

Immunsuppression und Impfungen in der hausärztlichen Praxis

Immunosuppression and Vaccination in Family Practices

Christiane Kling¹, Julia Hansmann-Wiest², Dietrich Kabelitz¹

Hintergrund: Patienten mit Immunsuppression sind in besonderem Maße auf Impfschutz angewiesen.

Suchmethodik: Anhand der Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften sowie des Robert Koch-Instituts wird eine Übersicht über die Thematik gegeben.

Wichtigste Botschaften: Krankheiten, die zu dauerhafter oder intermittierender Immunsuppression prädisponieren, betreffen bis zu 10 % der Bevölkerung und sind damit nicht selten. Die häufigste Ursache für eine Immunsuppression ist die Pharmakotherapie von Patienten mit Krebs und Autoimmunerkrankungen. Für einen effektiven Schutz sollten Patienten mindestens vier Wochen vor geplanter Immunsuppression geimpft sein. Bei bereits laufender Immunsuppression sind Lebendimpfstoffe kontraindiziert. Als Sonderfälle müssen Patienten mit Asplenie aus vitaler Indikation zeitnah geimpft werden.

Schlussfolgerungen: Ein wesentlicher hausärztlicher Beitrag zum Schutz Immunsupprimierter ist die sorgfältige Umsetzung der Impfeempfehlungen in der gesunden Bevölkerung. Hierdurch kann bei etwaig Betroffenen in Zeiten der Immunkompetenz ein effektiver Grundschutz aufgebaut werden. Zur Umgebungsimpfung gehört auch die Impfung des Praxispersonals. Wenn eine Immunsuppression festgestellt bzw. geplant ist, ist bei Impflücken Rücksprache mit dem behandelnden Fachzentrum/Gebietsarzt empfohlen.

Schlüsselwörter: Krebs; Autoimmunerkrankung; Transplantation; Zoster; Humane Papillomviren

Background: Immunocompromised patients need to be especially protected from vaccine-preventable diseases.

Search methods: By referring to national and international guidelines and those of the Robert Koch-Institute, Berlin, essential information on this topic is summarized.

Main messages: Predisposing conditions which can lead to persisting or intermittent immune incompetence affect up to 10 % of the population and thus occur frequently. The most prevalent causes of immunosuppression are therapeutic interventions in malignant and autoimmune disease. Vaccination is most effective when applied at least four weeks before immunosuppression occurs. Under immunosuppression, live attenuated vaccines are contraindicated. Asplenic patients as a special case need to be vaccinated for vital reasons as soon as the diagnosis is established.

Conclusions: Vaccination of the healthy population according to the national guidelines and of the household members of immunocompromised patients – extended to the personnel – are important contributions in family practice. Thus, baseline protection is established if a disease causing immunosuppression occurs. In case the standard vaccination program has not been realized and additional vaccinations are warranted in the context of immunosuppression, a specialist center should be consulted.

Keywords: altered immune competence; malignant disease; transplantation; autoimmune disease; varicella zoster; human papillomavirus

Hintergrund

Standard- und Indikationsimpfungen zählen zu den wichtigsten Präventivleistungen in der Hausarztpraxis, wobei die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut Berlin jährlich überarbeiteten Impfeempfehlungen für gesunde Erwachsene übersichtlich geblieben sind und mit ent-

sprechender Praxisroutine leicht umgesetzt werden können.

Dagegen benötigen Patienten, die immundefizient oder immunsupprimiert sind, besondere Aufmerksamkeit. Die größte Gruppe stellen diejenigen dar, die wegen einer chronischen Krankheit unter intermittierender oder dauerhafter pharmakologischer Immunsuppression stehen. Das große Spektrum an

immunsuppressiven Medikamenten wurde durch die Zulassung von Biologika erheblich erweitert. Weitere Personenkreise sind z.B. Patienten mit erworbener oder angeborener Immunsuppression, anatomischer oder funktioneller Asplenie.

Die heutigen Behandlungsmöglichkeiten haben zur Verbesserung sowohl der Lebenserwartung als auch der Le-

¹ Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

² Institut für Allgemeinmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Peer reviewed article eingereicht: 08.06.2016, akzeptiert: 06.09.2016

DOI 10.3238/zfa.2017.0056-0063

bensqualität beigetragen. Exemplarisch sei die häufigste entzündliche Autoimmunerkrankung, die rheumatoide Arthritis, genannt [1, 2]. Dadurch bekommt der Infektions- und Impfschutz für Patienten mit Immunsuppression ein besonderes Gewicht.

Eine Herausforderung sehen wir darin, Einzelpersonen aus der inhomogenen Gruppe von Patienten mit absehbarer Immunsuppression rechtzeitig zu identifizieren, zu versorgen und auch unter Immunsuppression bestmöglich zu schützen [3, 4]. Ziel der Übersicht ist es, eine Systematik für den Praxisalltag zu vermitteln.

Literatursuche

Grundlage sind die Stellungnahmen der STIKO am Robert Koch-Institut Berlin (RKI). Hierzu zählen die aktuellen, jährlich überarbeiteten Impfempfehlungen für Erwachsene und Kinder [5] sowie die umfassende Zusammenstellung zum Thema Immunsuppression aus dem Jahr 2005 [6]. Aktuelle Versionen der AWMF- [7] und anderer Leitlinien deutschsprachiger Fachgesellschaften zur Impfprophylaxe [8–12] sowie die Argumentationen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) [13], europäischer und internationaler Fachgremien [14–16] wurden berücksichtigt. Reiseimpfungen sind nicht Inhalt dieser Übersicht.

Antworten auf häufige Fragen

1. Wie häufig muss man mit dem Thema „Immunsuppression“ in der Praxis rechnen? (Abb. 1)

Während primäre, schwere (angeborene) Immundefekte (PID) in der Hausarztpraxis nur sehr selten vorkommen, muss das Augenmerk auf sekundäre, erworbene Immundefekte gelegt werden. Hier sind seltener die Immunzellen selbst betroffen, wie bei der HIV-Infektion [17] oder den hämato-onkologischen Erkrankungen. Meist ist die Immunsuppression therapeutisch bedingt.

Bei etwa 6 von 1.000 Menschen wird in Deutschland pro Jahr eine maligne Erkrankung diagnostiziert (Inzidenz 0,6 %) [4]. Auch wenn die Prävalenz nicht bekannt ist, lässt sich bei einer durchschnittlichen Überlebensrate von 50 % in 10 Jahren ableiten, dass etwa 3 % der

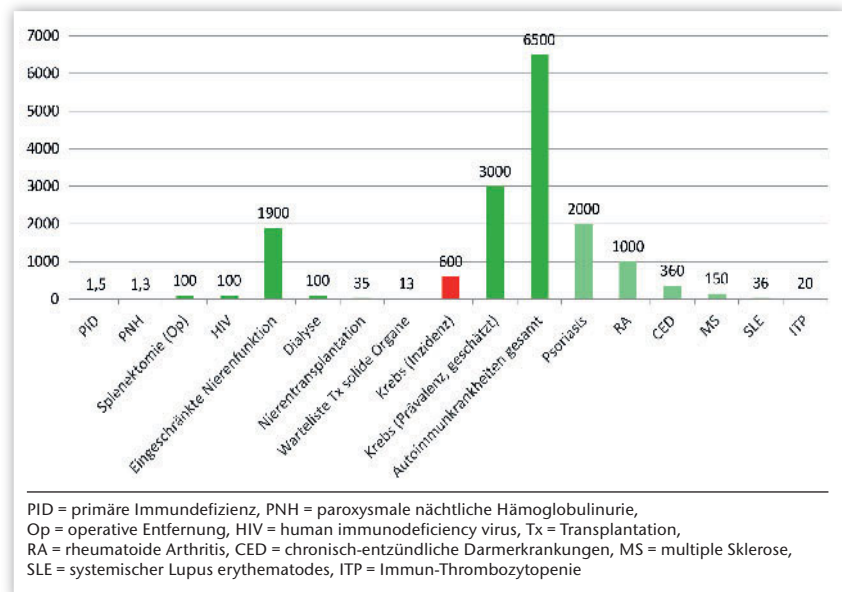


Abbildung 1 Prävalenz von Krankheiten, die zu einer Immunsuppression prädisponieren können oder mit ihr verbunden sind (Beispiele, auf 100.000 Einwohner pro Jahr)

Bevölkerung [18] aufgrund eines Malignoms chronisch krank sind und damit – abhängig von Krebsform und Erkrankungsstadium – eine immunsupprimierende Therapie benötigen. Zu den weitest häufigsten Karzinomen zählen dabei das Brust- bzw. Prostatakarzinom und das Lungenkarzinom mit etwa 40 % der Neudiagnosen [18]. Von den Patienten mit Autoimmunerkrankung (6–8 % der Bevölkerung) [9, 10, 19, 20] werden vor allem bei den chronisch-entzündlichen Formen wie rheumatoider Arthritis (RA), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED, M. Crohn, Colitis ulcerosa) [9, 10] und Kollagenosen (z.B. systemischem Lupus erythematodes, SLE) dauerhaft Immunsuppressiva eingesetzt.

Bei Patienten mit einer anatomischen oder funktionellen Asplenie und chronischer präterminaler Niereninsuffizienz, die meist hausärztlich betreut werden, besteht nur eine partielle Immunsuppression. Etwa 2,3 % der Menschen zwischen 18 und 79 Jahren haben altersabhängig eine Einschränkung der Nierenfunktion, die in eine präterminale Insuffizienz übergehen kann, 80.000 Menschen sind dialysepflichtig, und 23.000 nierentransplantiert [4, 21]. Im Jahr 2015 standen 5.339 Menschen auf der Eurotransplant-Warteliste zur Transplantation solider Organe (Tx) [22].

Angeborene oder erworbene Defekte im Komplementsystem, die mit Eculizumab behandelte paroxysmale nächt-

liche Hämoglobulinurie (PNH) [23] und die anatomische oder funktionelle Asplenie bedingen ein erhöhtes Risiko einer akuten Sepsis durch die Gruppe der bekapselten Bakterien (Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae Typ B – HiB). Diese Sonderfälle sind wegen der vitalen Bedeutung der Infektionsprophylaxe einem gesonderten Beitrag vorbehalten.

Bezogen auf die Prävalenz der Krebs- und Autoimmunerkrankungen lässt sich abschätzen, dass bis zu 10 % der erwachsenen Bevölkerung an einer Krankheit leiden, die zur Immunsuppression prädisponieren kann (Abb. 1).

Patienten mit chronischen Krankheiten, die nicht primär die Immunabwehr betreffen (z.B. Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Asthma, Autoimmunerkrankungen ohne pharmakologische Immunsuppression), können durch Infektionen besonders gefährdet sein, ohne dass im eigentlichen Sinn eine Immuninsuffizienz vorliegt. Die Standard- und Indikationsimpfungen für diese Krankheitsbilder können ohne Einschränkungen verabreicht werden. Mit dem Alter steigt die generelle Anfälligkeit für Infekte, was mit einer eingeschränkten Immunantwort (Immunseneszenz) erklärt wird. Menschen über 60 Jahren gelten jedoch nicht im engeren Sinne als immunsupprimiert.

2. Welche besonderen Infektionsrisiken bestehen unter Immunsuppression?

Unter Immunsuppression sind Morbidität und Mortalität durch Atemwegsinfekte erhöht [14, 16]. Zur Infektionsgefährdung tragen außerdem organische Störungen durch die Grundkrankheit, gehäufte Krankenhausaufenthalte, die Notwendigkeit invasiver Maßnahmen, Gabe von Blutprodukten, Dialyse, Mangelernährung und Eiweißverlust bei, die zudem schwere Krankheitsverläufe begünstigen können. Auch die Onkogenität von Virusinfektionen spielt eine Rolle.

Influenza und Pneumokokken: Die Impfung gegen saisonale Influenza und Pneumokokken wird allen Patientengruppen empfohlen (Tab. 1) [6, 11, 14–16]. Bei der Grippeimpfung sind Totimpfstoffe (tri- oder tetravalent, mit/ohne Adjuvans) in Gebrauch. Die Wirksamkeit der Impfung beträgt – bedingt u.a. durch den Antigendrift der Grippeviren – etwa 40–60 %, wobei gesunde Kinder und junge Erwachsene eine bessere Immunantwort aufbauen als Menschen über 60 Jahre und Menschen unter Immunsuppression [24]. Die Umgebungsimpfung ist deshalb ein weiteres wichtiges Element für den Gripeschutz Immunsupprimierter.

Die Immunantwort auf die Impfstoffe gegen Pneumokokken (Pneumovax®23, Prevenar®13) ist auch unter Immunsuppression relativ gut [16, 25]. Diskutiert wird hier eine sequentielle Impfung mit Prevenar®13 und Pneumovax®23 (in dieser Reihenfolge) im Abstand von mindestens zwei Monaten [5, 25, 26].

Weitere Indikationsimpfungen: Darüber hinaus können Windpocken, Gürtelrose, Humane Papillomviren (HPV) und Hepatitis A und B ein besonderes Risiko darstellen. Die Impfungen gegen Herpes zoster und HPV sind bislang in Bezug auf Immunsuppression nicht explizit in den Leitlinien der STIKO besprochen, werden jedoch an anderer Stelle als zusätzliche Maßnahmen vorgeschlagen [13, 14, 16].

Etwa 5 von 1.000 Menschen erkranken pro Jahr an Gürtelrose, bei den über 50-Jährigen beträgt die Inzidenz etwa 1 % [27, 28]. Bei Immuninkompetenz liegt das Risiko im Mittel um den Faktor 1,75 höher, kann jedoch auch den Fak-

tor 3–4 übersteigen [27, 29]. Für Erwachsene ab 50 Jahren und zur Prävention einer Gürtelrose ist in Deutschland ein Lebendimpfstoff zugelassen. Bei bevorstehender Immunsuppression kann er auch Jüngeren als Off-label-Anwendung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen gegeben werden, wenn serologisch eine zurückliegende Varizelleninfektion nachweisbar ist [14]. Unter Immunsuppression ist er kontraindiziert. Nach unserer Einschätzung ist die Zosterimpfung sinnvoll, wenn eine dauerhafte Immunsuppression absehbar ist – vor allem bei Patienten, die bereits eine Gürtelrose durchgemacht haben.

Darüber hinaus wird unter Immunsuppression die Entstehung von Malignomen begünstigt [14, 30]. Unter den Malignomen sind bei beiden Geschlechtern Plattenepithel-Karzinome des Genital- und Mundbereichs, die durch onkogene Humane Papillomviren induziert werden, und das Leberzell-Karzinom bei chronischer Hepatitis B-Infektion potentiell impfpräventabel.

Derzeit ist der Beginn der HPV-Impfung Mädchen zwischen 9 und 18 Jahren empfohlen [5], ein ärztlicher Ermessensspielraum besteht aber bis zum 26. Lebensjahr. Das RKI erkennt an, dass „je nach individueller Lebensführung auch Frauen > 18 Jahre von einer HPV-Impfung profitieren können. Abhängig von der Anzahl der Sexualpartner und dem Gebrauch von Kondomen kann das individuelle Risiko für das Vorliegen einer HPV-Infektion auch nach dem Beginn sexueller Aktivität sehr unterschiedlich sein“ (RKI, FAQ Stand 9.5.2016). Die Sächsische Impfkommision geht noch weiter und empfiehlt auch die standardmäßige Impfung der Jungen und jungen Männer bis 26 Jahre [31]. Mittlerweise sind drei HPV-Impfstoffe in Deutschland zugelassen, die zwei-, vier- bzw. neunvalent sind. Die Kostenübernahme der Impfung von Frauen bis 26 Jahren ist – ggf. bei entsprechender Begründung – eine Mehrleistung verschiedener Krankenversicherungen.

3. Welche Medikamente werden zur Immunsuppression eingesetzt?

Verschiedene Substanzgruppen werden als Immunsuppressiva eingestuft, wobei jedoch Dosis, Wirkungsweise, Applikation und Dauer der Einnahme das Ausmaß der Immunsuppression bestim-

men. Nicht alle immunmodulatorisch wirkenden Pharmaka sind als immunsuppressiv zu bewerten. Dies gilt z.B. für die Substanzklasse der Interferone.

So ist die Einordnung von Immuntherapeutika in Bezug auf die immunsuppressive Wirkung, Indikationsstellung und Verordnung nicht immer leicht und eindeutig. Eine Übersicht, die sich einerseits an der Substanzgruppe, andererseits an der Indikationsstellung orientiert, wird hier in Anlehnung an die Nomenklatur des „Arzneiverordnungsreports 2015“ [32] und der „Roten Liste 2016“ versucht (Tab. 2).

Gemäß Arzneiverordnungsreport 2015 gehören die Gruppen „Antiphlogistika/Antirheumatika“ („Analgetika/Antirheumatika“ der „Roten Liste“), die „systemisch verabreichten Corticosteroide“ und „Immunmodulatoren/Immunsuppressiva“ zu den 40 verordnungstärksten Arzneimittelgruppen (Platz 3, 22 und 40) in Deutschland. Unter den „Antiphlogistika/Antirheumatika“ sind die „krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs)“ nur zum Teil im eigentlichen Sinn immunsuppressiv. Von diesen wurden mit steigender Tendenz unter den „synthetischen DMARDs“ Methotrexat (77 Mio. Tagesdosen) und Leflunomid (12,3 Mio. Dosen), aus der Gruppe der „biologischen DMARDs“ die TNF-alpha-Blocker Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Golimumab (33 Mio. Dosen) am häufigsten verschrieben. In der Rubrik „Immunsuppressiva“ führen Azathioprin, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus und Everolimus mit 42,6 Mio. Tagesdosen [32].

Drei Gruppen von Medikamenten werden unterschieden:

a) Substanzen, die zellunspezifisch in Stoffwechsel und die DNA-Replikation eingreifen, werden zur Chemotherapie bei malignen Erkrankungen und zur Immunsuppression nach Transplantation eingesetzt, zählen aber auch zu den synthetischen Basistherapeutika (DMARDs) von chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.

b) Glucocorticoide werden dann als hoch immunsupprimierend eingeschätzt, wenn Erwachsene 20 mg und mehr Prednison, Prednisolon bzw. die Äquivalenzdosis eines anderen Corticosteroids über länger als 14 Tage oral einnehmen. Bei kürzerer Einnahme, ge-

	Bitte prüfen, ob eine Immunsuppression durch Begleiterkrankungen bedingt ist:			Impfungen vor Immunsuppression Standard- und Indikationsimpfungen		Impfungen unter Immunsuppression
	Ist eine Immunsuppression durch die Haupterkrankung zu erwarten?	Kann eine Immunsuppression unter Umständen therapeutisch bedingt sein?	Totimpfstoffe: Schutz vor Tetanus, Diphtherie, Pertussis, (Polio), Influenza i.m.; Pneumokokken immer erforderlich; zusätzlich:	Lebendimpfstoffe: MMR, V, Varicella zoster*; Abstand mind. 4 Wochen!	Totimpfstoffe: Influenza i.m.; Lebendimpfungen sind kontraindiziert!;**	
Malignome	Solide Tumoren ohne Therapie	nein	nein	keine weitere spezifische Empfehlung	ja	ja
	- Chemotherapie	nein	ja			
	- Radiatio	nein	ja			
	- Biologika	nein	anzunehmen			
HIV/AIDS	Hämatologisch- onkologische Erkrankungen - Chemotherapie - Biologika	ja	ja	Meningokokken, HiB	ja	ja
	CD4+-Zellen > 200/µl	nein	Nein	Hepatitis A und B, HPV (w bis 26 l)	möglich (Absprache)	ja
Transplantation	CD4+-Zellen < 200/µl	ja	Nein		kontraindiziert	
	Solide Organe	nein	ja	HPV (w bis 26 l)	ja	ja
	Autologe Stammzellen	ja	ja	keine weitere spezifische Empfehlung	ja	ja
	Allogene Stammzellen erste 1-2 Jahre	ja	ja	Hepatitis B, HPV (w bis 26 l)	ja	ja
Chronische Niereninsuffizienz (NI)	Cornea	nein	nein	ggf. ab 60 Jahren: Influenza, Pneumokokken	ja	entfällt (ggf. ab 60 Jahren)
	Ohne Dialyse (präterminale NI)	ja	ja	Hepatitis B (10-20 µg)	ja	ja
	Unter Dialyse (terminale Niereninsuffizienz)	ja	ja	Hepatitis B (40 µg)	ja	ja
Autoimmunerkrankungen	z.B. rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Kollagenosen (SLE, Sklerodermie)	nein	ja	Meningokokken, HiB, HPV (w bis 26 l)	ja	ja

w = Frauen, MMR = Kombinationsimpfstoff gegen Masern-Mumps-Röteln, V = Monoimpfstoff gegen Varizellen, HiB = Humane Papillomviren; *Bei Patienten über 50 Jahren und nach durchgemachter Gürtelrose kann auch eine Impfung gegen Herpes zoster sinnvoll sein. ** Lebendimpfungen unter Immunsuppression: Einzelfallentscheidungen in Rücksprache mit den betreuenden Fachkollegen möglich. Eine Bestimmung des Varizellen-Titers, ggf. Varizellen-Impfung ist vor geplanter Immunsuppression bzw. Transplantation solider Organe empfohlen.

Tabelle 1 Impfungen von Erwachsenen, abhängig von der Grunderkrankung und dem Stand der Therapie

Zytostatika (Beispiele) („Immunsuppressiva“ und „synthetische DMARDs“ gemäß Arzneiverordnungsreport 2015, s. Text)		Biologika in der Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen („biologische DMARDs“, s.Text) und der multiplen Sklerose* (Beispiele)		Glucocorticoide für die systemi- sche immunsup- pressive Lang- zeittherapie	Äquivalenzdosis für Immunsup- pression bei oraler Gabe über > 14 Tage**
DNA/RNA- Synthesehemmer	Azathioprin	TNF-alpha-Blocker	Adalimumab	Prednison	20 mg
Calcineurin- Inhibitoren	Ciclosporin		Certolizumab	Prednisolon	20 mg
	Tacrolimus		Etanercept	Methylprednisolon	16 mg
mTOR-Inhibitoren	Everolimus		Infliximab		
	Rapamycin, Sirolimus		Golimumab		
Zytostatika (DNA)	Cyclophosphamid		CD20-Antikörper	Rituximab	
	Methotrexat	Obinutuzumab			
	Mitoxantron	CD22-Antikörper	Inotuzumab		
	Mycophenolat- Mofetil	CD52-Antikörper	Alemtuzumab		
		Interleukin-1- Rezeptor-Antikörper	Anakinra		
Pyrimidin-Inhibitor	Leflunomid	Il-2-Rezeptor-Antikörper	Basiliximab		
Purinsynthese- Inhibitor	Mycophenolat- Mofetil	Il-6-Rezeptor-Antikörper	Daclizumab		
			Tocilizumab		
		Il-17A-Rezeptor- Antikörper	Secukinumab		
		Interleukin-12/23- Antikörper	Ustekinumab		
		Sphingosin-1-Phosphat- Rezeptor-Modulation, Hemmung der Lympho- zytenmigration	Fingolimod*		

mTOR = mammalian target of Rapamycin; **[nach 34]

Tabelle 2 Welche Medikamente führen zu starker Immunsuppression? Stand 2016, vorbehaltlich weiterer Entwicklungen und ohne Anspruch auf Vollständigkeit

ringerer Dosis und topischer Anwendung (Externa, Asthmaspray, Substitutionstherapie, intraartikuläre Gabe) ist keine relevante Einschränkung der Immunantwort bzw. Infektabwehr zu erwarten. Gemäß Arzneiverordnungsreport 2015 werden unter den „Corticosteroiden“ zu 97 % Glucocorticoide verordnet. Es kommen hauptsächlich Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon zum Einsatz (338 Mio. Tagesdosen). Autoimmunerkrankheiten/Kollagenosen zählen neben allergischen Krankheiten zum Hauptindikationsgebiet [32]. Andere Glucocorticoide sind im Hinblick auf eine Immunsuppression kaum relevant, weil sie zur Substitution bei Nebennierenrinden-Insuffizienz (Hydrocortison), kurzfristig zur i.v.-Stoßtherapie (Dexamethason) oder lokal angewandt werden. Eine Depotgabe (z.B. mit Trimacinalon) ist zur Dauerthe-

rapie heute obsolet. In Zweifelsfällen sollte Rücksprache mit dem verordnenden Fachkollegen genommen werden.

c) Biologika sind monoklonale Antikörper gegen bestimmte Zellen, gegen Interleukine und andere Botenstoffe oder Rezeptoren des Immunsystems, mit denen eine maßgeschneiderte Modulation des Immunsystems angestrebt wird. Zur Behandlung chronisch-entzündlicher Autoimmunerkrankungen wurde in den letzten Jahren eine Reihe von Biologika („biologische DMARDs“, s.o.) zugelassen, und weitere Präparate stehen in der Entwicklung. Unter den Neuentwicklungen, die bis 2017 zugelassen werden könnten, stellen sie mit 17 % der Substanzen den zweithöchsten Anteil nach Medikamenten gegen Krebs [33]. Da diese Biologika die Infektabwehr stark beeinträchtigen können, sollte man u.E. bei Neuzulassungen zur

Sicherheit von einer starken Immunsuppression ausgehen, bis ausreichende klinische Erfahrungen vorhanden sind. Rituximab, ein Antikörper gegen das Zellmembranmerkmal CD20, findet in der Hämato-Onkologie, Transplantationsmedizin und Rheumatologie Anwendung. Es führt zu einer Depletion der B-Lymphozyten im peripheren Blut. Bedingt durch die Halbwertszeit des Medikaments kann erst sechs Monate nach Absetzen wieder von einer adäquaten Immunantwort ausgegangen werden.

4. Können Impfungen den immunsupprimierten Patienten gefährden?

Ein Gefährdungspotenzial besteht dann, wenn Immunsupprimierte mit Lebendimpfstoffen versorgt werden sollen. Vor Lebendimpfungen ist daher eine zielgerichtete Anamnese bezüglich Grund-

krankheiten und Medikamenten wichtig (Tab. 3). Bei absehbarer Immunsuppression müssen Abstände zur Lebendimpfung eingehalten werden (Tab. 4).

Totimpfstoffe sollen ebenfalls in deutlichem Abstand zur Immunsuppression gegeben werden. Eine Gabe unter Immunsuppression ist u.U. unwirksam, aber nicht mit einer besonderen Gefährdung des Patienten verbunden.

Das Ausmaß der Immunsuppression oder das Wiedererlangen von Immunkompetenz kann mit Labormethoden nur indirekt abgeschätzt werden. Um den Immunschutz oder Impfschutz z.B. gegen Masern, Röteln, Varizellen oder Hepatitis B vor Immunsuppression zu dokumentieren, kann eine Titerbestimmung hilfreich sein. Als Surrogatmarker für die immunologische Kompetenz kann jedoch der Titer nach aktueller Hepatitis-B-Grundimmunisierung dienen. Allerdings lässt sich bei negativen Werten nicht zwingend auf fehlenden Schutz schließen. Dagegen wird die regelgerechte Dokumentation der vollständigen Grundimmunisierung vor Beginn der Immunsuppression als belastbarer Beleg für den Immunschutz angesehen [5].

Die Frage, ob Impfungen z.B. zur Abstoßung eines Transplantats oder zur Exazerbation einer Autoimmunerkrankung führen, wurde kontrovers diskutiert und wird mittlerweile verneint [6, 12, 14, 16]. Vergleichsweise höher wird das Risiko eingeschätzt, dass ein Krankheitsschub oder sonstige Verschlechterung des Gesundheitszustandes durch die Infektion mit dem natürlichen Erreger ausgelöst werden kann. Dennoch sollten vorsichtshalber Impfungen in der akuten Krankheitsphase vermieden werden.

5. Welche Rolle spielt die Umgebungsimpfung?

Neben der Einhaltung von Hygienemaßnahmen ist die umfassende Versorgung der Haushaltskontakte gemäß den aktuellen Impfempfehlungen ein wichtiger Baustein zum Schutz von Immunsupprimierten. Auch wird allen Haushaltsmitgliedern ab einem Alter von sechs Monaten die jährliche Impfung gegen Influenza empfohlen.

Bei drei Lebendimpfstoffen, die Bestandteil des Impfkalenders für Kinder sind, muss für Immunsupprimierte ein

Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe***
Standardimpfungen	
Diphtherie	Masern
Tetanus	Mumps
Keuchhusten (Pertussis)	Röteln
Polio i.m. (IPV)	Windpocken (Varicella zoster)
Humanes Papillomvirus (HPV)	Rotaviren-Schluckimpfung (Kinder)
Indikationsimpfungen	
Influenza (i.m., s.c.)	Influenza intranasal (Kinder)
Pneumokokken (Polysaccharid-Impfstoff)	Gürtelrose (Varicella zoster)
Pneumokokken (Konjugat-Impfstoff)	
Meningokokken (C, ACWY, B)	
Haemophilus influenzae Typ B (HiB)	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Reiseimpfungen (Auswahl)*	
Tollwut	Gelbfieber
Typhus (i.m.)	Typhus (p.o.)
Frühsommermeningoencephalitis (FSME)**	
Anwendung bei gesunden, immunkompetenten Erwachsenen: Bei Totimpfstoffen sind Auffrischimpfungen nach der Grundimmunisierung empfohlen. Bei Lebendimpfstoffen sind Auffrischimpfungen nicht notwendig.	
* Unter den Reiseimpfungen sind nur die orale Typhus- und die Gelbfieberimpfung Lebendimpfstoffe.	
** FSME: Reiseimpfung außerhalb der Endemiegebiete	
*** Merksatz für Lebendimpfungen: „ M ama m ag R osen vom g elb- r oten T yp“	

Tabelle 3 Verfügbare Impfstoffe (Schwerpunkt Erwachsene)

geringes Ansteckungsrisiko diskutiert werden. Ein intranasaler Impfstoff gegen Influenza steht für Kinder mit chronischen Erkrankungen zwischen zwei und 17 Jahren und eine Schluckimpfung gegen Rotaviren bei Säuglingen bis etwa sechs Monaten zur Verfügung. Nach US-amerikanischer Einschätzung dürfen beide in der Umgebungsimpfung unter der Voraussetzung verwendet werden, dass Hygienemaßnahmen wie häufiges Händewaschen eingehalten werden und der Patient den Säugling für vier Wochen nach der Impfung nicht pflegt [13].

Nach der Varizellenimpfung kommt es in etwa 1–3 % zu einer leichten Impfkrankheit mit der Entwicklung von Effloreszenzen. Das Ansteckungsrisiko für den Patienten wird als sehr gering angesehen, und es sei ausreichend, den direkten Kontakt zu vermeiden. Ausnahmen bestehen bei Stammzellempfängern oder schwerer primärer Immun-

defizienz (SCID) [13]. Eine Stellungnahme des RKI steht in diesen Sonderfällen bislang noch aus [24]; ggf. ist Rücksprache mit dem Institut empfohlen (impfung@rki.de).

Ein wichtiges Element zum Schutz der Patienten ist die Impfung des Arztes und Praxispersonals. Alle Mitarbeiter sollten vollständig geimpft sein und insbesondere auch jährlich gegen Grippe geimpft werden [5]. Darüber hinaus ist es sinnvoll, im Praxismanagement zu verhindern, dass Immunsupprimierte ins allgemeine Wartezimmer geschickt werden.

Schlussfolgerungen

In der allgemeinärztlichen Praxis ist der Anteil der Patienten mit für eine Immunsuppression prädisponierenden Krankheiten nach unserer Einschätzung mit bis zu 10 % relativ hoch.

Dr. med. Christiane Kling ...

... geb. 1959, Medizinstudium Kiel und Hannover, Approbation/Promotion 1984, Fachärztin für Allgemeinmedizin/Zusatz Medizinische Genetik 1992, 1996–2016 am Institut für Immunologie des Universitätsklinikums Kiel, Mitarbeit/Leitung der Reisemedizinischen Impfsprechstunde 1997–2012, Impferfahrungen mit Patienten vor/unter Immunsuppression aus verschiedenen Fachbereichen des Klinikums, Mitarbeit in der „Planungsgruppe Impfkampagne“ und der „AG Impfen“ im Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein. Seit 2017 MVZ Dr. Fenner und Kollegen, Hamburg.

Die Diagnose einer immunsupprimierenden Erkrankung oder eine bevorstehende immunsuppressive Therapie sind in der Regel einschneidende Ereignisse für den Patienten und den Hausarzt, bei denen der Infektionsschutz zunächst aus dem Blickfeld geraten kann. Es kann zur Herausforderung werden, zeitgerecht so gut wie möglich vor der Immunsuppression Impflücken zu schließen und indizierte Impfungen zu definieren. Lebendimpfungen müssen besonders sorgfältig geplant werden, denn unter Immunsuppression können sie den Patienten vital bedrohen und sind möglicherweise lebenslang kontraindiziert.

Schlussfolgerungen für die tägliche Praxis:

- Als allgemeine Primärprophylaxe jeden Patientenkontakt nutzen, um den

Impfpass zu prüfen und Impflücken zu schließen. Wenn empfohlene Impfungen abgelehnt werden, raten wir zu einer entsprechenden Dokumentation in den Krankenunterlagen. Verloren gegangene Impfpässe sollten nicht vom Impfen abhalten, denn nicht dokumentierte Impfungen gelten als nicht gegeben. Bei unvollständiger Grundimmunisierung kann jede Impfung gezählt werden. Auch anlässlich einer Krankschreibung kann ggf. eine Impfung veranlasst werden, denn z.B. leichte Erkältungen stellen im eigentlichen Sinn keine Kontraindikation zum Impfen dar [5].

- Bei jungen Menschen (nach 1970 Geborene, Paare mit Kinderwunsch z.B.) das Augenmerk auf die Gabe von Lebendimpfstoffen (MMR, V) richten. Vor der Gabe sollte eine

Anamnese bezüglich chronischer Krankheiten, Schwangerschaft und Medikamenten vorliegen. Frauen sollten nach Lebendimpfung vier Wochen lang sicher verhüten.

- Bei Frauen kann eine HPV-Impfung bis zum Alter von 26 Jahren bei entsprechender Begründung oder abhängig vom Krankenversicherungsträger nachgeholt werden. In Sachsen zählt auch die Impfung junger Männer zu den Standardimpfungen.

- Ebenso sollten Indikationsimpfungen rechtzeitig durchgeführt werden.

- Bei anatomischer oder funktioneller Asplenie kann es als Unterlassung gedeutet werden, wenn die Patienten nicht zeitgerecht gemäß STIKO gegen eine invasive Infektion mit bekapselten Erregern (Pneumokokken, Meningokokken, HiB) sowie Grippe geimpft werden bzw. ein entsprechendes Impfangebot erhalten.

- Auf diese Weise wäre auch für die Umgebungsimpfung bereits in wichtigen Teilen gesorgt.

- Unmittelbar vor Immunsuppression bzw. bei Erstdiagnose einer immunsupprimierenden Krankheit sollte die Verantwortung für einen detaillierten Impfplan des Patienten – soweit dann noch erforderlich – beim fachärztlichen Zentrum liegen [16].

- Unter Immunsuppression kommen eine jährliche Grippeimpfung, ggf. Auffrischimpfungen mit weiteren Totimpfstoffen (z.B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Pneumokokken, Hepatitis B) in Betracht. Diese können ohne besondere Risiken von der hausärztlichen Praxis übernommen werden, sofern der Patient in Bezug auf die Grundkrankheit stabil ist.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Abstand zur Immunsuppression	Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe
Vorher (generell)		
– ideal	≥ 4 Wochen	≥ 4 Wochen
– minimaler Abstand	2 Wochen	4 Wochen
Danach (abhängig vom Therapeutikum)		
– Radiatio – Chemotherapie (Malignome) – Konventionelle Antirheumatika (DMARDs)	3 Monate	12 Monate*
Prednison/Prednisolon – ab 20 mg/Tag für mehr als 14 Tage	1 Monat	1 Monat*
Biologika – Rituximab – andere	abhängig von der pharmakolog. Halbwertszeit (3-> 6 Monate)*	12 Monate*
Stammzelltransplantation	1 Jahr	1–2 Jahre*
* Absprache mit dem behandelnden Fachzentrum sind besonders für Lebendimpfungen nach der Phase der Immunsuppression erforderlich. Die Indikation zur Impfung ist abhängig vom Blutbild, Gesundheitszustand des Patienten (Leukozytenzahl > 1500/µl, Grundkrankheit in Remission) und ggf. weiteren Therapiezyklen.		

Tabelle 4 Impfabstände vor/nach therapeutischer Immunsuppression bei erwachsenen Patienten

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christiane Kling
MVZ Labor Dr. Fenner und Kollegen
Bergstraße 14
20095 Hamburg
Tel.: 040 30955-340
ckling@fennerlabor.de

Literatur

1. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combesure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 29–33
2. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 14–21
3. Teich N, Klugmann T, Tiedemann A, et al. Vaccination coverage in immunosuppressed patients: results of a regional health services research study. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 105–111
4. Gesundheit in Deutschland 2015. Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis. www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsbericht_erstattung/GesInDtdl/gesundheits_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 22.9.2016)
5. Leidel J. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand: August 2016. *Epidemiol Bull* 2016; 34: 301–40 www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 22.09.2016)
6. Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiol Bull* 2005; Sonderdruck: 1–11
7. KAAD/DAIG unter Mitarbeit der ÖAG. S2k-Leitlinie: Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten. AWMF online. Leitlinien 2015, Registernr. 055/006. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-006.html (letzter Zugriff am 22.09.2016)
8. Müller-Ladner C, Müller-Ladner U. Impfungen bei Patienten mit autoimmunem entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Arzneimitteltherapie* 2012; 30: 254–264
9. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, et al. Diagnostik und Therapie der Colitidis ulcerosa 2011 (AWMF 021/009). *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1276–1341
10. Preiss JC, Bokemeyer B, Bühr HJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ 2014 (AWMF 021/003). *Z Gastroenterol* 2014; 52: 143–184
11. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies – update of the guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2015; 94: 1441–1450
12. Buhler S, Eperon G, Ribl C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14159
13. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1–61
14. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414–22
15. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443–468
16. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44–100
17. Robert Koch-Institut. HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2016; 38: 407–30. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/38_16.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 22.09.2016)
18. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2011/2012. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 10. Ausgabe, 2015. www.gk.kid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf (letzter Zugriff am 22.09.2016)
19. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009; 33: 197–207
20. Schott M, Scherbaum W. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A3023–A3032.
21. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 85–91
22. Eurotransplant International Foundation. Yearly statistics overview 2015. May 18, 2016. statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview (letzter Zugriff am 01.08.2016)
23. Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut. Aktualisierung der Meningokokken-Empfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epidemiol Bull* 2015; 37: 393–410. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/37_15.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 01.08.2016)
24. Kirchner M. RKI-Ratgeber für Ärzte: Influenza (saisonale Grippe). *Epidemiol Bull* 2016; 7: 57–63
25. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2012; 61: 816–819
26. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiol Bull* 2012; 7: 55–56 www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/07_12.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 1.8.2016)
27. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect* 2015; 70: 178–186
28. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 173
29. Weitzman D, Shavit O, Stein M, et al. A population based study of the epidemiology of herpes zoster and its complications. *J Infect* 2013; 67: 463–469
30. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2013; 13: 3202–9
31. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. *Impfempfehlung E 1 Stand 01.01.2016*. www.gesunde.sachsen.de/download/lu/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf (letzter Zugriff am 22.09.2016)
32. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015
33. vfa – Die forschenden Pharmaunternehmen. *Medikamentenprojekte mit Aussicht auf Zulassung bis 2017*. www.vfa.de/download/medikamentenprojekte-bis-2017.pdf (letzter Zugriff am 22.09.2016)
34. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 718–722