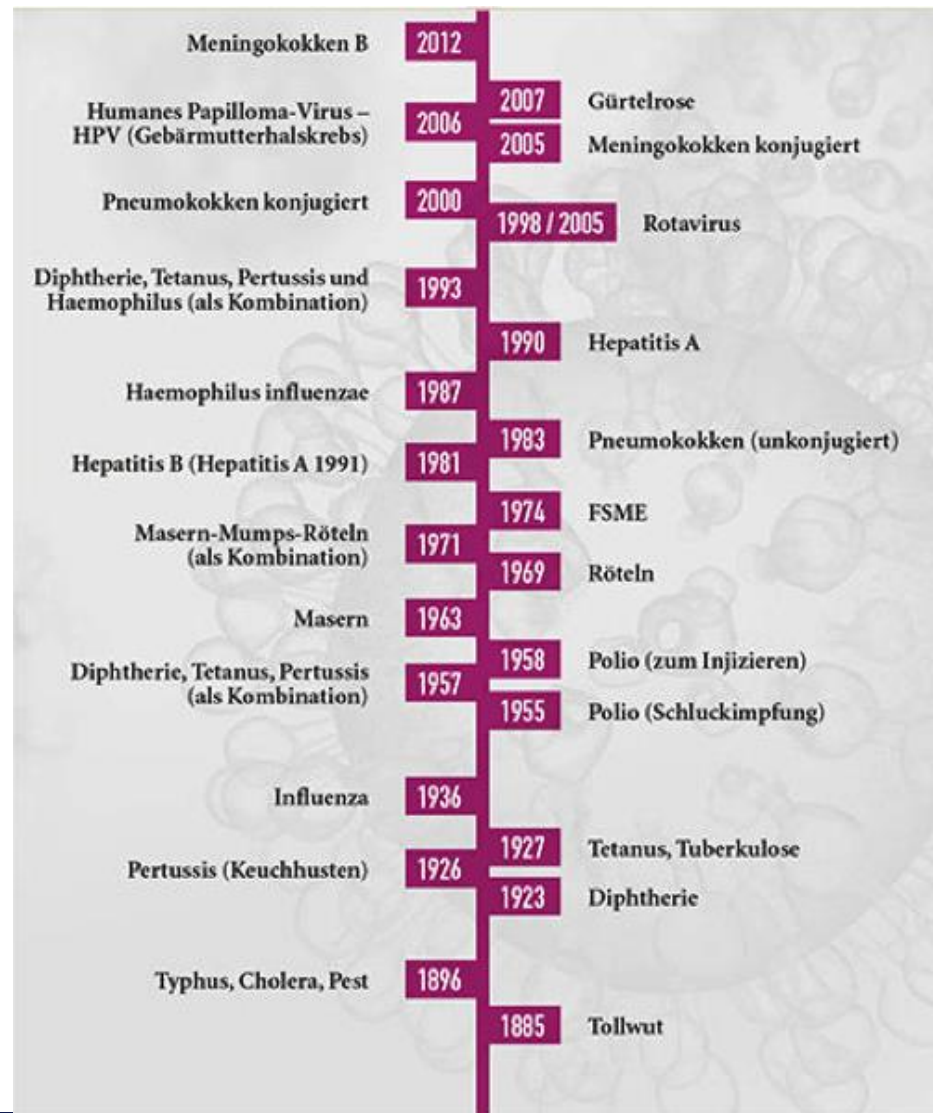


# Impfen bei Immunsuppression

Heinz Burgmann

Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und  
Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

# Entwicklung der Impfungen



# Todesfälle im Vergleich prä/post Impfära (USA)

<b>Erkrankung</b>	<b>Geschätzte Zahl der Todesfälle im 20. Jahrhundert vor Einführung der Impfung</b>	<b>Todesfälle im Jahr 2002</b>
Pocken	4,81 Mio.	0
Poliomyelitis	1,63 Mio.	0
Diphtherie	17,60 Mio.	2
Haemophilus influenzae	2,00 Mio.	22
Masern	5,03 Mio.	36
Mumps	1,52 Mio.	236
Pertussis	1,47 Mio.	6.632
Röteln	4,77 Mio.	20
Tetanus	0,13 Mio.	13

Quellen: [2, 3], hier zitiert nach [4]

# Infektionen bei Immunsuppression

- Infektionen durch obligat pathogene Keime können mit einem höheren Krankheitsschweregrad und einer höheren Letalität einhergehen
- Durch spezifische Lücken im Abwehrsystem sind Patienten für fakultativ-pathogene oder opportunistisch pathogene Erreger empfänglich.
- Infektionen können das Leben Immunsupprimierter akut gefährden, Lebensqualität zusätzlich einschränken und Gesamtkosten der Therapie erhöhen
- Infektionen können Behandlungsplan bei onkologischen Therapien komplizieren und zu Transplantatverlust führen!

# Infektionsrisiko bei Personen mit chronischen Erkrankungen und Immunsuppression

- Generell erhöhtes Infektionsrisiko bei älteren Patienten mit rheumatoiden Erkrankungen oder anderen chronischen Erkrankungen
  - Influenza, Pneumonie
- RA, SLE, MS (unter Therapie): erhöhtes Risiko für Herpes zoster
- Asplenie: stark erhöhtes Risiko für Pneumokokken, Meningokokken, Hämophilus (OPSI)
- RA-Patienten und TNF-Blocker-Therapie: 2-10 fach höheres Risiko für Tbc.

Expertenstatement 2016

# Probleme bei Risikopatienten

- Erhöhtes Infektionsrisiko
- Arten der Impfstoffe: Lebend versus inaktiviert
- Sicherheit von Impfstoffen
- Impfen als Trigger von chronisch-entzündlichen Prozessen (MS, LE, RA,..)
- Impferfolg bei Immunsuppression?
- Überprüfung der Wirksamkeit
- Umgebungsprophylaxe

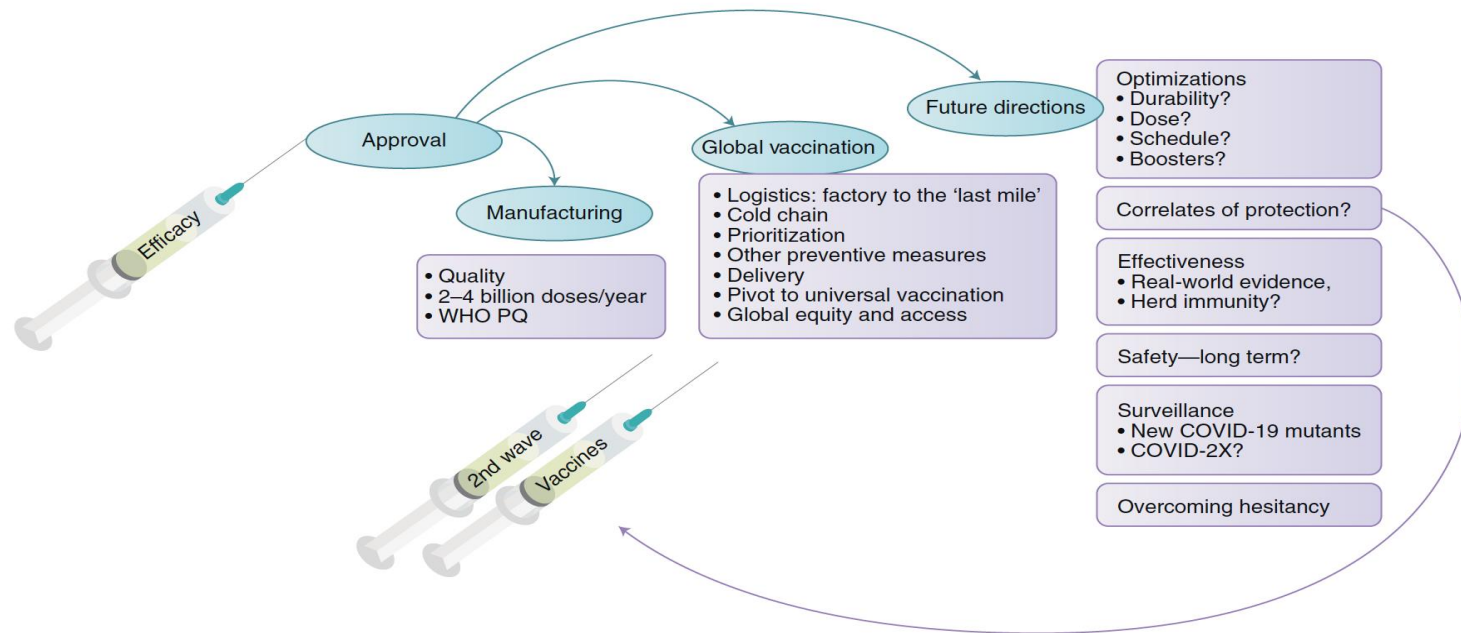
Expertenstatement 2016

# Wirksamkeit von Impfungen

- Unterscheide:
  - Immunogenicity: Fähigkeit, Antikörperantwort hervorzurufen
  - Efficacy: Fähigkeit, vor Erkrankung zu schützen, Studienbedingung
  - Effektivness: Wirkung der Impfung in der breiten Anwendung

# Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials.

Kim JH Nature Medicine 2021





# Beurteilung des Impferfolges mittels Titerkontrolle

Impfung gegen	Methode	Akzeptierte Grenzwerte	Kommentar
Diphtherie	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	IgG $\geq 0,11\text{E/ml}$	
FSME	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA; NT <sup>2</sup>		FSME-IgG-Ak nur aussagekräftig, wenn die FSME-Impfung der einzige Flavivirus-Kontakt war. Bei Impfung (Gelbfieber, Japan. Enzephalitis) oder Kontakt mit anderen Flaviviren (z.B. Dengue, West-Nil) ist als Spezialdiagnostik ein FSME-NT <sup>2</sup> zur Messung der funktionell aktiven Antikörper notwendig (Interpretation entsprechend den jeweiligen NT-Tests)
Hepatitis A Hepatitis B	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	Anti-Hbs-Ak, Anti-HAV-Ak, Serokonversion: $>10\text{IE/ml}$	Hepatitis A: Bewertung laut Testsystem Hepatitis B: Langzeitschutz: $>100\text{IE/ml}$
HiB <sup>3</sup>	RABA <sup>4</sup>	IgG $\geq 0,15\mu\text{g/ml}$ „Kurzzeitschutz“ IgG $\geq 1\mu\text{g/ml}$ „Langzeitschutz“	
Masern	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup> ; NT <sup>2</sup>	IgG pos. (n.d. <sup>5</sup> )	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem
Meningokokken	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	n.d. <sup>5</sup>	Schutz ist für jeden Serotyp vom Vorhandensein von Antikörpern gegen die jeweiligen spezifischen Kapselantigene abhängig. Für serumbakterizide Antikörper (hSBA) gilt 1:4 als Schutzgrenze (kommerziell nicht erhältlich).
Mumps	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup> , NT <sup>2</sup>	IgG pos. n.d. <sup>5</sup>	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem

Expertenstatement 2016

# Beurteilung des Impferfolges mittels Titerkontrolle

Impfung gegen	Methode	Akzeptierte Grenzwerte	Kommentar
Pertussis	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	n.d. <sup>5</sup>	Beurteilbar ist nur Seronegativität (< Detektionslimit) bzw. Anstieg von PT-spezifischen AK vor/nach Impfung
Pneumokokken (Konjugat-Impfstoff)	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	IgG >0,35µg/ml	Dieser Grenzwert bezieht sich auf einen ELISA ohne 22F-Präadsorption. ELISAs mit Präadsorption sind spezifischer. Hier ist von niedrigeren Grenzwerten auszugehen. Kommerzielle Kits weisen AK gegen ein Pneumokokkengemisch nach – keine Aussage über einzelne Serotypen möglich; OPA <sup>6</sup> -spezifische Assays sind derzeit kommerziell nicht erhältlich.
Polio (IPV)	NT <sup>2</sup>	pos.	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem
Röteln	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	Laut Grenzwert des jeweils verwendeten Testsystems	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem
Tetanus	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	IgG ≥0,1IE/ml	
Tollwut	RFFIT <sup>7</sup> , Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup>	RFFIT <sup>7</sup> > 0,5IE/ml; ELISA <sup>1</sup> > 0,125 bzw. 0,5EU/ml	
Varizellen	Liganden-Assay, wie z.B. ELISA <sup>1</sup> ; NT <sup>2</sup>	IgG pos.	Bewertung abhängig vom verwendeten Testsystem

1 ELISA = Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; 2 NT=Neutralisationstest; 3 HiB = Haemophilus influenzae B; 4 RABA = Radio-Antigen Binding Assay; 5 n.d. = nicht definiert; 6 OPA = Opsonophagozytose-Antikörper; 7 RFFIT = Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test

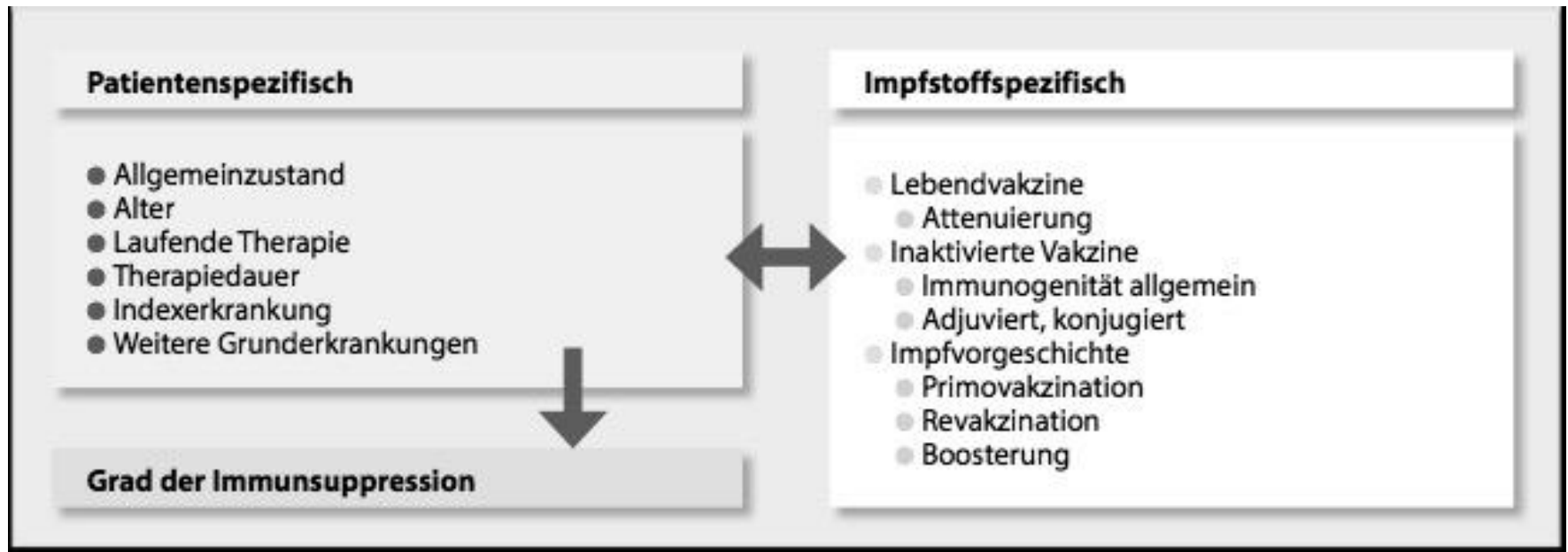
Expertenstatement 2016

# Sicherheit von Impfstoffen bei Immunsupprimierten

- Inaktivierte Impfstoffe: in etwa gleiches Sicherheitsprofil bei immunsupprimierten und immunkompetenten Personen
- Lebendimpfstoffe: gelten bei Immunsupprimierten primär kontraindiziert
  - Mögliche Ausnahmen (HIV Kinder und MMR, VAR) in Abhängigkeit vom Suppressionsgrad

Expertenstatement 2016

# Kriterien für die Impfentscheidung



# Unterschiedliche Formen der Immunsuppression

<b>1. Erkrankungen/Therapien ohne relevante Immunsuppression – Grad I</b>	
Kortisontherapie <sup>1</sup>	Kurzzeittherapie (<2 Wochen) <20mg/Tag
	Langzeittherapie: alternierende Tagestherapie mit kurzer HWZ <sup>2</sup>
	Inhalative, topische, intraartikuläre oder intrabursale Applikation
HIV-Infektion	Patienten mit CD4-Zellen $\geq 500/\text{mm}^3$ bzw. >25% bei Kindern
Tumorpatienten	Letzte Chemo >3 Monate (bei B-Zell-Therapien >6 Mo); Patienten in Remission
	SZT <sup>3</sup> >2a ohne immunsuppressive Therapie und ohne GvHD <sup>4</sup>
Autoimmunerkrankungen (SLE <sup>5</sup> , RA <sup>6</sup> , IBD <sup>7</sup> ) ohne immunsuppressive bzw. -modulierende Therapie (keine Daten)	
Diabetes mellitus	Wenn gut eingestellt (Typ 1 und 2)
<b>2. Erkrankungen/Therapien mit leichter bis mittelgradiger Immunsuppression – Grad II</b>	
HIV-Infektion	Asymptomatische Patienten mit CD4-Zellen von 200–499/ $\text{mm}^3$ bzw. 15–25% bei Kindern
Kortisontherapie <sup>1</sup>	<20mg, aber >2 Wo bzw. regelmäßige Tagesdosis von <20mg/die
	Bei >20mg/die für <2 Wo: Lebendimpfungen erst 2 Wochen nach Therapieende Verabreichung von Depot-Kortison
Niedrig dosierte Immunsuppressiva	MTX <sup>8</sup> : <0,4mg/kg/Wo
	Azathioprin: <3mg/kg/Tag
	6-Mercaptopurin: <1,5mg/kg/Tag
Anatomische oder funktionelle Asplenie	
Chronische Nierenerkrankung	
Chronische Lebererkrankung	
Multiple Sklerose ohne Therapie	
Diabetes mellitus	Bei fortgeschrittener Erkrankung und schlechtem Allgemeinzustand
Komplement(MBL)defizienz	

Expertenstatement 2016

# Unterschiedliche Formen der Immunsuppression

## 3. Erkrankungen/Therapien mit hochgradiger Immunsuppression – Grad III

HIV-Infektion	CD4-Zellen $\leq 200/\text{mm}^3$ bzw. $< 15\%$ bei Kindern
SZT <sup>3</sup>	$\leq 2$ a oder unter immunsuppressiver Therapie oder mit GvHD <sup>4</sup>
SOT <sup>9</sup>	$\leq 1$ a oder unter immunsuppressiver Therapie oder mit GvHD <sup>4</sup>
Behandlung von Organabstoßung nach SOT <sup>9</sup>	
Akute hämatologische Erkrankung, metastasierte maligne Erkrankung	
CLL <sup>10</sup>	
Rezente Strahlentherapie (Abstand mindestens 6 Wochen nach Radiatio; Bestimmung der Lymphozytenzahl [14, 15])	
Aplastische Anämie	
Kongenitaler Immundefekt	
Kortisontherapie <sup>1</sup>	$> 20\text{mg}/\text{Tag}$ für $> 2$ Wo (Lebendimpfung erst 1 Monat nach Therapieende)
Transplantationsbedingte Immunsuppressiva	Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus Mycophenolat-mofetil Mitoxantron
Manche Chemotherapeutika	
Großteil der Biologika (bei Interaktion mit Immunzellen)	Z.B. TNF- $\alpha$ -Blocker (Adalimumab, Certolizumab-pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), Alemtuzumab, Natalizumab, Rituximab u.v.a.

*1 Prednisolon bzw. entsprechende Äquivalenzdosis; 2 HWZ = Halbwertszeit; 3 SZT = Stammzelltransplantation; 4 GvHD = Graft-versus-Host-Disease; 5 SLE = Systemischer Lupus erythematoses; 6 RA = Rheumatoide Arthritis; 7 IBD = Entzündliche Darmerkrankung („Inflammatory Bowel Disease“); 8 MTX = Methotrexat; 9 SOT = Transplantation eines soliden Organs („Solid Organ Transplant“); 10 CLL = Chronisch-lymphatische Leukämie*

# Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsblatt 2019;62:494

**Tab. 1** Orientierende Einordnung des Grades der immunsuppressiven Wirkung häufig verwendeter Therapeutika und Hinweise zur Anwendung von Lebendimpfstoffen (der Grad der Immunsuppression ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patienteneigenen Faktoren abhängig)

**Therapeutika mit geringgradiger Immunsuppressiver Wirkung bei niedriger Dosierung [12, 54, 55, 62, 63]:**

*Niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie*

(Erwachsene: <10 mg Prednisolonäquivalent/Tag, Kinder: <0,2 mg Prednisolonäquivalente/kg/Tag) oder Kurzzeittherapie (<2 Wochen) und/oder nicht systemische Glukokortikoidtherapie<sup>a</sup>

Keine Kontraindikation für alle MMR, MMR-V, Varizellen-Impfstoffe bei niedrigdosierter Glukokortikoidtherapie. (FI-I, s. Tab. A-1, Online-Anhang)

*Folgende niedrigdosierte Basistherapeutika:*

Methotrexat: (Erwachsene:  $\leq 0,4$  mg/kg/Woche oder  $\leq 20$  mg/Wo; Kinder:  $\leq 15$  mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche)  
Ciclosporin (Kinder und Erwachsene:  $\leq 2,5$  mg/kg/Tag),  
Leflunomid (Erwachsene:  $\leq 20$  mg/Tag, Kinder:  $\leq 0,5$  mg/kg/Tag), Mycophenolat-Mofetil (Erwachsene:  $\leq 2000$  mg/Tag, Kinder:  $\leq 1200$  mg/m<sup>2</sup>/Tag)  
Tofacitinib (Erwachsene:  $\leq 5-10$  mg/Tag)  
Einige niedrigdosierte Biologika, z. B. Infliximab ( $\leq 3$  mg/kg alle 8 Wochen; Hilfestellung zur Einordnung der immunsuppressiven Wirkung s. Online-Anhang)

Laut Expertenkonsens besteht bei geringgradiger Immunsuppression durch die hier aufgeführten niedrigdosierten Basistherapeutika keine Kontraindikation für die MMR-, MMR-V- und Varizellen-Impfung mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix®.  
Die Gabe dieser Lebendimpfstoffe kann nach individueller Nutzen-Risikoabwägung in stabilen Krankheitsphasen in Betracht gezogen werden  
Andere Lebendimpfstoffe sind während der Therapie generell kontraindiziert (FI-I, s. Tab. A-1, Online-Anhang)  
Empfohlene Impfabstände zur immunsuppressiven Therapie s. [Tab. A-2](#)

# Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsblatt 2019;62:494

**Tab. 1** Orientierende Einordnung des Grades der immunsuppressiven Wirkung häufig verwendeter Therapeutika und Hinweise zur Anwendung von Lebendimpfstoffen (der Grad der Immunsuppression ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patienteneigenen Faktoren abhängig)

Therapien <i>ohne</i> oder mit <i>geringgradiger</i> Immunsuppressiver Wirkung	Weitere Hinweise
Hydroxychloroquin (kein Immunsuppressivum), Sulfasalazin, Mesalazin	Keine Kontraindikation oder besondere Warnhinweise für Lebendimpfstoffe (FI-I, FI-A)
Apremilast, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Typ I Interferon (IFN- $\beta$ )	Keine Kontraindikation oder besondere Warnhinweise für MMR-, MMR-V- und Varizellen-Impfung (FI-A) mit Priorix <sup>®</sup> , PriorixTetra <sup>®</sup> bzw. Varilrix <sup>®</sup> (FI-I). Anwendung dieser Lebendimpfstoffe dennoch nur nach individueller Risiko-Nutzenabwägung [Expertenkonsens]



# Transplantation

# ***WARUM VOR TRANSPLANTATION IMPFFEN?***

- bessere Immunantwort als nach der Transplantation
- bessere Möglichkeit der Boosterung nach der Transplantation
- Lebendimpfstoffe sind nach der Transplantation kontraindiziert
- suffiziente Antikörpertiter im 1. Jahr nach TX (stärkste Immunsuppression, geringste Antwort nach Impfung)

# Impfempfehlung VOR Organtransplantation (unter chron. Organkrankheit)

- Inaktivierte Impfstoffe: so früh wie möglich im Erkrankungsprozess entsprechend dem österr. Impfplan
- Spätestens 2 Wochen vor der SOT
- Lebendimpfstoffe: spätestens 4 Wochen vor Transplantation
- Bei Herz/Lunge: besonders Pneumokokken, Influenza
- Chron. Nierenerkrankungen: bes. Hep B (40ug)
- Lebererkrankungen: Hep A/B
- Vor jeder SOT: HPV, weil danach erhöhtes Risiko für HPV assoziierte Erkrankungen

Expertenstatement 2016

# Impfempfehlung NACH Organtransplantation (unter immunsuppressiver Therapie)

- Alle inaktivierten Impfstoffe 2-6 Monate nach SOT möglich  
(bei Erhaltungsdosis der Immunsuppression)
- DTPP
- Influenza, Pneumokokken
- Hep A/B
- FSME
- Aber: Wirkung kann geringer sein – bevorzugt: Booster
- ALLE Lebendimpfungen sind kontraindiziert
  - Ausnahme: Varizellen bei Kindern mit Leber- und Nierentransplantation nach 3 Jahren

Expertenstatement 2016

# Impfvorgehen bei Stammzelltransplantation (autolog oder allogene)

- Empfänger und Spender sollen vor SZT entsprechend dem österr. Impfplan geimpft werden (Totimpfstoffe bis 2 Wochen, Lebendimpfstoffe bis 4 Wochen vor der Transplantation!)
- Nach SZT (Grundimmunisierung nötig) Totimpfstoffe nach 3 bis 6 Monaten, Lebendimpfstoffe ab 24 Monaten

Expertenstatement 2016

# Impfungen nach SZT

Impfstoff	Alter bzw. Zielpopulation	Anzahl an Dosen	Frühester Zeitpunkt (Zeitraumen) für Impfung und Booster nach SZT	Anmerkungen
Diphtherie Tetanus Pertussis	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	3x DTaP Booster	6 Monate 18 Monate	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hib, (HepB) auch als Kombinationsimpfung in allen Altersgruppen
Polio (IPV)		3x Booster	6 (-12) Monate	Bei DTaP-Applikation
Hib (konj.)		3x Booster	6 (- 12) Monate 18 Monate	Bei DTaP-, IPV-Applikation
Masern Mumps Röteln	Masern-sero- negative Kinder, Jugendliche, Erwachsene	2x	24 Monate nach SZT und 8–11 Monate nach letzter i.v. Immun- globulin(IVIG)-Gabe	Voraussetzung: weder GvHD noch bestehende Immunsuppression
Varizellen	Varizellen- seronegative Patienten	2x	24 Monate und 8–11 Monate nach letzter IVIG-Gabe (oder früher im Fall eines Ausbruchs)	Voraussetzung: weder GvHD noch bestehende Immunsuppression; Als Einzelimpfung (nicht als MMRV)

Expertenstatement 2016

# Impfungen nach SZT

Impfstoff	Alter bzw. Zielpopulation	Anzahl an Dosen	Frühester Zeitpunkt (Zeitraumen) für Impfung und Booster nach SZT	Anmerkungen
Pneumokokken	PNC13: Kinder, Erwachsene	3x	3 (-6) Monate	
	PPV23 (ab 2 Jahren) bzw. bei GvHD: Boostern mit PNC13	1x (als 4. Dosis)	12 (-18) Monate	Anschließend nach 3x PNC13: PPV23, so keine GvHD bzw. PNC13 bei GvHD
Influenza-Totimpfstoff	Alle $\geq 6$ Monate	1x jährlich	6 Monate 4 Monate bei Epidemie lt. offizieller Verlautbarung	<b>Lebendimpfstoff ist kontraindiziert!</b> Inaktiver Impfstoff: Bevorzugt 2 Dosen im Abstand von 4 Wochen (für alle Altersgruppen analog zur Erstimpfung bei Kindern)
Meningokokken Men C (konj.; optional MCV4 [A,C, W, Y konj.])*	Kinder, Jugendliche	3x	6 (-12) Monate	Alternativ kann statt 3. Teilimpfung auch MCV4** (ACWY konj.) in Erwägung gezogen werden
Men B	>6 Monate – 2 Jahre >2 Jahre	3x 2x	6 – 12 Monate*	Keine Daten vorhanden

Expertenstatement 2016

# Impfungen nach SZT

Impfstoff	Alter bzw. Zielpopulation	Anzahl an Dosen	Frühester Zeitpunkt (Zeitraumen) für Impfung und Booster nach SZT	Anmerkungen
Hepatitis B	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	3x Booster	6 (-12) Monate 18 Monate	Wenn post vacc. Anti-HBs-Konzentration <10mIU/ml, dann zweite 3-Dosen Serie (evtl. Anti-HBs-Testung schon nach der ersten dieser 3 Dosen)
Hep A		Falls nur Hep. A: 2x Falls Kombiimpfung mit Hep. B: 3x + Booster	6 (-12) Monate	Impfung in Erwägung ziehen
FSME		3x Booster	6 (-12) Monate* 18 Monate	
HPV		3x Grundimmunisierung 3+1 für alle Altersgruppen	6 (-12) Monate*	Impfung in Erwägung ziehen mit mindestens 4fach HPV-Vakzine

Expertenstatement 2016



# Antikörpertherapie/ Autoimmunerkrankungen

# Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsblatt 2019;62:494

- Personen mit Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. unter immunmodulatorischer Therapie haben ein erhöhtes Infektionsrisiko
- Impfpräventable Infektionen können bei nicht-geimpften Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen Morbidität und Mortalität erhöhen.
- Impfungen können das Risiko für infektionsgetriggerte Schübe verhindern.
- Für keinen derzeit in Deutschland zugelassenen Tot- oder Lebendimpfstoff existieren Studien, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Impfung und einer neu aufgetretenen Autoimmunerkrankung bzw. chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder einen Schub einer solch bereits bestehenden Erkrankung belegen.

# Wirksamkeit und Konsequenzen von Immunsuppressiva

- Biologica greifen an Zytokinen, Oberflächenrezeptoren, Signaltransduktionsmolekülen oder an Schnittstellen von Immunzellen oder somatischen Zellen an.
- Entstehung von Immunsuppression (unterschiedlich – je nach Biologikum und Grundkrankheit)
- Dauer der Immunsuppression: abhängig von der Zielstruktur und korreliert nicht mit Dauer der Behandlung und Halbwertszeit des Biologikums
- Erhöhtes Risiko für Infektionen
- Bei rheumatologischen Erkrankungen (RA, SLE) kann Erkrankung per se zu erhöhtem Infektionsrisiko führen, bei anderen in Kombination mit immunsuppressiven Therapien
- Erhöhtes Risiko für Influenza, Invasive Pneumokokkenerkrankung (SLE), Herpes zoster/Varizellen (RA/SLE, anti TNF), TB (anti-TNF), Hep B Reaktivierung (anti-TNF, anti-CD52)

Expertenstatement 2016

# Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsblatt 2019;62:494

**Tab. A-2** Immunsupprimierende bzw. immunmodulierende Arzneistoffe und zu berücksichtigende Impfabstände und weitere Aspekte bei Monotherapie (Stand 20.07.2018)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®)	TNF-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen  Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls <sup>c</sup>	KI während Therapie (FI <sup>a</sup> ) Impfungen mind. 4 Wochen vor <sup>c</sup> bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie <sup>c</sup> Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Infliximab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens 6 Monate nach Geburt (FI-A)	[12] Review: [126] Unter Therapie Nachweis einer reduzierten Immunantwort nach Influenza- [127, 128], Pneumokokken (PPSV23)- [129] und Hepatitis B-Impfung [130], insbesondere bei Kombination mit Thiopurinen [127]; bei Hepatitis B-Impfung vor Therapiebeginn adäquate Immunantwort [130]. Die zusätzliche Gabe von Infliximab zu MTX führt zu keiner weiteren Reduktion der Immunantwort bei Personen mit RA [131]

# Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsblatt 2019;62:494

**Tab. A-2** Immunsupprimierende bzw. immunmodulierende Arzneistoffe und zu berücksichtigende Impfabstände und weitere Aspekte bei Monotherapie (Stand 20.07.2018)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Alemtuzumab (Lemtrada®)	CD52-Rezeptor (T/B-Zell-depletion)	Alle Impfungen 6 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (FI-A), ggf. auch kürzere Impfabstände (2 Wochen) vor Therapiebeginn möglich (Off-Label-Gebrauch) <sup>c</sup>  Sicherheit zu keiner Zeit eingeschränkt	KI während Therapie (FI <sup>a</sup> ) Alle Impfungen 6 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (FI-A) Impfungen frühestens nach B/T-Zell-Repletion <sup>c</sup> (ca. 12 Monate (FI-A) nach Therapie)	Da VZV-Infektionen bei PatientInnen mit MS unter Therapie beobachtet wurden [105], sollte eine VZV-Impfung bei PatientInnen mit negativem Antikörper-Status mindestens 6 Wochen vor Therapiebeginn erwogen werden (FI-A) Erniedrigte Responder-Rate bei Impfung gegen Pneumokokken-, Tetanus-, Diphtherie-, Polio- und <i>Haemophilus influenzae</i> -Impfung ≤6 Monate nach Therapieende [105]
Anakinra (Kineret®)	IL-1-Rezeptor1	Jederzeit möglich; Im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI <sup>a</sup> ) Impfungen mind. 4 Wochen vor <sup>c</sup> bzw. frühestens 1 Monat nach letzter Dosis <sup>c</sup>	Unter Therapie keine reduzierte Immunantwort nach Impfung mit Tetanus-/Diphtherie-Impfstoff (FI-A)

# Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsblatt 2019;62:494

**Tab. A-2** Immunsupprimierende bzw. immunmodulierende Arzneistoffe und zu berücksichtigende Impfabstände und weitere Aspekte bei Monotherapie (Stand 20.07.2018)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Rituximab (MabThera®, Truxima®, Rixathon®)	CD20-Rezeptor (B-Zell-depletion)	<p>Alle Impfungen 4 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (bes. Warnhinweise in FI-A), ggf. auch kürzere Impfabstände (2 Wochen) vor Therapiebeginn möglich (Off-Label-Gebrauch)<sup>c</sup></p> <p>Für optimalen Impferfolg frühestens 6 Monate nach der letzten Rituximab-Gabe. Influenza-Impfung auch während der Therapie und innerhalb des 6-Monats-Intervalls nach Therapieende empfohlen<sup>c</sup></p> <p>Sicherheit zu keiner Zeit eingeschränkt</p>	<p>KI während Therapie (FI)<sup>b</sup> Abschluss der Immunisierung mind. 4 Wochen vor Therapiebeginn (FI-A)<sup>c</sup> Impfungen frühestens 12 Monate nach Therapie, jedoch erst nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte (FI) Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Rituximab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte<sup>c</sup></p>	<p>Unter oder bei zeitlich versetzter (&lt;6 Monate) Therapie schwer reduzierte, dennoch nachweisbare Immunantwort nach Influenza-Impfung [12, 138]. 6 Monate nach Kombinationstherapie mit MTX verminderte Immunantwort auf Pneumokokken (PCV7 [139] bzw. PPSV23 [140])-, aber nicht nach Tetanus-Impfung (FI) [140], verminderte Immunantwort nach Pneumokokken-Impfung PCV13 gefolgt von PPSV23 [141]</p>

# Impfen VOR anti-CD20 Therapie (Multiple Sklerose, RA, hämatolog. Malignome,..)

- Überprüfung von MMR und Varizellen Ak
- Überprüfung/Auffrischung von DTPP, Hep A/B, FSME
- Pneumokokkenimpfung - PCV13 nach 8 Wochen PPV23
- Meningokokken: Men B 2x (Abstand 1 Monat), Men 4 fach
- Hämophilus influenzae B
- Herpes zoster inaktiviert

Expertenstatement 2016

# ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors)

Agents	Increased risk of overall infection	Risk of VZV/HSV infection	Risk of active TB	Observations and recommendations
Eculizumab	Major (only for neisserial infections)	No /no	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly increased risk of infection due to <i>Neisseria</i> spp.</li> <li>• Meningococcal vaccination (MenACWY and MenB) at least 2–4 weeks before starting eculizumab, with booster doses of MenACWY every 5 years if therapy is maintained</li> <li>• Meningococcal chemoprophylaxis (penicillin V or ciprofloxacin) at least 4 weeks since completion of vaccination or until protective antibody titres are documented</li> <li>• Continuation of chemoprophylaxis for immunocompromised patients, with discontinuation after 4 weeks from the last dose of eculizumab</li> <li>• Monitoring of serum bactericidal antibody may help to guide the requirements for vaccine booster and prolongation of chemoprophylaxis</li> <li>• Screening for gonococcal infection in patients at high-risk for STD and their sexual partners</li> <li>• Pneumococcal and Hib vaccination before starting eculizumab</li> </ul>



# Malignom

# Impfversorgung von Krebspatienten

- Impfstatus soll möglichst bei Diagnosestellung und vor Therapieeinleitung (OP, Strahlen/Chemo) überprüft und vervollständigt werden
- Während der Chemotherapie können Totimpfstoffe verabreicht werden – reduzierte Wirksamkeit? Titerkontrolle sinnvoll.
- Lebendimpfstoffe sind während der Chemotherapie / immunsuppressiver Therapie kontraindiziert. Ein Abstand von 6 Monaten (>12 Monaten bei B Zell Blockade) zwischen Chemo und Lebendimpfung ist einzuhalten.
- Kontakt/Bezugspersonen sollen ausreichend geimpft sein!

# Folgende Impfungen können während der Chemotherapie durchgeführt werden – alle Totimpfstoffe

Impfungen	Während Chemo	Bemerkungen	≥3 Mo nach Chemo	Bemerkungen
DiTetPertPolio	möglich zwischen Zyklen	Titer Ko	empfohlen	
Influenza (IIV)	empfohlen in Saison	am Beginn der Chemo	routinemäßig	2xige Applikation (siehe Österr. Impfplan 2019)
Pneumo (PCV13/PPV23)	möglich	Bevorzugt 2 Wo vor Chemo	empfohlen	(keine TiterKo möglich)
HIB	möglich	bes. Kinder, M.H., 2 Wo vor	empfohlen	Kinder, Lungen Ca (keine Titer Ko möglich)
Men (ACWY, B)	möglich		empfohlen	lt. Impfplan f. Risikopat. (keine Titer Ko möglich)
Hepatitis A/B	möglich	Titer	empfohlen	
HPV	keine Daten		empfohlen	lt. Impfplan
FSME	keine Daten	vor Chemo	empfohlen	Titer Ko
Herpes Zoster (inaktiviert)	Keine Daten	vor Chemo	empfohlen	

Herpes zoster inaktiviert (seit Juni 2018 verfügbar)

# Recommendation in Cancer Patients

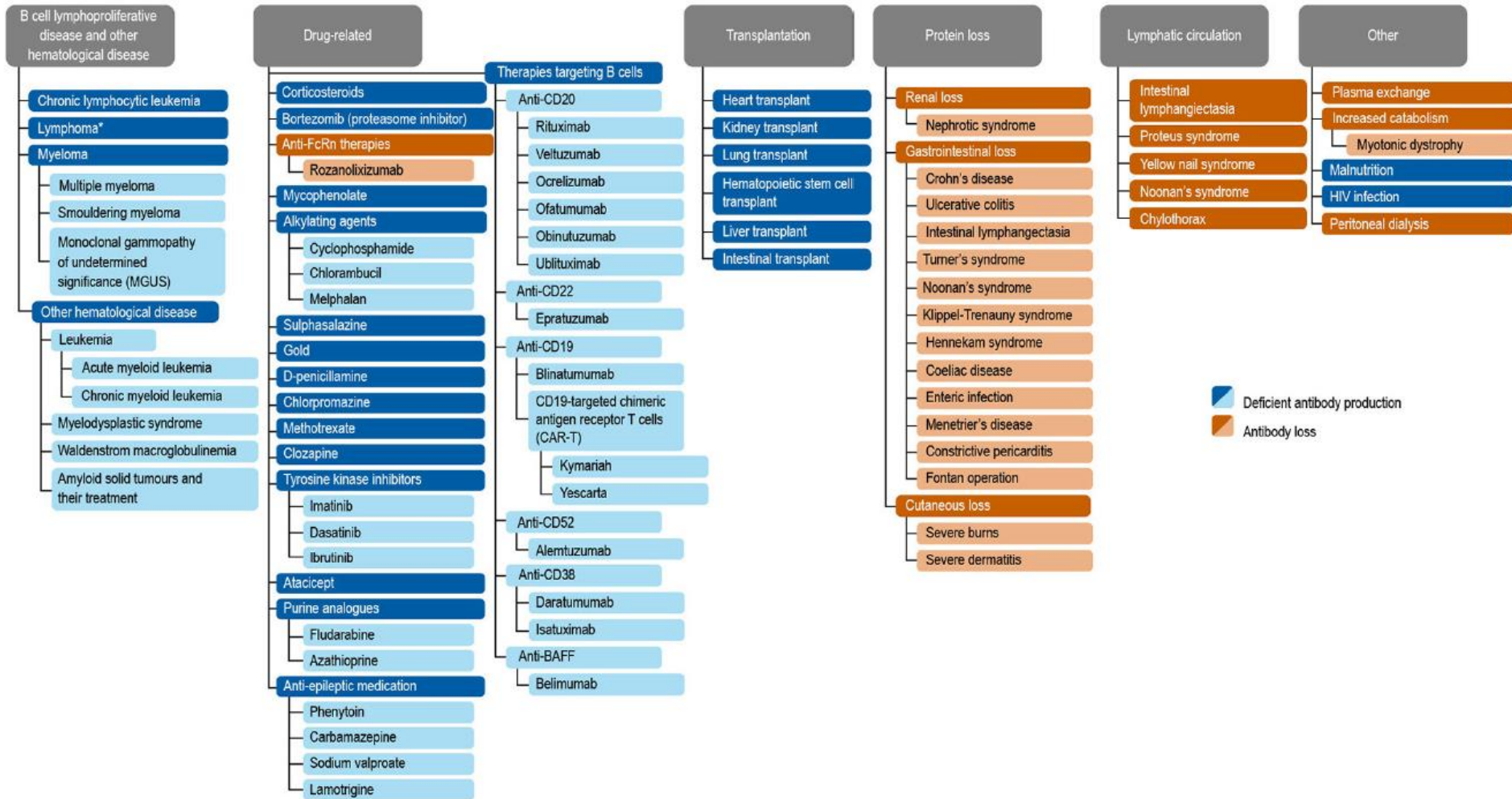
Plotkin's Vaccine 2018

Vaccine	Recommendation	Comments
Pneumococcal conjugate vaccine	Yes	Lymphoma and CLL patients. Responses <6 months after rituximab unlikely to be effective.
Pneumococcal polysaccharide vaccine	Yes	Lymphoma and CLL patients. Preferably before initiation of chemotherapy. Could be given at least after priming with conjugate vaccine. Responses <6 months after rituximab unlikely to be effective.
Conjugated Hib	Yes	Children with cancer. Patients with Hodgkin disease. Preferably before initiation of chemotherapy.
Inactivated influenza vaccine	Yes	Seasonal to all cancer patients.
Varicella	Yes	Seronegative children and young adults in remission from malignant disease. Not during active chemo- or radiotherapy.
Zoster	No Possible	During active therapy. At least 3 months after active therapy but at least 12 months after rituximab.
MMR	Yes Individual consideration	Children with cancer not previously vaccinated. Not during active chemo- or radiotherapy. Seronegative adults depending on the local epidemiological situation. Not during active chemotherapy or radiotherapy.
Tetanus toxoid, diphtheria toxoid acellular pertussis, poliovirus	Yes	Children to complete primary schedule. Booster dose after finishing intensive chemotherapy can be considered to retain long-term immunity.

CLL, chronic lymphocytic leukemia; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; MMR, measles, mumps, and rubella.

# Sekundäre Antikörpermangelsyndrome

Patel SY et al. Front Immunol 2019



# Serum Immunoglobulins

Furst DE. Semin Arthritis Rheum 2008

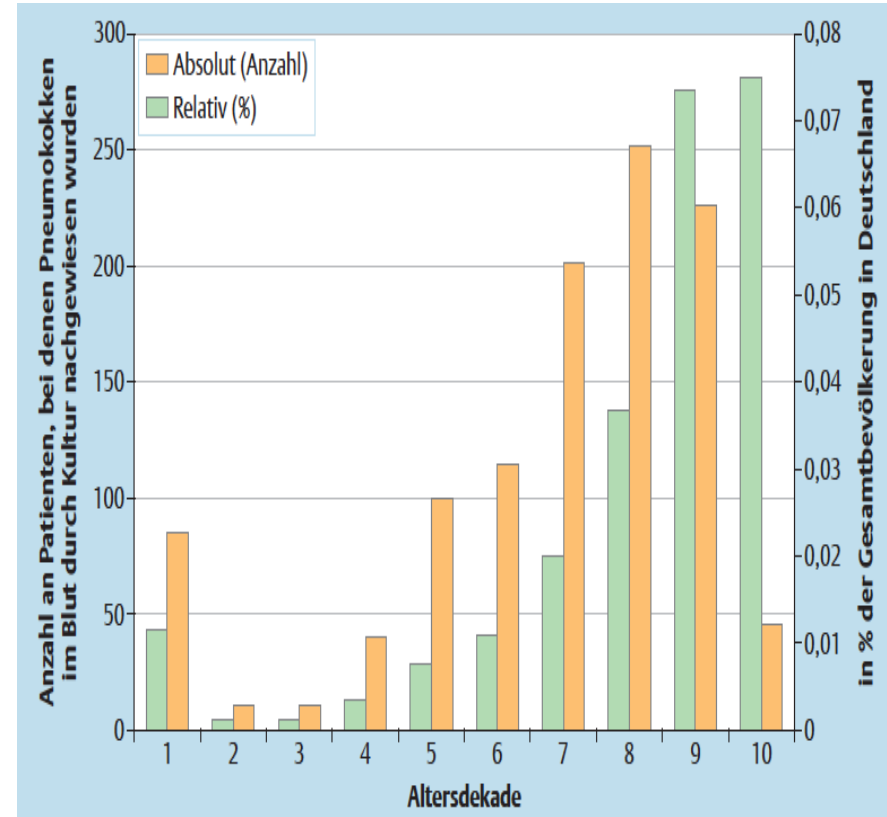
Table 2 Infections Commonly Associated with Primary and Secondary Immunodeficiency

Syndrome/Condition	Most Frequently Associated Infections
Primary immunodeficiency	
X-linked agammaglobulinemia	Chronic enteroviral infections, otitis, pneumonia, sinusitis
Common variable immunodeficiency	Various infections including otitis media, sinusitis, pneumonia, bronchitis, arthralgia, conjunctivitis
Selective IgA deficiency	Recurrent upper and lower respiratory tract infections, gastrointestinal infections
Transient hypogammaglobulinemia of infancy	Otitis media, sinusitis
Secondary immunodeficiency	
Selective IgM deficiency	Meningitis, pneumonia, Gram-negative sepsis
Organ transplantation	Pneumonia, bacteremia, total bacterial infections, tissue-invasive cytomegalovirus, invasive aspergillosis, total fungal infections
Immunoadsorption therapy	Respiratory tract infections, influenza, conjunctivitis
Chronic lymphocytic leukemia	Respiratory tract infections, opportunistic fungal infections, herpes infections
Nephrotic syndrome	Various infections including upper respiratory tract infections, urinary tract infections, peritonitis, pneumonia, acute invasive diarrhea

# Pneumokokken

# Pneumokokken

- Grampositive Kokken
- Polysaccharidkapsel (Pathogenitätsfaktor – Serogruppen)
- Mensch einziges Reservoir
- Kolonisation Voraussetzung für Infektion
- Besiedelung beginnt kurz nach der Geburt
- Bei ca. 10% der Erwachsenen und ca. 60% der Kinder kolonisieren Pneumokokken die oberen Luftwege
- Kolonisierte Kleinkinder sind wesentliches Reservoir für Infektionen im Erwachsenenalter – Herdenimmunität!
- Infektionen treten vor allem in den Wintermonaten
  - Kinder < 5 a
  - Personen über 65a



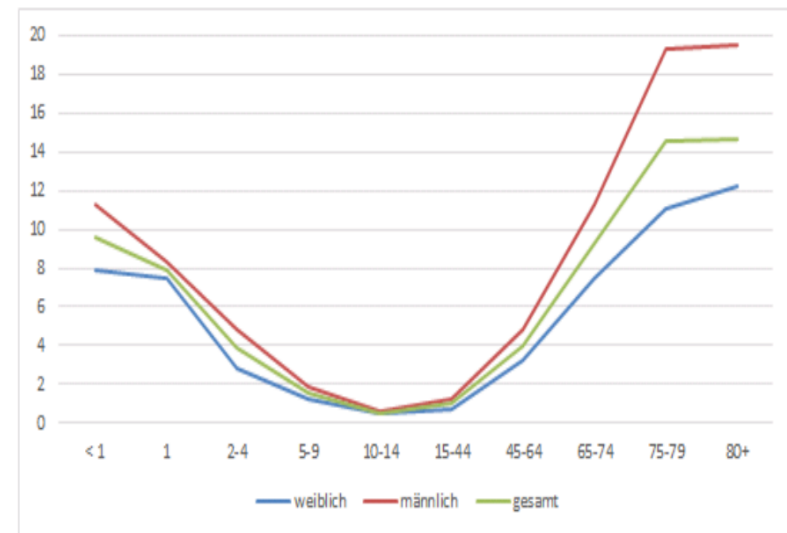
Oberdorfer K. Dtsch Med Wochenschr 2011;136:2562  
Theilacker C. Pneumologie 2014;68:662



# Invasive Pneumokokken-Erkrankungen

- Höchste Mortalitätsrate der Vaccine-preventable Erkrankungen
- Invasive Pneumokokken-Erkrankungen wie Meningitis und Bakteriämie kommen häufiger bei Älteren vor
- 2014: 17.529 invasive Pneumokokkenerkrankungen EU
- Inzidenz am höchsten bei > 65a – 13.8/100.000

Abbildung 2: Jahresdurchschnittliche altersgruppen- und geschlechts-spezifische Inzidenz der registrierten IPE-Fälle per 100.000 Personenjahre, Österreich, 2005-2018.

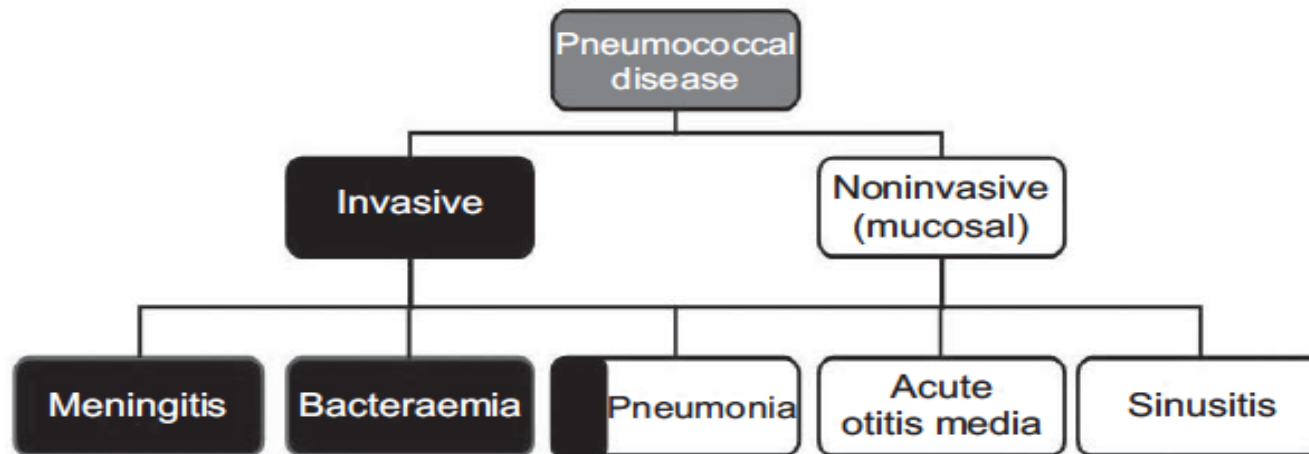


Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Esposito S. Vaccine 2018;36:2523

# Pneumokokken-Erkrankungen

## Invasiv vs. Noninvasiv



**FIGURE 1.** Pneumococcal diseases can be broadly divided into invasive and noninvasive disease. Invasive disease is diagnosed when *Streptococcus pneumoniae* is detected in normally sterile body fluids. Pneumonia can be invasive (bacteraemic) or noninvasive.

# Pneumokokken

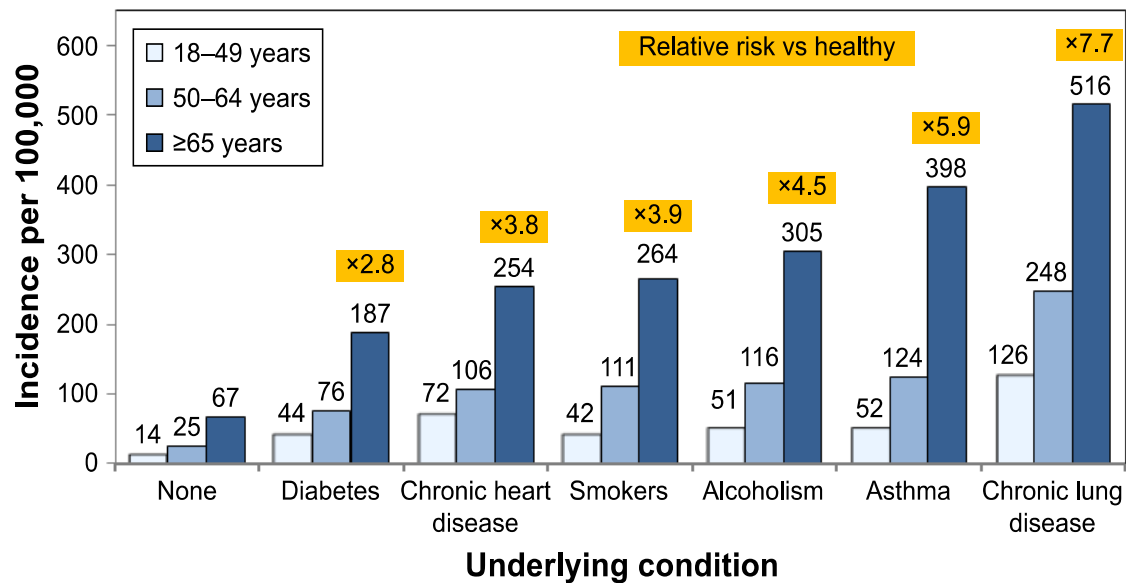
- 2017: WHO: 1 of 12 priority pathogens
- Steigende Resistenz auf Penicillin (2012: 8% -- 2014: 11% in der EU – Polen: 28.3%); aber auch auf Makrolide (Italien: Erythromycin: 28.0%) und Cefotaxim/Ceftriaxon (Spanien: 12.5%)
- Hohe Kapazität sein Genom zu remodelieren durch Aufnahme externer DNA (andere Pneumokokken oder Streptokokken – Entstehung von Resistenz)
- Hohe Carrierrate
- Fähigkeit sich von einem Kommensale zu einem Pathogen zu entwickeln
- Koinfektion mit Influenza (35% von stationären Influenzapatient\*innen waren auch mit Pneumokokken infiziert)

Esposito S. Vaccine 2018;36:2523

Weiser JN. Nature Review 2018;16:355

# Pneumococcal vaccination

Froes F. Int Jour COPD 2017



**Figure 1** Incidence of pneumococcal pneumonia in adults with underlying conditions in the US, 2007–2010.

**Notes:** By age group and chronic condition. The retrospective cohort analysis utilized health-care claims data from 2007 through 2010 to compare the rates of pneumococcal disease among persons with certain chronic conditions versus their age-matched healthy counterparts. The databases included medical claims (ie, facility and professional services) and outpatient pharmacy claims from private US health plans. Data from Shea et al.<sup>13</sup>

# Pneumokokken-Pneumonie

- Mit weltweit über 1 Mill Todesfälle jährlich stellen Pneumokokken den wichtigsten Erreger bei der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern wie Erwachsenen dar. Nach der 5. Lebensdekade liegt das Risiko an einer Pneumokokkenpneumonie oder -sepsis zu erkranken bei 10%
- Patienten mit Pneumokokken-CAP erkranken schwerer als bei anderen CAP Erregern
  - Häufiger hospitalisiert
  - Höherer CURB Punktwert bei Aufnahme
  - Häufiger respiratorische Partialinsuffizienz
- 25-30% verlaufen bakteriämisch
- Mit 80% der wichtigste Fokus für Pneumokokkenerkrankung

Oberdorfer K. Dtsch Med Wochenschr 2011;136:2562  
Theilacker C. Pneumologie 2014;68:662  
Esposito S. Vaccine 2018;36:2523

# Pneumokokken Vakzine

- Erste Pneumokokken Vakzine wurde in den frühen 1900er durch Sir Almroth Wright für Goldminenarbeiter in Südafrika entwickelt.
  - Enthielten 2-6 Antigene
  - In den 1950er vom Markt genommen – Antibiotika waren effektiver
- 1977: wurde ein 14-valenter Polysaccharidimpfstoff entwickelt
  - Efficacy lag eher bei 60% bei Immunkompetenten
- 1983: 23 valenter PPS wurde zugelassen
  - Schützt gegen einige IPD bei Erwachsenen und Kinder
  - Schutz bei CAP ist fragwürdig

Weinberger DM. CID 2019

# Pneumokokken Vakzine

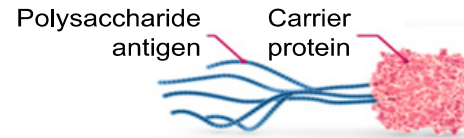
- 2000: 7-valenter Konjugatimpfstoff wurde zugelassen (PCV7)
  - Immunogen auch bei Säuglingen
  - Induziert immunologisches Gedächtnis
  - Reduziert neben IPD auch die asymptomatische nasale Trägerrate
  - 7 Jahre nach Einführung drastische Reduktion der IPD bei Kindern < 5 Jahre
  - Auch Reduktion der Inzidenz von IPD bei Erwachsenen > 65a obwohl nur Kinder geimpft werden
- 2010: 13 valenter PCV wurde zugelassen
- PCV13 wird in 143 Ländern weltweit eingesetzt
- Zwischen 2000 und 2015 geschätzte Abnahme von Pneumokokken-Todesfällen bei Kindern < 5 Jahre von 51%

Weinberger DM. CID 2019

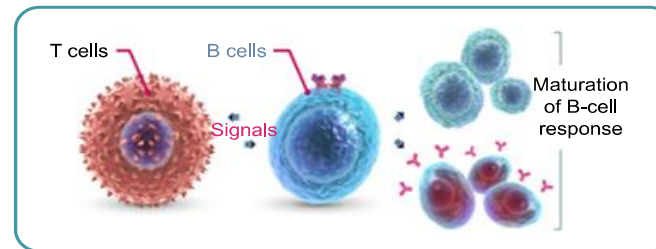
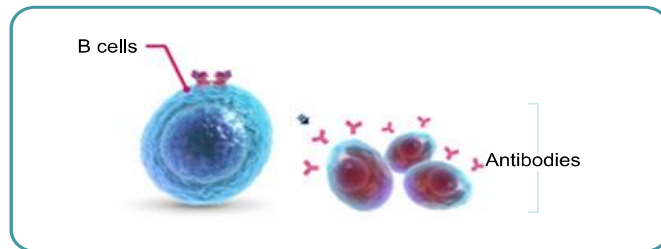
Kwambana-Adamset al Pneumonia 2020

# Pneumococcal vaccination

Froes F. Int Jour COPD 2017



Polysaccharide vaccines	Conjugate vaccines
Contain polysaccharide antigens	Contain polysaccharide antigens covalently linked to a carrier protein
T-cell-independent immunoresponse	T-cell-dependent immunoresponse
Stimulate B cells to produce antibodies	Stimulate T cells to help B cells produce antibodies and generate immune memory Provide improved immunological responses Prevent nasopharyngeal carriage



**Figure 3** Immunogenic effects of pneumococcal vaccines.

**Notes:** Pneumococcal polysaccharide vaccines contain serotype-specific polysaccharide antigens only and induce T-cell-independent antibody production from B cells. These responses tend to wane over time. Pneumococcal conjugate vaccines contain serotype-specific polysaccharide antigens covalently linked to a carrier protein. These vaccines induce T-cell-dependent antibody production from B cells and improve immune memory, allowing antipneumococcal immunoresponses to be generated long after vaccination. Based on data from Clutterbuck et al,<sup>41</sup> de Roux et al,<sup>40</sup> Pollard et al,<sup>42</sup> and Siegrist.<sup>43</sup>



# AGES 2018

## Pneumokokken-Referenzzentrale

Impfstoff	Erhaltene Serotypen
PCV10*	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

*\*inkludiert Serotyp 19A gemäß erweiterter Wirksamkeit*

# Vaccines for older adults

Cunningham AL, BMJ 2021

**Table 9 | Studies of serotype specific effectiveness of PCV 13 and PPV 23 against pneumonia (CAP) in patients aged >65**

Study	Netherlands CAPITA* 2008-2010 PCV13	Japan APSG-Japan† 2011-2014 PPV23	US US‡ 2015-2016 PCV13
Population and design	84 496 community members. RCT: PCV13 v placebo. CAP by serotype group	Hospitalized CAP. Test negative design: % cases (+pneumo test) v controls vaccinated	Hospitalized CAP. Test negative design: % cases (+pneumo test) v controls vaccinated
CAP episodes	1843 (17% repeat episode)	2036 (15% repeat episode)	2034 (5.5% repeat episode)
IPD episodes	70/1843 (3.8%)	14/1310 (1.1%)	6/1905 (0.3%)
CAP=pneumococcal (IPD or test positive)	309 (20.1%)	419 (20.6%)	164/2034 (8.1%)
Deaths from CAP	13 (4.2%)		
CAP owing to 13v serotypes	172/309 (55.7%)	202/419 (48.2%)	68/164 (41.4%)
VE CAP all cause	5.1% (-5.1 to +14.2)	~5%	Not available
VE CAP (total pneumococcal)	30.6% (9.8-46.7)	27.4% (3.2 to 45.6%)	Not available
VE CAP (13v serotypes)	45.6% (21.8 to 62.5)	40.1% (9.9 to 60.2)	72.0% (8.7 to 91.4)
All 23v types		Female 43% (6 to 65) Male 16% (-20 to +42)	
VE against death	14.3% (-198 to +76)	9.6% (-218 to +74)	Not available

\*CAPITA trial: PCV7 introduced in childhood program in 2006, replaced by PCV10 in 2010  
†Japan: PCV7 available from 2010 with high uptake; PCV13 from November 2013  
‡US: PCV13 followed by PPV23 recommended for adults >65 years in 2014  
IPD=invasive pneumococcal disease; VE=vaccine efficacy; RCT=randomized controlled trial

# Effectiveness of PPV23

Djennad A et al EClinicalMedicine 2018

Overall adjusted vaccine effectiveness of PPV23 and estimates stratified by age at IPD, risk group and time since vaccination.

Factor	Level	VE% (95% CI)	p-Value*
All	–	27 (17, 35)	
Age at IPD	65–74	31 (16, 44)	0.85 (0.22)
	75–84	17 (–3, 32)	
	85+	34 (17, 47)	
Risk group	High risk immunocompetent	25 (11, 37)	0.050
	Immunocompromised	13 (–9, 30)	
	None	45 (27, 59)	
Time since vaccination	0 to <2 years	41 (23 to 54)	0.13 (0.23)
	2 to <5 years	34 (16 to 48)	
	≥5 years	23 (12 to 32)	

\* p-Value for difference in VE by strata and, in brackets the trend by age at IPD and time since vaccination.

# Effectiveness of PPV23

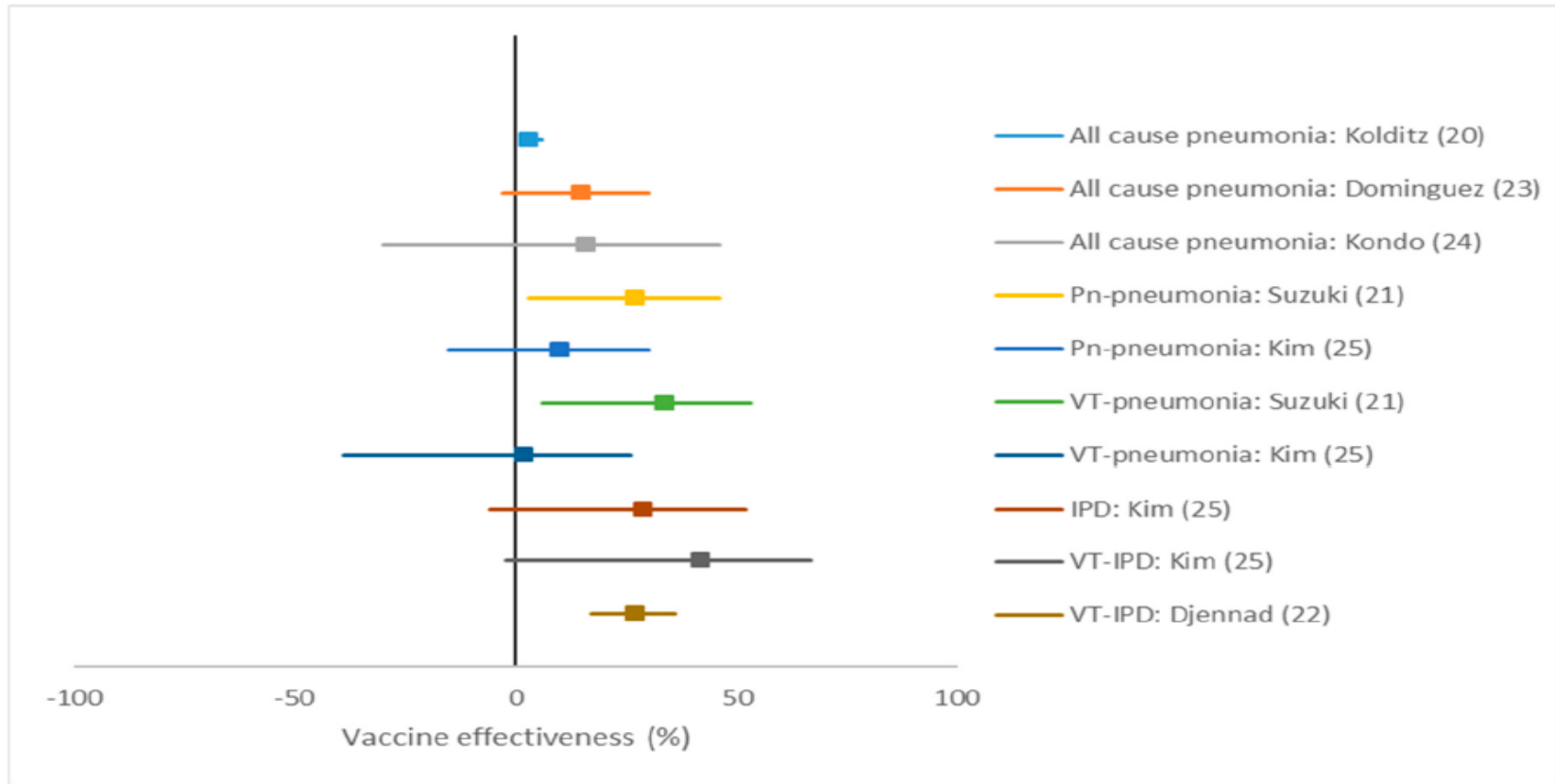
Djennad A et al EClinicalMedicine 2018

## Table 6

Adjusted vaccine effectiveness for vaccination at any time of PPV23 against vaccine related serotypes, IPD clinical manifestations, IPD severity, and against IPD when cases and controls are restricted to those registered at their GP for at least 2, 5 years.

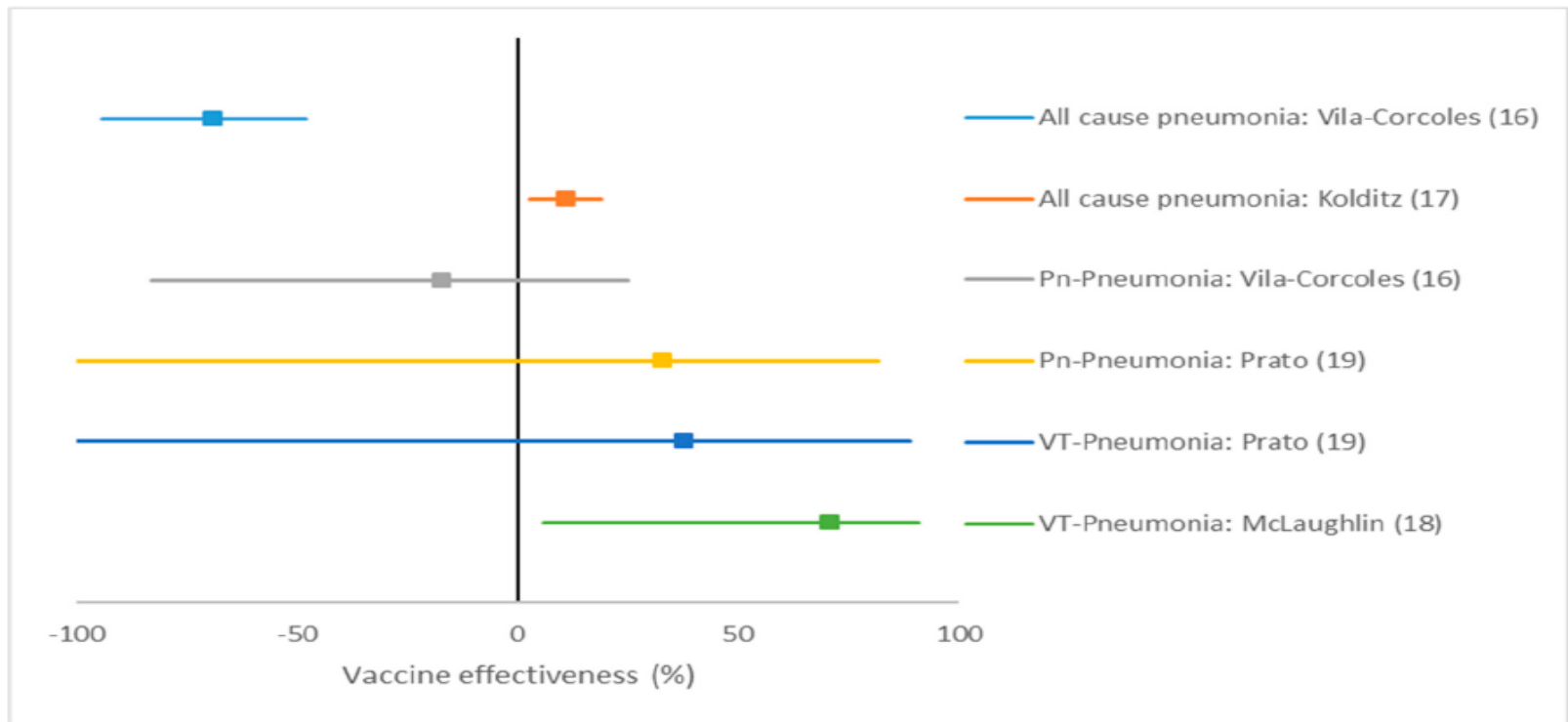
Any time and all ages	VE% (95% CI)
Vaccine related serotypes	04 (— 18, 22)
Meningitis	25 (— 38, 59)
Pneumonia	29 (17, 40)
Septicaemia/Bacteraemia	28 (— 12, 53)
ICU admission	34 (00, 57)
Hospital stay > 14 days	19 (07, 31)
Mortality ≤ 30 days	18 (— 05, 36)
Registered at GP ≥ 2 years	39 (29, 48)
Registered at GP ≥ 5 years	40 (30, 50)

# Systematic Review: 2016-2019- Efficacy der Pneumokokkenimpfung bei Pneumonie und IPD bei Alten



**Figure 3.** Forest plot of PPV23 vaccine effectiveness estimates without summary estimate. Pn: pneumococcal. VT: Vaccine-type. IPD: invasive pneumococcal disease.

# Systematic Review: 2016-2019- Efficacy der Pneumokokkenimpfung bei Pneumonie und IPD bei Alten



**Figure 2.** Forest plot of PCV 13 vaccine effectiveness estimates without summary estimate. Pn: pneumococcal. VT: Vaccine-type.

# Adult pneumococcal vaccination: advances, impact, and unmet needs

Ricardo J. José and Jeremy S. Brown

**Curr Opin Pulm Med** 2017, 23:225–230

Current vaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine does not prevent *S. pneumoniae* pneumonia. Vaccination with pneumococcal conjugated vaccine (PCV) prevents nasopharyngeal colonization, but although PCV13 has recently been shown to prevent *S. pneumoniae* pneumonia in adults, its overall efficacy was relatively low. The results of cost-effectiveness studies of PCV vaccination in adults are variable with some showing this is a cost-effective strategy, whereas others have not. The lack of cost-effectiveness is predominantly because of the current cost of the PCV vaccine and the existing herd immunity effect from childhood PCV vaccination on vaccine serotypes.

# Impfplan 2021

Personengruppe	Vollendetes 5.– 50. Lebensjahr	Vollendetes 50.– 60. Lebensjahr	Ab vollendetem 60. Lebensjahr
<b>Gesunde Personen</b>	Keine Impfung empfohlen	Keine Impfung empfohlen	PNC13, nach $\geq 1$ Jahr PPV23 Keine Wiederholung
<b>Personen mit erhöhtem Risiko<sup>d</sup></b>	Keine Impfung empfohlen	PNC13, nach $\geq 1$ Jahr PPV23 Einmalige Wiederholung der Impfserie ab 61. LJ $\geq 6$ Jahre nach letzter Impfung	PNC13, nach $\geq 1$ Jahr PPV23 Keine Wiederholung
<b>Personen mit hohem Risiko/<u>Indikation</u><sup>b</sup></b>	PNC13, nach $\geq 8$ Wochen PPV23 Wiederholung der Impfserie alle 6 Jahre	PNC13, nach $\geq 8$ Wochen PPV23 Wiederholung der Impfserie alle 6 Jahre	PNC13, nach $\geq 8$ Wochen PPV23 Wiederholung der Impfserie alle 6 Jahre



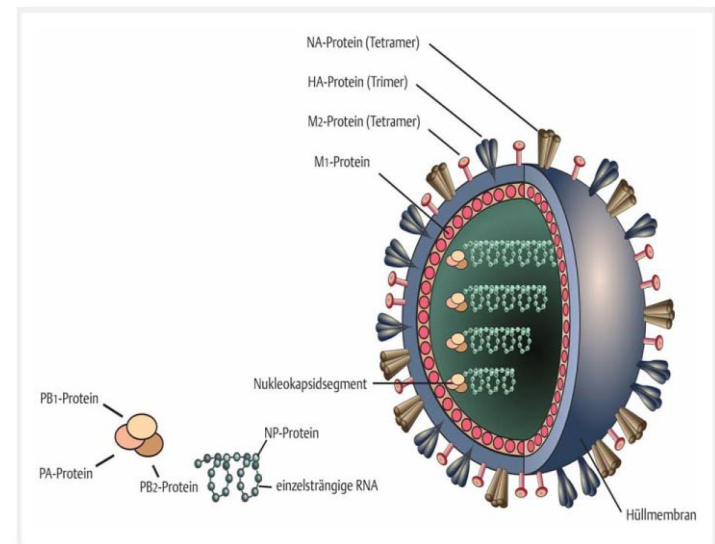
# Influenza

# Influenza

- Orthomyxoviren
- Humane Influenzatyphen A und B
- Derzeit zirkuliert A(H1N1)pdm09 und A(H3N2)
- Influenza B Viren aktuell Linie Yamagata und Victoria
- Influenzaviren verändern sich kontinuierlich über kleine Mutationen (Antigendrift) und sporadisch durch größere Mutationen (Antigenshift; nur bei Influenza A, es entsteht ein neuartiges Influenzavirus mit keiner oder geringer Immunität in der Bevölkerung)
- Bis heute 18 HA (H1-H18) und 11 NA-Subtypen identifiziert, die potenziell 144 HA- und NA-Kombinationen bilden können

**Hämagglutinin HA**  
Rezeptorbindung  
Antikörperbindung

**Neuraminidase NA**  
Ablösung neu gebildeter  
Viruspartikel von Wirtszelle



► Abb. 1 Darstellung des Influenza-A-Virus mit Lipidmembran (Hüllmembran), den Rezeptoren Hämagglutinin (HA-Protein), Neuraminidase (NA-Protein), M2-Protein; weiter innen legend: die Virusmatrix (bestehend aus M1-Proteinen); zuinnerst: das Virusgenom mit 8 Segmenten, jeweils zusammengesetzt aus einzelsträngiger RNA und dem Nukleokapsid (unterteilt in die Proteine NP, PB 1, PB 2 und PA). Bildquelle: F. Frenzen/M. Frenzen.

Frenzen F. Pneumologie 2018;72:207

# Influenza - Komplikationen

- Influenzainfektion reduziert das respiratorische Epithel und legt Basalmembran frei – Andocken von Bakterien
- ARDS
- Bakterielle Superinfektion
- Virus-assoziierte hämophagozytische Syndrom (VAHS) – Zytokinsturm, Akkumulation von T-Lymphozyten und Makrophagen in verschiedenen Organen-MOF
- Post-Influenza Aspergillose
- Myositis, Rhabdomyolyse, Myocarditis, Enzephalitis
- Exazerbation von kardialen und pulmonalen Grunderkrankungen

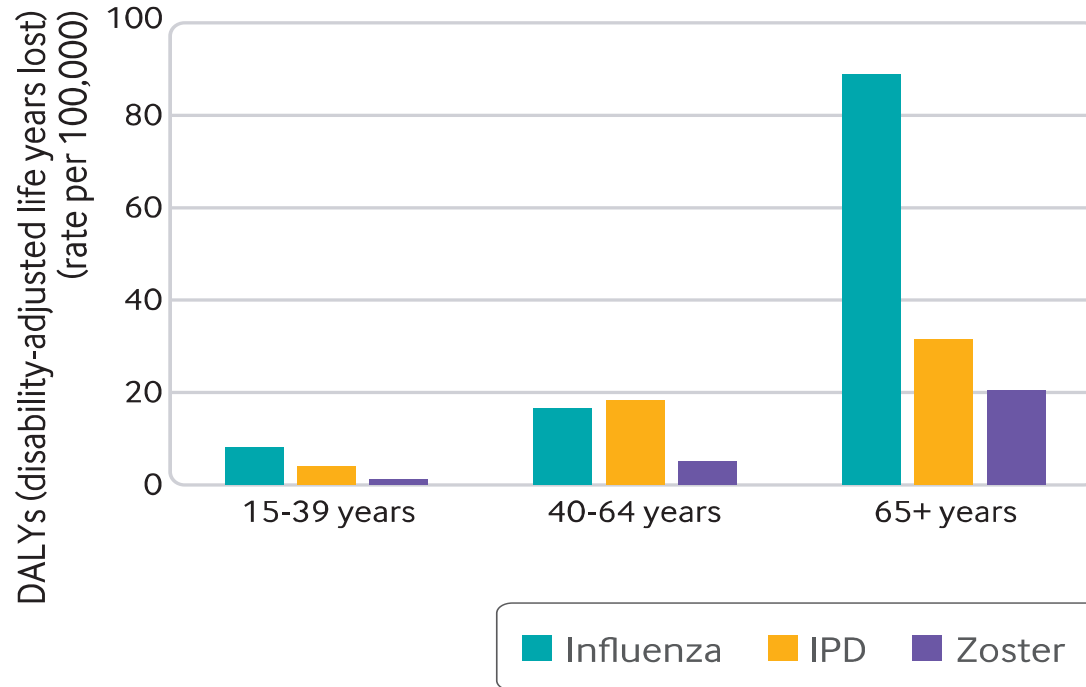
# Influenza – erhöhtes Risiko

- Kinder < 2 a sowie Erwachsene > 65a
- Patient\*innen mit chronischen Erkrankungen (COPD, Herzerkrankungen, Diabetes mellitus,..)
- Immunsupprimierte Patient\*innen
- Schwangere und Wöchnerinnen
- Pflegeheimbewohner
- Patient\*innen > 19 Jahren mit Langzeit-Aspirin Therapie (Risiko Reye Syndrom)

Frenzen F. Pneumologie 2018;72:207

# Vaccines for older adults

Cunningham AL, BMJ 2021



**Fig 1 | The effect of influenza, herpes zoster, and invasive pneumococcal disease (IPD) on disability-adjusted life years per 100 000 by age group. Data from Australian Burden of Disease study 2015**

# Influenza in immunosuppressed populations

Kunisaki KM, Lancet 2009

	Population and setting	Influenza years	Number of patients under observation	Frequency of influenza*	Case fatality
Couch <sup>99</sup>	HSCT, hospitalised, single centre	1992-95	..	..	5/20 (25%)
Couch <sup>99</sup>	Leukaemia, hospitalised, single centre	1992-95	..	..	9/27 (33%)
Ljungman <sup>100</sup>	HSCT, single centre†	1989-96	545	15 (2.8%)	2/15 (13%)
Ljungman <sup>101</sup>	Allogeneic HSCT, 37 European centres†	1997-98	819	14 (1.7%)	4/14 (29%);
	Autologous HSCT, 37 European centres†		1154	2 (0.2%)	0/2 (0%);
	Allogeneic HSCT, 37 European centres† Autologous HSCT, 37 European centres†	1997-2000	More than 819 More than 1154	.. ..	7/30 (23%); 2/9 (22%)
Hassan <sup>102</sup>	Allogeneic HSCT, single centre†	1996-2001	230	5 (2.2%)	1/5 (20%)
	Autologous HSCT, single centre†		396	0 (0%)	
Nichols <sup>103</sup>	HSCT, 120 days within transplantation date only, single centre†	1989-2002	4797	62 (1.3%)	6/62 (10%)
Machado <sup>104</sup>	HSCT, respiratory symptoms present, single centre†	2001-02	179	41/179 (23%)	0/41 (0%)‡
Whimbey <sup>105</sup>	HSCT, hospitalised, local influenza epidemic present, respiratory symptoms present, single centre	1991-92	28	8/28 (29%)	1/8 (13%)
Yousuf <sup>106</sup>	Leukaemia, hospitalised, local influenza epidemic present, respiratory symptoms present, single centre	1993-94	45	15/45 (33%)	4/15 (27%)
Schepetiuk <sup>107</sup>	Nosocomial outbreak in oncology ward, single centre	1997	19	..	2/19 (11%)
Elting <sup>108</sup>	Leukaemia, local influenza epidemic present, respiratory symptoms present, single centre.	1991-92	37	4/37 (11%)	1/4 (25%)

..=not reported. \*Frequencies are those reported during the total observation period (influenza years). †Outpatient or inpatient status not specified. ‡Only reported mortality from pneumonia, not all-cause mortality.

**Table 3: Influenza frequency and case fatality in HSCT and cancer patients**

# Vaccines for older adults

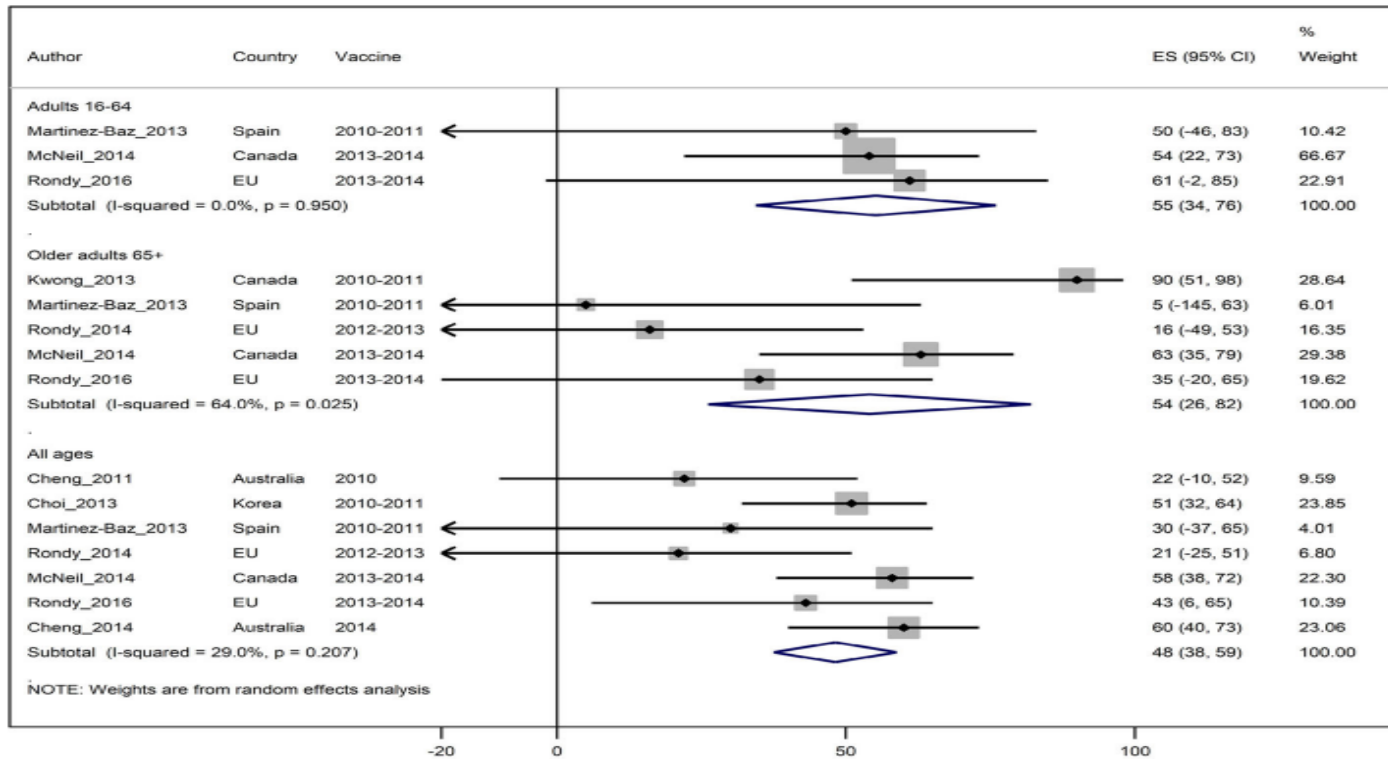
Cunningham AL, BMJ 2021

Table 5 | Adjusted vaccine effectiveness estimates in the US (2015-2019) from the US Vaccine Effectiveness Network

Influenza season	Adjusted overall vaccine effectiveness (%)	95% confidence interval	Reference
2015-2016	48	41 to 55	Jackson <i>NEJM</i> 201 <sup>78</sup> 9
2016-2017	40	32 to 46	Flannery <i>CID</i> 201 <sup>99</sup> 0
2017-2018	38	31 to 43	Rolfes <i>CID</i> 201 <sup>99</sup> 1
2018-2019	29	21 to 35	Flannery <i>JID</i> 201 <sup>99</sup> 2
2019-2020	39	32 to 45	Flannery 2020 ( <a href="https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm">https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm</a> )

# Effectiveness of influenza vaccines:

Rondy M J Infect 2017



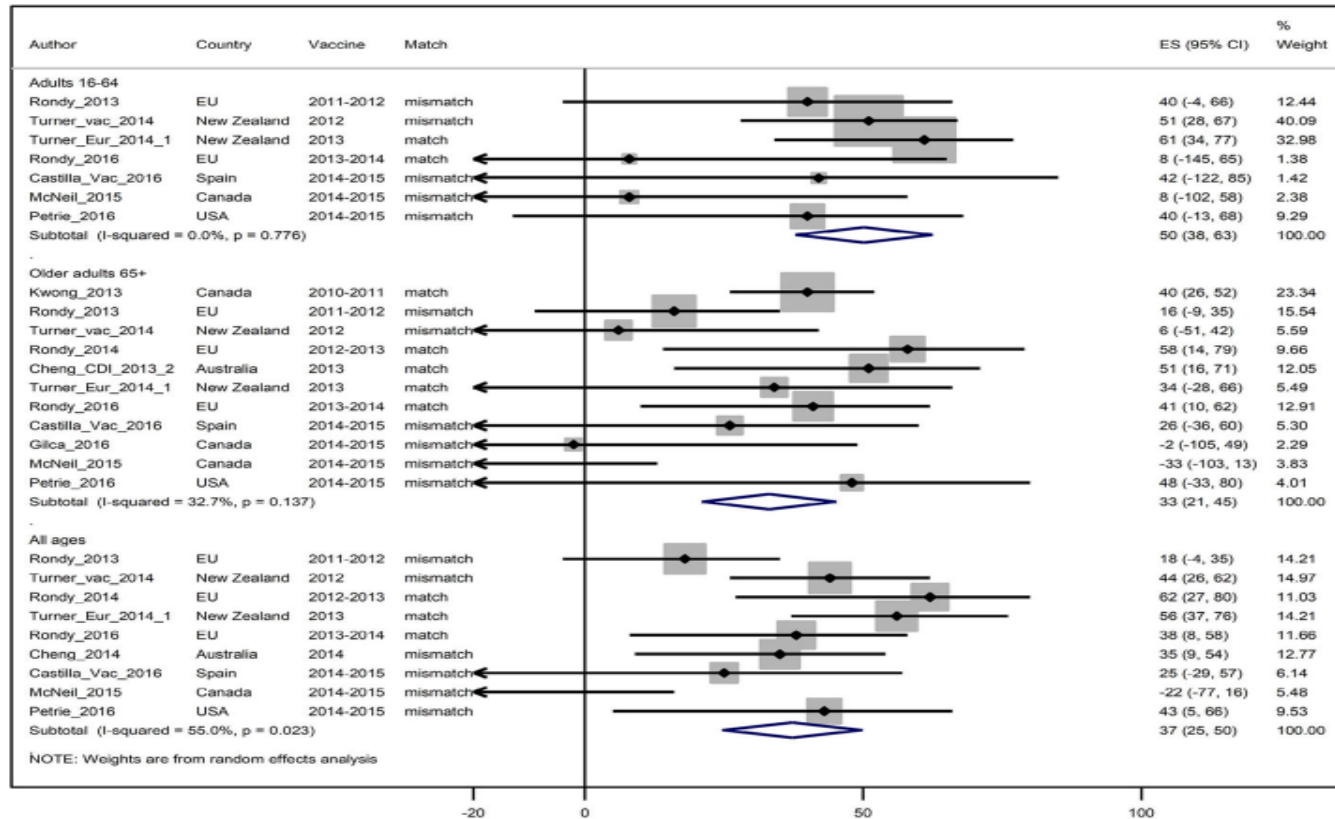
**Figure 3.**

Study specific and pooled seasonal influenza vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09 by age group.



# Effectiveness of influenza vaccines:

Rondy M J Infect 2017



**Figure 4.**

Study specific and pooled seasonal influenza vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) by age group.

# Influenza in immunosuppressed populations

Kunisaki KM, Lancet 2009

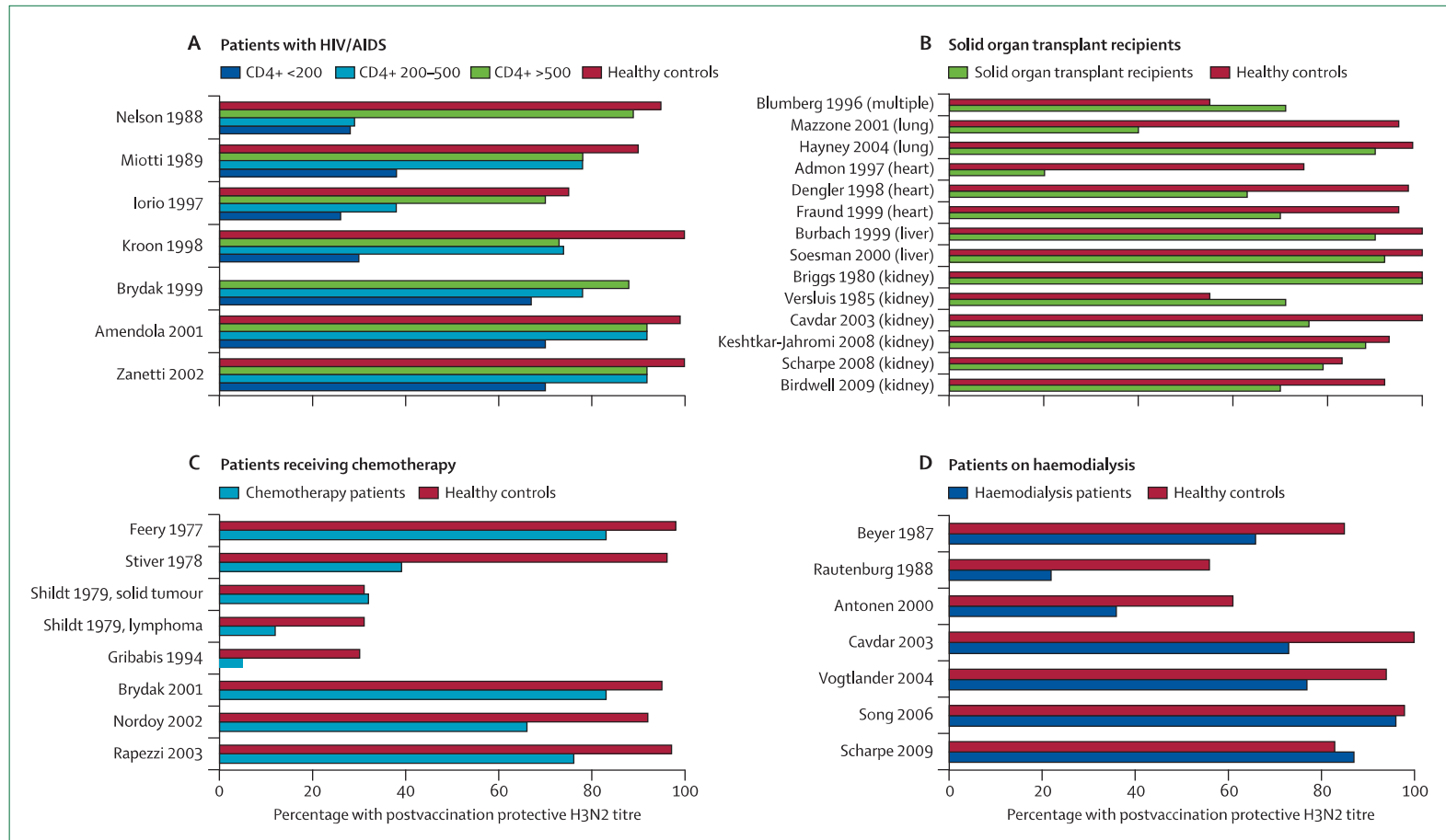


Figure: Percentage of immunosuppressed patients and healthy controls with protective postvaccination influenza titres

# Vaccines for older adults

Cunningham AL, BMJ 2021

**Table 7 | MF59 adjuvanted vaccine**

Study	Feature	Outcome	Observation
Pooled clinical trial database and post-marketing experience over 15 years	Safety	Local reactogenicity	Increased: mild to moderate pain and tenderness
		Potential immune mediated etiology (AESIs)	No increase in the risk of AESIs in older adults
Single site study of MF59 adjuvanted v SD	Immunogenicity	Geometric mean ratios of HAI titer responses to MF59 adjuvanted vaccine	1.5-fold higher than SD
		Geometric mean ratios, seroprotection and seroconversion rates in people aged $\geq 75$	Higher than SD
Pooled analysis of four case control studies comparing vaccinated and unvaccinated participants <sup>3</sup> or adjuvanted vaccine with non-adjuvanted vaccine <sup>1</sup>	Effectiveness	Hospitalizations for pneumonia/influenza among community-dwelling older people	Adjusted effectiveness of 51% (95% CI 39 to 61%)
		Laboratory-confirmed influenza	60.1% (95% CI 1.3 to 84.3%)
Single community based studies comparing vaccinated and unvaccinated patients	Effectiveness	Preventing hospitalizations	Acute coronary events: 87% (35 to 97%); cerebrovascular events: 93% (52 to 99%)
Institutionalized older adults	Effectiveness	Influenza-like illness	Highly effective: 94% (47-100%)
		Hospitalizations owing to pneumonia/influenza	Adjusted risk ratio 0.75 (0.57-0.98)
		Laboratory confirmed influenza	Adjusted odds ratio 0.37 (0.14-0.96)

AESIs=adverse events of special interest; SD=standard dose; CI=confidence interval

# Vaccines for older adults

Cunningham AL, BMJ 2021

**Table 6 | High dose influenza vaccine**

Study	Feature	Outcome	Observation
Phase III: SD TIV v HD-TIV in medically stable, community dwelling older people	Safety	Local reactions in HD	More frequent but mild to moderate
	Immunogenicity	Higher rate of seroconversion with HD	25.4% (95% CI 22.5 to 28.5%) for A/H1N1, 18.4% (95% CI 15.1 to 21.7%) for A/H3N2, and 11.8% (95% CI 8.6 to 15.0%) for B
		Post-vaccination GMTs with HD	Superior for both influenza A strains; non-inferior for influenza B strains
		Seroprotection rates with HD	Higher
Phase IIIb/IV study: SD TIV v HD-TIV	Safety	Serious adverse events with HD	Significantly fewer SAEs; relative risk of at least one SAE with HD compared with SD was 0.92 (95% CI 0.85 to 0.99).
	Immunogenicity	GMT ratios HD v SD	Significantly higher, irrespective of age group, frailty, or comorbidity; ranged between 1.24 and 2.09, with all estimates showing lower limits of CIs above 0
		HAI assays using cell-propagated antigens, neuraminidase inhibition, and virus neutralization with HD	Significantly stronger: GMT ratios 1.48 (95% CI 1.26 to 1.73), 1.42 (95% CI 1.23 to 1.65), and 1.75 (95% CI 1.43 to 2.15), respectively
	Effectiveness	Laboratory confirmed influenza with HD	Relative efficacy of 24.2% (95% CI 9.7 to 36.5%),
		Other outcomes	Favorable effect on prevention of hospitalization, pneumonia, cardiorespiratory events, medication use, and non-routine medical visits
	Benefits of HD in subpopulations	Irrespective of age or whether they have comorbid or frailty conditions	

# Impfplan 2021

Personengruppe	Tetravalente, inaktivierte Vakzine	Tetravalente Lebendvakzine <sup>a</sup>	Tetravalente, inaktivierte, adjuvantierte Vakzine oder inaktivierte, tetravalente Hochdosis-Vakzine
Vollendetes 6. Lebensmonat bis vollendetes 2. Lebensjahr	+ <sup>a,b</sup>		
Vollendetes 2. bis vollendetes 18. Lebensjahr	(+ <sup>a,b,c</sup> )	+ <sup>a,b</sup>	
Vollendetes 18. bis vollendetes 60./65. Lebensjahr	+ <sup>f</sup>		
Ab vollendetem 60./65. Lebensjahr	(+) <sup>d</sup>		+ <sup>f</sup>
Risikopersonen (schwer chronisch Kranke, stark Immunsupprimierte)	+ <sup>e</sup>		+ <sup>e</sup>

# Impfplan 2021

<sup>e</sup> Bei Immunsuppression: tetravalent adjuvantiert oder Hochdosis (altersunabhängig, off-label), bei schwerer Immunsuppressionen (Grad III) im Intervall von mindestens 4 Wochen eine weitere tetravalente, inaktivierte, nicht adjuvantierte Impfung möglich. Sind Fluad tetra und Efluelda nicht verfügbar, so sollen jedenfalls 2 Impfungen mit tetravalenten, inaktivierten Impfstoffen im Mindestabstand von 4 Wochen verabreicht werden.

<sup>f</sup> Ab 60. Lebensjahr Efluelda (Hochdosis-Vakzine), ab 65. Lebensjahr Fluad tetra (adjuvantierte Vakzine)

# Zusammenfassung

## Impfungen bei Immunsuppression

- Möglichst früh im Krankheitsverlauf, i.e. mit Diagnosestellung (solange keine oder geringe Immunsuppression)
- Impfstatuserhebung und alle nötigen Impfungen entsprechend österr. Impfplan
- Grundimmunisierung bes. vor immunsuppressiver Therapie (Booster auch während der Therapie möglich)
- Inaktivierte Impfungen spätestens 2 Wochen vor Therapiebeginn
- Lebendimpfungen: spätestens 4 Wochen vor Therapiebeginn
- Umgebungsprophylaxe (Familie, alle Kontaktpersonen, HCWs)

Österr. Impfplan 2019

# Zusammenfassung

- Inaktivierte Impfstoffe: in etwa gleiches Sicherheitsprofil bei immunsupprimierten und immunkompetenten Personen
- Lebendimpfstoffe: gelten bei Immunsupprimierten primär kontraindiziert
  - Mögliche Ausnahmen (HIV Kinder und MMR, VAR) in Abhängigkeit vom Suppressionsgrad

Expertenstatement 2016



# Vielen Dank