

Impfungen und Immuntherapien mit TNF-Inhibitoren – Was ist zu beachten? Update 2024



Prof. Dr. med. Tino F. Schwarz

Institut für Labormedizin
Impfzentrum
Klinikum Würzburg Mitte gGmbH

Interessenskonflikte

- Beratung und Vorträge:

AstraZeneca, Bavarian Nordic, Biogen, Biontech, CRM, CSL Seqirus, CSL Vifor, GSK, Janssen-Cilag,

Merck-Serono, Moderna, Novavax, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Synlab, Takeda

- Honorare für klinische Prüfungen:

GSK

Inhaltsverzeichnis

Immuntherapien



Impfungen und Impfstoffe



Impfungen bei Patienten unter Therapie mit TNF-Inhibitoren



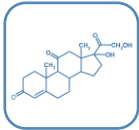
Reiseimpfungen



Immuntherapien

Anwendung von Immuntherapien

Vielfältige Therapieoptionen* mit unterschiedlichen Wirkmechanismen



Basistherapie mit synthetischen Immunsuppressiva:

Glucocorticoide, Methotrexat, Leflunomid, Azathioprin oder Ciclosporin



Zielgerichtete Therapie mit Biologika:

- Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Inhibitoren Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept
- Inhibitoren von IL-12/23, IL-17, IL-1 und IL-6, T-Zell-Inhibition durch Abatacept und Rituximab, Integrin-Antagonist Vedolizumab

Große Indikationsbreite von TNF-Inhibitoren am Beispiel von Adalimumab bei Autoimmunerkrankungen, u.a.

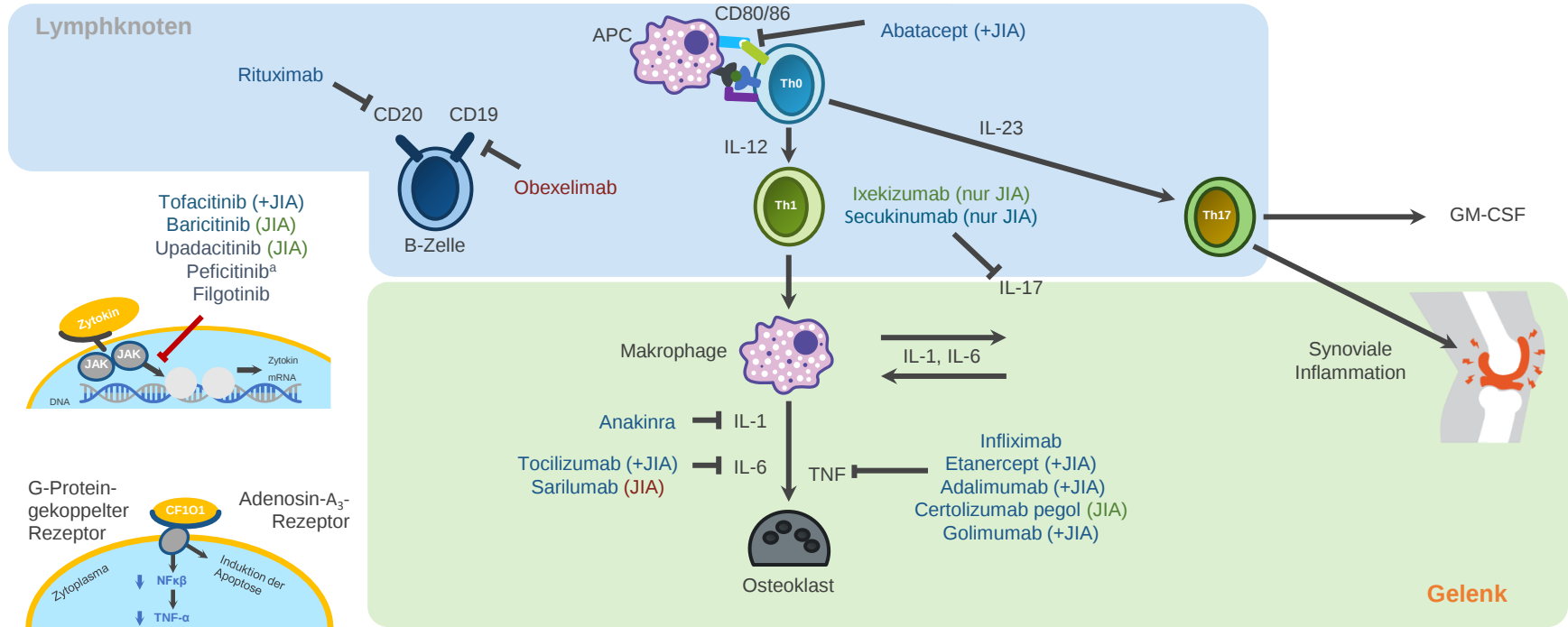
- ✓ Rheumatoide Arthritis
- ✓ Morbus Crohn
- ✓ Colitis ulcerosa
- ✓ Psoriasis
- ✓ Psoriasis-Arthritis

► TNF-Inhibitoren: Wirksame und sichere Langzeittherapie, große Indikationsbreite

► Einsatz von Biosimilars (Adalimumab, Infliximab und Etanercept) ermöglicht mehr Patienten Zugang

*nicht alle Therapien sind für alle Indikationen zugelassen; IL, Interleukin; TNF, Tumor-Nekrose-Faktor

Zugelassene und experimentelle Therapien der RA und JIA



Zugelassen in der EU und/oder in den USA; Phase III; Phase II; *zugelassen in Japan (Stand Januar 2024)

Modifiziert nach Her M, Kavanaugh A (2015) und Kofoed K et al. (2015), Murray GM, et al. (2021)

APZ, Antigen-präsentierende Zelle; CD, cluster of differentiation; IL, Interleukin; JAK, Januskinase; JIA, juvenile idiopathische Arthritis; GM-CSF, Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierender Faktor; NF-κB, Nukleärer Faktor κB; RA, Rheumatoide Arthritis; Th, T-Helfer-Zelle; TNF, Tumornekrosefaktor

Erhöhtes Infektionsrisiko

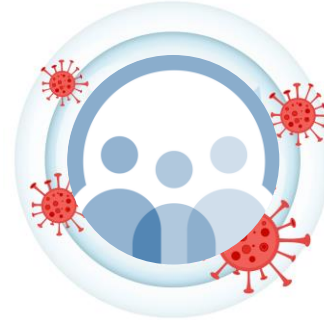
- Therapie mit Immunsuppressiva
- Autoimmunerkrankung selbst



Geschwächtes
Immunsystem¹



Erhöhtes Infektionsrisiko¹



Impfungen bieten Schutz²



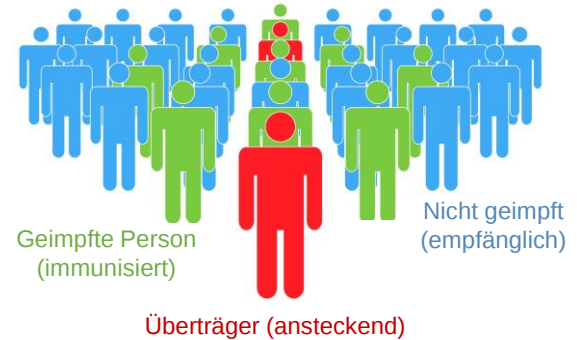
► Besonders bei immundefizienten Patienten ist ein vollständiger Impfschutz wichtig.



Impfungen und Impfstoffe

Warum sind Impfungen wichtig?

- Wirksame und wichtige Prophylaxe
- Unmittelbar: Schutz von Geimpften vor einer bestimmten Erkrankung
- Langfristig: Gemeinschaftsschutz (Kokonstrategie)
 - Schutz von Personen, die sich nicht impfen lassen können (z.B. Säuglinge in den ersten 6-8 Lebenswochen und immungeschwächte Personen)
- Bei ausreichend hohen Impfquoten:
 - Eliminierung bestimmter Krankheitserreger
 - Regional und weltweit
- Ständige Impfkommission (STIKO) spricht evidenzbasierte Empfehlungen aus



Impfstoff (Vakzin)

- Biologisch oder gentechnisch hergestelltes Antigen
 - Ausnahme Vektorimpfstoffe und RNA-Vakzine: das Antigen wird im Körper hergestellt
- Nutzt die natürliche Reaktion des Immunsystems, auf Erreger
 - eine humorale (erreger-spezifische Antikörper) sowie
 - zelluläre (T-Zellen) Immunantwort zu induzieren

Wer soll impfen?

- Impfen ist ärztliche Aufgabe



Jeder Arzt darf impfen!

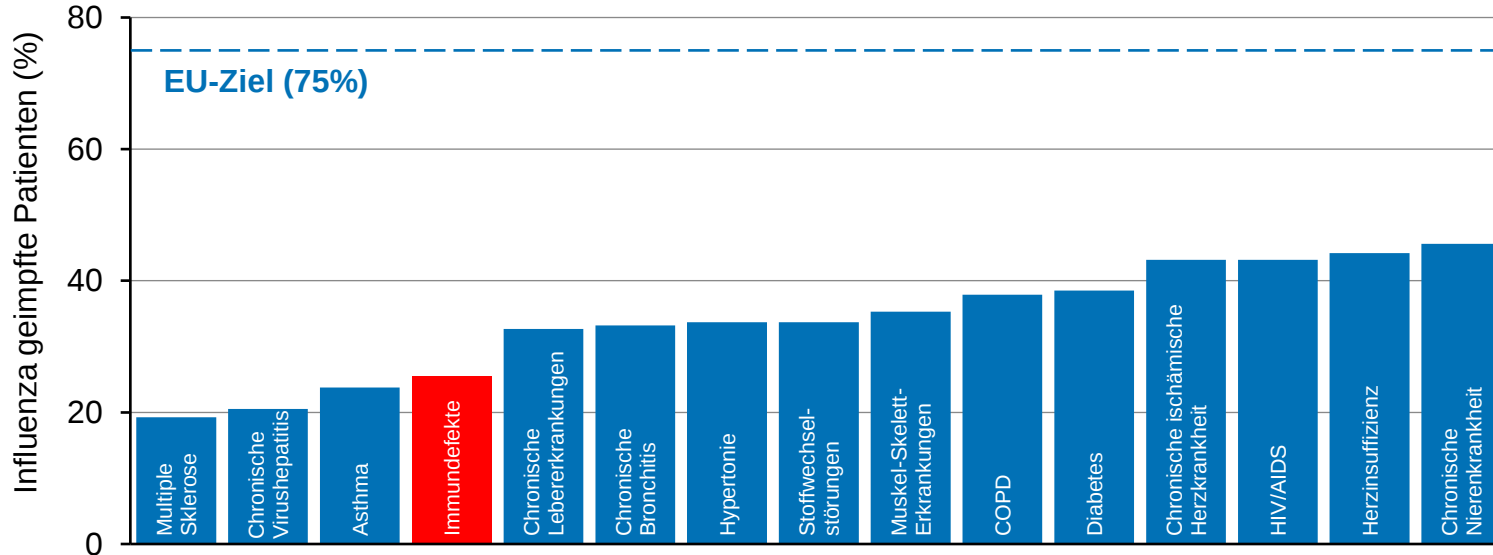
Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (§20 Absatz 4)



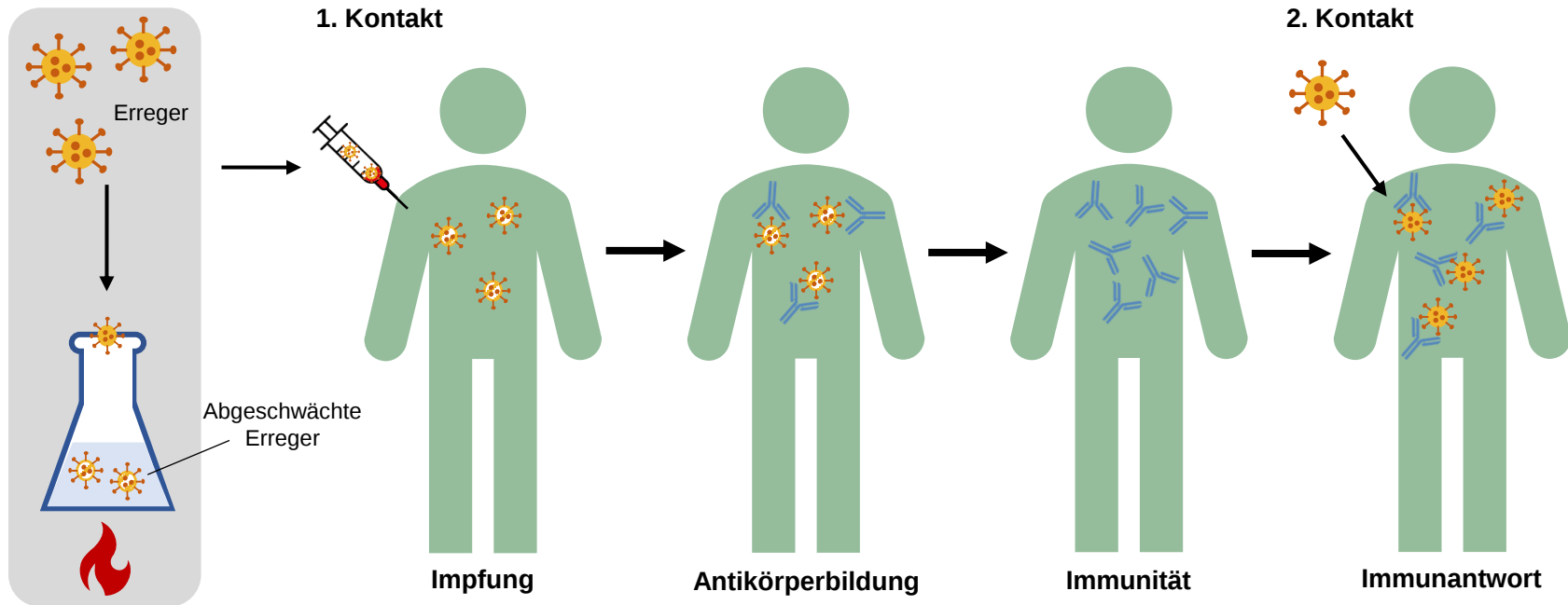
- Zur Durchführung von Schutzimpfungen ist jeder Arzt berechtigt.
- Fachärzte dürfen Schutzimpfungen unabhängig von den Grenzen der Ausübung ihrer fachärztlichen Tätigkeit durchführen.
- Die Berechtigung zur Durchführung von Schutzimpfungen nach anderen bundesrechtlichen Vorschriften bleibt unberührt.

Schlechte Impfquoten bei chronisch Kranken

- Je nach Erkrankungsart variiert die Impfanspruchnahme der Influenza-Impfung zwischen 19 % und 44 %.¹
- Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen liegt die Impfrate für Influenza-Impfungen bei teils nur 25%, bei Impfungen gegen Pneumokokken noch niedriger.²



Wirkprinzip der Immunisierung



Lebend- versus Totimpfstoffe

Lebendimpfstoffe

Geringe Mengen vermehrungs-
fähiger Krankheitserreger



Können sich vermehren, aber
lösen nicht die Krankheit aus



Bei viralen Lebendimpfungen hält
der Schutz nicht selten
lebenslang an



Können krankheitsähnliche
Beschwerden auslösen



Totimpfstoffe



Ganze, abgetötete
Erreger, Bruchstücke
oder deren Toxine



Können sich nicht vermehren
oder die Krankheit auslösen



Der Impfschutz muss in vielen Fällen
regelmäßig bzw. bei Exposition
aufgefrischt werden



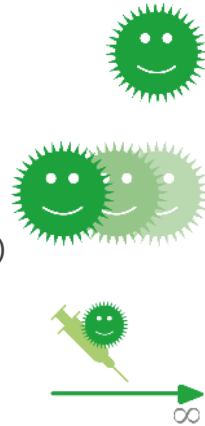
Vom Körper als
fremd erkannt →
Antikörperbildung

Lebend- versus Totimpfstoffe

Lebendimpfstoffe

Beispiele

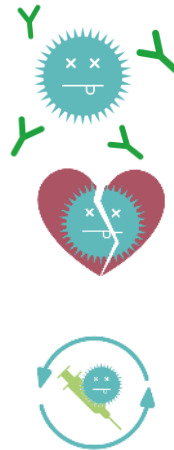
- Cholera
- Gelbfieber
- Windpocken
- Typhus
- Influenza (nur für 2-17-Jährige)
- Denguefieber
- Chikungunya-Fieber
- Mpox
- Masern
- Mumps
- Röteln



Totimpfstoffe

Beispiele

- Cholera
- Chikungunya
- Diphtherie
- Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
- Haemophilus influenzae b
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Herpes zoster
- Humane Papillomviren
- Influenza
- Japanische Enzephalitis
- Meningokokken
- Pertussis
- Pneumokokken
- Poliomyelitis
- Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)
- Tetanus
- Tollwut
- Typhus



Immunantwort: Beteiligung von B- und T-Zellen

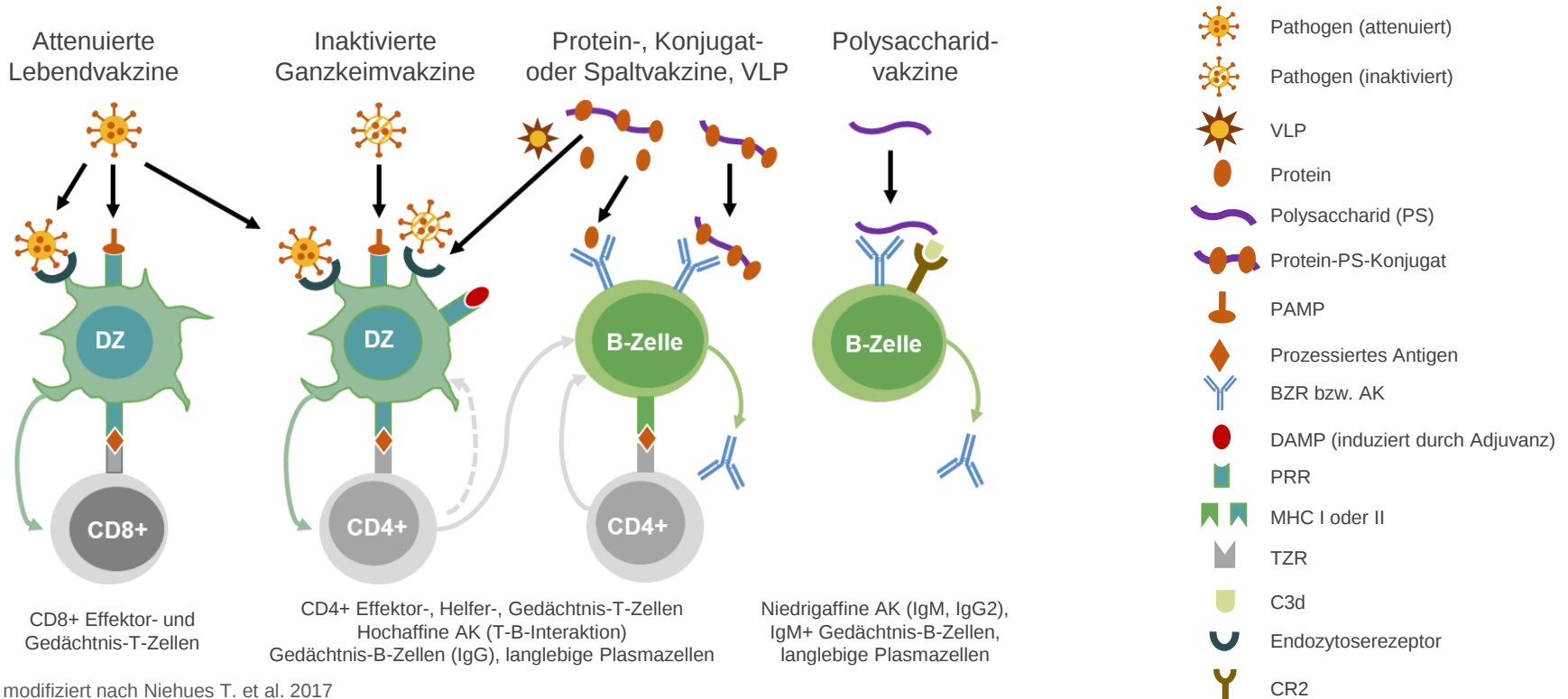
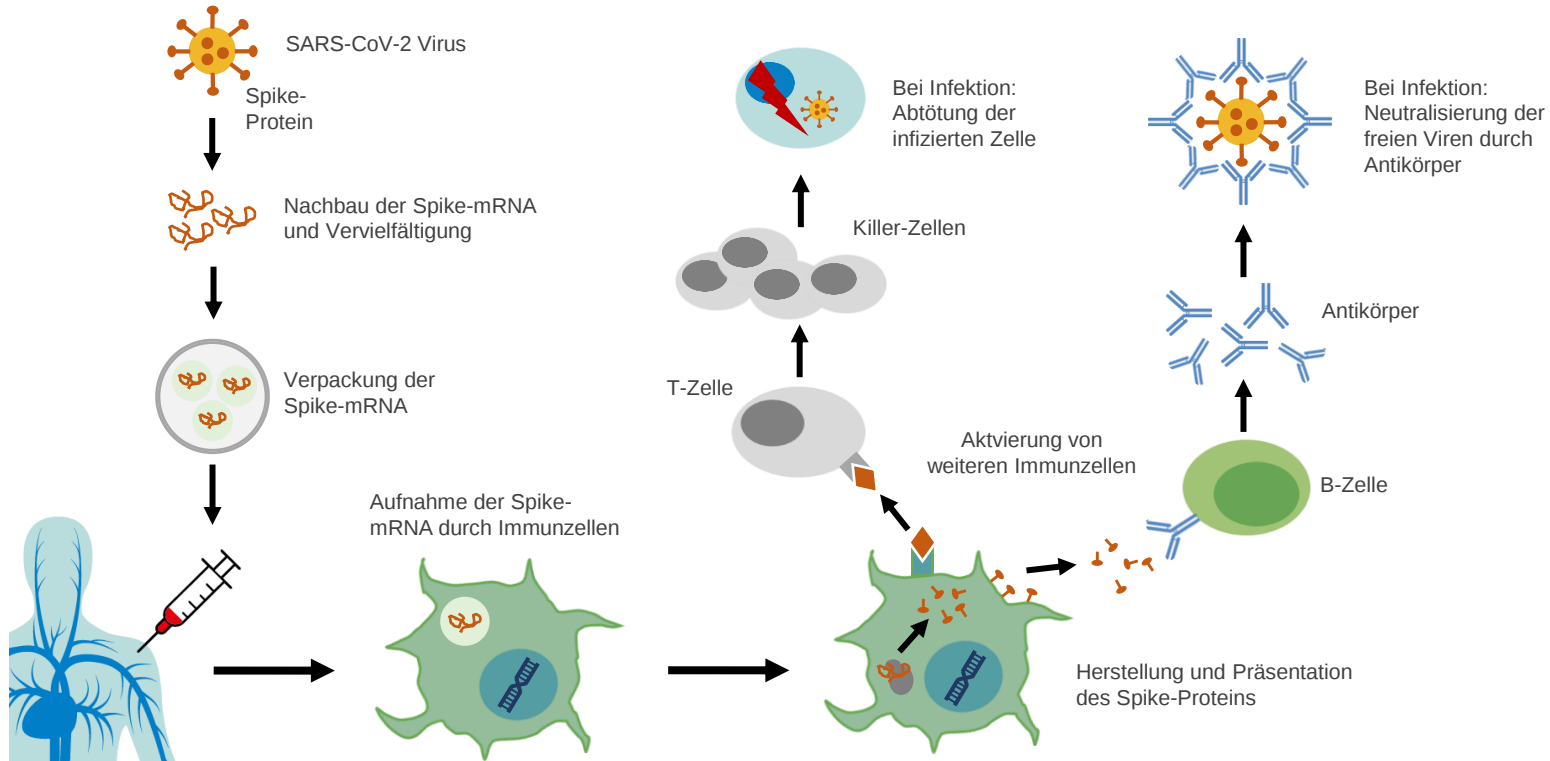


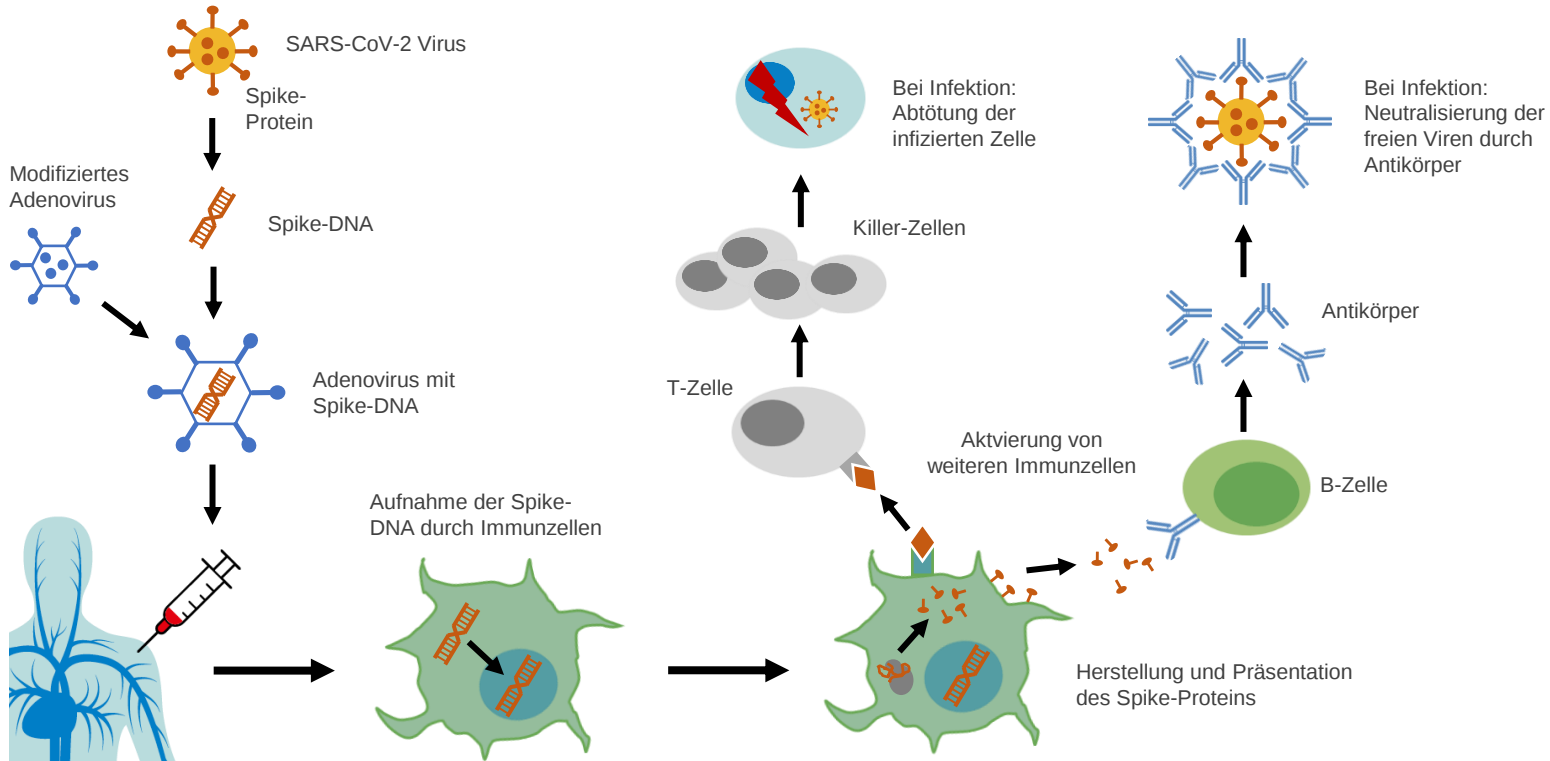
Abb. modifiziert nach Niehues T. et al. 2017

AK, Antikörper; BZR, B-Zellrezeptor; C3, Komplementfaktor C3; CD, Cluster of Differentiation; CR2, Typ 2 Komplementrezeptor; DAMP, danger-associated molecular pattern; DZ, dendritische Zelle; Ig, Immunglobulin; MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; PPR, pattern recognition receptors; TZR, T-Zellrezeptor VLP, virusähnliche Partikel; Niehues T et al. Gesundheitsschutz 2017; 60(6):674-684.

mRNA-Impfstoffe



Vektor-Impfstoffe





Impfungen bei Patienten unter Therapie mit TNF-Inhibitoren

Impfungen bei immunsupprimierten Patienten

Vorteile der Impfung bei immunsupprimierten Patienten¹

- ✓ Weniger Krankenhauseinweisungen infolge von Infektionen
- ✓ Weniger Besuche in der Notfallaufnahme
- ✓ Weniger invasive Infektionskrankheiten

Dennoch: Impfraten sind häufig suboptimal

- z.B. bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen
 - 25 - 80 % für Influenza-Impfungen^{2,3}
 - 6 - 62 % für Pneumokokken-Impfungen^{4,5}
- Hauptbedenken seitens der Ärzte bei immunsupprimierten Patienten⁶
 - Wirksamkeit
 - Immunogenität
 - Sicherheit

► Wie lauten die aktuellen
Impfempfehlung für
Patienten mit
immunsuppressiver
Therapie?

Impfempfehlungen bei immunsupprimierten Patienten

Influenza

- Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.¹
- Für Personen ≥ 60 Jahre werden ein inaktivierter Hochdosis- oder ein MF59-adjuvanzierter Impfstoff empfohlen.^{1,2}
- Bei Immundefizienz kann erwogen werden, zwei Impfstoffdosen des regulären Impfstoffs im Abstand von 4 Wochen zu verabreichen³
- Bei geplanter Therapie mit Rituximab oder Abatacept: möglichst 4 Wochen vor Therapiebeginn für optimale Immunantwort⁴
- Verbesserte Impfantwort durch Pausieren einer niedrigen MTX-Dosierung 2 Wochen vor und 2-4 Wochen nach einer Influenza-Impfung, ohne Induktion eines RA-Schubes⁵
- Impfung von Patienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen (Empfehlung der europäischen Rheumaliga und der STIKO)⁶
- Impfung von nicht-immunisierten CED-Patienten zum Schutz vor einer zusätzlichen Atemwegsinfektion (Empfehlung der DGVS)⁷

Impfempfehlungen bei immunsupprimierten Patienten

COVID-19

- Zur Impfung soll ein zugelassener mRNA- oder Protein-basierter Impfstoff mit einer jeweils von der WHO empfohlenen Variantenanpassung verwendet werden.
- Basisimmunität bestehend aus ≥ 3 Antigenkontakten (Impfung oder Infektion, mit mind. 1 Impfstoffdosis)
 - Bei immundefizienten Personen können zum Erreichen einer Basisimmunität zusätzlich zu den empfohlenen 3 Antigenkontakten weitere Impfstoffdosen in einem Abstand von mindestens je 4 Wochen notwendig sein.
- Jährliche Impfung im Herbst
 - Bei immundefizienten Personen kann es erforderlich sein, zusätzlich zur jährlichen Auffrischimpfung im Herbst noch weitere Impfstoffdosen zu verabreichen, um die erzielte Schutzwirkung aufrechtzuerhalten

Impfempfehlungen bei immunsupprimierten Patienten

Pneumokokken

- Impfung von Patienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen (Empfehlung der europäischen Rheumaliga und der STIKO)¹
- Impfung von nicht-immunisierten CED-Patienten zum Schutz vor einer zusätzlichen Atemwegsinfektion (Empfehlung der DGVS)²
- STIKO-Empfehlung³: Für Personen ≥ 18 Jahre mit einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz wird die Verwendung von PCV20 empfohlen. Die Anwendung von PPSV23 alleine oder als sequenzielle Impfung wird Personen ≥ 18 Jahre nicht mehr empfohlen.
- Derzeit wird Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren mit Immundefizienz weiterhin die sequenzielle Impfung mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen Konjugat-Impfstoff (PCV13 oder PCV15), gefolgt von PPSV23 in einem Abstand von 6 – 12 Monaten, empfohlen. Aufgrund der begrenzten Schutzdauer von PPSV23 soll die Impfung mit PPSV23 mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden.

Impfempfehlungen bei immunsupprimierten Patienten

RSV

- Die STIKO empfiehlt allen Personen ≥ 75 Jahre eine einmalige Impfung gegen RSV.
- Außerdem wird immundefizienten Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren eine einmalige RSV-Impfung empfohlen.
- Die RSV-Impfung sollte möglichst im September/Anfang Oktober erfolgen, um bereits in der darauffolgenden RSV-Saison (Oktober-März) einen bestmöglichen Schutz zu bieten.
- Die RSV-Impfung kann gleichzeitig mit der saisonalen Influenza-Impfung verabreicht werden.

Impfempfehlungen bei immunsupprimierten Patienten

Tetanus/Diphtherie/Pertussis

- Impfung von Patienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen gemäß den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (EULAR-Empfehlung)¹

Hepatitis B

- Impfung von gefährdeten Patienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen (EULAR-Empfehlung)¹
- Eingeschränkte Immunantwort unter TNF-Inhibitor-Therapie: Daher Impfung vor oder in den ersten 6 Monaten nach Beginn einer Anti-TNF-Therapie²
- Antikörperkontrolle 4-8 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung. Erwägung einer Auffrischung bzw. höherer Antigendosen (STIKO-Empfehlung)³

FSME

- Rechtzeitige Grundimmunisierung bei Aufenthalt in FSME-Risikogebieten (STIKO-Empfehlung)³
- Möglicherweise eingeschränkte Immunantwort bei immundefizienten Patienten⁴
- Bei Immundefizienz kann zur Grundimmunisierung eine zusätzliche Impfdosis (Impfschema 0,1,2,12 Monate) erwogen werden⁵

Impfempfehlungen bei immunsupprimierten Patienten

Herpes Zoster

- Erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Herpes zoster durch Reaktivierung einer latenten Varizella-Zoster-Virus-Infektion bei immundefizienten Patienten¹
- Erwägung einer Impfung bei Hochrisikopatienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen (EULAR-Empfehlung)¹
- Zweimalige Impfung als Prophylaxe bei immunsupprimierten Personen ab dem Alter von 50 Jahren mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoff im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten (STIKO-Empfehlung)²
- Bei Personen mit erhöhtem Risiko ist der Impfstoff ab 18 Jahren zugelassen²

HPV

- Erhöhtes Risiko für Dysplasien/Neoplasien bei HPV-Infektionen
- Frühzeitige HPV-Impfung für alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 9-14 Jahren, Nachholimpfungen bis zum Alter von 17 Jahren (STIKO-Empfehlung)
- Möglicherweise Benefit bei immundefizienten Patienten ≥ 18 Jahre³
- Ggf. 3-Dosen-Impfschema aufgrund teils reduzierter Antikörperspiegel bei Immunsupprimierten (auch Kinder und Jugendliche)

Was ist unter TNF-Inhibitor-Therapie zu beachten?

Impfungen mit Lebendimpfstoffen¹



Vor Beginn der Therapie – mind. 4 Wochen vorher abgeschlossen



Während der Therapie kontraindiziert!



Nach Ende der Therapie – frühestens nach 2 Monaten (Infliximab: 3 Monate)

Impfungen mit Totimpfstoffen¹



Ohne Risiko während der Therapie mit TNF-Inhibitoren



CAVE: Ggf. niedrigere Immunantwort im Vergleich zu Patienten ohne TNF-Inhibitor-Therapie²

► Der Impfstatus sollte vor Beginn einer Therapie überprüft/vervollständigt werden.

► Haushaltskontaktpersonen sollten gemäß der Kokonstrategie geimpft sein.

Kontraindikationen bei immunsupprimierten Patienten

Kontraindikation



- Impfung gegen Gelbfieber
- Impfung gegen Dengue-Fieber
- Impfung gegen Chikungunya-Viren
- Lebendimpfstoffe sind bei Erkrankungen, die mit einer Immundefizienz einhergehen, oder unter schwerer immunsuppressiver Therapie prinzipiell kontraindiziert. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten bis 4 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie abgeschlossen sein.

Stärke der Immunantwort unter TNF-Inhibitor-Therapie

Grunderkrankung	Therapie	Immunantwort
Impfung gegen Influenza		
Rheumatoide Arthritis	Adalimumab	Nicht reduziert ¹
Rheumatoide Arthritis	Adalimumab + andere Immunsuppressiva	Etwas vermindert ¹
Rheumatoide Arthritis	Certolizumab pegol	Nicht reduziert ²
Rheumatoide Arthritis	Certolizumab pegol + MTX	Abgeschwächt (abhängig von der MTX-Dosis) ²
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Infliximab	Reduziert ^{3,4}
Impfung gegen Influenza A		
Juvenile idiopathische Arthritis (pädiatrische Patienten)	Etanercept ± MTX	Reduziert, aber noch adäquat ⁵
Impfung gegen Influenza B		
Juvenile idiopathische Arthritis (pädiatrische Patienten)	Etanercept	Stärker reduziert ⁵
Impfung gegen Hepatitis B		
Entzündliche rheumatische Autoimmunerkrankungen	TNF-Inhibitoren	Verringert, beeinträchtigte Reaktion von B-Zellen ^{6,7}
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Infliximab	Reduziert ⁸
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Adalimumab	Nicht reduziert ⁸
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	TNF-Inhibitoren	Erheblich verringerte Immunantwort ⁹

IgG, Immunglobulin G; MTX, Methotrexat; TNF, Tumor-Nekrose-Faktor; 1. Kaine JL et al. J Rheumatol 2007; 34(2):272-279; 2. Kivitz AJ et al. J Rheumatol 2014; 41(4):648-657; 3. deBruyn J et al. Inflamm Bowel Dis 2016; 22(3):638-647; 4. Hagihara Y et al. J Crohns Colitis 2014; 8(3):223-233; 5. Dell'Era L et al. Vaccine 2012; 30(5):936-940; 6. Morel J et al. Joint Bone Spine 2016; 83(2):135-141; 7. Salinas GF et al. Ann Rheum Dis 2013; 72(6):1037-1043; 8. Pratt PK, Jr. et al. Inflamm Bowel Dis 2018; 24(2):380-386; 9. Okay G et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2021; 33(8):1091-1096.



Reiseimpfungen – Empfehlungen für Reisen in Gebiete mit erhöhtem Infektionsrisiko

Internationale Reisen – was muss ich wissen?

Reisen in Gebiete mit erhöhtem Infektionsrisiko

- Immunsuppression mit Biologika → erhöhtes Infektionsrisiko
- Höheres Infektionsrisiko für diese Patienten auch bei Reisen¹ → Impfempfehlungen der STIKO beachten



► Personen mit Autoimmun- oder anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen sollten nach den STIKO-Empfehlungen geimpft werden.²

1. Hall V et al. J Travel Med 2018; 25(1). 2. Ständige Impfkommission (2024) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. Epid Bull 14

Internationale Reisen – was muss ich wissen?

Ausgewählte Empfehlungen

- ✓ **Influenza-Impfung** für Patienten unter TNF-Inhibitor-Therapie bei Reisen in tropischen und subtropischen Klimazonen (ganzjährig)¹. CAVE: möglicherweise verringerte Immunogenität
- ✓ **Cholera-Impfung** mit einem oralen Totimpfstoff; strenge Indikationsstellung beachten²
- ✓ **Impfung gegen Japanische Enzephalitis** bei Patienten unter TNF-Inhibitor-Therapie bei Reisen in Endemiegebiete aufgrund therapiebedingtem erhöhten Risiko²
- ✓ **Typhus-Impfung** nur mit parenteralen Totimpfstoffen²
- ✓ **Meningokokken-ACWY-Konjugat- und Meningokokken-B-Impfungen** entsprechend den STIKO-Empfehlungen. Je nach Grad der Immundefizienz ggf. modifiziertes Impfschema, Auffrischung nach 5 Jahren²
- ✓ **Hepatitis A-Impfung** bei gefährdeten Patienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen³
CAVE: häufig schlechte Immunantwort bei Patienten unter TNF-Inhibitor-Therapie, kein ausreichender Schutz mit Einzeldosis.^{4,5} Grundimmunisierung mit ggf. 3 Impfdosen für besseren Langzeitschutz²
- ✗ **Gelbfieber-Impfung** bei Patienten mit entzündlichen rheumatischen Autoimmunerkrankungen, da nur ein attenuierter Lebendimpfstoff zur Verfügung steht → Risiko für Gelbfieber-Infektion. Ggf. Aussetzen der Immunsuppressiva, um sichere Impfung zu ermöglichen³
- ✗ **Dengue** ist kontraindiziert, da nur ein attenuierter Lebendimpfstoff zur Verfügung steht.²



Impfungen unter Immuntherapien?
Ja, aber bitte Empfehlungen
beachten!



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.