

Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen

Bei Personen mit gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen sind Impfungen besonders wichtig. Grundsätze und spezifische Impfempfehlungen für diese Risikopersonen leiten sich von einer durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen durchgeführten Literaturrecherche ab. Diese sind im Folgenden zusammengefasst.

Aufgrund ihrer Grunderkrankung und ihrer Therapie mit Immunomodulatoren oder Immunsuppressiva, haben Personen mit gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, insbesondere auch für impfpräventable Infektionen durch Influenza, Pneumokokken, Varizella Zoster, Hepatitis B und Humane Papillomaviren (HPV). Daher ist die Impfprävention bei diesen vulnerablen Patientinnen/Patienten besonders wichtig. Häufig ist der Impfschutz dieser Patientengruppe jedoch unvollständig.

Die Impfempfehlungen bei Personen mit gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen, welche in den Tabellen 1 und 2 dargestellt werden, basieren auf folgenden Prinzipien:

1. Es gibt derzeit keine Evidenz-basierten Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen.
2. Es gibt keine spezifische Kontraindikation gegen Impfungen mit Tot- oder Lebendimpfstoffen bei Patientinnen/Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen, sofern keine immunsuppressive Therapie eingenommen wird. Die Sicherheit von Impfungen wurde in grossen Studien nachgewiesen. Impfungen stellen weder einen Auslöser gastroenterologischer (Auto-)Immunerkrankungen dar, noch führen sie zu einer Exazerbation derselben.
3. Im Rahmen der Grundanamnese einer Person mit gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen sollte immer eine Anamnese bezüglich Varizellen und ein Impfstatus erhoben und dokumentiert werden. Der Impfstatus sollte dabei, wo notwendig, komplettiert werden. Insbesondere sollte dabei der Vollständigkeit der Lebendimpfungen (Mumps, Masern, Röteln (MMR), Varizellen, ggf. Gelbfieber) Beachtung geschenkt werden, da diese Impfungen unter Immunsuppression nicht verabreicht werden können. Unabhängig von Impfstatus und Anamnese sollte eine serologische Kontrolle des Schutzes gegen Varizellen und Masern erfolgen. Die serologische Kontrolle des Röteln-Status sollte nur erfolgen, wenn der Impfstatus unvollständig oder unbekannt ist.
4. Für seronegative Patientinnen/Patienten, die bereits mit einem Immunsuppressivum behandelt werden und somit nicht geimpft werden können, sollten bestimmte Vorsichtsmassnahmen (Immunglobuline gegen Masern, Virostatika gegen Varizellen) im Falle eines Kontakts mit einer erkrankten Person eingesetzt werden.
5. Impfungen sollten möglichst in einer stabilen Krankheitsphase gegeben werden, da dann die Wirksamkeit am grössten ist.
6. Wenn möglich sollten die Impfungen vor Start einer immunsuppressiven Therapie vervollständigt werden. MMR, Varizellen und ggf. die Gelbfieberimpfung sollten idealerweise mindestens vier Wochen vor Start der Immunsuppression verabreicht werden. Totimpfstoffe können jederzeit gegeben werden; die Wirksamkeit kann jedoch unter Immunsuppression reduziert sein.
7. Impfungen sind in der Induktionsphase einer immunsuppressiven Therapie zu vermeiden, da i) während dieser Phase die Dosierung der immunsuppressiven Therapie hoch ist und somit die Sicherheit von Lebendimpfungen und die Immunogenität von Totimpfstoffen reduziert sind und ii) potenzielle Nebenwirkungen während dieser instabilen Krankheitsphase schwierig zu interpretieren sind.
8. Wenn eine Person bereits eine immunsuppressive Therapie einnimmt, wird empfohlen, Impfungen dann zu verabreichen, wenn die Immunsuppression so niedrig wie möglich ist. Dadurch kann die Wirksamkeit von Impfungen erhöht werden.
9. Totimpfstoffe werden von Patientinnen/Patienten unter Immunsuppression ebenso gut toleriert wie ohne; bei Lebendimpfungen besteht jedoch die Gefahr einer Replikation und Verbreitung des Impfvirus.

Lebendimpfstoffe mit einem hohen Replikationspotential (z. B. Gelbfieber) sind in der Regel **bei Personen unter Immunsuppression kontraindiziert. Lebendimpfungen können trotz Immunsuppression unter gewissen Voraussetzungen eingesetzt werden (Tabelle 1).**

10. Nach Absetzen oder Pausieren einer immunsupprimierenden Medikation sind unterschiedliche Zeitintervalle vor der Gabe eines Lebendimpfstoffs zu beachten (Tabelle 2).
11. Da die Wirksamkeit von Impfungen bei Personen unter immunsuppressiver Therapie reduziert sein kann, ist eine **serologische Kontrolle 4–6 Wochen nach Abschluss des vollen Impfzyklus empfohlen – wenn eine quantitative Antikörperbestimmung verfügbar und hilfreich ist.** Solche Korrelate für den Impfschutz (schützende Antikörpertiter und entsprechende Grenzwerte) sind verfügbar für Diphtherie, Tetanus, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ b, Varizellen, Masern, Hepatitis A und B, Tollwut und Zeckenezephalitis (FSME), siehe Tabelle 3, entnommen aus [1].
12. Die Immunantwort auf eine Auffrischimpfung wird in einem geringeren Ausmass von einer immunsuppressiven Therapie beeinflusst als die Immunantwort auf eine erstmalige Impfung. Daher sind hier keine serologischen Kontrollen indiziert.
13. Die empfohlenen Basisimpfungen sollten auch bei Patientinnen/Patienten mit gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen durchgeführt werden. **Es sollte insbesondere auch an die Impfung gegen Hepatitis B und HPV gedacht werden.** Zusätzlich sollen unter Immunsuppression **speziell für diese Risikogruppe empfohlene Impfungen durchgeführt werden, dazu gehören die Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken.** Die Herpes-Zoster-Impfung (Zostavax®) ist für Patientinnen/Patienten im Alter zwischen 50 und 79 Jahren empfohlen, die in der Zukunft immunsupprimiert sein werden und zum Zeitpunkt der Impfung keine schwere Immunschwäche aufweisen. Idealerweise sollte die Impfung

Tabelle 1:
Immunsuppressiva und Impfungen

	Keine Einschränkung	Bedingte Einschränkung ⁹⁾	Kontraindikation
Totimpfstoffe	Alle Immunsuppressiva Immunogenität kann reduziert sein		Keine
Lebendimpfstoffe ¹⁾ MMR, Varizellen, Gelbfieber, Herpes Zoster ²⁾	Kortikosteroide³⁾ Systemisch: nur Kurzzeit oder Niedrigdosis Physiol. Ersatztherapie Nicht systemisch Budesonid⁴⁾ Sulfasalazin Mesalazin Olsalazin Balsalazin Vedolizumab⁵⁾	Methotrexat⁷⁾ Azathioprin⁸⁾ 6-Mercaptopurin⁹⁾ 6-TGN (Lanvis®)¹⁰⁾	Kortikosteroide¹¹⁾ Systemisch und hohe Dosis und ≥ 2 Wochen Leflunomid Ciclosporin A Mykophenolat Cyclophosphamid Tacrolimus Adalimumab Certolizumab Golimumab Infliximab Ustekinumab

1) Als Vorsichtsmassnahme sollte die orale Lebendimpfung (Vivotif®) bei Patientinnen/Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermieden werden.
 2) Der (attenuierte Lebend-)Impfstoff gegen Herpes Zoster (Zostavax®) darf nicht an Patientinnen/Patienten verabreicht werden, welche kürzlich oder aktuell mit Immunsuppressiva behandelt werden, insbesondere falls verschiedene Wirkstoffe verabreicht werden. Die Impfung ist jedoch nicht kontraindiziert für Patientinnen/Patienten unter topischen oder inhalativen Kortikosteroiden, niedrig dosierten Kortikosteroiden oder niedrig dosierten Immunsuppressiva, mit **Ausnahme von Methotrexat, unter welchem gemäss Swissmedic unabhängig von der Dosis die Impfung gegen Herpes Zoster kontraindiziert ist** [2].
 3) Kurzzeittherapie <2 Wochen, Niedrigdosis: Prednisonäquivalent <20 mg/Tag (Erwachsene) bzw. <0,5 mg/kg/Tag (Kinder), physiologische Ersatztherapie, als nicht systemisch geltende topische Anwendungen (Atemwege, Haut, Augen, Ohren) und Injektionen (intraartikulär, Schleimbeutel, Sehnen)
 4) Budesonid in einer Dosierung von ≤ 6 mg/Tag
 5) Schluckimpfungen (wie zum Beispiel der Cholera-Totimpfstoff) sind unter Vedolizumab-Therapie oder anderen $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Inhibitoren nicht empfohlen, da sie nicht immunogen sind.
 6) Diese Empfehlung gilt für Patientinnen/Patienten, die mit einem einzelnen Immunsuppressivum behandelt werden und nicht für eine Kombinationstherapie. Unter einer Kombinationstherapie kann der immunsuppressive Effekt verstärkt sein und Lebendimpfungen sind möglicherweise kontraindiziert.
 7) Lebendimpfung generell kontraindiziert bei Methotrexat >0,4 mg/kg/Woche oder >20 mg/Woche. Für Kinder gibt es keine Daten und der Grenzwert ist möglicherweise unterschiedlich.
 Varizellen, MMR, Gelbfieber: in klinisch stabilen Fällen können Lebendimpfungen unter niedrig dosiertem Methotrexat ($\leq 0,4$ mg/kg/Woche oder ≤ 20 mg/Woche) verabreicht werden [3]. Dieser Ansatz wurde auf der Grundlage von Expertenmeinungen erstellt und wird eine künftige weitere Überwachung erfordern.
 8) Nur Varizellen und Herpes Zoster: Impfung möglich bei Azathioprin $\leq 3,0$ mg/kg/Tag, darüber oder bei anderen Lebendimpfstoffen: kontraindiziert. Für Kinder gibt es keine Daten und der Grenzwert ist möglicherweise unterschiedlich [4, 5].
 9) Nur Varizellen und Herpes Zoster: Impfung möglich bei 6-Mercaptopurin $\leq 1,5$ mg/kg/Tag, darüber oder bei anderen Lebendimpfstoffen: kontraindiziert. Für Kinder gibt es keine Daten und der Grenzwert ist möglicherweise unterschiedlich [4, 5].
 10) In der Schweiz off-label in Gebrauch. Ein spezifischer Schwellenwert für die Gabe von Lebendimpfstoffen wurde bisher nicht definiert.
 11) Hohe Dosis: Prednisonäquivalent ≥ 20 mg/Tag (Erwachsene), $\geq 0,5$ mg/kg/Tag (Kinder)

- mindestens vier Wochen vor dem geplanten Start einer schweren Immunsuppression verabreicht werden.
14. Zum Schutz immunsupprimierter Patientinnen/Patienten **gehört auch eine Impfung der nahen Kontaktpersonen (Cocooning). Deshalb sollte auch bei engen Kontaktpersonen der Impfstatus überprüft und gegebenenfalls ergänzt werden (insbesondere Impfungen gegen Influenza, Varizellen, Mumps, Masern und Röteln).**
 15. Als Vorsichtsmassnahme sollte die orale Lebendimpfung (Vivotif®) bei

Patientinnen/Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermieden werden. Es gibt allerdings keine Daten, welche dieser Empfehlung zugrunde liegen.

Jedes dieser Prinzipien ist in einem Dokument in englischer Sprache (*Vaccination in patients with inflammatory bowel diseases and other gastroenterological (auto)immune conditions*) beschrieben. Dieses «Background Document» wird demnächst einsehbar sein unter folgender Adresse: www.ekif.ch.

Tabelle 2:
Zeitraum zwischen Absetzen eines Immunsuppressivums und Lebendimpfung

Medikament	Zeitraum
Kortikosteroide¹⁾ Systemisch: nur Kurzzeit oder Niedrigdosis Physiol. Ersatztherapie Nicht systemisch Budesonid²⁾ Vedolizumab Sulfasalazin Mesalazin Olsalazin Balsalazid	Kein Abstand notwendig
Kortikosteroide³⁾ Systemisch und hohe Dosis und ≥ 2 Wochen	1 Monat
Ciclosporin A Mykophenolat Cyclophosphamid Tacrolimus	3 Monate ⁵⁾
Methotrexat Azathioprin 6-Mercaptopurin 6-TGN (Lanvis®)	3 Monate ⁵⁾ , Ausnahmen siehe Tabelle 1
Adalimumab Certolizumab Golimumab Infliximab Ustekinumab	3 Monate ⁵⁾
Leflunomid⁴⁾	2 Jahre

1) Kurzzeittherapie <2 Wochen, Niedrigdosis: Prednisonäquivalent <20 mg/Tag (Erwachsene) bzw. <0,5 mg/kg/Tag (Kinder), physiologische Ersatztherapie, als nicht systemisch gelten topische Anwendungen (Atemwege, Haut, Augen, Ohren) und Injektionen (intraartikulär, Schleimbeutel, Sehnen)

2) Budesonid in einer Dosierung von ≤ 6 mg/Tag

3) Hohe Dosis: Prednisonäquivalent ≥ 20 mg/Tag (Erwachsene), $\geq 0,5$ mg/kg/Tag (Kinder)

4) Aus Sicherheitsgründen sind Lebendimpfungen für mindestens zwei Jahre nach Leflunomidtherapie kontraindiziert. Es gibt aber eine «Auswasch»-Option mit Aktivkohle oder Colestyramin (siehe Background Document).

5) Da derzeit keine Daten verfügbar sind, basieren diese Empfehlungen vor allem auf Expertenmeinungen und auf den Halbwertszeiten der Arzneimittel.

Tabelle 3:
Korrelate für Schutz vor durch Impfungen verhütbaren Krankheiten [1]

Impfung	Korrelate für Schutz				Bemerkungen
	Einheiten	Suszeptibel	Schutz kurzdauernd	Schutz langdauernd	
Diphtherie	IU / L	<100	100 – 999	≥1000	
Tetanus	IU / L	<100	100 – 999	≥1000	
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b (Hib)	mg / L	<0,15	0,15 – 0,99	≥1	
Hepatitis B	IU / L	<10	10 – 99	≥100	
Pneumokokken	mg / L	<0,3	0,3 – 0,9	≥1	Test verfügbar im «Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève»
Zeckenzephalitis (FSME) (Methode Enzymgnost)	U / L	<6,98	≥10,32		
Zeckenzephalitis (FSME) (Methode VIE-ELISA)	VIEU / mL	<63	≥127		
Tollwut	IU / ml	<0,5	≥0,5		
Hepatitis A	IU / L	<20	≥20		Ein positives Ergebnis bedeutet Immunität. Ein negatives Ergebnis nach der Neuimpfung schliesst eine Immunität nicht aus (Routinetests ungenügend sensibel).
Masern	IU / L	<250	≥500		
Röteln	IU / ml	<10	≥20		
Varizellen (Methode ELISA VZV gp)	IU / L	<50	50 – 200	>200	Test verfügbar im «Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève»
Pertussis	Korrelat für Schutz unbekannt oder verfügbare Routinetests ungenügend sensibel				
Poliomyelitis					
Mumps					
Influenza					
Humane Papillomaviren					
Meningokokken					
Gelbfieber					

Kommentar:

Diese Empfehlungen werden unterstützt von der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie.

Kontakt:

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Impfeempfehlungen und
Bekämpfungsmassnahmen
Telefon 058 463 87 06

Autoren:

Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische
Kommission für Impffragen

Referenzen:

1. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bull BAG 2012; Nr. 21: 363–70.
2. Swissmedic. Fachinformation Zostavax®, 05.2017. <http://www.swissmedicinfo.ch> (letzter Zugriff 01.11.2017).

3. Eperon G, Vaudaux B. Vaccination chez le voyageur immunosupprimé. Rev Med Suisse 2013; 9: 970–8.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58(3): e44–100.
5. Prevention of Herpes Zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008; 57 (RR-5): 1–30. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm> (letzter Zugriff 12.11.2017).