



Immunsuppression, Nebenwirkungen, Antikörpermessung

Fragen: Rheumaliga Schweiz

Antworten: Dr. med. Christoph Haller, Oberarzt, Klinik für Rheumatologie am Kantonsspital St. Gallen.

Februar 2022

1. Wie gründlich wurden die Wirkung und die Sicherheit der neuen Impfstoffe bei Rheumabetroffenen mit Immunsuppression untersucht?

Grundsätzlich haben die in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe etlichen behördlichen Prüfungen (BAG, Swissmedic) betreffend Wirksamkeit und Sicherheit standgehalten. Mittlerweile kann auf immer mehr Daten betreffend geimpfter Rheumapatienten zurückgegriffen werden. Die grosse internationale COVAX-Registerstudie der EULAR beispielsweise mit 5121 Probanden aus 30 Ländern untersuchte bei verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen (wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis, Krankheiten aus dem Formenkreis der Kollagenosen, Vaskulitiden; Arthrose, Fibromyalgie u.a.) mit unterschiedlichen Basistherapien und Immunsuppressiva die gegen SARS-CoV-2 gerichtete Immunantwort und Sicherheit verschiedener Impfungen. [1] Die Studie deckte zwar zu einem Prozentsatz von 37% unerwünschte Nebenwirkungen nach den COVID-Impfungen auf, allerdings waren relevante schwere Nebenwirkungen extrem selten (0,5%). Diese Verteilung ist vergleichbar mit der Verträglichkeit der Impfungen bei Gesunden. [1] Einige wenige Geimpfte (4,4%) erlitten zwar einen Schub ihrer rheumatologischen Grunderkrankung, aber nur insgesamt 1,5% mussten ihre Medikamente hierauf anpassen. [1] Für Rheumabetroffene und insbesondere jene, die immunsupprimierende Medikamente benötigen und/oder ≥ 65 Jahre sind, empfiehlt die Schweizer Impfexpertengruppe (E-KIF) somit die Impfungen in Anlehnung an die laufend aktualisierten BAG-Empfehlungen durchzuführen, da Rheumabetroffene zu den besonders gefährdeten Personen zählen und diesen in der Impfstrategie ein besonderer Stellenwert eingeräumt wird. [2]

2. Wie beeinflusst die Immunsuppression die Wirkung der Impfung?

Immunsupprimierte Personen werden in der BAG-Impfstrategie als besonders zu schützende Risikogruppe hervorgehoben. Die laufenden Anpassungen der Emp-



fehlungen beruhen darauf, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse manchmal eine Änderung der Empfehlungen erforderlich machen. Bisherige Studien konnten zeigen, dass die Stärke der Impfantwort, gemessen an den Impfantikörpern, durch Basismedikamente und Immunsuppressive beeinträchtigt werden kann. [2] Hierbei haben sich bestimmte Risikomedikamente herauskristallisiert. Dazu zählen insbesondere Therapien, welche die B-Zell-Antwort hemmen, wie Rituximab [3], aber auch andere Medikamente wie Abatacept oder JAK-Hemmer, insbesondere in Kombination mit hochdosierten Glucocorticoiden. [4] Allerdings kann auch trotz dieser Risikomedikamente ein gewisser Impfschutz über die sogenannte T-Zell-Antwort bestehen. Man darf vermuten, dass diese T-Zell-Antwort dazu beiträgt, das Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung abzumildern. Es konnte jedoch eindeutig gezeigt werden, dass Immunsupprimierte nach nur einmaliger mRNA-COVID-Impfung nahezu keinen Impfschutz aufbauen, was auch die Notwendigkeit mehrerer Folgeimpfungen begründet. [5],[6] Als Konsequenz darauf wurde vom BAG und der EKIF das Grundimmunisierungsschema bzw. die Empfehlungen zur Auffrischimpfung (Booster-Impfung) angepasst. [2]

3. Welche Empfehlungen zum Timing von Impfung und Immunsuppression gibt es?

Die BAG-Dokumente fassen das Impfschema inklusive der idealen Impfintervalle je nach COVID-Impfstoffklasse in Abhängigkeit der zu impfenden Risikogruppe (Alter, Grunderkrankungen) wie auch des Genesenenstatus zusammen. [2] Ob und wie lange eine bestimmte immunsupprimierende Therapie vor und nach der Impfung zur Verbesserung der Impfantwort pausiert werden soll, ist derzeit noch nicht abschliessend beantwortet. Bei stabilem Verlauf der zugrundeliegenden rheumatologischen Grunderkrankung kann eine Pause bestimmter Medikamente (Methotrexat, Abatacept, JAK-Inhibitoren) von bis zu zwei Wochen nach der Impfung in Erwägung gezogen werden. [4],[7],[8] Letztlich sollte diese Entscheidung in der rheumatologischen Praxis abgesprochen werden, insbesondere wenn Rituximab als Behandlung eingesetzt wird: hier sprechen sich die Fachgesellschaften für eine Gabe der COVID-Impfserien frühestens 4 Monate nach der letzten Rituximab-Gabe bzw. 4 Wochen Abstand zur nächsten Rituximab-Gabe (oder Rituximab-Erstgabe) aus. [4],[8]

4. Welche Nebenwirkungen der Impfung sollen Rheumabetroffene unter Immunsuppression melden und wem?

Impfungen an sich zielen darauf ab, das Immunsystem auf spezifische Stoffe abzurichten, die Krankheitserreger ähneln oder diese imitieren, um letztlich vor



Krankheitsausbruch zu schützen oder um den Verlauf nach Infektion abzumildern. Nach der Impfung können als Ausdruck dieser «Aktivierung» des Immunsystems Nebenwirkungen auftreten. Neben den Impfstoff-Zulassungsstudien selbst haben auch Folgestudien Häufigkeiten und Ausmass der verschiedenen Impfnebenwirkungen monitorisiert, am meisten wurden genannt: lokale Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen, welche in aller Regel weder eine Arztkonsultation noch einen Spitalaufenthalt nach sich zogen. [1],[9] Bei anhaltendem Fieber, Muskelschmerzen oder Leistungsabfall sollte der Hausarzt oder der/die behandelnde Rheumatologe/in kontaktiert werden.

5. Warum und wann ist eine Antikörpermessung angeraten?

Es gibt verschiedene Antikörpermessungen im Zusammenhang mit SARS-CoV2, welche insbesondere im wissenschaftlichen Kontext relevant sind, da sie Aussagen nach stattgehabter Impfung oder durchgemachter Infektion erlauben. Die Bestimmung von anti-Spike-Antikörpern (anti-S) ist gemäss BAG für die gesunde Bevölkerung weder vor noch nach der Impfung empfohlen, sondern Subgruppen von Rheumabetroffenen vorbehalten – nur für letztere werden auch die Kosten hierfür vom Bund übernommen, sodass sich die Indikation für Antikörpermessungen aus der Sprechstunde herausstellt. [2] Kantonale Anordnungen jedoch können Ausnahmeindikationen definieren.

6. Warum werden die IgG-Antikörper im Blut gemessen und nicht die sIgA-Antikörper in den Atemwegen?

Die europäische Dachgesellschaft EULAR hat den wissenschaftlichen Stand pathophysiologischer Überlegungen zusammengefasst und international bewertet. [10] Diese umfassen auch die humoral messbaren Antikörperantworten inklusive der verschiedenen Immunglobuline, wobei die IgG-Antikörper hierbei als am verlässlichsten messbar gewertet wurden, hinsichtlich ihres Auftretens im Zusammenhang mit einer SARS-CoV2 Infektion. [10] Eine prognostische Eigenschaft kann derzeit aber weder für die IgG- noch für IgA-Spiegel abgeleitet werden. [10] Potentielle SARS-CoV2-Infektions-Biomarker wie die IgA-Bestimmung im Speichel (sIgA-Antikörper) sind noch in wissenschaftlicher Erprobung. [11]

7. Wann ist eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern angezeigt?

Zur Behandlung einer SARS-CoV2-Infektion haben neben anderen Medikamenten auch antikörperbasierte Immuntherapeutika («monoklonale Antikörper» mAb) vorteilhafte Wirkung bei COVID-Infizierten gezeigt. [12] Das mAb-Medikament



Ronapreve® (Wirkstoffkombination Casirivimab/Imdevimab) scheint jedoch keine Wirkung bei der überhandnehmenden Omikron-Variante des SARS-CoV2-Virus zu haben, und das alternative mAb-Medikament Xevudy® (Wirkstoff Sotrovimab) ist derzeit noch nicht zugelassen. Ohnehin ist die Verabreichung der mAb nur spezialisierten Zentren mit infektiologischem Knowhow vorbehalten und wird nur unter bestimmten klinischen Voraussetzungen als indiziert angesehen.[12] Der breite Schutz der gesamten Bevölkerung, insbesondere der Rheumapatienten und anderer Patienten mit gestörten Abwehrfunktionen, durch eine Grundimmunisierung und nachfolgende Boosterung ist und bleibt der verlässlichste Schutz.

Referenzen

1. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. Published online December 31, 2021:annrheumdis-2021-221490. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221490
2. BAG B für G. Neuigkeiten und Anpassungen. Accessed January 30, 2022. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/neuigkeiten-und-anpassungen.html>
3. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, et al. Humoral and cellular immunogenicity to a second dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in people receiving methotrexate or targeted immunosuppression: a longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;4(1):e42-e52. doi:10.1016/S2665-9913(21)00333-7
4. Coronavirus. Accessed January 30, 2022. <https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/coronavirus>
5. Rubbert-Roth A, Vuilleumier N, Ludewig B, Schmiedeberg K, Haller C, von Kempis J. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e470-e472. doi:10.1016/S2665-9913(21)00186-7
6. Simader E, Tobudic S, Mandl P, et al. Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Published online November 29, 2021:annrheumdis-2021-221347. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221347
7. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(10). doi:10.1002/art.41928
8. Specker C, Aries P, Braun J, et al. 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;80(6):570-587. doi:10.1007/s00393-021-01056-6
9. Esquivel-Valerio JA, Skinner-Taylor CM, Moreno-Arquieta IA, et al. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* Published online October 7, 2021:1-4. doi:10.1007/s00296-021-05017-9
 10. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):698-706. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219724
 11. Varadhachary A, Chatterjee D, Garza J, et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *medRxiv.* Published online August 11, 2020:2020.08.07.20170258. doi:10.1101/2020.08.07.20170258
 12. Guidelines.ch. Accessed January 30, 2022. <https://kssg.guidelines.ch/>