Tocilizumab

**Studienlage.** Zwei Studien aus Japan an 190 Patienten mit RA ergaben einen vergleichbaren Titeranstieg und Anteil von Patienten mit Impfantwort gegen Pneumokokken und Influenza unter Tocilizumab im Vergleich zu einer RA-Kohorte unter einer konventionellen Basistherapie [62, 63].

**Effektivität.** Wahrscheinlich keine wesentliche Einschränkung der Impfantwort gegen Pneumokokken und Influenza.

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Effektivität und Sicherheit von Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza ist unter Tocilizumab-Therapie wahrscheinlich nicht klinisch relevant eingeschränkt (Evidenzgrad 3).

### Sicherheit der Vakzinierung abhängig von der Grunderkrankung

#### Rheumatoide Arthritis

**Studienlage.** In 9 kontrollierten Studien mit insgesamt 602 RA-Patienten wurde das Impfansprechen auf die Impfung gegen Influenza untersucht. Dabei zeigten die meisten Patienten ein normales Impfansprechen, das lediglich durch die bestehende Therapie beeinflusst wurde.

Es wurden keine besonderen Nebenwirkungen oder Aktivierung der Grunderkrankung berichtet. Die Impfantwort auf Pneumokokken wurde in 5 kontrollierten Studien an 397 Patienten untersucht. Dabei zeigten die meisten Patienten ein Ansprechen, das teilweise gegenüber der Normalbevölkerung erniedrigt war. Diese Reduktion war jedoch in verschiedenen Studien teilweise mit MTX [33, 42], teilweise mit TNF- $\alpha$ -hemmender Therapie [64] oder mit beiden [48] verbunden. Das Impfansprechen bei der Hepatitis-B-Impfung war in einer kontrollierten Studie nicht eingeschränkt [24].

**Effektivität.** Gut für Influenza (Evidenzgrad 1a), ausreichend für Pneumokokken (Evidenzgrad 2a).

**Sicherheit.** Gut für Influenza und Pneumokokken (Evidenzgrad 1a).

### Zusammenfassende Beurteilung

Bei Patienten mit RA ist aufgrund der bestehenden Daten von einem guten Impfansprechen und Sicherheit bei der Impfung gegen Influenza und nur leicht eingeschränkt für Pneumokokken auszugehen (Evidenzgrad 1a). Das Ansprechen wird vor allem durch die bestehende immunsuppressive Therapie (vor allem RTX und vor allem MTX für Pneumokokken) modifiziert.

### Systemischer Lupus erythematodes

**Studienlage.** Mehrere kontrollierte Studien haben das Impfansprechen von SLE-Patienten auf Influenza und Pneumokokken untersucht. Studien in den 1970er-Jahren an insgesamt 125 Patienten hatten eine meist normale, aber in der einzigen randomisierten Studie auch erniedrigte Effektivität der Influenzaimpfung erbracht [65-69]. Die Studie von Holvast et al. [18] zeigte ein reduziertes Impfansprechen für die Influenza-A-Stämme auch bei SLE-Patienten ohne Therapie (Seroconversion bei 60 statt 90% bei Gesunden), das bei Steroid- bzw. Hydroxychloroquin (HCQ)-behandelten SLE-Patienten auf 40-50% und Azathioprin-behandelten Patienten auf 10-30% sank. Zwei neuere Studien [38, 44] bestätigten niedrigere Antikörpertiter bei SLE-Patienten

bei jedoch ähnlicher Serokonversionsrate [44]. Durch eine kurzfristige Wiederholung der Influenzaimpfung lässt sich die reduzierte Impfantwort bei SLE-Patienten nicht relevant anheben [18]. Nebenwirkungen in Form von Myalgien, Müdigkeit und Schwitzen waren erhöht bei SLE-Patienten aufgetreten. Eine vermehrte Aktivierung des SLE nach Impfung konnte nicht festgestellt werden. Bei 4/125 Patienten, vor allem bei vorbestehender SLE-Aktivität, war es zu schweren Schüben während der Beobachtungsphase gekommen.

Die Impfung mit Pneumokokken-polysaccharid wurde in 5 Studien mit insgesamt 275 SLE-Patienten [70, 41, 39, 71] untersucht. Alle Studien ergaben eine gute Verträglichkeit. Die Effektivität war grundsätzlich in allen Studien nachgewiesen, wenn auch die Impftiter gegenüber gesunden Kontrollen meist reduziert waren (Evidenzgrad 2a).

In einer brasilianischen Studie wurden 28 SLE-Patienten erfolgreich gegen Hepatitis B geimpft, ohne dass eine Exazerbation des SLE auftrat [72].

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza leicht reduziert (Evidenzgrad 2b), gegen Pneumokokken reduziert (Evidenzgrad 2b), gegen Hepatitis B gut (Evidenzgrad 2b).

**Sicherheit.** Impfung gegen Influenza, Hepatitis B und Pneumokokken gut verträglich, auch wenn in Einzelfällen eine Reaktivierung möglich ist (Evidenzgrad 2b).

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Ansprechrate und die Titerhöhe sind bei den meisten SLE-Patienten sowohl nach Influenza- als auch Pneumokokkenimpfung vorhanden, aber im Vergleich zu Gesunden leicht reduziert. Ein erhöhter Anteil an Impfversagern unter SLE-Patienten ist möglich. Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und Tetanus sind insgesamt als sicher anzusehen, wenn auch einzelne Exazerbationen und im Vergleich zu Gesunden vermehrt leichte Nebenwirkungen berichtet werden. Impfungen bei Patienten mit aktiver Erkrankung und insbesondere bei aktiver Nierenbeteiligung sollten vermieden

werden (Empfehlungsgrad D). Patienten mit assoziierten Komplementdefekten sind vermehrt gefährdet für Infektionen mit bekapselten Erregern und sollten gegen Pneumokokken und Meningokokken (Epidemiologische Bulletin 32/2010) geimpft werden.

### Sonstige Kollagenosen

**Studienlage.** Eine kleine Kohortenstudie liegt für die progressive System-sklerose (PSS; [73]) vor: 46 PSS-Patienten wurden mit virosomalem Influenza-impfstoff geimpft; 70–80% der Patienten zeigten ein Impfansprechen und keine Nebenwirkungen. Insbesondere wurde keine Zunahme der Aktivität der Grunderkrankung in der 12-monatigen Verlaufsbeobachtung festgestellt. Es existieren keine entsprechenden Daten für Patienten mit Sjögren-Syndrom, Dermato- und Polymyositis oder Mischkollagenose.

**Effektivität und Sicherheit.** Evidenzgrad 2b für PSS.

### Zusammenfassende Beurteilung

Impfungen sind bei Patienten mit System-sklerose effektiv und sicher (Evidenzgrad 2b) und sollten aufgrund der häufigen Lungenbeteiligung für Pneumokokken und Influenza durchgeführt werden (Empfehlungsgrad C–D). Alle anderen Kollagenosen können nur im Analogschluss zu Daten bei SLE-Patienten beurteilt werden (Empfehlungsgrad D).

### Vaskulitiden

**Studienlage.** Zahlreiche Fallberichte haben einen möglichen Zusammenhang einer Impfung und dem Auftreten bzw. der Aktivierung einer Vaskulitis mit sehr selten auch fatalem Ausgang beschrieben [74, 75]. Eine randomisierte Studie (72 Patienten; [76]) und eine retrospektive Analyse (230 Patienten; [77]) aus der Groninger Arbeitsgruppe haben die Effektivität und Sicherheit der Influenza-Impfung bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener; GPA) bzw. ANCA-positiver Vaskulitis untersucht. Die erste Untersuchung ergab eine mit gesunden Kontrollen ver-

gleichbare Impfantwort und Serokonversion gegen zwei Drittel der Impfstämme. Beide Untersuchungen zeigten keine Erhöhung der Nebenwirkungen oder Rezidive nach Impfung im Vergleich zu nicht geimpften Patienten (gemessen an Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS [77, 76] und ANCA-Titer [76]) bzw. gesunden Kontrollen [76].

Zur Impfung gegen Pneumokokken liegen keine Daten vor.

**Effektivität.** Impfantwort gegen Influenza vergleichbar zu gesunden und Krankheitskontrollen (Evidenzgrad 2b).

**Sicherheit.** Wahrscheinlich gut (Evidenzgrad 3).

### Zusammenfassende Beurteilung

Die Impfung von Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis in Remission gegen Influenza ist sicher und effektiv (Empfehlungsgrad C), Daten zu anderen Impfungen sind nicht vorhanden. Das Auftreten einer Vaskulitis als Impfreaktion ist mehrfach insbesondere nach Hepatitis-B- und Influenza-Impfung beschrieben (Evidenzgrad 3). Bei Patienten mit vorbestehender Impfreaktion in Form einer Vaskulitis sollten weitere Impfungen unter sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen. Patienten mit aktiver Vaskulitis sollten nicht geimpft werden (Empfehlungsgrad D).

### Sonstige rheumatische Erkrankungen

**Studienlage.** Nur sehr wenige Daten haben die Effektivität und Sicherheit von Impfungen bei Patienten mit reaktiver Arthritis und Spondylarthropathien untersucht. Eine kontrollierte Studie bei 184 Psoriasispatienten hat ein vergleichbares Impfansprechen gegen Pneumokokken bei der Therapie mit oder ohne Etanercept gezeigt [43]. Zahlreiche Einzelfallberichte beschreiben eine „reaktive Arthritis“ nach den verschiedensten Impfungen ([78, 79] u. a. m.; Evidenzgrad 3).

**Effektivität und Sicherheit.** Aufgrund fehlender Daten nicht ausreichend beurteilbar.

## Zusammenfassende Beurteilung

Für die Gruppe der Spondylarthropathie- und reaktiven Arthritispatienten gibt es keine ausreichenden Studien, um Effektivität und Sicherheit zu beurteilen. Diese können nur in Analogie zu den Studien bei der RA mit einem gewissen Vorbehalt abgeleitet werden (Empfehlungsgrad D). Das Auftreten einer Arthritis als Folge einer Impfung ist möglich (Evidenzgrad 3).

## Schlussfolgerungen zu Impfempfehlungen für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Bei Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen besteht häufig eine intrinsische und therapiebedingte erhöhte Infektanfälligkeit, die wesentlich zu Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt.

Bei einem hohen Anteil der Infektionen handelt es sich um impfpräventable Infektionen.

Jeder Patient soll vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie über eine mögliche Zunahme der Infektneigung und die empfohlene Impfprävention aufgeklärt werden (s. Patienteninformation unter <http://www.dgrh.de/patientenimpfung.html>).

Für alle Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und insbesondere für Patienten unter immunsuppressiver Therapie ist ein umfassender Impfschutz anzustreben.

Die Grundimmunisierung aller Patienten mit rheumatischen Erkrankungen umfasst notwendige Auffrischimpfungen für Tetanus und Diphtherie sowie die empfohlenen Impfungen für Pneumokokken, Meningokokken und Influenza. Aktuell können keine Empfehlungen für spezifische Impfstoffe (konjugiert, adjuvantiert etc.) ausgesprochen werden. Ein spezifischer Impfplan ist in **Tab. 1** zusammengefasst.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen in Remission auch unter immunsuppressiver Therapie effektiv und sicher. Ausnahme stellt der Zustand nach B-Zell-depletierenden Therapien dar, da hier nicht mit einem adäquaten Impfan-

sprechen zumindest in den ersten 6 Monaten nach der Therapie zu rechnen ist. Die Impfung ist nach diesem Intervall nachzuholen.

Impfungen bei aktiver Grunderkrankung sollten, soweit möglich, aufgrund erhöhten Risikos für zusätzliche Krankheitsaktivität vermieden werden.

Lebendimpfungen sind bei relevanter Immunsuppression kontraindiziert. Hierunter zählen die Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln (MMR), Varizellen, Gelbfieber, die orale Typhus- und Choleraimpfungen. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass diese Impfungen unter bestimmten Bedingungen auch mit ausreichender Sicherheit verabreicht werden können, sodass in Einzelfällen für Röteln (Schwangerschaftswunsch) bzw. Varizellen die Impfung erwogen werden kann. Bei Reiseimpfungen mit Lebendvakzine müssen mit Patienten Infektionsrisiko, Impfrisiko und zu erwartender Impf-erfolg ggf. mithilfe eines Reisemediziners abgewogen werden.

Lebendimpfungen gelten als ausreichend sicher bei Patienten mit Steroiden unter 20 mg Prednisonäquivalent/Tag, topischen Steroiden, Antimalariamitteln und Sulfasalazin.

Abhängig von Grunderkrankung und Immunsuppression sind häufig verminderte Impfantworten bei Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung zu erwarten. Dennoch liegen die Titer meist noch im protektiven Bereich. Es werden keine zusätzlichen zeitnahen Wiederholungsimpfungen gegen Influenza empfohlen.

Eine Kontrolle der Titerkontrolle nach Impfung ist nicht generell empfohlen. Nach Impfung gegen Hepatitis B oder Röteln ist eine Kontrolle sinnvoll, da hier protektive Bereiche definiert sind und ggf. geboostert werden kann, wenn Schwangerschaft oder Exposition zu erwarten ist (cave: Bei der Impfung gegen Röteln handelt es sich um eine Lebendimpfung, die in Deutschland auch nur als Kombinationsimpfstoff MMR vorliegt).

Die aktuellen Empfehlungen der EULAR zu Impfungen bei Patienten mit rheumatischen Grunderkrankungen stimmen mit den hier erarbeiteten Empfehlungen überein [80]. Für weitere Informationen wird auf die Empfehlungen der

ständigen Impfkommision unter <http://www.rki.de> verwiesen.

## Korrespondenzadresse

### Dr. S. Goldacker

Centrum für Chronische Immundefizienz,  
Universitätsklinikum Freiburg und  
Universität Freiburg  
Breisacher Str. 117 - 2. OG,  
79106 Freiburg  
[sigune.goldacker@uniklinik-freiburg.de](mailto:sigune.goldacker@uniklinik-freiburg.de)

**Interessenkonflikt.** K. Warnatz erhielt Vortragshonorare/Drittmittel von Abbott, Wyeth/Pfizer, Baxter, Octapharma, Merck. S. Goldacker: Drittmittel von Octapharma. A.M. Gause: keine. K. Warnatz wird unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01 EO 0803).

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Luis A de, Pigrau C, Pahissa A et al (1990) Infections in 96 cases of systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 94(16):607–610
- Massardo L, Martinez ME, Baro M et al (1991) Infections in systemic lupus erythematosus. *Rev Med Chil* 119(10):1115–1122
- Oh HM, Chng HH, Boey ML, Feng PH (1993) Infections in systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J* 34(5):406–408
- Shyam C, Malaviya AN (1996) Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: a clinico-epidemiological study from northern India. *Rheumatol Int* 16(1):1–3
- Paton NI (1997) Infections in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Acad Med Singapore* 26(5):694–700
- Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S et al (2011) Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 32(6):1533–1539
- Fahy WA, Farnworth E, Yeldrem KP et al (2006) Pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatic conditions and receiving DMARD therapy. *Rheumatology (Oxford)* 45(7):912–913
- Pradeep J, Watts R, Clunie G (2007) Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66(6):837–838
- Koutsogeorgopoulou L, Antoniadis C, Vassilopoulos D, Kassimos D (2009) Preventive influenza vaccination for patients with rheumatoid arthritis. A need for an international campaign. *Clin Rheumatol* 28(1):103–104
- Stojanovich L (2006) Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 13(2–4):373–375
- Duchet-Niedziolka P, Launay O, Coutsinos Z et al (2009) Vaccination in adults with autoimmune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey. *Vaccine* 27(10):1523–1529

12. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E et al (2007) Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 66(10):1384–1387
13. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U (2009) Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 48(2):144–148
14. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA et al (2009) Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 42(1):23–27
15. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF (2008) Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 57(RR-5):1–30
16. Elkayam O, Amir S, Mendelson E et al (2011) Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63:1062–1067
17. Evison J, Farese S, Seitz M et al (2009) Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 48(10):1402–1412
18. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J et al (2006) Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 65(7):913–918
19. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM (2008) Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000422
20. Centers for Disease Control CDC (2008) Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine – worldwide, 2000–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57(42):1148–1151
21. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH (2006) Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine* 24(4):468–475
22. Carvalho JF de, Pereira RM, Shoenfeld Y (2008) Systemic polyarthritis nodosa following hepatitis B vaccination. *Eur J Intern Med* 19(8):575–578
23. Carmeli Y, Oren R (1993) Hepatitis B vaccine side-effect. *Lancet* 341(8839):250–251
24. Elkayam O, Yaron M, Caspi D (2002) Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 61(7):623–625
25. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE et al (2006) A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-16):1–33
26. Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J et al (1999) Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine* 17(7–8):867–874
27. Nath R, Mant C, Luxton J et al (2007) High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 57(4):619–625
28. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH (2012) Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]
29. Wiese-Posselt M, Hellenbrand W (2010) Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation. *Euro Surveill* 15(16):pii:19548
30. Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR (2008) Rot-a-Teq vaccine adverse events and policy considerations. *Med Sci Monit* 14(3):H9–H16
31. Roux A de, Schmale-Thoma B, Siber GR et al (2008) Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 46(7):1015–1023
32. Roux A de, Marx A, Burkhardt O et al (2006) Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine* 24(10):1537–1542
33. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A et al (2006) Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45(1):106–111
34. Fomin I, Caspi D, Levy V et al (2006) Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 65(2):191–194
35. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorter SD et al (2001) The humoral immune response to influenza vaccination in lung transplant patients. *Eur Respir J* 18(6):971–976
36. Versluis DJ, Beyer WE, Masurel N et al (1986) Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine. *Transplantation* 42(4):376–379
37. Dengler TJ, Strnad N, Buhning I et al (1998) Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 66(10):1340–1347
38. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N et al (2002) Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29(12):2555–2557
39. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L et al (1998) Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 41(10):1828–1834
40. Salles MJ, Sens YA, Boas LS, Machado CM (2010) Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs. *Clin Transplant* 24(1):E17–E23
41. Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI et al (1985) Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 12(6):1118–1121
42. 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(2):272–279
43. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW et al (2004) Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 31:1356–1361
44. Del PF, Lagana B, Biselli R et al (2006) Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 24(16):3217–3223
45. Keshkar-Jahromi M, Argani H, Rahnavardi M et al (2008) Antibody response to influenza immunization in kidney transplant recipients receiving either azathioprine or mycophenolate: a controlled trial. *Am J Nephrol* 28(4):654–660
46. Rentenaar RJ, Diepen FN van, Meijer RT et al (2002) Immune responsiveness in renal transplant recipients: mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo. *Kidney Int* 62(1):319–328
47. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P (2007) Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 46(4):608–611
48. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG et al (2007) Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 34(5):952–957
49. Gelinck LB, Bijl AE van der, Beyer WE et al (2008) The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 67(5):713–716
50. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M et al (2009) The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 39(6):442–447
51. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF et al (2007) Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 66(10):1402–1403
52. Albert D, Dunham J, Khan S et al (2008) Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 67(12):1724–1731
53. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al (2004) Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 103(3):777–783
54. Bearden CM, Agarwal A, Book BK et al (2005) Rituximab inhibits the in vivo primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage phiX174. *Am J Transplant* 5(1):50–57
55. Kolk LE van der, Baars JW, Prins MH, Oers MH van (2002) Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 100(6):2257–2259
56. Bingham CO III, Looney RJ, Deodhar A et al (2010) Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 62(1):64–74
57. van Assen S, Holvast A, Benne CA et al (2010) Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 62(1):75–81
58. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al (2004) Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350(25):2572–2581
59. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M et al (2006) B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum* 54(11):3612–3622
60. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M et al (2007) Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol* 122(1):62–74
61. Tay L, Leon F, Vratsanos G et al (2007) Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 9(2):R38



62. Mori S, Ueki Y, Akeda Y et al (2013) Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 72(8):1362–1366
63. Mori S, Ueki Y, Hirakata N et al (2012) Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71(12):2006–2010
64. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T et al (2004) The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 33:283–288
65. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL et al (1978) Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med* 88(6):729–734
66. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH (1978) Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 88(6):735–740
67. Louie JS, Nies KM, Shoji KT et al (1978) Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 88(6):790–792
68. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemi JJ (1978) Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 88(6):786–789
69. Herron A, Dettleff G, Hixon B et al (1979) Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA* 242(1):53–56
70. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI et al (1979) A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 22:1321–1325
71. Elkayam O, Paran D, Burke M et al (2005) Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity* 38(7):493–496
72. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH et al (2007) Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16(5):350–354
73. Setti M, Fenoglio D, Ansaldi F et al (2009) Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine* 27(25–26):3367–3372
74. Mader R, Narendran A, Lewtas J et al (1993) Systemic vasculitis following influenza vaccination – report of 3 cases and literature review. *J Rheumatol* 20(8):1429–1431
75. Schattner A (2005) Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 23(30):3876–3886
76. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA et al (2009) Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 68(6):873–878
77. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA (2008) Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 23(2):654–658
78. Sahin N, Salli A, Enginar AU, Ugurlu H (2009) Reactive arthritis following tetanus vaccination: a case report. *Mod Rheumatol* 19(2):209–211
79. Gross K, Combe C, Kruger K, Schattenkirchner M (1995) Arthritis after hepatitis B vaccination. Report of three cases. *Scand J Rheumatol* 24(1):50–52
80. Assen S van, Agmon-Levin N, Elkayam O et al (2011) EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70:414–422



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.