

POSITIONSPAPIER

Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf Personen mit primärer Immundefizienz: Versorgung, Erkrankungsrisiko, Impfstrategie

Menschen, die an primärer Immundefizienz (PID)/angeborenen Störungen des Immunsystems (IEI) leiden, haben laut aktueller Studienlage ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion mit erhöhter Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate. Expertinnen und Experten empfehlen eine möglichst rasche Impfung für diese Risikogruppe.



Shutterstock

1. PANDEMIE UND VERSORGUNGSSITUATION VON PID/IEI-PATIENTINNEN UND PATIENTEN

Der erste strenge Lockdown aufgrund der COVID-19-Pandemie im Frühjahr 2020 führte unter anderem zu Zugangsbeschränkungen und – regional unterschiedlich – zu vorübergehenden Schließungen von medizinischen Einrichtungen abseits der Notfall- und Akutversorgung. Dies betraf zum Teil auch die immunologischen Ambulanzen, die in große Kliniken integriert sind. Vielfach wurde auf Notfallbetrieb umgestellt und Kontrolltermine bzw. Routinebehandlungen wurden zum Teil unterbrochen oder verschoben.

Parallel dazu gingen auch die Zuweisungen zur Abklärung potenzieller Immundefizienzen aufgrund der massiv reduzierten Patientenfrequenzen im niedergelassenen Bereich durch die Zu-

Von
Univ.-Prof. Dr. Ulrike Demel, Graz;
Univ.-Prof. Dr.
Elisabeth Förster-Waldl, Wien;
Prim. Univ.-Prof. Dr.
Christian Huemer, Bregenz;
OÄ Dr. Andrea Schroll, PhD, Innsbruck;
Univ.-Prof. Dr. Hermann Wolf, Wien

rückhaltung vieler Betroffener, Krankenhäuser aufzusuchen, spürbar zurück. Das ist insofern problematisch, als sich dadurch die Diagnosestellung und ein eventuell indizierter Therapiebeginn signifikant verzögern. Für Menschen mit Immun-/Abwehrschwäche stellen solche Verzögerungen gerade im Rahmen einer viralen Pandemie ein erhebliches Gefährdungspotenzial dar.

Weiters führte die teilweise reduzierte Verfügbarkeit niedergelassener Ordi-

nationen dazu, dass Patientinnen und Patienten auch mit banalen Infektionen verstärkt von sich aus in immunologische Spezialeinrichtungen kamen, wie etwa an der Immunologischen Tagesklinik in Wien zu beobachten war.

Ein verstärktes zusätzliches Versorgungsangebot für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz in Form dislozierter Tageskliniken oder auch Gemeinschaftspraxen scheint – nicht zuletzt aufgrund der Erfahrungen im bisherigen Pandemieverlauf – jedenfalls überlegenswert.

Aktuell hat sich die Versorgungssituation an spezialisierten immunologischen Versorgungseinrichtungen wieder deutlich entspannt und die Terminfrequenz – unter Berücksichtigung strenger Hygiene- und Sicherheitsvorkehrungen – ist weitgehend normalisiert. Gleiches gilt

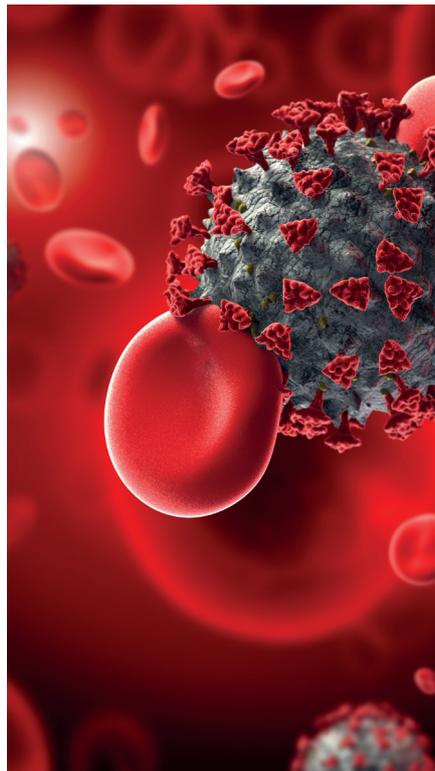
auch für die Zahl der Zuweisungen, die in etwa wieder das Ausmaß wie vor der Pandemie erreicht haben.

i.v. Therapie vs. subkutanes Home Treatment

Eine Konsequenz von Vorbehalten mancher PID/IEI-Patientinnen und -Patienten gegenüber dem Klinik-Setting während der Pandemie war deren Wunsch, ihre Therapie mit Immunglobulininfusionen von der Ambulanz einer Klinik in Richtung Home Treatment zu verlagern. Home Treatment kann in einer Pandemie vorteilhaft sein gegenüber der regelmäßigen Klinik-Betreuung, in deren Rahmen Patientinnen und Patienten regelmäßig zur Infusion in die Krankenhausambulanz kommen und sich selbst bei Einhaltung aller Vorsichtsmaßnahmen unvermeidlich potenziellen Infektionskontakten aussetzen. Auf dem virtuellen Kongress der European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2020 wurden dazu auch einige rezente Studiendaten präsentiert, wonach Home Treatment in der Pandemie günstiger ist, weil es die Therapietreue der Patientinnen und Patienten fördert und es zu keinen Unterbrechungen der Behandlung kommt.

Andererseits ist aber auch zu beachten, dass die Umstellung einer bewährten Therapie von i.v. auf subkutanes Home Treatment bei immunologischen Patientinnen und Patienten eine fragile Phase mit möglicherweise erhöhtem Risiko während des Übergangsstadiums darstellt. Daher ist Home Treatment dann eine sichere Option, wenn die Patientinnen und Patienten schon vor Pandemie-Beginn im Home Treatment waren. Andernfalls ist eine Risikoabwägung erforderlich.

Voraussetzung einer Umstellung ist in jedem Fall das Einverständnis der Patientinnen und Patienten sowie ein sehr gutes Krankheitsverständnis, um eine entsprechende Compliance sicherzustellen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass viele der in den Zentren regelmäßig Betreuten durchaus auch in der Pandemie an der gewohnten i.v. Therapie festhalten. Das wurde auch unter Einhaltung strengster Hygiene- und Sicherheitsvorkehrungen und durch zum Teil speziell adaptierte Therapieräumlichkeiten ermöglicht.



Therapie keinesfalls unterbrechen oder aussetzen

Essenziell ist es in jedem Fall, eine kontinuierliche Betreuung von Menschen mit Immun-/Abwehrschwäche aufrechtzuerhalten und nicht auszusetzen. Therapieunterbrechungen wären nicht nur eine grundlegend falsche, sondern auch eine gefährliche Strategie. Menschen, die selbst keine Antikörper produzieren können, sind – besonders im Kontext einer viralen Pandemie – auf die Gabe von Immunglobulinen angewiesen (Details siehe unten), um lebensbedrohliche Infektionen zu verhindern.

Zusammenfassend zur Versorgungssituation: Das zum Teil erhebliche Herunterfahren der klinischen Versorgungsstrukturen im Rahmen des ersten strengen Lockdowns war durchaus problematisch. Daraus wurden aber die richtigen Lehren gezogen. Unter anderem – dies betrifft alle autoimmunologischen Krankheitsbilder –, dass in Zukunft in solchen Situationen immunologische Zentren so weit wie möglich den Regelbetrieb weiterführen und keine zu hohe Hürde aufbauen sollten, um eine persönliche Patientinnen- und Patienten-Betreuung weiterzuführen. Das ist auch wichtig zu betonen, weil zum Teil Vorbehalte der Patientinnen und Patienten – oder der Eltern bei Kindern, die einer Abklärung

bedürfen – gegen das Krankenhaus noch deutlich zu spüren sind.

Sollte aus klinischen bzw. Versorgungsgründen eine Therapieumstellung von i.v. auf s.c. Home Treatment sinnvoll oder erforderlich sein, ist sehr genau darauf zu achten, dass die Übergangsphase per se bei immunologischen Patientinnen und Patienten eine fragile Risikophase darstellt und daher besonders engmaschig zu betreuen ist. Berichtenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass Videotrainings über digitale Live-Übertragungen von einem Teil der Betroffenen sehr gut angenommen wurden.¹

2. PID/IEI UND COVID-19: PRÄVALENZ, VERLAUF, MORTALITÄTSRISIKO

Wie hoch das Risiko für PID/IEI-Patientinnen und -Patienten ist, an COVID-19 zu erkranken, muss laut aktuellem Wissensstand sehr differenziert betrachtet werden. Bezüglich der Prävalenz wurde bei einzelnen spezifischen Immundefektdiagnosen ein erhöhtes Risiko festgestellt, bei anderen eher nicht. Einen wesentlichen Einflussfaktor neben der Art der Erkrankung scheinen auf alle Fälle Komorbiditäten zu haben, die als Risikofaktoren eine wesentliche Rolle spielen dürften.

Insgesamt zeigen sich in den bisherigen Studien keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz einer SARS-CoV-2-Infektion bei Menschen mit Immundefizienz im Vergleich zur Gesamtbevölkerung.

Deutlich anders stellt sich die Situation hinsichtlich des Verlaufes einer COVID-19-Erkrankung dar. Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz haben im Durchschnitt längere und schwerere Krankheitsverläufe, weisen eine höhere Mortalitäts- und eine mehrfach erhöhte Hospitalisierungsrate auf.

In einer rezenten internationalen Studie, die im Februar 2021 publiziert wurde, waren 94 Patientinnen und Patienten (verschiedene Altersgruppen) mit angeborenen Immundefekten eingeschlossen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten.² 53 der inkludierten Patientinnen und Patienten (56%) hatten eine Antikörpermangeler-

krankung, 14 (15%) einen kombinierten Immundefekt, 16 (17%) eine genetische Störung der Immunregulation, sechs (6%) einen Granulozytendefekt, drei (3%) eine Störung der angeborenen Immunität und zwei (2%) ein Knochenmarksversagen. Das Ergebnis der Studie: Zehn Teilnehmerinnen und Teilnehmer (11%) waren asymptomatisch, 24 (26%) mussten ambulant behandelt, 59 (63%) stationär aufgenommen werden. Von den stationär behandelten Patientinnen und Patienten entwickelten 29 (31% aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer) eine respiratorische Insuffizienz und 15 (16%) wurden auf eine Intensivstation verlegt. Sieben Erwachsene und zwei Kinder verstarben (10%). Bei allen Verstorbenen lagen zusätzlich relevante allgemeine Risikofaktoren vor.

Auch an der Immunologischen Tagesklinik Wien wurden Daten von 14 Patientinnen und Patienten (13 Erwachsene, ein Kind) mit unterschiedlichen PID-Diagnosen ausgewertet, die an COVID-19 erkrankt waren. Auf das Gesamtkollektiv (Patienten an der Immunologischen Tagesklinik mit einer entsprechenden PID-Diagnose) hochgerechnet, ergibt sich eine Prävalenz von 3,16 und damit ähnlich hoch wie in der österreichischen Gesamtpopulation (3,1). Die Hospitalisierungsrate lag mit 43 Prozent jedoch sieben Mal höher als die allgemein angegebene Hospitalisierungsrate von 6,38 Prozent.

Die klinischen Erfahrungen aus Wien decken sich mit aktuellen internationalen Studienergebnissen, wonach die Hospitalisierungsrate vor allem bei den COVID-Patienten (Variables Immundefektsyndrom) signifikant höher ist als in der Allgemeinbevölkerung.^{2,3}

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), in der sich Ärztinnen, Ärzte, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den großen Immundefektzentren in Deutschland, Österreich (Prof. Elisabeth Förster-Waldl, Prof. Dr. Kaan Boztug) und der Schweiz vernetzt haben, aktualisiert und publiziert regelmäßig Informationen und Empfehlungen zu SARS-CoV-2 und COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen mit Immundefizienz.⁴ In der aktuellen Fassung heißt es: „Aus grundsätzlichen Überlegungen werden

Patienten mit angeborenen Immundefekten im Hinblick auf die SARS-CoV-2-Pandemie zunächst als Risikopatienten eingeschätzt. Durch das weniger gut reagierende Immunsystem könnten diese Patienten nach einer Infektion schwerer erkranken und länger infektiös bleiben.“

Komorbiditäten haben großen Einfluss

Komorbiditäten scheinen nicht nur hinsichtlich der Prävalenz, sondern auch der Schwere des Verlaufs eine wichtige Rolle zu spielen. Zu den bekannten allgemeinen Risikofaktoren gehören unter anderem eine schwere Lungen- oder Herzerkrankung, Diabetes mellitus, ein Body-Mass-Index (BMI) über 30 und ein Alter über 60 Jahre.

Darüber hinaus sind für Patientinnen und Patienten mit Immundefekt folgende spezielle Risikofaktoren relevant:

- ▶ Schwere pulmonale Virusinfektionen in der Vorgeschichte
- ▶ Chronische Lungenveränderungen
- ▶ Patienten mit T-Zell-Defekt („combined immunodeficiency“)
- ▶ Patienten mit eingeschränkter Bildung oder Wirksamkeit von Typ-I-Interferonen
- ▶ Möglicherweise einzelne weitere genetisch definierte Immundefekte

Bei Patientinnen und Patienten mit Immundefekt, bei denen mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor vorliegt, sei das „Risiko für eine schwere SARS-CoV-2-Infektion wahrscheinlich höher“, schreiben die API-Expertinnen und -Experten.

Therapiefortführung bzw. präventive Therapiemaßnahmen

In der Therapie von PID-Patientinnen und -Patienten empfiehlt die API, intravenöse oder subkutane Immunglobulin-Gabe „auf jeden Fall weiter durchzuführen, denn sie schützt Patienten mit Antikörpermangel vor vielen Infektionen, insbesondere auch vor Atemwegsinfektionen. Die Immunglobulin-Gabe schützt aber nicht vor Infektionen mit SARS-CoV-2. Eine Erhöhung der Immunglobulin-Dosis nur zu diesem Zweck hat keinen schützenden Effekt und ist nicht indiziert. Aktuelle Immunglobulin-Präparate enthalten keine Antikörper gegen SARS-CoV-2.“

Die letzte Feststellung könnte sich in Zukunft ändern. Hoffnung in diese Richtung machen Berichte aus den USA, wonach dort gesammeltes Plasma für die Herstellung von Immunglobulin-Präparaten zunehmend SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper enthalten soll. Es ist anzunehmen, dass das in absehbarer Zeit auch Auswirkungen für Europa und Österreich haben wird, was weiter beobachtet und untersucht werden soll.

Längere Infektiosität

Eine andere Erkenntnis, die sich nicht nur in Studien, sondern auch in der täglichen klinischen Praxis zeigt: Bei Menschen mit immunologischer Abwehrschwäche – meist wieder in Kombination mit Risikofaktoren – ist auch bei mildem oder asymptomatischem Verlauf der COVID-19-Erkrankung die Virusausscheidung manchmal deutlich verlängert und die Patientinnen und Patienten sind entsprechend länger im PCR-Test positiv. In einzelnen Fällen konnte noch nach fünf bis acht Wochen Virus in Abstrichen nachgewiesen werden. Inwieweit sie in dieser langen infektiösen Phase Virus übertragen können, ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Um die Frage nach der notwendigen Dauer einer Isolierung beantworten zu können, wären hier mehr valide Daten wünschenswert und hilfreich.

An der Universitätsklinik für Innere Medizin II der MedUni Innsbruck/Tirol-Kliniken wird positiv getesteten Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz präventiv Rekonvaleszenten-Plasma angeboten, auch wenn diese keine Symptomatik zeigen. Die Patientinnen und Patienten werden stationär aufgenommen und entsprechend therapiert. Die Evidenz für die Wirksamkeit von Rekonvaleszenten-Plasma ist derzeit noch nicht restlos geklärt.

Andere spezifische Behandlungsempfehlungen für positiv auf SARS-CoV-2 getestete Menschen mit Immundefizienz liegen derzeit nicht vor, nicht zuletzt aufgrund der Heterogenität dieser Risikogruppe. Für die klinische Praxis wären solche Empfehlungen oder Therapiealgorithmen allerdings wünschenswert und hilfreich.

3. IMPFUNG FÜR PID/IEI-PATIENTINNEN UND -PATIENTEN RASCH UND SICHER ANBIETEN

Es gibt eine klare Empfehlung für alle drei derzeit in Österreich zugelassenen Corona-Impfstoffe, Patientinnen und Patienten mit immunologischer Abwehrschwäche zu impfen. Sowohl RNA- als auch Vektorimpfstoffe gelten nicht als Lebendimpfstoffe und können für Menschen mit Abwehrschwäche nach aktuellem Wissenstand als unbedenklich eingestuft werden, auch wenn hierzu noch keine separate Analyse durchgeführt werden konnte.

Trotz eindeutiger Expertenempfehlung wurden Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz vorerst nicht explizit als Gruppe mit erhöhtem Risiko und entsprechender Impfpriorisierung eingestuft.

In der jüngsten, Anfang Februar vom Sozialministerium publizierten Version zum COVID-19-Impfplan wird empfohlen, vulnerable Populationen, die zentral angebunden an eine Betreuungseinrichtung sind, in Phase 1 zu impfen: „2. Priorität Hoch (Phase 1B): Personen (unabhängig vom Alter) mit Vorerkrankungen und besonders hohem Risiko, sofern institutionell erreichbar (z. B. über Tageskliniken, Dialysestationen).“⁵

Aus Sicht der Autorinnen und Autoren sollte dringend eine Klarstellung erfolgen, dass diese Definition auch Menschen mit Immundefekt umfasst, die in der Regel in einem Zentrum bzw. an eine tagesklinische Struktur angebunden und dort auch gut erreichbar sind. Die Autorinnen und Autoren appellieren in weiterer Folge an die für die Zuteilung verantwortlichen Stellen und Personen in Bund und Ländern, diesen Risiko-Patientinnen und -Patienten eine frühzeitige Impfung zu ermöglichen. Im Falle von Kindern mit Immundefekt schließt diese Forderung auch deren gesunde Angehörige ein, da für die Betroffenen selbst derzeit noch keine Impfung zu-

gelassen ist. Alle bisherigen Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 sind erst ab einem Alter > 16 Jahre zugelassen.

Die Forderung deckt sich mit den Empfehlungen der API: „Gesunde immunkompetente Personen, die mit einem PID/IEI-Patienten in einem gemeinsamen Haushalt leben, sollten vollständig geimpft werden.“

Um diese vulnerable Patientinnen- und Patientengruppe nicht einem zusätzlichen Infektionsrisiko auszusetzen, sollte eine Impfung vorzugsweise in ihren gewohnten Behandlungseinrichtungen verabreicht werden. Diese erfüllen alle fachlichen, technischen und organisatorischen Voraussetzungen, um entsprechende Impfkampagnen für ihre Patientinnen und Patienten durchzuführen. Öffentliche Impfstraßen mit entsprechender Menschendichte sind für Menschen mit immunologischer Abwehrschwäche als Risikoumgebung einzustufen, sofern es nicht möglich gemacht wird, spezielle Slots für diese vulnerable Personengruppe freizuhalten.

Redaktion: Mag. Volkmar Weilguni

Referenzen:

- 1 Coppock D et al. People Living With Human Immunodeficiency Virus During the COVID-19 Pandemic: Experiences With Telemedicine. Health Promot Pract 2021 Mar 12; 15248399211001071. doi: 10.1177/15248399211001071. Online ahead of print
- 2 Meyts I et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. J Allergy Clin Immunol 2020 J Allergy Clin Immunol. 2021 Feb; 147(2):520-531; doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010. Epub 2020 Sep 24
- 3 Shields AM et al. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. J Allergy Clin Immunol 2021; 147:870-875
- 4 Empfehlungen online unter: <http://api-ev.eu/neuartiges-Coronavirus>; abgerufen am 09.02.2021
- 5 COVID-19-Impfplan der Österreichischen Bundesregierung, online unter: www.sozialministerium.at; abgerufen am 09.02.2021

Quelle: Virtueller Round Table „ExpertInnen-meeting Primäre Immundefekte & COVID-19“, 18. Februar 2021
Mit freundlicher Unterstützung von Takeda

IMPRESSUM: Medieninhaber und Verlag: B&K Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung GmbH. Medieninhaber-, Verlags- und Redaktionsadresse: 1090 Wien, Liechtensteinstr. 46a; A-7100 Neusiedl, Untere Hauptstraße 99/Haus 3/Top 2. Geschäftsführung: Mag. Roland Bettschart, Dr. Birgit Kofler; Redaktion: Mag. Volkmar Weilguni; Projektmanagement: Monica Friedmann, BA; Hersteller: Donau Forum Druck, Wien. Verlags- und Herstellungsort: Wien; Lektorat: Susanne Hartmann; Grafische Gestaltung: Patricio Handl. **Gender-Mainstreaming-Policy:** Wir sind bemüht, in den Texten Männer wie Frauen in gleicher Weise sichtbar zu machen und verwenden daher an vielen Stellen sowohl die männliche als auch die weibliche Personen- oder Berufsbezeichnung. Im Sinne der Lesbarkeit wird aber auch immer wieder nur eine Form verwendet, wobei es sich ausdrücklich um keine Bevorzugung eines Geschlechtes handelt. Diese Publikation erscheint mit freundlicher Unterstützung von Takeda.

TEILNEHMENDE EXPERTINNEN UND EXPERTEN



Univ.-Prof. Dr. Ulrike Demel
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz



Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Förster-Waldl
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; Abteilung für Neonatologie, Pädiatrische

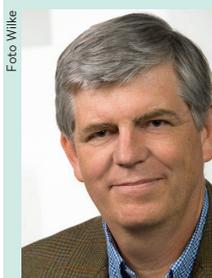
Intensivmedizin und Neuropädiatrie, Medizinische Universität Wien/ AKH Wien mit Center for Congenital Immunodeficiencies & Jeffrey Modell Center Vienna



Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Huemer
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Landeskrankenhaus Bregenz



OÄ Dr. Andrea Schroll, PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Hermann Wolf
Immunologische Tagesklinik, Wien