

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:494–515
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>
Online publiziert: 21. März 2019
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
von Springer Nature 2019

Norbert Wagner¹ · Frauke Assmus² · Gabriele Arendt³ · Erika Baum⁴ · Ulrich Baumann⁵ · Christian Bogdan^{6,7} · Gerd Burchard^{6,8} · Dirk Föll⁹ · Edeltraut Garbe^{6,10} · Jane Hecht² · Ulf Müller-Ladner¹¹ · Tim Niehues¹² · Klaus Überla^{6,13} · Sabine Vygen-Bonnet² · Thomas Weinke¹⁴ · Miriam Wiese-Posselt² · Michael Wojcinski¹⁵ · Fred Zepp^{6,16}

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; ²Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland; ³Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Biebertal, Deutschland; ⁵Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland; ⁶Ständige Impfkommission (STIKO), Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland; ⁷Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ⁸Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland; ⁹Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ¹⁰Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen, Bremen, Deutschland; ¹¹Professur für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Justus-Liebig Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ¹²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland; ¹³Virologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ¹⁴Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Deutschland; ¹⁵Arbeitsgemeinschaft Impfen in der Gynäkologie, Berufsverband der Frauenärzte e.V., München, Deutschland; ¹⁶Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Impfen bei Immundefizienz

Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>) enthalten.

Disclaimer

Auf Initiative der Ständigen Impfkommission (STIKO) hat eine Arbeitsgruppe aus Expertinnen und Experten der zuständigen Fachgesellschaften, Mitarbeiterinnen des Robert Koch-Instituts und STIKO-Mitgliedern die hier vorliegenden Anwendungshinweise für das Impfen bei Autoimmunkrankheiten, chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Thera-

pie erarbeitet. Das methodische Vorgehen wurde im Grundlagenpapier „Impfen bei Immundefizienz“ beschrieben (siehe: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00103-017-2555-4.pdf>).

Diese Anwendungshinweise sind keine STIKO-Empfehlungen nach § 20 Abs. 2 IfSG und haben damit keine leistungsrechtlichen Implikationen. Sie sollen lediglich als Hilfestellung für Ärztinnen und Ärzte zu Impfungen bei Personen mit Immundefizienz dienen. Dabei sind die Fachinformationen der Impfstoffe und immunmodulatorischen Arzneistoffe zu beachten. Insbesondere die Anwendungshinweise zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen entbinden Impfende nicht von der Pflicht einer genauen ärztlichen Prüfung des Einzelfalls unter Berücksich-

tigung Impfstoff-, Patienten- und Arzneimittel-spezifischer Faktoren und einer entsprechenden Aufklärung von Patienten bzw. Sorgeberechtigten sowie einer Dokumentation im Falle eines Off-Label-Gebrauches [1].

In den jeweiligen Abschnitten wird auf bestehende Empfehlungen der STIKO Bezug genommen. Anwendungshinweise, die von den aktuell gültigen Empfehlungen der STIKO (Epidemiologisches Bulletin 34/2018) abweichen, sind im folgenden Dokument dunkelrot gekennzeichnet. Die STIKO prüft aktuell, ob ihre Empfehlungen nach § 20 Abs. 2 IfSG auf der Grundlage der Anwendungshinweise entsprechend angepasst bzw. erweitert werden sollten. Zu Lasten der GKV können nur die Impfeempfehlungen der STI-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Infektionsanfälligkeit bei Autoimmunkrankheiten und anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen
3. Allgemeine Grundsätze für die Impfung von Personen mit Autoimmunkrankheiten, chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. unter immunmodulatorischer Therapie
4. Spezielle Hinweise zu Immunsuppressiva/ Immunmodulatoren: Anhaltspunkte zur Einordnung des Grades der Immunsuppression und empfohlene zeitliche Mindestabstände zwischen Therapie und Impfungen
5. Spezielle Impfungen
6. Impfen von Säuglingen nach *in-utero*-Exposition bei immunmodulatorischer Therapie der Mutter
7. Impfen von Kontaktpersonen
8. Hinweise zu Reiseimpfungen

KO regelhaft erbracht werden, die in die Schutzimpfungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses übernommen wurden. Der Gemeinsame Bundesausschuss bestimmt gemäß § 20i Abs. 1 Satz 3 SGB V Einzelheiten zu Art und Umfang der Leistungen für Schutzimpfungen in seiner Schutzimpfungs-Richtlinie auf der Grundlage der Empfehlungen nach § 20 Abs. 2 IfSG. In allen anderen Fällen sollte die Kostenübernahme zuvor mit der jeweiligen Krankenkasse geklärt werden.

Zusammenfassung

Zum Erreichen eines optimalen Schutzes vor impfpräventablen Erkrankungen werden im Folgenden Anwendungshinweise für die von der STIKO empfohlenen Impfungen bei Personen mit Autoimmunkrankheiten, chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie gegeben. Die Anwendungshinweise wurden auf Grundlage von verfügbaren klinischen Studien, internationalen Empfehlungen, den Fachinformationen der Arzneimittel und Expertenkonsens erarbeitet, wobei kein Anspruch auf vollständige Aufarbeitung aller klinischen Studien erhoben wird. Für Personen mit Autoimmunkrankheiten oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen ist ein umfassender Impfschutz besonders wichtig. Im Idealfall sollte die Immunisierung vor

Beginn einer immunsuppressiven Therapie abgeschlossen sein. *Totimpfstoffe* können grundsätzlich bei Personen mit einer Autoimmunkrankheit oder chronisch-entzündlichen Erkrankung selbst unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden, ohne dass ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen besteht. Obwohl der Impferfolg eingeschränkt sein kann, wird unter Therapie mit den meisten Immunsuppressiva bei einem Großteil der Patienten ein ausreichender Impfschutz erreicht; ausgenommen hiervon ist insbesondere die Gabe von B- und/oder T-Zell-depletierenden Antikörpern (z. B. Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab), die zu einer fast kompletten Suppression der humoralen und/oder zellulären adaptiven Immunantwort führen. Lebendimpfstoffe sollten während der immunsuppressiven Therapie grundsätzlich nicht verabreicht werden. Es gibt zwar nur wenige Ausnahmen (z. B. niedrigdosierte Glukokortikoid- oder niedrigdosierte Methotrexat-Therapie), die jedoch eine individuelle Risiko-Nutzenabschätzung unter Berücksichtigung des aktuellen Immunstatus sowie eine entsprechende Patientenaufklärung erfordern. Die empfohlenen Mindestabstände für Impfungen vor bzw. nach immunsuppressiver Therapie richten sich nach dem Medikament und sind in **Tab. A-2** zusammengefasst.

1. Einleitung

Die Anzahl behandelbarer Patientinnen und Patienten mit einer Autoimmunkrankheit (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes (SLE), multiple Sklerose) oder mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Osteoarthritis) nimmt stetig zu. Durch die Verfügbarkeit neuer Behandlungsmöglichkeiten mit intensiverer medikamentöser Immunsuppression und insbesondere durch den zunehmenden Einsatz von Biologika haben sich die Prognose und der Therapieerfolg bei den o. g. Erkrankungen deutlich verbessert [2–4]. Infolge dieser Entwicklung werden heute mehr Menschen medizinisch betreut, deren Immunsystem krankheits- und/oder therapiebedingt funktionell eingeschränkt ist.

Patientinnen und Patienten mit Autoimmunkrankheiten und anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt [5]. Zum Teil ist dies eine Folge der jeweiligen Erkrankung, zum Teil auf die notwendigen Therapien (z. B. Glukokortikoide, Basistherapeutika, Biologika) zurückzuführen. Gegenüber Nicht-Immunsupprimierten ist das Risiko für bestimmte virale, bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen bei Verabreichung von Biologika z. T. um das 2- bis 3-fache erhöht, wobei das Risiko von der Grunderkrankung und vom spezifischen Biologikum abhängt [6–11].

Zudem können impfpräventable Infektionen, wie z. B. Influenza, Varizellen/Herpes zoster, Pneumokokken-Erkrankungen, Masern oder Hepatitis B [12, 13] bei manifester Autoimmunerkrankung oder unter immunsuppressiver Therapie schwerere Verläufe aufweisen bzw. mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einhergehen als bei sonst gesunden und immunkompetenten Personen. Schließlich können Infektionskrankheiten wiederum einen Schub einer bestehenden Autoimmunerkrankung auslösen [14, 15].

Aufgrund der erhöhten Anfälligkeit für schwere Infektionskrankheiten können die genannten Personen besonders von Impfungen profitieren. Allerdings kann die Effektivität einer Impfung sowohl durch die mit der Erkrankung einhergehende Immunregulationsstörung als auch durch die immunsuppressive Therapie selbst herabgesetzt sein. Bei Lebendimpfungen kann zudem die Gesundheit von Geimpften durch den attenuierten Impferreger gefährdet sein [16–19]. Eine genaue Risiko-Nutzenabschätzung bzgl. der Durchführung von Lebendimpfungen ist daher essentiell. Derzeit sind die Impfquoten bei Personen mit Autoimmunkrankheiten oder anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. unter immunmodulatorischer Therapie oft geringer als bei Gesunden [20]. Patientinnen und Patienten unter Immunsuppression werden aus Sorge vor mangelnder Sicherheit und unzureichender Wirksamkeit der Impfungen häufig nicht ausreichend geimpft [21, 22]. Dies hat einen fehlenden Schutz vor vermeidbaren Risiken zur Folge.

Das Ziel der vorliegenden Anwendungshinweise ist, für Personen mit diesen Erkrankungen einen optimalen Impfschutz unter Berücksichtigung individueller krankheits- oder therapiebedingter Risiken zu erreichen. Zur Methodik verweisen wir auf das Grundlagenpapier „Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen“ [23].

Kernaussagen

1. Personen mit Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. unter immunmodulatorischer Therapie haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.
2. Impfpräventable Infektionen können bei nicht-geimpften Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen Morbidität und Mortalität erhöhen.
3. Impfungen können das Risiko für infektionsgetriggerte Schübe verringern.
4. Für keinen der derzeit in Deutschland zugelassenen Tot- oder Lebendimpfstoffe existieren Studien, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung und einer neu aufgetretenen Autoimmunerkrankung bzw. chronisch-entzündlichen Erkrankung oder einem Schub einer solchen bereits bestehenden Erkrankung belegen [12, 24–27].¹

¹ Es gibt vereinzelte Berichte über das Auftreten eines Krankheitsschubes bei Personen mit multipler Sklerose in zeitlicher Folge einer Impfung [28]. Die betreffende Studie beruht allerdings auf einer kleinen Fallzahl und weist methodische Schwächen auf [29]. In großen, systematischen Studien konnte *kein* kausaler Zusammenhang zwischen einer Impfung und der Auslösung eines Schubes bestätigt werden [26].

2. Infektionsanfälligkeit bei Autoimmunerkrankungen und anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen

2.1. Autoimmunerkrankungen und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen in der Rheumatologie

Die **rheumatoide Arthritis (RA)**, die **Psoriasis-Arthritis** und die **Spondyloarthritiden** sind die mit Abstand häufigsten chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen bei Erwachsenen. Personen, die an einer RA leiden, erkranken fast doppelt so häufig an einer viralen oder bakteriellen Infektion wie Personen ohne RA [5] und zeigen eine erhöhte Mortalität (um das 1,5-fach erhöhte standardisierte Sterberate bezogen auf alle Todesursachen) im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [30]. Personen mit RA haben u. a. ein erhöhtes Risiko, an Influenza und an Herpes zoster zu erkranken [12, 31].

Die **juvenile idiopathische Arthritis (JIA)** ist die häufigste chronisch-rheumatische Erkrankung im Kindesalter. Für Personen mit JIA ist eine zweifach erhöhte Inzidenz schwerer Infektionen mit Hospitalisierung im Vergleich zu Kontrollen beschrieben, unabhängig von einer medikamentösen Therapie [32].

Bei **Kollagenosen** treten sowohl virale als auch bakterielle Infektionen gehäuft auf. Diese zählen im Falle eines **systemischen Lupus erythematodes (SLE)** zu den häufigsten Todesursachen [33, 34]. Gründe dafür sind eine primäre immunologische Fehlregulation und die häufig notwendige medikamentöse Immunsuppression. HPV-Infektionen treten bei SLE-Patientinnen und Patienten häufiger auf als bei gesunden Kontroll-Personen [35].

Bei anderen Kollagenosen, wie der **systemischen Sklerose** (Sklerodermie), der **Polymyositis/Dermatomyositis**, dem **Sjögren-Syndrom** oder der „**Mixed Connective Tissue Disease**“ (MCTD) treten besonders häufig pulmonale Infektionen auf [36, 37].

Vaskulitiden, u. a. die **Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)**, früher M. Wegener), die **eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**, früher Churg-Strauss-Syndrom), die **Polyarte-**

ritis nodosa, die **mikroskopische Polyangiitis (MPA)**, die **Takayasu Arteriitis**, die **Riesenzelleriitis**, die **Polymyalgia rheumatica** und der **M. Behçet** sowie die **verschiedenen IgG4-assoziierten Krankheitsbilder** gehen unbehandelt mit einer schweren Einschränkung des Allgemeinzustandes einher. Die meistens notwendige Langzeit-Immunsuppression besteht in der Regel in einer Kombination aus (möglichst niedrig dosierten) Glukokortikoiden und einem weiteren potenten Immunsuppressivum. Sowohl die aktive Grunderkrankung als auch die medikamentös-bedingte Immunsuppression begünstigen das Auftreten von (impfpräventablen) Infektionen [38, 39].

2.2. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und **Colitis ulcerosa** sind die am häufigsten auftretenden chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten (CED; engl. *inflammatory bowel disease*, IBD). Mit Ausnahme bestimmter Gendefekte, die zu CED führen können [40], verursachen CED zunächst keine Immundefizienz *per se*. Sie führen aber häufig zu epithelialen Barriere-Defekten und einem ausgeprägten Eiweiß-Mangel und müssen in der Regel immunsuppressiv behandelt werden. Aus diesen Gründen sind an einer CED leidende Personen als partiell immundefizient anzusehen und haben ein erhöhtes Risiko, an einer (impfpräventablen) Infektion zu erkranken [41].

2.3. Multiple Sklerose

Die häufigste Autoimmunerkrankung des ZNS ist die **multiple Sklerose (MS)** [42]. Die Beobachtung, dass Infektionskrankheiten (z. B. Influenza) bei Personen mit MS das Risiko für einen Schub erhöhen können, unterstreicht die Notwendigkeit eines umfassenden Impfschutzes [14, 15]. In systematischen Studien und Übersichtsarbeiten konnten weder Zusammenhänge zwischen Impfungen (Hepatitis B, Influenza, Tetanus) und einer Erkrankung an MS noch mit einer Schubausslösung bei vorliegender MS beobachtet werden [26, 43–46]. Einzelfälle eines MS-Schubes nach Gelbfieberimpfung wurden berichtet [28], dabei handelte es sich aber um eine

kleine Fallserie ($n=7$) mit methodischen Schwächen [29], und ein kausaler Zusammenhang konnte nicht hergestellt werden.

2.4. Autoinflammationssyndrome

Weitere immunologische Störungen stellen im Kindes- und Jugendalter die **Autoinflammationssyndrome** dar, wie z. B. das TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Fiebersyndrom (TRAPS), das familiäre Mittelmeerfieber, das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) sowie der Morbus Still des Erwachsenen. Auf diese wurde im Schwerpunktpapier II „Impfen bei Primären Immundefekten und bei HIV“ [47] näher eingegangen.

3. Allgemeine Grundsätze für die Impfung von Personen mit Autoimmun-/chronisch-entzündlichen Erkrankungen bzw. unter immunmodulatorischer Therapie

Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos bei Personen mit Autoimmunerkrankheiten, chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie ist ein Schutz vor impfpräventablen Erkrankungen besonders relevant. Im Idealfall sollten alle Impfungen vor Beginn der Therapie abgeschlossen sein, wobei bestimmte zeitliche Abstände zwischen Impfung und Beginn der Therapie einzuhalten sind. Hinsichtlich der Sicherheit, Effektivität und den empfohlenen zeitlichen Abständen muss zwischen Tot- und Lebendimpfstoffen unterschieden werden.

3.1. Totimpfstoffe

Merksatz 1. Totimpfstoffe können grundsätzlich bei Personen mit einer Autoimmunerkrankheit oder einer anderen chronisch-entzündlichen Erkrankung *ohne oder unter einer immunsuppressiven Therapie* angewendet werden. Der Impfschutz sollte entsprechend den Empfehlungen der STIKO aktualisiert bzw. vervollständigt werden.

Es besteht für immunsupprimierte Personen kein erhöhtes Risiko bezüglich ei-

ner unerwünschten Nebenwirkung durch die Impfung mit Totimpfstoffen [48]. Unter immunsuppressiver Therapie ist die Gabe von Totimpfstoffen jederzeit möglich. Allerdings ist zu beachten, dass abhängig vom Ausmaß der therapieinduzierten Immunsuppression der Erfolg der Impfung eingeschränkt sein kann. Ggf. sollte eine serologische Kontrolle des Impferfolgs durchgeführt werden (zum praktischen Vorgehen siehe *Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen (I) Grundlagenpapier* [23]). Um einen optimalen Impferfolg zu erzielen, sollten die Impfungen im Allgemeinen möglichst 2, besser 4 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie abgeschlossen sein. Sollte dies aus praktischen Gründen nicht möglich sein, wird der Abschluss der Immunisierung vor Beginn der Therapie empfohlen, auch wenn dies mit kürzeren Abständen zwischen der Impfung und der immunsuppressiven Therapie einhergeht [Expertenkonsens]. Laut Fachinformation von Alemtuzumab (T- und B-Zell depletierender anti-CD52-Antikörper) und Ocrelizumab (B-Zell depletierender anti-CD20-Antikörper) sollten alle Immunisierungen 6 Wochen, bei Rituximab (B-Zell depletierender anti-CD20-Antikörper) mindestens 4 Wochen vor Therapiebeginn abgeschlossen sein. Für einen maximalen Impferfolg sollten diese Zeitabstände nach Möglichkeit eingehalten werden. Während einer immunsuppressiven Therapie sollte dann geimpft werden, wenn die Erkrankung stabil ist und die Therapie, sofern planbar, so wenig immunsuppressiv wie möglich ist.

3.2. Lebendimpfstoffe

Merksatz 2. Personen mit einer der o.g. Autoimmunerkrankheiten oder einer anderen chronisch-entzündlichen Erkrankung *ohne bzw. vor geplanter immunsuppressiver Therapie* sollen Lebendimpfstoffe entsprechend den Empfehlungen der STIKO erhalten.

Der Abstand einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff bis zur Aufnahme einer immunsuppressiven Therapie sollte, sofern hinsichtlich der Krankheitsaktivität möglich, mindestens 4 Wochen betragen. Bei geplanter Therapie mit Ocrelizumab und

Alemtuzumab sollten diese Impfungen laut Fachinformation mindestens 6 Wochen vorher abgeschlossen sein.

Merksatz 3. Während der Therapie mit Immunsuppressiva sollten Personen mit Autoimmunerkrankheiten oder anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da das Risiko einer Erkrankung und schwerer bis tödlicher Komplikationen durch die attenuierten Impfviren besteht [17, 19, 49]. Ausnahmen sind nur im begründeten Einzelfall unter individueller Risiko-Nutzenabschätzung möglich.

Bei geringgradiger Immunsuppression durch eine Monotherapie mit **niedrigdosierten Glukokortikoiden** (Tab. 1) können laut Fachinformationen aller in Deutschland zugelassener MMR-, MMRV- bzw. Varizellen-Impfstoffe (Tab. A-1 im Online-Anhang) Impfungen mit diesen Impfstoffen auch während der immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Auch bei **geringgradiger Immunsuppression durch andere Arzneistoffe** darf nach individueller Risiko-Nutzenabwägung eine Impfung mit bestimmten Lebendimpfstoffen erwogen werden. Dies gilt im Gegensatz zur Therapie mit niedrigdosierten Glukokortikoiden laut Fachinformationen der Impfstoffe allerdings nur für Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix®. Da Lebendimpfstoffe jedoch in den Fachinformationen der meisten Immunsuppressiva unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführt sind, handelt es sich in diesem Fall um einen Off-Label-Gebrauch. Bei MMRVaxPro®, Proquad® und Varivax® wird eine immunsuppressive Therapie ohne Differenzierung des Grades der immunsuppressiven Wirkung als Kontraindikation in der jeweiligen Fachinformation beschrieben (Stand 11/2018). Die Anwendung dieser Impfstoffe ist nicht von der Zulassung gedeckt. Sie dürfen daher aus juristischen Gründen nicht angewandt werden.

Auch Impfungen bei geringgradiger Immunsuppression erfordern generell eine genaue ärztliche Prüfung des Einzelfalls unter Berücksichtigung Impfstoff-

Tab. 1 Orientierende Einordnung des Grades der immunsuppressiven Wirkung häufig verwendeter Therapeutika und Hinweise zur Anwendung von Lebendimpfstoffen (der Grad der Immunsuppression ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patienteneigenen Faktoren abhängig)

Therapien ohne oder mit geringgradiger immunsuppressiver Wirkung	Weitere Hinweise
Hydroxychloroquin (kein Immunsuppressivum), Sulfasalazin, Mesalazin Apremilast, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Typ I Interferon (IFN-β)	Keine Kontraindikation oder besondere Warnhinweise für Lebendimpfstoffe (FI-I, FI-A) Keine Kontraindikation oder besondere Warnhinweise für MMR-, MMR-V- und Varizellen-Impfung (FI-A) mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® (FI-I). Anwendung dieser Lebendimpfstoffe dennoch nur nach individueller Risiko-Nutzenabwägung [Expertenkonsens]
Therapeutika mit geringgradiger immunsuppressiver Wirkung bei niedriger Dosierung [12, 54, 55, 62, 63]: <i>Niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie</i> (Erwachsene: <10 mg Prednisolonäquivalent/Tag, Kinder: <0,2 mg Prednisolonäquivalente/kg/Tag) oder Kurzzeittherapie (<2 Wochen) und/oder nicht systemische Glukokortikoidtherapie ^a <i>Folgende niedrigdosierte Basistherapeutika:</i> Methotrexat: (Erwachsene: ≤0,4 mg/kg/Woche oder ≤20 mg/Wo; Kinder: ≤15 mg/m ² KOF/Woche) Ciclosporin (Kinder und Erwachsene: ≤2,5 mg/kg/Tag), Leflunomid (Erwachsene: ≤20 mg/Tag, Kinder: ≤0,5 mg/kg/Tag), Mycophenolat-Mofetil (Erwachsene: ≤2000 mg/Tag, Kinder: ≤1200 mg/m ² /Tag) Tofacitinib (Erwachsene: ≤5–10 mg/Tag) Einige niedrigdosierte Biologika, z. B. Infliximab (≤3 mg/kg alle 8 Wochen; Hilfestellung zur Einordnung der immunsuppressiven Wirkung s. Online-Anhang)	Keine Kontraindikation für alle MMR, MMR-V, Varizellen-Impfstoffe bei niedrigdosierter Glukokortikoidtherapie. (FI-I, s. Tab. A-1, Online-Anhang) Laut Expertenconsens besteht bei geringgradiger Immunsuppression durch die hier aufgeführten niedrigdosierten Basistherapeutika keine Kontraindikation für die MMR-, MMR-V- und Varizellen-Impfung mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix®. Die Gabe dieser Lebendimpfstoffe kann nach individueller Nutzen-Risikoabwägung in stabilen Krankheitsphasen in Betracht gezogen werden Andere Lebendimpfstoffe sind während der Therapie generell kontraindiziert (FI-I, s. Tab. A-1, Online-Anhang) Empfohlene Impfabstände zur immunsuppressiven Therapie s. Tab. A-2
Therapien mit schwerer immunsuppressiver Wirkung Hochdosis-Glukokortikoidtherapie (Grenzwerte s. oben) Therapiedauer über ≥2 Wochen oder i. v. Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen (z. B. 20 mg/kg/Tag Prednisolonäquivalent über mehrere Tage in monatlicher Wiederholung) Hochdosierte Basistherapeutika (MTX, 6-Mercaptopurin, etc., Richtwerte s. oben) Azathioprin Biologika mit schwerer immunsuppressiver Wirkung, z. B. Infliximab (≥5 mg/kg alle 4 Wochen bzw. ≥7 mg/kg alle 8 Wochen); Abatacept, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab Kombinationen von Immunsuppressiva	Lebendimpfstoffe sollten generell während der Therapie nicht gegeben werden (FI) ^b Empfohlene Impfabstände zur immunsuppressiven Therapie s. Tab. A-2
<p>FI Fachinformation, FI-I Fachinformation der Impfstoffe, FI-A Fachinformation der Arzneistoffe, KOF Körperoberfläche ^a topisch (dermal, inhalativ, konjunktival/okulär, nasal) und Glukokortikoid-Injektionen (z. B. intraartikulär) ^b Kontraindikation laut FI-I; besondere Warnhinweise laut FI-A (Ausnahme Azathioprin: hier Kontraindikation laut FI)</p>	

Patienten- und Arzneimittel-spezifischer Faktoren. Sollte für eine Indikation sowohl ein Lebend- als auch ein Totimpfstoff zur Verfügung stehen, sollte generell der Totimpfstoff verwendet werden (z. B. Typhus- oder Influenzaimpfung). Hohe Dosierungen oder Kombinationen von Immunsuppressiva erhöhen bei Lebendimpfungen das Risiko einer unkontrollierten Vermehrung der attenuierten Erreger. Auch wenn dies selten zu klinisch relevanten Erkrankungen und/oder Komplikationen führt [50–52], sind alle Lebendimpfungen bei schwerer Immunsuppression grundsätzlich kontraindiziert. Während

eines Erkrankungsschubes sollten keine Impfungen verabreicht werden [53, 54].

4. Spezielle Hinweise zu Immunsuppressiva und anderen Immunmodulatoren: Anhaltspunkte zur Einordnung des Grades der Immunsuppression und empfohlene zeitliche Mindestabstände zwischen Therapie und Impfungen

Im Folgenden sollen Anhaltspunkte zur Einordnung des Grades der Immun-

suppression gegeben werden. Für diese Einordnung ist letztlich aber immer eine individuelle ärztliche Einschätzung des aktuellen Immunstatus der Patientin oder des Patienten und deren bzw. dessen immunologischer Restfunktionen erforderlich. Dabei sind der Allgemeinzustand der Person, die Dosis und die Art der Therapie, die Therapiedauer und weitere Grunderkrankungen zu berücksichtigen. Die in [Tab. 1](#) gegebenen arzneistoffspezifischen Hinweise zur Anwendung von Lebendimpfstoffen in Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression sind daher nur als orientierende

Hilfestellung zu verstehen. Dies gilt insbesondere für die dosisabhängigen Hinweise (z. B. für Glukokortikoide), die sich auf die Monotherapie mit den genannten Arzneistoffen beziehen und eine individuelle ärztliche Einschätzung des aktuellen Immunstatus nicht ersetzen. Insbesondere sind Vortherapien für die individuelle Impfsentscheidung zu berücksichtigen. Hintergrundinformationen (Impfstoffstudien, Wirkmechanismen/zelluläre Effekte) zu den bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, CED und MS häufig eingesetzten Immunsuppressiva/Immunmodulatoren (Glukokortikoide, synthetische und biologische Arzneistoffe) finden sich im online-Anhang.

Keine relevante Immunsuppression verursachen **Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Mesalazin** [Expertenkonsens, Guidelines [54, 55]], die bei bestimmten Autoimmunerkrankungen und CED eingesetzt und der Vollständigkeit halber aufgeführt werden. Glatirameracetat und Typ I-Interferone (IFN) verursachen ebenfalls keine schwere Immunsuppression und auch hier gibt es laut Fachinformationen der Arzneistoffe keine spezifischen Warnhinweise oder Kontraindikationen für Lebendimpfstoffe. Dennoch ist aufgrund der immunmodulierenden Eigenschaften, insbesondere von IFN, Vorsicht geboten und eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung vor Gabe eines Lebendimpfstoffes vorzunehmen [Expertenkonsens].

Eine niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie stellt für die gleichzeitige Gabe einer MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-Impfung keine Kontraindikation dar [Fachinformationen der Impfstoffe], siehe Online-Anhang, **Tab. A-1**). Orientierende Richtwerte bzgl. der Einordnung in Hoch- bzw. Niedrigdosistherapie, die sich auch teilweise in internationalen Guidelines zum Impfen bei Immunsuppression finden [12, 54–58], sind in **Tab. 1** zusammen gestellt. Im Gegensatz zu niedrigdosierten oder kurzfristig angewandten (<2 Wochen) Glukokortikoiden gilt eine Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie über ≥ 2 Wochen bzw. eine i. v.-Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen als schwer immunsuppressiv, Lebendimpfstoffe sind während der Therapie aufgrund des Risikos einer Impfvirusinfektion kontraindiziert.

Keine wesentliche Immunsuppression ist laut Expertenkonsens und internationaler Guidelines bei **niedrigdosierter Methotrexat (MTX)-Therapie** zu erwarten. Eine zunehmende Anzahl von Studien weist zudem auf eine ausreichende Sicherheit von Lebendimpfungen bei niedriger Dosierung von MTX hin [59–61]. Laut Expertenkonsens besteht bei geringgradiger Immunsuppression die Möglichkeit einer MMR-, MMR-V-, bzw. Varizellen-Impfung mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Abschätzung des Nutzen-Risikoverhältnisses. Dementsprechend kann eine Lebendimpfung mit diesen Impfstoffen bei niedrigdosierter MTX-Therapie unter Berücksichtigung der individuellen immunologischen Restfunktion erwogen werden. Eine ähnliche Einschätzung kann für folgende Substanzen unter entsprechender Dosierung gegeben werden (orientierende Richtwerte bzgl. Niedrigdosis-Therapie s. **Tab. 1**): **6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure und Tofacitinib und Baricitinib** [Expertenkonsens]. Die Anwendung der jeweiligen Lebendimpfungen geschieht Off-Label (siehe Abschn. 3.2); es bestehen besondere Sorgfalts- und Aufklärungspflichten. **Bei hohen Dosierungen der Basistherapeutika** sollten während der Therapie aufgrund der zu erwartenden schweren Immunsuppression keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden.

Der Grad der klinischen immunsuppressiven Wirkung von **Biologika** ist sehr unterschiedlich ausgeprägt und reicht von gering bis **schwer**. Für eine individuelle Einordnung der einzelnen Arzneistoffe wird auf den Online-Anhang verwiesen. Für die Mehrzahl der Biologika ist die Datenlage zum Gebrauch von Lebendimpfstoffen unter Therapie unzureichend bzw. stehen keine Daten zur Verfügung. Daher sind Lebendimpfstoffe laut Expertenkonsens und internationaler Guidelines (z. B. [54–56]) während der Therapie mit diesen Biologika kontraindiziert. Insbesondere unter Abatacept (Kostimulationsinhibitor von T-Zellen), Alemtuzumab, Ocrelizumab bzw. Rituximab kommt es zu einer sehr starken Einschränkung der Immunantwort. Laut Expertenkonsens besteht bei den derzeit in Deutschland für

die Therapie von Autoimmunerkrankungen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen zugelassenen Biologika mit variabler Dosierung in der niedrigsten zugelassenen Dosis die Möglichkeit einer MMR-, MMR-V-, bzw. Varizellen-Impfung mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller und strenger Abschätzung des Nutzen-Risikoverhältnisses. Dementsprechend kann eine Lebendimpfung mit diesen Impfstoffen nur bei niedrigdosierter Biologika-Therapie und nachgewiesener immunologischer Restfunktion erwogen werden [Expertenkonsens].

Weitere Hinweise zur praktischen Durchführung von Impfungen bei Personen mit Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunsuppressiver/immunmodulatorischer Therapie sind der **Tab. A-2** zu entnehmen. Die dort empfohlenen zeitlichen Mindestabstände zwischen immunsuppressiver Therapie und Impfungen sind wiederum abhängig vom Grad der Immunsuppression und richten sich nach dem Medikament. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Dauer des immunsuppressiven Effekts nicht nur von der pharmakokinetischen Halbwertszeit, sondern auch von der biologischen Wirkdauer abhängt, die bei manchen Arzneistoffen sehr viel länger als die pharmakokinetische Halbwertszeit sein kann. Für eine Vielzahl von Immunsuppressiva liegen keine genauen Daten zur Dauer des immunsuppressiven Effekts vor, so dass die angegebenen zeitlichen Abstände bei fehlenden Daten auf Expertenkonsens und Plausibilitätsüberlegungen beruhen.

Insbesondere bei stark zellulär wirksamen Immunsuppressiva (Abatacept, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab) sollten spezifische Hinweise zu Impfabständen vor Therapiebeginn bzw. nach Therapieende (**Tab. A-2**) beachtet werden, um einen maximalen Impferfolg und die Sicherheit einer Lebendimpfung zu gewährleisten.

5. Spezielle Impfungen

In diesem Abschnitt werden Impfungen besprochen, die als Indikationsimpfungen bei vorliegender Immunsuppression oder Immundefizienz von der STIKO empfohlen werden (s. **Tab. A-2** der STI-

KO-Empfehlungen [1]). Daneben gelten auch unter immunsuppressiver/immunmodulatorischer Therapie die STIKO-Empfehlungen zu Standardimpfungen [1], insofern der Grad der Immunsuppression eine Impfung erlaubt (s. [Tab. 1](#) und [Tab. A-2](#)).

5.1. Totimpfstoffe

Influenza

Immunsupprimierte sollen in allen Altersgruppen jährlich mit einem Influenza-Totimpfstoff geimpft werden [1, 64]. Bei erstmaliger Impfung von Kindern ist für die meisten Impfstoffe die Gabe von zwei Impfstoffdosen im Abstand von 4 Wochen empfohlen (s. FI). Vor geplanter Therapie mit Rituximab oder Abatacept sollte die Influenza-Impfung möglichst 4 Wochen, mit Ocrelizumab und Alemtuzumab möglichst 6 Wochen vor der ersten Gabe erfolgen, um einen optimalen Impferfolg zu erzielen. Sollte dies aus praktischen Gründen nicht möglich sein, wird zumindest der Abschluss der Immunisierung vor Beginn der Therapie empfohlen [Expertenkonsens]. Bei Erwachsenen hat sich gezeigt, dass ein Pausieren der MTX-Gabe von 2 Wochen vor und 2–4 Wochen nach einer Influenza-Impfung die Impfantwort verbesserte, ohne einen Schub der Grunderkrankung (Rheumatoide Arthritis) zu induzieren [65].

Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer saisonalen Influenzaimpfung und dem Auftreten von Krankheitsschüben konnte nicht bestätigt werden [25–27, 44]. Hingegen wurde beobachtet, dass eine Influenza-Erkrankung einen Schub bei Personen mit MS auslösen kann [15, 66].

Pneumokokken

Personen, bei denen eine immunsuppressive Therapie geplant ist oder durchgeführt wird, sollten möglichst spätestens zwei Wochen vor Therapiebeginn eine Pneumokokken-Impfung erhalten. Für eine bessere Immunantwort wird entsprechend den STIKO-Empfehlungen eine sequentielle Impfung mit dem 13-valenten Konjugat-Impfstoff (PCV13) gefolgt von dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) nach 6–12 Monaten empfohlen [1, 67]. PPSV23 kann frühestens 2 Monate nach PCV13 geimpft werden; ein län-

gerer Abstand von 6–12 Monaten ist jedoch wegen des Booster-Effektes gegen die 13 in beiden Impfstoffen enthaltenen Antigene immunologisch günstiger [67]. Alle 6 Jahre sollte eine Auffrischimpfung mit PPSV23 erfolgen. Bei Personen, die PPSV23 bereits erhalten haben, bevor sie immunsuppressiv behandelt wurden, sollte PCV13 mit einem Mindestabstand von 1 Jahr zu PPSV23 appliziert werden [1]. Die Umsetzung der sequentiellen Impfung unter Berücksichtigung anderer Konstellationen bereits erhaltener Pneumokokken-Impfungen wird in den STIKO-Empfehlungen [1] beschrieben.

Hepatitis B

Die Hepatitis B-Impfung sollte entsprechend den STIKO-Empfehlungen durchgeführt werden. Die STIKO empfiehlt 4–8 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung eine Antikörperkontrolle. Eine weitere Dosis bzw. höhere Antigendosen können dann abhängig vom serologischen Erfolg in Erwägung gezogen werden [47].

Meningokokken

Eine Meningokokken-ACWY-Konjugat- und Meningokokken-B-Impfung sollten entsprechend den STIKO-Empfehlungen durchgeführt werden, wobei der Patient über die möglicherweise eingeschränkte Impfantwort aufzuklären ist. Für einen optimalen Impferfolg sollte die Immunisierung mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn abgeschlossen sein. Ggf. sollte eine **Auffrischimpfung nach 5 Jahren** in Betracht gezogen werden. Die jeweiligen Fachinformationen sind dabei zu beachten.

Herpes zoster

Herpes zoster wird durch Reaktivierung einer latenten Varizella-Zoster-Virus-Infektion bei nachlassender T-Zell-spezifischer Immunität (z. B. im höheren Alter oder unter immunsuppressiver Therapie) hervorgerufen. Das Risiko für das Auftreten eines Herpes zoster ist bei Immunsupprimierten deutlich erhöht [50, 68–71]. Diese Personen sollten daher gegen Herpes zoster geimpft werden.

In Deutschland ist seit Mai 2018 ein adjuvantierter Herpes-zoster-Subunit(HZ/su)-Totimpfstoff (Shingrix®) zur Verhinderung von Herpes zoster und der postherpetischen Neuralgie ab dem Alter

von 50 Jahren zugelassen [72]. Die STIKO empfiehlt, bei immunsupprimierten Personen zur Prophylaxe eines Herpes zoster diesen Totimpfstoff, nicht aber den Lebendimpfstoff (Zostavax®) einzusetzen [73]. Die Impfung mit Shingrix® ist nur nach durchgemachten (auch subklinischen) Windpocken wirksam und stellt keinen Ersatz für eine indizierte Windpockenimpfung dar. Zurzeit kann man davon ausgehen, dass fast jeder in Deutschland aufgewachsene Erwachsene im Alter ≥50 Jahren in seinem Leben an Windpocken erkrankt war. Während es daher bei Immungesunden in der Regel nicht notwendig ist, vor der Impfung mit dem HZ/su-Impfstoff eine vorangegangene Windpocken-Erkrankung anamnestisch oder serologisch zu sichern, sollte bei Personen vor geplanter immunsuppressiver Therapie eine serologische Testung erfolgen. Im Falle von Seronegativität ist eine Varizellenimpfung empfohlen. Dagegen sollten Seropositive vor geplanter immunsuppressiver Therapie die Impfung mit dem HZ/su-Impfstoff erhalten. Die immunogene Komponente von Shingrix® ist das rekombinante Oberflächenglykoprotein gE des Varizella-Zoster-Virus, als Adjuvans ist AS01B enthalten. Das Adjuvans enthält Bestandteile, die die CD4-T-Zell- und humorale Immunantwort auf die Impfung verstärken. Damit kann der Impfstoff auch bei Personen, bei denen das Immunsystem suboptimal arbeitet, eine starke zellvermittelte Immunantwort hervorrufen. Laut Fachinformation bestehen keine Kontraindikationen, den Impfstoff bei Immunsupprimierten einzusetzen. Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde jedoch bisher nur bei HIV-infizierten und Stammzelltransplantierten untersucht und bestätigt [74, 75]. Studien bei Personen mit anderen Ursachen für eine Immunsuppression werden noch durchgeführt.

Die Impfserie besteht aus einer 2-maligen Impfung (i. m.) im Abstand von 2–6 Monaten. Die Impfung kann gleichzeitig, an verschiedenen Gliedmaßen, mit nicht-adjuvantierten, saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Eine zeitgleiche Verabreichung mit anderen Impfstoffen wird laut Fachinformation aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen. Die STIKO empfiehlt die HZ/

su-Impfung für alle Risikopersonen unter Immunsuppression ab dem Alter von 50 Jahren. **Über eine Anwendung bei Jüngeren muss individuell entschieden werden (Off-Label-Gebrauch).**

HPV

HPV-Infektionen treten bei Immunsupprimierten häufiger auf als in gesunden Vergleichsgruppen [54]. Daher sollte die HPV-Impfung immunsupprimierten Personen angeboten werden. Generell wird die HPV-Impfung von der STIKO für alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 9–14 Jahren empfohlen. Nachholimpfungen sollten bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen (Fachinformation beachten). Die Impfung entfaltet den höchsten Schutzeffekt vor einem HPV-Kontakt. Deshalb sollte möglichst frühzeitig, insbesondere vor dem ersten Sexualkontakt geimpft werden. Bislang gibt es noch keine systematische Evidenz-Aufarbeitung zur Wirksamkeit der Impfung bei Personen, die eventuell schon eine HPV-Infektion erworben hatten.

Verfügbare Studien bei Immunsupprimierten zeigen, dass die HPV-Impfung sicher und immunogen ist, weisen aber auf leicht reduzierte Antikörperspiegel (insbesondere in Bezug auf den HPV-Typ 18) im Vergleich zu gesunden Kontrollen hin [76, 77]. Daher können **immunsupprimierte Personen unabhängig von der Altersgruppe möglicherweise von einem 3-Dosen-Impfschema** profitieren. Das 3-Dosen-Schema ist auch bei Kindern und Jugendlichen von der Zulassung gedeckt (Fachinformation Gardasil 9). Wegen des erhöhten Infektionsrisikos bei Immunsupprimierten können **Personen ≥ 18 Jahre** möglicherweise von einer HPV-Impfung profitieren. Eine Kostenübernahme muss bei Personen ab 18 Jahren mit der Krankenkasse vorab geklärt werden.

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Die FSME-Impfung sollte bei vorliegender Indikation entsprechend den STIKO-Empfehlungen durchgeführt werden, wobei über die möglicherweise eingeschränkte Impfantwort aufzuklären ist [78].

5.2. Lebendimpfstoffe

Die „schwerere Immundefizienz“ ist in den Fachinformationen (FI) von Lebendimpfstoffen generell als Kontraindikation aufgeführt. Einige Lebendimpfstoffe (z. B. Priorix®) können laut FI unter geringgradiger Immunsuppression, also z. B. unter Monotherapie mit niedrigdosierten Glukokortikoiden oder niedrigdosierten Basistherapeutika verabreicht werden (Off-Label-Gebrauch, siehe Abschn. 3.2). Impfstoffe sind ggf. herstellereinspezifisch auszuwählen, um eine Verwendung entgegen der Kontraindikation zu vermeiden (siehe Tab. A-1 im Online-Anhang).

Influenza

Der für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren zugelassene Influenza-Lebendimpfstoff sollte nicht verwendet werden. Empfohlen wird die Anwendung eines Totimpfstoffs.

Masern-Mumps-Röteln (MMR)

Die MMR-Impfung ist für Personen mit „schwerer Immundefizienz“ generell kontraindiziert (FI). Die altersentsprechende Grundimmunisierung nach den Empfehlungen der STIKO sollte daher vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie abgeschlossen sein. Wurde vor Beginn der Therapie in der Kindheit nur einmalig gegen MMR geimpft, sollte die Komplettierung der Impfserie altersentsprechend abgeschlossen werden. Wenn eine Impfung nicht möglich ist und anhand des Impfpasses oder der ärztlichen Dokumentation nicht von einem Schutz ausgegangen werden kann, sollte eine serologische Kontrolle erfolgen, die Aufschluss darüber geben kann, ob bereits ein ausreichender Schutz besteht.

Eine niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie stellt für keinen der verfügbaren Impfstoffe eine Kontraindikation dar. Eine geringgradige Immunsuppression durch andere Arzneistoffe stellt laut Fachinformationen von Priorix® (MMR-Impfung) bzw. PriorixTetra® (MMR-V-Impfung) ebenfalls *keine* Kontraindikation dar, im Gegensatz zu M-M-RVaxPro® bzw. ProQuad® (s. Online-Anhang **Tab. A-1**). Laut Expertenkonsens können die erstgenannten Impfstoffe im Einzelfall bei geringgradiger Immunsuppression nach

individueller Nutzen-Risikoabschätzung verwendet werden (Off-Label-Gebrauch, siehe Abschn. 3.2). Eine entsprechende Aufklärung von Patienten bzw. Sorgeberechtigten ist erforderlich. Einzelne, kleinere Studien zu Personen mit JIA weisen auf eine gute Sicherheit und Effektivität der MMR-Impfung hin [79, 80].

Da Immunsupprimierte ein erhöhtes Risiko haben, schwer an Masern zu erkranken, sollte bei nicht vorhandenem Impfschutz im Falle eines Masern-Kontaktes eine Post-Expositionsprophylaxe mit Standardimmunglobulin (1×400 mg/kgKG i. v.; Off-Label-Gebrauch) möglichst innerhalb von 6 Tagen nach Exposition durchgeführt werden [1, 81].

Varizellen

Vor Beginn der Therapie sollte durch Impfpass- oder serologische Kontrolle der Varizellen-Immunität abgeklärt werden. Im Idealfall sollte bei nicht vorhandener Immunität die Grundimmunisierung bzw. Nachholimpfungen (2-malige Impfung im Abstand von ≥ 1 Monat) mindestens 4 Wochen vor Therapiebeginn vervollständigt werden [1] (Ausnahme: laut Fachinformation von Alemtuzumab und Ocrelizumab sollte die Immunisierung mindestens 6 Wochen vor Therapiebeginn abgeschlossen sein.) Die Varizellenimpfung mit Varilrix® ist für Immunsupprimierte nicht generell kontraindiziert. Nach der Fachinformation kann die Impfung immunsupprimierten Personen, für die eine Varizellen-Infektion ein besonderes Gesundheitsrisiko darstellt, gegeben werden, wenn die Gesamtlymphozytenzahl bei Erwachsenen mindestens $1200/\text{mm}^3$ Blut beträgt (bei Kindern gelten altersabhängige Werte) oder kein anderer Hinweis auf Versagen der zellulären Immunität besteht. In Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression ist die Impfung unter Therapie oder in Therapiepausen nach immunologischer Vordiagnostik und individueller Nutzen-Risikoabwägung möglich. Der Varizellen-Impfstoff hat im Unterschied zu anderen Lebendimpfstoffen eine niedrige Replikationsfähigkeit und die möglicherweise auftretende Impfviruserkrankung kann mit einem geeigneten Virostatikum (z. B. Aciclovir) behandelt werden [1].

Das Risiko, dass eine immunsupprimierte Person nach Kontakt mit dem attenuierten Impfvirus schwerwiegend erkrankt, ist sehr gering [82]. Zum Umgang mit frisch geimpften Kontaktpersonen von Immunsupprimierten siehe Kap. 7 (Impfen von Kontaktpersonen). Da Varizellen-Infektionen bei ungeschützten immunsupprimierten Personen besonders schwer verlaufen, sollten Immunsupprimierte mit unsicherer oder fehlender Varizellen-Immunität nach Varizellenexposition Varizella-Zoster-Immunglobulin (Varitect®) erhalten. Die Gabe sollte möglichst früh innerhalb von maximal 96 h nach Exposition erfolgen (siehe Fachinformation).

Herpes zoster

Empfohlen wird die Anwendung des Totimpfstoffes (Shingrix®), wie unter Punkt 5.1 Totimpfstoffe aufgeführt.

Der in Deutschland ebenfalls zugelassene attenuierte Lebendimpfstoff (Zostavax®) zur Verhinderung des Herpes zoster und der postherpetischen Neuralgie ist für Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz kontraindiziert (FI).

Rotavirus

Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Rotavirus-Impfung bei medikamentös immunsupprimierten Säuglingen liegen keine Daten vor. Nach der Markteinführung wurden Fälle von Gastroenteritis mit teilweise lebensbedrohlichen, in seltenen Einzelfällen auch tödlichen Verläufen in Zusammenhang mit dem Impfvirus bei Säuglingen mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) beobachtet [16, 83, 84]. Daher stellt eine bekannte oder vermutete Immundefizienz eine Kontraindikation dar (FI). Zur Impfung von Säuglingen, die *in utero* gegenüber Immunsuppressiva exponiert waren, oder von Säuglingen immunsupprimierter Mütter siehe Kap. 6.

6. Impfen von Säuglingen nach *in utero*-Exposition bei immunmodulatorischer Therapie der Mutter

Aufgrund der zunehmenden und besseren Therapie von Autoimmunerkrankheiten und anderen chronisch-ent-

zündlichen Erkrankungen kann davon ausgegangen werden, dass auch die Anzahl der Säuglinge, die *in utero* gegenüber Immunsuppressiva exponiert waren, steigt. Die Datenlage hinsichtlich der Auswirkungen auf die Immunantworten auf Impfungen bei den betroffenen Säuglingen ist begrenzt; Publikationen beruhen meist auf Einzelfallberichten oder auf Studien mit sehr geringen Fallzahlen [85]. Eine systematische Bearbeitung dieses Themas geht über den Rahmen dieser Anwendungshinweise hinaus; es soll aber auf die Relevanz der immunsuppressiven Therapie während der Schwangerschaft für Säuglingsimpfungen aufmerksam gemacht werden.

Für einige Immunsuppressiva ist bekannt, dass sie diaplazentar übertragen werden und auch noch nach der Geburt beim Säugling nachweisbar sind [86]. Dies kann ggf. zu Einschränkungen der Sicherheit und des Impferfolgs bei Säuglingen führen [87]. Dabei ist zu beachten, dass es bei Säuglingen im Vergleich zur Mutter zu einem verlangsamten Abbau des Arzneistoffes kommen kann, wie am Beispiel der TNF-Antagonisten Adalimumab und insbesondere Infliximab gezeigt wurde [87]. So war die Halbwertszeit (HWZ) von Infliximab bei Säuglingen im Vergleich zu Erwachsenen um den Faktor 3,7 verlängert. In Einzelfällen wurde Infliximab noch bis zum Alter von 12 Monaten bei Säuglingen, die *in utero* dem Arzneistoff ausgesetzt waren, nachgewiesen [86]. Im Gegensatz hierzu treten die TNF-Antagonisten Certolizumab pegol und Adalimumab nur in geringem Maße in den fetalen Kreislauf und die Muttermilch über. Beide Präparate sollten dennoch in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn es klinisch notwendig ist. Stillen ist unter der Therapie möglich [FI].

Besondere Vorsicht ist auch bei Medikamenten geboten, die zu einer starken und über Monate anhaltenden B-Zelldepletion führen (z. B. Rituximab, Ocrelizumab). Eine aktive Überwachung der B-Zellenzahl des Säuglings ist in diesem Fall erforderlich, da erst bei einer Normalisierung der B-Zellen mit Lebendimpfstoffen geimpft werden darf [FI].

Für Totimpfstoffe bestehen keine Sicherheitsbedenken, allerdings hängt der

Impferfolg vom Grad der Immunsuppression ab. Im Zweifelsfall kann der Impferfolg beim Säugling 4 Wochen nach abgeschlossener Grundimmunisierung serologisch kontrolliert werden.

Generell bedarf die Immunisierung mit Lebendimpfstoffen (insbesondere die Rotavirus-Impfung) bei diesen Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr besonderer Vorsicht. Die Fachinformationen einiger Immunsuppressiva machen konkrete Angaben zu Impfabständen für Lebendimpfungen bei Säuglingen nach *in utero*-Exposition. Soweit Informationen vorliegen, sind diese in **Tab. A-2** aufgeführt. Die Rotavirusimpfung ist kontraindiziert, da sie zu einem Zeitpunkt begonnen werden sollte (spätestens bis zum Alter von 12 Wochen), zu dem der Säugling u. U. noch immunsupprimiert ist. Die MMR-Impfung wird erst ab dem Alter von 11 Monaten von der STIKO empfohlen (in speziellen Fällen ab einem Alter von 9 oder 6–8 Monaten) und ist daher nicht generell kontraindiziert (Ausnahme: unvollständige B-Zell-Rekonstituierung).

Es ist nicht auszuschließen, dass immunsuppressive Medikamente in die Muttermilch übergehen. Für spezifische Fragen zum Stillen unter immunsuppressiver Therapie der Mutter kann z. B. das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité-Universitätsmedizin in Berlin (www.https://embryotox.charite.de/) kontaktiert werden. Unabdingbar ist in jedem Fall eine enge Kooperation zwischen den die Mutter beziehungsweise das Kind betreuenden Ärztinnen und Ärzten.

7. Impfen von Kontaktpersonen

Bei Menschen, die in engem Kontakt mit einer Person mit einer Autoimmunerkrankheit oder einer anderen chronisch-entzündlichen Erkrankung stehen (Haushalt, Einrichtung für Kinder, medizinisches Personal), sollte in besonderem Maße auf Vollständigkeit und Aktualisierung der von der STIKO empfohlenen Impfungen geachtet werden. Zusätzlich zu den Routineimpfungen (besonders wichtig ist hier die MMR-Impfung) sollte bei seronegativen Kontaktpersonen eine Varizellen-Impfung und bei allen Personen eine jährliche Influenza-Impfung erfolgen, um

mögliche Infektionsquellen zu minimieren. Die damit erreichte Herdenprotektion schützt Personen mit einer Autoimmunkrankheit/chronisch-entzündlichen Erkrankung, die selbst nicht oder nur mit eingeschränktem Erfolg geimpft werden können.

MMR-Impfviren werden nicht auf Kontaktpersonen und somit auch nicht auf immundefiziente Personen übertragen. Nach einer Varizellen-Impfung sollte für die Dauer von mindestens 14 Tagen bzw. bei Auftreten eines Varizellen-Exanthems bis zu dessen vollständiger Verkrustung der Kontakt mit Immunsupprimierten vermieden werden [47], auch wenn das Übertragungsrisiko durch Impfviren deutlich geringer ist als durch das Wildvirus (nur von direktem Kontakt mit den Impfviren im Bläschen geht eine Gefährdung aus) [82].

Immunsupprimierte, die einen kurz zuvor gegen Rotavirus geimpften Säugling versorgen, sollten vor allem beim Wickeln sorgfältig auf Händehygiene achten. Das Impfvirus wird über den Stuhl einige Wochen lang ausgeschieden (die maximale Ausscheidung liegt um den 7. Tag). Fälle von Übertragung des ausgeschiedenen Impfvirus auf seronegative Kontaktpersonen wurden beobachtet, jedoch ohne klinische Symptome zu verursachen. Das Erkrankungsrisiko durch Impfviren ist deutlich geringer als durch das Wildvirus [88]. Auch ist das Expositionsrisiko nach Impfung kalkulierbarer als während einer symptomatischen Rotavirus-Infektion. Die Rotavirus-Impfung kann nach entsprechender Aufklärung und individueller Risiko-Nutzenabwägung (z. B. erhöhte Transmissionsgefahr durch junge, ungeimpfte Geschwisterkinder, die in einer Kindertageseinrichtung betreut werden) Säuglingen in Haushalten mit immunsupprimierten Personen während des in der Fachinformation angegebenen Zeitfensters verabreicht werden [89, 90].

Merksatz 4. Kontaktpersonen von Personen mit Autoimmunkrankheiten und anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO vollständig geimpft werden. Besonders ist bei im selben Haushalt lebenden oder von ihnen betreuten Personen und bei medizinischem Per-

sonal an eine jährliche Influenza-Impfung zu denken.

8. Hinweise zu Reiseimpfungen

Für internationale Reisen gilt, dass auch Personen mit Autoimmunkrankheiten oder anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen nach den üblichen reise-medizinischen Empfehlungen (z. B. der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, www.dtg.org) beraten und geimpft werden sollten. Eine eventuelle Kostenübernahme muss mit der jeweiligen Krankenkasse geklärt werden.

Es ist nicht bekannt, inwieweit Personen mit Autoimmunkrankheiten bzw. chronisch-entzündlichen Erkrankungen in Folge der Grunderkrankung oder der therapeutischen Immunsuppression generell ein erhöhtes Risiko haben, bei Reisen Infektionen (die gegebenenfalls impfpräventabel sind) zu akquirieren [91]. Hingegen zeigen Fallserien und Fallberichte, dass die Immunsuppression mit Biologika mit einem erhöhten Infektionsrisiko bei Reisen einhergeht [92]. Dazu gehört auch das Risiko an Influenza zu erkranken, die in tropischen und subtropischen Klimazonen ganzjährig endemisch ist [93].

Cholera

Bei Patienten mit CED ist zu bedenken, dass gastrointestinale Infektionen auf einer Reise einen Schub auslösen können [94]. Eine Antibiotika-Prophylaxe kann in Einzelfällen sinnvoll sein, ebenso eine **Cholera-Impfung** mit einem oralen Totimpfstoff, die aufgrund einer Kreuzimmunität auch einen geringen Schutz gegen eine Erkrankung durch enterotoxische *Escherichia coli* bietet [95]. Unter der Therapie mit Vedolizumab ist die Wirksamkeit der Impfung jedoch eingeschränkt und die Impfung wird nicht empfohlen [96].

Gelbfieber

Bei der **Gelbfieber-Impfung** handelt es sich um eine Lebendimpfung. Eine Gelbfieber-Impfung ist bei Personen mit Immunsuppression kontraindiziert [92, 97], da das Impfvirus im Vergleich zu denen

anderer Lebendimpfstoffe eine besonders hohe Replikationskapazität aufweist [55]. Personen mit schwerer Immunsuppression sollte von einer Reise in ein Gelbfieberendemiegebiet abgeraten werden.

Nach den internationalen Gesundheitsbestimmungen (*International Health Regulations*) besteht für die Einreise in bestimmte Länder eine Vorschrift für die Gelbfieber-Impfung. Bei medizinischer Kontraindikation und dennoch bestehender Reisenotwendigkeit besteht die Möglichkeit einer Impfbefreiung. Das „*exemption certificate*“ ist auf Englisch oder Französisch im internationalen Impfpass einzutragen. In jedem Fall sollten die Reisenden auf die Unverzichtbarkeit von Maßnahmen der Mückenstich-Prophylaxe (Haut und Kleidung) aufmerksam gemacht werden [63].

Japanische Enzephalitis

Bei dem in Deutschland zugelassenen Impfstoff gegen Japanische Enzephalitis handelt es sich um einen Totimpfstoff. Unter Immunsuppression, insbesondere unter der Therapie mit TNF-Inhibitoren, ist das Risiko für eine **Japanische Enzephalitis** erhöht. **Eine Impfung bei Reisen in Endemiegebiete kann somit besonders indiziert sein** [98].

Typhus

Personen mit Autoimmunkrankheiten oder chronisch entzündlichen Erkrankungen sollten nur **inaktivierte Typhusimpfstoffe** erhalten. Diese gibt es als Einzelimpfungen oder in Kombination mit der Hepatitis-A-Impfung.

Bei der **oralen Typhus-Impfung** handelt es sich um einen Lebendimpfstoff. Typhoral L[®] ist kontraindiziert bei Immundefizienz (FI). **Oral verabreichte Lebendimpfstoffe sind zudem zu vermeiden bei Personen mit CED.** Zudem ist unter Therapie mit Vedolizumab generell die Wirkung oraler Impfstoffe herabgesetzt.

Hepatitis A

Bei den in Deutschland zugelassenen Impfstoffen gegen Hepatitis A handelt es sich um Totimpfstoffe. Eine Hepatitis-A-

Impfung sollte entsprechend den üblichen reisemedizinischen Empfehlungen durchgeführt werden. **Eine zusätzliche Impfdosis entweder parallel zur ersten Dosis oder 4 Wochen nach der ersten Dosis kann bei immunsupprimierten Personen den Impferfolg verbessern** [99]. Eine dritte Dosis sollte im Abstand von 6 bis 12 Monaten verabreicht werden, um einen Langzeitschutz sicherzustellen.

Korrespondenzadresse

Sabine Vygen-Bonnet
Abteilung für Infektionsepidemiologie,
Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-
Institut, Berlin, Deutschland
Vygen-BonnetS@rki.de

Danksagung. Für die kritische und konstruktive Durchsicht des Manuskripts danken wir allen in der STIKO-Arbeitsgruppe Immundefizienz mitarbeitenden Expertinnen und Experten sowie Judith Koch und Wiebe Külper aus dem Fachgebiet Impfprävention am Robert Koch Institut.

Interessenkonflikt. N. Wagner, F. Assmus, G. Arendt, E. Baum, U. Baumann, C. Bogdan, G. Burchard, D. Föll, E. Garbe, J. Hecht, U. Müller-Ladner, T. Niehues, K. Überla, S. Vygen-Bonnet, T. Weinke, M. Wiese-Posselt, M. Wojcinski und F. Zepp geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Anhang 1

Siehe  **Tab. A-2**

Tab. A-2 Immunsupprimierende bzw. immunmodulierende Arzneistoffe und zu berücksichtigende Impfabstände und weitere Aspekte bei Monotherapie (Stand 20.07.2018)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Glukokortikoide				
Glukokortikoide (Prednisolonäquivalent) Kinder <i>Geringgradig immunsuppressiv:</i> Kurzzeittherapie (<2 Wochen) oder niedrige Dosierung (<0,2 mg/kg/Tag oder <10 mg/Tag) <i>Schwer immunsuppressiv:</i> ≥0,2 mg/kg/Tag bzw. ≥10 mg/Tag über ≥2 Wochen oder i. v. Stoßtherapie Erwachsene <i>Geringgradig immunsuppressiv:</i> Kurzzeittherapie (<2 Wochen) oder niedrige Dosierung (<10 mg/Tag) <i>Schwer immunsuppressiv:</i> ≥10 mg/Tag über ≥2 Wochen oder i. v. Stoßtherapie	Glukokortikoid-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Dosisabhängig: <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI ^a) für alle Lebendimpfstoffe Impfungen müssen mindestens 2 (FI-A), besser 4 Wochen ^c vor Therapiebeginn abgeschlossen sein. Impfungen frühestens 2 Monate nach Therapie (FI-A) <i>Niedrigdosistherapie:</i> MMR-, MMR-V-, Varizellen-Impfung während der Therapie möglich (FI-I)	Bei Kurzzeit-Therapie (<2 Wochen) oder niedriger Dosierung kein relevanter Effekt auf Sicherheit oder Effektivität einer Impfung Bei einer Therapiedauer ≥2 Wochen mit höheren Dosierungen bzw. einer i. v. Stoßtherapie mit hohen Dosen schwere Immunsuppression, d. h. die Immunogenität von Impfungen kann nachfolgend für 2–4 Wochen eingeschränkt sein Signifikant eingeschränkte Sicherheit von Lebendimpfungen bei einer Hochdosis-Glukokortikoid-Langzeittherapie (≥2 Wochen) ^c
Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren				
Abatacept (Orencia [®])	CD80/CD86-Rezeptor (Ko-stimulationsinhibitor)	Jederzeit möglich; im Idealfall Abschluss der Immunisierung mind. 2 Wochen vor Therapiebeginn Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c Influenza-Impfung im Idealfall 4 Wochen vor Therapiebeginn ^c . Sicherheit zu keiner Zeit eingeschränkt	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c (FI-A) Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Abatacept exponiert waren: Frühestens 14 Wochen nach der letzten Gabe von Abatacept in der Schwangerschaft (FI-A)	Unter Therapie reduzierte, aber bei Großteil der PatientInnen dennoch adäquate Immunantwort nach Influenza- [100, 101], Pneumokokken(PPSV23)- [100, 102] bzw. Tetanus-Impfung [102]. Ein Teil der PatientInnen bleibt jedoch ungeschützt bei Impfung während Therapie Reduktion der Immunantwort auf PPSV23 relativ schwer, wenn die Impfung 2 Wochen nach Beginn der Abatacept-Therapie erfolgte [102]. Nur geringe Abschwächung der Immunantwort bei Impfung 2 Wochen vor oder 8 Wochen nach Abatacept-Gabe [100]

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Adalimumab (Humira®, Cyltezo®, Amgevita®, Solymbic®, Imraldi®)	TNF-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 2 Monate nach letzter Dosis ^c Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Adalimumab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab in der Schwangerschaft (FI-A) [86]. Stillen ist unter der Therapie möglich (FI-A)	Unter Monotherapie keine reduzierte Immunantwort nach Influenza- [103], Pneumokokken (PPSV23)- [103] und Hepatitis B-Impfung [104] Unter Kombinationstherapie mit MTX oder DMARDs leicht verringerte Immunantwort nach Pneumokokken(PPSV23)- und Influenza-Impfung [103]
Alemtuzumab (Lemtrada®)	CD52-Rezeptor (T/B-Zell-depletion)	Alle Impfungen 6 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (FI-A), ggf. auch kürzere Impfabstände (2 Wochen) vor Therapiebeginn möglich (Off-Label-Gebrauch) ^c Sicherheit zu keiner Zeit eingeschränkt	KI während Therapie (FI ^a) Alle Impfungen 6 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (FI-A) Impfungen frühestens nach B/T-Zell-Repletion ^c (ca. 12 Monate (FI-A) nach Therapie)	Da VZV-Infektionen bei PatientInnen mit MS unter Therapie beobachtet wurden [105], sollte eine VZV-Impfung bei PatientInnen mit negativem Antikörper-Status mindestens 6 Wochen vor Therapiebeginn erwogen werden (FI-A) Erniedrigte Responder-Rate bei Impfung gegen Pneumokokken-, Tetanus-, Diphtherie-, Polio- und <i>Haemophilus influenzae</i> -Impfung ≤6 Monate nach Therapieende [105]
Anakinra (Kineret®)	IL-1-Rezeptor1	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 1 Monat nach letzter Dosis ^c	Unter Therapie keine reduzierte Immunantwort nach Impfung mit Tetanus-/Diphtherie-Impfstoff (FI-A)
Apremilast (Otezla®)	Phosphodiesterase 4	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Laut FI-A keine KI oder bes. Warnhinweise für Lebendimpfstoffe während Therapie; dennoch wird empfohlen, Impfungen mind. 4 Wochen vor Therapiebeginn abzuschließen ^c bzw. Impfungen während der Therapie nur nach individueller Nutzen-Risikoabwägung zu verabreichen ^c	Lebendimpfstoffe waren in der Zulassungsstudie erlaubt [106] Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es weder eine Kontraindikation in der Fachinformation des Arzneistoffes noch Studien zu Lebendimpfungen noch Gefahrensignale aus dem Nebenwirkungsspektrum (FI-A)
Azathioprin (z.B. Imurek®, Zytrim®, Azafalk®, Azaimun®) <i>Dosierung Kinder und Erwachsene:</i> Niedrig: ≤3 mg/kg/Tag Hoch: >3 mg/kg/Tag	DNS-Biosynthese	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI-I und FI-A), Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c Laut FI-A sind Lebendimpfstoffe generell kontraindiziert, daher kann unter Therapie mit Azathioprin in Deutschland kein Anwendungshinweis für Lebendimpfungen gegeben werden. Als Information sei erwähnt, dass die Impfkommision des Vereinigten Königreiches (JCVI) [107] und die Guidelines der Europäischen Rheumaliga (EULAR) [12, 62] eine MMR-, MMR-V- und Varizellen-Impfung von PatientInnen unter geringer Dosierung von Azathioprin unter Berücksichtigung des aktuellen Immunstatus der PatientInnen für grundsätzlich möglich halten	Reduzierte Immunantwort auf Influenza- [108], Pneumokokken (PPSV23)- bzw. Tetanus-Impfung, wobei ein Großteil der PatientInnen dennoch protektive Antikörperspiegel erreichte [109]. Bei niedriger Dosierung keine wesentliche Minderung der Impfantwort [12, 54, 55, 62] ^c PatientInnen mit CED hatten unter Azathioprin keine signifikant eingeschränkte Immunantwort auf PPSV23 [56]
Baricitinib (Olumiant®)	Januskinasen	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 1 Monat nach Therapie ^c	Keine Daten. Handlungshinweise analog zu Tofacitinib. Bei zugelassener Dosierung keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten ^c

Tab. A-2 (Fortsetzung)				
Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Belimumab (Benlysta®)	BlyS (B-Lymphocyte Stimulator) (BAFF (B cell-activating factor)) (indirekte B-Zell-Depletion)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor Beginn der Therapie abschließen (FI-A) bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c	Keine reduzierte Immunantwort auf Pneumokokken(PPSV23 bzw. PCV13)-Impfung im Vergleich zur immunsuppressiven Standardtherapie [110, 111] (FI-A) Bei PatientInnen, die in der Vergangenheit eine Tetanus-, Pneumokokken- oder Influenza-Impfung erhalten hatten, blieben nach der Behandlung mit B. protektive Antikörperspiegel bestehen (FI-A)
Canakinumab (Ilaris®)	IL-1β-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Nach Behandlungsbeginn frühestens 3 Monate nach der letzten und vor der nächsten Injektion von Canakinumab (FI) Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Canakinumab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens 16 Wochen nach der letzten Dosis von Canakinumab in der Schwangerschaft (FI-A)	Nach Einzeldosis 2 Wochen vor Impfung keine reduzierte Immunantwort auf Influenza- bzw. Meningokokken-Impfung [112] (FI-A)
Certolizumab-Pegol (Cimzia®)	TNF-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie ^c Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Certolizumab-Pegol exponiert waren: Impfung frühestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Certolizumab-Pegol in der Schwangerschaft (FI-A). Stillen ist unter der Therapie möglich (FI-A)	[12] Während loading dose (Monotherapie) keine reduzierte Immunantwort auf Influenza- oder Pneumokokken (PPSV23)-Impfung [113]. Unter Kombinationstherapie mit MTX abgeschwächte Immunantwort [113]
Ciclosporin (z. B. Sandimmun®, Immunosporin®) <i>Dosierung Kinder und Erwachsene:</i> Niedrig: ≤2,5 mg/kg/Tag Hoch: <2,5 mg/kg/Tag	Cyclophilin A, Calcineurin	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI ^a), Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c <i>Niedrigdosistherapie:</i> Laut Expertenkonsens und im Einklang mit der pädiatrischen Guideline der Europäischen Rheumaliga (EULAR) [62] können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-Impfungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen-Risikoabschätzung erwogen werden (Off-Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)	Bei niedriger Dosierung (Monotherapie) keine wesentliche Minderung der Impfantwort [114]. ^c Unter Kombinationstherapien mit Prednisolon und MTX reduzierte Immunantwort auf Influenza-Impfung [66]
Cyclophosphamid (z. B. Endoxan®)	DNS-Biosynthese	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c	[12]

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Dimethylfumarat (Fumaderm®, Skilarence®, Tecfidera®)	Multiple Mechanismen (siehe Anhang)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Laut FI-A keine KI oder bes. Warnhinweise für Lebendimpfstoffe während Therapie (FI-A). Dennoch sollten Lebendimpfstoffe während der Therapie nur in Ausnahmefällen nach individueller Nutzen-Risikoabwägung verabreicht werden (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in FI-A). Bei ausgeprägter Lymphopenie unter Dimethylfumarattherapie sind Lebendimpfungen kontraindiziert	Adäquate Immunantwort nach Tetanus-Diphtherie-, Pneumokokken (PPSV23)- und Meningokokken ACWY-Impfung [115] Dimethylfumarat ist immunmodulatorisch wirksam und hat u. a. anti-inflammatorische Effekte. Eine Therapie mit Dimethylfumarat kann zur Abnahme der Lymphozytenzahl und zu einer deutlichen Lymphopenie führen (FI-A)
Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)	TNF-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie ^c ; bei klinischer Remission auch schon früher (≥1 Monat nach Therapie) ^c Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Etanercept exponiert waren: Lebendimpfung frühestens 16 Wochen nach der letzten Behandlung in der Schwangerschaft (FI-A)	[12] Leicht reduzierte, aber adäquate Immunantwort auf Pneumokokken(PPSV23 [116, 117] – bzw. PCV 13)-Impfung [118], auch bei Kombinationstherapie mit MTX [118] Reduzierte, aber adäquate Immunantwort auf Influenza A-Impfung, stärker reduzierte Immunantwort auf Influenza B [119] Einzelne Studien zu Kindern mit JIA unter Etanercept-Therapie weisen auf eine gute Sicherheit und Effektivität der MMR-Impfung hin ^c [79]
Fingolimod (Gilenya®)	S1P-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI ^a) Impfung (insbesondere VZV) mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (FI-A) ^c bzw. frühestens 2 Monate nach letzter Dosis ^c	Bei neg. Varizellen-Antikörpertest wird VZV-Impfung explizit empfohlen (FI-A). Leicht reduzierte, aber bei Großteil der Probanden adäquate, Immunantwort auf Influenza- [120], Tetanus- [120] bzw. Pneumokokken(PPV23)-Impfung [121]
Glatirameracetat (z. B. Copaxone®, Clift®)	Multiple Mechanismen (siehe Anhang)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Laut FI-A keine KI oder bes. Warnhinweise für Lebendimpfstoffe während Therapie (FI-A). Dennoch sollte die Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Therapie nur als Einzelfallentscheidung nach individueller Nutzen-Risikoabwägung erfolgen ^c . Die Gelbfieberimpfung sollte nicht verabreicht werden ^c	Keine Reduktion der Immunantwort auf Influenza- [122] und Tetanus-Impfung [123]. Keine Berichte über schwere invasive Infektionen (FI) und keine Daten, die zu Sicherheitsbedenken bei Gabe von Lebendimpfstoffen führen. In der FI-A sind Lebendimpfstoffe nicht unter KI oder besonderen Warnhinweisen aufgeführt
Golimumab (Simponi®)	TNF-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Golimumab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis in der Schwangerschaft (FI-A)	[12] Unter Mono- und Kombinationstherapie mit Golimumab + MTX reduzierte, aber adäquate Immunantwort auf Pneumokokken (PPSV23)-Impfung [124]

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	Multiple Mechanismen (siehe Anhang)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Lebendimpfungen können uneingeschränkt verabreicht werden (FI-I, FI-A), kein Abstand erforderlich ^c	Weder nach Influenza- [125] noch nach Tetanus-, Diphtherie-, Masern-, Poliomyelitis-, Typhus- oder Tuberkulose-Impfung (FI-A) reduzierte Immunantwort. In der FI-A sind Lebendimpfstoffe nicht unter KI oder besonderen Warnhinweisen aufgeführt
Infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®)	TNF-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie ^c Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Infliximab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens 6 Monate nach Geburt (FI-A)	[12] Review: [126] Unter Therapie Nachweis einer reduzierten Immunantwort nach Influenza- [127, 128], Pneumokokken (PPSV23)- [129] und Hepatitis B-Impfung [130], insbesondere bei Kombination mit Thiopurinen [127]; bei Hepatitis B-Impfung vor Therapiebeginn adäquate Immunantwort [130]. Die zusätzliche Gabe von Infliximab zu MTX führt zu keiner weiteren Reduktion der Immunantwort bei Personen mit RA [131]
Interferon β-1a, Interferon β-1b, pegyliertes Interferon β-1a (z. B. Rebif®, Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Plegridy®)	Typ I-IFN-Rezeptor (IFNAR)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Laut FI-A von Interferon β-Präparaten keine KI oder bes. Warnhinweise für Lebendimpfstoffe während Therapie (FI-A). Dennoch sollte die Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Therapie nur als Einzelfallentscheidung nach individueller Nutzen-Risikoabwägung erfolgen ^c . Die Gelbfieberimpfung wird nicht empfohlen ^c	Keine reduzierte Immunantwort auf Influenza-Impfung bei gleichzeitiger Gabe von IFN [132]. In der Fachinformation des Arzneimittels gibt es keine Angaben zu Lebendimpfstoffen
Leflunomid (z. B. Arava®, Leflunomid medac®) <i>Dosierung Kinder:</i> Niedrig: ≤0,5 mg/kg/Tag Hoch: >0,5 mg/kg/Tag <i>Dosierung Erwachsene:</i> Niedrig: ≤20 mg/Tag Hoch: >20 mg/Tag	DNS-Biosynthese	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI ^a), Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 6 Monate nach Therapie ^c <i>Niedrigdosistherapie:</i> Laut Expertenkonsens und im Einklang mit der pädiatrischen Guideline der Europäischen Rheumaliga (EULAR) [62] können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-Impfungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen-Risikoabschätzung erwogen werden (Off-Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)	Bei niedriger Dosierung keine wesentliche Minderung der Impfantwort [62, 114] ^c Reduzierte Immunantwort nach Influenza-Impfung [125]. Lange Halbwertszeit von Leflunomid berücksichtigen → ggf. Auswaschoption mit Aktivkohle oder Colestyramin (FI-A) → Impfabstände können dadurch verkürzt werden ^b
Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) (z. B. Salofalk®, Pentasa®, Asacol®, Claversal®)	Multipel (z. B. Leukotrien-Synthese)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Lebendimpfungen können uneingeschränkt verabreicht werden (FI-I, FI-A), kein Abstand erforderlich ^c	Adäquate Immunantwort auf Pneumokokken(PPSV23)-Impfung [129] In der Fachinformation des Arzneimittels gibt es keine Angaben zu Lebendimpfstoffen

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
<p>Methotrexat (z. B. Metex®, Lantarel®) <i>Dosierung Kinder:</i> Niedrig: ≤15 mg/m²/KOF/Wo Hoch: >15 mg/m²/Wo <i>Dosierung Erwachsene:</i> Niedrig: ≤0,4 mg/kg oder ≤20 mg/Wo Hoch: >0,4 mg/kg/Wo oder >20 mg/Wo</p>	<p>Pyrimidin-, Purin-, DNS-Bio- synthese; Purin- Metabo- lismus (Adenosin- Akkumu- lation)</p>	<p>Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisie- rung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapie- beginn abschließen</p>	<p>Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI[®]), Impfungen mind. 4 Wochen vor^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie^c <i>Niedrigdosistherapie:</i> Laut Expertenkonsens und im Einklang mit den Guidelines der Europäischen Rheumaliga (EULAR) [12, 62] können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-imp- fungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen- Risikoabschätzung erwogen werden (Off-Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)</p>	<p>Bei niedriger Dosierung keine we- sentliche Minderung der Impfant- wort [12, 54, 55, 62]^c. Unter Monotherapie und Kombi- nationstherapie mit TNF-Antago- nisten gute Immunantwort nach Influenza-Impfung [133]. Kurzzeitige MTX-Pausierung 2 Wochen vor bis 4 Wochen nach Impfung kann den Impferfolg verbessern [65]^c. Unter Monotherapie und Kombina- tionstherapie mit TNF-Antagonisten moderat reduzierte Immunantwort nach Pneumokokken(PPSV23)- Impfung [134]</p>
<p>Mitoxantron (z. B. Ralenova®)</p>	<p>DNS-Bio- synthese</p>	<p>Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisie- rung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapie- beginn abschließen</p>	<p>KI während Therapie (FI[®]) Impfungen mind. 4 Wochen vor^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie (FI)^c</p>	<p>Unter Therapie schwer reduzierte Im- munantwort auf Influenza-Impfung [135]</p>
<p>Mycophenolat-Mofetil (z. B. CellCept®, Myfenax®, Mowel®, Myclausen®) Mycophenolensäure (z. B. Myfortic®) <i>Dosierung Kinder:</i> Niedrig: ≤1200 mg/m² KOF Hoch: >1200 mg/m² KOF <i>Dosierung Erwachsene:</i> Niedrig: ≤2000 mg/Tag Hoch: >2000 mg/Tag</p>	<p>DNS-Bio- synthese</p>	<p>Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisie- rung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapie- beginn abschließen</p>	<p>Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI[®]), Impfungen mind. 4 Wochen vor^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie^c <i>Niedrigdosistherapie:</i> Laut Expertenkonsens können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-impfungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen-Risikoabschätzung erwogen werden^c (Off-Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)</p>	<p>Reduzierte Immunantwort auf Influenza- [125] bzw. HPV-Impfung [76] Bei niedriger Dosierung keine we- sentliche Minderung der Impfant- wort^c</p>
<p>Natalizumab (Tysabri®)</p>	<p>α4- Integrin- Rezeptor</p>	<p>Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisie- rung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapie- beginn abschließen</p>	<p>KI während Therapie (FI[®]) Impfungen mind. 4 Wochen vor^c bzw. frühestens 3 Monate nach Therapie^c</p>	<p>Nach Langzeittherapie keine redu- zierte Immunantwort auf Tetanus- impfung (FI-A) [136]. Ansprechen auf Influenza-B-Antigene wie bei gesunden Kontrollen, schlechteres Ansprechen auf Influenza-A-Antige- ne [137]</p>

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Ocrelizumab (Ocrevus®)	CD20-Rezeptor (B-Zell-depletion)	<p>Alle Impfungen 6 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (bes. Warnhinweise in FI-A), ggf. auch kürzere Impfabstände (2 Wochen) vor Therapiebeginn möglich, (Off-Label-Gebrauch) ^c</p> <p>Für optimalen Impferfolg frühestens 6 Monate nach der letzten Ocrelizumab-Gabe. Influenza-Impfung auch während der Therapie und innerhalb des 6-Monats-Intervalls nach Therapieende empfohlen ^c</p> <p>Sicherheit zu keiner Zeit eingeschränkt</p>	<p>KI während Therapie (FI^a); Alle Impfungen 6 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (bes. Warnhinweise in FI-A) Impfungen frühestens nach B-Zell-Repletion (Wert > unterer Normalwert oder Ausgangswert; ca. 18 Monate nach Therapie) (FI-A) Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Ocrelizumab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte (FI-A)</p>	Keine Daten
Rituximab (MabThera®, Truxima®, Rixathon®)	CD20-Rezeptor (B-Zell-depletion)	<p>Alle Impfungen 4 Wochen vor Behandlungsbeginn abschließen (bes. Warnhinweise in FI-A), ggf. auch kürzere Impfabstände (2 Wochen) vor Therapiebeginn möglich (Off-Label-Gebrauch) ^c</p> <p>Für optimalen Impferfolg frühestens 6 Monate nach der letzten Rituximab-Gabe. Influenza-Impfung auch während der Therapie und innerhalb des 6-Monats-Intervalls nach Therapieende empfohlen ^c</p> <p>Sicherheit zu keiner Zeit eingeschränkt</p>	<p>KI während Therapie (FI^a) Abschluss der Immunisierung mind. 4 Wochen vor Therapiebeginn (FI-A) ^c Impfungen frühestens 12 Monate nach Therapie, jedoch erst nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte (FI) Säuglinge, die <i>in utero</i> gegenüber Rituximab exponiert waren: Lebendimpfungen frühestens nach vollständiger Normalisierung der B-Zell-Werte ^c</p>	<p>Unter oder bei zeitlich versetzter (<6 Monate) Therapie schwer reduzierte, dennoch nachweisbare Immunantwort nach Influenza-Impfung [12, 138].</p> <p>6 Monate nach Kombinationstherapie mit MTX verminderte Immunantwort auf Pneumokokken (PCV7 [139] bzw. PPSV23 [140])- , aber nicht nach Tetanus-Impfung (FI) [140], verminderte Immunantwort nach Pneumokokken-Impfung PCV13 gefolgt von PPSV23 [141]</p>
Sarilumab (Kevzara®)	IL-6-Rezeptor	<p>Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen</p> <p>Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c</p>	<p>KI während Therapie (FI^a) Impfungen mind. 4 Wochen vor^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie ^c</p>	Keine Daten, Vorgehen analog zu Tocilizumab

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Secukinumab (Cosentyx®)	IL-17A-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^b) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie ^c	2 Wochen nach Einzeldosis keine eingeschränkte Immunantwort nach Influenza- und Meningokokken C-Impfung (FI-A) [142]
Sulfasalazin (z. B. Azulfidine®, ColoPleon®, Pleon®)	Multipel (z. B. Leukotrien-Synthese)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Lebendimpfungen können verabreicht werden (FI-I, FI-A), kein Abstand erforderlich ^c . <i>Ausnahme:</i> orale Typhus-Impfung frühestens 24 h nach Einnahme von Sulfasalazin (FI-A)	Bei niedriger Dosierung (Erwachsene: <3000 mg/Tag, Kinder: ≤40 mg/kg/Tag) keine wesentliche Minderung der Impfantwort [54, 55, 114] ^c . Adäquate Immunantwort auf Influenza-Impfung [143] und meist auf Meningokokken-Impfung [144]. Teilweise reduzierte Immunantwort nach Tetanus-Impfung [143]. Verringerte Immunreaktion nach Typhus-Lebendimpfstoff möglich (FI-A)
Teriflunomid (Aubagio®)	DNS-Biosynthese	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	KI während Therapie (FI ^b) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 6 Monate nach Therapie ^c	Unter Therapie leicht reduzierte, aber meist adäquate Immunantwort auf Influenza- [145] bzw. Tollwutimpfung [146] Auswasch-Option mit Aktivkohle oder Colestyramin (FI-A) → Impfabstände können dadurch verkürzt werden ^b
Tocilizumab (RoActemra®)	IL-6-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^b) Impfungen mind. 4 Wochen vor ^c bzw. frühestens 2 Monate nach Therapie ^c	Unter Monotherapie adäquate Immunantwort nach Influenza- und Pneumokokken(PPSV23)-Impfung, unter Kombinationstherapie mit MTX Immunantwort auf Pneumokokken(PPSV23)- und Tetanusimpfung zwar abgeschwächt aber dennoch meist ausreichend [147–149] (FI-A)
Tofacitinib (Xeljanz®) <i>Dosierung Kinder und Erwachsene:</i> Niedrig: ≤5–10 mg/Tag Hoch: > 10 mg/kg/Tag	Janus-Kinasen 1 und 3 (JAK/STAT-Signalhemmung)	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Dosisabhängig <i>Hochdosistherapie:</i> KI während Therapie (FI ^b), Impfungen mindestens 2, besser 4 Wochen vor (FI-A) und frühestens 2 Monate nach Therapie ^c <i>Niedrigdosistherapie:</i> Laut Expertenkonsens können MMR-, MMR-V- bzw. Varizellen-Impfungen mit Priorix®, PriorixTetra® bzw. Varilrix® nach individueller Nutzen-Risikoabschätzung erwogen werden (Off-Label-Gebrauch wegen besonderer Warnhinweise in der FI-A)	Bei niedriger Dosierung und in Kombination mit MTX keine wesentliche Minderung der Impfantwort [150] ^c . Immunantwort auf Influenzaimpfung unter Monotherapie nicht, bei Kombinationstherapie mit MTX leicht reduziert [151] Reduzierte humorale Immunantwort auf Pneumokokken(PPSV23)-Impfstoff [151] (FI-A), aber keine Reduktion der T-Zell-abhängigen Immunantwort auf PCV13- bzw. Tetanus-Impfstoff [152]

Tab. A-2 (Fortsetzung)

Medikamente	Wirkort	Impfabstände		Referenzen/Kommentare
		Totimpfstoffe	Lebendimpfstoffe	
Ustekinumab (Stelara®)	p40-Unter-einheit von IL-12 und IL-23	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen Bei laufender Therapie: Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls ^c	KI während Therapie (FI ^a) Impfungen mind. 2 Wochen vor Beginn der Therapie abschließen (FI-A) und frühestens 15 Wochen nach Therapie (FI-A) ^c	Keine Unterdrückung der Immunantwort auf Pneumokokken(PPSV23)- oder Tetanus-Impfung 4 Wochen vor der nächsten Ustekinumab-Injektion bei Langzeitbehandlung [153]
Vedolizumab (Entyvio®)	α4/β7-Integrin-Rezeptor	Jederzeit möglich; im Idealfall Immunisierung mind. 2, besser 4 Wochen vor Therapiebeginn abschließen	Lebendvakzine sollten unter der Behandlung mit Vedolizumab nur angewendet werden, wenn der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt (FI-A) Orale Lebendimpfstoffe während Therapie nicht empfohlen ^c , frühestens 3 Monate nach Therapie ^c	Eingeschränkte Wirkung oraler Impfstoffe (FI-A) [96]

FI Fachinformation, FI-I Fachinformation des Impfstoffes, FI-A Fachinformation des Arzneistoffes, KI Kontraindiziert, RA Rheumatoide Arthritis, MS Multiple Sklerose

^a Kontraindikation laut FI-I; besondere Warnhinweise laut FI-A

^b Zum praktischen Vorgehen der Auswaschung mit Aktivkohle oder Colestyramin vor Impfungen wird auf Wiedermann et al. verwiesen [54]

^c Expertenkonsens

Literatur

- Ständige Impfkommission (2018) Empfehlungen der Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 34:335–382
- Aga A-B, Lie E, Uhlrig T et al (2015) Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis* 74:381–388
- Listing J, Kekow J, Manger B et al (2015) Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFα inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 74:415–421
- Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M (2017) Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population—closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 76:1057–1063
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46:2287–2293
- McKinnon JE, Maksimowicz-McKinnon K (2016) Autoimmune disease and vaccination: impact on infectious disease prevention and a look at future applications. *Transl Res* 167:46–60
- Atzeni F, Batticciotto A, Masala IF, Talotta R, Benucci M, Sarzi-Puttini P (2016) Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases. *Isr Med Assoc Journal: Imaj* 18:164–167
- Horneff G (2015) Biologic-associated infections in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 17:66
- Lahiri M, Dixon W (2015) Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29:290–305
- Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY (2017) Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 23:570–577
- Winthrop KL, Mariette X, Silva JT et al (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 2):S21–s40
- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al (2011) EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70:414–422
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H et al (2017) Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 80:10–27
- Oikonen M, Laaksonen M, Aalto V et al (2011) Temporal relationship between environmental influenza A and Epstein-Barr viral infections and high multiple sclerosis relapse occurrence. *Mult Scler* 17:672–680
- De Keyser J, Zwanikken C, Boon M (1998) Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 159:51–53
- Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D (2010) Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 28:6609–6612
- Morillo-Gutierrez B, Worth A, Valappil M, Gaspar HB, Gennery AR (2015) Chronic Infection with Rotavirus Vaccine Strains in UK Children with Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 34:1040–1041
- Neven B, Perot P, Bruneau J et al (2017) Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 64:83–86
- Pereylygina L, Plotkin S, Russo P et al (2016) Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 138:1436–1439
- Loubet P, Kerneis S, Groh M et al (2015) Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 33:3703–3708
- Wasan SK, Calderwood AH, Long MD, Kappelman MD, Sandler RS, Farraye FA (2014) Immunization rates and vaccine beliefs among patients with inflammatory bowel disease: an opportunity for improvement. *Inflamm Bowel Dis* 20:246–250
- Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M (2015) Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 33:1446–1452
- Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F (2017) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen (I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt* 60:674–684

24. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N et al (2011) Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 10:341–352
25. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J (2016) Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine* 83:135–141
26. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S (2001) Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 344:319–326
27. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J et al (2006) Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 65:913–918
28. Farez MF, Correale J (2011) Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 68:1267–1271
29. Pool V, Gordon DM, Decker M (2012) Methodological issues with the risk of relapse study in patients with multiple sclerosis after yellow fever vaccination. *Arch Neurol* 69:144
30. Sokka T, Abelson B, Pincus T (2008) Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 26:S35–61
31. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al (2007) The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 57:1431–1438
32. Beukelman T, Xie F, Chen L et al (2012) Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 64:2773–2780
33. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R (2002) Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16:313–332
34. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, Sobki S, Rizvi S, Tariq M (2007) Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus* 16:755–763
35. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A et al (2013) Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 32:1301–1307
36. Juarez M, Misischia R, Alarcon GS (2003) Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 29:163–184
37. Denton CP, Khanna D (2017) Systemic sclerosis. *Lancet* 390(10103):1685–1699
38. Phillip R, Luqmani R (2008) Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 26:S94–104
39. Reinhold-Keller E, Moosig F (2011) Development of morbidity and mortality in ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 70:486–492
40. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C (2017) Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies—Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol* 28:412–429
41. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA (2010) A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 105:1231–1238
42. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose eV (2016) Qualitätshandbuch Multiple Sklerose. Empfehlungen zur Therapie der MS für Ärzte. <https://www.kompetenznetz-multiple-sklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>. Zugegriffen: 04. März 2019
43. Mailand MT, Frederiksen JL (2017) Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 264:1035–1050
44. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY et al (1997) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol* 48:312–314
45. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al (2001) Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344:327–332
46. Mouchet J, Salvo F, Raschi E et al (2018) Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases—A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 36:1548–1555
47. Ehl S, Bogdan C, Niehues T et al (2018) Impfen bei Immundefizienz Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt* 61:1034–1051
48. Migita K, Akeda Y, Akazawa M et al (2015) Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus. *Arthritis Res Ther* 17:149
49. Neven BPP, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS et al (2017) Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 64:83–86
50. Zhang J, Xie F, Deltzell E et al (2012) Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 308:43–49
51. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FL et al (2012) Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis* 14:237–241
52. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simoes M, Martins-Filho OA, Tauil PL (2015) Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol* 67:582–583
53. Williamson EM, Chahin S, Berger JR (2016) Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16:36
54. Wiedermann U, Sitte H, Burgmann H et al (2016) Impfungen bei Immundefekten/ Immunsuppression – Expertenstatus und Empfehlungen. *Klin Wochenschr* 128(4):337–376
55. Buehler S, Eperon G, Ribic C et al (2015) Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 145:w14159
56. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al (2014) 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58:309–318
57. Advisory Committee on Immunization Practices A (2011) General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports / Vol. 60 / No. 2 January 28, 2011.
58. Public Health Agency of Canada (2018) Canadian Immunization Guide: Part 3—Vaccination of Specific Populations. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#a25>; Zugegriffen: 17. Juli 2018
59. Elkayam O (2018) on behalf of EULAR task force. Update of EULAR recommendations for vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. EULAR Kongress-Abstract, Rheumatology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel
60. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP (2010) Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (hoboken)* 62:1034–1039
61. Heijstek MWKS, Armbrust W et al (2013) Effects of the Live Attenuated Measles-Mumps-Rubella Booster Vaccination on Disease Activity in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis A Randomized Trial. *JAMA* 309:2449–2456
62. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70:1704–1712
63. Rubin MJL, Ljungman E, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Shireesha D, Sung L, Keyserling H, Insoo K, Lorry G (2013) IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 58:e44–e100
64. Ständige Impfkommission (2018) AG Influenza der Ständigen Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epidemiol Bull* 2:19–28
65. Park JK, Lee MA, Lee EY et al (2017) Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 76:1559–1565
66. Libbey JE, Fujinami RS (2010) Potential triggers of MS. *Results Probl Cell Differ* 51:21–42
67. Ständige Impfkommission (2016) Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen. *Epidemiol Bull.* <https://doi.org/10.17886/Epi-Bull-2016-055.1>
68. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K (2016) Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 3:ofw205
69. Yun H, Yang S, Chen L et al (2016) Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol* 68:2328–2337
70. Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F (2017) Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 84:21–27
71. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL (2016) Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:1843–1847

72. Europäische Arzneimittel-Agentur, (EMA) (2018) Summary of product characteristics Shingrix(R).
73. Ständige Impfkommission (2018) Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epid Bull.* <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2017-059.2>
74. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ et al (2015) Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 211:1279–1287
75. Stadtmayer EA, Sullivan KM, Marty FM et al (2014) A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 124:2921–2929
76. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH (2013) Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 72:659–664
77. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE et al (2016) Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 34:4343–4350
78. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Askling HH (2016) Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* 34:650–655
79. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U (2009) Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatol (oxford)* 48:144–148
80. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W et al (2013) Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 309:2449–2456
81. Ständige Impfkommission (2017) Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI: Fachliche Anwendungsrichtlinie zur Masern-Postexposition prophylaxe bei Risikopersonen. *Epidemiol Bull* 2:17–25. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2017-002>
82. Diaz PS, Au D, Smith S et al (1991) Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatr Electron Pages* 87:166–170
83. Rosenfeld L, Mas Marques A, Niendorf S et al (2017) Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID). *Pediatr Allergy Immunol* 28:841–843
84. Klinkenberg D, Blohm M, Hoehne M et al (2015) Risk of Rotavirus Vaccination for Children with SCID. *Pediatr Infect Dis J* 34:114–115
85. Ling J, Koren G (2016) Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines* 15:239–256
86. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR et al (2016) Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Baillieres Clin Gastroenterol* 151:110–119
87. Ostensen M (2017) The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 10:661–669
88. Rivera L, Pena LM, Stainier I et al (2011) Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain—a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine* 29:9508–9513
89. Arvas A (2014) Vaccination in patients with immunosuppression. *Turk Pediatr Ars* 49:181–185
90. Office of the Chief Medical Officer of Health (2017) New Brunswick, Canada, Communicable Disease Control Branch. Rotavirus Vaccination Program Questions & Answers for Immunization Providers
91. Dekkiche S, de Valliere S, D'Acromont V, Genton B (2016) Travel-related health risks in moderately and severely immunocompromised patients: a case-control study. *J Travel.* <https://doi.org/10.1093/jtm/taw001>
92. Hall V, Johnson D, Torresi J (2018) Travel and biologic therapy: travel-related infection risk, vaccine response and recommendations. *J Travel Med.* <https://doi.org/10.1093/jtm/tay018>
93. Goeijenbier M, van Genderen P, Ward BJ, Wilder-Smith A, Steffen R, Osterhaus AD (2017) Travelers and influenza: risks and prevention. *J Travel Med.* <https://doi.org/10.1093/jtm/taw078>
94. Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, Renna S, Cascio A, Orlando A (2017) Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infect* 74:433–441
95. Lopez-Gigosos R, Campins M, Calvo MJ et al (2013) Effectiveness of the WC/rBS oral cholera vaccine in the prevention of traveler's diarrhea: a prospective cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 9:692–698
96. Wyant T, Leach T, Sankoh S et al (2015) Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 64:77–83
97. Staples JE, Gershman M, Fischer M (2010) Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mmwr Recomm Rep* 59:1–27
98. Burchard GD, Caumes E, Connor BA et al (2009) Expert opinion on vaccination of travelers against Japanese encephalitis. *J Travel Med* 16:204–216
99. Rosdahl A, Herzog C, Frösner G, Norén T, Rombo L, Askling HH (2018) An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression—A prospective, open-label, multi-center study. *Trav med infect dis* 21:43-50
100. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB et al (2016) Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *Bmc Musculoskelet Disord* 17:231
101. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK et al (2013) Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (hoboken)* 65:476–480
102. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M (2007) Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 9:R38
103. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY (2007) Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 34:272–279
104. Pratt PK Jr., David N, Weber HC et al (2018) Antibody Response to Hepatitis B Virus Vaccine is Impaired in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 24:380–386
105. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumaratne DS, Coles AJ, Jones JL (2013) Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol* 81:872–876
106. Papp K, Reich K, Leonardi CL et al (2015) Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 73:37–49
107. Public Health England (2017) Chapter 6 Contraindications and special considerations. In: Immunisation against infectious disease
108. Holvast A, van Assen S, de Haan A et al (2009) Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 60:2438–2447
109. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L et al (1998) Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 41:1828–1834
110. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J et al (2017) A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, auto-antibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus* 26(14):1483-1490. <https://doi.org/10.1177/0961203317703495>
111. Nagel J, Saxne T, Geborek P et al (2017) Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus* 26:1072–1081
112. Chioato A, Nosedà E, Felix SD et al (2010) Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 17:1952–1957
113. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK (2014) Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 41:648–657
114. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R et al (2011) Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 11:112–122
115. von Hehn C, Howard J, Liu S et al (2018) Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e409
116. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW et al (2004) Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 31:1356–1361

117. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, Sallum AM, Bonfa E, Silva CA (2015) Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine* 33:604–609
118. Rakoczi E, Perge B, Vegh E et al (2016) Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 83:675–679
119. Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S (2012) Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 30:936–940
120. Kappos L, Mehling M, Arroyo R et al (2015) Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol* 84:872–879
121. Boulton C, Meiser K, David OJ, Schmouder R (2012) Pharmacodynamic effects of steady-state fingolimod on antibody response in healthy volunteers: a 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study. *J Clin Pharmacol* 52:1879–1890
122. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ et al (2018) Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol* 25:527–534
123. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA (2000) Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 105:967–976
124. Migita K, Akeda Y, Akazawa M et al (2015) Opsonic and Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Golimumab Plus Methotrexate. *Medicine (Baltimore)* 94:e2184
125. Gabay C, Bel M, Combescurie C et al (2011) Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the A/S03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 63:1486–1496
126. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H et al (2010) A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 4:221–256
127. Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K et al (2014) Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8:223–233
128. deBruyn J, Fonseca K, Ghosh S et al (2016) Immunogenicity of Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Maintenance Infliximab Therapy: A Randomized Trial. *Inflamm Bowel Dis* 22:638–647
129. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P et al (2012) Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 18:1042–1047
130. Andrade P, Santos-Antunes J, Rodrigues S, Lopes S, Macedo G (2015) Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 30:1591–1595
131. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL (2007) Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 34:952–957
132. Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M (2005) Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Baillieres Clin Neurol* 65:1964–1966
133. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P (2007) Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol (oxford)* 46:608–611
134. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P (2006) Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (oxford)* 45:106–111
135. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM (2014) Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler* 20:1074–1080
136. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P (2014) Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 341:22–27
137. Vagberg M, Kumlin U, Svenningsson A (2012) Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurol Res* 34:730–733
138. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y et al (2008) Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 67:937–941
139. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Geborek P (2013) Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 15:R171
140. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A et al (2010) Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 62:64–74
141. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML (2015) Effect of Immunosuppressive Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease on Response to Routine Vaccinations: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 60:2446–2453
142. Chioato A, Nosedà E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picard H (2012) Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 19:1597–1602
143. Trollmo C, Gudmundsson S, Feltelius N, Rogberg S, Smedegard G, Klareskog L (2007) Sulphasalazine inhibits human antigen-specific immune responses in vivo. *Ann Rheum Dis* 66:481–485
144. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA et al (2007) Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 56:639–646
145. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M et al (2013) Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol* 81:552–558
146. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B et al (2015) Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e70
147. Tsuru T, Terao K, Murakami M et al (2014) Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 24:511–516
148. Mori S, Ueki Y, Akeda Y et al (2013) Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 72:1362–1366
149. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman M (2015) Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 74:818–822
150. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH et al (2017) The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol* 69:1969–1977
151. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A et al (2016) The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:687–695
152. Winthrop K, Korman N, Abramovits W et al (2017) T cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate to severe psoriasis during tofacitinib treatment. *J Am Acad Dermatol* 78(6):1149–1155. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.076>
153. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG et al (2013) Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol* 12:1122–1129

Online – Anhang

Impfen bei Immundefizienz

Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie

Inhalt

- **Tabelle A-1** – Fachinformation der Lebendimpfstoffe und Impfstoff-spezifische Anwendungshinweise
- **Hintergrundinformation** zu den bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Multiple Sklerose (MS) häufig verwendeten Immunsuppressiva/Immunmodulatoren

Tabelle A-1. Fachinformation der Impfstoffe und impfstoffspezifische Anwendungshinweise nach Expertenkonsens (Stand 20.07.2018)

Antigenkombination	Impfstoffe	Anwendungshinweis für Impfstoffe bei Immunsuppression
Totimpfstoffe		
<i>Standardimpfungen gegen</i>		
Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Polio, <i>Haemophilus influenzae</i> , Hepatitis B, Meningokokken C, HPV	Alle Impfstoffe	Empfohlen nach STIKO, laut Fachinformationen keine Einschränkungen.
<i>Indikationsimpfungen gegen</i>		
Influenza, Pneumokokken, Meningokokken (ACWY- und B), Herpes zoster	Alle Impfstoffe	Empfohlen nach STIKO, laut Fachinformationen keine Einschränkungen. Laut Expertenkonsens sind Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und Herpes zoster besonders wichtig.
Hepatitis-B, FSME		Empfohlen nach STIKO, laut Fachinformationen keine Einschränkungen.
Lebendimpfstoffe		
Varizellen	Varilrix®	Fachinformation: Kontraindiziert bei schwerer humoraler oder zellulärer Immundefizienz Besondere Warnhinweise: Eine Impfung kann bei Personen mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden (Gesamtlymphozytenzahl bei Erwachsenen mindestens 1200/mm ³ und kein anderer Hinweis auf Versagen der zellulären Immunität), wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt (Fachinformation und Kapitel 5.2 Haupttext)
	Varivax®	Fachinformation: Kontraindiziert bei Behandlung mit Immunsuppressiva (einschl. hoher Dosen von Kortikosteroiden) bzw. bei schwerer humoraler oder zellulärer Immundefizienz Eine Impfung kann bei Personen mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt
	Anwendungshinweis: <i>Niedrigdosierte Glukokortikoide bzw. Kurzzeittherapie mit Glukokortikoiden^o gelten nicht als immunsuppressiv und stellen keine Kontraindikation für eine Varizellen-Impfung dar. Laut Expertenkonsens kann die Varizellen Impfung mit Varilrix® unter leichter Immunsuppression^b induziert durch andere Arzneimittel als Einzelfallentscheidung nach Nutzen-Risikoabwägung erwogen werden.</i>	
MMR	Priorix®	Fachinformation: Kontraindiziert bei schwerer humoraler oder zellulärer Immundefizienz
	M-M-RVaxPro®	Fachinformation: Kontraindiziert bei immunsuppressiver Behandlung (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden) und bei schwerer humoraler oder zellulärer Immundefizienz <i>Keine Kontraindikation bei topischer oder niedrigdosierter parenteraler Kortikosteroidtherapie</i>
	Anwendungshinweis: <i>Niedrigdosierte Glukokortikoide bzw. Kurzzeittherapie mit Glukokortikoiden^o gelten nicht als immunsuppressiv und stellen keine Kontraindikation</i>	

	<i>für eine MMR-Impfung dar. Laut Expertenkonsens kann die Impfung gegen MMR mit Priorix® unter leichter Immunsuppression^b induziert durch andere Arzneimittel als Einzelfallentscheidung nach Nutzen-Risikoabwägung erwogen werden.</i>	
MMR-V	PriorixTetra®	Fachinformation: Kontraindiziert bei schwerer humoraler oder zellulärer Immundefizienz
	ProQuad®	Fachinformation: Kontraindiziert bei immunsuppressiver Behandlung (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden) und bei schwerer humoralen oder zellulären Immundefizienz <i>Keine Kontraindikation bei topischer oder niedrigdosierter parenteraler Kortikosteroidtherapie</i>
	Anwendungshinweis: <i>Niedrigdosierte Glukokortikoide bzw. Kurzzeittherapie mit Glukokortikoiden^a gelten nicht als immunsuppressiv und stellen keine Kontraindikation für eine MMR-V-Impfung dar. Laut Expertenkonsens kann die MMR-V Impfung mit PriorixTetra® unter leichter Immunsuppression^b induziert durch andere Arzneimittel als Einzelfallentscheidung nach Nutzen-Risikoabwägung erwogen werden.</i>	
Rotavirus	Rotarix	Fachinformation: Kontraindiziert für Säuglinge mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID) [FI] und bei Immundefizienz [#]
	Rotateq®	Fachinformation: Kontraindiziert bei bekannter oder vermuteter Immundefizienz
Influenza	FluenzTetra®	Fachinformation: Kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen mit klinischer Immunschwäche aufgrund von Erkrankungen oder infolge einer Therapie mit Immunsuppressiva, z.B. hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung. <i>Keine Kontraindikation bei topischen/inhalativen oder niedrigdosierten systemischen Kortikosteroiden</i>
	Anwendungshinweis: <i>Influenza-Totimpfstoff empfohlen</i>	
Typhus	Typhoral L®	Fachinformation: Kontraindiziert bei Immundefizienz, außerdem bei der gleichzeitigen Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten
	Anwendungshinweis: <i>Typhus-Totimpfstoff empfohlen</i>	
Gelbfieber	Stamaril®	Fachinformation: Kontraindiziert bei Immunsuppression: kongenital, idiopathisch oder nach Behandlung mit systemischen Steroiden (in einer höheren als der Standard-Dosierung von topischen oder inhalativen Steroiden), nach Bestrahlung oder nach Behandlung mit Zytostatika

Abkürzungen/Symbole: [#] Expertenkonsens;

^a Niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie: Erwachsene: < 10mg Prednisolonäquivalent/Tag, Kinder: < 0,2mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag) oder Kurzzeittherapie (< 2 Wochen) und/oder nicht systemische Glukokortikoidtherapie

^b Anhaltspunkte zur orientierenden Einordnung des Grades der Immunsuppression: leichte Immunsuppression bei niedrigdosierten Glukokortikoiden oder niedrigdosierten Basistherapeutika: MTX: Erwachsene: ≤ 0,4mg/kg/Woche oder ≤ 20mg/Wo; Kinder: ≤ 15mg/m² KOF/Woche; 6-Mercaptopurin: Erwachsene und Kinder: ≤ 1.5 mg/kg/Tag, Ciclosporin: Kinder und Erwachsene: ≤ 2,5mg/kg/Tag, Leflunomid: Erwachsene: ≤ 20mg/Tag, Kinder: ≤ 0,5mg/kg/Tag, Mycophenolat-Mofetil: Erwachsene: ≤ 2000mg/Tag, Kinder: ≤ 1200mg/m²/Tag; Tofacitinib: ≤ 5-10mg/Tag bei Erwachsenen [Expertenkonsens]. Die Anwendungshinweise entbinden impfende Ärztinnen und Ärzte nicht von der Pflicht einer genauen ärztlichen Prüfung des Einzelfalls unter Berücksichtigung des aktuellen Immunstatus von Patientinnen und Patienten bzw. deren immunologischer Restfunktion.

Hintergrundinformation zu den bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Multipler Sklerose häufig verwendeten Immunsuppressiva/Immunmodulatoren

Im Folgenden wird ein Überblick über Impfstoffstudien als Hilfestellung zur Einordnung des Grades der Immunsuppression bei Therapie mit häufig verwendeten Immunsuppressiva/Immunmodulatoren gegeben. Die meisten Studien untersuchten dabei die Effektivität von Impfungen mit Totimpfstoffen, zur Sicherheit von Lebendimpfstoffen unter immunsuppressiver Therapie gibt es nur relativ wenige Studien. Daten zur Sicherheit von Lebendimpfstoffen während der immunsuppressiven/-modulatorischen Therapie sind rar. Neben Glukokortikoiden werden synthetische und biologische Arzneistoffe bei den jeweiligen Indikationsgebieten (entzündlich-rheumatische Erkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, multiple Sklerose (MS) besprochen. Auf Wirkmechanismen bzw. zelluläre Effekte wird kurz eingegangen, um die Einordnung neuer Arzneistoffe zu erleichtern. Für empfohlene Zeitabstände zwischen immunsuppressiver Therapie und Impfungen, die auf Grundlage der aufgeführten Datenbasis, der Fachinformationen der Arzneimittel und von Expertenkonsens erarbeitet wurden, wird auf **Tab.2** im Hauptdokument verwiesen.

Inhaltsverzeichnis

1. Glukokortikoid-Monotherapie
2. Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen
 - 2.1. Konventionelle und gezielte synthetische Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), Basistherapeutika
 - 2.2. Biologika zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (biologische DMARDs)
3. Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen
 - 3.1. Basistherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit synthetischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren
 - 3.2. Biologika zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen
4. Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren zur Behandlung der multiplen Sklerose
 - 4.1. Verlaufsmodifizierende Therapie der multiplen Sklerose mit synthetischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren

4.2. Verlaufsmodifizierende Therapie der multiplen Sklerose mit Biologika

1. Glukokortikoid-Monotherapie

Laut Expertenkonsens ist bei Kurzzeittherapie (< 2 Wochen) oder bei niedriger Dosierung (< 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag bei Erwachsenen bzw. < 0,2 mg/kg/Tag bei Kindern) kein relevanter Effekt auf die Sicherheit oder Wirksamkeit einer Impfung zu erwarten. Dosierungen ≥ 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag (bzw. $\geq 0,2$ mg/kg/Tag bei Kindern) über ≥ 2 Wochen bzw. eine i.v. Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen (z.B. 20 mg/kg/Tag Prednisolonäquivalent über mehrere Tage in monatlicher Wiederholung) gelten als stark immunsuppressiv, d.h. die Immunogenität von Impfungen kann nachfolgend für 2-4 Wochen eingeschränkt sein. Die Sicherheit von Lebendimpfungen ist ab einer klinisch relevanten Immunsuppression mit Prednisolonäquivalenzdosen ab ≥ 10 mg/Tag Langzeittherapie (≥ 2 Wochen) signifikant beeinträchtigt, so dass hier eine eingeschränkte Indikation aufgrund der verminderten Immunantwort und des Risikos einer Impfvirusinfektion besteht.

2. Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

2.1. Konventionelle und gezielte synthetische Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), Basistherapeutika

DNS-Biosynthesehemmer

Methotrexat (MTX), Azathioprin, Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure und Leflunomid hemmen die DNS-Biosynthese und damit die Proliferation und Aktivierung von B- und T-Lymphozyten (Fachinformation [FI]). Die immunmodulatorische Wirkung von MTX wird außerdem über eine erhöhte Freisetzung des antiinflammatorisch-wirkenden Adenosins vermittelt [1]. Impfstoffstudien zu den einzelnen Immunsuppressiva werden im Folgenden besprochen.

MTX. Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass es unter Monotherapie mit MTX bei einem Großteil der Probandinnen und Probanden zu keiner reduzierten Immunantwort auf eine Influenzaimpfung (saisonale Influenza) kommt [2-6]. Allerdings wurde hinsichtlich der H1N1-Impfung (pandemische Influenza) eine eingeschränkte Immunantwort unter MTX Therapie beschrieben [7]. Auch bei Kombinationstherapie von MTX mit TNF-Antagonisten wurde eine leichte Einschränkung der Immunantwort auf eine saisonale Influenza-Impfung

beobachtet, insgesamt war die Immunogenität aber gut [3, 4]. Für die Monotherapie mit MTX konnte gezeigt werden, dass eine kurzzeitige, 2-wöchige Unterbrechung der MTX Gabe den Impferfolg nach Influenza-Impfung verbessern kann, ohne einen Wirkverlust des MTX zu bedingen [8]. Nach Pneumokokken-Impfung (PPSV23) wurde in den meisten [6, 9-12], aber nicht allen [13, 14] Studien eine nur moderate Einschränkung der Immunantwort beobachtet [6, 15-18]. Auch in Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitoren war die Immunantwort moderat reduziert [10, 11, 13]. Zu Lebendimpfungen gibt es einzelne, kleinere Studien zu Personen mit JIA, die auf eine gute Sicherheit und Effektivität der Masern-Mumps-Röteln und Varizellen-Impfung hinweisen [19-21].

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung (*Erwachsene*: $\leq 0,4$ mg/kg/Woche (ca. 7,5-25 mg/Woche; *Kinder*: ≤ 15 mg/m² Körperoberfläche/Woche) keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten [22-27].

Azathioprin. Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass die Immunantwort auf Influenza-Impfung z.B. bei Personen mit [2, 28, 29] und bei Personen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [30] im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen reduziert sein kann. Allerdings waren erniedrigte Antikörperspiegel nicht gegen alle Influenza-Stämme zu beobachten [28]. Bei Personen mit SLE kam es zu einer geringen Suppression der Impfantwort nach Gabe eines Pneumokokken(PPSV23)- bzw. Tetanustoxoid-Impfstoffes kurz vor Beginn der Therapie mit Azathioprin, wobei ein Großteil dieser Personen dennoch protektive Antikörperspiegel erreichte [31]. Bei Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Azathioprin wurde keine signifikant eingeschränkte Immunantwort auf PPSV23 festgestellt [32]. Widersprüchliche Ergebnisse liefern Studien zum Impferfolg nach Hepatitis-B-Impfung [32, 33].

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung (≤ 3 mg/kg/Tag, *Kinder* und *Erwachsene*) keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten [22-27]. Dennoch ist nach der deutschen FI die Gabe von Lebendimpfstoffen unter Azathioprin-Therapie kontraindiziert.

Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure (eingesetzt bei SLE im Rahmen eines Off-Label-Use). Die Datenlage zu Impfungen bei Personen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist sehr limitiert. Reduzierte Immunantworten wurden nach HPV-Impfung bei

SLE-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen [34] bzw. nach Influenza-Impfung bei Personen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen [35] beobachtet. In einer Studie zur Effektivität der Influenza-Impfung bei Personen mit Optikusneuritis fand sich eine reduzierte Immunantwort unter Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure im Vergleich zu verschiedenen Kontrollgruppen (gesunde Probandinnen und Probanden, mit Interferon (IFN)- oder Azathioprin-behandelte Personen) [36]. Die Studienpopulationen waren jeweils sehr klein. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung (Erwachsene: ≤ 2000 mg/Tag, Kinder: ≤ 1200 mg/m²/Tag) keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten.

Leflunomid. Es gibt nur sehr wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen während einer Leflunomid-Therapie. Gabay *et al.* fanden eine stark negative Assoziation zwischen der Therapie mit Leflunomid und der Höhe der erreichten Antikörperspiegel nach Influenza-Impfung. Diese Assoziation bestand sowohl für Antikörperspiegel nach der 1. als auch nach einer 2. Influenzaimpfung [35]. Andere Studien zur Impfantwort unter immunsuppressiver Therapie schließen zwar Leflunomid ein, lassen aber (u.a. wegen der geringen Fallzahl) keine spezifischen Schlussfolgerungen zur Impfantwort in Abhängigkeit von der Stärke der Immunsuppression unter Leflunomid zu [20, 37-39]. Im Gegensatz zu den meisten anderen synthetischen Antirheumatika haben Leflunomid (und auch dessen aktiver Metabolit Teriflunomid) eine sehr lange Halbwertszeit (HWZ = 14 Tage). Dies sollte bei der Gabe eines attenuierten Lebendimpfstoffes berücksichtigt werden. Die Eliminationsrate von Leflunomid kann ggf. durch Verabreichung einer oralen Suspension von Aktivkohlepulver oder Colestyramin beschleunigt werden [FI].

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung (Erwachsene: ≤ 20 mg/Tag; Kinder: $\leq 0,5$ mg/kg/Tag) keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten [22, 27].

Calcineurin-Inhibitoren

Ciclosporin hemmt die Bildung und Freisetzung von Zytokinen (u.a. IL-2 und weitere Interleukine) aus T-Helferzellen und dadurch die Ausreifung und Proliferation von T-Zellen [40]. Die Datenlage zur Effektivität von Impfungen unter Ciclosporin-Therapie bei Autoimmunerkrankungen ist allerdings sehr limitiert. In einer Studie wurde eine reduzierte Immunantwort auf eine Influenza-Impfung bei Personen mit juveniler Dermatomyositis unter Kombinationstherapie mit Prednisolon, MTX und Ciclosporin, nicht aber bei

Monotherapie mit Ciclosporin, beobachtet [41]. Weitere Rückschlüsse zur Immunantwort unter Ciclosporin lassen sich aus Impfstudien bei Transplantatempfängern ziehen. Nach Influenza-Impfung wurde in einigen [42-46], aber nicht allen [47-50] Studien eine reduzierte Immunantwort unter Ciclosporin beobachtet. Höhere Dosen Ciclosporin waren mit einer stärker reduzierten Immunantwort assoziiert [42-44]. Nach Pneumokokken(PPSV23)-Impfung wurde keine [51] bzw. nur eine partielle, moderate Reduktion [46, 52] der Immunantwort beobachtet [46]. Struijk *et al.* zeigten, dass Ciclosporin zwar die primäre Immunantwort auf eine Pneumokokken(PPSV23)- bzw. Tetanus-Impfung beeinträchtigt, es aber im Rahmen der sekundären, zeitlich verzögerten Immunantwort trotzdem bei einem Großteil der Probandinnen und Probanden zu einem adäquaten Anstieg der Antikörperspiegel kommt [46]. Die Immunantwort auf eine Tetanus-Impfung unter Ciclosporin-Therapie war in zwei weiteren Studien bei Transplantatempfängern [53] und Personen mit chronischer Uveitis unbeeinträchtigt [54]. Lebendimpfstoffe wurden nicht systematisch untersucht. In einer kleinen Studie wurden keine schweren Nebenwirkungen nach Gelbfieberimpfung unter Ciclosporin-Therapie bei Personen (n=8) nach solider Organtransplantation berichtet [55].

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung ($\leq 2,5$ mg/kg/Tag, Kinder und Erwachsene) keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten [27].

Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitoren

Apremilast führt durch Inhibition von PDE4 zu einem Anstieg von zellulärem cAMP und nachfolgend zu einer Reduktion der Expression von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF, IL-23, IL-17) und einem Anstieg des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 [FI]. Es gibt keine systematischen Studien zur Sicherheit und Effektivität von Impfungen während der Behandlung mit Apremilast. Lebendimpfungen waren während der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1) gestattet [56]. Die Fachinformation des Arzneistoffes führt Lebendimpfungen nicht explizit unter Gegenanzeigen oder besonderen Warnhinweisen auf, und das Nebenwirkungsspektrum zeigt keine besonderen Warnhinweise. Allerdings ist die Studienlage noch unzureichend.

Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren

Baricitinib und **Tofacitinib** führen als Inhibitoren von JAK1 und JAK2 bzw. JAK1 und JAK3 zu einer Hemmung der JAK/STAT-abhängigen Signaltransduktion verschiedener Zytokine in Immunzellen, was u.a. zu einer verminderten Transkription inflammatorischer Mediatoren und einer dadurch bedingten Reduktion der Immunglobuline IgG, IgM und IgA unter Baricitinib [F1] bzw. einer Veränderung der Anzahl natürlicher Killerzellen, B- sowie T-Lymphozyten unter Tofacitinib [F1] führt [57]. Unter Baricitinib und Tofacitinib scheint das Risiko an Herpes zoster zu erkranken im Vergleich zu Placebo und Therapien mit anderen Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) erhöht zu sein [57-60], daher profitieren diese Personen besonders von einer Impfung mit dem Herpes-Zoster-Totimpfstoff. Die Herpes-zoster-Lebendimpfung ist kontraindiziert [F1] [61]. Studien zur Effektivität von Tetanus- bzw. Pneumokokken(PCV13)-Impfung unter Tofacitinib-Langzeittherapie bei Personen mit Psoriasis zeigten adäquate T-Zell-abhängige Immunantworten bei den meisten dieser Personen [62]. In einer weiteren Studie wurde die humorale Immunantwort nach Pneumokokken(PPSV23)- bzw. Influenza-Impfung bei Personen mit RA untersucht. Nach Influenza-Impfung kam es zu keiner Reduktion der Immunantwort (Ausnahme: Kombinationstherapie Tofacitinib/MTX) im Vergleich zu einer nicht mit Tofacitinib behandelten Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu war die humorale Immunantwort auf eine PPSV23-Impfung reduziert und ein Teil der Probandinnen und Probanden blieb ungeschützt. Eine Unterbrechung der Tofacitinib-Therapie für 2 Wochen zeigte nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse [63]. Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder inaktivierten Impfstoffen unter Baricitinib-Therapie liegen bisher nicht vor, aufgrund der vergleichbaren klinischen Wirkung und Effekte auf Signalwege dürfte aber bezüglich Impfansprechen und Nebenwirkungen nach Experteneinschätzung kein wesentlicher Unterschied zu Tofacitinib bestehen.

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung (Baricitinib 2-4 mg/Tag und Tofacitinib 5-10 mg/Tag bei Erwachsenen) mit Ausnahme der PPSV23-Impfung keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten.

Weitere Arzneistoffe

Das Antimalariamittel **Hydroxychloroquin** hat auch antirheumatische und antivirale Eigenschaften [64, 65], wobei die immunsuppressive Wirkung vermutlich u.a. durch Beeinträchtigung der Antigen-Präsentation und des TLR9-Signalling zustande kommt [66,

67]. Weder nach Influenza-Impfung [35] noch nach Routineimpfungen (Tetanus, Diphtherie, Masern, Poliomyelitis, Typhus und Tuberkulose) wurde eine abgeschwächte Immunantwort beobachtet [FI]. Lebendimpfstoffe sind in der FI nicht unter KI oder besonderen Warnhinweisen aufgeführt.

Dimethylfumarat wird unter dem Abschnitt verlaufsmodifizierende Therapie der MS (4.1) besprochen.

2.2. Biologika zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (biologische DMARDs)

TNF-Antagonisten

Etanercept (Fusionsprotein aus humanem TNF-Rezeptor 2 und IgG1-Fc-Fragment) und die monoklonalen humanen anti-TNF-Antikörper **Infliximab**, **Adalimumab**, **Golimumab** und **Certolizumab-Pegol**, einschließlich Biosimilars, vermitteln ihre immunsuppressive Wirkung durch Blockade des proinflammatorisch wirkenden Zytokins TNF [FI]. In Studien wurden in der Regel nach einer Impfung protektive Antikörperspiegel erreicht, wobei jedoch die dokumentierten Spiegel bzw. der Anteil der Personen mit adäquater Immunantwort teilweise niedriger waren als bei Personen, die keine TNF-Antagonisten erhielten [3, 68, 69], [13]. Eine reduzierte, aber ausreichende Immunantwort wurde z.B. nach Influenzaimpfung bei Personen mit rheumatoider Arthritis unter Therapie mit TNF-Antagonisten festgestellt [3-5, 70], andererseits wurde keine reduzierte Immunantwort bei Monotherapie mit Adalimumab beobachtet [71]. Eine moderate Reduktion der Immunantwort nach Pneumokokken-Impfung (verschiedene Impfstoffe) unter Therapie mit TNF-Rezeptorantagonisten konnte in einigen [9, 13, 17, 69], aber nicht allen Studien [11] festgestellt werden. Bei Monotherapie mit Adalimumab wurde keine reduzierte Immunantwort nach Pneumokokken(PPSV23)-Impfung beobachtet, im Gegensatz zur Kombinationstherapie von Adalimumab mit MTX bzw. synthetischen DMARDs [71]. Die Sicherheit von Totimpfstoffen wurde durch TNF-Antagonisten nicht beeinträchtigt [23]. Die Studienlage insgesamt ist heterogen, und die Stärke der Immunantwort hängt von der Art des spezifischen TNF-Antagonisten, vom Therapieschema (Mono- oder Kombinationstherapie) und dem verwendeten Impfstoff ab [72]. Spezifische Daten zu den einzelnen TNF Antagonisten werden in **Tab. 2** im Haupttext aufgeführt.

Interleukin-Antagonisten

Tocilizumab und **Sarilumab** sind gegen den Interleukin-(IL)-6 Rezeptor bzw. Interleukin-6 gerichtete humane monoklonale Antikörper [F1]. IL-6 stellt ein wichtiges proinflammatorisches Zytokin dar und spielt eine Rolle bei der Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen. Daher ist zu erwarten, dass die protektive Antikörperantwort nach Impfungen gehemmt wird. Verschiedene Studien konnten jedoch zeigen, dass unter Monotherapie mit Tocilizumab keine signifikant reduzierte Immunantwort nach Influenza- [73, 74] und Pneumokokkenimpfung (PPSV23) [74-76] auftrat. Allerdings war die Immunantwort auf PPSV23 bei gleichzeitiger Gabe von Tocilizumab und MTX in Personen mit RA eingeschränkt [16, 75]. Nach Gabe eines Influenza-Impfstoffs wurden hingegen reduzierte, aber wirksame Antikörperspiegel auch bei Kombinationstherapie von Tocilizumab mit MTX erreicht [73]. Insgesamt ist die Studienlage, insbesondere hinsichtlich Sarilumab, noch unzureichend.

Canakinumab (humaner monoklonaler IL-1 β -Antagonist) und **Anakinra** (humaner rekombinanter IL-1-Antagonist) vermitteln ihre Wirkung über eine Hemmung der Zytokine IL-1 β bzw. von IL-1 α und IL-1 β , die auf zahlreiche Immunzellen und nicht-hämatopoetische Zellen wirken und insgesamt eine proinflammatorische Immunantwort auslösen [F1]. Es liegen nur wenige Impfstudien zu Anakinra bzw. Canakinumab vor, in der Regel wird aber eine ausreichende Impfantwort erzielt [20, 77]. Bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem Tetanus-/Diphtherie-Impfstoff wurde kein Unterschied in der Antikörperantwort zwischen der Anakinra- oder Placebo-Gruppe beobachtet [F1]. Bezüglich Lebendimpfstoffen existieren bisher nur Daten aus einer Studie, in der eine MMR-Auffrischimpfung nach Absetzen von Anakinra für 5 Halbwertszeiten (HWZ = 4-6h) sicher und immunogen war (kleine Fallserie mit n=3 Fällen) [20]. In diesem Zusammenhang ist es wert zu erwähnen, dass Anakinra im Gegensatz zu Canakinumab und den meisten Biologika eine sehr viel kürzere pharmakokinetische Halbwertszeit hat (HWZ von Anakinra: 4-6 h; HWZ von Canakinumab: 26 Tage). Daher kann die Gabe von Lebendimpfstoffen möglicherweise mit verkürztem zeitlichen Abstand im Vergleich zur Therapie mit Canakinumab erfolgen [35, 44]. Weitere Studien zur Sicherheit und Effektivität von Lebendimpfstoffen unter Anakinra-Therapie sind abzuwarten. Ergebnisse aus Impfstudien mit Canakinumab an gesunden Erwachsenen haben gezeigt, dass die Induktion und Persistenz der Antikörperreaktion durch

eine Einzeldosis Canakinumab 2 Wochen vor Gabe einer Influenza- bzw. Meningokokken-Impfung nicht beeinflusst wird [77]. Eine Fallserie (n=7 Personen mit CAPS) [78] und eine prospektive Beobachtungsstudie (n=68 Personen mit CAPS) [79] gaben Hinweise auf eine erhöhte Rate an lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach Pneumokokken-Impfung (verschiedene Impfstoffe) unter Canakinumab-Therapie (die Zeitfenster bis zur Verabreichung der Impfung waren dabei nicht einheitlich). Andere Impfstoffe wurden gut vertragen. Auch wenn keine erhöhte Nebenwirkungsrate nach Impfungen in einer Phase-III-Studie zur Sicherheit und Effektivität von Canakinumab beobachtet wurden [80], sollte vor der Pneumokokken-Impfung über möglicherweise zu erwartende Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Empfohlene Impfabstände sollten eingehalten werden (**Tab. 2**).

Secukinumab, Ixekizumab und **Ustekinumab** sind monoklonale humane bzw. humanisierte Antikörper, die die Zytokine IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab) bzw. die p40-Untereinheit der Zytokine IL-12 und IL-23 (Ustekinumab) binden und damit deren Interaktion mit den entsprechenden Rezeptoren auf natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten verhindern. Dadurch unterbleibt die IL-12- bzw. IL-23-abhängige Differenzierung und Proliferation von TH1- und TH17-Zellen sowie die IL-17-vermittelte Aktivierung von Granulozyten und Stromazellen [40, 81]. Obwohl der hemmende Effekt auf das Immunsystem bezüglich Infektionshäufigkeit geringer ausfällt als für TNF-Antagonisten, ist noch nicht geklärt, ob hieraus auch eine normale Impfantwort resultiert. Für die Langzeittherapie (≥ 3 Jahre) von Psoriasis-Personen mit Ustekinumab konnte gezeigt werden, dass es zu keiner reduzierten Immunantwort nach Pneumokokken(PPSV23)- und Tetanus-Impfung 4 Wochen vor der nächsten Ustekinumab-Injektion kam, im Vergleich zu Personen mit Psoriasis, die keine systemische Therapie erhielten [82]. Auch nach der Applikation einer Einzeldosis Secukinumab konnte keine reduzierte Immunantwort nach Influenza- bzw. Meningokokken-Impfung beobachtet werden, allerdings handelte es sich bei den in die Studie Eingeschlossenen um Gesunde, Ergebnisse aus Langzeitstudien fehlen bisher [83].

B-Zell-depletierende Antikörper und Kostimulationsinhibitoren

Rituximab depletiert nahezu vollständig CD20-exprimierende B-Zellen und induziert dadurch eine über mindestens 6-9 Monate anhaltende Suppression der humoralen (B-zellulären) Immunantwort [84]. Im Allgemeinen wurden innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen [FI]. Eine darüber hinaus gehende, anhaltende

Depletion der B-Zellen kann allerdings nicht ausgeschlossen werden [85] (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie [FI]). Unter Rituximab-Therapie kann die Immunantwort abgeschwächt sein [6, 85, 86]. So wurde in mehreren Studien eine stark reduzierte, aber dennoch nachweisbare Immunantwort nach Influenza-Impfung bei gleichzeitiger oder weniger als 6 Monate zurückliegender Gabe von Rituximab bei Personen mit RA beobachtet [6, 87-93]. Eine stark reduzierte Immunantwort wurde auch nach Pneumokokken-Impfung (PCV7) bei gleichzeitiger Therapie mit Rituximab beobachtet [76]. Bei Impfung 6 Monate nach Kombinationstherapie mit Rituximab und MTX wurde zwar weiterhin eine verminderte Immunantwort festgestellt, aber ein Großteil der Probandinnen und Probanden zeigte seroprotektive Plasmaspiegel [15]. Die T-Zell-unabhängige Immunantwort nach Gabe eines Tetanus-Impfstoffes war 6 Monate nach Rituximab-Gabe nicht vermindert [15].

Belimumab (Antikörper gegen den B-Zell-Überlebensfaktor BLyS [B-Lymphocyte Stimulator], auch BAFF [B cell-activating factor] genannt), hemmt das Überleben, die Proliferation und Ausdifferenzierung von B-Zellen [94]. Die Immunsuppression durch Belimumab ist im Vergleich zu Rituximab weniger stark. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es unter Therapie mit Belimumab zu keiner reduzierten Immunantwort nach Pneumokokken (PPSV23)-Impfung im Vergleich zur immunsuppressiven Standardtherapie [95, 96] bzw. gesunden Kontrollen kommt [97]. Es liegen allerdings keine ausreichenden Daten vor, um Rückschlüsse in Bezug auf die Immunantwort auf andere Impfstoffe zu ziehen.

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus humanem CTLA4 und einem IgG1-Fc-Fragment, das an die CD80- und CD86-Moleküle von antigenpräsentierenden Zellen bindet und dadurch deren aktivierende Interaktion mit CD28 auf T-Lymphozyten blockiert. Diese Kostimulationsblockade führt zu einer Hemmung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation sowie zur Zytokin- und Antikörperbildung [98]. In mehreren Studien wurde nach Gabe eines nicht-adjuvantierten H1N1-Influenza-Tot-Impfstoffes unter Abatacept-Therapie eine deutliche Reduktion der Immunantwort im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen bzw. mit MTX-behandelten Personen mit RA beobachtet [99, 100]. Im Gegensatz dazu kam es nach Gabe eines adjuvantierten H1N1-Influenza-Totimpfstoffes zu einer adäquaten Immunantwort unter Abatacept [101]. Kapetanovic *et al.* untersuchten Antikörperspiegel nach Pneumokokken (PCV7)-Impfung bei Personen mit RA unter Therapie mit Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, MTX und gesunden Kontroll-Personen und fanden die stärkste

Immunsuppression bei Rituximab, gefolgt von einer relativ moderaten Immunsuppression durch Abatacept [76]. Eine reduzierte Immunantwort nach Pneumokokken(PPSV23)-Impfung bzw. Tetanus-Impfung wurde in weiteren Studien bestätigt [102, 103], wobei der Effekt am stärksten ausgeprägt war, wenn die Impfung 2 Wochen nach Beginn der Abatacept-Therapie erfolgte [102]. Obwohl auch dann protektive Antikörper-Spiegel bei einem Teil der Teilnehmenden erreicht wurden, blieb ein Teil der Geimpften ungeschützt. Bei Impfung 2 Wochen vor oder 8 Wochen nach Abatacept-Gabe kam es nur zu einer geringen Abschwächung der Immunantwort nach PPSV23 [102]. Daher sollte soweit möglich insbesondere bei Abatacept, als auch bei Rituximab, der Impfstatus vor Therapiebeginn komplettiert werden.

3. Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

3.1. Basistherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit synthetischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren

Aminosalicylate

Sulfasalazin ist ein Prodrug mit immunmodulierenden (u.a. Hemmung der Leukotrien- und IL-8-Synthese) und bakterio-statischen Eigenschaften [104]. Die wenigen Studien zur Effektivität von Impfungen unter Sulfasalazin deuten auf eine nur leichte Immunsuppression hin. Trollmo *et al.* untersuchten die Immunantworten nach Tetanus- bzw. Influenza-Impfung bei Gesunden unter gleichzeitiger Gabe von Sulfasalazin und fanden reduzierte IgG- und IgA-Antikörperspiegel gegen Tetanus im Vergleich zu Placebo. Allerdings wurde kein Einfluss von Sulfasalazin auf IgA-Antikörperspiegel gegen Influenza bzw. generell kein Einfluss auf IgM-Antikörperspiegel festgestellt [105]. Auch bei Personen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen wurde keine eingeschränkte Immunantwort nach Influenza-Impfung unter Sulfasalazin-Therapie beobachtet [35]. In einer Studie zur Impfantwort nach Meningokokken-Impfung fand sich unter 7 mit Sulfasalazin-behandelten Personen mit JIA nur ein Non-Responder [106]. Laut FI ist eine verringerte Immunreaktion nach Gabe von Typhus-Lebendimpfstoff möglich.

Nach Expertenkonsens ist bei der Standarddosierung (Erwachsene: ≤ 3000 mg/Tag, Kinder: ≤ 40 mg/kg/Tag) keine wesentliche Minderung der Impfantwort zu erwarten [24, 25, 27].

Mesalazin (einer der aktiven Metaboliten von Sulfasalazine) bzw. **Olsalazin** führt zu keiner systemischen Immunsuppression [107]. Z.B. wurde in einer Studie zur Impfantwort nach Pneumokokken(PPSV23)-Impfung eine adäquate Immunantwort erreicht [108].

Weitere Arzneistoffe

Azathioprin und Methotrexat werden unter dem Abschnitt 2.1 bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besprochen.

3.2 Biologika zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Integrin-Antagonisten

Vedolizumab bindet an das Integrin $\alpha_4\beta_7$, welches sich u.a. als sog. „Lymphocyte Peyer’s patch adhesion molecule-1 (LPAM-1)“ in Peyer’schen Plaques findet, und hemmt dadurch die Einwanderung von T-Lymphozyten in das Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe [FI]. Es resultiert keine systemische Immunsuppression, aber ein erhöhtes Risiko für enterale Infektionen, gegen die der Darm normalerweise eine schützende Barriere aufweist. Dementsprechend ist unter Vedolizumab die Wirkung oraler Impfstoffe beeinträchtigt, die daher nicht empfohlen sind [109]. Im Gegensatz dazu kam es zu keiner Reduktion der schützenden Immunität gegen Hepatitis-B-Impfung (i.m.) nach Gabe einer Einzeldosis Vedolizumab bei Gesunden [109].

Weitere Arzneistoffe

Die TNF-Antagonisten Infliximab, Adalimumab und Golimumab sowie der IL-12/IL-23 Antagonist Ustekinumab werden unter dem Abschnitt 2.2 bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besprochen.

4. Weitere Immunsuppressiva/Immunmodulatoren zur Behandlung der MS

4.1. Verlaufsmodifizierende Therapie der MS mit synthetischen Immunsuppressiva /Immunmodulatoren

Glatirameracetat

Der Immunmodulator **Glatirameracetat** induziert vermutlich neuroprotektiv und immunsuppressiv wirkende Typ 2 T-Helferzellen (TH2) und regulatorische T-Zellen (Treg), die im ZNS aktiviert werden und dort antiinflammatorische Zytokine sezernieren [FI]. Neuere

Daten weisen darauf hin, dass Glatirameracetat auch myeloische Suppressorzellen und anti-inflammatorisch wirkende M2-Makrophagen induziert [110, 111]. In einer Studie zur Effektivität der Influenza-Impfung bei Person mit MS waren Antikörperspiegel und Seroprotektionsraten gegen den H1N1-Stamm unter Glatirameracetat mit gesunden Kontrollen bzw. IFN-behandelten Personen mit MS vergleichbar. Auch die Immunantwort auf eine Tetanus-Impfung war nicht eingeschränkt [112]. Insgesamt scheint die Immunsuppression unter Glatirameracetat nach Gabe von Totimpfstoffen gering zu sein. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht, sind aber laut FI während der Therapie nicht explizit unter Gegenanzeigen oder besonderen Warnhinweisen aufgeführt.

DNS-Biosynthesehemmer

Der Immunmodulator **Teriflunomid** hemmt (wie Leflunomid) die DNS-Biosynthese und damit die Proliferation und Aktivierung von B- und T-Lymphozyten, ohne eine allgemein zytotoxische Wirkung zu vermitteln [113, 114]. Bar-Or et al. untersuchten in zwei Studien die Impfeffektivität nach Influenza-Impfung bei Personen mit MS bzw. nach Tollwut-Impfung bei Gesunden und konnten zeigen, dass die Impfungen unter gleichzeitiger Therapie mit Teriflunomid sicher und wirksam waren [115, 116]. Seroprotektive Antikörperspiegel wurden bei der überwiegenden Mehrheit erreicht, wenngleich die Immunantworten bei Gabe von 14 mg Teriflunomid/Woche im Vergleich zu den jeweiligen Vergleichsgruppen leicht abgeschwächt waren. Bei Langzeitanwendung von 7 mg Teriflunomid/Woche war der Anteil der Teilnehmenden, der seroprotektive Antikörperspiegel nach Influenza-Impfung erreichte, im Vergleich zur Referenzgruppe (Therapie mit IFN β , s.u.) nicht reduziert [116]. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

Mitoxantron ist ein unselektives Immunsuppressivum mit zytotoxischen Eigenschaften. *In vitro* wurde eine Hemmung der B-Zell-, T-Zell- und Makrophagenproliferation sowie eine Beeinträchtigung der Antigenpräsentation bzw. der Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen und Antikörpern nachgewiesen [FI]. In der einzigen systematischen Studie zur Impfeffektivität von Personen mit MS unter Mitoxantron wurde eine sehr viel stärkere Suppression der Immunantwort nach Influenza-Impfung im Vergleich zu mit IFN- β , Glatirameracetat oder Natalizumab Behandelten festgestellt [117]. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

Fumarsäureester

Dimethylfumarat hat immunmodulierende Eigenschaften und führt zur Verschiebung von proinflammatorischen hin zu antiinflammatorischen T-Helferzellen. Dimethylfumarat ist zwar nicht direkt immunsuppressiv, führt aber zur Abnahme der Lymphozytenzahl und kann eine deutliche Lymphopenie auslösen [118]. Darüber hinaus aktiviert Dimethylfumarat *nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor 2* (Nrf2)-abhängige anti-oxidative Mechanismen und hemmt verschiedene proinflammatorische Signalwege (u.a. NF-κB, Mitogen- und Stress-aktivierte Kinase, ribosomale S6-Kinase) [119, 120]. Es liegen bisher nur Daten aus einer vom Hersteller durchgeführten Impfstoffstudie zur Effektivität von Impfstoffen unter Dimethylfumarat-Therapie vor. Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass adäquate Immunantworten nach Tetanus-Diphtherie-, Pneumokokken(PPSV-23)- bzw. Meningokokken-Impfung erzielt wurden. Der Anteil von Personen mit MS mit seroprotektiven Antikörperspiegeln war unter Dimethylfumarat mit dem unter IFN Therapie vergleichbar [121]. Eine Sub-Gruppen-Analyse von Personen mit Lymphopenie wurde nicht durchgeführt. Laut Fachinformation von Tecfidera® (Behandlung der MS) sollten Lebendimpfstoffe nicht unter Therapie verabreicht werden, außer in Ausnahmefällen nach Nutzen-Risikoabwägung. Bei ausgeprägter Lymphopenie sind Lebendimpfungen generell kontraindiziert.

Azathioprin (Reservetherapie bei MS) wird unter dem Abschnitt 2.1 bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen besprochen.

Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren

Fingolimod wird im Körper phosphoryliert und bindet dann als Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Analogon an S1P-Rezeptoren, u.a. an den S1P1-Rezeptor auf T- und B-Lymphozyten. Dies führt zur Rezeptorinternalisation und damit zur Hemmung der S1P-abhängigen Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten in die Blutbahn [F1]. Unter der Therapie mit **Fingolimod** kann es zu einer eingeschränkten Immunantwort, z.B. nach Influenza- [122, 123], Tetanus- [123] bzw. Pneumokokken(PCV23)-Impfung [124] kommen. Indikatoren für eine Seroprotektion konnten aber bei einem Großteil der mit Fingolimod behandelten Personen mit MS nachgewiesen werden, nur in einigen Studien wurde eine eingeschränkte Immunantwort beobachtet [125]. Es wurden jedoch schwerwiegende Folgen nach einer Varizellen-Infektion beschrieben [126], so dass vor Beginn der Therapie der Impf-

bzw. Serostatus dahingehend explizit überprüft und die Impfung ggfs. durchgeführt werden sollte.

4.2. Verlaufsmodifizierende Therapie der MS mit Biologika

Typ I Interferone

Typ I Interferone (IFN- α und IFN- β) haben immunmodulatorische und antivirale Eigenschaften und vermitteln ihre Wirkung u.a. auf Ebene der T-Zellen, B-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen [127, 128]. Trotz der Interaktion an mehreren pathophysiologischen Schnittstellen ist bei Monotherapie mit IFN- β nur eine leichte Immunsuppression zu erwarten. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit IFN- β zu keiner reduzierten Immunantwort bei Personen mit MS führt [117, 122, 129, 130], auch unter kontinuierlicher Hochdosis-Therapie [130]. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht, sind aber laut FI während der Therapie nicht explizit unter Gegenanzeigen oder besonderen Warnhinweisen erwähnt.

T- und B-Zell-depletierende Antikörper

Alemtuzumab (Antikörper gegen CD52) führt zu einer langanhaltenden Abnahme der T- und B-Zellen, selbst nach einmaligem Therapie-Zyklus. Als mediane Regenerationszeiten bis zum Erreichen normaler Plasmaspiegel wurden bei Personen mit MS 3 Jahre (T-Zellen) bzw. 8 Monate (B-Zellen) berichtet, wobei Baseline-Spiegel, die vor Gabe von Alemtuzumab gemessen wurden, bei einem Teil dieser Personen nicht wieder erreicht wurden [131, 132]. Bei etwa 80% erreichten die Lymphozytengesamtzahlen 12 Monate nach jeder Behandlungsphase die untere Normalgrenze [FI]. In einer Studie zur humoralen Immunkompetenz bei Personen mit MS wurden seroprotektive Antikörper-Spiegel gegen Pneumokokken(PPSV23)-, Tetanus-, Diphtherie-, Polio- und *Haemophilus-influenzae-Typ-b* (Hib)-Impfstoffe nach Alemtuzumab-Therapie beobachtet. Allerdings erfolgte die Impfung erst 1,5-86 Monate nach Therapieende. Impfungen, die ≤ 6 Monate nach Therapieende verabreicht wurden, zeigten niedrigere Responderraten [133]. Die Immunantwort auf Lebendimpfstoffe und die T-Zell-Antwort wurden nicht untersucht.

B-Zell-depletierende Antikörper

Ocrelizumab depletiert selektiv CD20-exprimierende B-Zellen und supprimiert dadurch die humorale (B-zelluläre) Immunantwort über Monate. Die mediane Zeit bis zur

Rekonstituierung des B-Zell-Kompartments nach Absetzen von Ocrelizumab beträgt 18 (Bereich 7-44) Monate [FI]). Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen einer Impfung auf mit Ocrelizumab-behandelte Personen vor. Laut FI bleiben aber die angeborene und die vorbestehende, durch langlebige Plasmazellen vermittelte humorale Immunität erhalten. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen während einer Behandlung mit Ocrelizumab und bis zur B-Zell-Repletion (s.o.) wird nicht empfohlen. Dies gilt auch für Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Ocrelizumab behandelt wurden [FI].

Integrin-Antagonisten

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen α 4-Integrine. Er verhindert u.a. die Adhäsion von T-Lymphozyten und deren Einwanderung in Entzündungsherde im Gewebe, insbesondere ins ZNS [FI]. Studien zur Immunkompetenz unter Natalizumab-Therapie nach Influenza-Impfung ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Vagberg et al. fanden keine Unterschiede in der Stärke der Immunantwort im Vergleich zu nicht mit Natalizumab behandelten gesunden Probanden [134], während Olberg et al. eine abgeschwächte Immunantwort beobachteten [117, 122]. Unterschiede zwischen Natalizumab- und Kontroll-Gruppe wurden aber nicht in allen Influenzasaisons bzw. bei allen Influenza-Stämmen festgestellt [117]. Kaufmann et al. fand keinen signifikanten Unterschied in der humoralen Immunantwort auf eine Tetanus-Impfung bei Langzeittherapie mit Natalizumab im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe [135]. Insgesamt ist die Datenlage zum Grad der Immunsuppression unter Natalizumab-Therapie noch unzureichend. Lebendimpfstoffe wurden nicht untersucht.

Literatur

1. Malaviya AN (2016) Low-Dose Methotrexate (LD-MTX) in Rheumatology Practice - A Most Widely Misunderstood Drug. *Current rheumatology reviews* 12:168-176
2. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. (2002) Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29:2555-2557
3. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, et al. (2008) The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 67:713-716
4. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P (2007) Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 46:608-611
5. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. (2006) Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 65:191-194
6. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J (2014) Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:1016-1026
7. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, et al. (2011) Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis* 70:2144-2147
8. Park JK, Lee MA, Lee EY, et al. (2017) Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 76:1559-1565
9. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, et al. (2004) Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 31:1356-1361
10. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, et al. (2008) Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 26:3528-3533
11. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjoholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P (2006) Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45:106-111
12. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL (2007) Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 34:952-957
13. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB (2004) The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 33:283-288
14. Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. (2002) Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 34:147-153
15. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. (2010) Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 62:64-74
16. Bingham CO, 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M (2015) Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated

- with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 74:818-822
17. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. (2015) Opsonic and Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Golimumab Plus Methotrexate. *Medicine (Baltimore)* 94:e2184
 18. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, et al. (2016) Longterm Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 43:267-272
 19. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U (2009) Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 48:144-148
 20. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. (2013) Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 309:2449-2456
 21. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP (2010) Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:1034-1039
 22. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. (2011) EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70:1704-1712
 23. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. (2011) EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70:414-422
 24. Wiedermann U, Sitte H, Burgmann H, al. e (2016) Impfungen bei Immundefekten/ Immunsuppression - Expertenstatus und Empfehlungen *Klin Wochenschr*:337-376
 25. Buhler S, Eperon G, Ribic C, et al. (2015) Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 145:w14159
 26. McKinnon JE, Maksimowicz-McKinnon, K (2016) Autoimmune disease and vaccination: impact on infectious disease prevention and a look at future applications. *Transl Res* 167:46-60
 27. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. (2011) Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 11:112-122
 28. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. (2006) Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis* 65:913-918
 29. Holvast A, van Assen S, de Haan A, et al. (2009) Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 60:2438-2447
 30. Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, et al. (2014) Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8:223-233
 31. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. (1998) Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 41:1828-1834
 32. Dotan I, Werner L, Vigodman S, et al. (2012) Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis* 18:261-268

33. Andrade P, Santos-Antunes J, Rodrigues S, Lopes S, Macedo G (2015) Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 30:1591-1595
34. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH (2013) Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 72:659-664
35. Gabay C, Bel M, Combescure C, et al. (2011) Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 63:1486-1496
36. Kim W, Kim SH, Huh SY, et al. (2013) Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol* 20:975-980
37. van den Bijllaardt W, Siers HM, Timmerman-Kok C, et al. (2013) Seroprotection after hepatitis a vaccination in patients with drug-induced immunosuppression. *J Travel Med* 20:278-282
38. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simoes M, Martins-Filho OA, Tauil PL (2015) Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol* 67:582-583
39. Zhang J, Delzell E, Xie F, et al. (2011) The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 13:R174
40. Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., A. S (2016) *Pharmakologie kompakt. Allgemeine und klinische Pharmakologie, Toxikologie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
41. Guissa VR, Pereira RM, Sallum AM, et al. (2012) Influenza A H1N1/2009 vaccine in juvenile dermatomyositis: reduced immunogenicity in patients under immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 30:583-588
42. Keshtkar-Jahromi M, Argani H, Rahnavardi M, et al. (2008) Antibody response to influenza immunization in kidney transplant recipients receiving either azathioprine or mycophenolate: a controlled trial. *Am J Nephrol* 28:654-660
43. Huang KL, Armstrong JA, Ho M (1983) Antibody response after influenza immunization in renal transplant patients receiving cyclosporin A or azathioprine. *Infect Immun* 40:421-424
44. Versluis DJ, Beyer WE, Masurel N, Wenting GJ, Weimar W (1986) Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine. *Transplantation* 42:376-379
45. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorter SD, Mehta AC, Schilz RJ, Maurer JR (2001) The humoral immune response to influenza vaccination in lung transplant patients. *Eur Respir J* 18:971-976
46. Struijk GH, Minnee RC, Koch SD, et al. (2010) Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int* 78:934-940
47. Mack DR, Chartrand SA, Ruby EI, Antonson DL, Shaw BW, Jr., Heffron TG (1996) Influenza vaccination following liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg* 2:431-437
48. Azevedo LS, Gerhard J, Miraglia JL, et al. (2013) Seroconversion of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccination in kidney transplant patients and the influence of different risk factors. *Transpl Infect Dis* 15:612-618

49. Karbasi-Afshar R, Izadi M, Fazel M, Khedmat H (2015) Response of transplant recipients to influenza vaccination based on type of immunosuppression: A meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 26:877-883
50. Candon S, Thervet E, Lebon P, et al. (2009) Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9:2346-2354
51. Dengler TJ, Strnad N, Buhring I, et al. (1998) Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 66:1340-1347
52. Lindemann M, Heinemann FM, Horn PA, Witzke O (2012) Long-term response to vaccination against pneumococcal antigens in kidney transplant recipients. *Transplantation* 94:50-56
53. Rentenaar RJ, van Diepen FN, Meijer RT, et al. (2002) Immune responsiveness in renal transplant recipients: mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo. *Kidney Int* 62:319-328
54. Palestine AG, Roberge F, Charous BL, Lane HC, Fauci AS, Nussenblatt RB (1985) The effect of cyclosporine on immunization with tetanus and keyhole limpet hemocyanin (KLH) in humans. *J Clin Immunol* 5:115-121
55. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FL, et al. (2012) Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis* 14:237-241
56. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. (2015) Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 73:37-49
57. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL (2016) Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:1843-1847
58. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. (2017) Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol* 69:1960-1968
59. Winthrop KL (2017) The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 13:234-243
60. Winthrop KL, Lebowitz M, Cohen AD, et al. (2017) Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol* 77:302-309
61. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, et al. (2017) The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol* 69:1969-1977
62. Winthrop K, Korman N, Abramovits W, et al. (2017) T cell-mediated immune response to pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) and tetanus toxoid vaccine in patients with moderate to severe psoriasis during tofacitinib treatment. *J Am Acad Dermatol*
63. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. (2016) The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:687-695
64. Danza A, Ruiz-Irastorza G (2013) Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 22:1286-1294
65. Rolain JM, Colson P, Raoult D (2007) Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 30:297-308
66. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y (2012) Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 42:145-153

67. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF (2015) Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* 23:231-269
68. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK (2014) Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 41:648-657
69. Rakoczi E, Perge B, Vegh E, et al. (2016) Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine* 83:675-679
70. Kobie JJ, Zheng B, Bryk P, et al. (2011) Decreased influenza-specific B cell responses in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Res Ther* 13:R209
71. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY (2007) Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 34:272-279
72. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, Graninger WB (2008) Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 20:295-299
73. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K (2012) Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71:2006-2010
74. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. (2014) Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 24:511-516
75. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. (2013) Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 72:1362-1366
76. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Geborek P (2013) Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 15:R171
77. Chioato A, Nosedà E, Felix SD, et al. (2010) Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 17:1952-1957
78. Walker UA, Hoffman HM, Williams R, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins PN (2016) Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Arthritis Rheumatol* 68:516-520
79. Jaeger VK, Hoffman HM, van der Poll T, et al. (2017) Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study. *Rheumatology (Oxford)* 56:1484-1491
80. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. (2011) Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 70:2095-2102
81. Eyerich K, Dimartino V, Cavani A (2017) IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *Eur J Immunol* 47:607-614

82. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG, et al. (2013) Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol* 12:1122-1129
83. Chioato A, Nosedà E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picaud H (2012) Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 19:1597-1602
84. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC (2006) Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:613-620
85. Cheng DR, Barton R, Greenway A, Crawford NW (2016) Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence to pediatric patients. *Expert Rev Vaccines* 15:1567-1574
86. Kado R, Sanders G, McCune WJ (2016) Suppression of normal immune responses after treatment with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 28:251-258
87. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. (2008) Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 67:937-941
88. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Hawi G, Bokarewa MI (2010) Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 12:R111
89. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. (2010) Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 62:75-81
90. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM (2007) Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 66:1402-1403
91. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. (2011) The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 29:1643-1648
92. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, et al. (2013) Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol* 33:388-396
93. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Morner A, Geborek P (2014) Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 16:R2
94. Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch X, Stone JH, Khamashta MA (2012) B-cell-depleting therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 125:327-336
95. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, et al. (2017) A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus*:961203317703495
96. Azoicai T, Antoniu S, Caruntu ID, Azoicai D, Antohe I, Gavrilovici C (2018) Belimumab and antipneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 14:175-177
97. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. (2017) Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus* 26:1072-1081
98. Blair HA, Deeks ED (2017) Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 77:1221-1233

99. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, et al. (2013) Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:476-480
100. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. (2012) Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)* 51:695-700
101. Milanetti F, Germano V, Nisini R, et al. (2014) Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol* 177:287-294
102. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M (2007) Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 9:R38
103. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. (2015) Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 17:357
104. Kanerud L, Engstrom GN, Tarkowski A (1995) Evidence for differential effects of sulphasalazine on systemic and mucosal immunity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 54:256-262
105. Trollmo C, Gudmundsson S, Feltelius N, Rogberg S, Smedegard G, Klareskog L (2007) Sulphasalazine inhibits human antigen-specific immune responses in vivo. *Ann Rheum Dis* 66:481-485
106. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, et al. (2007) Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 56:639-646
107. Wasan SK, Zullo S, Berg A, Cheifetz AS, Ganley-Leal L, Farraye FA (2016) Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on Low-dose Immunosuppression. *Inflamm Bowel Dis* 22:1391-1396
108. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. (2012) Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 18:1042-1047
109. Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. (2015) Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 64:77-83
110. Prod'homme T, Zamvil SS (2018) The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med*
111. van der Touw W, Kang K, Luan Y, et al. (2018) Glatiramer Acetate Enhances Myeloid-Derived Suppressor Cell Function via Recognition of Paired Ig-like Receptor B. *J Immunol* 201:1727-1734
112. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA (2000) Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* 105:967-976
113. Li L, Liu J, Delohery T, Zhang D, Arendt C, Jones C (2013) The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Neuroimmunol* 265:82-90
114. Claussen MC, Korn T (2012) Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol* 142:49-56
115. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, et al. (2015) Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e70

116. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, et al. (2013) Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81:552-558
117. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM (2014) Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler* 20:1074-1080
118. Spencer CM, Crabtree-Hartman EC, Lehmann-Horn K, Cree BA, Zamvil SS (2015) Reduction of CD8(+) T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e76
119. Andersen JL, Gesser B, Funder ED, et al. (2018) Dimethyl fumarate is an allosteric covalent inhibitor of the p90 ribosomal S6 kinases. *Nat Commun* 9:4344
120. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V (2018) Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev* 17:1240-1250
121. von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. (2018) Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e409
122. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. (2018) Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol* 25:527-534
123. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. (2015) Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 84:872-879
124. Boulton C, Meiser K, David OJ, Schmouder R (2012) Pharmacodynamic effects of steady-state fingolimod on antibody response in healthy volunteers: a 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose study. *J Clin Pharmacol* 52:1879-1890
125. Mehling M, Hilbert P, Fritz S, et al. (2011) Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 69:408-413
126. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:402-415
127. Kasper LH, Reder AT (2014) Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Ann Clin Transl Neurol* 1:622-631
128. Berger T, Ehling R (2008) Immunologische Effekte von Interferon beta und Glatiramacetat in der Behandlung der Multiplen Sklerose. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 9:14-21
129. Mehling M, Fritz S, Hafner P, et al. (2013) Preserved antigen-specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFNbeta-therapy. *PLoS One* 8:e78532
130. Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M (2005) Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology* 65:1964-1966
131. Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, et al. (2012) Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:298-304
132. Coles AJ (2013) Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 10:29-33
133. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL (2013) Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 81:872-876
134. Vagberg M, Kumlin U, Svenningsson A (2012) Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurol Res* 34:730-733

135. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P (2014) Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 341:22-27