



„Offizielles Thema“:
**Impfungen
bei
Autoimmunerkrankungen**

Dr. med. Immanuel Barth, MSc
Facharzt für Kinderheilkunde
Paul-Ehrlich-Institut
Abt. Arzneimittelsicherheit
Immanuel.Barth@gmail.com
63225 Langen

*[Alle Aussagen sind persönlich und repräsentieren
nicht unbedingt die offizielle PEI-Meinung]*



Impfungen bei Autoimmunerkrankungen

STIKO = Ständige Impfkommission am **Robert Koch Institut (RKI)** in Berlin
spricht Impfempfehlungen für Deutschland aus

Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise der STIKO werden derzeit
überarbeitet

⇒ **RKI:** Autoimmunerkrankungen stellen keine Kontraindikation für
Schutzimpfungen dar. Da jedoch **Infektionen die Erkrankungen auch negativ
beeinflussen** können, wird empfohlen, Impfungen für Patienten mit
Autoimmunerkrankungen nach einer sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung zu
verabreichen. In der Regel wird diese Risiko – Nutzenabwägung zugunsten
einer Impfung ausfallen. Mögliche immunsupprimierende Therapien müssen
im Rahmen einer solchen Risikoabwägung berücksichtigt werden.

⇒ *D.h. Impfungen müssen mit dem behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der
bestehenden Erkrankung und Therapie entschieden werden*



Impfungen bei Autoimmunerkrankungen

STIKO = **Ständige Impfkommission** am **Robert Koch Institut** in Berlin
spricht **Impfempfehlungen** für Deutschland aus
Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise der STIKO werden derzeit
überarbeitet

Literaturreferenzen:

- K. Weißer · I. Barth · B. Keller-Stanislawski (2009): ***Sicherheit von Impfstoffen***, Bundesgesundheitsbl (BGBL)· 52:1053–1064;
- T. Niehues, F. Zepp et al (2017): ***Impfen bei Immundefizienz – Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (I) Grundlagenpapier*** BGBL, Volume 60, Issue 6, pp 674–684
- S. Ehl, F. Zepp et al (2018): ***Impfen bei Immundefizienz - Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion*** BGBL Volume 61, Issue 8, pp 1034–1051
- ***In Planung: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen bei Autoimmunerkrankungen***



„Aktuelles Thema“: Impfungen bei thrombotisch- thrombozytopenischer Purpura (TTP)

Dr. med. Immanuel Barth, MSc
Facharzt für Kinderheilkunde
Paul-Ehrlich-Institut
Abt. Arzneimittelsicherheit
Immanuel.Barth@gmail.com
63225 Langen

*[Alle Aussagen sind persönlich und repräsentieren
nicht unbedingt die offizielle PEI-Meinung]*



Warum soll ich mich impfen lassen?

Impfziel ist Schutz

(**Prävention**)

gegen

verhütbare

(**impfpräventable**) VERBESSERT

Infektionserkrankungen & Komplikationen

mit maximalem Nutzen (Schutz)

und minimalem Risiko (Nebenwirkungen)

=> Konkrete Nutzen- / Risikoabwägung

insbesondere bei TMA / TTP

durch den behandelnden Arzt!



Welche Impfungen bei TMA (1)?

Lebendimpfstoffe (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Rotaviren, früher *Pocken*, *Polio oral*, *BCG* sind abgeschwächte, jedoch vermehrungsfähige Erreger)

=> **nicht empfohlen**

Nutzen-Risikoabwägung

Impfnutzen - Verhinderung einer Infektionskrankheit

Impfrisiko - Gefahr einer **TTP-Schubauslösung** durch attenuierte Impferreger, oder einer **Impfkrankheit bei schwerer Immunsuppression** durch vermehrungsfähige attenuierte Lebendviren



Welche Impfungen bei TMA (2)?

Inaktivierte Totimpfstoffe (Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Hepatitis A & B, Influenza, Pneumokokken, Meningokokken, HPV, FSME enthalten Bestandteile von Erregern) => **Impfung bei normalen ADAMTS13-Werten (ca. 40-50% und Rücksprache beim Arzt)**

Konjugatimpfstoffe (HiB [Haemophilus influenzae], Meningokokken, Pneumokokken enthalten an Eiweiß gekoppelte Erregerbestandteile aus Zuckermolekülen) => **Impfung bei normalen ADAMTS13-Werten (ca. 40-50% und Rücksprache beim Arzt)**

Nutzen-Risikobewertung

Impfnutzen - Verhinderung einer Infektionskrankheit

Impfrisiko - lokale Hautreaktionen und systemische Reaktionen sind möglich (z.B. Fieber)



Grippeimpfung bei TMA / TTP

Ziel der Grippeimpfung:

Verminderung
der
Infektanfälligkeit
durch
Schulung des körpereigenen Immunsystems
mit
nicht lebenden Teilkomponenten
des
Grippevirus



Risiko der Grippe-Erkrankung (1)

- Jedes Jahr erkranken **5-20% in Deutschland** an der „**Grippe**“ (**Influenza**) – das waren von Ende 2017 – Anfang April 2018 z.B. **333.567 Menschen**
- Influenza (Grippe) ist eine **hochansteckende** Viruserkrankung mit hohem Übertragungsrisiko durch Niesen, Husten oder Sprache (sog. **Tröpfcheninfektion**)
- Ein **hohes Risiko** für einen schweren Verlauf der Erkrankung und lebensbedrohliche Komplikationen haben insbesondere **chronisch Kranke** (Herz- / Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus), **ältere Menschen** und **Schwangere**.
- **Schwere der Grippeerkrankung** ist abhängig von: **vorbestehender Immunität** (Impfung), **bestehenden Erkrankungen** (TTP-Schubauslösung) und dem **Lebensalter**
- Die Schwere der Erkrankung bedingt u.a. der Typ des Grippevirus (sog. Virulenz)



Risiko der Grippe-Erkrankung (2)

- **Influenzaviren verändern sich** => es bedarf **jedes Jahr** einer **neuen Impfung**
- Die **Weltgesundheitsorganisation (WHO)** erfasst neue Influenzaviren und empfiehlt entsprechende Grippeimpfstoffe herzustellen => Weltweit dominierten hauptsächlich Influenza A-Viren, jedoch stieg der Anteil an Influenza B (meistens die Yamagata-Linie) in den letzten Wochen an. Das Nationale **Referenzzentrum für Influenza am RKI** untersucht Proben von Patienten mit Grippe-symptomen und charakterisiert die zirkulierenden Viren. Von Beginn an **dominierten dieses Jahr Influenza B-Viren**. Sie gehörten fast ausschließlich zur **Yamagata-Linie** und nicht zur Victoria-Linie
 - => **Durch Vierfach-Influenzaimpfung abgedeckt**
- **Die effektivste vorbeugende Maßnahme ist die Impfung!**

Sterberisiko bei Grippe

Mortalität pro 100.000 Einwohner

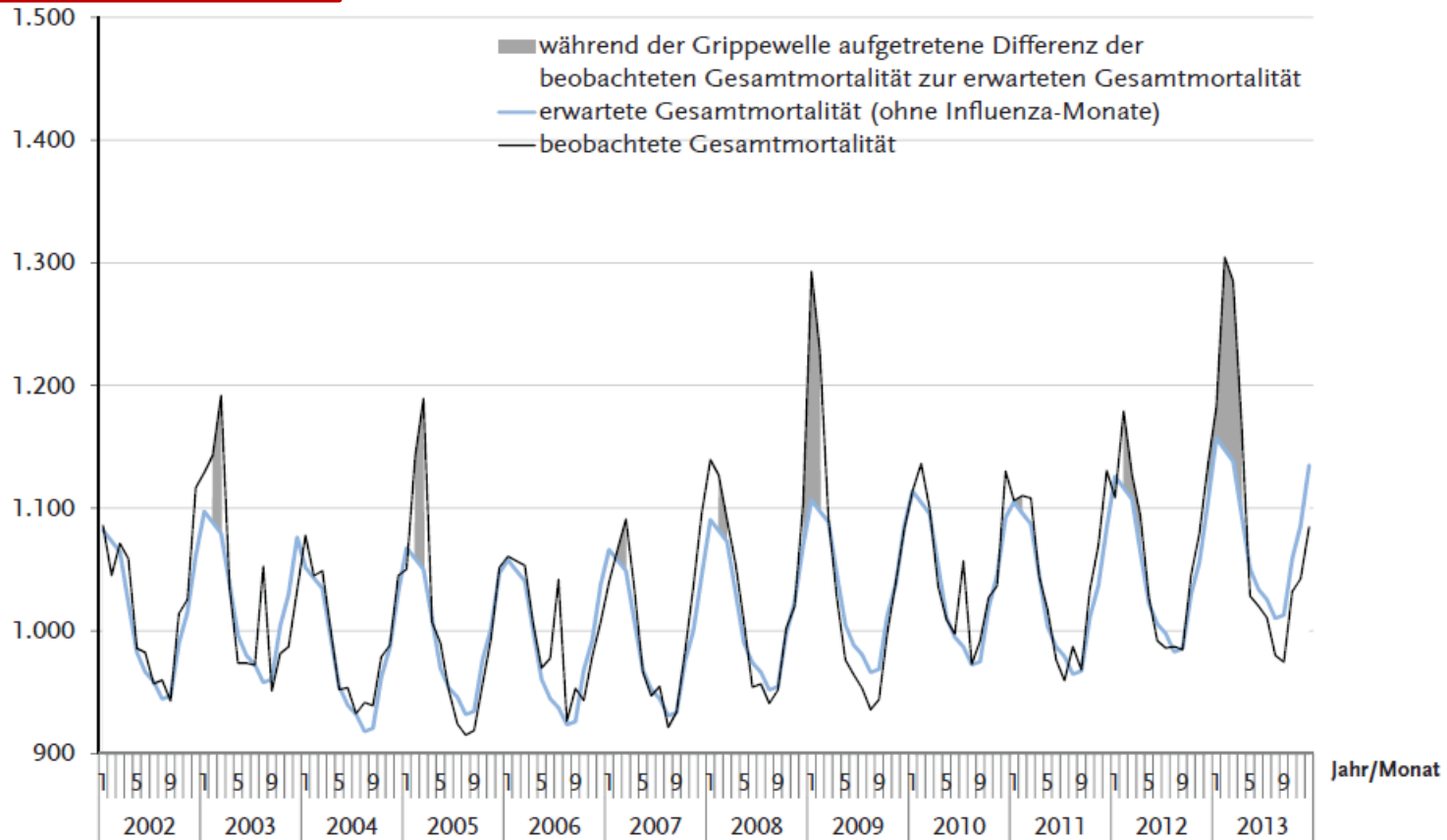


Abb. 1: Beobachtete (schwarze Linie) und (unter Ausschluss der Influenza-Monate) aus den Daten von 1985 bis 2013 modellierte Gesamtmortalität (Baselinie; blaue Linie) in Deutschland; 2002 bis 2013. Graue Flächen: während der Grippewelle (definiert über die Positivenrate) aufgetretene Differenz der monatlichen beobachteten Gesamtmortalität und der erwarteten, modellierten Gesamtmortalität.

Epidemiologisches Bulletin 03/2015 (RKI)

Jährliche Todesfälle durch Grippeerkrankung

Influenza zugeschriebene Exzess-Todesfälle

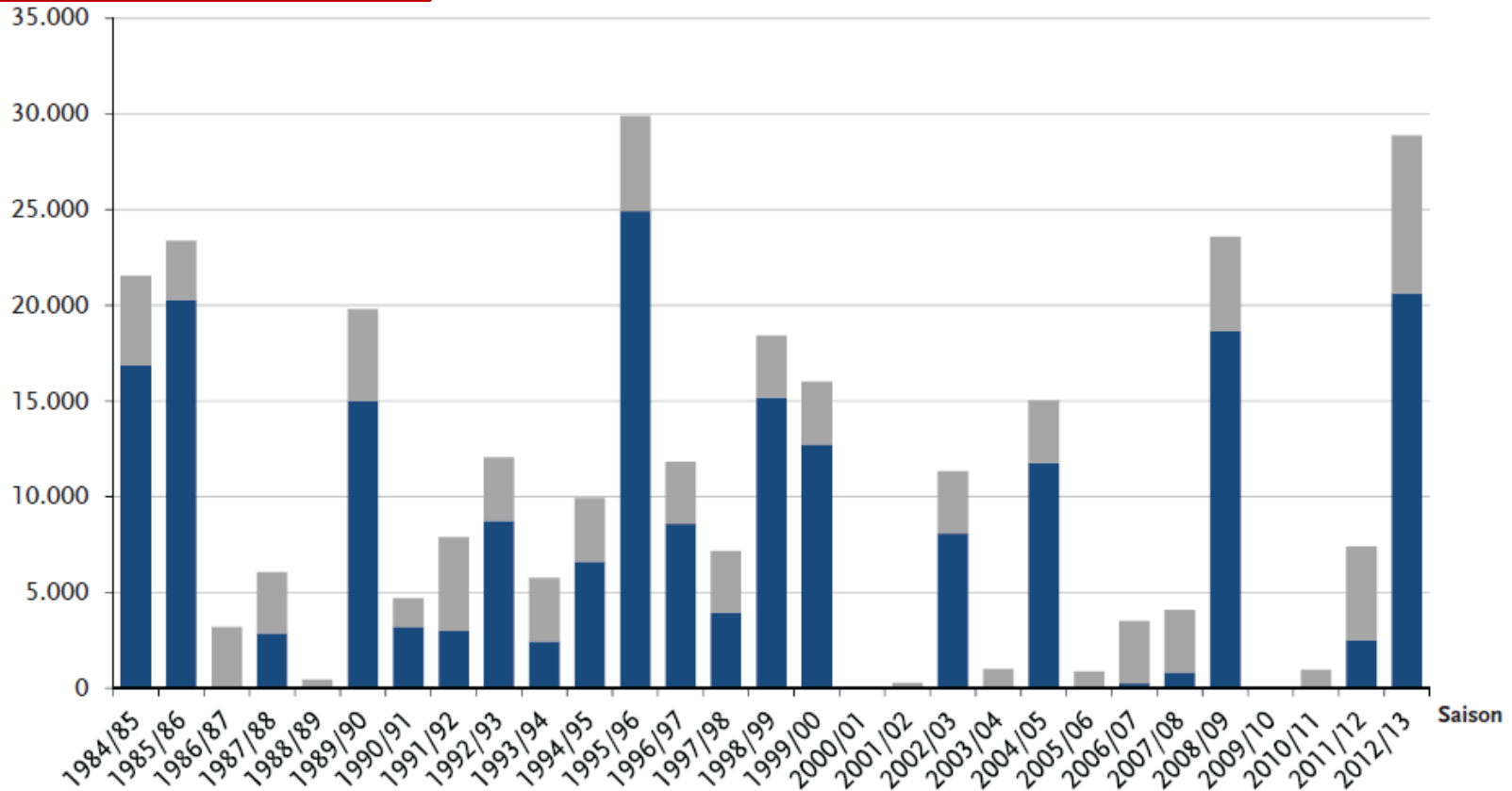


Abb. 2: Der Influenza zugeschriebene Zahl der Exzess-Todesfälle, konservativ berechnet (blaue Balken). Zusätzlicher Bereich bis zur Höhe der jeweiligen Punktschätzer (grauer Balkenbereich).

Epidemiologisches Bulletin 03/2015 (RKI)



Krankheitsverlauf: Grippesymptome & Komplikationen

1. Die wichtigsten Symptome sind:

- plötzlicher Krankheitsbeginn
- ausgeprägtes Krankheitsgefühl im ganzen Körper
 - hohes Fieber
 - Schüttelfrost
- Kopfschmerzen und Müdigkeit
 - Gliederschmerzen
 - Augentränen
 - trockener Husten
 - trockener Mundraum
- - angeschwollene Nasenschleimhaut
- Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall

2.

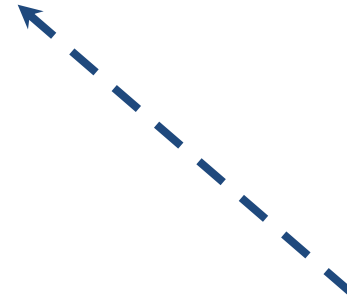
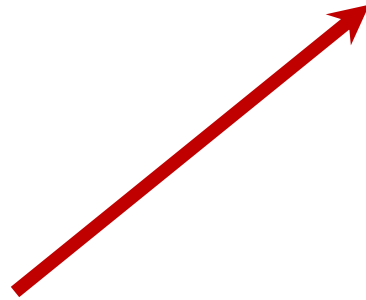
Mögliche Komplikationen:

- Bakterielle Folgeinfektionen
- Gehirnentzündungen /
Enzephalitiden
- Skelettmuskelentzündungen
- Herzmuskelentzündungen



Grippeimpfung bei TMA / TTP (2)

Thrombotische Mikroangiopathie (TTP)



**Grippeerkrankung
(hat 5x erhöhtes TTP-Schubrisiko
und
prognostisch schlechterer Verlauf)**

Literatur-Referenz: Bitzan, M. et Pediatr
Nephrol (2018) 33:2009–2025
Influenza-associated thrombotic
microangiopathies

**Prävention
(Influenzaimpfung
bei normalen
ADAMTS13-Werten**

[ca. 40% und Rücksprache beim Arzt]
**hat geringes
TTP-Schubrisiko)**



Was ist der Impferfolg ?

- **Schutz vor einer Infektionskrankheit**, die durch Impfung verhindert werden kann
- Generierung einer **körpereigenen immunologischen Gedächtnisantwort** durch eine bestimmte Impfung, die den Ausbruch einer schweren Infektionskrankheit verhindert
- **Impfungen reduzieren** im Vergleich mit der verhinderten Infektionserkrankung das **Schubrisiko bei TMA/TTP**
- Verhinderung der **Verbreitung** von Infektionserkrankungen (**Herdenimmunität, Kontaktpersonen** sollten geimpft werden!)
- Verhinderung **ansteckender Erkrankungen**, die nur **eingeschränkt behandelbar** sind
- **Reduktion von Infektionskrankheitskomplikationen** durch Prävention (Schutzimpfung)



Impfrisiken bei TMA / TTP

- **Akute Nebenwirkungen (Reaktogenität):** lokale Hautreaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz), systemisch (Fieber)
- **Impfkrankheit:** nur nach Lebendimpfungen, kontraindiziert
- **TTP-Schubrisiko:** bei Lebendimpfungen erhöhtes Risiko, bei Totimpfstoffen kein erhöhtes Risiko
- **Medikament-spezifische Besonderheiten:**
 - Eculizumab (*Soliris*)** erfordert vorherige Impfungen gegen Meningokokken-, Pneumokokken- und HiB-Impfungen, sog. bekapselte Bakterien)
 - Rituximab (*MabThera*)** hemmt die Antikörperproduktion durch B-Zell-Reduktion Monate bis Jahre => vorherige Impfungen!
- **Indikation & Kontraindikationen** in der **Fachinformation** beachten!



Berücksichtigung der Grundkrankheit und der jeweiligen Therapie

TMA	Pathophysiologie
Thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)	Schwerer ADAMTS13-Mangel
Kongenitale TTP (Upshaw-Schulman Syndrom)	ADAMTS13-Genmutationen
Erworbene TTP (M. Moschcowitz)	Anti-ADAMTS13 Antikörper
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	
Kongenitales HUS	Komplementsystem-Genmutationen
Erworbenes HUS	Autoantikörper gegen Komplementbestandteile Unbekannte Ursachen
Diarrhoe-/Shigatoxin-assoziiertes HUS	Toxine (Tabelle n. Prof. P. Knöbl)

Die **eingesetzten Medikamente** der **jeweiligen Erkrankungen** enthalten z.T. die **Berücksichtigung der Hinweise und Kontraindikationen zu Impfungen in der Fachinformation** (Rituximab, Eculizumab, Corticoide, Immunmodulatoren / Chemotherapeutika,...)



Welche Impfungen ? / Résumé

Bitte Rücksprache mit Ihrem behandelnden Zentrum!

- Es sollte vermieden werden in einen **beginnenden Infekt** zu impfen!
- **ADAMTS13-Werte** bei Impfung im Normbereich, bei fortdauernd niedrigen Werten Rücksprache mit ihrem Behandlungszentrum
- Ggf. **Kontrolle des Blutbildes** nach 1 Woche & **des Impferfolges** nach 4-8 Wochen
- Vorteile einer **Vierfach-Influenzaimpfung**
- **Pneumokokkenimpfung**: 1. Konjugatimpfstoff 2. Polysaccharidimpfstoff (siehe aktuelle Impfempfehlungen) vor Soliristherapie bzw. Splenektomie
- Bei Soliristherapie oder Splenektomie an Pneumokokken-, Meningokokken- und HiB-Impfung denken
- Immer **konkrete Situation der Erkrankung** berücksichtigen
- Vorsicht bei verallgemeinernden Empfehlungen!
- **Impfpasskontrolle** nicht vergessen!

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



1890 - Paul Ehrlich beginnt **Immunitätsforschung** in Privatlabor. Er entwickelt Immunisierungsprotokolle zur Gewinnung von **Heilsera**, entdeckt und beschreibt **Antikörperqualitäten**. Das **Paul-Ehrlich-Institut** als **Bundesoberbehörde für Biomedizinische Arzneimittel und Impfstoffe** wurde nach ihm benannt.