

STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz (ID)

Aktualisierung vom 24. September 2021

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt: Bisher ungeimpfte Personen mit einer Immundefizienz (ID) sollen zunächst eine Impfserie mit einem mRNA-Impfstoff erhalten (bestehend aus 2 Impfstoffdosen im Abstand von 3–6 [Comirnaty] bzw. 4–6 Wochen [Spikevax in der Dosierung 100 µg]).

Personen mit einer ID, die bisher als 1. Impfstoffdosis einen vektorbasierten Impfstoff (Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen) erhalten haben, sollen **als weitere Impfstoffdosis einen mRNA-Impfstoff** im Abstand von mindestens 4 Wochen erhalten.

Allen Personen mit ID soll etwa **6 Monate nach einer COVID-19-Grundimmunisierung** (homologes oder heterologes Impfschema) eine **zusätzliche Impfstoffdosis** eines **mRNA-Impfstoffs** angeboten werden. Entsprechend den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) kann die zusätzliche mRNA-Impfstoffdosis mit einem der beiden derzeit zugelassenen mRNA-Impfstoffe erfolgen, unabhängig davon, mit welchem Impfstoff zuvor geimpft wurde.

Bei schwer immundefizienten Personen mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. Tabelle) kann die 3. Impfstoffdosis bereits **4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis als Optimierung der primären Impfserie** verabreicht werden. Über eine Auffrischimpfung im Abstand von weiteren ca. 6 Monaten zur primären Impfserie muss bei diesen Personen im Einzelfall entschieden werden.

Eine **serologische Antikörpertestung** wird **nicht grundsätzlich empfohlen**, da der Wert nicht bekannt ist, ab dem man auf eine 3. Impfstoffdosis verzichten würde und weil bei einer 3. Impfstoffdosis auch bei vorbestehender guter Immunantwort nach der 2. Impfstoffdosis keine Sicherheitsbedenken bestehen.

Lediglich bei schwer immundefizienten Personen mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. Tabelle) soll **frühestens 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis UND frühestens 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis jeweils eine serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein** erfolgen (Gesamtprotein, S₁-Untereinheit oder Rezeptorbindungsdomäne). Die erste Antikörpermessung *kann* am selben Termin durchgeführt werden, an dem die 3. Impfstoffdosis verabreicht wird; in diesem Fall wird das Antikörperergebnis für die Gabe der 3. Impfstoffdosis nicht abgewartet. Eine zwei- oder mehrmalige Messung ermöglicht bei initial fehlender oder niedriger Antikörperantwort die Beobachtung eines ggf. einsetzenden Impferfolgs (Antikörperdynamik). Sollten nach der 3. Impfstoffdosis unverändert **sehr niedrige oder keine spezifischen Antikörper** messbar sein, sind die betroffenen PatientInnen über den möglicherweise fehlenden Immunschutz aufzuklären.

Für **Personen ohne ausreichenden Immunschutz** ist die Einhaltung von Abstands- und Hygieneregeln besonders wichtig und es gilt in besonderer Weise auf eine umfassende Impfung aller Kontaktpersonen hinzuwirken. Über das weitere Vorgehen bei diesen PatientInnen muss individuell entschieden werden.

Bei Personen mit Immundefizienz, die eine gesicherte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine einmalige Impfstoffdosis ausreicht oder eine vollständige Impfserie verabreicht werden sollte. Dies hängt maßgeblich von Art und Ausprägung der Immundefizienz ab.

Kontaktpersonen von Personen mit ID sollen unbedingt vollständig geimpft sein (dies gilt auch für andere Impfungen, z. B. gegen Influenza) und im Um-

Therapie bzw. Grunderkrankung	COVID-19-mRNA-Grundimmunisierung (2 Impfstoffdosen)	Weiteres Vorgehen bezgl. der COVID-19-Immunisierung	Überprüfung der Impfantwort vor und ≥ 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis
Therapien ohne relevante Einschränkung der Impfantwort (Beispiele)			
Apremilast, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Typ I Interferon (IFN- β) ¹	Ja	Auffrischimpfung ≥ 6 Monate	Nein
Systemische, kurzzeitige (<2 Wochen) Glukokortikoidtherapie mit niedriger Dosierung (Erwachsene: < 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag, Kinder: < 0,2mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag)			
Niedrig-potente Immunsuppressiva: Methotrexat (MTX): (Erwachsene: ≤ 20 mg/Wo; Kinder: ≤ 15 mg/m ² KOF/ Woche), Ciclosporin (Kinder und Erwachsene: $\leq 2,5$ mg/kg KG/Tag), Leflunomid (Erwachsene: ≤ 20 mg/Tag, Kinder: $\leq 0,5$ mg/kg KG/Tag), Azathioprin (<3 mg/kg KG/Tag)			
Mycophenolat-Mofetil (Erwachsene: ≤ 2.000 mg/Tag, Kinder: ≤ 1.200 mg/m ² KOF/Tag)			
JAK-Inhibitoren, z. B. Tofacitinib (Erwachsene: $\leq 5-10$ mg/Tag)			
Einige niedrig-potente Biologika (z.B. Anti-TNF [Infliximab] bei niedriger Dosierung [≤ 3 mg/kg KG alle 8 Wochen]; Antikörper gegen IL-1 [z.B. Canakinumab], IL-6R [z.B. Tocilizumab], IL-17A [z.B. Secukinumab], IL-23 [z.B. Risankizumab]; Anti-B-Lymphozyten-Stimulator [anti-BLyS/BAFF; Belimumab]			
Erkrankungen, die von sich aus zu keiner relevanten Einschränkung der Impfantwort führen (Beispiele)			
Autoimmunkrankheiten (unbehandelt): z. B. rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes, Multiple Sklerose	Ja	Auffrischimpfung ≥ 6 Monate	Nein
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen			
HIV-Infektion mit >200 CD4-Zellen und ohne nachweisbare Viruslast			
Therapien mit relevanter Einschränkung der Impfantwort (Beispiele)			
Systemische Glukokortikoidtherapie mit intermediärer Dosierung (10–20 mg Prednisolonäquivalent/Tag, >2 Wochen) oder hoher Dosierung (> 1 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag, >2 Wochen) oder i. v. Stoßtherapie mit sehr hohen Dosen (z. B. 10–20 mg/kg KG/Tag Prednisolon-Äquivalent über 3–5 Tage in monatlicher Wiederholung)	Ja	Optimierung der primären Impfsérie durch zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand ≥ 4 Wochen	Ja
MTX: Erwachsene: > 20 mg/Woche; Kinder: > 15 mg/m ² KOF/Woche			
Azathioprin (≥ 3 mg/kg KG/Tag)			
Cyclophosphamid			
Biologika mit schwerer immunsuppressiver Wirkung (z. B. Biologika mit B-Zell-depletierender Wirkung wie anti-CD20-Antikörper [Ocrelizumab, Rituximab]; CTLA4-Ig [Abatacept])			
Erkrankungen, die direkt oder infolge der notwendigen Therapie mit einer relevanten Einschränkung der Impfantwort einhergehen (Beispiele)			
Schwere primäre (angeborene) Immundefekte	Ja	Optimierung der primären Impfsérie durch zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand ≥ 4 Wochen	Ja
Z. n. Transplantation eines soliden Organs			
Z. n. Stammzelltransplantation (mit noch unvollständiger Rekonstitution)			
HämodialysepatientInnen			
Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie			
HIV-Infektion mit ≤ 200 CD4-Zellen und/oder nachweisbarer Viruslast			

Tabelle | COVID-19-mRNA-Impfung und Kontrolle der SARS-CoV-2-Spikeprotein-Antikörper bei PatientInnen mit Immundefizienz in Abhängigkeit des erwarteten Impfansprechens. Orientierende Einordnung der erwarteten Impfantwort infolge häufiger Erkrankungen bzw. häufig verwendeter Therapeutika mit unterschiedlicher starker immunsuppressiver Wirkung (der Grad der Immundefizienz ist nicht nur vom Arzneimittel, sondern auch von patientInneneigenen Faktoren abhängig). Die Aufzählung in der Tabelle ist nicht abschließend, sondern hat **beispielhaften Charakter**.

kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; ¹ Die suppressive Wirkung dieser Substanzen auf die Immunantwort nach anderen Impfungen ist nach gegenwärtiger Studienlage variabel oder – wie im Falle der COVID-19-mRNA-Impfung – noch nicht untersucht, weswegen hier eine Auffrischimpfung nach 6 Monaten empfohlen wird.

gang mit schwer immundefizienten Personen nicht auf einen medizinischen Mund-Nasen-Schutz verzichten.

Engen Haushaltskontaktpersonen von schwer immundefizienten Personen mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort (s. [Tabelle](#)) soll eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff frühestens 6 Monate nach der primären COVID-19-Impfserie angeboten werden, wenn die Person mit der schweren ID nicht oder nicht ausreichend angesprochen hat.

Diese Empfehlungen gelten zulassungskonform für Comirnaty und Spikevax ab dem Alter von 12 Jahren.

Wissenschaftliche Begründung zur STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	15	3.5. Vergleich der Impfstoffe Spikevax und Comirnaty hinsichtlich der Induktion einer Anti-SARS-CoV-2-Antikörperantwort	30
2. Methode	15	4. Serologische Testungen nach COVID-19-Impfungen und Vorgehen bei ausbleibender Antikörperantwort	31
3. Ergebnisse	16	5. Einordnung der Schwere einer ID	32
3.1 Sicherheit der COVID-19-Impfung bei Personen mit ID nach vollständiger Impfserie.....	16	6. Fazit und Impfeempfehlung	32
3.2 Vakzineeffektivität der COVID-19-Impfung bei Personen mit ID nach vollständiger Impfserie	18	Literatur	33
3.3 Immunogenität der COVID-19-Impfung bei Personen mit ID nach vollständiger Impfserie	20		
3.3.1. Immunogenität bei PatientInnen nach Organ- oder Stammzelltransplantation	20		
3.3.2. Immunogenität bei PatientInnen mit Krebserkrankungen.....	23		
3.3.3. Immunogenität bei PatientInnen unter Therapie mit anti-CD20-Antikörpern.....	24		
3.3.4. Immunogenität bei PatientInnen unter Hämodialyse/Peritonealdialyse ..	25		
3.3.5. Immunogenität bei PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen	26		
3.3.6. Immunogenität bei PatientInnen mit HIV-Infektion	27		
3.3.7. Immunogenität bei PatientInnen unter Immunglobulintherapie	27		
3.4 Dritte Impfstoffdosis.....	28		
3.4.1 Sicherheit einer 3. Impfstoffdosis der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit ID	28		
3.4.2 Immunogenität einer 3. Impfstoffdosis der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit ID	28		
3.4.3 Rationale für eine 3. Impfstoffdosis der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit ID	29		

1. Einleitung

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass **PatientInnen mit Immundefizienz (ID)** einen schwereren Krankheitsverlauf und ein **höheres Risiko für Tod aufgrund von COVID-19** haben als immunkompetente Personen.^{1–10} Zudem wird eine verlängerte Viruspersistenz bei PatientInnen mit ID^{11,12} und ein damit einhergehend erhöhtes Risiko für das Auftreten von SARS-CoV-2-Mutanten beschrieben.¹³ Deshalb ist eine Impfung gegen COVID-19 für diese PatientInnen besonders wichtig, wobei die Besonderheiten von Impfungen bei ID beachtet werden müssen.

Die **Wirksamkeit von Impfungen kann bei Personen mit angeborener oder erworbener ID** reduziert sein, wobei die ID durch die Erkrankung selbst und/oder durch eine immunsuppressive Therapie bedingt sein kann. Es gibt viele Krankheitsentitäten, die zu einer ID führen können; auch bestehen innerhalb der Entitäten individuelle Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung der ID.¹⁴ So ist beispielsweise bei einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) der Grad der ID maßgeblich vom Erkrankungsstadium und dem Erfolg der antiretroviralen Therapie abhängig.

Man nimmt an, dass in Deutschland der prozentuale Anteil an Menschen, die von einer ID unterschiedlichster Ausprägung betroffen sind, ähnlich hoch ist wie in den USA oder dem Vereinigten Königreich (UK) (4%).¹⁵ Eine ID würde demzufolge ca. 3,3 Millionen Menschen in Deutschland betreffen.

Da sowohl bei PatientInnen als auch bei ÄrztInnen Unsicherheiten bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei ID bestehen, hat die STIKO in der Vergangenheit bereits in vier Veröffentlichungen Anwendungshinweise zum Impfen bei verschiedenen Erkrankungen mit ID und immunsuppressiven Therapien herausgegeben. Diese Publikationen veranschaulichen die betroffenen PatientInnengruppen in ihrer Heterogenität und sollen ÄrztInnen bei der Impfscheidung unterstützen, indem sie Kenntnisse über die verschiedenen Impfstoffe und deren unterschiedliche Interaktionen mit dem Immunsystem vermitteln. Die für die Anwendung von Totimpfstoffen beschriebenen Grundsätze sind unverändert gültig und können dabei auch

hinsichtlich der bislang in Europa zugelassenen COVID-19-Impfstoffe herangezogen werden. Immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapien können auch bei einer anstehenden Impfstoffgabe weitergeführt werden. Empfehlenswert für die bestmögliche Impfwirksamkeit ist allerdings eine möglichst geringe Immunsuppression zum Zeitpunkt der Impfung, d. h., dass der Impfzeitpunkt zum Beispiel in die Mitte der Verabreichungsintervalle der immunsupprimierenden Medikation gelegt werden sollte. Bei geplanter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie soll die Impfung mindestens 2 Wochen vor deren Beginn erfolgen, um eine suffiziente Immunantwort zu ermöglichen.

Eine generelle Limitation bei der Erstellung von Impfeempfehlungen für PatientInnen mit ID ist die im allgemeinen sehr begrenzte Studienlage. Dies gilt derzeit insbesondere für Kinder und Jugendliche. So ist die Anzahl der Menschen mit bestimmten Erkrankungen z. T. sehr gering und die gewählten Therapien heterogen, was zu einer erschwerten Vergleichbarkeit einzelner Studienergebnisse führt. Bei den meisten Zulassungsstudien für Impfstoffe wurden PatientInnen mit ID primär ausgeschlossen; dies gilt auch für die Phase 3-Studien zu den in Europa aktuell zugelassenen Impfstoffen gegen COVID-19. Darüber hinaus gibt es keine Erfahrungswerte zur Anwendung der neuen Impfstofftechnologien bei ID. **Unter Berücksichtigung der oftmals begrenzten Studienlage ist für die individuelle Impfindikation die ärztliche Einschätzung des Grades der ID entscheidend.**

Da bei PatientInnen mit eingeschränkter humoraler und/oder zellulärer Immunantwort die Wirksamkeit von Impfungen mehr oder weniger stark reduziert ist, hat die **vollständige Impfung aller Kontaktpersonen** einen besonderen Stellenwert zur Vermeidung von COVID-19-Erkrankungen bei immundefizienten PatientInnen.

2. Methode

Um den aktuellen Kenntnisstand zur Sicherheit, Immunogenität und Vakzineeffektivität der COVID-19-Impfung bei Personen mit einer ID zu erheben, wurde eine systematische Literaturrecher-

che durchgeführt. Hierbei wurden vorrangig Risikogruppen erfasst, bei denen bereits in der orientierenden Literatursuche Studiendaten vorlagen. Dem erhöhten Risiko für einen schwereren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei einigen PatientInnen mit ID sollte mit einem individuell angepassten und optimierten Impfkonzept begegnet werden.

Um trotz vielfältiger Aufgaben der STIKO auf dem Gebiet der COVID-19-Impfung der Notwendigkeit einer zeitnahen Empfehlung für immundefiziente Personen nachzukommen sowie dem hohen Aufkommen an neuen Publikationen Rechnung zu tragen, wurde die systematische Literatursuche exemplarisch auf einige Gruppen eingeschränkt. Für andere Gruppen müssen Analogieschlüsse gezogen werden. Das gleiche gilt im Rahmen der Impfstoffzulassung für immundefiziente Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren. In der vorliegenden wissenschaftlichen Begründung wurden ausschließlich Studien mit erwachsenen ProbandInnen berücksichtigt.

Eine GRADE-Bewertung wurde aus methodischen Gründen aufgrund des Fehlens eines etablierten immunologischen Markers für Schutz nicht durchgeführt.

Die Suche erfolgte in der COVID-19-Literaturdatenbank der Bibliothek des Robert Koch-Instituts (RKI). Diese erfasste sämtliche COVID-19-relevanten Einträge in den Datenbanken Pubmed und Embase (inkl. Medline) sowie auf den Pre-Print Servern ArRxiv, BioRxiv, ChemRxiv, MedRxiv, Preprints.org, ResearchSquare und SSRN.

Für die zuletzt am 23.07.2021 durchgeführte Suche wurde folgende Begriffskombination verwendet: [“vaccin*” OR “immuniz*” OR “BioNTech*” OR “Comirnaty*” OR “Moderna*” OR “Spikevax*” OR “AstraZeneca*” OR “Vaxzevria*” OR “Janssen*”] AND [“transplant*” OR “cancer*” OR “tumor*” OR “rheuma*” OR “inflammatory bowel diseases*” OR “third dose*” OR “additional dose*” OR “biological*” OR “dialysis*” OR “hemodialysis*”].

Eingeschlossen wurden randomisierte und nicht-randomisierte Studien, in denen Primärdaten zu einer COVID-19-Impfung mit einem der in Eu-

ropa zugelassenen Impfstoffe bei PatientInnen mit einer ID erhoben und die Daten zwischen den jeweiligen PatientInnen und einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Für den Aspekt der Sicherheit wurden Studien unabhängig von der Anzahl der verabreichten Impfstoffdosen berücksichtigt. Für die Immunogenität und Vakzineeffektivität wurden nur Studien eingeschlossen, die Daten nach einer vollständigen Impfserie (i. d. R. zwei Impfstoffdosen) bzw. einer 3. Impfstoffdosis berichteten. Bei den Vakzine-Effektivitätsstudien wurden Ungeimpfte als Kontrollgruppe eingeschlossen, bei den Studien zur 3. Impfstoffdosis war die Kontrolle durch den longitudinalen Verlauf im Vergleich zur 2. Impfstoffdosis gegeben. Berücksichtigt wurden hierbei sowohl homologe als auch heterologe Impfschemata.

Da die systematische Literatursuche nur die bis zum 23.07.2021 veröffentlichten Studien berücksichtigte und danach weitere relevante Arbeiten publiziert wurden, wurden zusätzlich weitere Publikationen nach ExpertInnensuche eingeschlossen. Zudem wurden einzelne Studien zu weiteren Grunderkrankungen (z. B. HIV-Infektion) aufgenommen.

3. Ergebnisse

Mit Stand 23.07.2021 ergab die systematische Suche 3.213 Publikationen.

Diese Publikationen wurden von zwei unabhängigen GutachterInnen einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen. Dadurch wurden 176 Volltexte identifiziert, von denen 58 die Einschlusskriterien erfüllten. Nach ExpertInnensuche wurden zusätzlich 37 Publikationen identifiziert.

3.1 Sicherheit der COVID-19-Impfung bei Personen mit ID nach vollständiger Impfserie

Es wurden 34 Studien^{16–49} zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bei Personen mit ID identifiziert, die insgesamt >11.500 geimpfte erwachsene PatientInnen einschlossen. Der Großteil wurde mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty geimpft; seltener kamen Spikevax (in der Dosierung 100 µg) oder die COVID-19 Vaccine Janssen zum Einsatz.

Es zeigte sich in der Gruppe der PatientInnen nach **Organ- oder Stammzelltransplantation** (6 Studien),

dass keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach den ersten beiden Impfstoffdosen auftraten, die auf den Impfstoff zurückgeführt werden bzw. dass die Anzahl und der Schweregrad der UAW sich nicht von denen der gesunden Kontrollpersonen unterschieden.^{16–20,49} Bei nierentransplantierten PatientInnen, die zwei Impfstoffdosen Spikevax erhalten hatten, kam es nicht zu einem Auftreten von Donor-spezifischen (HLA-) Antikörpern.²⁰

Bei PatientInnen unter **Hämo- oder Peritonealdialyse** (3 Studien) zeigte sich grundsätzlich das gleiche Bild wie bei transplantierten PatientInnen.^{23–25} Soweit untersucht, traten die lokalen und systemischen Nebenwirkungen nach mRNA-Impfung teilweise seltener auf als bei gesunden Kontrollen und waren bei Menschen < 55 Jahre bzw. bei Frauen häufiger als bei Personen > 55 Jahre und bei Männern.²³

Zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bei PatientInnen mit **Krebserkrankungen** wurden 13 Studien identifiziert.^{26–38} In dieser Gruppe traten – vergleichbar mit gesunden Kontrollpersonen – vermehrt milde bis mittelschwere UAW nach Verabreichung der 1. bzw. etwas häufiger nach der 2. Impfstoffdosis auf. Müdigkeit, lokale Reaktionen und Muskelschmerzen waren hierbei die am häufigsten berichteten UAW. Schwerwiegende UAW im Zusammenhang mit einem verabreichten COVID-19-Impfstoff traten nur sehr selten auf. Zu erwähnen sind 1,5-fach erhöhte Leberenzymwerte (10,3 %) sowie regionale Lymphadenopathien (5 %) bei PatientInnen mit soliden Tumoren nach der 1. Impfstoffdosis.²⁷ In einer Studie aus UK wurden keine Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen PatientInnen mit hämatologischen und soliden Tumoren gesehen.³² Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer Studie aus Österreich, der Schweiz und Liechtenstein zu PatientInnen mit soliden oder hämatologischen Malignomen erzielt. Ähnlich wie von gesunden Kontrollpersonen bekannt, trat Fieber nach der 2. Impfung mit Comirnaty signifikant häufiger auf als nach der 1. Impfung (6,7 % vs. 0,4 %). UAW waren bei Frauen häufiger als bei Männern (55,1 % vs. 33,6 %).²⁶ In zwei ersten kleineren Studien zu TumorpatientInnen, die unter einer Therapie mit immunstimulierenden **Checkpoint-Inhibitoren** standen, kam es weder nach der 1. noch

nach der 2. Impfstoffdosis einer COVID-19-mRNA-Vakzine zum Auftreten von neuen oder zur Verstärkung von bestehenden immunvermittelten UAW.^{30,36,37} PatientInnen unter Checkpoint-Inhibitoren entwickelten aber nach der 2. mRNA-Impfung signifikant häufiger Muskelschmerzen als gesunde Kontrollpersonen.³⁶

In allen 7 identifizierten Studien, die PatientInnen mit **chronischen, immunmedierten Erkrankungen (d. h. autoimmune, autoinflammatorische oder nicht bzw. nicht primär autoimmunbedingte chronisch entzündliche Erkrankungen)** einschlossen, traten milde bis moderate UAW nach Verabreichung der Impfstoffe in ähnlicher Häufigkeit wie bei gesunden Kontrollpersonen auf.^{39–45} Schwerwiegende UAW, die mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden konnten, wurden in dieser PatientInnengruppe nicht beobachtet.^{39,41,42} Bei einigen PatientInnen mit rheumatisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen wurden nach der 2. Impfstoffdosis unter anderem folgende unerwünschte Ereignisse beobachtet: Uveitis (n=2), Perikarditis (n=1), Herpes Zoster (n=6). Diese Ereignisse wurden alle als nicht im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung stehend bewertet.³⁹ Umgekehrt sind aber in 5 Behandlungszentren in den USA, UK und Israel sowohl ein Wiederaufflammen der Erkrankung (*flare-ups*) als auch neu aufgetretene immunmedierte Erkrankungen durchschnittlich 4 Tage nach COVID-19-mRNA-Impfung beobachtet worden, mehrheitlich (78 %) bei PatientInnen mit vorbestehenden Autoimmun-/rheumatischen Erkrankungen. Diese Ereignisse scheinen insgesamt selten zu sein, wenngleich exakte Aussagen zur Frequenz aufgrund des Studiendesigns nicht gemacht werden können.⁴⁵

In 2 Studien mit sehr kleinen TeilnehmerInnenzahlen (n=1 und n=7), die PatientInnen mit klinisch stabiler **multipler Sklerose (MS)** einschlossen, wurde in zeitlichem Zusammenhang zu COVID-19-mRNA-Impfungen über Rückfälle (*relapses*) oder neue Krankheitsmanifestationen einer MS berichtet.^{47,48} In beiden Studien fehlte eine Kontrollgruppe oder ein Kontrollzeitraum ohne Impfung. In einer größeren Beobachtungsstudie mit insgesamt 322 MS-PatientInnen war die Zahl der *relapses* in den 2 Monaten vor und den 2 Monaten nach

COVID-19-mRNA-Impfung vergleichbar (6 vs. 7 Fälle, bzw. 1,9 % vs. 2,2 %).⁴⁶

Bei PatientInnen mit einer **systemischen autoinflammatorischen Erkrankung (SAID)**; z. B. familiäres Mittelmeerfieber und andere periodische Fiebersyndrome), die unter Therapie mit IL-1-, IL-6- oder TNF-Antagonisten standen, traten bei 20 von 74 PatientInnen nach Vaxzevria-Impfung (wovon 73 nur eine Impfstoffdosis erhalten haben) und bei 6 von 64 PatientInnen nach Comirnaty-Impfung (wovon 57 nur eine und 7 Personen zwei Impfstoffdosen erhalten hatten) systemische Symptome auf, die mit einem *flare-up* der Grunderkrankung vereinbar waren.⁴³ Krankenhauseinweisungen, thromboembolische Ereignisse oder andere schwere unerwünschte Effekte traten in dieser Studie nicht auf.

In einer israelischen Studie wurde die Sicherheit von Comirnaty in einem Kollektiv von 143 erwachsenen PatientInnen mit **HIV-Infektion** unter antiretroviraler Therapie untersucht.²² Die PatientInnen hatten zu 95 % eine nicht nachweisbare Viruslast und die mittlere CD4-T-Zellzahl lag bei 700 (95 % Konfidenzintervall (KI) 648–757). Impfreaktionen wurden bei 60 % der PatientInnen beobachtet, z. B. Schmerzen an der Einstichstelle, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Die Viruslast wurde nicht nennenswert beeinflusst. Die mittlere CD4-T-Zellzahl ging zwar leicht zurück, klinisch veränderte sich der Zustand der PatientInnen jedoch nicht.

3.2 Vakzineeffektivität der COVID-19-Impfung bei Personen mit ID nach vollständiger Impfserie

Zur Vakzineeffektivität (VE) von COVID-19-Impfstoffen gegenüber unterschiedlichen Endpunkten bei Personen mit ID wurden 4 Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten.^{50–54} Diese **Studien umfassten PatientInnen mit unterschiedlichen Ursachen einer ID und/oder mit unterschiedlicher immunsupprimierender Medikation ohne Differenzierung nach dem Grad der ID.**^{50–52,54} Sie schlossen PatientInnen mit Organtransplantation, Asplenie, chronischer Niereninsuffizienz und rheumatischen sowie anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen ein. In einer Studie wurden zusätzlich KrebspatientInnen mitberücksichtigt.⁵⁴ In einer weiteren bisher nur auf einem Preprint-Sever veröffentlichten Studie wird „*immunocompromised/*

immunosuppressed“ nicht näher definiert.⁵² Zusätzlich wurden 4 Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, hier jedoch als unterstützende Evidenz aufgeführt werden: (a) eine Kohortenstudie, die Durchbruchinfektionen bei TransplantatpatientInnen⁵⁵ untersuchte; (b) eine VE-Studie ohne gesunde Kontrollpersonen, die sich auf PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) konzentrierte;⁵³ (c) eine retrospektive Kohortenstudie,⁴² die das relative Risiko für Hospitalisierungen bei CED PatientInnen analysierte und (d) eine Studie, die die **Durchbruchinfektionsrate** in einem CED-PatientInnenkollektiv mit der gesunder Kontrollpersonen vergleicht.⁵⁶

Zur **VE von Comirnaty gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion und einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung** berichteten zwei große israelische Studien (eine Fall-Kontroll-Studie⁵⁰ und eine Kohortenstudie⁵¹), die beide auf Versorgungsdatenanalysen beruhen und 1.674⁵⁰ bzw. 25.459⁵¹ geimpfte ID-PatientInnen einschlossen. Während in der Fall-Kontroll-Studie⁵⁰ die berechnete VE gegenüber einer laborbestätigten Infektion bei immundefizienten PatientInnen nur leicht reduziert war (90 %; 95 % KI: 49–100 gegenüber 94 %; 95 % KI: 92–96 bei immungesunden Kontrollpersonen), war die Reduktion in der Kohortenstudie⁵¹ deutlicher mit 71 % (95 % KI: 37 %–87 %) gegenüber 90 % (95 % KI: 79–95) in der Kontrollgruppe. Die VE gegenüber COVID-19 war in beiden Studien im Vergleich zur VE bei Personen ohne ID deutlich reduziert (84 % [95 % KI: 19–100 %] vs. 97 % [95 % KI: 95–99 %] bzw. 75 % [95 % KI: 44 %–88 %] vs. 94 % [95 % KI: 87 %–97 %]).

Auch eine Kohortenstudie aus UK,⁵² die elektronische allgemeinmedizinische Versorgungsdaten aus 718 Praxen (n=7.217.929) verwendete, zeigte eine reduzierte VE von Comirnaty und Vaxzevria gegenüber COVID-19 bei ID-PatientInnen im Vergleich zu Personen ohne Vorerkrankungen (Comirnaty: 73,0 % [95 % KI: 33,9–89,0] vs. 84,0 % [95 % KI: 66,2–92,4 %] bzw. Vaxzevria: 74,6 % [95 % KI: 18,7–92,1] vs. 76,2 % [95 % KI: 63,9–84,3 %]).

Gegenüber Hospitalisierungen und schweren Erkrankungsverläufen war die VE von Comirnaty bei immundefizienten PatientInnen in der o. g. israeli-

schen Fall-Kontroll-Studie⁵⁰ nicht reduziert und betrug 100 % (das 95 % KI konnte wegen geringer COVID-19-Fallzahl jedoch nicht berechnet werden). In der ebenfalls o. g. Kohortenstudie⁵¹ war dagegen das Risiko einer Hospitalisierung von mit Comirnaty geimpften immundefizienten PatientInnen 38 % höher als bei geimpften ≥ 75 -Jährigen ohne Vorerkrankungen (aHR = 1,38; 95 % KI: 0,51–3,72 vs. 0,56; 95 % KI: 0,36–0,89).

In einer krankenhausbasierten Fall-Kontrollstudie aus den USA mit Test-negativem Design wurde die VE von Comirnaty und Spikevax gegenüber COVID-19-assoziierten Hospitalisierungen untersucht.⁵⁴ In diese Studie waren auch KrebspatientInnen eingeschlossen. Unter den 79 SARS-CoV-2-positiven, hospitalisierten Personen mit ID waren 20 geimpft und unter den 116 SARS-CoV-2-negativen, hospitalisierten Kontrollpersonen mit ID waren 56 geimpft. Dies ergab eine VE unter den PatientInnen mit ID von 59,2 % (95 % KI: 11,9–81,1 %), die deutlich niedriger war als bei Personen ohne ID (91,3 %; 95 % KI: 85,5–94,7 %).

Es liegen 2 Studien vor, die Hospitalisierungen infolge von **Durchbruchserkrankungen** nach Impfung mit Comirnaty oder Spikevax zwischen PatientInnen mit und ohne ID verglichen.^{54,55} In der o. g. US-amerikanischen Studie⁵⁴ hatten fast die Hälfte der infolge von Durchbruchserkrankungen hospitalisierten PatientInnen eine immunsupprimierende Vorerkrankung, zumeist eine Organtransplantation oder aktive Chemotherapie bei Krebserkrankung. Eine weitere US-amerikanische Kohortenstudie,⁵⁵ die 18.215 vollständig mit Comirnaty oder Spikevax geimpfte TransplantpatientInnen aus 17 Transplantationszentren einschloss, beschreibt 151 Durchbruchsinfektionen (0,83 %) mit 87 assoziierten Hospitalisierungen (0,48 %) und 14 Todesfällen (0,077 %). TransplantpatientInnen hatten verglichen mit den 101 Mio. Erwachsenen in den USA, die bis zum 30. April 2021 vollständig geimpft waren, ein 82-fach höheres Risiko für Durchbruchsinfektionen und ein 485-fach höheres Risiko für eine Krankenhausaufnahme infolge einer SARS-CoV-2-Durchbruchsinfektion.

Eine US-amerikanische retrospektive Kohortenstudie untersuchte die **VE gegen SARS-CoV-2-Infektion**

unter PatientInnen mit CED.⁵³ Eingeschlossen waren 7.321 geimpfte und 14.697 ungeimpfte ältere (medianes Alter 68 Jahre), überwiegend (92 %) männliche CED-PatientInnen, die mit unterschiedlichsten Therapieregimen behandelt wurden. Etwa die Hälfte der PatientInnen erhielt eine Monotherapie mit Mesalazin. Comirnaty (45 %) und Spikevax (55 %) kamen hier zum Einsatz. Die VE gegen SARS-CoV-2-Infektionen war 80,4 %. Die Art der immunsuppressiven Behandlung hatte keinen Einfluss auf die VE. Die Aussagekraft der Studie ist limitiert, da das Studiendesign keinen Vergleich des Effektschätzers mit dem einer Kontrollgruppe ohne CED erlaubt.

In einer retrospektiven Kohortenstudie⁴² aus den USA wurden 5.562 gegen COVID-19 geimpfte CED-PatientInnen mit einer geimpften nicht-CED-Kohorte (n = 859.013) verglichen. Es wurde kein erhöhtes Risiko für COVID-19 (Relatives Risiko [RR]: 0,95; 95 % KI: 0,51–1,78) oder für eine COVID-19-assoziierte Hospitalisierung (RR: 1,49; 95 % KI: 0,97–2,28) ermittelt, unabhängig vom gewählten Therapieregime (einschließlich der Benutzung von Biologika und Immunmodulatoren).

Eine israelische Studie berichtet eine niedrige **Durchbruchsinfektionsrate** in einem CED-PatientInnenkollektiv (n = 12.231) ≥ 14 Tage nach der 2. Impfstoffdosis von 0,1 %, die sich nicht von der gesunder Kontrollpersonen unterschied.⁵⁶

Fazit zur Vakzineeffektivität nach vollständiger COVID-19-Impfserie

Mit Ausnahme von 2 Studien zu PatientInnen mit CED schlossen die Studien sehr heterogene Populationen mit einer großen Spanne von ID sehr unterschiedlicher Ausprägung ein. Daher sind die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig für einzelne PatientInnengruppen. Die unterschiedlich zusammengesetzten Gruppen führen zu unterschiedlichen Ergebnissen in den Studien. Trotz dieser erheblichen Limitationen lässt sich schlussfolgern, dass die VE gegenüber SARS-CoV-2-Infektionen, symptomatischem COVID-19 und Hospitalisierungen zumindest bei einem großen Teil der ID-Population deutlich reduziert ist. Bei geimpften PatientInnen mit CED wurde kein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung ermittelt.

3.3 Immunogenität der COVID-19-Impfung bei Personen mit ID nach vollständiger Impfserie

Es wurden 69 Studien zur Immunogenität nach der 2. Impfstoffdosis identifiziert, die nachfolgend diskutiert werden. Der Großteil wurde mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty geimpft; seltener kamen Spikevax oder die COVID-19 Vaccine Janssen zum Einsatz.

Weitere 15 Studien nach Applikation einer 3. COVID-19-Impfstoffdosis bei Personen mit ID werden in Kapitel 3.4 diskutiert.

Als Näherung an ein bislang nicht definiertes Schutzkorrelat wurde die Antikörperbildung (meist gegen die SARS-CoV-2-Spikeprotein-Untereinheit [S1 und/oder S2] oder die SARS-CoV-2-Rezeptorbindungsdomäne des Spikeproteins [S-RBD]) und in einigen Studien auch die T-zelluläre Immunantwort herangezogen und gemessen.

3.3.1. Immunogenität bei PatientInnen nach Organ- oder Stammzelltransplantation

In 17 Studien^{16,18,20,57–70} wurden insgesamt ca. 2.500 Personen nach **Organtransplantation** hinsichtlich ihrer Immunogenität nach abgeschlossener regulärer Impfserie untersucht. Die meisten Daten wurden bei PatientInnen nach Nierentransplantation erhoben (ca. 2.000 PatientInnen).

In allen 14 identifizierten Studien wurde bei PatientInnen nach Organtransplantation ein deutlich verminderter Anteil an Personen mit **Antikörperbildung** im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Hierbei reichte die Spanne des Anteils an positiven Antikörperantworten von 2,5 % bis 55 %; der Anteil der gesunden Kontrollpersonen mit Antikörperantworten lag in allen Studien bei 100 % oder knapp darunter. Studien mit nierentransplantierten PatientInnen wiesen folgende Häufigkeiten von Antikörperantworten auf: 2,5 % (1/40 PatientInnen),⁶³ 2,6 % (1/39 PatientInnen),⁶⁴ 10 % (1/10 PatientInnen),⁵⁸ 16,6 % (10/59 PatientInnen),¹⁶ 22 % (5/23 PatientInnen),⁵⁹ 37,5 % (51/136 PatientInnen),¹⁸ 42 % (140/368 PatientInnen); 26 % (26/99 PatientInnen nach Comirnaty) und 49 % (115/234 PatientInnen nach Spikevax),⁶⁶ 44 % (111/252 PatientInnen)⁵⁷ und 55 % (425/68 PatientInnen).⁶²

In 8 Studien wurde **zusätzlich zur Antikörperantwort das Ansprechen von T-Zellen auf die Impfstoffe** untersucht.^{20,69}

Lemieux et al. fanden bei der Untersuchung von PatientInnen nach Herz- und Lungentransplantation die stärkste Korrelation zwischen Antikörperantwort und Absolutzahl an CD4+ T-Helfer-Zellen.⁶⁰

Bei einer italienischen Studie zu geimpften PatientInnen nach Nieren-, Lungen-, Leber- oder Herztransplantation fanden sich bei 37 % (6/16 PatientInnen) IgG-Antikörper gegen das Spikeprotein und bei 56,3 % eine zelluläre Immunantwort. Dagegen zeigten sich nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion bei transplantierten PatientInnen B- und T-Zell-Antworten, die mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbar waren.⁶¹

In einer Studie mit 50 Herz- und/oder Lungentransplantierten, die mehrheitlich mit Tacrolimus oder Ciclosporin (jeweils in Kombination mit Mycophenolat) behandelt wurden oder Tacrolimus und einen mTOR-Inhibitor erhielten, lag die Interferon- γ -Antwort 3 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis Comirnaty signifikant unter derjenigen der gesunden Kontrollpersonen (median 0,031 [0,007; 0,141] vs. median 0,512 [0,172; 1,281], $p < 0,0001$). Interessanterweise zeigte sich bei 8 geimpften PatientInnen ohne Antikörperantwort eine robuste T-Zell-Antwort oberhalb des angesetzten Zielwerts.⁶⁵

In einer US-amerikanischen Studie mit 73 lungen-transplantierten PatientInnen, bei denen im Median 19 bzw. 17,5 Tage nach der zweiten mRNA-Impfstoffdosis die Anti-SARS-CoV-2-Spike-Antikörper bestimmt wurden, betrug die Serokonversionsrate im Falle von Spikevax 36% (9/25) und bei Comirnaty 19 % (9/48; ohne Signifikanzberechnung). Spikevax-geimpfte Transplantatempfänger entwickelten tendenziell höhere Antikörperspiegel im Vergleich zu Comirnaty-geimpften Personen, doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,955$).⁷⁰

Eine Studie aus UK fand bei 11,4 % (9/79) überwiegend vor ≤ 1 Jahr nierentransplantierten PatientInnen ohne vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion nach Impfung T-Zell-Antworten, wobei PatientInnen, die Comirnaty erhalten hatten, eine quantitativ

bessere Immunantwort aufwiesen (66,6 %; 269/410 PatientInnen) als PatientInnen, die Vaxzevria erhalten hatten (43,6 % 156/358 PatientInnen).⁶² In einer spanischen Studie mit 117 SARS-CoV-2-naiven PatientInnen nach Nierentransplantation (93,2 %) oder Nieren-/Pankreas-Transplantation (6,8 %), die vor allem mit Tacrolimus (83,8 %), Mycophenolat (61,5 %) und/oder mTOR-Inhibitoren (32,5 %) behandelt wurden und innerhalb der letzten 12 Monate vor Vakzinierung nur selten Anti-Thymozytenglobulin (12,8 %) oder Rituximab (2,6 %) erhalten hatten, war 2 Wochen nach der 2. Spikevax-Impfstoffdosis bei 65 % der ProbandInnen eine Anti-Spike-Antikörperantwort und/oder eine Spikeprotein-spezifische Interferon- γ -Produktion nachweisbar.²⁰ In einer französischen Studie mit nierentransplantierten PatientInnen (n=101), die unter Therapie mit dem T-Zell-Kostimulationshemmer Belatacept (CTLA-4-Ig-Fusionsprotein) standen, waren nur bei ca. 5 % der Personen 4 Wochen nach der 2. Comirnaty-Impfung Anti-Spike-Antikörper im Serum und eine Interferon- γ -Produktion nach SARS-CoV-2-Peptid-Stimulation von T-Zellen nachweisbar.⁶⁹

Obwohl in einer deutschen Studie die meisten nierentransplantierten und mit Comirnaty geimpften PatientInnen Spike-spezifische T-Helferzell-Antworten aufwiesen, war die Intensität im Vergleich zu Kontrollen signifikant reduziert; außerdem war die T-Zell-Antwort bei TransplantpatientInnen von einer breiten Beeinträchtigung der Effektorzytokinproduktion, der Gedächtniszelldifferenzierung und der Kaskadenaktivierungssignale begleitet. Spike-spezifische CD8+ T-Zell-Reaktionen waren bei TransplantpatientInnen fast nicht nachweisbar.⁶⁴

In einer weiteren Studie mit nierentransplantierten geimpften PatientInnen zeigte sich bei 42 % (140 von 333 PatientInnen) eine humorale (anti-SARS-CoV2-Spike-IgG und/oder -IgA) und bei 29,8 % (37 von 124 PatientInnen) eine zelluläre Antwort (IFN- γ -Freisetzung), wobei die gemessenen Werte insgesamt niedriger waren als bei den PatientInnen unter Hämodialyse oder bei den gesunden Kontrollpersonen. Bei nierentransplantierten PatientInnen, die mit Spikevax geimpft worden waren, betrug die Serokonversionsrate 49 % im Vergleich zu 26 % im Falle der mit Comirnaty geimpften PatientInnen ($p < 0,001$).⁶⁶

In 2 Studien mit **nierentransplantierten PatientInnen, die eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten**, konnte nach vollständiger Impfserie eine erfolgreiche Serokonversion gemessen werden (bei 96,3 % [77 von 80 PatientInnen]),⁶² die vergleichbar war mit der bei gesunden Kontrollen, die sich ebenfalls vorher mit SARS-CoV-2 infiziert hatten.⁵⁸ In einer anderen Studie mit Herz- und Lungentransplantierten zeigten 3 von 4 PatientInnen mit vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion robuste und mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Antikörperantworten.⁶⁰

Die folgenden **Faktoren** korrelierten in einzelnen Studien mit einer **verminderten oder ausbleibenden Antikörperantwort** im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen:^{16,18,57}

- ▶ höheres Alter
- ▶ Hochdosis-Kortikosteroide in den letzten 12 Monaten
- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ Krebserkrankung in der Anamnese
- ▶ niedrige Lymphozytenwerte und Vitamin D-Spiegel
- ▶ Nierentransplantat
- ▶ immunsuppressive Tripeltherapie (Calcineurininhibitor: Tacrolimus oder Ciclosporin, Mycophenolat, niedrig-dosiertes Prednison (5 mg/d))
- ▶ Transplantation innerhalb der letzten 2 Jahre
- ▶ Medikation, die Mycophenolat einschließt

In 7 Studien^{17,31,35,49,71–73} wurden insgesamt > 2.300 Personen nach **Stammzelltransplantation (SZT)** hinsichtlich ihrer Immunogenität nach abgeschlossener regulärer Impfserie untersucht, davon wurden in 3 Studien gesunde Kontrollpersonen zum Vergleich herangezogen.^{17,31,73} In einer israelischen Studie war bei 6 von 7 PatientInnen nach autologer Stammzelltransplantation aufgrund von systemischer Sklerose eine humorale Antwort auf den Impfstoff Comirnaty gemessen worden. Bei dem Patienten ohne messbare Antikörperreaktion wurde eine niedrige CD4-T-Zell-Zahl festgestellt (< 200 Zellen/mm³).¹⁷ In einer US-amerikanischen Studie, die die humorale Antwort auf einen COVID-19-Impfstoff (Comirnaty, Spikevax bzw. COVID-19 Vaccine Janssen) bei KrebspatientInnen untersuchte, kam es bei 74 % der PatientInnen nach SZT (20 von 27

PatientInnen) zu einer Serokonversion.⁷³ In einer litauischen Studie wurden 857 SARS-CoV-2-seronegative PatientInnen mit malignen Erkrankungen eingeschlossen, darunter auch 192 PatientInnen nach autologer und 122 nach allogener SZT. Die Serokonversionsrate wurde nicht berichtet. Beide PatientInnengruppen zeigten jedoch im Vergleich zu den anderen PatientInnen dieser Studie relativ hohe mediane Antikörperkonzentrationen (nicht im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen).³¹

Da die Studienlage zur Immunogenität von COVID-19-Impfungen bei SZT-PatientInnen begrenzt ist, wurde eine zusätzliche Literatursuche durchgeführt, die auch Studien berücksichtigte, die ohne gesunde Kontrollgruppe durchgeführt wurden. Hierbei konnten 4 weitere Studien identifiziert werden, die aussagekräftige Informationen zur Immunogenität bei 2-fach geimpften SZT-PatientInnen enthielten.^{35,49,71,72} In einer israelischen Studie mit 66 geimpften PatientInnen nach allogener SZT (mittleres Alters 65 Jahre; 55 % Männer) wurden nach 2-maliger Comirnaty-Impfung in 75 % der Fälle Anti-SARS-CoV-2-Rezeptorbindungsdomäne-(RBD-) Antikörper gemessen und in 19 % der Fälle IFN- γ /IL-2-produzierende T-Zellen.⁷² In einer US-amerikanischen Studie mit 10 geimpften SZT-PatientInnen wurde bei 6 PatientInnen eine Serokonversion beobachtet.³⁵ In einer französischen Studie mit 88 PatientInnen, die 2 Impfstoffdosen Comirnaty (Impf- abstand 4 Wochen) 3–213 Monate (Median: 23 Monate) nach allogener SZT erhielten, ließen sich bei 69 PatientInnen (78 %) Antikörper gegen die RBD des Spikeproteins nachweisen, bei 52 PatientInnen (59 %) lagen die Antikörperwerte über dem als protektiv angenommenen Niveau; hierbei muss einschränkend erwähnt werden, dass bei 7 PatientInnen vor Impfung ein positiver Nachweis eines SARS-CoV-2-Kontakts vorlag. Die Einnahme immunsuppressiver Medikamente innerhalb der letzten 3 Monate und eine Gesamtlymphozytenzahl unter 1.000/ μ L, weniger der Zeitabstand seit der SZT, waren dabei Prädiktoren für eine unzureichende humorale Antwort.⁷¹ Bei 117 PatientInnen nach allogener SZT wurde in einer weiteren französischen Studie im Median 35 (Spanne 18–77) Tage nach der 1. Impfstoffdosis Comirnaty eine 2. Impfstoffdosis verabreicht. Einen Monat nach der 2. Impfstoffdosis wurde bei 97/117 PatientInnen (83 %) ein Impf-

ansprechen in Form von IgG gegen das Spike-Protein gemessen.⁴⁹

Nach kompletter Remission (3–17 Monate) wurden 14 PatientInnen, die aufgrund eines hämatologischen Malignoms eine Immuntherapie mit T-Zellen erhielten, die einen chimären Antigen-Rezeptor gegen CD19 exprimierten (**CD19-basierte CAR-T-Zell-Therapie**), zweimal mit Comirnaty geimpft. In 36 % der Fälle (n=5) waren niedrige Konzentrationen an Anti-SARS-CoV-2-RBD-Antikörpern nachweisbar. Bei 50 % von 12 untersuchten PatientInnen war mittels ELISpot bzw. intrazellulärer Zytokinfärbung eine IFN- γ - und IL-2-Produktion nachweisbar. Insgesamt zeigten 57 % der Kohorte eine impfinduzierte Antikörper- und/oder T-Zell-Antwort.⁷²

Fazit zur Immunogenität bei PatientInnen nach Organ- oder Stammzelltransplantation

Bei PatientInnen mit **Organtransplantation** zeigte sich ein deutlich verminderter Anteil an Personen mit Antikörperbildung (und T-zellulärer Immunantwort) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, wobei nicht sicher vorhersagbar ist, bei welchem transplantierten Organ bzw. unter welcher Therapie welches Impfansprechen zu erwarten ist (z. B. große Spanne bei Nierentransplantierten von 2,55–66,6 %).

Zusätzlich zur niedrigeren Serokonversionsrate nach Impfung von Organtransplantierten waren die festgestellten Antikörperwerte signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen. Die in einigen Studien gemessene T-Zell-Antwort korrelierte nicht durchgängig mit der B-Zell-Antwort; in einer Studie konnte bei PatientInnen ohne humorale eine zelluläre Immunantwort gemessen werden.⁶⁵

In den vorliegenden Studien zeigte sich bei ca. 1/3 der **stammzelltransplantierten PatientInnen** keine Serokonversion nach COVID-19-Impfung. In den Studien, die die Antikörperantwort im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersuchten, waren die Impfantworten der PatientInnen in den meisten Fällen signifikant niedriger.

3.3.2. Immunogenität bei PatientInnen mit Krebserkrankungen

Zur Immunogenität der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit malignen Erkrankungen wurden 16 Beobachtungsstudien aus Belgien, Frankreich, Israel, Italien, Litauen, den USA, UK sowie aus Österreich/Schweiz/Liechtenstein identifiziert. Sechs Studien konzentrierten sich auf PatientInnen mit soliden Tumoren,^{27,30,38,74–76} 6 auf PatientInnen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen^{28,31,34,77–79} und 4 Studien schlossen beide PatientInnengruppen ein.^{29,32,33,73} Bei 2 Studien aus Frankreich^{38,74} zu PatientInnen mit soliden Tumoren überlappten die Studienpopulationen, so dass im Weiteren nur die größere⁷⁴ der beiden berichtet wird.

In den 8 Studien,^{27,29,32,33,64,73–76} die 1.279 **PatientInnen mit soliden Tumoren** und 756 gesunde Kontrollpersonen einschlossen, kam fast ausschließlich Comirnaty zum Einsatz. Nur in einer Studie wurden zusätzlich 62 Personen mit Spikevax und 20 mit der COVID-19 Vaccine Janssen geimpft.⁷³ Die eingeschlossenen Studienpopulationen waren heterogen hinsichtlich ihrer Tumorlokalisationen, der Erkrankungsstadien, ihrer Therapieregime und dem Zeitpunkt der Impfung relativ zur Krebsdiagnose und -behandlung. Am häufigsten waren gastrointestinale, urogenitale, pulmonale und gynäkologische Tumoren (vor allem Brustkrebs). In allen Studien war ein Großteil der PatientInnen zum Zeitpunkt der Impfung unter aktiver Chemotherapie und/oder zielgerichteter Krebstherapie (*targeted therapy*), i.e. Immuntherapie (z.B. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren), Hormontherapie und/oder Radiotherapie. Eine begleitende Steroidbehandlung wurde ebenfalls berichtet.

In 8 der Studien^{4,27,32,73–76,80} wurde die Serokonversionsrate der TumorpatientInnen 5–9 Tage bis 6 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis bestimmt und mit der gesunder Kontrollpersonen verglichen. Während bei gesunden Kontrollpersonen in 7 von 8 Studien 100 % und in einer Studie 97 %⁸¹ positiv für SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG-Antikörper waren, lag die Positivenrate bei den TumorpatientInnen zwischen 86 und 94 %. In einer Studie⁷⁶ wurde nur die Serokonversionsrate für neutralisierende Antikörper berichtet. Sie lag bei den TumorpatientInnen bei 80 % und bei den gesunden Kontrollpersonen bei

100 %. Zudem war die mediane Konzentration der neutralisierenden Antikörper bei den Kontrollpersonen 9-mal höher als bei der PatientInnengruppe.

In 8 Studien^{27,29,33,73–76,82} wurde die mediane Antikörperkonzentration für SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG von TumorpatientInnen und gesunden Kontrollpersonen verglichen. In 6 Studien^{29,33,74–76,83} wurden bis zu 11-fach niedrigere Antikörperkonzentration bei TumorpatientInnen berichtet. In 2 Studien^{27,73} waren die Antikörperkonzentrationen nicht signifikant unterschiedlich.

In einer Studie wurde auch die zelluläre Immunantwort gegenüber Comirnaty untersucht.⁷⁶ 5–9 Tage nach der 2. Impfstoffdosis war die Konzentration von Spike-spezifischen Plasmazellen bei den TumorpatientInnen mindestens so hoch wie bei gesunden Kontrollpersonen nach der 1. Impfstoffdosis. Eine ähnliche Dynamik wurde für die T-Zell-Antwort beobachtet, auch dann, wenn sehr niedrige Antikörperkonzentrationen gemessen worden waren. Zudem wurden bei 4 von 10 PatientInnen, bei denen keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden konnten, T-Zell-Antworten feststellbar.

In den 10 Studien,^{28,29,31–34,73,77–79} die 1.087 **PatientInnen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen** und 675 gesunde Kontrollpersonen einschlossen, kam hauptsächlich Comirnaty sowie in 4 Studien zu einem geringeren, jedoch nicht in allen Studien ausgewiesenen Anteil, Spikevax, Vaxzevria und die COVID-19 Vaccine Janssen zum Einsatz. Eine Studie untersuchte die Immunogenität der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) (n=167)²⁸, eine weitere Studie fokussierte sich auf PatientInnen mit multiplem Myelom (n=320)⁷⁹ und 2 Studien betrachteten LymphompatientInnen (n=86 bzw. n=33).^{77,78} Die übrigen Studien hatten eine heterogene Studienpopulation mit unterschiedlichen hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Ebenso heterogen waren die Aktivität der Erkrankung, die gewählten Therapieregime und der Zeitpunkt der Impfung relativ zur Diagnose und Behandlung.

In 7 Studien^{28,29,32,34,73,77,78} wurde die Serokonversionsrate nach COVID-19-Impfung der PatientInnen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen 7 Tage

bis 8 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis bestimmt und mit der gesunden Kontrollpersonen verglichen. Während die gesunden Kontrollpersonen in allen Studien nach Impfung 100 % positiv für SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG-Antikörper waren, lag die Positivensrate bei PatientInnen mit B-Zell-Lymphom unter aktiver oder maximal 3 Monate zurückliegender B-Zell-depletierender Therapie nur bei 9,7 %, ⁷⁷ bei naiven und in therapiebefindlichen PatientInnen mit CLL bei 52 % ²⁸ und in den übrigen Studienpopulationen zwischen 40 und 88 %.

In 6 Studien ^{29,31,33,34,73,79} wurde eine signifikant niedrigere mediane Antikörperkonzentration für SARS-CoV-2-Anti-Spike-IgG bei PatientInnen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen gemessen als bei gesunden Kontrollpersonen.

In 3 Studien wurden die Antikörperkonzentrationen in Abhängigkeit von den eingesetzten Therapeutika bestimmt. Dabei zeigten sich unter Therapie mit Bruton-Tyrosinkinaseinhibitoren, anti-CD20-Antikörpern, Ruxolitinib (Januskinase 1/2-Inhibitor) und Venetoclax (Bcl-2-Inhibitor) keine oder extrem niedrige Antikörperkonzentrationen. ^{28,31,78} In einer Studie, die ausschließlich PatientInnen mit B-Zell-Lymphomen einschloss, wurde zwischen PatientInnen unter aktiver oder maximal 3 Monate zurückliegender B-Zell-depletierender Therapie und PatientInnen, deren Behandlung zum Zeitpunkt der Impfung mindestens 9 Monate zurücklag, ein deutlicher Unterschied der Antikörperkonzentrationen festgestellt. ⁷⁷

Fazit zur Immunogenität bei PatientInnen mit Krebserkrankungen

KrebspatientInnen zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Serokonversionsrate und verminderte Antikörperkonzentration nach COVID-19-Impfung. Besonders ausgeprägt ist die Reduktion bei PatientInnen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen unter B-Zell-depletierender Therapie. In einer Studie zu TumorpatientInnen mit immunsuppressiver Chemotherapie konnte trotz ausbleibender Bildung von neutralisierenden Antikörpern bei einem Teil der betroffenen PatientInnen eine T-Zell-Antwort gemessen werden.

3.3.3. Immunogenität bei PatientInnen unter Therapie mit anti-CD20-Antikörpern

In 4 Studien ^{84–87} wurden 212 geimpfte PatientInnen mit verschiedenen Erkrankungen hinsichtlich ihrer Immunantwort auf eine COVID-19-Impfung untersucht, die eine B-Zell-depletierende Therapie mit anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Ocrelizumab) erhielten.

In einer kleinen Studie wurden 5 PatientInnen mit Rituximab behandelt, die an folgenden Erkrankungen litten: Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), eosinophile Granulomatosis mit Polyangitis (EGPA), immun-mediierte nekrotisierende Myopathie (IMNM) und Anti-Neutrophilen-Cytoplasmatischen-Antikörper(ANCA)-assoziierte Vaskulitis (AAV). Vier der 5 PatientInnen hatten eine zusätzliche immunsuppressive Therapie verordnet bekommen. Bei 2 der PatientInnen wurden zum Zeitpunkt der Impfung mit Comirnaty bereits wieder B-Lymphozyten (CD19+) im peripheren Blut gefunden; diese beiden PatientInnen und ein dritter Patient entwickelten nach Impfung eine Antikörperantwort gegen die RBD des SARS-CoV-2-Spikeproteins. Bei allen 5 PatientInnen war jedoch eine T-Zell-Antwort gegen das Spikeprotein nachweisbar, wenngleich sie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schwächer ausfiel. ⁸⁴

Die zweite Studie untersuchte 96 PatientInnen, die mit Comirnaty (60 %) oder Spikevax (40 %) geimpft wurden und die mit Rituximab oder Ocrelizumab behandelt worden waren aufgrund folgender Diagnosen: Autoimmunerkrankung (75 %), Krebs (7,3 %) oder Induktionstherapie einer ABO-inkompatiblen Nierentransplantation (20 %). ⁸⁵ Mehr als die Hälfte der PatientInnen (57 %) mussten aufgrund dieser Diagnosen eine zusätzliche immunsuppressive Medikation einnehmen. Anti-Spike-IgG-Antikörper wurden bei 49 % der Patienten 1,79 Monate nach der 2. Impfstoffdosis (Interquartilbereich, IQR: 1,16–2,48) im Vergleich zu 100 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) nachgewiesen. Der Anteil der PatientInnen mit Anti-Spike-IgG-Serokonversion nach Impfung betrug – stratifiziert nach der primären Indikation für die anti-CD20-Behandlung – 60 % (Autoimmunerkrankungen), 40 % (ABO-inkompatible Transplantation) bzw. 11 % (Krebs).

Eine SARS-CoV-2-spezifische Interferon- γ -Freisetzung wurde bei 75 % der gesunden Kontrollpersonen (0,63 UI/ml (95 % KI: 0,25–1,14)) und 20 % der PatientInnen (0,01 (95 % KI: 0,00–0,08)) festgestellt ($p < 0,001$). Die Induktion einer Antikörperantwort nach Impfung korrelierte positiv mit folgenden Faktoren:

- ▶ Zeit seit der letzten anti-CD20-Therapie $\geq 7,6$ Monate
- ▶ Zahl der CD19+ B-Zellen im peripheren Blut $> 27/\mu\text{L}$
- ▶ Zahl der CD4+ Lymphozyten im peripheren Blut $> 653/\mu\text{L}$

Darüber hinaus führte in dieser Studie der Impfstoff Spikevax im Vergleich zu Comirnaty zu einem besseren Ansprechen ($p < 0,01$), während die gleichzeitige immunsuppressive Medikation die Reaktionen unabhängig vom applizierten mRNA-Impfstoff abschwächte ($p < 0,001$).⁸⁵

In einer 3. Studie wurde bei 54/91 (59,4%) PatientInnen mit immunvermittelter Glomerulonephritis und Vaskulitis, von denen 75 mit Rituximab behandelt wurden, 18–29 Tage nach der 2. Impfstoffdosis eine Serokonversion festgestellt, wobei die Antikörperkonzentrationen signifikant niedriger waren, als bei einer gesunden Kontrollgruppe.⁸⁶ Bei 38/46 (82,6%) PatientInnen wurde zusätzlich eine T-Zell-Antwort gemessen.

Eine vierte Studie untersuchte bei 20 PatientInnen mit Multipler Sklerose und 10 gesunden Kontrollpersonen die humorale und zelluläre Immunantwort auf 2 Impfstoffdosen eines mRNA-Impfstoffs.⁸⁷ Die Therapie mit anti-CD20-Antikörpern reduzierte bei den meisten PatientInnen signifikant die Spike-spezifischen und Rezeptorbindungsdomäne (RBD)-spezifischen Antikörper- und Gedächtnis-B-Zell-Reaktionen; bei 89 % konnte 25–30 Tage nach der 2. Impfstoffdosis anti-Spike-IgG nachgewiesen werden, bei 50 % anti-RBD-IgG-Antworten. Im Gegensatz dazu konnten bei allen MS-PatientInnen antigenspezifische CD4- und CD8-T-Zell-Antworten gemessen werden.

Fazit zur Immunogenität bei PatientInnen unter Therapie mit anti-CD20-Antikörpern

Die humorale Impfantwort ist bei PatientInnen unter Anti-CD20-Therapie stark vermindert im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bei einigen PatientInnen konnte bei ausbleibender Antikörperbildung eine T-Zell-Antwort gemessen werden.

3.3.4. Immunogenität bei PatientInnen unter Hämodialyse/Peritonealdialyse

In 14 Studien^{24,25,63,64,66,88–96} wurden insgesamt > 3.000 Personen unter Hämo- oder Peritonealdialyse hinsichtlich ihrer Immunogenität nach abgeschlossener Impfserie mit einem COVID-19-Impfstoff untersucht.

In zwei der vorliegenden Studien zeigte sich eine Immunantwort in Form von gemessenen IgG-Antikörpern gegen das Antigen der SARS-CoV-2-Spikeprotein-Untereinheit (S1 und/oder S2) bei 70,5 % (31/44) bis 96 % (54/56) der HämodialysepatientInnen, wobei die Höhe der gemessenen Antikörperkonzentrationen signifikant unter derjenigen bei gesunden Kontrollen lag.^{63,88} Die SARS-CoV-2-Serokonversionsraten sind jedoch höher als bei der Immunantwort von DialysepatientInnen nach Hepatitis-B-Impfung.^{97,98}

In einer Studie aus Essen,⁹⁰ zwei Studien aus Österreich^{24,25} und einer israelischen Studie⁹³ konnte eine Korrelation zwischen niedrigen Antikörperwerten und höherem Alter festgestellt werden. Die österreichische Studie fand die gleiche Korrelation zusätzlich zum männlichen Geschlecht.²⁴ Der Faktor „höheres Alter“ ist bereits mit einem schlechteren Ansprechen auf die Impfung gegen Hepatitis B bei dieser PatientInnengruppe bekannt.^{80,99}

In 2 Studien wurde untersucht, inwieweit von einem anamnestic verminderten Ansprechen auf die Hepatitis-B-Impfung auf ein schlechteres Ansprechen auf die COVID-19-Impfung geschlossen werden kann. In der Arbeit von Simon et al. zeigten DialysepatientInnen mit einer Antikörperantwort von > 20 IE/ml auf den Hepatitis-B-Impfstoff („Responder“) einen höheren SARS-CoV-2-Antikörperwert als Hepatitis-B-Non-Responder („Non-Responder“: Median 223,5, oberes Quartil = 587; „Non-Responder“: Median 159, oberes Quartil = 450). Dieser Un-

terschied war jedoch in der Regressionsanalyse nicht signifikant.²⁴ In der Studie von Zitt et al.²⁵ hingegen zeigten HämodialysepatientInnen nach vorheriger Serokonversion nach Hepatitis-B-Impfung eine signifikant höhere Antikörperantwort nach COVID-19-mRNA-Impfung.

Fazit zur Immunogenität bei PatientInnen unter Hämodialyse/Peritonealdialyse

Bei der Gruppe der PatientInnen unter Hämodialyse/Peritonealdialyse wird ein vermindertes Impfansprechen beobachtet. Auch wenn bei den meisten PatientInnen Antikörperantworten gemessen werden, so fallen diese im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich niedriger aus.

3.3.5. Immunogenität bei PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen

In 16 Studien^{39,41,82,100–112} wurde bei > 1.700 PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen die Immunogenität nach Verabreichung von Comirnaty, Vaxzevria oder Spikevax untersucht. Meist handelte es sich um PatientInnen mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen, die zum Zeitpunkt der Impfung eine modulierende Immuntherapie erhielten. In 13 Studien^{39,82,83,100–105,107,108,112,113} wurde der Einfluss unterschiedlicher Therapieregime auf die Immunogenität in der entsprechenden PatientInnengruppe untersucht.

In allen Studien wurde die humorale Immunantwort mittels IgG-Antikörnernachweis gegen eine Untereinheit (S₁/S₂) des SARS-CoV-2-Spikeproteins und/oder gegen die RBD des SARS-CoV-2-Spikeproteins ermittelt. Vier Studien bezogen sich zusätzlich auf eine indirekte Detektion neutralisierender Antikörper mittels Neutralisations-Assays.^{41,82,101,112} Drei Studien ermittelten das zelluläre Ansprechen auf eine Impfung (Comirnaty) mittels Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischer T-Zellen,^{82,112} T-Zell-Zytokinen (IL-2, IFN- γ , IL-21) bzw. von aktivierten CD8⁺ Zellen zur Ermittlung der zellulären Antwort.¹⁰⁰

In der Mehrheit der Studien (10 von 11) konnte eine beeinträchtigte Immunantwort in Form von geringeren und teilweise verzögerten IgG-Antikörperwerten bei PatientInnen im Vergleich zu Gesunden gezeigt werden. Dies wurde auch in Neutralisa-

tions-Assays beobachtet.^{41,82,101,112} In 2 Studien wurde vom Ausbleiben einer Immunantwort nach der Immunisierung mit Comirnaty bei einigen PatientInnen berichtet. Hierbei handelte es sich einmal um 8 von 8 geimpften PatientInnen unter Rituximab-Behandlung im Vergleich zu 30 Kontrollpersonen, die alle angesprochen hatten⁸² und um 8 von 84 PatientInnen (9,5 %) mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen, die im Vergleich zu 1 von 182 gesunden Kontrollen (0,5 %) keine neutralisierenden Antikörper bildeten.¹⁰¹

In einer Studie, die 10 PatientInnen mit (systemischen) autoinflammatorischen Erkrankungen (z. B. familiäres Mittelmeerfieber, Morbus Still, Gicht) untersuchte, wurde hingegen eine ähnliche Antikörperantwort nach Immunisierung mit Comirnaty wie in der gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Da alle PatientInnen dieser Studie mit IL-1-Inhibitoren behandelt wurden, schlossen die Autoren, dass eine derartige Therapie keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfung hat.¹⁰⁶

In einer größeren Studie aus Israel wurden die Seropositivitätsraten von 686 PatientInnen mit unterschiedlichen autoimmun-entzündlichen, rheumatischen Erkrankungen im Zusammenhang mit deren Immuntherapie betrachtet. Die geringste Seropositivitätsrate (< 40 %) wurde bei PatientInnen mit ANCA-assoziiierter Vasculitis (AAV) und nicht-infektiösen Myositiden (*idiopathic inflammatory myositis*; IIM) beobachtet. Diese PatientInnen wurden hauptsächlich mit Rituximab (anti-CD20-Antikörper) behandelt. Die AutorInnen identifizierten zusätzlich Glukokortikoide, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Abatacept (CTLA4-Ig) als Risikofaktoren für eine verringerte Immunogenität der COVID-19-Impfung.³⁹

In weiteren Studien zu PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen oder anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen (z. B. Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) wurden die Beobachtungen bezüglich anti-CD20-Therapien bestätigt^{82,103,104} und weitere Immuntherapeutika (z. B. TNF-Antagonisten,^{107,112} IL-17- und IL-23-Inhibitoren, Methotrexat^{100,112}), die mit einer unterschiedlich stark verringerten Immunogenität der COVID-19-Impfung einhergehen, identifiziert. In einer Studie mit Psoria-

sis-PatientInnen führte die Behandlung mit Methotrexat zu einer Reduktion des Spiegels an neutralisierenden Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern nach einer ersten Comirnaty-Impfstoffdosis um ca. 60 %, während PatientInnen, die unter Therapie mit anti-IL-17 oder anti-IL-23 standen, nach Comirnaty-Impfung ähnlich hohe Antikörperkonzentrationen aufwiesen wie gesunde Kontrollen.¹¹² Interessanterweise beobachtete man in einer Studie, die 84 PatientInnen mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen untersuchte, dass sowohl unbehandelte als auch PatientInnen mit konventioneller oder Antizytokin-Behandlung ein vermindertes Ansprechen auf die COVID-19-Impfung zeigten.¹⁰¹ Die AutorInnen folgerten daraus, dass die reduzierte Immunantwort bei diesen PatientInnen nicht nur im Zusammenhang mit der Behandlung stand, sondern auf die Erkrankung selbst zurückzuführen ist. Keine/r der 84 PatientInnen wurde mit Rituximab behandelt.

Eine niedrige bzw. fehlende humorale Immunantwort wurde auch bei PatientInnen mit **Multipler Sklerose** beobachtet, die mit einem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Analogen (Fingolimod) oder mit einem B-Zell-depletierendem anti-CD20-Antikörper (z.B. Ocrelizumab, Rituximab) behandelt wurden.^{102,105}

Fazit zur Immunogenität bei PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen

Bei dem Großteil der in den Studien untersuchten PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen wurde eine verringerte und teilweise verzögerte Immunantwort nach vollständiger SARS-CoV-2-Immunisierung beobachtet. Bei PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen kann einerseits die Art der Erkrankung und andererseits deren medikamentöse Therapie die Immunogenität beeinflussen. Beide Faktoren sind in dieser PatientInnengruppe äußerst heterogen und nicht ausreichend untersucht. Jedoch konnte in 3 Studien gezeigt werden, dass die Behandlung mit Lymphozyten-reduzierenden Immunmodulatoren wie anti-CD20-Antikörper, Abatacept, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil die Immunogenität von SARS-CoV-2-Impfstoffen signifikant verringerte, bis hin zum Ausbleiben einer Immunantwort. Hierbei ist zu beachten, dass bei einzelnen Medikatio-

nen in Dosierungen, wie sie in der Rheumatologie üblich sind, immer noch eine gute Impfantwort zu erwarten ist (z. B. bei Methotrexat).

3.3.6. Immunogenität bei PatientInnen mit HIV-Infektion

In Hinblick auf die Impfung bei HIV-PatientInnen wurde keine systematische Literatursuche durchgeführt. Es gibt Hinweise darauf, dass PatientInnen mit niedrigen CD4-Zellzahlen einen schwereren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion aufweisen können.¹¹⁴ Patienten mit CD4-Zellzahlen unter 250/ μ L weisen eine abgeschwächte Immunantwort auf, bei nicht-reduzierten T-Zellen ist die Immunantwort normal. HIV-PatientInnen unter antiretroviraler Therapie mit normaler CD4+ T-Zellzahl und ohne Virusnachweis im peripheren Blut zeigten eine vergleichbare Antikörperantwort nach COVID-19-Impfung (mRNA-Impfstoff oder Jansen-Impfstoff) wie HIV-negative Kontrollen.^{22,115}

3.3.7. Immunogenität bei PatientInnen unter Immunglobulintherapie

PatientInnen unter regelmäßiger Immunglobulintherapie wurden bislang nicht in Studien zur Impfstoffwirksamkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. Immunglobulin-G-Präparate von präpandemischen Spendern enthalten einer Studie zufolge auch häufig Antikörper gegen präpandemische Coronaviren oder autoreaktive Antikörper, die mit antigenen Epitopen von SARS-CoV-2 kreuzreagieren (9 von 13 Präparaten (69,2 %) von zwei verschiedenen Herstellern waren Antikörper-positiv).¹¹⁶ Inwieweit die verabreichten Immunglobulinpräparate bereits die o.g. Antikörper oder sogar schon SARS-CoV-2-Antikörper enthalten und inwieweit diese eine (kreuzprotektive) Schutzwirkung entfalten können, wurde bislang nicht in aussagekräftigen Studien untersucht.

Bei dieser PatientInnengruppe besteht wie auch bei anderen PatientInnen mit ID eine Indikation für eine 3. Impfstoffdosis. Eine serologische Kontrolle der Antikörper vor und nach der 3. Impfstoffdosis erscheint sinnvoll. Der mögliche Einfluss einer durchgeführten Immunglobulintherapie auf die gemessenen Anti-SARS-CoV-2-Antikörper nach Impfung muss bei der Bewertung des Impferfolgs berücksichtigt werden.

3.4 Dritte Impfstoffdosis

3.4.1 Sicherheit einer 3. Impfstoffdosis der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit ID

Studien zur Sicherheit einer 3. Impfstoffdosis liegen derzeit für PatientInnen nach **solider Organtransplantation**,^{117–123} **nach Knochenmarkstransplantation**,²¹ bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen¹²⁴ **und unter Dialysebehandlung** vor.^{125–127} In 9 Studien^{21,118–120,123–127} wurde ausschließlich Comirnaty verwendet (n=838). In der Studie von Werbel et al.¹¹⁷ waren die PatientInnen (n=30) mit Comirnaty und Spikevax vorgeimpft. Als 3. Impfstoffdosis erhielten 15 ProbandInnen die COVID-19 Vaccine Janssen, 9 Spikevax und 6 Comirnaty. In allen Studien, einschließlich einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie,¹²¹ wurden überwiegend milde bis moderate akute UAW berichtet. In einer Studie mit 19 HämodialysepatientInnen zeigten sich signifikant mehr UAW bei gleichbleibend guter Immunantwort, wenn nach der Verabreichung von 2 Impfstoffdosen bereits eine vom jeweiligen Labor als ausreichend angegebene Immunantwort in Form von gemessenen Antikörpern bestand.¹²⁵ Bei einer herztransplantierten Patientin trat eine per Biopsie nachgewiesene Antikörper-medierte Transplantatabstoßung 7 Tage nach der 3. Impfstoffdosis auf; die Herzfunktion blieb erhalten und die immunsuppressive Therapie wurde nicht intensiviert.¹¹⁷ Bei 42 Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation führte eine 3. Comirnaty-Dosis weder zur Auslösung noch zur Verschlimmerung einer vorbestehenden Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).²¹

3.4.2 Immunogenität einer 3. Impfstoffdosis der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit ID

In 15 Studien^{21,117–130} wurden 977 Personen nach Organtransplantation, 220 Personen unter Hämo- oder Peritonealdialyse, 43 Personen mit hämatologischer Grunderkrankung und 42 nach allogener SZT hinsichtlich ihrer Immunogenität nach abgeschlossener Impfserie überwiegend mit Comirnaty untersucht und erhielten eine 3. Impfstoffdosis. Die Antikörperantwort nach der vollständigen Grundimmunisierung (zumeist 2 Impfstoffdosen) wurde mit der nach der weiteren (zumeist 3.) Impfstoffdosis verglichen.

In den 9 Studien mit **organtransplantierten PatientInnen**,^{117–123,129,130} einschließlich einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie,¹²¹ konnte der Anteil von Personen mit einer positiven Antikörperantwort durch eine 3. Impfstoffdosis gesteigert werden.

In einer französischen Studie mit nierentransplantierten PatientInnen kam es zu einer Steigerung von 40 % nach der 2. Impfstoffdosis auf 68 % nach der 3. Impfstoffdosis.¹¹⁸

In einer deutschen Studie wurde PatientInnen nach Nierentransplantation eine 3. Impfstoffdosis angeboten, die auf die 2. Impfstoffdosis nicht angesprochen hatten. Von 25 PatientInnen serokonvertierten 9 (36 %) in den 19–27 Tagen nach der 3. Impfstoffdosis.¹³¹ Ebenso waren einige Spike-reaktive CD4+ T-Helferzell-Subpopulationen bei serokonvertierenden PatientInnen signifikant erhöht und die Anzahl von IL-2- oder IL-4-produzierenden oder polyfunktionellen CD4+ T-Zellen stieg nach der 3. Impfstoffdosis signifikant an. In dieser Studie hatten 3 PatientInnen Comirnaty und 6 Vaxzevria als 3. Impfstoffdosis erhalten.

In einer weiteren deutschen Studie wurde 48 nierentransplantierten PatientInnen mit einer ungenügenden Immunantwort nach 2 Impfstoffdosen 2 Monate später eine 3. Impfstoffdosis Comirnaty angeboten: 40 % (14 von 35 PatientInnen) zeigten eine humorale Immunantwort in Form von IgG-Antikörpern im ELISA gegen das Spikeprotein und die RBD. Eine zelluläre Antwort zeigte sich bei 26 % (9 von 35 PatientInnen) in dieser Kohorte.⁶⁶

In der Studie aus den USA kamen in einer Kohorte von PatientInnen mit verschiedenen Organtransplantationen bereits für die Grundimmunisierung verschiedene Impfstoffregime zum Einsatz.¹¹⁷ Für die 3. Impfstoffdosis wurden Comirnaty (n=6), Spikevax (n=9) oder die COVID-19 Vaccine Janssen (n=15) verabreicht. Von den 24 Non-Respondern nach der 2. Impfstoffdosis hatten 2 PatientInnen nach der 3. Impfstoffdosis eine deutliche und 6 eine geringe Antikörperantwort; 5 PatientInnen mit einer initial geringen Antikörperantwort entwickelten nach der Zusatzdosis einen deutlichen Antikörperanstieg. Der höchste Anstieg war beim Schema

Comirnaty/Comirnaty/COVID-19 Vaccine Janssen zu verzeichnen.

Eine französische Studie untersuchte 62 PatientInnen nach Nierentransplantation unter Medikation mit Belatacept und 35 ohne Belatacept, wobei alle PatientInnen Steroide und einzelne PatientInnen weitere immunsuppressive Medikamente erhielten.¹¹⁹ Allen PatientInnen wurden 3 Impfstoffdosen Comirnaty verabreicht, wobei der Abstand zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis 28 Tage betrug und die 3. Impfstoffdosis im Median 69,5 (Spanne 40–84) Tage nach der 2. Impfstoffdosis gegeben worden war. In der Gruppe mit Belatacept wurde bei 4 PatientInnen (6,4 %) eine Antikörperantwort gemessen, bei den PatientInnen ohne Belatacept war bei 13 (37,1 %) eine Antikörperantwort nachweisbar. Bei zusätzlichen 5 PatientInnen mit vorangegangener SARS-CoV-2-Infektion war unter Belatacept nach 2 Impfstoffdosen Comirnaty eine robuste Antikörperantwort festgestellt worden.

Die 4 Studien zu den **HämodialysepatientInnen**^{125,126,128,132} zeigten ebenfalls durchgängig einen gesteigerten Anteil an Personen mit positiven Antikörperantworten nach einer 3. Impfstoffdosis.

Eine französische Untersuchung bei 45 HämodialysepatientInnen berichtete eine Serokonversion bei 40 PatientInnen nach der 2. Impfstoffdosis. Durch eine 3. Impfstoffdosis konnte bei 2 weiteren PatientInnen eine Serokonversion mit einer robusten Immunantwort generiert werden.¹²⁸

Longlune et al. beschreiben bei 85 % (n=72) von 85 initial seronegativen HämodialysepatientInnen nach der 2. Impfstoffdosis eine messbare Immunantwort. Bei 5 von 12 PatientInnen, bei denen nach der 2. Impfstoffdosis keine Antikörper nachweisbar waren, konnte nach der 3. Impfstoffdosis eine Antikörperantwort festgestellt werden.¹²⁶

In der Studie von Espi et al. wird berichtet, dass innerhalb einer retrospektiv betrachteten Studienkohorte von 1.439 HämodialysepatientInnen 125 PatientInnen 2 Impfstoffdosen Comirnaty erhalten hatten und 11 % davon trotzdem später an COVID-19 starben. In Frankreich wurde daraufhin eine 3. Impfstoffdosis für alle HämodialysepatientInnen emp-

fohlen. In derselben Studie wurde die Immunantwort nach 2 Impfungen bei 40 von 106 (37,7 %) PatientInnen als optimal und bei 66 (62,3 %) als suboptimal betrachtet. Von der ersten Gruppe erhielten 19 (47,5 %), von der zweiten Gruppe 56 (84,8 %) eine 3. Impfstoffdosis.¹²⁵ Bei PatientInnen, die nach der 2. Impfstoffdosis eine Immunantwort ähnlich der von gesunden Kontrollpersonen zeigten, konnten die Antikörperspiegel durch eine 3. Impfstoffdosis nicht weiter gesteigert werden. Bei der Hälfte der Non-Responder nach der 2. Impfstoffdosis (n=12) konnten auch nach der 3. Impfstoffdosis keine anti-RBD-IgG-Antikörper gemessen werden. Bei den anderen 5 PatientInnen blieb die anti-RGB-IgG-Konzentration deutlich unterhalb der von gesunden Kontrollpersonen. Zwei Drittel der HämodialysepatientInnen mit einer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe suboptimalen Immunantwort auf die 2. Impfstoffdosis erreichten nach der 3. Impfstoffdosis einen mit den Kontrollpersonen vergleichbaren Anti-RBD-IgG-Wert und/oder entwickelten Spike-spezifische CD8+ T-Zellen. Das Vorhandensein von Spike-spezifischen CD4+ T-Zellen nach 2 Impfstoffdosen korrelierte mit der Reaktion auf 3 Impfstoffdosen in der multivariaten Analyse.¹²⁵

In einer französischen Studie wurden 42 PatientInnen mit einer malignen hämatologischen Erkrankung und nachfolgender **allogener Stammzelltransplantation (SZT)** (mittleres Alter 59 Jahre; 65 % Männer, 35 % Frauen) mit Comirnaty geimpft (frühestens 3 Monate nach SZT). Während 28 (+/-6) Tage nach der 2. Impfung keiner der 42 Personen den als protektiv eingestuften Antikörperspiegel überschritt, war dies 26 (+/-6) Tage nach der 3. Impfung (die 51 +/- 22 Tage nach der 2. Impfung appliziert wurde) bei 48 % der Impfungen der Fall. Entscheidender Prädiktor für eine humorale Antwort nach der 3. Impfung war eine Konzentration von mindestens 250 B-Zellen/ μ L im peripheren Blut.²¹

3.4.3 Rationale für eine 3. Impfstoffdosis der COVID-19-Impfung bei PatientInnen mit ID

Bislang gibt es Daten zur 3. Impfstoffdosis bei der Gruppe der organtransplantierten Patienten, der HämodialysepatientInnen, KrebspatientInnen und der PatientInnen nach allogener SZT. In 12 Studien mit unterschiedlichen Populationen wurde gezeigt,

dass keine Sicherheitsbedenken für die Verabreichung einer 3. COVID-19-Impfstoffdosis bestehen. In allen diesen Gruppen mit schwerer ID zeigt sich, dass bei einigen PatientInnen (mind. 1 von 3) ohne messbare Immunantwort auf die 2. Impfstoffdosis nach einer 3. Impfstoffdosis eine Antikörperantwort nachgewiesen werden konnte. Die 3. Impfstoffdosis hat bei einigen PatientInnen der o. g. **Personengruppen mit überwiegend schwerer ID** den Impferfolg, der nach der primären Impfserie wie erwartet unzureichend war, verbessert. Demnach ist die 3. Impfstoffdosis in dieser Personengruppe nicht als Auffrischimpfung bei mit der Zeit nachlassendem Impfschutz (*waning*) zu sehen, sondern als **Optimierung der primären Impfserie**. In den o. g. Studien wurde die 3. Impfstoffdosis zumeist 1–3 Monate nach der primären Impfserie verabreicht. Daher erscheint die Empfehlung einer 3. Impfstoffdosis im Abstand von mind. 4 Wochen bis max. 6 Monate nach der 2. Impfstoffdosis in dieser PatientInnengruppe sinnvoll.

Eine verringerte und teilweise verzögerte Immunantwort mit niedrigeren Antikörperkonzentrationen als bei den gesunden Kontrollpopulationen wurde auch bei **PatientInnen mit einer weniger ausgeprägten ID** beschrieben. Daten zum Langzeitverlauf der Immunität nach Impfung und einem eventuellen *waning* liegen für die Gruppe der ID-PatientInnen nicht gesondert vor. Studien zur Immunogenität bei älteren Personen zeigen im Langzeitverlauf einen leichten Abfall der Antikörperkonzentrationen.^{133,134} Für ID-PatientInnen gibt es zusätzlich Hinweise darauf, dass nach durchgemachter Infektion Antikörperkonzentrationen geringer sein können als bei gesunden Kontrollen.^{135,136} Die STIKO hält es für erforderlich der vulnerablen Gruppe der PatientInnen mit ID vorsorglich eine **Auffrischimpfung** (booster) ca. 6 Monate nach der primären Impfserie anzubieten.

3.5. Vergleich der Impfstoffe Spikevax und Comirnaty hinsichtlich der Induktion einer Anti-SARS-CoV-2-Antikörperantwort

In 7 Studien wurden bei einem Teil der PatientInnen der Impfstoff Spikevax und bei einem anderen Teil der Impfstoff Comirnaty eingesetzt. In 4 Studien waren die Ergebnisse nicht nach Impfstoff stratifiziert worden^{42,73,107} oder die Anzahl an PatientIn-

nen mit Spikevax (n=5) war zu gering.⁴¹ In 2 Studien zeigte sich eine signifikante höhere Antikörperbildung nach Impfung mit Spikevax.^{66,85}

In einer Studie mit PatientInnen unter anti-CD20-Therapie (Rituximab und Ocrelizumab) wurde bei Spikevax (n=38) im Vergleich zu Comirnaty (n=58) ein besseres Ansprechen gesehen ($p < 0,01$).⁸⁵

In einer weiteren Studie wurden PatientInnen nach Nierentransplantation und unter Hämodialyse untersucht. Bei 418 PatientInnen nach Nierentransplantation wurde Comirnaty, bei 838 PatientInnen Spikevax verabreicht; bei 122 PatientInnen unter Hämodialyse kam Comirnaty, bei 246 Spikevax zum Einsatz. Neben der Art und der Anzahl der eingesetzten Immunsuppressiva wurde der Impfstofftyp als Hauptrisikofaktor für eine ausbleibende Serokonversion gewertet. Die Serokonversionsraten nach Applikation von Spikevax waren im Vergleich zu Comirnaty signifikant höher (97 % vs. 88 %; $p < 0,001$).⁶⁶

Im Auftrag der kanadischen Impfkommision (*Canada's National Advisory Committee on Immunization* [NACI]) hat eine Evidenzsynthesegruppe (geleitet von Dr. Paul Moayyedi und finanziert von COVID-END und SPOR Evidence Alliance) eine Übersichtsliiteraturrecherche (*rapid review*) zur Effektivität, Immunogenität und Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen bei Personen mit ID durchgeführt. Diese Übersichtsarbeit vergleicht die Wirksamkeit verschiedener mRNA-Impfstoffe in dieser Population nach einer primären COVID-19-Impfserie (noch unpubliziertes Manuskript, persönliche Kommunikation Matthew Tunis, *National Advisory Committee on Immunization (NACI) Secretariat, Center for Immunization Readiness, Public Health Agency of Canada*). Der *review* identifizierte 22 Studien, in denen Spikevax oder Comirnaty in derselben Studienpopulation (n=7002; PatientInnen unter immunsuppressiver Therapie, Krebs-, Transplantations- und DialysepatientInnen) eingesetzt worden waren und in denen die Serokonversionsraten nach Impfstofftyp berichtet wurden. In der durchgeführten Metaanalyse wurde eine geringfügige Überlegenheit von Spikevax gegenüber Comirnaty konstatiert (Relatives Risiko: 0,94; 95 % KI: 0,91–0,97).

Fazit zum Vergleich der Impfstoffe Spikevax und Comirnaty hinsichtlich der Induktion einer Anti-SARS-CoV-2-Antikörperantwort

Bei noch nicht begonnener Grundimmunisierung kann die Impfsreihe entweder mit Comirnaty oder mit Spikevax durchgeführt werden. Es gibt Hinweise auf eine höhere Immunogenität nach Impfung mit Spikevax in ersten Studien bei PatientInnen mit Immundefizienz. Ob dies auch mit einem besseren Schutz gegenüber einer COVID-19-Erkrankung durch die momentan zirkulierende Delta-Variante von SARS-CoV-2 einhergeht, ist bisher noch nicht bekannt.

4. Serologische Testungen nach COVID-19-Impfungen und Vorgehen bei ausbleibender Antikörperantwort

Mittels serologischer Diagnostik können Antikörper gegen verschiedene Epitope von SARS-CoV-2 und verschiedene Antikörperklassen (IgA, IgM und IgG) nachgewiesen werden. Durch den differenziellen Nachweis von Antikörpern gegen Virusstrukturproteine und das jeweilige Impfantigen ist es möglich zu unterscheiden, ob die Immunantwort aufgrund einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion oder aufgrund einer COVID-19-Impfung erlangt wurde. Während in beiden Fällen Antikörpern gegen die RBD-, die S1- und/oder S2-Domäne des Spikeproteins nachgewiesen werden können, sind Antikörper gegen das Nukleokapsid (N) von SARS-CoV-2 ausschließlich nach Infektion nachweisbar.

Für den serologischen Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 sind verschiedene CE-zertifizierte Testsysteme verfügbar.^{137,138} Die Testsysteme sind sehr unterschiedlich und kommen zu quantitativ unterschiedlichen Ergebnissen. Obwohl es unstrittig ist, das SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper eine wichtige Komponente und einen starken Prädiktor des Schutzes vor COVID-19 darstellen,^{139,140} ist nach wie vor nicht bekannt, bei welcher Antikörperkonzentration nach einer Infektion oder Impfung von einem *sicheren* Schutz ausgegangen werden kann. Dies liegt u. a. daran, dass neben neutralisierenden Antikörpern auch das angeborene Immunsystem sowie das zelluläre adaptive Immunsystem (B-Zellen, langlebige Plasmazellen, CD4+ und CD8+ T-Zellen) eine wesentliche Rolle für die Vermittlung

von Schutz vor Infektion und Erkrankung spielen.^{81,141–143} Die SARS-CoV-2-spezifische zelluläre Immunantwort kann jedoch in den meisten Diagnostiklaboren nicht ohne Weiteres untersucht werden.

Wie auch bei anderen Impfungen ist es bei der COVID-19-Impfung grundsätzlich nicht angezeigt, den Impferfolg mittels Antikörperbestimmung zu überprüfen. Auch bei immundefizienten Personen, bei denen eine 3. Impfstoffdosis verabreicht werden soll, sollte nicht in jedem Fall nach Abschluss des regulären Impfschemas eine serologische Untersuchung durchgeführt werden. Zum einen ist der Wert, ab dem ein ausreichender Schutz angenommen werden kann, nicht bekannt. Zum anderen bestehen keine Sicherheitsbedenken für die Applikation einer 3. Impfstoffdosis, selbst wenn bereits durch die zweite Impfstoffdosis eine schützende Immunantwort aufgebaut wurde.

In bestimmten Gruppen schwer immundefizienter Personen, in denen auf Grundlage von Studienergebnissen davon ausgegangen werden muss, dass bei einem erheblichen Anteil der Geimpften keine oder nur eine ungenügende Antikörperbildung besteht, kann die serologische Diagnostik jedoch darüber Aufschluss geben, ob nach Abschluss des regulären Impfschemas überhaupt eine humorale Immunantwort ausgelöst wurde. Des Weiteren kann die Antikörperdiagnostik in diesen Fällen Informationen über die Dynamik der Immunantwort im zeitlichen Verlauf und nach zusätzlichen Impfstoffdosen liefern. Dafür ist es notwendig zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (i. e. nach der 2. und nach der 3. Impfstoffdosis) und mit jeweils ausreichendem Abstand zur Impfung (jeweils mindestens 3–4 Wochen) Blut abzunehmen.

Das Ergebnis der serologischen Testung erlaubt dann eine individuelle Beratung des Patienten/der Patientin. Im Einzelfall kann es auch hilfreich sein, zusätzlich eine T-Zell-Messung durchzuführen, da hierdurch eine umfassendere Bewertung der Immunantwort möglich ist.

Bei einer sehr niedrigen oder ausbleibenden Immunantwort nach der 3. Impfstoffdosis muss der Patient/die Patientin über den möglicherweise fehlenden Impfschutz aufgeklärt werden. **Bei fehlen-**

der Immunantwort nach 3 Impfstoffdosen existieren derzeit keine durch Studiendaten belegten Impfschemata zum **weiteren Vorgehen**. Es ist möglich, einen Versuch mit einer Dosissteigerung des mRNA-Impfstoffs zu unternehmen (z. B. Applikation einer doppelten Dosis von Comirnaty als *off-label* Anwendung; oder Impfung mit Spikevax, welcher eine etwa dreifach höhere mRNA-Menge beinhaltet als Comirnaty). Auch kann ein Impfstoff mit einer anderen Technologie zur Anwendung kommen (z. B. Vektorimpfstoff oder zukünftig adjuvantierter Peptidimpfstoff). Immunogenitäts- und Wirksamkeitsdaten zu einem solchen Vorgehen bei immundefizienten PatientInnen gibt es bisher noch nicht. Zu bedenken ist hierbei auch, dass in der Com-COV-Studie mit immunkompetenten PatientInnen beim Vergleich zwischen dem homologen mRNA-Impfschema (Comirnaty/Comirnaty) mit dem heterologen mRNA/Vektor-Impfschema nur für die Reihenfolge Vaxzevria/Comirnaty, nicht aber für die Sequenz Comirnaty/Vaxzevria eine gleich gute Wirksamkeit nachgewiesen wurde.¹⁴⁴ Vorstellbar ist letztlich auch, dass PatientInnen mit schwerer ID ohne ausreichenden aktiven Impfschutz nach Exposition gegenüber SARS-CoV-2 durch eine passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern geschützt werden können. Hierzu liegen jedoch bisher keine ausreichenden Daten vor, um eine spezifische Empfehlung auszusprechen.¹⁴⁸

5. Einordnung der Schwere einer ID

Für eine differenzierte Empfehlung ist es wichtig, das Ausmaß der ID, die mit einzelnen Erkrankungsentitäten einhergeht, und den Grad der immunsuppressiven Wirkung häufig verwendeter Therapeutika einzuordnen, da beide das Impfansprechen beeinflussen. Die Tabelle soll den behandelnden ÄrztInnen eine Handreichung geben. Sie ist jedoch nicht als abschließend und vollständig anzusehen, sondern hat vielmehr beispielhaften Charakter. Da nicht alle Erkrankungen und alle Therapieoptionen darin abgebildet werden können, sind in Einzelfällen Analogieschlüsse zu ziehen. ÄrztInnen sind nicht entbunden von einer genauen Prüfung des Einzelfalls unter Berücksichtigung impfstoff-, patientInnen- und arzneimittelspezifischer Faktoren und einer entsprechenden Aufklärung von PatientInnen bzw. Sorgeberechtigten über einen ggf. redu-

zierten oder fehlenden Schutz nach COVID-19-Impfung. Kontaktpersonen von Personen mit ID sollten in jedem Fall vollständig geimpft sein (dies gilt auch für andere Impfungen, z. B. gegen Influenza).

6. Fazit und Impfempfehlung

Die derzeit in Deutschland verfügbaren und zugelassenen COVID-19-Impfstoffe, die alle in Bezug auf PatientInnen mit ID wie Totimpfstoffe zu betrachten sind, können auch bei PatientInnen mit ID sicher angewendet werden. Basierend auf wenigen Studien mit sehr heterogenen Studienpopulationen erscheint die Vakzineeffektivität bei der Mehrzahl der ID-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpopulationen vermindert zu sein. Da die Studienlage zur Vakzineeffektivität jedoch nicht ausreichend ist, müssen Immunogenitätsuntersuchungen als Surrogat herangezogen werden. Zahlreiche Studien zur Immunogenität zeigen, dass bei den meisten untersuchten Formen von ID ein gewisser Anteil an PatientInnen keine Antikörper nach COVID-19-Impfung bildet und dass im Falle von nachweisbaren Antikörpern deren Konzentrationen niedriger waren als bei den immungesunden Vergleichsgruppen. Das Ausmaß der Reduktion des Schutzes bei niedrigeren Antikörperkonzentrationen lässt sich nicht exakt vorhersagen, da bisher kein numerischer Wert für definitiven Schutz bekannt ist und Studien zur Vakzineeffektivität weitgehend fehlen. Ein hoher Anteil von Personen ohne nachweisbare Antikörperbildung fand sich bei Organtransplantat-, Stammzell-, und KrebspatientInnen sowie bei PatientInnen unter B-Zell-depletierender Antikörpertherapie.

Literatur

- 1 Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Critical care* (London, England). 2020;24(1):179.
- 2 Truong TT, Ryutov A, Pandey U, Yee R, Goldberg L, Bhojwani D, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and increasing viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity. Als preprint vom 2.3.2021 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.27.21252099v1> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 3 Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity reviews*. 2020;19(5):102523.
- 4 Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol*. 2020;77(6):748-54.
- 5 Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(2):340-50.
- 6 Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881-92.
- 7 Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer*. 2021;127(9):1459-68.
- 8 Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *The Lancet Haematology*. 2021;8(3):e185-e93.
- 9 Dumortier J, Duvoux C, Roux O, Altieri M, Barraud H, Besch C, et al. Covid-19 in liver transplant recipients: the French SOT COVID registry. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2021;45(4):101639.
- 10 Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, Advani P, Sharma A, Elumalai T, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *JNCI cancer spectrum*. 2021;5(2):pkaa102.
- 11 Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, Arai R, Anan R, Nakano Y, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(2):387-9.
- 12 Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *New England journal of medicine*. 2020;383(26):2586-8.
- 13 Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2291-3.
- 14 Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2017;60(6):674-84.
- 15 Varghese L, Curran D, Bunge E, Vroiling H, van Kessel F, Guignard A, et al. Contraindication of live vaccines in immunocompromised patients: an estimate of the number of affected people in the USA and the UK. *Public health*. 2017;142:46-9.
- 16 Mazzola A, Todesco E, Drouin S, Hazan F, Marot S, Thabut D, et al. Poor Antibody Response after Two Doses of SARS-CoV-2 vaccine in Transplant Recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021.
- 17 Rimar D, Slobodin G, Paz A, Henig I, Zuckerman T. SARS-COV-2 vaccination after stem cell transplantation for scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
- 18 Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2021.
- 19 Ali H, Ngo D, Aribi A, Arslan S, Dadwal S, Marcucci G, et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emer-

- gency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Transplantation and Cellular Therapy. 2021.
- 20 Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021.
- 21 Redjoul R, Le Bouter A, Parinet V, Fourati S, Maury S. Antibody response after third BNT162b2 dose in recipients of allogeneic HSCT. *The Lancet Haematology*. 2021.
- 22 Levy I, Wieder-Finesod A, Litchevski V, Biber A, Olmer L, Huppert A, et al. Immunogenicity and Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Living with HIV-1. Preprint vom 20.04.2021 online unter https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3829650 (zuletzt aufgesucht am 07.09.2021). 2021.
- 23 Polewska K, Tylicki P, Biedunkiewicz B, Rucińska A, Szydłowska A, Kubanek A, et al. Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project. *Medicina*. 2021;57(7):732.
- 24 Simon B, Rubey H, Treipl A, Gromann M, Hemedi B, Zehetmayer S, et al. Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared to healthy controls. . *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2021.
- 25 Zitt E, Davidovic T, Schimpf J, Abbassi-Nik A, Mutschlechner B, Ulmer H, et al. The Safety and Immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine in Hemodialysis Patients. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:2390.
- 26 Benda M, Mutschlechner B, Ulmer H, Grabher C, Severgnini L, Volgger A, et al. Serological SARS-CoV-2 antibody response, potential predictive markers and safety of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haematological and oncological patients. *British Journal of Haematology*. 2021.
- 27 Goshen-Lago T, Waldhorn I, Holland R, Szwarcwort-Cohen M, Reiner-Benaïm A, Shachor-Meyouhas Y, et al. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021.
- 28 Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2021.
- 29 Iacono D, Cerbone L, Palombi L, Cavalieri E, Sperduti I, Cocchiara RA, et al. Serological response to COVID-19 vaccination in patients with cancer older than 80 years. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021.
- 30 Ligumsky H, Safadi E, Etan T, Vaknin N, Waller M, Croll A, et al. Immunogenicity and Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Among Actively Treated Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021.
- 31 Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaitė V, Čekauskienė R, Kryžauskaitė L, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2021.
- 32 Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, del Molino del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2021.
- 33 Peeters M, Verbruggen L, Teuwen L-A, Vanhoutte G, Kerckhove SV, Peeters B, et al. Antibody Response after BNT162B2 COVID-19 mRNA Vaccination in Cancer Patients Under Anti-Neoplastic Treatment. Preprint vom 16.06.2021 verfügbar unter https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3868066 (zuletzt aufgesucht am 25.0.82021).
- 34 Pimpinelli F, Marchesi F, Piaggio G, Giannarelli D, Papa E, Falcucci P, et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *Journal of hematology & oncology*. 2021;14(1):81.
- 35 Thakkar A, Pradhan K, Jindal S, Cui Z, Rockwell B, Shah A, et al. Patterns of seroconversion for SARS-CoV2-IgG in patients with malignant disease and association with anti-cancer therapy. *ResearchSquare*2020.
- 36 Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated

- with immune checkpoint inhibitors. *The Lancet Oncology*. 2021.
- 37 Chen Y-W, Tucker MD, Beckermann KE, Iams WT, Rini BI, Johnson DB. COVID-19 mRNA vaccines and immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2021.
- 38 Barrière J, Chamorey E, Adjtoutah Z, Castelnau O, Mahamat A, Marco S, et al. Impaired immunogenicity of BNT162b2 anti SARS-CoV-2 vaccine in patients treated for solid tumors. *Annals of Oncology*. 2021.
- 39 Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
- 40 Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021.
- 41 Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
- 42 Hadi YB, Thakkar S, Shah-Khan SM, Hutson W, Sarwari A, Singh S. COVID-19 vaccination is safe and effective in patients with inflammatory bowel disease: Analysis of a large multi-institutional research network in United States. *Gastroenterology*. 2021.
- 43 Peet CJ, Papadopoulou C, Sombrito BRM, Wood MR, Lachmann HJ. COVID-19 and autoinflammatory diseases: prevalence and outcomes of infection and early experience of vaccination in patients on biologics. *Rheumatology advances in practice*. 2021;5(2):rkab043.
- 44 Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryas S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
- 45 Watad A, De Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N, et al. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines*. 2021;9(5):435.
- 46 Di Filippo M, Cordioli C, Malucchi S, Annovazzi P, Cavalla P, Clerici VT, et al. mRNA COVID-19 vaccines do not increase the short-term risk of clinical relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021.
- 47 Khayat-Khoei M, Bhattacharyya S, Katz J, Harrison D, Tauhid S, Brusio P, et al. COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *Journal of neurology*. 2021.
- 48 Maniscalco GT, Manzo V, Di Battista ME, Salvatore S, Moreggia O, Scavone C, et al. Severe Multiple Sclerosis Relapse After COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.
- 49 Le Bourgeois A, Coste-Burel M, Guillaume T, Peterlin P, Garnier A, Bene MC, et al. Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *JAMA network open*. 2021;4(9):e2126344.
- 50 Barda N, Dagan N, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. Reply. *The New England journal of medicine*. 2021;384(20).
- 51 Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clinical Infectious Diseases*. 2021.
- 52 Whitaker HJ, Tsang RS, Byford R, Andrews NJ, Sherlock J, Pillai PS ea. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups. Preprint verfügbar unter <https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+risk-groups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc-796f5a91f> (zuletzt aufgesucht am 17.08.2021). 2021.
- 53 Khan N, Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a Veterans Affairs Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients with Diverse Exposure to Immunosuppressive Medications. *Gastroenterology*. 2021.
- 54 Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of SARS-

- CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. Preprint vom 8.7.2021 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259776v1> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 55 Qin CX, Moore LW, Anjan S, Rahamimov R, Sifri CD, Ali NM, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections in Adult Transplant Recipients. Transplantation. 2021.
- 56 Ben-Tov A, Banon T, Chodick G, Kariv R, Assa A, Gazit S. BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine Effectiveness in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Preliminary Real-World Data During Mass Vaccination Campaign. Gastroenterology. 2021.
- 57 Ben-Dov I, Oster Y, Tzukert K, Alster T, Bader R, Israeli R, et al. The 5-months impact of tozinameran (BNT162b2) mRNA vaccine on kidney transplant and chronic dialysis patients. Preprint vom 15.6.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.12.21258813v1> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 58 Firket L, Descy J, Seidel L, Bonvoisin C, Bouqueneau A, Grosch S, et al. Serological response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients depends on prior exposure to SARS-CoV-2. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2021.
- 59 Korth J, Jahn M, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Eisenberger U, et al. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Viruses. 2021;13(5).
- 60 Lemieux JE, Li A, Gentili M, Perugino CA, Weiss ZF, Bowman K, et al. Vaccine serologic responses among transplant patients associate with COVID-19 infection and T peripheral helper cells. Preprint vom 14.7.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.11.21260338v1> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 61 Miele M, Busà R, Russelli G, Sorrentino MC, Di Bella M, Timoneri F, et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 Humoral and Cellular Immune Response induced by Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine in Solid Organ Transplanted Patients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2021.
- 62 Predecki M, Thomson T, Clarke CL, Martin P, Gleeson S, Edwards H, ... & OCTAVE Study Consortium. Comparison of humoral and cellular responses in kidney transplant recipients receiving BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 vaccines. Preprint vom 14.7.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.09.21260192v1> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 63 Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. Science immunology. 2021;6(60).
- 64 Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, Potekhin A, Bachmann F, Straub-Hohenbleicher H, ... & Kotsch K. (2021). Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients. The Journal of clinical investigation. 2021.
- 65 Schramm R, Costard-Jäckle A, Rivinius R, Fischer B, Müller B, Boeken U, et al. Poor humoral and T-cell response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine BNT162b2 in cardiothoracic transplant recipients. Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society. 2021:1-8.
- 66 Stumpf J, Siepman T, Lindner T, Karger C, Schwobel J, Anders L, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. The Lancet regional health Europe. 2021:100178.
- 67 Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation. 2021.
- 68 Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. Journal of Hepatology. 2021.
- 69 Chavarot N, Ouedrani A, Marion O, Leruez-Ville M, Villain E, Baaziz M, et al. Poor Anti-SARS-CoV-2 Humoral and T-cell Responses After 2 Injections of

- mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated with Belatacept. *Transplantation*. 2021.
- 70 Narasimhan M, Mahimainathan L, Clark AE, Usmani A, Cao J, Raj E, et al. Serological Response in Lung Transplant Recipients after Two Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. Preprint vom 05.05.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.26.21255926v1> (zuletzt aufgesucht am 16.09.2021). 2021.
- 71 Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, Fourati S, Maury S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *The Lancet*. 2021;398(10297):298-9.
- 72 Ram R, Hagin D, Kikozashvilli N, Freund T, Amit O, Bar-On Y, et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy – a Single Center Prospective Cohort Study. *Transplantation and cellular therapy*. 2021.
- 73 Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination amongst patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021.
- 74 Palich R, Veyri M, Vozy A, Marot S, Gligorov J, Benderra MA, et al. High seroconversion rate but low antibody titers after two injections of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccine in patients treated by chemotherapy for solid cancers. *Annals of Oncology*. 2021.
- 75 Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, Levy-Barda A, Yust-Katz S, Zer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021.
- 76 Shroff R, Chalasani P, Wei R, Pennington D, Quirk G, Schoenle M, et al. Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in Patients with Solid Tumors on Active, Immunosuppressive Cancer Therapy. Preprint vom 14.05.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.13.21257129v1> (zuletzt aufgesucht am 25.08.2021). 2021.
- 77 Ghione P, Gu JJ, Attwood K, Torka P, Goel S, Sundaram S, et al. Impaired humoral responses to COVID-19 vaccination in patients with lymphoma receiving B-cell directed therapies. *Blood*. 2021.
- 78 Lim SH, Campbell N, Johnson M, Joseph-Pietras D, Collins GP, O'Callaghan A, et al. Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphoma. *The Lancet Haematology*. 2021.
- 79 Van Oekelen O, Gleason CR, Agte S, Srivastava K, Beach K, Aleman A, et al. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2021.
- 80 Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, Ozkan S, Aydin M, Akin D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *International urology and nephrology*. 2017;49(10):1845-50.
- 81 Loske J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nature biotechnology*. 2021:1-6.
- 82 Simon D, Tascilar K, Schmidt K, Manger B, Weckwerth L, Sokolova M, et al. Brief Report: Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination in B cell depleted autoimmune patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2021.
- 83 Cabreira V, Abreu P, Soares-dos-Reis R, Guimarães J, Sá MJ. Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies and COVID-19: A Systematic Review on Immune Response and Vaccination Recommendations. *Vaccines*. 2021;9(7):773.
- 84 Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
- 85 Moor M, Suter-Riniker F, Horn M, Aeberli D, Amsler J, Moeller B, et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV2 in patients with a history of CD20-B-cell depleting therapy. Preprint vom 13.7.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.04.21259848v2> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 86 Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021:annrheumdis-2021-220626.

- 87 Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, Goel RR, Mathew D, Lenzi K, et al. Altered cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. medrxiv. 2021.
- 88 Grupper A, Sharon N, Finn T, Cohen R, Israel M, Agbaria A, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2021.
- 89 Kho MM, Reinders ME, Baan CC, van Baarle D, Bemelman FJ, Diavatopoulos DA, et al. The RECOVAC IR study: the immune response and safety of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine in patients with chronic kidney disease, on dialysis or living with a kidney transplant. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021;36(9):1761-4.
- 90 Jahn M, Korth J, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Tyczynski B, et al. Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. Vaccines. 2021;9(4).
- 91 Schrezenmeier EV, Bergfeld L, Hillus D, Lippert J-D, Weber U, Tober-Lau P, et al. Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. medRxiv2021.
- 92 Strengert M, Becker M, Ramos GM, Dulovic A, Gruber J, Juengling J, et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on hemodialysis. medrxiv. 2021.
- 93 Yanay NB, Freiman S, Shapira Ma, Wishahi S, Hamze M, Elhaj M, et al. Experience with SARS-COV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. Kidney International. 2021.
- 94 Clarke CL, Martin P, Gleeson S, Thomson T, Edwards H, Mortimer P, et al. Comparison of immunogenicity between BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 vaccines in a large haemodialysis population. Preprint vom 14.07.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.09.21260089v1> (zuletzt aufgesucht am 09.09.2021). medRxiv. 2021:2021.07.09.21260089.
- 95 Yau K, Abe KT, Naimark DM, Oliver MJ, Perl J, Leis JA, et al. The Humoral Response to the BNT162b2 Vaccine in Hemodialysis Patients. medRxiv. 2021.
- 96 Speer C, Göth D, Benning L, Buylaert M, Schaiër M, Grenz J, et al. Early humoral responses of hemodialysis patients after COVID-19 vaccination with BNT162b2. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2021;16(7):1073-82.
- 97 Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunness W, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. New England Journal of Medicine. 1984;311(8):496-501.
- 98 Udomkarnjananun S, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Nader C, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Hepatitis B virus vaccine immune response and mortality in dialysis patients: a meta-analysis. Journal of nephrology. 2020;33(2):343-54.
- 99 Patel N, Assimon MM, Bruni E, McNutt LA, Mason DL. Incidence and Clinical Predictors of Nonresponse to Hepatitis B Vaccination among Patients Receiving Hemodialysis: Importance of Obesity. South Med J. 2015;108(9):567-73.
- 100 Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. Annals of the rheumatic diseases. 2021.
- 101 Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2021.
- 102 Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2021;14:17562864211012835.
- 103 Ammitzbøll C, Bartels LE, Bøgh Andersen J, Risbøl Vils S, Elbæk Mistegård C, Dahl Johannsen A, et al. Impaired Antibody Response to the BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. ACR open rheumatology. 2021.

- 104 Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, Besten YR, van Kempen ZL, Kummer LY, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *The Lancet Rheumatology*. 2021.
- 105 Gallo A, Capuano R, Donnarumma G, Bisecco A, Grimaldi E, Conte M, et al. Preliminary evidence of blunted humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab. *Neurological Sciences*. 2021:1-4.
- 106 Valor-Méndez L, Tascilar K, Simon D, Distler J, Kleyer A, Schett G, et al. Correspondence on 'Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort'. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
- 107 Wong S-Y, Dixon R, Pazos VM, Gnjatic S, Colombel J-F, Cadwell K, et al. Serological response to mRNA COVID-19 vaccines in IBD patients receiving biological therapies. *Gastroenterology*. 2021.
- 108 Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG, et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2021.
- 109 Shenoy P, Ahmed S, Cherian S, Paul A, Shenoy V, Vijayan A, et al. Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 Vaccines in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *medRxiv*. 2021.
- 110 Rubbert-Roth A, Vuilleumier N, Ludewig B, Schmiedeberg K, Haller C, von Kempis J. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *The Lancet Rheumatology*. 2021.
- 111 Veenstra J, Wang J, McKinnon-Maksimowicz K, Liu T, Zuniga B, Hamzavi I, et al. Correspondence on 'Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort'. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021:annrhumdis-2021-220736.
- 112 Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(9):e627-e37.
- 113 Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L, Harris S, Douglas M, Smith MD, et al. Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *medRxiv*. 2021.
- 114 Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, Davies M-A, Sued O, Marcos MA, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *The Lancet HIV*. 2021;8(5):e294-e305.
- 115 Haidar G, Agha M, Lukanski A, Linstrum K, Troyan R, Bilderback A, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccination in immunocompromised patients: an observational, prospective cohort study interim analysis. Preprint vom 30.06.2021 online unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259576v1> (zuletzt aufgesucht am 07.09.2021). 2021.
- 116 Dalakas MC, Bitzogli K, Alexopoulos H. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Within IVIg Preparations: Cross-Reactivities With Seasonal Coronaviruses, Natural Autoimmunity, and Therapeutic Implications. *Frontiers in immunology*. 2021;12:627285.
- 117 Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Annals of internal medicine*. 2021.
- 118 Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England journal of medicine*. 2021.
- 119 Chavarot N, Morel A, Leruez-Ville M, Villain E, Divard G, Burger C, et al. Weak antibody response to 3 doses of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept. *American Journal of Transplantation*. 2021.
- 120 Del Bello A, Abravanel F, Marion O, Couat C, Esposito L, Lavayssiere L, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2021.

- 121 Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *The New England journal of medicine*. 2021.
- 122 Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *Jama*. 2021.
- 123 Massa F CM, Gerard A, Grabsi H, Rogier L, Blois M, Ben Hassen N, Rouleau M, Barbosa S, Martinuzzi E, et al.,. Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-Dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients. Preprint vom 22.07.2021 online verfügbar unter https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3890865 (zuletzt aufgesucht am 14.09.2021). 2021.
- 124 Re D, Carles M, Brglez V, Graca D, Benzaken S, Zahreddine K, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients treated for lymphoid malignancies. Preprint vom 22.07.2021 verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.18.21260669v1> (zuletzt aufgesucht am 14.09.2021). 2021.
- 125 Espi M, Charmetant X, Barba T, Pelletier C, Koppe L, Chalencon E, et al. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study. Als preprint vom 6.6.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.02.21259913v1> (zuletzt aufgesucht am 31.8.2021).
- 126 Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, Gabilan C, Cartou C, Seigneuric B, et al. High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2021.
- 127 Frantzen L, Thibeaut S, Moussi-Frances J, Indreies M, Kiener C, Saingra Y, et al. COVID-19 Vaccination in Haemodialysis Patients: Good things come in threes ... *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021.
- 128 Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, Yannaraki M, Courivaud C. Humoral response after three doses of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney international*. 2021.
- 129 Stumpf J, Tonnus W, Paliege A, Rettig R, Anne Steglich D, Gembardt F, et al. Cellular And Humoral Immune Responses after Three Doses of BNT162b2 mRNA SARS-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant. *Transplantation*. 2021.
- 130 Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Stefanski A-L, Potekhin A, Staub-Hohenbleicher H, Choi M, et al. B and T cell responses after a third dose of SARS-CoV-2 vaccine in Kidney Transplant Recipients. *medRxiv*. 2021.
- 131 Schrezenmeier E, Bergfeld L, Hillus D, Lippert JD, Weber U, Tober-Lau P, et al. Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:690698.
- 132 Frantzen L, Cavaille G, Thibeaut S, El-Haik Y. Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a hemodialysis cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2021.
- 133 Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B. 1.617. 2 and B. 1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet*. 2021;397(10292):2331-3.
- 134 Tober-Lau P, Schwarz T, Vanshylla K, Hillus D, Gruell H, Suttrop N, et al. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in the elderly and in younger health care workers. Preprint vom 26.08.2021 online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.26.21262468v1> (zuletzt aufgesucht am 15.09.2021). 2021.
- 135 Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021.
- 136 Zervou F, Ali N, Neumann HJ, Madan RP, Mehta SA, editors. 529. COVID-19 Antibody Responses in Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*; 2020: Oxford University Press.

- 137 Eckert N. COVID-19: Was Antikörper aussagen können Dtsch Arztebl International. 2020;117(24):1196-
- 138 Kohmer N, Rabenau HF, Ciesek S. SARS-CoV-2: Der richtige Nachweis. Dtsch Arztebl International 2020;117(17):866-.
- 139 Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine. 2021.
- 140 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature medicine. 2021:1-7.
- 141 Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. Nature Reviews Immunology. 2020;20(10):581-2.
- 142 Sui Y, Bekele Y, Berzofsky JA. Potential SARS-CoV-2 immune correlates of protection in infection and vaccine immunization. Pathogens. 2021;10(2):138.
- 143 Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, Schullien I, Ciminski K, Giese S, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Nature. 2021:1-9.
- 144 Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. The Lancet. 2021.
- 145 Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, et al. Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: The role of concomitant therapies. Vaccine. 2014;32(37):4730-5.
- 146 Coyle PK, Gocke A, Vignos M, Newsome SD. Vaccine Considerations for Multiple Sclerosis in the COVID-19 Era. Advances in Therapy. 2021:1-39.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Kerstin Kling | ^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{b)} Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger | ^{a)} Dr. Katrin Kremer | ^{b)} Prof. Dr. Ursula Wiedermann | ^{b)} Prof. Dr. Christian Bogdan

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention

^{b)} Mitglied der STIKO

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Kling K, Vygen-Bonnet S, Burchard G, Heininger U, Kremer K, Wiedermann U, Bogdan C: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung

Epid Bull 2021;39:11-41 | DOI 10.25646/9083

(Dieser Artikel ist online vorab am 24. September 2021 erschienen.)

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.