

Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen

Hinweise für das Vorgehen im Alltag

F. Speth; K. Minden

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR), Garmisch-Partenkirchen

Schlüsselwörter

Impfungen, Kinder und Jugendliche mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen, Immunsuppression

Zusammenfassung

Impfungen stellen die effektivste Maßnahme zur Infektionsprophylaxe dar. Bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen wird von einem erhöhten Infektionsrisiko im Allgemeinen und für Erkrankungen durch impfpräventable Erreger im Speziellen ausgegangen. Daher ist ein vollständiger Impfstatus, Indikationsimpfungen im Bedarfsfall eingeschlossen, besonders wichtig. Impfungen sollten, wenn möglich, vor dem Einsatz einer Immunsuppression (IS) erfolgen, um deren Wirksamkeit (inklusive Boosterfähigkeit) sowie – im Hinblick auf Lebendimpfungen – auch Sicherheit zu erhöhen. Die Empfehlung zur schnellen Vervollständigung des Impfschutzes spiegelt auch die Beobachtung wider, dass gerade zu diesem frühen Zeitpunkt der Rheumatherapie eine erhöhte Infektionsrate vorliegt. Für die Planung von Schutzimpfungen bei bereits begonnener IS werden Strategien vorgeschlagen, die – untergliedert nach Tot- und Lebendimpfungen – den individuellen Impferfolg sichern und Risiken minimieren sollen.

Keywords

Vaccination, children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases, immunosuppression

Summary

Vaccinations are the most effective measure to prevent infections. Children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases are assumed to have an increased risk of infection in general and of infections caused by pathogens preventable by immunization. Therefore the completion of basic, catch-up and if necessary vaccinations for certain indications is especially important. If possible, these should be completed before the use of immunosuppression to increase efficacy and booster capability as well as to increase safety with regard to live vaccinations. The recommendation to rapidly complete vaccine coverage reflects the observation that there is an increased rate of infection especially at this early stage of rheumatology therapy. For the planning of vaccinations during immunosuppression which has already been started strategies are proposed – divided in inactivated and live vaccinations – to ensure individual success of immunization and to minimize risks.

Korrespondenzadresse

Dr. Fabian Speth
Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Garmisch-Partenkirchen
Gehfeldstrasse 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen
E-Mail: Speth.Fabian@rheuma-kinderklinik.de

Vaccination in children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases
arthritis + rheuma 2015; 35: 44–55

Allgemeine Gesichtspunkte

Bei Patienten mit juvenilen rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen (jRME) ist die Infektionsprophylaxe ein wichtiger Bestandteil der Therapie, da immunologische Regulationsstörungen – im Rahmen der Grunderkrankung – ein erhöhtes Infektionsrisiko bedingen. So zeigen Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) eine zweifach erhöhte Inzidenz schwerer Infektionen mit Hospitalisierung im Vergleich zu Kontrollen, unabhängig von einer medikamentösen Therapie (1). Für Kollagenosen und primär chronische Vaskulitiden wird das Infektionsrisiko noch höher eingeschätzt (2, 3). Wichtige Einflussfaktoren in Bezug auf die individuelle Infektgefährdung sind:

- die Art und Aktivität der Grunderkrankung,
- die Intensität und Dauer der Immunsuppression (IS),
- das Vorhandensein von Komorbiditäten, wie z. B. neurologische, kardiopulmonale, renale und kutan-trophische Begleiterkrankungen,
- immunologische Defizienzen, wie z. B. ein Komplementmangel, eine Hypogammaglobulinämie oder eine (funktionelle) Asplenie.

Zusätzlich gilt es, die individuelle Infektionsanamnese zu berücksichtigen (4). Im Fokus stehen hierbei:

- Hospitalisierungen aufgrund von Infektionen,
- unzureichendes Ansprechen auf Standardantibiotika, Residuen nach Infektionen,
- Infektionen, die auf eine basale Immunschwäche hindeuten (z. B. chronische

- Candidainfektion der Haut oder Schleimhäute, Herpes Zoster, Pseudomonas-Infektion, Mykobakteriosen),
- Hinweise auf eine lokale Resistenzminderung (z. B. ein IgA- und IgG₂-Mangel, Adenoide oder eine Atopie),
 - Infektionen naher Angehöriger (z. B. Hepatitis B oder Tuberkulose).

Bei speziellen Risikogruppen (nachfolgend definiert, siehe ► Tab. 4, Statement 8) oder anhaltend unvollständigem Impfschutz (z. B. bei B-Zell- und/oder Immunglobulinmangel bzw. Kontraindikationen für Impfungen) können im Einzelfall weitere infektionsprophylaktische Maßnahmen notwendig werden. Diese beinhalten eine prophylaktische oder stand-by-antibiotische Therapie (5). Selten kommen auch eine virostatische Prophylaxe sowie intravenöse Standardimmunglobulin-Gaben (IVIg) zum Einsatz.

Wichtige Argumente im Impfgespräch mit Patient und Angehörigen

Für Patienten stellen Impfungen einen weiteren medizinischen Eingriff dar. Die Zusage einer individualisierten Auswahl empfohlener Schutzimpfungen mit einem Fokus auf die Infektionsrisiken durch die Grunderkrankung, die erwartbaren Risiken der geplanten Immunsuppression sowie der Verweis auf nationale und internationale Leitlinien kann eine sachliche Gesprächsgrundlage bilden. Wichtige Aspekte einer Impfempfehlung sind:

- die verbesserte Studienlage hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit (Immunogenität) von Impfungen bei Patienten mit jRME und Immunsuppression (6–8),
- das zu kalkulierende individuelle Infektionsrisiko,
- das Risiko einer Exazerbation der Grunderkrankung, getriggert durch Wildinfektionen und dann notwendige Pausen der Immunsuppression,
- die Erläuterung, dass nach Inkubation des Patienten (z. B. durch enge Bezugspersonen) der unerwartete Ausbruch der Wild(virus)erkrankung einer effektiven postexpositionellen Prophylaxe (z. B. mit Antibiotika, Aciclovir oder Immunglobulinen) zuvorkommen kann.

Der letzte Punkt unterstreicht die Wichtigkeit der Impfprävention auch in der direkten Umgebung des Patienten, der sogenannten Kokonimpfung. Sind vorbeugende Maßnahmen nicht möglich, sollte auf die Möglichkeit einer postexpositionellen Prophylaxe hingewiesen werden.

Besonderheiten der Planung von Impfungen bei Patienten mit Immunsuppression

Fortlaufend aktualisierte Empfehlungen der Ständigen Impfkommision des Robert-Koch Institutes (STIKO) und die Einführung neuer Impfstoffe führen zu Impflücken bei Patienten mit jRME, die bereits immunsuppressive Medikamente erhalten und stellen den betreuenden Arzt vor besondere Herausforderungen. Es gilt, Indikationen individuell zu prüfen, den richtigen Zeitpunkt für Impfungen im Krankheitsverlauf auszuwählen, bei Lebendimpfungen eventuell die Medikation vorübergehend zu reduzieren bzw. zu modifizieren und über die Kontrolle von Impftitern zu entscheiden. Besonders im Fokus stehen die (Boosterungen von) Lebendimpfungen (z. B. Varizellen und Masern) sowie Indikationsimpfungen (z. B. Pneumokokken und Meningokokken).

Grenzen von Empfehlungen

Empfehlungen können gemäß STIKO keine „abschließende Liste aller denkbarer Indikationen erstellen“ und es wird „darauf hingewiesen, dass bei Verfügbarkeit eines Impfstoffes auch ohne abschließende STIKO-Empfehlung eine Impfung gemäß Fachinformation für Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko – nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung – sinnvoll sein kann“ (dies betrifft aktuell z. B. die Meningokokken-B-Impfung oder ausstehende Varizellenimpfungen).

Wichtiger Bestandteil einer individualisierten Impfempfehlung ist die Definition von Patientengruppen mit unterschiedlich hohem Infektionsrisiko.

Definition von Low-level- und High-level-Immunsuppression

Bei der Abschätzung des Infektionsrisikos wird u. a. die Therapie berücksichtigt. Die nachfolgende Definition von Low-level- und relevanter (High-level-) Immunsuppression (► Tab. 1) orientiert sich an den aktuellen Empfehlungen der STIKO, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der European League Against Rheumatism (EULAR) und der Infectious Disease Society of America (IDSA) (7–10). Darüber hinausgehende Punkte werden in Anmerkungen besprochen.

Anmerkungen zum Einsatz von Glukokortikoiden und Lebendimpfungen

Orale Glukokortikoide

Die STIKO, IDSA, EULAR und DGRh definieren bei Erwachsenen eine hochdosierte orale Prednisolon (PDN)-Therapie als PDN ≥ 2 mg/kg KG/Tag bzw. ≥ 20 mg/Tag für > 2 Wochen und empfehlen vor und nach der Medikation vier Wochen Abstand zu Lebendimpfungen einzuhalten. Für orale PDN-Gaben < 2 Wochen wird in den genannten Empfehlungen keine Impfpause gefordert.

Die Schweizer Impfkommision für rheumatische Erkrankungen (2014) empfiehlt Lebendimpfungen bei Kindern nur bei einer PDN-Dosis $< 0,5$ mg/kg KG/Tag durchzuführen (13).

Im Rahmen der Wörlitzer Impfgespräche (2014) wurde für Kinder und Jugendliche PDN $> 0,2$ mg/kg KG/Tag bzw. > 10 mg/Tag für > 2 Wochen als relevant immunsuppressiv wirksame Dosis festgelegt. Es wurde Bezug genommen auf Studiendaten, die bereits bei niedriger PDN-Dosis einen Anstieg der Infektionsraten bei Kindern und Erwachsenen mit RME zeigen konnten (1, 14–16). Als absolute Kontraindikation für Lebendimpfungen gilt aber formal die STIKO-Definition (s. o.).

Intravenöse Glukokortikoide

Die im Alltag häufig eingesetzten intravenösen Glukokortikoid-Stoßtherapien

Medikamentengruppen	Anmerkungen
Glukokortikoide <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon >0,2 mg/kg KG/Tag bzw. > 10 mg/Tag > 2 Wochen • i. v. Glukokortikoid-Stoßtherapie Konventionelle synthetische Disease Modifying Antirheumatic Drugs (ksDMARDs) <ul style="list-style-type: none"> • MTX > 15 mg/m² KOF/Woche • Cyclosporin A > 2,5 mg/kg/Tag • Azathioprin > 3 mg/kg/Tag • Leflunomid > 0,5 mg/kg/Tag • Mycophenolat-Mofetil ≥ 1200 mg/m²/Tag • Cyclophosphamid > 2 mg/kg/Tag (p. o.) 	Quelle: STIKO, EULAR und IDSA Modifikationen betreffen: <ul style="list-style-type: none"> • die Dosis der oralen Prednisolontherapie gemäß Wörlitzer Expertenkonsens 2014 • die Steroidpulstherapie gemäß eines Statements der immunologischen Expertenkommission der STIKO von 2014 (s. u.) • die Hinzunahme von Mycophenolat-Mofetil (bei bekannter immunologischer Wirkweise und infektiologischer Risiken [11, 12])
Biologische DMARDs Sämtliche bei jRME eingesetzte zell- und zytokin-gerichtete Biologika	Quelle: IDSA Indirekte Empfehlung der EULAR <ul style="list-style-type: none"> • betreffend Restriktionen bei Lebendimpfungen werden High-level-DMARDs und Biologika gleichgestellt

Tab. 1
 Definition High-level-immunsuppressive Therapien: Als Low-level-immunsuppressive Therapien gelten die genannten ksDMARDs und Glukokortikoide in niedrigerer Dosierung; Hydroxychloroquin und Sulfasalazin werden nicht als immunsuppressiv eingestuft.

(i. v. GCS) waren bislang nicht explizit von der STIKO, EULAR und IDSA bewertet. Aufgrund historischer Daten, die eine erhöhte Komplikationsrate von i. v. GCS und Varizellen (VZV)-Impfungen zeigten, wurde in weiteren Pilotstudien zu primären und Booster-VZV-Impfungen unter Immunsuppression überwiegend eine Karenzzeit von vier Wochen für i. v. GCS festgelegt (17, 18). Dieser Empfehlung folgt auch die Impfkommision der brasilianischen Gesellschaft für Rheumatologie (2012) (19). Diesbezüglich wurde im Rahmen der aktuellen GKJR-Impfempfehlung eine offizielle Anfrage an die immunologische Arbeitsgruppe der STIKO gestellt. Die aktuelle Stellungnahme der STIKO-Experten (2014) „beruht auf immunologischen Plausibilitätsüberlegungen“ und lautet wie folgt: „Nach einer hochdosierten Steroid-Pulstherapie ist von einem ausgeprägten immunsuppressiven Effekt auszugehen. Deshalb sollte auch nach einer Steroid-Pulstherapie – in Analogie zu einer > 14 Tage dauernden hochdosierten Steroidbehandlung mit PDN ≥ 2 mg/kg KG/Tag – ein Mindestabstand von vier Wochen zu nachfolgenden Lebendimpfungen eingehalten werden. Nach einer Impfung mit MMR- oder VZV-Lebendimpfstoff sollte sicherheitshalber ebenfalls ein Mindestabstand von vier Wochen bis zu einer hochdosierten Steroid-Pulstherapie eingehalten werden, um die Immunantwort auf die Impfung nicht zu beeinträchtigen (Verfasser sind die STIKO-Mitglieder Prof.

Bogdan, Prof. Heininger, Prof. Mertens, Prof. Weinke, Prof. Zepp)“.

Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression

Für den Fall, dass eine Indikation zur fortlaufenden Immunsuppression besteht und Lebendimpfungen außerhalb der Zulassung notwendig werden, stellt die EULAR fest, dass „im Einzelfall das Risiko einer Infektion gegenüber dem hypothetischen Risiko der Impfviruserkrankung abgewogen werden muss“. Hierzu empfiehlt die STIKO, dass „bei der Planung von Lebendimpfungen das Ausmaß der Immunsuppression berücksichtigt werden soll“. Zur Abschätzung der Auswirkungen neuartiger immunsuppressiver Medikamente auf die Sicherheit und Effektivität einer Lebendimpfung empfiehlt die amerikanische Impfgesellschaft ACIP „die Messung der aktuellen immunologischen Reaktionsfähigkeit des Patienten unter Medikation.“ Gefordert wird die Messung „humoraler (z. B. Gesamtimmunglobuline [quantitativ] und Tetanus-Booster-Impfantwort [qualitativ]) und zellulärer immunologischer Parameter (z. B. Lymphozytenzahl/-subgruppen [quantitativ] und T-Zellfunktion [qualitativ])“ (20). Die ACIP-Empfehlung folgt immunologischen Ein- und Ausschlusskri-

terien zahlreicher Pilotstudien zu Lebendimpfungen bei Immunsuppression (17, 21).

Folgende immunologische (Vor-)Testung wird im Bedarfsfall vor Lebendimpfungen vorgeschlagen:

- Lymphozytenzahl ≥ 1200/µl und/oder CD4(+)-T-Helferzellen ≥ 200/µl (> 5. Lebensjahr) bzw. ≥ 500/µl (< 1.–5. Lebensjahr); (Ergänzung für Patienten nach Rituximab-Therapie: B-Zellen sollten vor Lebendimpfungen wieder im Altersnormbereich nachweisbar sein),
- IgG ≥ (5–) 7 g/l (7),
- vorhandener Impftiter für Totimmunsierung, z. B. gegen Tetanustoxin (falls dieser niedrig oder negativ ist, wird eine Boosterimpfung, unter IS, mit erneuter Impftiter-Kontrolle im Verlauf empfohlen),
- nachweisbare Positivkontrolle z. B. im TB-ELISpot impliziert eine positive T-Zell-Funktionstestung/Reaktivität.

Der VZV-Impfstoff Varilrix® schließt Patienten mit „chronischen Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie“ als Zielgruppe ein. Die Fachinformation nennt ebenfalls immunologische Vorbedingungen: „Gesamtlymphozyten mindestens 1200/µl oder kein Hinweis auf Versagen der zellulären Immunität“. Der Einsatz von MMR-Impfstoffen unter Immunsuppression erfolgt jedoch trotz immunologischer Vortestung ohne Produkthaftung.

Abschließend gilt der Grundsatz: „Die Indikationsstellung im Einzelfall obliegt dem behandelnden Arzt“ (STIKO), eine entsprechende schriftliche Aufklärung mit dem Hinweis auf den Wegfall der Produkthaftung durch den Hersteller ist bei Off-label-Impfungen erforderlich (Muster siehe http://www.dtg.org/uploads/media/Aufklaerung_offlabel_use.pdf).

Absolute Kontraindikationen für Lebendimpfungen sind in ►Tabelle 2 dargestellt.

►Abbildung 1 und ►Abbildung 2 zeigen ein mögliches Vorgehen bei geplanter Impfung unter neu begonnener oder laufender Immunsuppression.

►Tabelle 3 gibt einen Überblick, unter welcher Therapie Impfungen uneingeschränkt oder mit Einschränkungen durchgeführt werden können bzw. wann sie kontraindiziert sind. Bezug genommen wird hierbei auf Empfehlungen der Fachgesellschaften, Sicherheitsdaten aus Impfstudien zu Patienten mit Immunsuppression und die Angaben zur Produkthaftung durch die Impfstoffhersteller.

Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen nach Beendigung oder in einer Pause der Immunsuppression

Lebendimpfungen können bei Immunsupprimierten zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen:

- unter fortlaufender Immunsuppression (siehe Kapitel „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression),
- in einer elektiven „Impf-Pause“ der Immunsuppression (mit Wahrung der Produkthaftung z. B. für MMR-Impfstoffe) oder
- nach geplanter und dauerhafter Beendigung einer Immunsuppression.

Tab. 2 Zeitraum nach Absetzen einer Immunsuppression bis zur Lebendimpfung

Medikamente	Zeitraum bis zur Lebendimpfung
Low-level-IS ksDMARDs in niedriger Dosierung (Definition unter ►Tabelle 1)	Impfung auch unter laufender IS möglich: <ul style="list-style-type: none"> • MMR-Impfung off-label • VZV-Impfung unter Auflagen¹ on-label (Ausnahme Cyclophosphamid p. o.: 3 Monate)
High-level-IS <ul style="list-style-type: none"> • ksDMARDs in hoher Dosierung (Definition siehe ►Tabelle 1) • Cyclophosphamid • Biologika 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 Monate^{2,*} (7, 23) • i. v.-Pulse: 6 Monate (26) • 2–4 x Halbwertszeiten (HWZ)^{3,4,*} bzw. maximal 3 Monate⁵
Hohe Dosis GC Prednisolon ≥ 2 mg/kg/Tag bzw. ≥ 20 mg/Tag für > 2 Wochen oder i. v.-GC-Pulstherapie	4 Wochen
Intravenöse Standardimmunglobuline (IVIg)	6 Monate

Impfungen während Pausen der IS erfolgen mit Produkthaftung. Findet die Lebendimpfung zwischen zwei Therapien mit High-level-IS statt, kann der Nachweis eines Impftiteranstieges nach 4 Wochen sinnvoll sein; GC = Glukokortikoide, IS = Immunsuppression

*Alternative ist eine verkürzte Pause der IS auf ≥ 2 Wochen² bzw. 2 x HWZ bei positivem Nachweis immunologischer Reaktivität.

¹Produkthaftung besteht für Varilrix® bei positiver immunologischer Vortestung (siehe Kapitel „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression“). Eine Impfkontrolle ist zu diskutieren.

²Bei Leflunomid ist aufgrund der langen Halbwertszeit eine Auswaschung mit Colestyramin zu diskutieren. Bei Impfung unter laufender IS gilt es, eine schriftliche Aufklärung über den Wegfall der Impferstellerhaftung einzuholen. Eine Impftiterkontrolle ist dann zu diskutieren.

³Die kürzeste Halbwertszeit (HWZ) hat Anakinra, 2x HWZ = 12 h, hier kann 1 Woche Abstand vorgeschlagen werden. Eine ebenfalls kurze HWZ hat Etanercept mit 2 x HWZ = ca. 9 Tage. Weitere Biologika in aufsteigender Reihenfolge (je 2 x HWZ) sind Infliximab, Tocilizumab, Adalimumab, Abatacept mit 19–28 Tagen. Canakinumab, 2 x HWZ = 6–7 Wochen.

⁴Eine Ausnahme stellen Booster-Lebendimpfungen unter TNF-Inhibitoren dar (►Tab. 2).

⁵Nach Rituximab gilt ein Abstand von 12 Monaten. Bei einer Impfung zu einem früheren Zeitpunkt sollte ein positiver Nachweis von B-Zellen (im altersentsprechenden Normbereich) bzw. eine erfolgreiche (aktuelle) Boosterantwort nach Totimpfung vorliegen.

Vorschlag für Vorgehen bei Lebendimpfungen in einer „Impf-Pause“ der Immunsuppression

Prinzip: Stopp der Immunsuppression → Intervall → Impfung → Intervall → Wiederbeginn einer Immunsuppression.

- **Nach Stopp der Immunsuppression** leitet sich das Intervall bis zur Lebendimpfung von der Wirkweise und Dosis der Immunsuppression ab (►Tab. 2). Der Fokus liegt vor allem auf dem Sicherheitsaspekt, um Impfviruserkrankungen zu vermeiden. Immunologische (Vor-)Testungen (siehe Kapitel „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression“)

on) können das Intervall bis zur Lebendimpfung verkürzen:

- In einer Pause der High-level-Immunsuppression mit synthetischen DMARDs von drei Monaten auf minimal ≥ 2 Wochen.
- In einer Pause der Biologika von 4 auf ≥ 2 Halbwertszeiten (HWZ) (7, 19, 22).
- **Vor Wiederbeginn der Immunsuppression** gelten allgemeingültige Abstände von zwei Wochen (bis zur Low-dose-Immunsuppression) und vier Wochen (bis zur High-dose-Immunsuppression) nach erfolgter Lebendimpfung (23). Immunologische Testungen (siehe Kapitel „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Im-

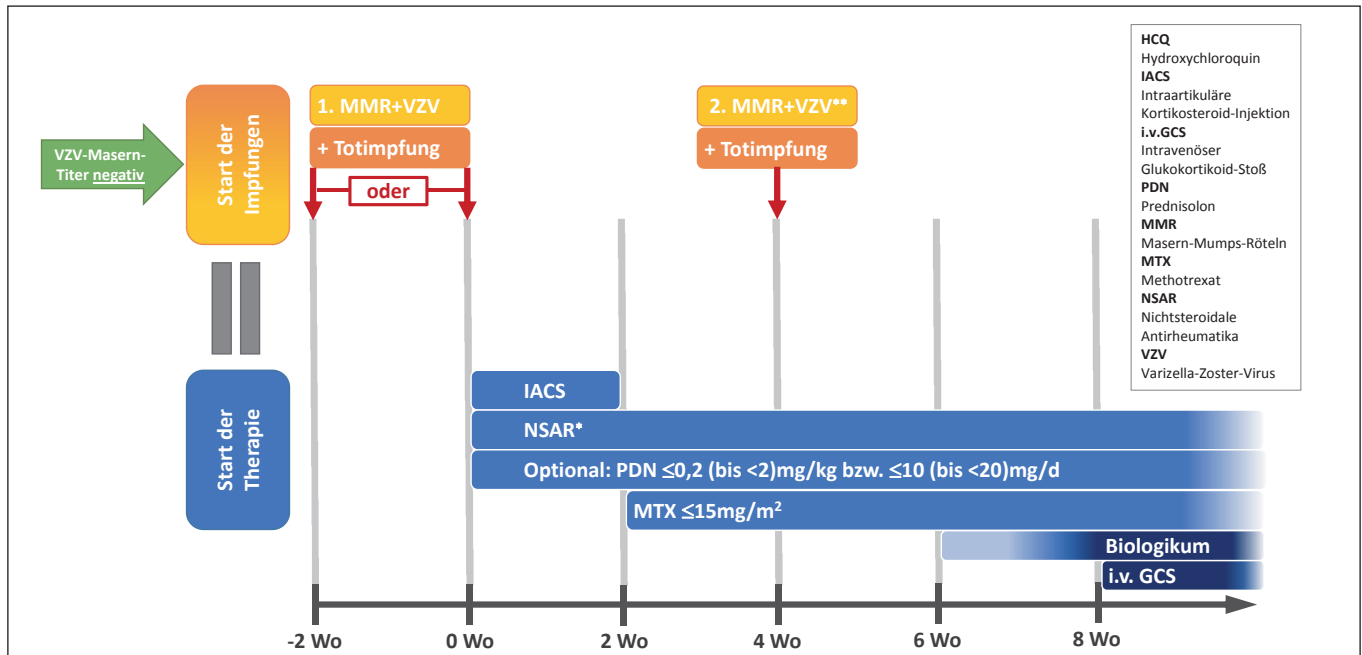


Abb. 1 Mögliches Vorgehen bei Impfungen von Patienten mit JIA und Start einer Immunsuppression: Das Schaubild orientiert sich an den aktuellen Impfempfehlungen der EULAR; *kein Einsatz von ASS bis sechs Wochen nach der VZV-Impfung; **zweite MMR- und VZV-Impfung ebenfalls getrennt impfen im Hinblick auf die Produkthaftung: VZV-Impfstoff Varilrix® on-label

(nach immunologischer Vortestung (siehe Kapitel „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression“), Booster-MMR-Impfung unter niedrig dosiertem MTX zwar off-label, aber durch Studien- daten und EULAR-Empfehlung untermauert (8, 41). Bislang liegt keine Beurteilung für den 4-valenten MMRV-Impfstoff unter Immunsuppression vor.

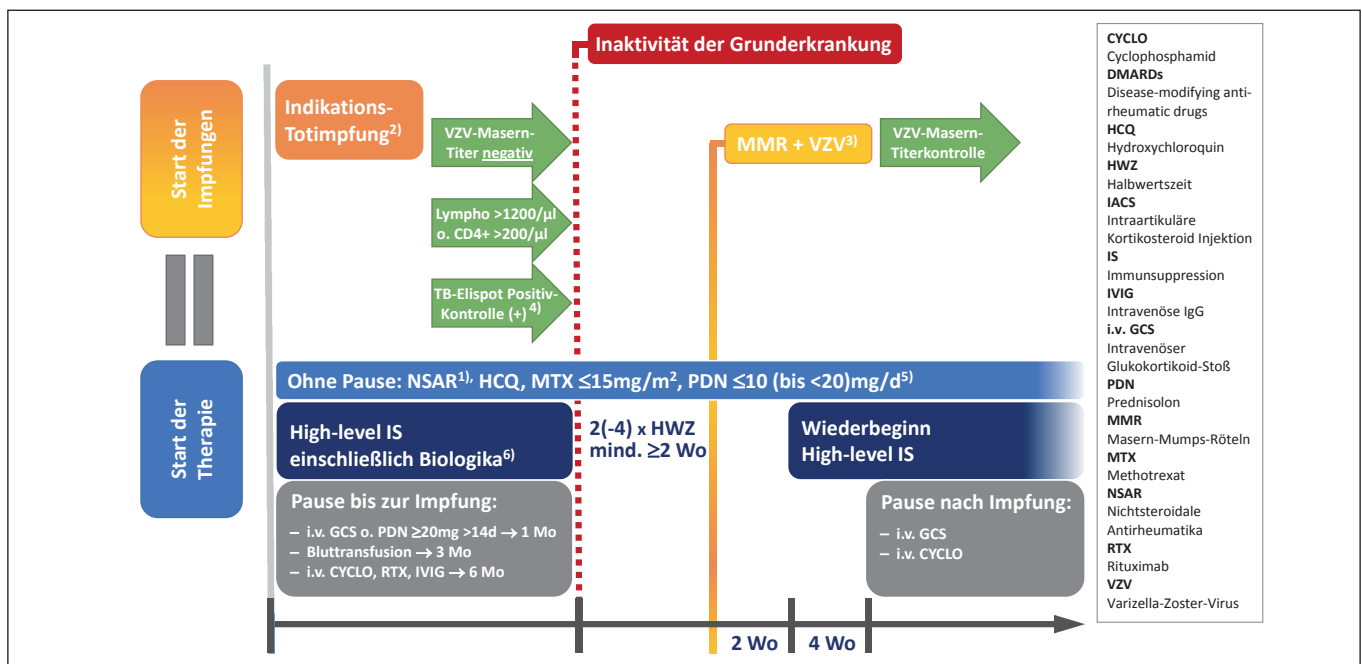


Abb. 2 Vorgehen bei geplanter Impfung in einer Pause der High-level-Immunsuppression: (1) kein Einsatz von ASS bis sechs Wochen nach der VZV-Impfung; (2) bei Einsatz von Rituximab müssen Nachhol- und Indikationstimpfungen ≥ 7 d vor der B-Zelldepletion erfolgen (Ausnahme: Influenza-Totimpfstoff mit zellulärer Immunität auch nach B-Zelldepletion); (3) MMR- und VZV-Impfstoffe an zwei Stellen getrennt impfen. Der VZV-Impfstoff Varilrix® ist nach immunologischer Vortestung on-label (siehe Kapitel „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression“ und

Punkt 4), die alleinige VZV-Impfung ist dann im Einzelfall auch ohne Pause der High-level-Immunsuppression möglich; (4) ergänzend kann die Serokonversion nach vorausgegangener Indikations-Totimpfung unter Immunsuppression dokumentiert werden; (5) Kortison-Bridging: Neubeginn oder Anheben der PDN-Dosis (maximal bis PDN < 20 mg/Tag) in der Pause der Immunsuppression ist als Flare-Prophylaxe zulässig. Dies ist im Einzelfall, je nach Exazerbations-Risiko und -Konsequenz, zu diskutieren; (6) eine Ausnahme stellen Booster-Lebendimpfungen unter TNF-Inhibitoren dar (► Tab. 3).

munsuppression“) können auch hier das Intervall bis zum Wiederbeginn einer High-level-Immunsuppression von vier auf ≥ 2 Wochen verkürzen (Ausnahme i. v. Glukokortikoide). Nach zwei bis spätestens vier Wochen ist eine zelluläre Immunität anzunehmen, ein Risiko für Impfviruserkrankungen besteht dann

nicht mehr (24, 25). Der Fokus liegt vor allem auf dem Effektivitätsaspekt.

Zur Prophylaxe einer Exazerbation der jRME kann in impfbedingten Pausen der bisherigen Immunsuppression ein Bridging mit niedrig dosierten Glukokortikoiden $\leq 0,2$ mg/kg KG/Tag bzw. ≤ 10 mg/Tag erfolgen.

Eine grafische Darstellung zum praktischen Vorgehen bei geplanter Lebendimpfung in einer „Impfpause“ der High-level-Immunsuppression zeigt ► Abbildung 2.

Die Empfehlungen zu Impfabständen nach Stopp der Immunsuppression in ► Tabelle 2 basieren zum Teil auf Expertenmeinungen und allgemeinen immunologischen Überlegungen (z. B. die Angaben

Tab. 3 Impfungen unter fortlaufender Immunsuppression

	Keine Einschränkungen	Bedingte Einschränkungen	Einzelfall-Entscheidung	Kontraindikationen
Totimpfstoffe	alle Immunsuppressiva	Rituximab < 6 Monate außer inaktivierte Influenza-impfung		keine
Primäre Lebendimpfung	Niedrige Dosis GC PDN $\leq 0,2$ mg/kg/Tag bzw. ≤ 10 mg/Tag Gelenkinjektionen Physiologische Ersatztherapie Sulfasalazin Hydroxychloroquin	Mittlere Dosis GC PDN > 0,2/kg bis < 2 mg/kg/Tag bzw. > 10 bis < 20 mg/Tag für > 2 Wochen Low-level-IS VZV-Impfung on-label unter Auflagen ^{1,*} MMR-Impfung off-label ^{3,*}	High-level-IS (einschließlich Biologika) VZV-Impfung on-label unter Auflagen ^{1,2,*} MMR-Impfung off-label ^{3,*}	Hohe Dosis GC PDN ≥ 2 mg/kg/Tag bzw. ≥ 20 mg/Tag für > 2 Wochen oder i. v.-GC-Stoß-Therapie: Pause für 4 Wochen vor Beginn und nach Ende der Therapie Lymphopenie < 1200/ μ l und/oder CD4+ < 200/ μ l (> 5. Lj) bzw. < 500/ μ l (≤ 5 . Lj) T-Zell-Funktionsstörung fehlende B-Zellen Rituximab < 6 Monate weitere med. KI aus ► Tabelle 3
Booster Lebendimpfung <i>Aufgrund des niedrigen Replikationspotenzials bei Zweitimpfungen ist das Risiko einer Impf-Virus-erkrankung geringer als bei Erstimpfungen</i>	siehe oben	Mittlere Dosis GC Low-level IS VZV-Impfung on-label unter Auflagen ^{1,*} MMR-Impfung off-label, aber durch EULAR und Studiendaten unterstützt ^{4,*}	High-level IS (einschließlich Biologika) VZV-Impfung on-label unter Auflagen ^{1,2,*} MMR-Impfung off-label ^{4,*}	siehe oben

GC = Glukokortikoide, IS = immunsuppressive Therapie; KI = Kontraindikation; Lj = Lebensjahr; med. KI = medikamentös bedingte Kontraindikationen; MMR = Masern-Mumps-Röteln; PDN = Prednisolon; VZV = Varizellen. Die Verabreichung des 4-valenten MMRV-Impfstoffes unter IS wird derzeit nicht empfohlen.

* Alternative ist eine Pausierung der IS (Details siehe ► Tab. 3). In der Pause der IS ist ein Bridging bis zu einer **Mittleren GC-Dosis** als Flare-Prophylaxe zulässig. Die Impfungen erfolgen dann mit Produkthaftung.

¹Produkthaftung gilt für den Varilrix®-VZV-Impfstoff nach positiver immunologischer Vortestung (siehe „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression“). Eine Impftiterkontrolle ist nach primärer Impfung zu diskutieren.

²Es gelten die unter Fußnote 1 für Varilrix® genannten Auflagen. Zudem wird Folgendes empfohlen: eine Beratung mit einem kinderrheumatologischen Experten, Aciclovir-Gabe bei Auftreten eines Impfxanthems mit > 20–50 Effloreszenzen.

³Für die primäre MMR-Impfung unter jeglicher Immunsuppression besteht keine Produkthaftung und es liegen nur unzureichende Studiendaten vor. Bei dringender Indikation zur Impfung unter laufender IS eröffnen STIKO und EULAR Raum für Einzelfallentscheidungen. In Analogie zur Empfehlung des VZV-Impfstoff-Herstellers und der ACIP-Leitlinie wird eine immunologische Vortestung (siehe „Empfehlungen zur Durchführung von Lebendimpfungen unter Immunsuppression“) angeraten (20). Eine schriftliche Aufklärung über den Wegfall der Produkthaftung ist einzuholen. Eine Impftiterkontrolle ist nach primärer Impfung zu diskutieren.

⁴Die Booster-MMR-Impfung unter IS ist ebenfalls eine off-label-Anwendung. Die EULAR-Empfehlung lässt den Einsatz von Methotrexat < 15 mg/m² KOF/Woche zu. Die Boosterimpfung auch unter TNF-Inhibitoren wird durch Studiendaten unterstützt. Die schriftliche Aufklärung über den Wegfall der Produkthaftung ist einzuholen.

zu Glukokortikoiden, Cyclophosphamid und Rituximab).

Titerbestimmungen und Boosterimpfungen unter Immunsuppression

Die Messung der Impfantwort ist nur in Einzelfällen indiziert. Einflüsse auf den Erfolg einer Schutzimpfung bei Patienten mit jRME haben

- die Art der Grunderkrankung und deren Aktivitätsstadium (27),
- die Wirkweise und Dosierung der Immunsuppression (8, 28, 29),
- angeborene, krankheitsbedingte oder iatrogene Immundefizienzen (30),
- die Anzahl und Art der Immunisierungen vor Beginn einer Immunsuppression (31, 32).

Am Beispiel der Pneumokokkenimpfstoffe werden die genannten Wechselwirkungen besonders deutlich:

- T-Zell-abhängige Konjugate (PCV13) und T-Zell-unabhängige Polysaccharide (PPSV23) wirken besonders effektiv bei jeweils gegenläufigem Wirkmechanismus der Immunsuppression (z.B. gute Wirkung von PCV13 bei Methotrexat- versus PPSV23 bei Cyclosporin-Therapie) (8, 29). Die Erstimmunisierung sollte immer durch einen Konjugatimpfstoff (PCV13) erfolgen, um eine spätere Hyporesponsiveness zu vermeiden. Ausreichende Zeitabstände von zehn bis zwölf Monaten zwischen PCV13- und

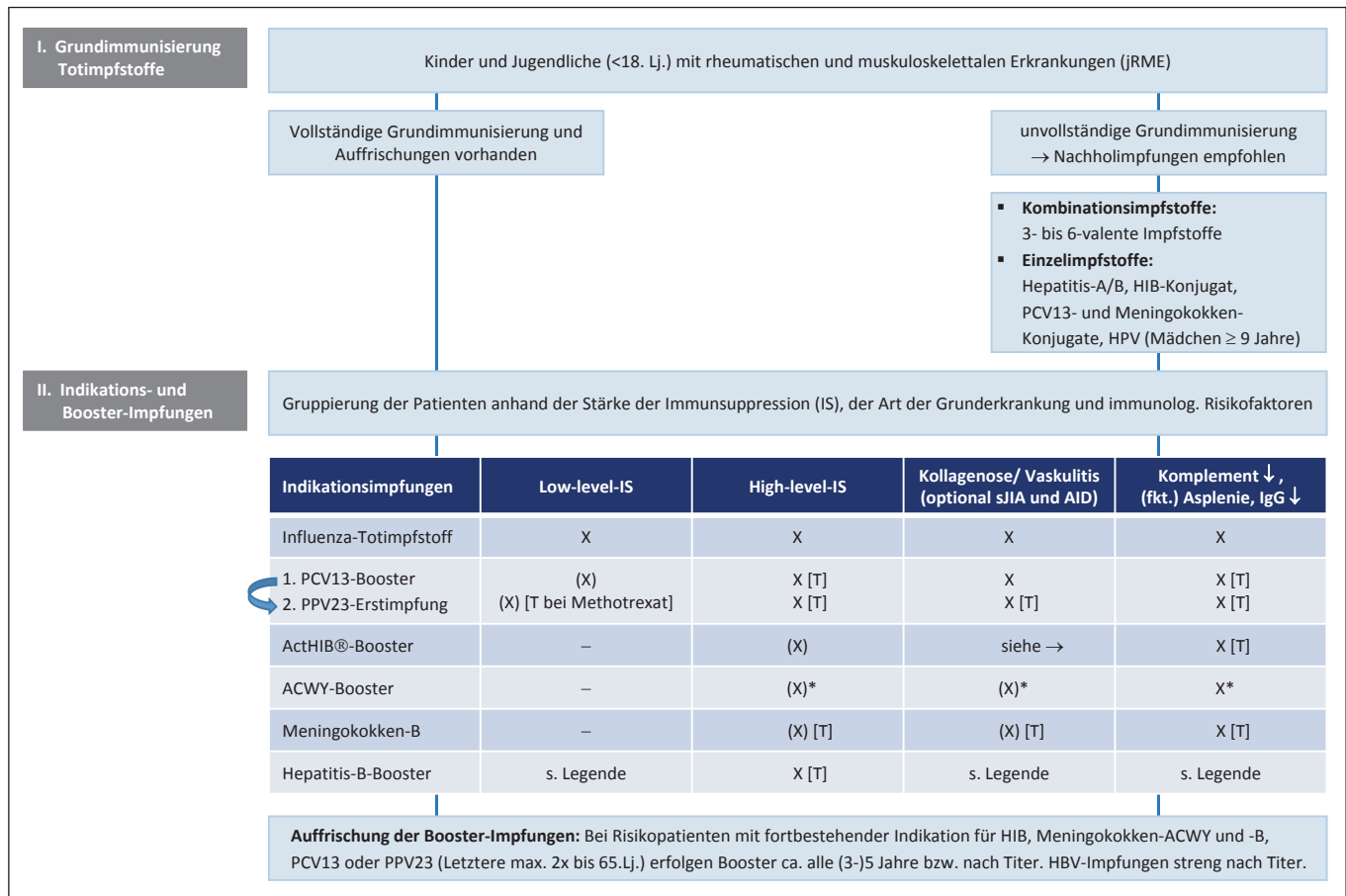


Abb. 3 Schematische Darstellung von Nachhol- und Indikationsimpfungen sowie Titerkontrollen bei Patienten mit jRME. AID = Autoinflammationssyndrom, sJIA = systemische juvenile Arthritis, [T] Titerbestimmung vier Wochen nach Impfung, (X) optionale Impfung, X empfohlene Impfung, – keine Impfung, gefüllter Pfeil = Reihenfolge zuerst PCV13 dann PPV23 strikt einhalten (als Prävention einer potenziellen Hyporesponsiveness), *nach zweimaliger ACWY-Konjugatimpfung ist keine Titerkontrolle notwendig. Bei Hochrisikopatienten ohne vorausgehende Meningokokken-Grundimmunisierung wird als Erstimpfung der ACWY-Konjugatimpfstoff eingesetzt. Für Patienten ohne HIB-Grundimmunisierung stehen Kombinationsimpfstoffe oder der monovalente Konjugatimpfstoff Act-HIB® (über internationale Apotheke) zur Verfügung. Die STIKO empfiehlt (nach im Säuglingsalter abgeschlossener Grundimmunisierung) eine Kontrolle des Hepatitis-B-Schutzes für Patienten mit relevanter Immunsuppression, bei welchen ein schwerer Verlauf einer Hepa-

titis-B-Erkrankung zu erwarten ist. Hersteller-Empfehlungen liegen für TNF-Inhibitoren, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab, Belimumab vor. Zieltiter für anti-HBs ist ≥ 100 IE/l. Wird eine Hepatitis-B-Boosterung notwendig, sollte anschließend eine erneute Titerkontrolle erfolgen. Die Indikation zur Titerbestimmung bzw. erneuten Impfung ist auch bei Untergruppen von Patienten mit Hepatopathien, Bluttransfusionen und Familien- oder Intimkontakt zu HBsAg-Trägern zu prüfen. Über weitere regelmäßige Anti-HBs-Verlaufskontrollen ist individuell zu entscheiden. Die inaktivierte saisonale Influenzaimpfung erfolgt jährlich bei allen Patienten: Laut STIKO ist eine „T- und/oder B-zelluläre Restfunktion“ hierfür ausreichend (9). Teilweise sind bei Kindern (bis ins Grundschulalter), die zum ersten Mal gegen Influenza geimpft werden, zwei Impfdosen – im Abstand von vier Wochen – empfohlen (siehe Fachinformation). Einige Experten empfehlen den Einsatz adjuvantierter Influenzaimpfstoffe bei Kindern mit Immunsuppression (42, 43)

PPSV23-Impfungen (und vice versa) begünstigen die Ausbildung einer Boosterantwort (33). Weitere Boosterimpfungen mit einem Konjugatimpfstoff nach Konjugat-Vorimmunisierung erzeugen eine starke Impfantwort auch unter Immunsuppression (34).

- Bei Hochrisikopatienten (z. B. mit Kollagenose), begleitender Immundefizienz (z. B. Komplementmangel) und erkrankungsbedingt notwendiger High-level-Immunsuppression sollte aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos eine möglichst hohe Anzahl an zirkulierenden Impfantikörpern – aller Subgruppen – vorliegen (z. B. auch IgA als Schleimhautschutz). Im genannten Fallbeispiel sind deshalb Impftiterkontrollen und regelmäßige Boosterimpfungen angeraten.

Ein Korrelat zum Impfschutz gibt es u. a. bei Titerbestimmungen für Diphtherie, Tetanus, *Haemophilus influenzae* b, Pneumokokken, Meningokokken (teils nur im Referenzzentrum Würzburg möglich) und Hepatitis B, Masern, Röteln sowie Varizellen.

Die derzeit verfügbaren Studiendaten, in Kombination mit immunologischen Erwägungen, lassen nachfolgende Einflüsse von Immunsuppressiva auf den Impferfolg vermuten (siehe auch DGRh-Leitlinie 2014) (7, 28):

- **Keine Reduktion** der Impftiter unter Antimalariamitteln, Sulfasalazin und niedrig dosierten Glukokortikoiden (PDN $\leq 0,2$ mg/kg KG/Tag bzw. ≤ 10 mg/Tag oder höhere orale PDN-Therapien für < 2 Wochen).
- **Keine relevante Reduktion** der Impftiter unter Monotherapien mit TNF-alpha-, IL-1- und IL-6-Blockade (35, 36).
- **Vorhandene, aber abgeschwächte Impftiter** unter Hochdosis-Glukokortikoiden, Methotrexat (vor allem bei PPSV23), Azathioprin, Cyclosporin A, Mycophenolsäure (MMF) und Cyclophosphamid (8, 28). Unter genannter Medikation wird für die Subgruppe der Hochrisikopatienten (Definition siehe ►Tab. 4, Statement 8) eine Kontrolle des Impferfolges empfohlen.
- Einen **starken Einfluss auf Impftiter** zeigen zellgerichtete Therapien mit Wirkung auf T- oder B-Zellen sowie deren Kostimulation. Beispiele sind Abata-

cept, Rituximab und eventuell auch hochdosiertes MMF (28, 35):

- Unter Therapie mit Abatacept sollten Impfungen möglichst zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Infusion erfolgen. Die Abataceptgabe kann dann um eine Woche verschoben werden. Bei Hochrisikopatienten wird eine Titerkontrolle empfohlen.
- Vor Rituximabgabe sind sieben Tage Abstand ausreichend, um eine Impfantwort zu generieren (37). Innerhalb von sechs Monaten nach Rituximabgabe ist, bei fehlenden B-Zellen, die Wirkung T-Zell-unabhängiger Impfungen fraglich. Hingegen kann die inaktivierte Influenzaimpfung durch Ausbildung einer zellulären Immunität auch in Phasen der B-Zelldepletion angewandt werden (38). Bislang liegen keine Empfehlungen zu generellen Impftiterkontrollen nach der Repopulation von B-Zellen vor. Es ist jedoch nicht klar, ob die Daten über stabile Impftiter erwachsener RA-Patienten (nach Rituximabtherapie) auf Kinder zu übertragen sind. Im Gegensatz zu Kindern verfügen Erwachsene über eine höhere Anzahl an Boosterimpfungen und B-Gedächtniszellen (33).

Allgemein gilt, dass Boosterimpfungen je nach Grundlage und Fortbestehen der Indikation, als Einzelfallentscheidung, alle (drei) bis fünf Jahre durchgeführt werden. Die STIKO gibt diesbezüglich indikationsadaptierte Empfehlungen vor (►Abb. 3).

Postexpositionsprophylaxe

Entscheidend ist die Art der Ansteckung: Bei früher Inkubation innerhalb der Familie kommt eine Postexpositions-Prophylaxe meist zu spät, wohingegen sie bei Kontakt mit einer Indexperson im Spätstadium der Erkrankung – z. B. in der Schule oder bei der Arbeit – noch effektiv sein kann. Allerdings wissen nur ca. 50 Prozent der Erkrankten um ihre Exposition (39). Für ungeimpfte Patienten mit Masern- oder Windpocken-Exposition gelten die Statements 28 und 29 in ►Tabelle 4. Ist der Patient zum Zeitpunkt der Exposition bereits einmalig (MMR oder

VZV) geimpft, so kann unter gewissen Auflagen – betreffend der Immunsuppression und des immunologischen Status (►Tab. 3) – eine Booster-Inkubationsimpfung im Einzelfall erfolgen. Ergänzend anzumerken ist, dass die zweimalige VZV-Impfung bei Patienten mit Immunsuppression einen protektiven Effekt gegenüber der Entwicklung eines Herpes Zoster zeitigen kann (21).

Weitere Empfehlungen zum post-expositionellen Vorgehen

- **Mumps:** MMR-Inkubationsimpfung bei Adoleszenten innerhalb von drei (bis fünf) Tagen, mit den genannten Einschränkungen unter Immunsuppression (►Tab. 2, ►Tab. 3). Intravenöse Standardimmunglobuline (IVIG) bieten keinen sicheren Schutz.
- **Röteln:** Unter Immunsuppression empfiehlt die STIKO den Einsatz von IVIG entsprechend der Empfehlung bei Schwangeren. Eine Inkubationsimpfung ist nicht effektiv.
- **Pertussis:** Die STIKO und DGPI empfehlen eine Auffrischimpfung innerhalb von drei (bis sieben) Tagen, wenn mindestens drei Grundimmunisierungen vorliegen und die letzte reguläre Impfung länger als fünf Jahre zurückliegt. Zusätzlich sollte eine Chemoprophylaxe mit einem Makrolid-Antibiotikum erfolgen. Selbst bei ausreichender Immunisierung können exponierte Personen eine Infektionsquelle darstellen. Auch sie sollten eine Chemoprophylaxe erhalten, wenn sich gefährdete Personen in ihrem direkten Umfeld befinden (Beispiele sind exponierte Familienmitglieder von Patienten oder exponierte Patienten im stationären Setting).
- **Hepatitis A:** Sehr guter Riegelungseffekt der Totimpfung aufgrund der langen Inkubationszeit von zwei bis vier Wochen.

Impfempfehlungen der GKJR

In die nachfolgenden Impfempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit RME (►Tabelle 4) gingen Stellungnahmen der DGRh, der STIKO (z. B. das Bulletin für

Tab. 4 Statements zu Impfungen bei Kindern und Jugendlichen mit RME

1	Zu Betreuungsbeginn ist der Impfstatus jedes Patienten mit jRME zu prüfen. Besonderes Augenmerk gilt der Vollständigkeit von Lebendimpfungen, da diese unter immunsuppressiver Therapie (IS) nur eingeschränkt verabreicht werden können (C).
2	Bei unklarer Anamnese bzgl. durchgemachter Wildvirusinfektion und Impfstatus kann die Bestimmung einer Ausgangsserologie notwendig werden (D).
3	Der Impfstatus ist bei Lebendimpfungen mindestens 2 (idealerweise 4) Wochen und bei Totimpfungen 1–2 Wochen vor Einleitung einer IS zu komplettieren (B). Besonders strikt gilt die Empfehlung zur Vorabimpfung bei geplanter zellgerichteter Therapie wie z. B. Rituximab oder Abatacept, um einen guten Impferfolg zu erzielen. Eine umfassende Grundimmunisierung vor Beginn der IS ist das Fundament für eine gute Boosterantwort späterer Impfungen unter IS (D).
4	Familienangehörige und andere enge Kontaktpersonen von Patienten sind im Sinne eines immunologischen Schutzschildes zu immunisieren, z. B. jährlich gegen Influenza (D).
5	Familienangehörige und andere Kontaktpersonen können alle Lebendimpfungen (Ausnahme: attenuierte Influenzaimpfung bei relevant immunsupprimierten Patienten) erhalten. Stark immunsupprimierte Patienten sollten den Kontakt mit Windeln von gegen Rotaviren geimpften Säuglingen und den Kontakt mit Personen, die nach Varizellen- oder Zosterimpfung Hauterscheinungen entwickeln, meiden (D).
6	Impfungen sollten idealerweise in einer stabilen Krankheitsphase erfolgen. Allerdings sollten bei Patienten mit aktiver jRME dringend notwendige Nachhol- oder Indikationsimpfungen nicht kategorisch ausgeschlossen werden, insbesondere wenn anzunehmen ist, dass krankheits- und therapiebedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (D).
7	Eine Kalkulation des individuellen Infektionsrisikos des Patienten mit jRME erscheint im Hinblick auf zu planende Indikationsimpfungen sinnvoll (D).
8	Das individuelle Infektionsrisiko wird von Grunderkrankung, Komorbiditäten, Infektionsanamnese und immunsuppressiver Therapie bestimmt. Ein hohes Infektionsrisiko wird u. a. für Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • systemischem Lupus erythematodes (SLE) oder primär chronischer Vaskulitis, • einer relevanten (z. B. zentralnervösen, kardiopulmonalen oder renalen) Komorbidität, • einem persistierenden Immunglobulin- oder Komplementmangel, • einer (funktionellen) Asplenie, • einer positiven Anamnese für eine stattgehabte Sepsis oder Meningitis, oder • einer High-level-IS (siehe Statement 9) angenommen (D).
9	Als relevante (= High-level-) IS werden folgende angesehen: MTX > 15 mg/m ² KOF/Woche, Cyclosporin A > 2,5 mg/kg KG/Tag, Azathioprin > 3 mg/kg KG/Tag, Cyclophosphamid > 2 mg/kg KG/Tag, Leflunomid > 0,5 mg/kg KG/Tag, Mycophenolat-Mofetil ≥ 1200 mg/m ² KOF/Tag, jede Biologikatherapie und eine hochdosierte Glukokortikoid-Therapie, definiert als Prednisolon > 0,2 mg/kg KG/Tag bzw. > 10 mg/Tag > 2 Wochen sowie i. v.-Glukokortikoid-Stoßtherapien (D). Als Standard- oder Low-level-IS gelten entsprechend niedrigere Dosen oben genannter Medikamente.
10	Das Impfansprechen kann in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, deren Aktivität, der Therapie und der eingesetzten Vakzine eingeschränkt sein. Routinemäßige Impfantikörperbestimmungen sind mit Blick auf die Kosten-Nutzen-Relation und ihre eingeschränkte Aussagekraft nicht angezeigt (C).
11	Impfantikörperbestimmungen können bei einzelnen Patienten mit bestimmten Erkrankungen bzw. unter zellgerichteten Therapien (z. B. Rituximab, Abatacept, Mycophenolat) oder hochdosierter Glukokortikoid-Therapie sinnvoll sein (C).
12	Kontraindikationen für Impfungen mit Totvakzinen bestehen bei Kindern und Jugendlichen mit RME nicht, d. h. diese Impfungen sollten entsprechend der STIKO-Empfehlungen und unabhängig von der Therapie erfolgen (B).
13	Es gibt Hinweise, dass bei bestimmten Therapien der Impfzeitpunkt den Impferfolg beeinflusst. So ist das Impfansprechen schlechter, wird z. B. innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten nach Rituximab-Infusion, von 3 Wochen nach Infliximab-Infusion oder von 2 Wochen nach Abatacept-Infusion geimpft. Eine Impfung vor der jeweiligen Substanzgabe (mindestens 1 Woche vorher) ist insofern zu bevorzugen (B).
14	Für Patientinnen mit jRME gelten die generellen STIKO-Empfehlungen zur HPV-Impfung. Aufgrund des bei Patientinnen mit SLE signifikant erhöhten Risikos für HPV-Infektionen, deren Persistenz und erhöhten Rate an zervikalen Neoplasien sollte bei entsprechender Lebensführung eine HPV-(Nachhol-)Impfung auch jenseits des 18. Lebensjahres diskutiert werden (D).
15	Lebendimpfungen können bei Kindern mit RME erfolgen, wird nichtimmunsuppressiv behandelt und liegt keine Lymphozytopenie (< 1200/μl) vor. Bei einer höhergradigen (High-level-) IS (siehe Statement 9), z. B. einer Biologikatherapie, sollten sie in der Regel nicht durchgeführt werden (D). Ausnahmen können in Abhängigkeit davon getroffen werden, ob es sich um eine primäre oder Boosterimpfung handelt.
16	Im Hinblick auf die vorhandene Evidenz zu Lebendimpfungen bei immunsuppressiv Behandelten und in Analogie zu den Empfehlungen der EULAR und IDSA können eine Booster-Impfung gegen MMR und die Primär- und Boosterimpfung gegen VZV unter einer Low-level-IS nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden (C).
17	Alternativ wäre vor und nach einer Lebendimpfung eine Pause von mindestens 2 Wochen bei Low-level-DMARD-Therapie (Ausnahme Leflunomid: evtl. Auswaschverfahren mit Cholestyramin) einzuhalten.

Tab. 4 Fortsetzung

18	Nach Stopp einer High-level-IS orientiert sich die Pause bis zur Lebendimpfung an der Art der Medikation: <ul style="list-style-type: none"> • nach Beendigung von High-level-synthetischen DMARDs regulär 3 Monate, in der Sondersituation einer elektiven Impfpause ≥ 2 Wochen* (Ausnahme Leflunomid: evtl. Auswaschverfahren mit Cholestyramin), • nach Biologikatherapie sollte der Abstand mindestens 2*, besser 4 HWZ (mind. ≥ 2 Wochen) betragen (Ausnahme Rituximab: 12 Monate Pause), • nach hochdosierter Glukokortikoid-Therapie (Prednisolon > 20 mg/Tag für > 2 Wochen bzw. i.v.-Glukokortikoid-Stoßtherapien) 4 Wochen (D). Nach erfolgter Lebendimpfung definiert sich der Abstand zur Wiederaufnahme einer IS durch das Intervall bis zur Ausbildung einer zellulären Immunreaktion. Je nach geplanter IS werden 2 Wochen bis zur Low-level-IS, (2*–)4 Wochen bis zur High-level-IS und 4 Wochen bis zur hochdosierten Glukokortikoid-Therapie empfohlen. *Die jeweils kürzeren Intervalle gelten nach immunologischer Vortestung.
19	Die jährliche Influenzaimpfung wird für alle Patienten mit jRME empfohlen. Kinder und Jugendliche mit IS sollten inaktivierte Influenzaimpfstoffe erhalten (C).
20	Im Allgemeinen sind bei Patienten mit jRME Konjugatimpfstoffe (z. B. gegen Pneumokokken, Meningokokken, HiB) zu bevorzugen, da sie eine T-Zellgedächtnisbildung mit Boosterfähigkeit generieren. Dies kommt insbesondere bei Patienten mit hohem Infektionsrisiko und Indikation für wiederholte Auffrischungen zum Tragen. Ausnahme: Bei Patienten unter T-Zell-Suppressiva (z. B. Cyclosporin oder Abatacept) können Polysaccharidimpfstoffe als B-Zell-abhängige Impfstoffe Vorteile bringen. Ist eine Erweiterung des Impfschutzes durch einen Polysaccharidimpfstoff geplant, sollte diese Impfung erst nach stattgehabter Konjugatimpfung (wegen potenzieller Induktion einer Hyporesponsivens) erfolgen (C).
21	Für Kinder und Jugendliche mit hohem Infektionsrisiko werden Pneumokokken-Indikationsimpfungen, für Kinder mit besonders hohem Infektionsrisiko (d. h. mit [funktioneller] Asplenie, persistierendem Komplement- oder Immunglobulinmangel) zusätzlich Meningokokken- und HiB-Indikationsimpfungen und deren spätere erneute Auffrischung (bei fortbestehenden Risiko) empfohlen (D).
22	Bei Kindern und Jugendlichen mit Indikation für eine Pneumokokken-Nachholimpfung jenseits des zweiten vollendeten Lebensjahres bzw. eine Boosterimpfung jenseits des 5. Lebensjahres wird der PCV13-Impfstoff Prevenar 13 [®] angeraten. Der Konjugatimpfung sollte nach ca. 10 Monaten jene mit PPSV23 folgen (C).
23	Eine zweite PPSV23-Impfung kann nach fünf Jahren bei Fortbestehen des hohen Infektionsrisikos/Indikation in Betracht gezogen werden, jedoch sind nicht mehr als zwei PPSV-23-Impfungen bis zum 65. Lebensjahr empfohlen. Alternativ kann mit PCV-13 aufgefrischt werden (D).
24	Die Meningokokken-Indikationsimpfung erfolgt mit der tetraivalenten Meningokokken-Konjugatvakzine (D). Eine Titerkontrolle wird empfohlen, alternativ kann eine Zweitimpfung erfolgen. Zusätzlich kann die Impfung gegen Meningokokken B in Betracht gezogen werden (D).
25	Die HiB-Indikationsimpfung bzw. Nachholimpfung jenseits des 4. Lebensjahres kann mit einem Kombinationsimpfstoff erfolgen (D).
26	Patienten mit jRME und hohem Infektionsrisiko (siehe Statement 8) bzw. zu erwartendem schweren Verlauf sollten eine Hepatitis-B-Auffrischimpfung bei einem anti-HBs-Titer < 100 IE/l erhalten (C).
27	Kinder und Jugendliche mit RME können alle Reiseimpfungen mit inaktivierten Impfstoffen erhalten. Für Lebendimpfungen gelten Statements 15–18 (D).
28	Bei Maserexposition erhalten Personen ohne IS, die ungeimpft sind, in der Kindheit nur 1-mal geimpft wurden oder deren Impfstatus unklar ist, innerhalb von 3 Tagen nach Kontakt eine postexpositionelle Impfdosis (Riegelungsimpfung). Bei ungeimpften Patienten unter IS ist eine Immunglobulingabe (0,5 g/kg KG Standard-IG) indiziert (C).
29	Bei Varizellenexposition ist bei ungeimpften Personen ohne IS mit negativer Varizellen-Anamnese und erhöhtem Risiko für Varizellen-Komplikationen bzw. Kontakt zu Risikopersonen eine Riegelungsimpfung innerhalb von 5 Tagen nach Exposition oder innerhalb von 3 Tagen nach Beginn des Exanthems beim Indexfall zu erwägen. Patienten unter IS können i.v. VZIG (Varitect [®] 1 ml/kg KG) oder i.m. Varicellon [®] (0,2 [–0,5 ml]/kg KG, max. 5 ml) innerhalb von 96 Stunden nach Exposition oder alternativ Aciclovir (40 [–80] mg/kg KG p. o. in 3–4 ED für [5–] 7 Tage ab Tag 7 [–9] nach Exposition) erhalten. Aciclovir ist eher für Patienten mit Low-level-IS zu empfehlen (D).
30	Patienten, die sich innerhalb von 24 Wochen nach Rituximabtherapie verletzen und eine große und/oder kontaminierte Wunde aufweisen, sollten wegen eines evt. abgefallenen Tetanusantikörpertiters und eines möglichen ungenügenden Ansprechens neben der aktiven Tetanusimpfung zusätzlich Tetanus-Immunglobulin erhalten (D).

Impfungen bei Immundefizienz), der EULAR, der IDSA und des Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ein. Die Stärke der Empfehlungen wurde basierend auf der vorhandenen Evidenz nach den EULAR-Richtlinien in Klammern angegeben (40).

Derzeit erfolgt eine Konsentierung dieser Statements mittels Delphi-Verfahren durch 20 GKJR-Mitglieder, die am Exper-

tenmeeting in Wörlitz 2014 teilnahmen. Die finalisierten Empfehlungen werden zeitnah in einer der nachfolgenden Ausgaben der *arthritis+rheuma* veröffentlicht.

Sonstige Impfungen

- **Frühsommermeningoenzephalitis (FSME):** Die Indikation zur Impfung ist

abhängig vom Expositionsrisiko. Es existieren bislang keine Daten zur FSME-Impfung bei rheumatischen Erkrankungen, deshalb ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Laut Deutscher Gesellschaft für Tropenmedizin (DTG) ist der Imperfekt unter Immunsuppression derzeit nicht sicher zu beurteilen und bei FSME-Hochrisikopatienten wird eine Impftiter-Bestim-

Fazit für die Praxis

Patienten mit jrME erhalten immer weitreichendere und wirksamere immunsuppressive Therapien. Diese begünstigen im Einzelfall eine nicht unerhebliche Infektionsgefährdung. Tot- und Lebendimpfstoffe können sicher, effektiv und ohne relevante Therapieverzögerung in immunsuppressive Regime integriert werden und so deren Risiken minimieren. Schwere Erkrankungen insbesondere durch Hib, Pneumokokken, Meningokokken, Hepatitis, Influenza, Masern und Varizella Zoster sowie langfristige Folgen einer HPV-Infektion können verhindert werden. Neben Grund- und Nachholimpfungen ist die Überprüfung auf fortbestehende Indikationen für Boosterimpfungen wichtig. Im Einzelfall ist die Dauer des Impfschutzes nicht sicher abschätzbar und infektiologisch relevante Impflücken bei Pneumokokken, Meningokokken und nichtbekapselten Haemophilus-Stämmen gilt es zu berücksichtigen. Die Aufklärung des Patienten und dessen Haus- oder Kinderarztes über individuelle infektiologische Risiken und Möglichkeiten der Prophylaxe sind wichtiger Bestandteil der kinderrheumatologischen Versorgung und vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie erforderlich.

mung ein bis zwei Monate nach der zweiten (bei Schnellimmunisierung nach der dritten) Impfung diskutiert. Je nach Impftiter ist dann eventuell eine zusätzliche Impfung direkt im Anschluss an die Grundimmunisierung notwendig. Boosterimpfungen unter Immunsuppression sind alle drei (bis fünf) Jahre in Betracht zu ziehen.

- *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG): Gemäß STIKO und DGRh wird die BCG-Impfung in Deutschland seit 1998 nicht mehr empfohlen. Gründe sind die hierzulande niedrige Tuberkuloseinzidenz und eine ungünstige Nutzen-Risiko-Konstellation bei Patienten mit (iatrogener) Immundefizienz.

Interessenkonflikt

F.S.: Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

K.M.: Forschungsunterstützung AbbVie, Pfizer; Honorare AbbVie, Chugai, Medac, Pharm-Allergan, Pfizer, Roche

Literatur

1. Beukelman T, Xie F, Chen L et al.; SABER Collaboration. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2773–2780.
2. Danza A, Ruiz-Iratorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013; 22: 1286–1294.
3. Speth F, Wellinghausen N, Haas JP. Medicinal prophylaxis during intensified immunosuppression in children and adolescents; Part 2. *Z Rheumatol* 2013; 72 (9): 896–909.
4. Speth F, Wellinghausen N, Haas JP. Screening investigations during intensified immunosuppression in children and adolescents; Part 1. *Z Rheumatol* 2013; 72 (8): 814–821.
5. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014; 371 (4): 349–356.
6. Minden K, Speth F, Huppertz HI, Borte M. Immunization in children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Z Rheumatol* 2014; 73 (10): 878–889.
7. Warnatz K, Goldacker S. Impfungen bei rheumatischen Erkrankungen. Aktuelle Empfehlung der STIKO und DGRh. *Arthritis und Rheuma* 2014; 3: 140–149.
8. Heijstek MW, Wulfraat NM. EULAR recommendations for vaccination in pediatric paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (10): 1704–1712.
9. STIKO, 2005 Bulletin (Sonderdruck): Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz.
10. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al., Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (3): 309–318.
11. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transplant Infect Dis* 2009; 11 (4): 290–297.
12. Boddana P, Webb LH, Unsworth J et al. Hypogammaglobulinemia and bronchiectasis in mycophenolate mofetil-treated renal transplant recipients: an emerging clinical phenomenon? *Clin Transplant* 2011; 25 (3): 417–419.
13. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit rheumatischen Erkrankungen. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Februar 2014. <http://www.bag.admin.ch/ekif/04423/04429/index.html>
14. Greenberg JD, Hochberg MC. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infections outcomes including opportunistic infections in the CORONNA registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (2): 380–386.
15. Grijalva CG, Griffin RM. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and risk of serious infections. *Rheumatology* 2010; 49: 82–90.
16. De Keyser F. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Current Rheumatol Reviews* 2011; 7: 77–87.
17. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62 (7): 1034–1039.
18. Lydick E, Kuter BJ, Zajac BA, Guess HA. Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukemia who received Oka/Merck varicella vaccine. NIAID Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *Vaccine* 1989; 7 (6): 549–553.
19. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA et al.; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53 (1): 4–23.
20. Kroger AT, Atkinson WL, Mercuse EK, Pickering LK. General Recommendations on Immunization. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2006; 55 (RR15): 1–48. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm>
21. Sartori AM. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis* 2004; 8 (5): 259–270.
22. Krüger K, Albrecht K, Rehart S, Scholz R und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlung der DGRh zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARDs und Biologika bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Therapie-Empfehlungen/perioperativ/periop_final230813_ueberarbeitung_kk.pdf
23. Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2014; 34 (2): 151–163.
24. Kumagai T, Chiba Y, Fujiwara M et al. Humoral and cellular immune response to varicella-zoster virus in children inoculated with live attenuated varicella vaccine. *Biken Journal* 1980; 23: 135–141.
25. Harpaz R, Ortega-Sandoz IR, Seward JF. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2008; 57: 1–30.
26. Lacki JK, Mackiewicz SH, Leszczynski P, Müller W. The effect of intravenous cyclophosphamide pulse on peripheral blood lymphocytes in lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int* 1997; 17 (2): 55–60.
27. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1121–1127.
28. Warnatz K, Goldacker S, Gause AM; die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Vaccination recommendations of the Commission for Pharmacotherapy of the German Society of Rheumatology. *Z Rheumatol* 2013; 72 (7): 687–689.
29. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after

- heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66 (10): 1340–1347.
30. Smets F, Bourgois A, Vermeylen C et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007; 25 (29): 5278–5282.
31. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal-conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (1): R1.
32. Enke BU, Bökenkamp A, Offner G et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64 (2): 237–241.
33. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (3):185–194.
34. Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A et al. Safety and immunogenicity of booster immunization with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine* 2014; 32 (12): 1394–1397.
35. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (5): R171.
36. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2010; 28 (31): 5109–5113.
37. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (3): R111.
38. Arad U, Tzadok S, Amir S et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011; 29 (8): 1643–1648.
39. Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. The frequency and consequences of varicella exposure and varicella infection in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18 (2): 106–112.
40. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR et al.; EULAR. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (9): 1172–1176.
41. Borte S, Liebert UG, Borte M. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 144–148.
42. Adam D. Grippeimpfung bei Kindern: Adjuvantierte Vakzine ist hochwirksam und sicher. *Dtsch Arztebl* 2011; 108 (48): A-2607/B-2178/C-2150.
43. Sengler C, Niewerth M, Kallinich T et al. Survey about tolerance of the AS03-adjuvanted H1N1 influenza vaccine in children with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2014; 33 (1): 137–139.