Impfungen bei Dialysepatienten und nach Nierentransplantation

Prof. Dr. Matthias Girndt
Klinik für Innere Medizin II
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)

KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
Gemeinnützige Körperschaft

Transparenzerklärung

Zeitraum: 2016-2019

Tätigkeit für Organisationen

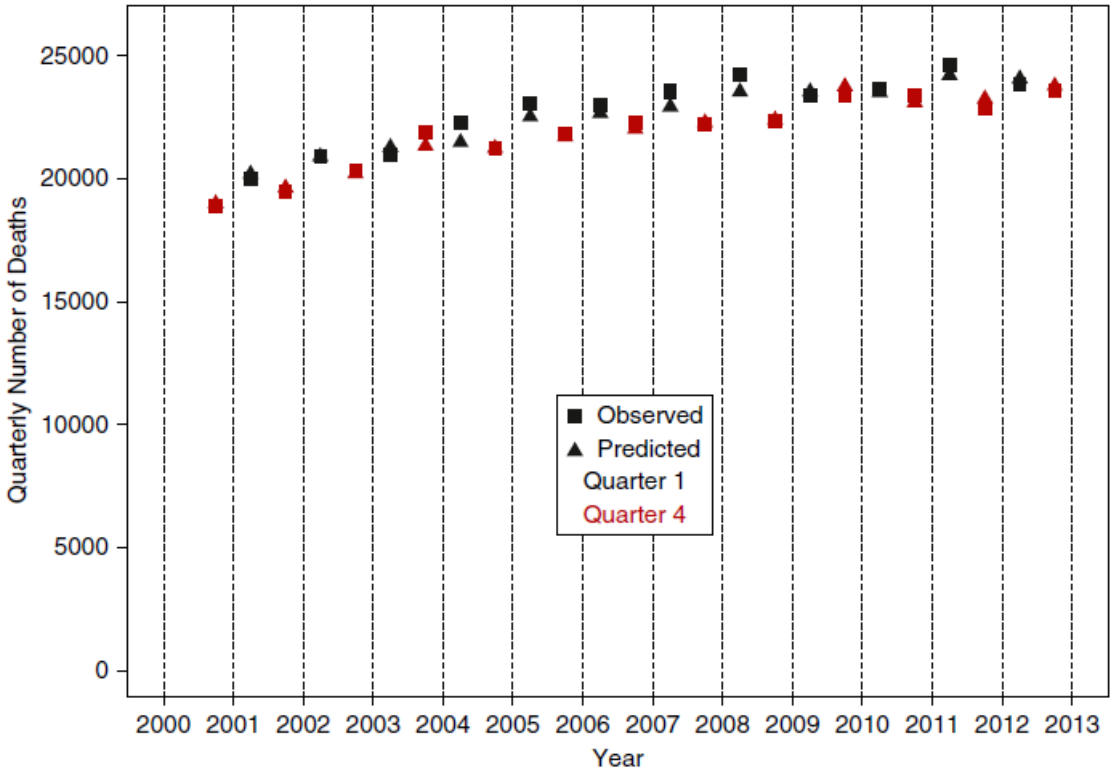
- Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Professor, Direktor der Klinik für Innere Medizin II)
- Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (ärztl. Leiter Nierenzentrum Halle)
- Dt. Gesellschaft für Nephrologie e.V. (Vorsitzender Kommission Hygiene und Infektionsprävention, ehrenamtlich)
- Dt. Gesellschaft für angewandte Hygiene in der Dialyse e.V. (Vorstandsmitglied, ehrenamtlich)

Vortrags-/Beraterhonorare

- Amgen GmbH
- Astellas GmbH
- Baxter GmbH
- Bayer AG
- Daiichi Sankyo GmbH
- Hexal AG
- Novartis GmbH
- Novo Nordisk GmbH
- Pfizer GmbH
- Sanofi GmbH
- Vifor Fresenius GmbH

Assoziation „Influenza-like illness“ und Sterblichkeit bei ESRD

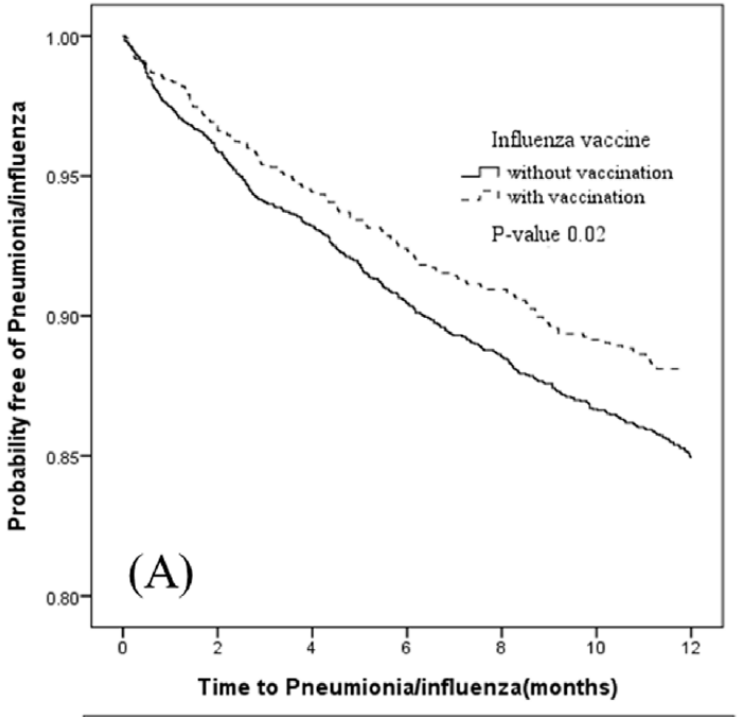
Aus ILI vorhergesagte und reale Sterblichkeit

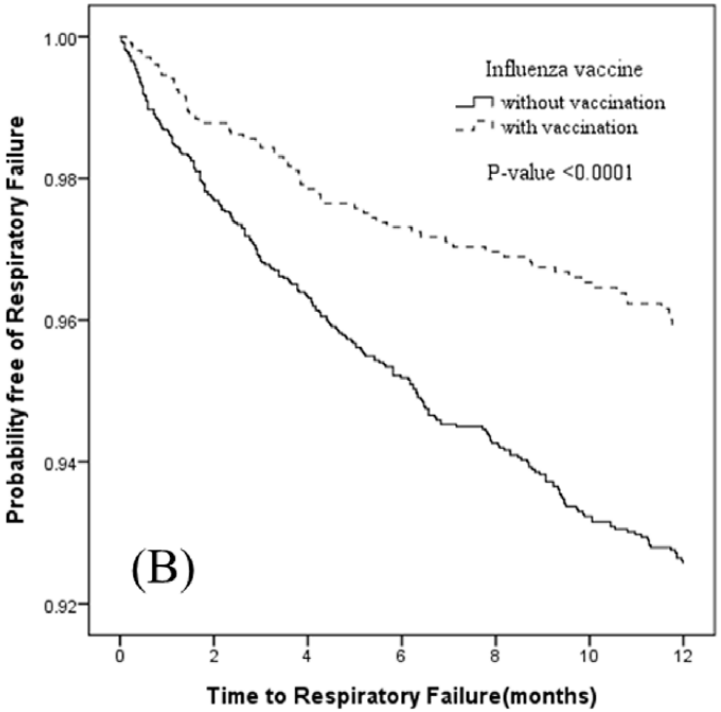


Gilbertson, JASN 2019; 30:346

Pneumonie-Risiko und Influenza-Impfung

- Analyse von Versicherungsdaten aus Taiwan
- Geimpfte (N=831) und nicht-geimpfte (N=3187) Dialysepatienten





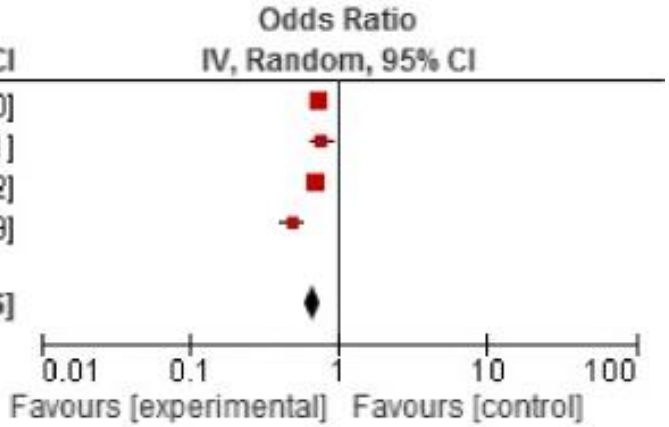
Wang, PLoS One 2013; 8:e58317

Meta-Analyse der Influenza-Impfstudien bei ESRD

A All-cause mortality during influenza season.

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
Bond 2012	-0.3147	0.0438	28.4%	0.73 [0.67, 0.80]
Gilbertson 2003	-0.2614	0.0864	19.3%	0.77 [0.65, 0.91]
McGrath 2012	-0.3425	0.0072	33.8%	0.71 [0.70, 0.72]
Wang 2013	-0.7133	0.0909	18.5%	0.49 [0.41, 0.59]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.68 [0.61, 0.76]**

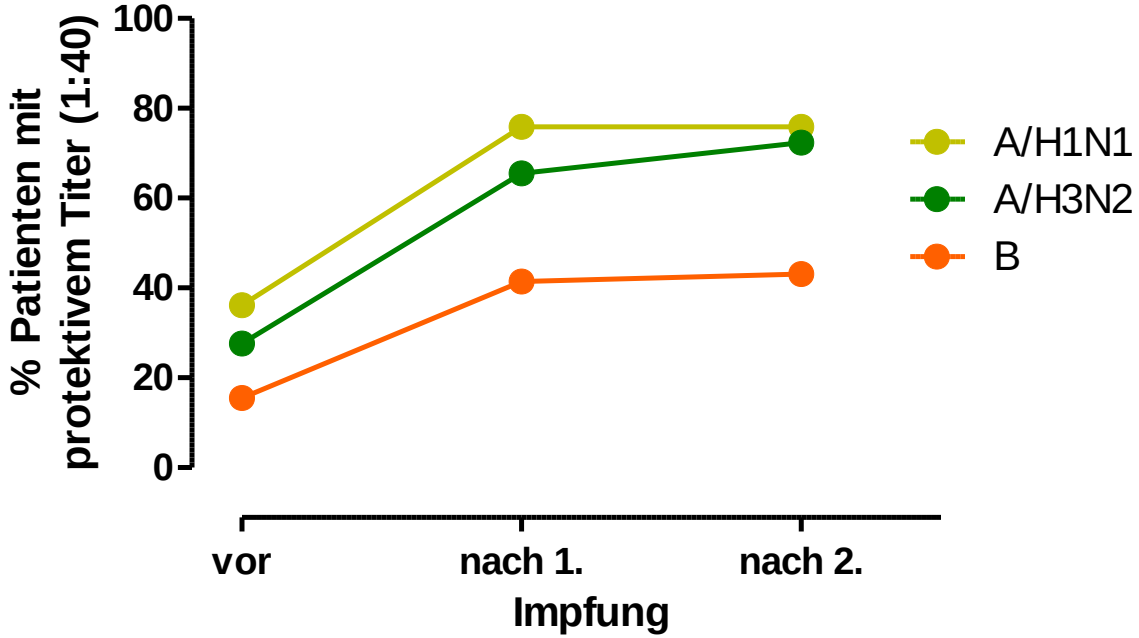
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 17.90, df = 3 (P = 0.0005); I² = 83%
Test for overall effect: Z = 6.69 (P < 0.00001)



Insgesamt: schwache Evidenz, keine RCT
Dennoch: Aufgrund Hinweis auf günstigen Effekt wird Impfung empfohlen

Remschmidt, BMC Med 2014; 12:244

Influenza-Impfung: Booster-Dosis nicht wirksam

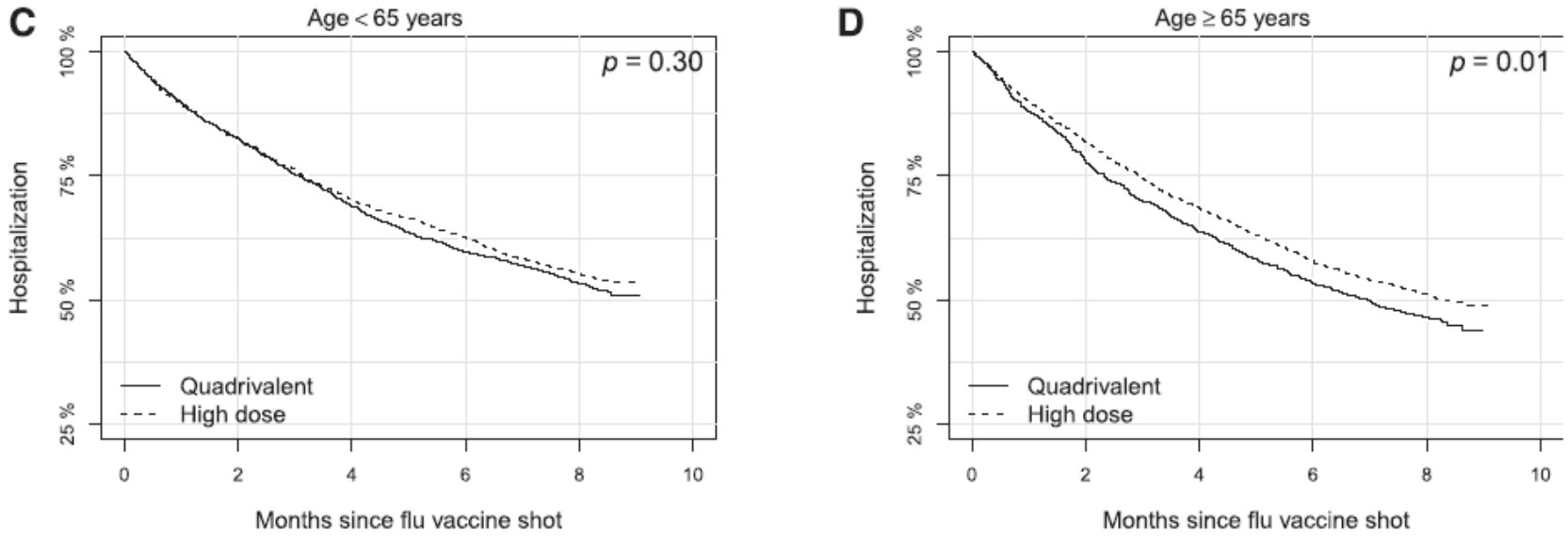


- 58 Hämodialysepatienten
- Saisonale Vaccine 2003/4

Tanzi, J Med Virol 2007; 79:1176

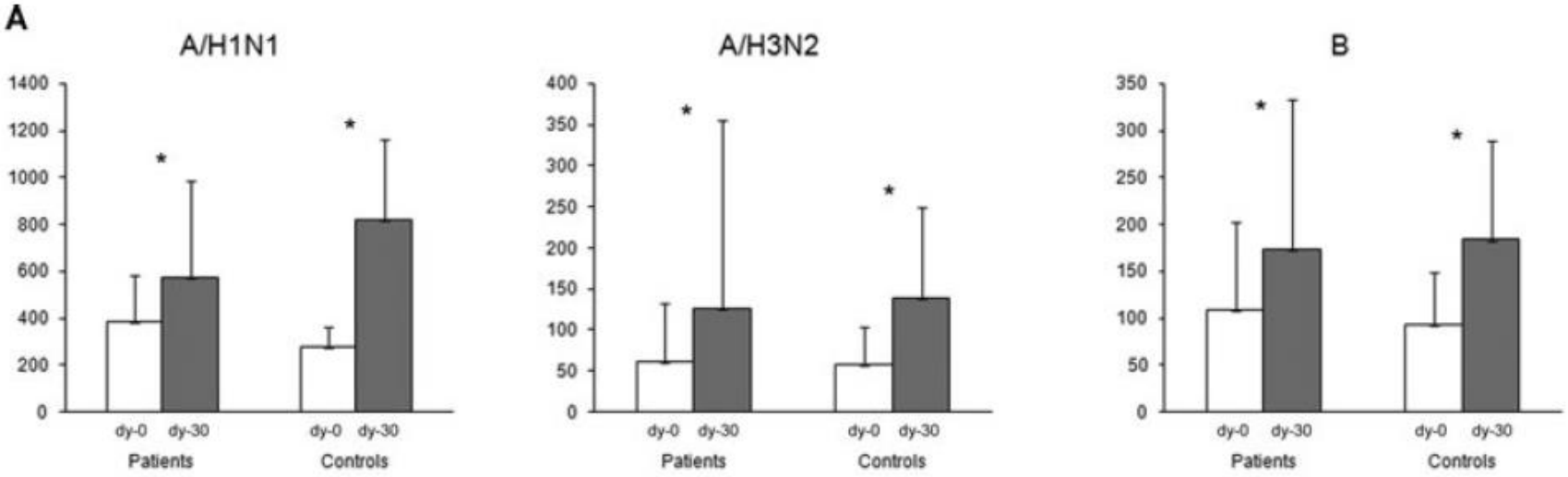
Vorteil durch high-dose Influenza-Vakzine?

- Nicht randomisierter Vergleich eines großen US-Dialyseanbieters
- 39% quadrivalent, 61% trivalent high-dose



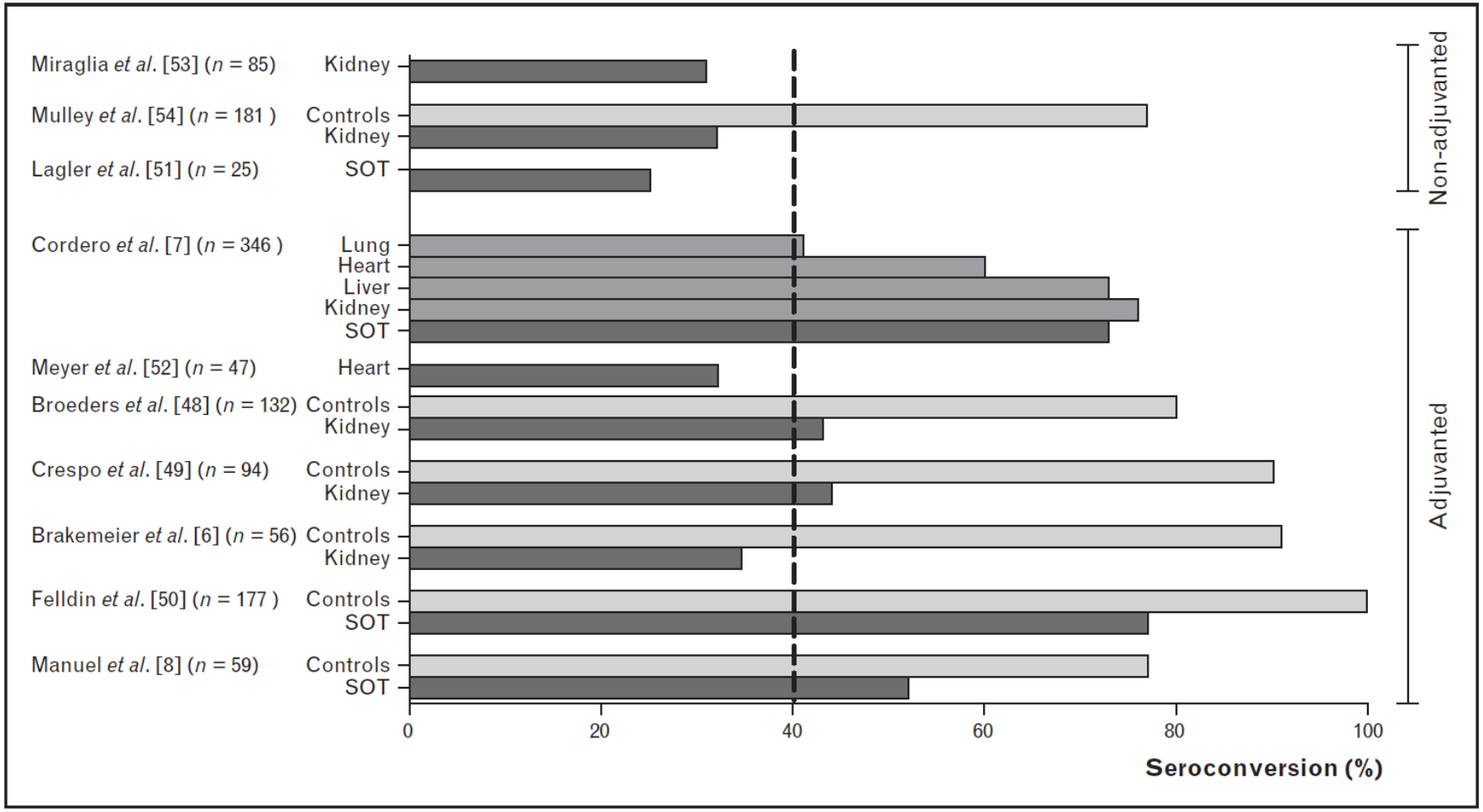
Miskulin, CJASN 2018; 13:1703

Influenza-Impfung nach Transplantation



Candon Am J Transpl 2009; 9:2346

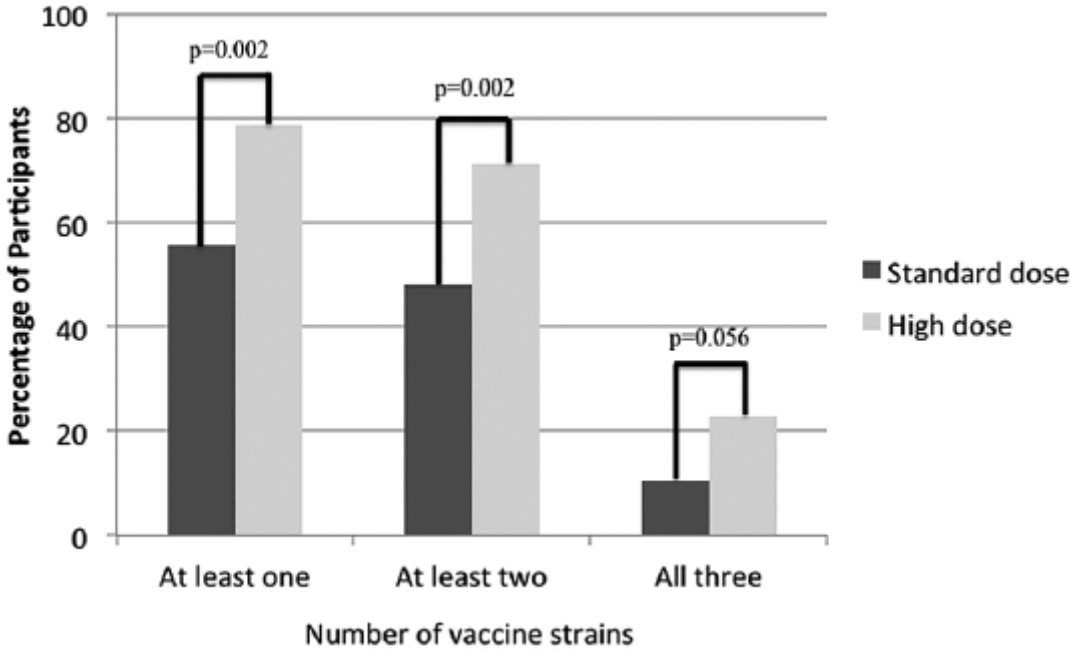
Seroresponse bei Transplantierten



Cordero, Curr Op Organ Transpl 2012; 17:601

Hochdosis-Influenzavakzine nach NTx

- 161 Organtransplantierte (> 3 Monate, 67x Niere)
- Randomisierte Impfung, trivalenter Impfstoff
- Standard (15µg/Antigen) vs. High dose (60µg)



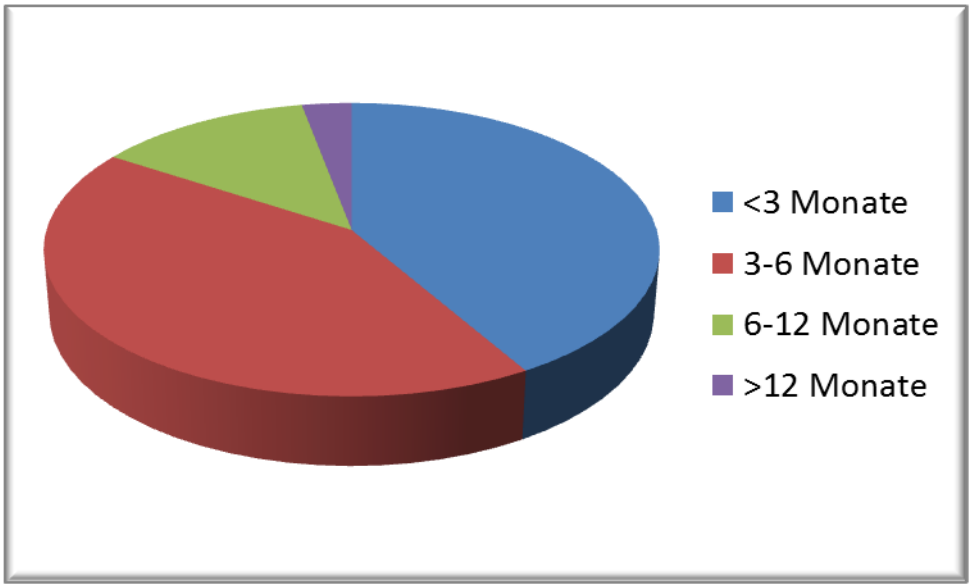
Natori, Clin Infect Dis 2018; 66:1698

Wann Impfen nach Transplantation?

238 US-Nierentransplant-Programme:
Wie lange warten sie nach Tx mit der Influenza-Impfung?

Impfung innerhalb 6 Monaten nach Transplantation:

Serokonversionsrate < 10%



Baluch, Am J Transpl 2013;13:1026

Chon, CJASN 2010; 5:1637

Induktion von donorspezifischen Antikörpern?

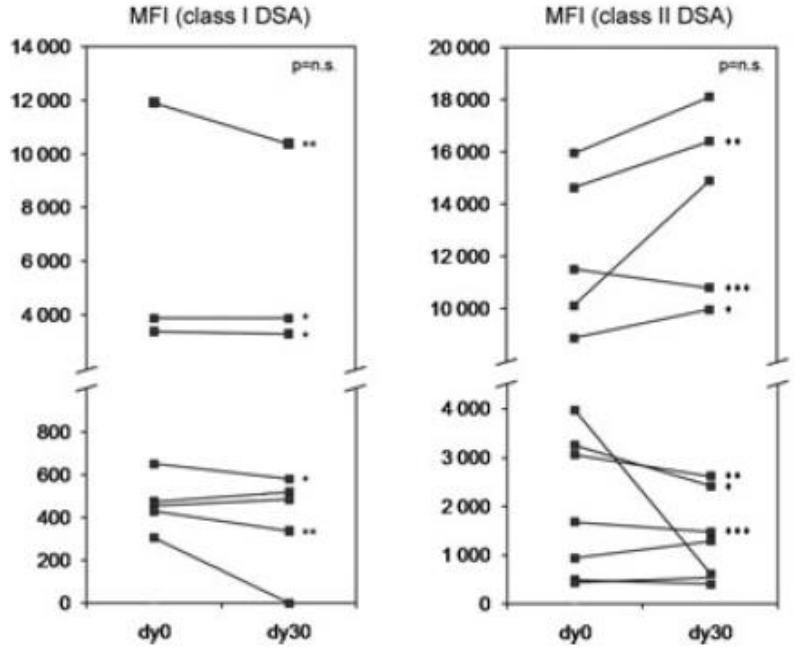


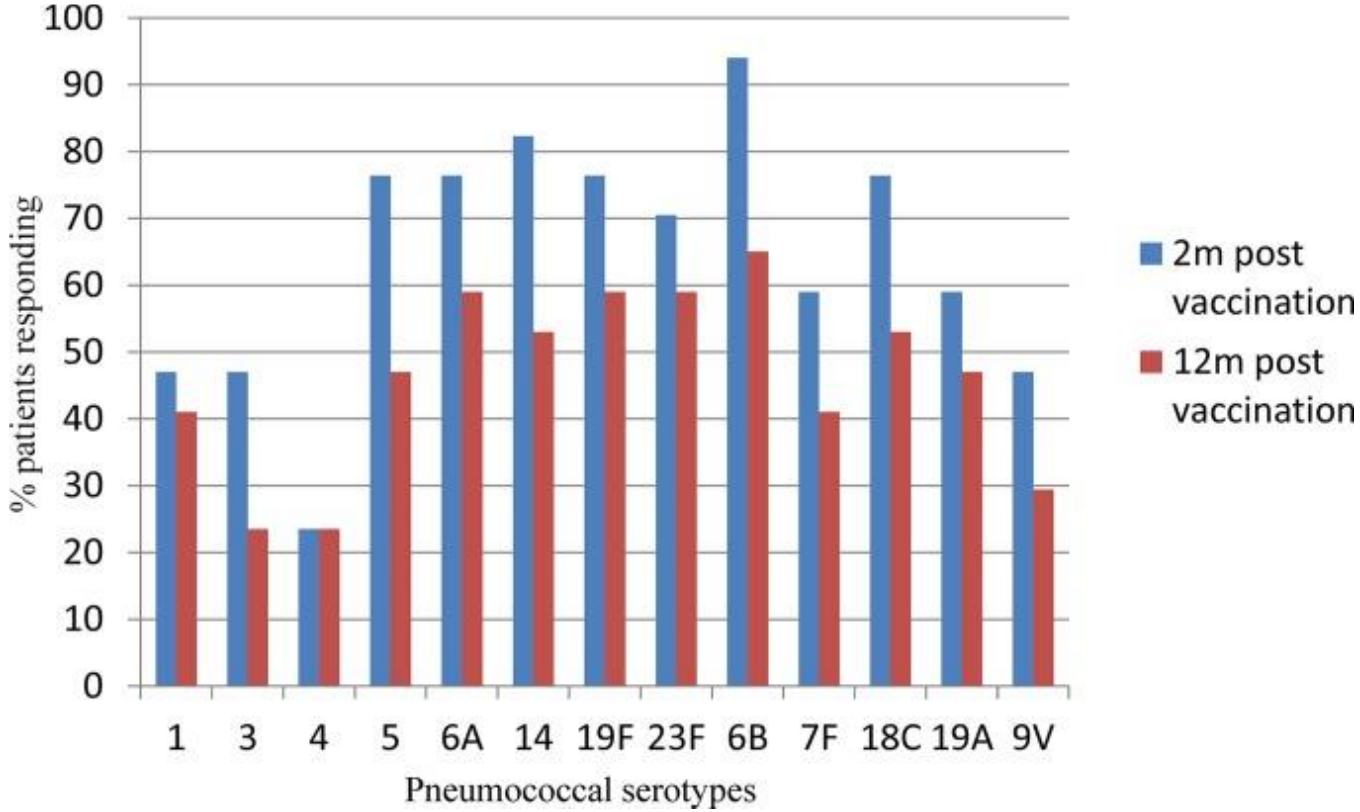
Figure 2: Donor-specific anti-HLA antibodies after influenza vaccination.

- Immunstimulation könnte als Nebeneffekt Reaktion gegen HLA-Antigene induzieren
- Bei 3/63 Pat. de novo DSA 30 Tage nach Impfung (sehr niedrige MFI)
- Bei 14 Pat. mit vorbestehenden DSA keine Befundänderung

Candon Am J Transpl 2009; 9:2346

Pneumokokken-Impfung bei Dialysepatienten

- Kleine Serie bei 17 HD-Patienten
- Eine Impfdosis, Antikörpermessung nach 2/12 Monaten



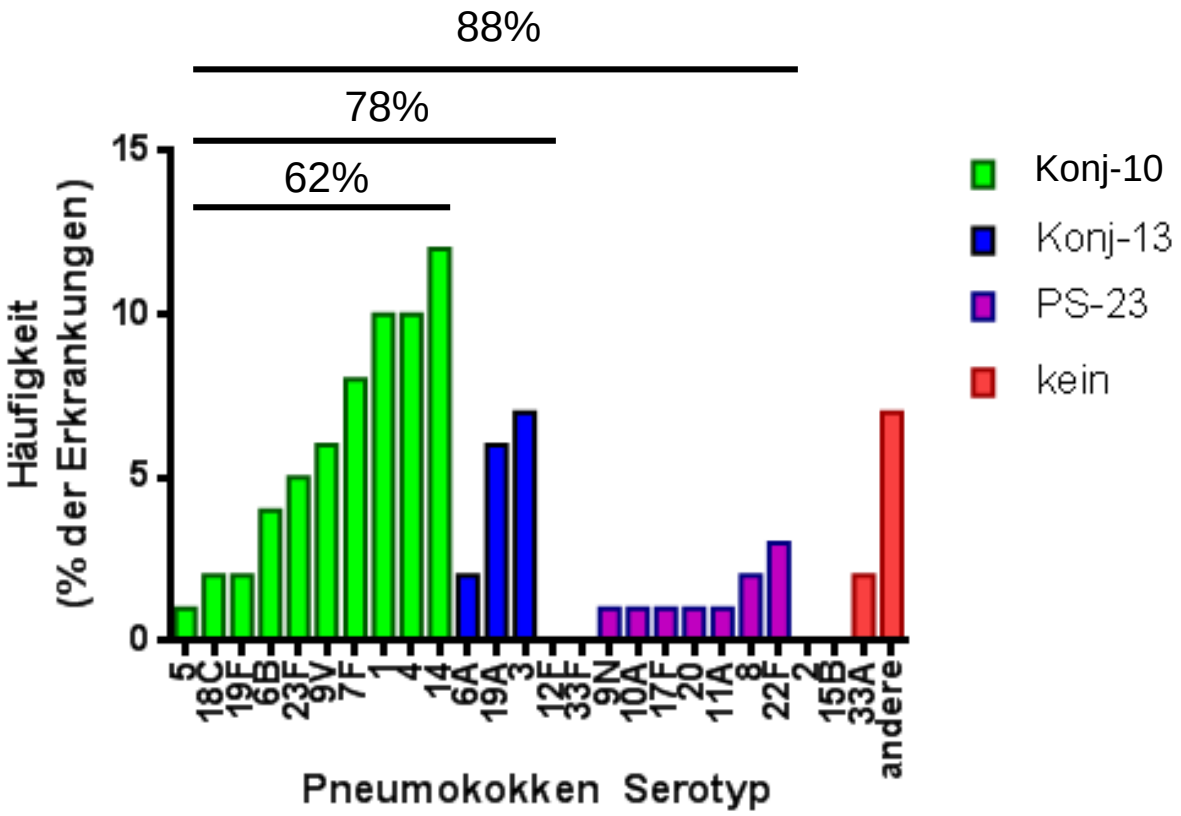
Mitra, Clin Vacc Immunol 2016; 23:884

Unterschiedliche Pneumokokken-Impfstoffe

Impfstoff	Typ	Impfstämme
Pneumovax®	Polysaccharid	23
Prevenar®	Konjugat	13
Synflorix® (nur Kinder)	Konjugat	10

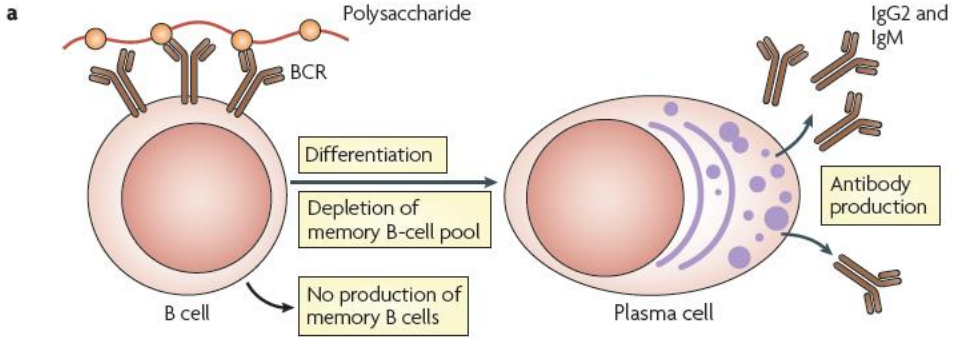
Polysaccharid-Impfstoffe: polyvalent, jedoch nur B-Zell-Antwort
Konjugat-Impfstoffe: durch Koppelung an hochimmunogene Proteine T+B-Antwort

Auswahl des Impfstoffs



Seroprävalenz: Imöhl, Clin Microbiol Infect 2009; 15:1008
Impfstoffe: Konj-10= Synflorix®, Konj-13=Prevenar®, PS-23=Pneumovax®

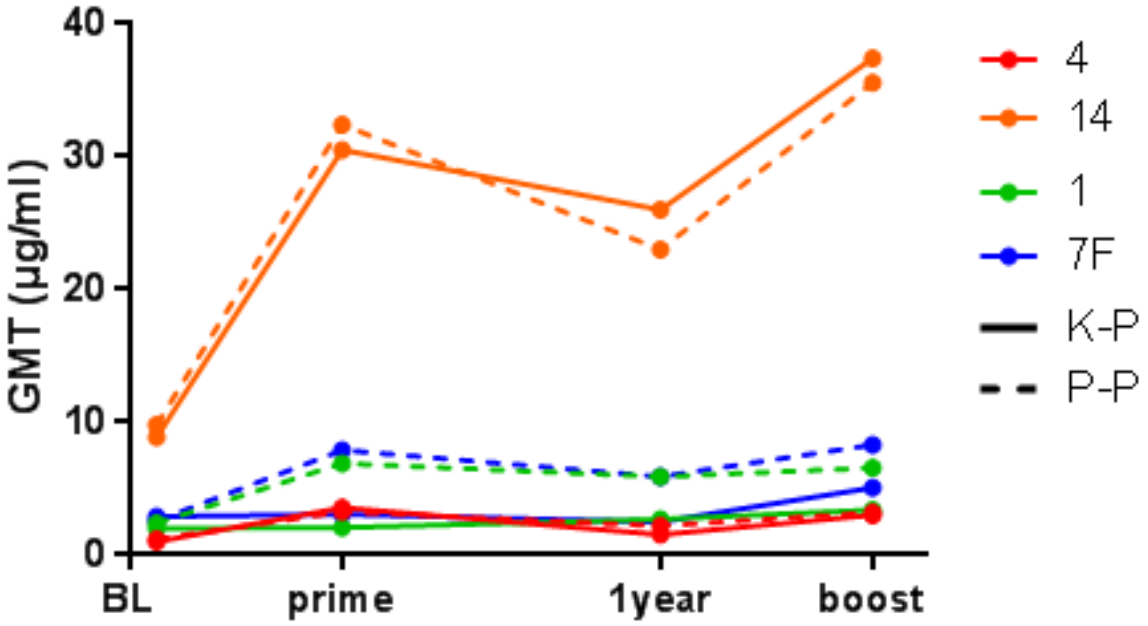
Pneumokokken: Impfstoff-Prinzipien



Pollard, Nat Rev Immunol 2009; 9:213

Neueres Impfkonzept: Priming mit Konjugatvakzine, Booster mit PS-Vakzine

- 80 nierentransplantierte Patienten
- Randomisierte Primärimpfung K-7 vs. PS-23
- Nach 1 Jahr Booster bei allen Patienten mit PS-23

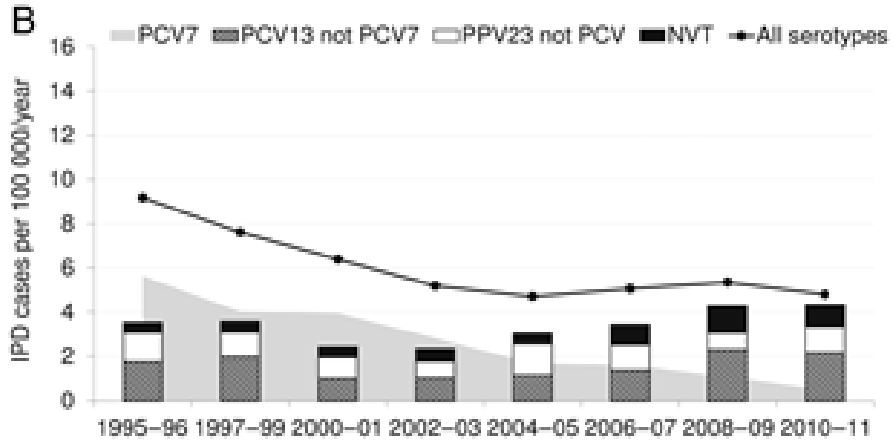


Tobudic, PLoS One 2012; 7:e46133

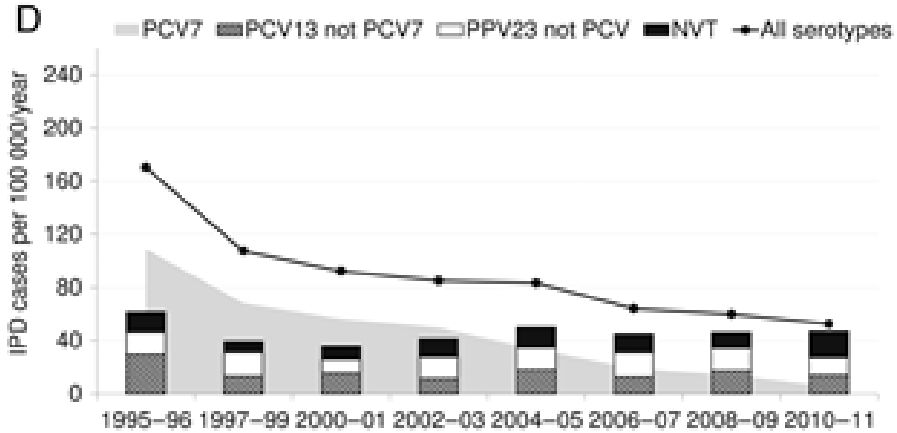
Pneumokokken-Pneumonie nach Organtransplantation

- Daten Ontario Transplant Programme

Healthy Population



Transplant Recipients

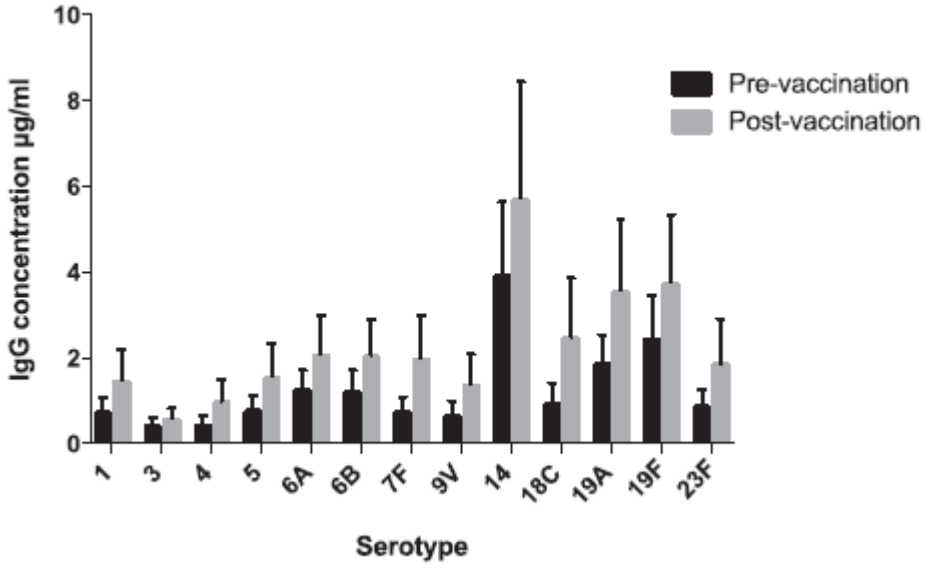


Shigayeva, Clin Infect Dis 2016; 62:139

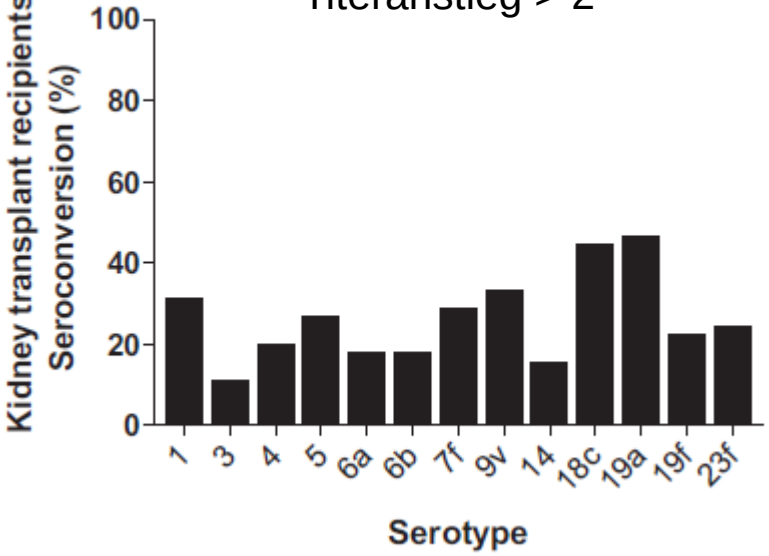
Linie: Inzidenz Pneumokokkenerkrankung
Graues Areal: davon: Serotypen, die durch 7valenten KI gecovert sind

Impferfolg gegen Pneumokokken nach NTx

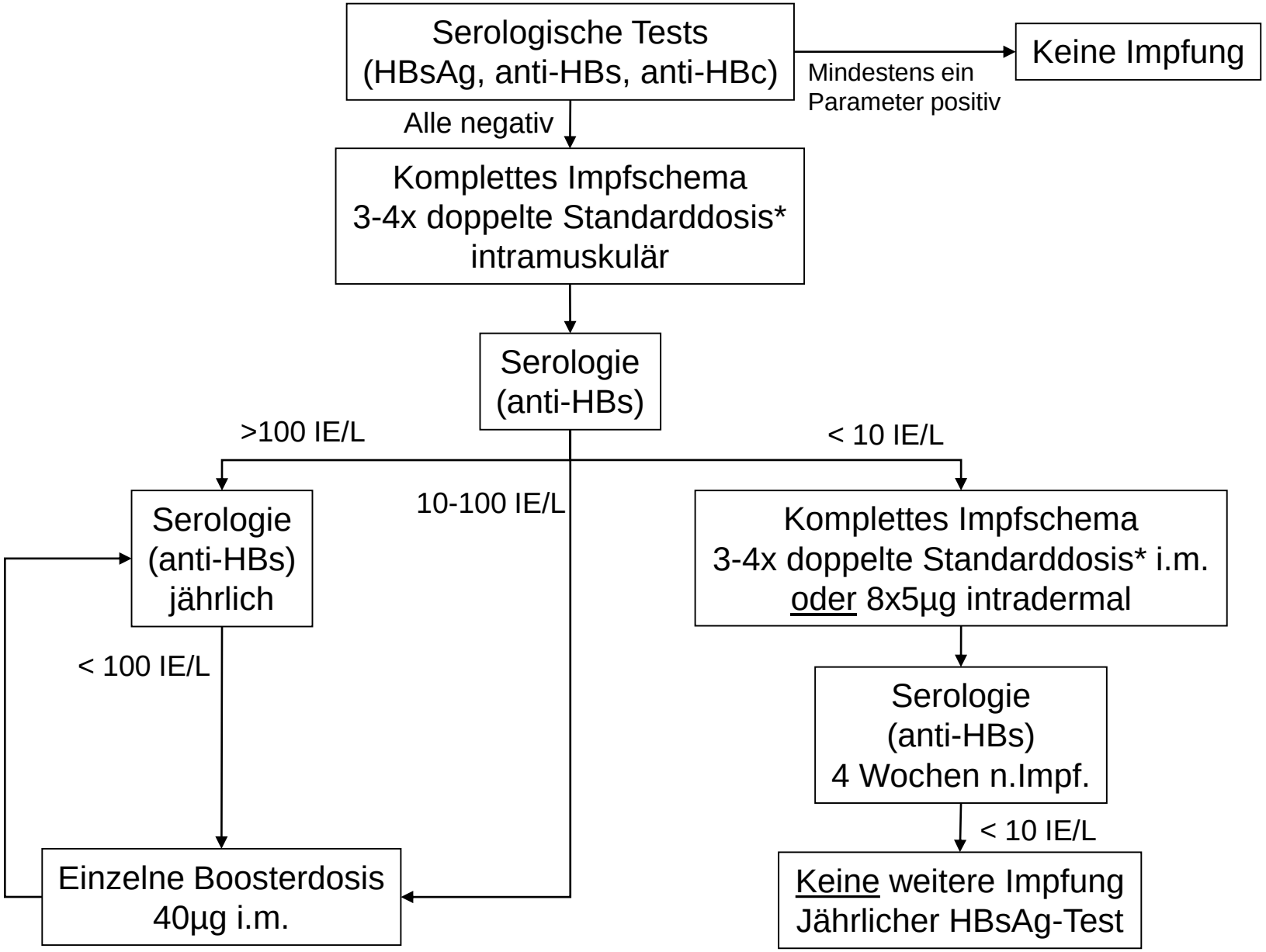
- 45 Patienten nach Nierentransplantation (> 3 Monate)
- Konjugat-13 Impfstoff



Klassische Serokonversionsdefinition
Titeranstieg > 2



Dendle, Transpl Infect Dis 2018; 20:e12866



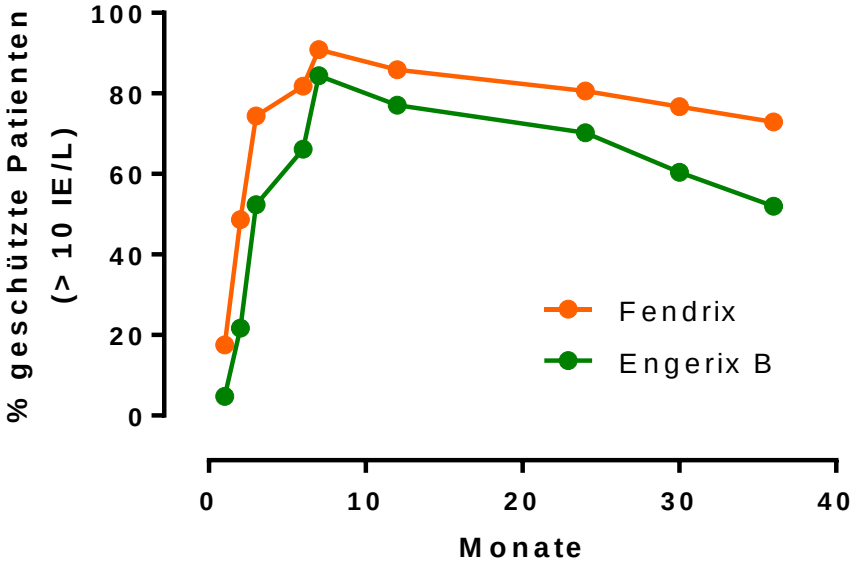
* Je nach Präparat s. Fachinfo

AS04-adjuvantierter Hepatitis B Impfstoff

(Fendrix®)

- 165 Patienten, randomisiert, verblindet
- Gabe 4x20 (Fendrix) oder 4x40µg (Engerix B)

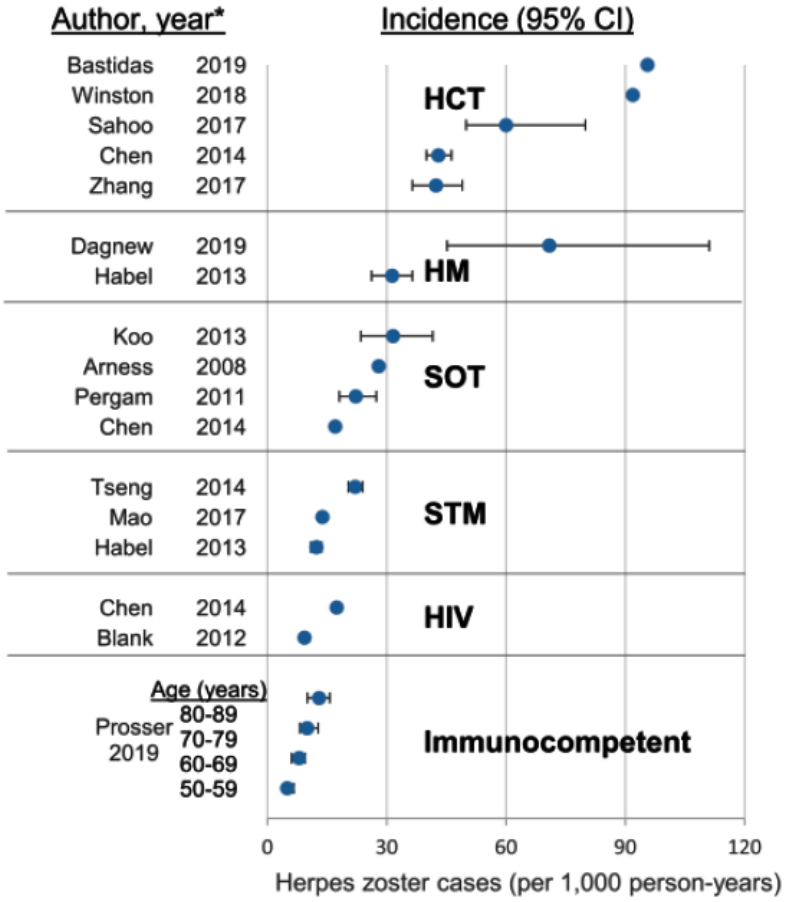
- Fendrix: Signifikant bessere Protektionsrate
- Längere Schutzdauer
- 20% weniger Nachimpfungen/Jahr



Tong, Kidney Int 2005; 68:2298

Zoster Inzidenz bei Immunsuppression

Systematischer Literaturreview



HCT, hematopoetic cell transplant
HM, hematologic malignancy
SOT, solid organ transplant
STM, solid tumor malignancy
HIV, human immunodef. virus

McKay, Clin Infect Dis 2019; Nov 2. pii: ciz1090

Impfung gegen Herpes zoster
ZOE-50 Studie

- 15.411 Probanden, 50 Jahre oder älter
- Eine Zoster-Vorgeschichte, keine Immunsuppression
- Zwei Dosen rekombinante adjuvantierte Vakzine (Monat 0 und 2)

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

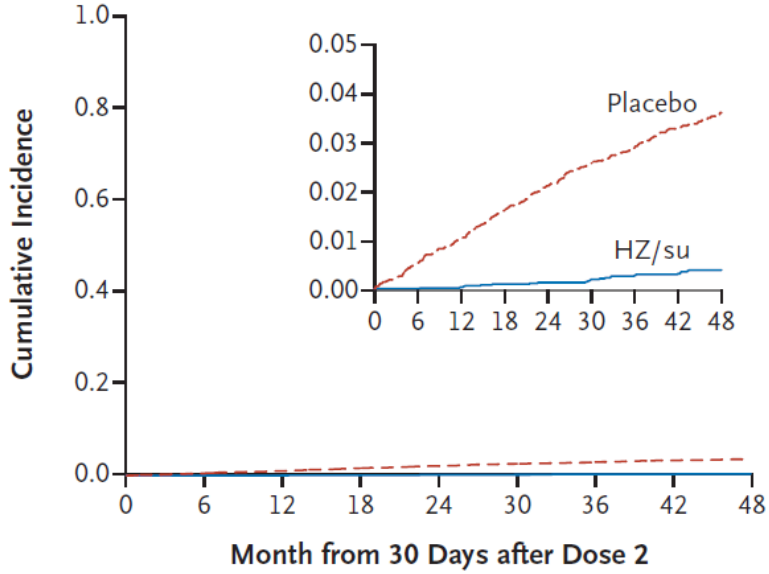
Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy†
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ *person-yr*	Rate of Herpes Zoster *no./1000 person-yr*	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period‡ *person-yr*	Rate of Herpes Zoster *no./1000 person-yr*	*% (95% CI)*
Modified vaccinated cohort									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)

Lal, NEJM 2015; 372: 2087

Impfung gegen Herpes zoster
ZOE-70 Studie

- 13.900 Probanden, 70 Jahre oder älter
- Eine Zoster-Vorgeschichte, keine Immunsuppression
- Zwei Dosen rekombinante adjuvantierte Vakzine (Monat 0 und 2)

A Modified Vaccinated Cohort in ZOE-70



No. at Risk									
HZ/su	6541	6469	6379	6285	6137	6055	5898	5760	2692
Placebo	6622	6516	6372	6249	6076	5946	5776	5628	2589

Cunningham, NEJM 2016; 375:1019

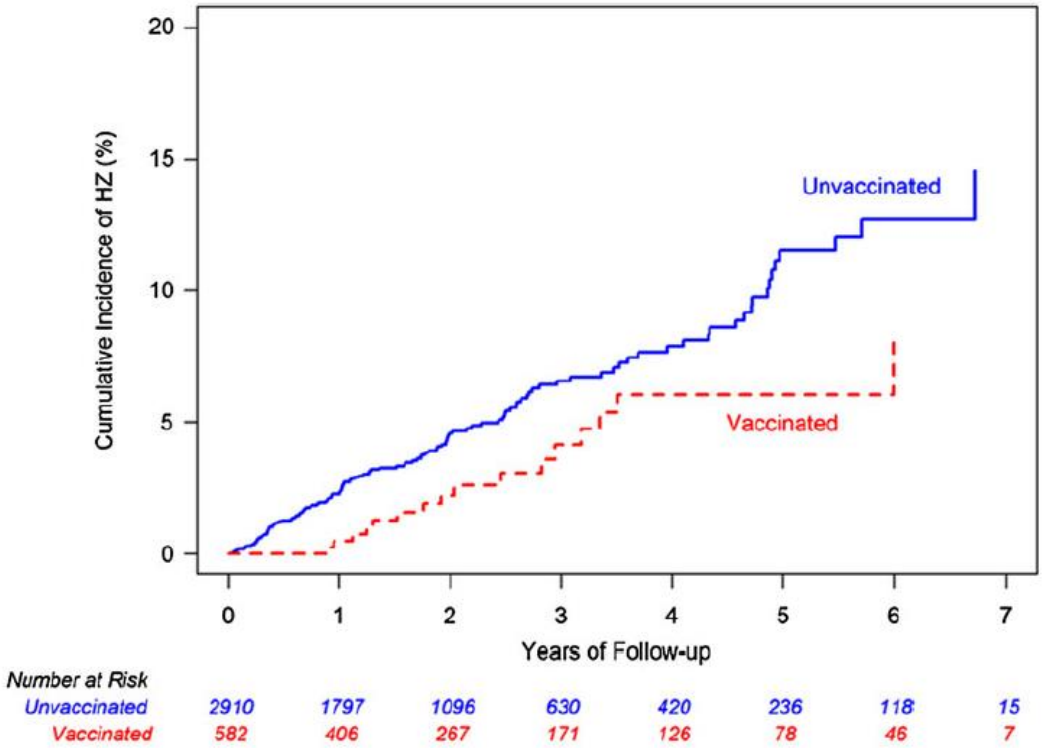
Impfung gegen Herpes zoster
Studienvergleich

Studie	Oxman[1]	ZOE-50[2]	ZOE-70[3]
Impfstoff	attenuiert	rekombinant	rekombinant
50-59 J		42	
60-69 J	48	27	
70-79 J	77	36	34
≥80 J			29

1: Oxman, NEJM 2005; 352:2271
2: Lal, NEJM 2015; 372: 2087
3: Cunningham, NEJM 2016; 375:1019

Zoster Vakzine bei Nierenkranken

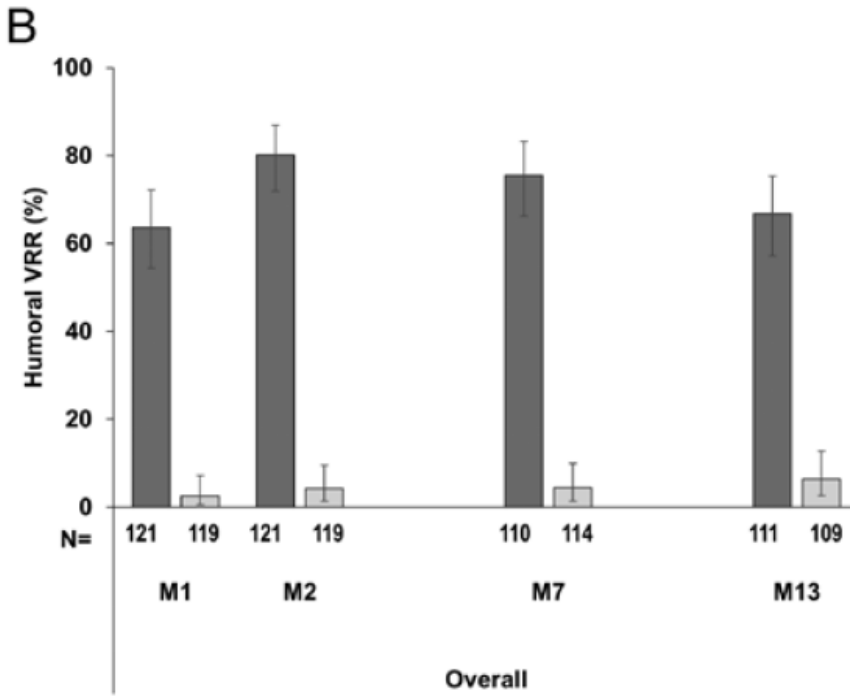
- Attenuierter Lebendimpfstoff, retrospektive Analyse
- 582 Dialysepatienten des Kaiser-Permanente-Systems



Tseng, Clin Infect Dis. 2016; 62:462

Inaktivierte Zostervakzine nach NTx

- 264 Patienten nach NTx (4-18 Monate)
- Randomisiert RZV vs. Placebo



Vink, Clin Infect Dis 2019, e-pub ahead

VRR= vaccine response rate

Impfempfehlung für Dialysepatienten

- **Tetanus + Diphtherie** wie Allgemeinbevölkerung
- **Influenza** jährlich für alle Patienten
- **Pneumokokken** sequentiell (alle 6 Jahre)
- **Hepatitis B** Grundimmunisierung
- **Zoster** ab 50. Lebensjahr
- Keine Impfkontraindikationen!

Verlust der Immunität durch Transplantation?

- 155 pädiatrische Nierentransplantationen
- Häufigkeit des Verlusts einer vorbestehenden Immunität @ 1 Jahr

Vaccine	Patients, *n* (%)
Diphtheria	7/15 (46.7)
Hepatitis A	5/28 (17.9)
Hepatitis B	14/75 (18.7)
Measles	3/42 (7.1)
Mumps	4/34 (11.8)
Pertussis	3/4 (75.0)
Pneumococci	6/13 (46.2)
Rubella	5/45 (11.1)
Tetanus	7/24 (29.2)
Varicella	12/48 (25.0)

Höcker, Pediatr Nephrol 2018; 33:897

Impfempfehlung für Nierentransplantierte

- **Tetanus + Diphtherie** wie Allgemeinbevölkerung
- **Influenza** jährlich für alle Patienten
- **Pneumokokken** sequentiell (alle 6 Jahre)
- **Hepatitis B** bedarfsweise Nachimpfung
- **Zoster** ab 50. Lebensjahr
- Impfkontraindikationen gegen Lebendvakzinen!

s.a. Cordts et al., Impfungen in der Nephrologie, Der Nephrologe 2019, November