

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. zur 3. Impfung gegen COVID-19 bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Mit der 11. Aktualisierung der COVID-Impfempfehlung vom 24.09.2021 nimmt die Ständige Impfkommission (STIKO) Stellung zur **Impfung von Personen mit krankheits- oder therapiebedingter Immundefizienz**. Während sich die Empfehlungen zur Grundimmunisierung nicht wesentlich verändert haben, gibt die STIKO erstmals aktuelle Empfehlungen zur Auffrischimpfung („Booster-Impfung“) und zur Überprüfung der Impfantwort durch Bestimmung der gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein gerichteten Antikörper. Diese Empfehlungen sind für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen von besonderem Interesse.

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) zusammen mit der Adhok-Kommission COVID-19 der DGRh nimmt daher nachfolgend Stellung zu diesen Empfehlungen. Eine wichtige Rolle spielen dabei die aktuellen Daten zur Beeinflussung der Impfantwort durch Medikamente.

Grundsatzempfehlungen für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE)

1. Alle Patienten mit ERE sollten eine 3. Impfung ab dem sechsten Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung erhalten.
2. Patienten, die zum Zeitpunkt der Grundimmunisierung gegen COVID-19 unter einer laufenden Therapie mit RTX (Impfung innerhalb eines Jahres nach der letzten RTX-Gabe), Cyclophosphamid, Abatacept, MMF oder höher dosierten Glukokortikoiden (> 20 mg Prednisolonäquivalent/d) standen oder während eines Flares ihrer ERE geimpft worden sind, sollten nach individueller Risikoabschätzung bereits ab vier Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung eine dritte Impfung erhalten können.
3. Die nicht durch die ERE definierten Empfehlungen für die eine frühe Auffrischimpfung (wie z.B. Lebensalter über 70 Jahre, Betätigung in Bereichen mit vulnerablen Personen) sollten unabhängig von der Therapie der ERE umgesetzt werden. Das gilt z.B. auch für alle Personen, die Kontakt zu Patienten mit ERE haben.
4. Die Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV2 kann mangels ausreichender klinischer Daten weiter nicht generell zur Beurteilung der Impfantwort empfohlen werden.

Im Bulletin der STIKO werden Empfehlungen zur Auffrischimpfung unter Berücksichtigung bestimmter Voraussetzungen gegeben. Diese Voraussetzungen sind die zugrundeliegende Erkrankung, deren Aktivität und Therapie. Dazu nimmt die DGRh wie folgt Stellung:

Erkrankungen, die von sich aus zu keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort führen (Auffrischimpfung \geq 6 Monate)

Bezüglich „*Erkrankungen, die von sich aus zu keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort führen*“ und für welche eine Auffrischimpfung dann ab dem 6. Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung empfohlen wird, gilt dies neben den in der Tabelle im Bulletin erwähnten „*Autoimmunerkrankheiten z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematodes*“ für weitere entzündlich-rheumatische Erkrankungen wie z.B. andere Arthritiden (Spondyloarthritiden, Psoriasis-Arthritis), andere Kollagenosen und Vaskulitiden. Sinnvoll für die Einschätzung „*keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort*“ ist aus Sicht der DGRh nicht, dass bei Patienten mit EREs keine Behandlung erfolgt („*unbehandelt*“, wie z. B. bei Diagnosestellung oder der seltenen Situation einer medikamentenfreien Remission), sondern dass keine relevante Erkrankungsaktivität besteht. Eine hohe Aktivität einer ERE kann

zu einer Einschränkung der Impfantwort führen und stellt zudem einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 dar. Daher sollte auch im Kontext der Impfung auf eine gute Krankheitskontrolle der ERE geachtet werden [1,2,3]. Ebenso bedeutsam ist für die DGRh, dass die Impfung nicht unter einer Medikation erfolgt ist, welche die Impfantwort potentiell relevant einschränkt (siehe Tabelle 1).

Erkrankungen mit relevanter Einschränkung der Impfantwort (Optimierung der primären Impfserie durch zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand \geq 4 Wochen)

Hier werden in der Empfehlung des RKI keine entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im engeren Sinne aufgeführt. Aufgrund einer rezent publizierten Studie könnten aufgrund der deutlich reduzierten Seropositivitätsrate nach zweimaliger Impfung möglicherweise auch Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden (30,8%, adj. OR 0,04; $p < 0,001$) und idiopathisch-inflammatorischen Myositiden (Dermatomyositis, Polymyositis; 36,8; adj. OR 0,06, $p < 0,001$) zu den Erkrankungsgruppen zählen, die eine relevante Einschränkung einer Impfantwort bedingen könnten [4]. Für eine abschließende Bewertung von EREs, die mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort assoziiert sind, werden jedoch weitere wissenschaftliche Daten benötigt.

Therapien ohne relevante Einschränkung der Impfantwort (Auffrischimpfung \geq 6 Monate)

Für „*Therapien ohne relevante Einschränkung der Impfantwort*“, unter welchen „Auffrischimpfungen ab dem 6. Monat nach der 2. Impfung der Grundimmunisierung“ empfohlen werden, zählen neben den im Bulletin erwähnten **synthetischen Basistherapien** Apremilast, Azathioprin (in einer Dosis \leq 2 mg/kg KG/Tag), Ciclosporin (\leq 2,5 mg/kg KG/Tag), Leflunomid (\leq 20 mg/Tag) und Methotrexat (\leq 20 mg/Wo) auch Tacrolimus, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin.

Weiterhin sind sämtliche zugelassenen **JAK-Inhibitoren**, also neben dem beispielhaft im Bulletin erwähnten Tofacitinib auch Baricitinib, Filgotinib und Upadacitinib ebenfalls in diese Kategorie einzuordnen. Mycophenolat hingegen ist als Immunsuppressivum auch bereits in Dosierungen \leq 2.000 mg/Tag als „Therapie mit relevanter Einschränkung der Impfantwort“ einzuschätzen, nicht zuletzt basierend auf Daten einer Studie, welche eine Serokonversion von lediglich 64,3 % (adjustierte Odds-Ratio 0,1; $p = 0,0013$) nach zweimaliger Impfung mit der BNT162b2 mRNA Vakzine zeigte [4].

Zu den **biologischen DMARDs** ohne relevante Einschränkung der Impfantwort würde die DGRh zusätzlich zu dem im Bulletin erwähnten „*niedrig-potenten*“ TNF-Inhibitor Infliximab (auch in höheren als den mit \leq 3 mg/kg KG alle 8 Wochen angegebenen Dosierungen), sämtliche anderen zugelassenen TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab), IL-1- (Canakinumab), IL-6R- (Tocilizumab, Sarilumab), IL-17A- (Secukinumab, Ixekizumab), IL-12/23- (Ustekinumab), IL-23- (Guselkumab), -IL-4-(Dupilumab) , IL-5-(Mepolizumab) und Anti-BLySS-Antikörper (Belimumab) sowie Anakinra (IL-1RA) zählen.

Therapien mit relevanter Einschränkung der Impfantwort (Optimierung der primären Impfserie durch zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand \geq 4 Wochen)

In diese Kategorie können auch Therapien mit Azathioprin bereits ab einer Dosis von > 2 mg/kg KG/Tag (und nicht erst ab ≥ 3 mg/kg KG/Tag wie im Bulletin) sowie Mycophenolat (Mycophenolat-Mofetil oder Mycophenolsäure) eingeordnet werden (welche im Bulletin bei Therapien „*ohne relevante Einschränkung der Impfantwort*“ aufgeführt sind).

Bei der Bewertung einer relevanten Einschränkung der Impfantwort ist neben den in der Tabelle des Bulletins aufgeführten und in unserer Aufzählung erwähnten Erkrankungen und Therapien zudem wichtig, ob relevante Komorbiditäten bestehen und ob anti-rheumatische Therapien parallel eingesetzt werden, welche sich in Kombination ggf. doch relevant auf die Impfantwort auswirken können. So war in einer Studie beispielweise die Kombination mit MTX im vgl. zur Monotherapie bei Abatacept (-31%)

und anti-IL-17-Antikörpern (-14,3%) mit einer geringeren Serokonversionsrate assoziiert [4]. Deshalb kann bei relevanten Kombinationen von zwei (in der Studie nicht erfassten) DMARDs/Immunsuppressiva wie z.B. auch Azathioprin / Belimumab eine dritte Impfung früher als sechs Monate sinnvoll sein. Die Therapie mit DMARDs, welche die Impfantwort relevant einschränken, kann bei stabiler Remission unter Abwägung des individuellen Risikos eines Schubes um die 3. Impfung kurz pausiert werden. Hierzu sei auf die Handlungsempfehlungen der DGRh für Ärzte vom Juni (online) bzw. August (print) dieses Jahres verwiesen [3].

Im Hinblick auf die spezielle Situation der lang anhaltenden B-Zelldepletion nach Gabe von Rituximab wird auf den folgenden Abschnitt verwiesen.

Sonderfall Rituximab

Rituximab wurde von der STIKO als „*medikamentöse Therapie mit relevanter Einschränkung der Impfantwort*“ bewertet. Als Konsequenz wird neben einer Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff eine Optimierung durch eine zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand von ≥ 4 Wochen empfohlen.

In Bezug auf den Zeitpunkt der Gabe ist anzumerken, dass die DGRh (vgl. [3]) empfiehlt, eine Immunisierung unter Rituximab-Therapie vier bis sechs Monate nach der letzten Rituximab-Infusion zu verabreichen, da anzunehmen ist, dass durch Impfungen zu einem früheren Zeitpunkt entweder (noch) keine oder eine nur geringe humorale Impfantwort (d.h. Produktion SARS-CoV-2 spezifischer Antikörper) induziert wird.

Dies wurde bereits in Studien an Patienten mit rheumatischen Erkrankungen belegt [4,5,6,7,8]. Zudem wird die humorale Impfantwort gegen SARS-CoV-2 in der Regel nur generiert, sofern eine zumindest partielle Rekonstitution der peripheren B-Zellen vorliegt [7].

Patienten unter B-Zell-depletierender Therapie mit Rituximab sind allerdings in der Lage, durch eine Immunisierung mit einem SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoff eine spezifische T-Zell-Antwort auszubilden [5,7], so dass möglicherweise eine Impfung auch zum Zeitpunkt einer vollständigen B-Zell-Depletion einen gewissen Impfschutz erzeugt. Eine belastbare Einschätzung, wie effektiv ein Impfschutz allein auf der Basis einer spezifischen T-Zell-Antwort ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt aber nicht gegeben werden. Zudem scheint nicht jeder Patient unter einer Rituximab-Therapie auch eine T-Zell-Antwort auszubilden. In zwei größeren Kohortenstudien an 74 bzw. 96 Patienten konnte nach B-Zell-depletierender Therapie mit Rituximab oder Ocrelizumab bei nur 58% bzw. 20% eine spezifische T-Zell-Antwort festgestellt werden [7,8].

Auf der Basis dieser Datenlage und zur Konkretisierung der von der STIKO herausgegebenen Empfehlungen empfiehlt die DGRh bei Patienten unter Rituximab-Therapie:

- sofern noch nicht erfolgt, umgehend eine Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff unabhängig von der letzten RTX-Gabe durchzuführen
- eine Antikörperbestimmung frühestens vier Wochen nach der Grundimmunisierung oder der 3. Impfung durchzuführen
- eine Optimierung der primären Impfserie frühestens vier Wochen nach der Grundimmunisierung durchzuführen und dabei das zeitliche Intervall für die Auffrischimpfung individuell und im Konsens mit dem Patienten unter Beachtung und Erläuterung der oben geschilderten Datenlage durchzuführen. Bei Patienten in tiefer Remission und mit anhaltender B-Zell-Depletion kann es sinnvoll sein, die üblichen Intervalle zu strecken, um eine (partielle) Repopulation der B-Zellen und damit eine erfolgreiche Impfantwort zu erzielen
- Patienten, die nach der Grundimmunisierung oder nach Grundimmunisierung und Auffrischimpfung keine Antikörperantwort aufweisen, darauf aufmerksam zu machen, dass mög-

licherweise dennoch eine gewisse Schutzwirkung durch eine T-Zellantwort besteht. Auch diesen Patienten ist weiterhin zur Einhaltung der AHA-Regeln zu raten. Zudem ist ein vollständiger Impfschutz im Umfeld dieser Patienten (z. B. Familienangehörige) anzustreben.

- Patienten darauf hinzuweisen, dass bei kurz bestehender Infektsymptomatik (weniger als fünf Tage) und positivem Nachweis von SARS-CoV-2 die Möglichkeit einer Therapie von COVID-19 mit monoklonalen Antikörpern besteht, die gute Erfolge hat. Dafür ist eine unmittelbare Kontaktaufnahme mit spezialisierten Zentren notwendig (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Liste_KH.html).
- Über das weitere Vorgehen bei einer persistierend fehlenden Serokonversion soll gemäß STIKO individuell entschieden werden

Antirheumatische Therapien ohne relevante Einschränkung der Impfantwort
- Systemische, kurzzeitige (< 2 Wochen) Glukokortikoidtherapie mit niedriger Dosierung (Erwachsene: ≤ 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag)
- Immunsuppressiva: Azathioprin (≤ 2 mg/kg KG/Tag)
- csDMARDs: Ciclosporin (≤ 2,5 mg/kg KG/Tag), Hydroxychloroquin, Leflunomid (≤ 20 mg/Tag) und Methotrexat (≤ 20 mg/Wo), Sulfasalazin
- tsDMARDs: Apremilast, Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib
- bDMARDs: anti-B-Lymphozyten-Stimulator (Belimumab) anti-IL-1 (z.B. Anakinra, Canakinumab), anti-IL-4-Inhibitoren (z.B. Dupilumab), anti-IL-5-Inhibitoren (z.B. Mepolizumab), anti-IL-6R (Tocilizumab, Sarilumab), anti-IL-12/23 (Ustekinumab), anti-IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab), anti-IL-23-Inhibitoren (z.B. Guselkumab), TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab)
- Systemische, kurzzeitige (< 2 Wochen) Glukokortikoidtherapie mit niedriger Dosierung (Erwachsene: ≤ 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag)
- Immunsuppressiva: Azathioprin (≤ 2 mg/kg KG/Tag)
- csDMARDs: Ciclosporin (≤ 2,5 mg/kg KGxTag), Hydroxychloroquin, Leflunomid (≤ 20 mg/Tag) und Methotrexat (≤ 20 mg/Wo), Sulfasalazin
Antirheumatische Therapien mit relevanter Einschränkung der Impfantwort
- Systemische Glukokortikoidtherapie: intermediäre Dosierung (> 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag, > 2 Wochen) oder hoher Dosierung (> 1 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag, > 2 Wochen) oder i. v. Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen (z. B. 10 – 20 mg/kg KG/Tag Prednisolon-Äquivalent über 3 – 5 Tage in monatlicher Wiederholung)
- csDMARDs: MTX: Erwachsene: > 20 mg/Woche
- Immunsuppressiva: Azathioprin (> 2 mg/kg KG/Tag), Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil; Ciclosporin (> 2,5 mg/kg KGxTag),
- bDMARDs: anti-CD20-Antikörper (z.B. Rituximab, siehe hierzu detaillierte Angaben im Text), anti-CTLA4-Ig (Abatacept)

Table 1: Einstufung der verschiedenen antirheumatischen Therapien im Hinblick auf eine Einschränkung der Impfantwort

Literatur

- 1 Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, Richter J, Schäfer M, Schmeiser T, Strangfeld A, Schulze-Koops H, Voll RE, Specker C, Regierer AC. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021 Jan;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464. PMID: 33479021; PMCID: PMC7823432.
- 2 Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33504483; PMCID: PMC7843211.
- 3 Specker C, Aries P, Braun J, Burmester G, Fischer-Betz R, Hasseli R, Holle J, Hoyer BF, Iking-Konert C, Krause A, Krüger K, Krusche M, Leipe J, Lorenz HM, Moosig F, Schmale-Grede R, Schneider M, Strangfeld A, Voll R, Voormann A, Wagner U, Schulze-Koops H. Aktualisierte Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Betreuung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie einschließlich Empfehlungen zur COVID-19-Impfung. *Z Rheumatol*. 2021 Aug;80(6):570-587. German. doi: 10.1007/s00393-021-01056-6. PMID: 34309739; PMCID: PMC8311067.
- 4 Furer V, Eviatar T, Zisman D et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1330-1338
- 5 Benucci M et al. Presence of specific T-cell response after SARS-CoV-2 vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving rituximab. *Immunol Res* 2021; 69: 309-311.
- 6 Bonelli M et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1355-1356.
- 7 Mrak D et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B-cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1345-1350.
- 8 Moor M et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of CD20-B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single-centre, open-label study. *Lancet Rheumatol* 2021 Sep 7. doi 10.1016/S2665-9913(21)00251-4

Dr. Peer Aries, Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester, Prof. Dr. Julia Holle, PD Dr. Christof Iking-Konert, Prof. Dr. Andreas Krause, PD Dr. Jan Leipe, Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops und Prof. Dr. Christof Specker für die [Ad-Hoc-Kommission COVID-19-Handlungsempfehlungen der DGRh](#)

Stand: 8. November 2021