

Immunologisch relevante Aspekte der neuen COVID-19-Impfstoffe

Ein Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA)

EVA UNTERSMAJR¹, ELISABETH FÖRSTER-WALDL², MICHAEL BONELLI³, KAAAN BOZTUG^{4, 5, 6, 7}, PATRICK M. BRUNNER⁸, THOMAS EIWEGGER^{9, 10, 11}, KATHRIN ELLER¹², LISA GÖSCHL³, KATHARINA GRABMEIER-PFISTERSHAMMER¹³, WOLFRAM HÖTZENECKER¹⁴, GALATEJA JORDAKIEVA¹⁵, ALEXANDER R. MOSCHEN¹⁶, BIRGIT PFALLER¹⁷, WINFRIED PICKL¹³, WALTER REINISCH¹⁸, URSULA WIEDERMANN¹⁹, LUDGER KLIMEK²⁰, KARL-CHRISTIAN BERGMANN²¹, RANDOLF BREHLER²², NATALIJA NOVAK²³, HANS MERK²⁴, UTA RABE²⁵, WOLFGANG SCHLENTNER²⁶, JOHANNES RING²⁷, WOLFGANG WEHRMANN²⁸, NORBERT MÜLLENEISEN²⁹, HOLGER WREDE³⁰, THOMAS FUCHS³¹, ERIKA JENSEN-JAROLIM^{1, 32}

Schlüsselwörter

COVID-19, COVID-19-Impfung, Immunantwort, Immunmodulation, Immunsuppression, Impfwirkung

¹Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ²Abteilung für Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin und Neuropädiatrie mit Center for Congenital Immunodeficiencies, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ³Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁴Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, Wien, Österreich; ⁵St. Anna Kinderspital und Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁶St. Anna Kinderkrebsforschung GmbH, Wien, Österreich; ⁷CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, Österreich; ⁸Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁹Translational Medicine Program, Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Kanada; ¹⁰Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada; ¹¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, St. Pölten, St. Pölten, Österreich; ¹²Klinische Abteilung für Nephrologie, Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ¹³Institut für Immunologie, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁴Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Kepler Universitätsklinikum, Comprehensive Allergy Center, Linz, Österreich; ¹⁵Universitätsklinik für Physikalische Medizin, Rehabilitation und Arbeitsmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁶Universitätsklinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich; ¹⁷Department of Internal Medicine 1, Karl Landsteiner University of Health Sciences, Universitätskrankenhaus, St. Pölten, Österreich; ¹⁸Klinische Abteilung für Gastroenterologie & Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁹Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ²⁰Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; ²¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²²Klinik für Hautkrankheiten – Allgemeine Dermatologie und Venerologie – Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ²³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ²⁴Abteilung Dermatologie und Allergologie, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ²⁵Klinik für Allergologie, Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH, Treuenbrietzen, Deutschland; ²⁶AeDA – Ärzteverband Deutscher Allergologen, Langen-Dreieich, Deutschland; ²⁷Haut- und Laserzentrum an der Oper, München, Deutschland; ²⁸Dermatologische Gemeinschaftspraxis Wehrmann, Münster, Deutschland; ²⁹Asthma und Allergiezentrum Leverkusen, Leverkusen, Deutschland; ³⁰Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford, Deutschland; ³¹Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland; ³²Interuniversitäres Messerli Forschungsinstitut, Veterinärmedizinische Universität Wien, Medizinische Universität Wien, Universität Wien, Österreich

Eingang

17. März 2021

Annahme

8. April 2020

Englische Fassung

<https://link.springer.com/journal/40629>

Zusammenfassung

Hintergrund: Die in der EU zugelassenen Impfstoffe gegen die Coronaviruserkrankung COVID-19 stellen einen entscheidenden Schritt in der Bekämpfung der Pandemie dar. Die Applikation dieser verfügbaren Vakzine bei Patient*innen mit immunologischen Vorerkrankungen führen zu einer Vielzahl von Fragen hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und der notwendigen Aufklärung.

Ergebnisse: Dieser Übersichtsartikel gibt einen Einblick in die Wirkmechanismen der derzeit verfügbaren SARS-CoV-2-Impfstoffe und fasst den aktuellen Stand der Wissenschaft sowie Expertenempfehlungen hinsichtlich Verträglichkeit der Impfungen zusammen. Darüber hinaus wird das Potenzial eruiert, schützende Immunantworten zu entwickeln. Ein besonderer Fokus gilt Patient*innen unter Immunsuppression oder in Behandlung mit immunmodulierenden Medikamenten. Ebenso wird zu speziellen Personengruppen wie Kindern, Schwangeren und älteren Personen Stellung bezogen.

Schlussfolgerung: Trotz der Notwendigkeit einer patientenspezifischen Nutzen-Risiko-Abwägung besteht die übereinstimmende Expertenmeinung, dass gerade Patient*innen mit immunologischen Erkrankungen vom induzierten Immunschutz nach einer COVID-19-Impfung profitieren und kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben.

Zitierweise: Untersmayr E, Förster-Waldl E, Bonelli M, Boztug K, Brunner PM, Eiwegger T, Eller K, Göschl L, Grabmeier-Pfistershammer K, Hötzen-ecker W, Jordakieva G, Moschen AR, Pfaller B, Pickl W, Reinisch W, Wiedermann U, Klimek L, Bergmann K-C, Brehler R, Novak N, Merk H, Rabe U, Schlenker W, Ring J, Wehrmann W, Mülleneisen N, Wrede H, Fuchs T, Jensen-Jarolim E. Immunologically relevant aspects of the new COVID-19 vaccines – an ÖGAI (Austrian Society for Allergology and Immunology) and AeDA (German Society for Applied Allergology) position paper. Allergo J Int 2021;30:155–68 <https://doi.org/10.1007/s40629-021-00178-2>

Allgemeine Informationen zu den COVID-19-Impfungen

Das neuartige „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) hat als Auslöser von COVID-19 bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Reviews (16. März 2021) zu über 120 Millionen Erkrankungen geführt und fast 2,7 Millionen Todesopfer gefordert. Das vorrangige Interesse der globalen Staatengemeinschaft ist es daher, weitere Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit COVID-19 zu verhindern [1]. Um dieses Ziel zu erreichen, stellen wirksame Impfungen gegen das neuartige Virus eine essenzielle Strategie dar, um ein Aufrechterhalten des Gesundheitswesens und des öffentlichen Lebens bei gleichzeitiger Reduktion der sozialen Einschränkungen zu erreichen [2]. Im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung bestehen vier Impfziele. Am wichtigsten ist a) die Verhinderung von schweren COVID-19-Verläufen und -Todesfällen. Darüber hinaus sind b) der Schutz von Personen mit besonders hohem, arbeitsbedingtem Infektionsrisiko, c) die Verhinderung der Krankheitsübertragung (Transmission) und d) die Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens zu nennen [3].

Die derzeit verfügbaren COVID-19-Impfungen und ihre Wirkungsprinzipien

Laut der zweimal wöchentlich aktualisierten Information der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind mit Stand 16. März 2021 insgesamt 81 COVID-19-Impfstoffe in klinischer Entwicklung und weitere

182 in einer präklinischen Entwicklungsphase (Tab. 1) [4].

Jede Impfung gegen Infektionskrankheiten zielt im Prinzip darauf ab, sowohl eine humorale als auch zelluläre Immunität gegen das/die geimpfte(n) Antigen(e) des jeweiligen Krankheitserregers hervorzurufen, sodass dieser bei Kontakt sofort vom Immunsystem des Impflings erkannt und unschädlich gemacht werden kann. Dabei können entweder der gesamte Krankheitserreger oder Teile des Virus,

Tab. 1: COVID-19-Impfstoffe in klinischer Entwicklung laut WHO*

Impfstoffherstellungsplattformen	Anzahl der Impfstoffkandidaten
Proteinuntereinheit	27
viralen Vektor (nicht replizierend)	12
DNA	11
inaktivierter Virus	10
RNA	10
viralen Vektor (replizierend)	4
„virus like particles“	3
VVr + antigenpräsentierende Zelle	2
lebend-attenuierter Virus	1
VVnr + antigenpräsentierende Zelle	1

VVnr, viralen Vektor (nicht replizierend); VVr, viralen Vektor (replizierend); WHO, Weltgesundheitsorganisation

*Stand: 16. März 2021 [4]

Abkürzungen			
AGG	Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG	ESID	European Society for Immunodeficiencies
BHIVA	British HIV Association	INR	„International Normalized Ratio“ (Laborparameter, der die Funktionsleitung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung angibt)
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe	JAK	Januskinase
BVF	Berufsverband der Frauenärzte	MIS-C	„multisystem inflammatory syndrome in children“
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	mRNA	„messenger-RNA“ (Boten-RNS)
DGGEF	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin	PIMS-TS	„paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally related to SARS-CoV-2“
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	SARS-CoV-2	„severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“
DGPGM	Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin	TNF	Tumornekrosefaktor
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	UN-AIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS
DGRM	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin	URZ	Arbeitsgemeinschaft Universitäre Reproduktionsmedizinische Zentren der DGGG
DVR	Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin	VIPIT	„virus/vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia“
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)	WHO	Weltgesundheitsorganisation

die für die Einschleusung der Krankheitserreger in Körperzellen notwendig sind, verwendet werden. Sofern Toxine von den jeweiligen Krankheitserregern produziert werden und für die Erkrankung relevant sind, können auch diese für die Impfung verwendet werden.

Die mRNA-basierten SARS-CoV-2-Vakzine BNT162b2 (Corminaty®) und mRNA-1273 (Spikevax®) beschreiten neue Wege hinsichtlich der Einbringung der Impfantigene. Die mRNA-basierten Impfstoffe bringen nicht das Antigen ein, gegen das eine Immunantwort induziert werden soll (Oberflächenprotein des SARS-CoV-2), sondern den Bauplan (die mRNA) zur Herstellung des Zielproteins in den Zielzellen. Primär wird die mRNA in Muskelzellen aufgenommen. Aber auch dendritische Zellen sind an der Präsentation des Antigens beteiligt, mit dem Vorteil, dass diese in die regionalen Lymphknoten wandern und dort die Immunantwort induzieren. Die Zielzellen produzieren das Virusantigen basierend auf der Information der mRNA durch Umschreiben in die Aminosäuresequenz der Eiweißstruktur. Das so generierte Protein wird als Oberflächenprotein der solcherart „transduzierten“ Zellen sichtbar für das Immunsystem des Impflings. Dieses erkennt das Oberflächeneiweiß des SARS-CoV-2 als fremd und beginnt eine Immunantwort. Diese besteht sowohl aus spezifischen Antikörpern wie auch aus einer spezifischen zellulären Abwehr-

reaktion. Hier ist entscheidend, dass Abbauprodukte der hergestellten Proteine in Form von Peptiden den T-Zellen präsentiert werden und diese durch die „Fremdpeptide“ sehr stark in ihrer Anzahl vermehrt und aktiviert werden. Dadurch können sie virusinfizierte Zellen erkennen und abtöten. Des Weiteren unterstützen aktivierte T-Zellen die antikörperproduzierenden B-Zellen durch Zytokinausschüttung.

Als Ergebnis der Immunantwort lernt der Körper des Impflings, sich auch bei Exposition gegen den infektiösen SARS-CoV-2-Erreger zu wehren und eine COVID-19-Erkrankung zu verhindern beziehungsweise im Schweregrad und Verlauf abzumildern.

Aufgrund der schnellen Degradierung der mRNA muss diese in eine schützende Hülle verpackt werden, damit die Aufnahme in die körpereigenen Zellen (die Transfektion) funktioniert. Das wird mit Hilfe von Liposomen bewerkstelligt. Die Zusammensetzung der mRNA-transportierenden und -schützenden Liposomen wurde in den letzten Jahren immer weiter verbessert, sodass heute gut wirksame mRNA-basierte Impfstoffe hergestellt werden können. Da aber sowohl die Liposomen als auch die darin enthaltene mRNA sehr leicht zerfallen können, müssen diese Impfstoffe zwischen Herstellung und Einsatz am Menschen bei sehr tiefen Temperaturen (–20°C (mRNA-1273) bis –70°C (BNT162b2)) gelagert werden, was mit einem beträchtlichen

logistischen Aufwand und kostenintensiven Lagerungs- und Verteilungsnotwendigkeiten einhergeht.

Bei dem Impfstoff ChAdOx1-S, synonym AZD1222 (Vaxzevria®), dem Impfstoff Ad26.COVS (COVID-19 Vaccine Janssen) und dem Impfstoff Gam-COVID-Vac (rAd26-S und rAd5-S; rAd, rekombinant adenovirusbasiert; bekannt als Sputnik V) handelt es sich ebenfalls um neue Impfstoffklassen, um sogenannte Virusvektoren-Impfstoffe. Sie basieren auf harmlosen Viren des Menschen oder von Affen, die sich selbst nicht mehr vermehren können. Die vermehrungsunfähigen Schnupfenviren können jedoch immer noch Zellen infizieren. In die empfänglichen Körperzellen wird die Information für das SARS-CoV-2-Oberflächeneiweiß eingeschleust, sodass die körpereigenen Zellen das SARS-CoV-2-Oberflächeneiweiß an der Zelloberfläche exprimieren und das Immunsystem aktiviert wird. Die adenovirusbasierten Vektorimpfstoffe können mehrere Monate bei 4 °C im Kühlschrank gelagert werden, ohne dass sie ihre Wirksamkeit verlieren.

Ein Nachteil von Virusvektor-Impfstoffen ist generell, dass man mit ihnen nicht mehrmals hintereinander impfen kann, da der Impfling neutralisierende Antikörper gegen den Vektor selbst ausbildet. Dadurch können Auffrischungsimpfungen nur noch reduziert oder gar nicht mehr wirksam sein. Dies stellt beim Impfstoff Ad26COV2.S, der nur einmalig verabreicht werden muss, kein Problem dar. Bei notwendigen Auffrischungsimpfungen wird, als Alternativstrategie bei Erstimmunisierung mit Vektorvirus Typ A, die Auffrischung mittels eines heterologen Vektorimpfstoff Typ B angestrebt. Dies wurde in der randomisierten placebokontrollierten Studie mit Gam-COVID-Vac (rAd26-S und rAd5-S) rezent bereits Realität [5].

Eine traditionelle Technologie in der Herstellung von Impfstoffen ist die Verwendung von inaktivierten Erregern. Für die Herstellung dieser Vakzine werden die Erreger durch chemische oder physikalische Einwirkung inaktiviert, können sich somit nicht oder nur eingeschränkt vermehren und sind für immunkompetente Personen nicht mehr infektiös. Insgesamt sind derzeit zehn Impfstoff-Kandidaten gegen SARS-CoV-2 auf dieser Technologie aufgebaut. Darunter befindet sich auch CoronaVac, der Impfstoff, der im Sommer 2020 in China eine Notfallzulassung erhalten hat. In mittlerweile publizierten Phase-II-Studien zeigt der Impfstoff eine gute Wirksamkeit und ebenso eine gute Verträglichkeit [6, 7]. Weitere Phase-III-Studien sind bislang nicht publiziert.

Die Subunit-Impftechnologie, die seit langer Zeit im Rahmen von Impfungen gegen andere gefährliche Infektionserkrankungen (etwa Hepatitis B, Influenza) bereits breit und sehr erfolgreich eingesetzt

wurde, dient zur Herstellung des SARS-CoV-2-Impfstoffs „full-length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M“ (synonym NVX-CoV2373; Novavax). Dabei wird das für die SARS-CoV-2-Infektion wichtige SARS-CoV-2-Oberflächenprotein rekombinant hergestellt, gereinigt und, mit entsprechenden Hilfsstoffen versetzt, verimpft. Bei der Subunit-Impftechnologie werden also völlig ungefährliche Antigene selbst in den Körper eingebracht. Einmal im Körper wird das Protein von Immunzellen als fremd erkannt, wodurch die Immunantwort in Gang gesetzt wird. Der Vorteil von Subunit-Impfungen ist die Tatsache, dass mit dem eigentlichen Fremdantigen ein auf molekularer Basis definierter Stoff eingesetzt wird. Subunit-Impfstoffe können wiederholt verimpft werden, ohne dass die Impfwirkung nachlässt (siehe Hepatitis B-Impfstoffe), benötigen aber in der Regel Adjuvanzen als Wirkstoffverstärker.

Durch Impfungen soll somit vom Immunsystem gelernt werden, die Erkrankung oder im Idealfall auch die Infektion zu verhindern. In den Zulassungsstudien wird somit neben der Sicherheit auch die Immunogenität und Wirksamkeit überprüft.

Information zu den Impfschemata und den Teilimpfungen

Die meisten Impfungen erfordern im Zuge der Grundimmunisierung mehrere Dosen, entweder um das höchstmögliche Maß an Immunität zu erreichen, oder um jene Personen, die nicht ausreichend auf eine Einzeldosis angesprochen haben, eine erneute Immunreaktion zu ermöglichen. Die Anzahl möglicher zusätzlicher Impfdosen nach Grundimmunisierung einer Impfserie kann prinzipiell durch bestimmte Risikofaktoren wie Alter oder Immunsuppression beeinflusst werden. Die bislang zugelassenen COVID-19-Impfstoffe erfordern nach aktuellem Kenntnisstand und Zulassung zwei Teilimpfungen, um eine möglichst ausgeprägte Immunität zu erzielen, wobei die Dauer des Impfschutzes derzeit noch ungewiss ist. Bezüglich weiterer Auffrischungsimpfungen gibt es derzeit für die zugelassenen Impfstoffe keine konkreten Empfehlungen. Die Dauer der Immunogenität und des Schutzes wird derzeit von den Herstellern in laufenden Studien geprüft.

Der empfohlene Abstand zwischen den zwei Teilimpfungen beim Impfstoff BNT162b2 ist 21 Tage (19 bis 42 Tage). Nach nur einer Teilimpfung ist in 52,4 % der Fälle Wirksamkeit gegen das SARS-CoV-2-Virus zu erwarten (Kurzeitschutz beginnt um den zehnten Tag herum), die sich nach der zweiten Teilimpfung auf 95 % steigert [8]. Beim Impfstoff mRNA-1273 ist der empfohlene Abstand 28 Tage (21 bis 42 Tage), wobei eine Wirksamkeit in 80,2 %

der Fälle bereits nach der ersten Teilimpfung und in 94 % der Fälle nach der zweiten Teilimpfung erwartet wird [9]. Im Tierversuch wurde circa 28 Tage nach der ersten Injektion von mRNA-Impfungen gegen SARS-CoV-2 ein starker Abfall der Virusneutralisierenden Antikörper festgestellt. Durch eine zweite Teilimpfung konnte ein Anstieg der Antikörper stark angeregt werden [10]. Seitens der WHO ist eine Verlängerung des Intervalls zwischen den zwei BNT162b2 Impfdosen auf bis zu 42 Tage (sechs Wochen), beispielsweise bei Lieferengpässen als generell zulässig angesehen [11]. Um eine maximale Effektivität zu gewährleisten wird dennoch ein möglichst genaues Einhalten des Impfschemas laut Hersteller empfohlen.

Der vektorbasierte Impfstoff AZD1222 hat laut neuesten Ergebnissen nach der ersten Impfung eine Wirksamkeit von 94 % (gemessen an der „Verhinderung der Hospitalisierung“) [12]. Die Zulassungsdaten zeigten eine 64,1%ige Wirksamkeit nach nur einer Teilimpfung und 70,4 % nach der zweiten Teilimpfung [13]. Hier werden bei längeren Abständen bessere Impferfolge verzeichnet, weshalb ein Abstand von elf bis zwölf Wochen zwischen den Teilimpfungen empfohlen wird (28 bis 84 Tage) [14, 15].

Der am 11. März in der EU zugelassene Impfstoff Ad26COV2.S, der bei normalen Kühlschranktemperaturen aufbewahrt werden kann, zeigt laut ersten publizierten Daten bereits nach einer einzigen Dosis bei über 90 % der Studienteilnehmer eine gute Schutzwirkung [16]. Laut Pressemitteilungen des Herstellers war auch in der Phase-III-Studie (ENSEMBLE) eine gute Schutzwirkung gegen COVID-19 gegeben [17]. In Südafrika, wo die SARS-CoV-2-Variante B.1.351 dominierte, war die Schutzwirkung jedoch reduziert. Eine Publikation dieser Daten in einem Fachjournal steht noch aus.

Aufgrund derzeit fehlender Daten aus klinischen Studien ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen, verschiedene Impfstoffe zu kombinieren. Basierend auf vielversprechenden murinen Daten wird derzeit erprobt, nach erfolgter erster Impfung mit einem Impfstoff, die Auffrischungsimpfungen mit einem anderen Impfstoff durchzuführen. Es bleibt abzuwarten, ob eine verbesserte klinische Wirksamkeit erzielt werden kann.

Die COVID-19-Impfung im klinischen Alltag Empfehlungen zur COVID-19-Impfung bei durchgemachter COVID-19-Erkrankung

Aufgrund des unterschiedlichen Reaktionsmusters individueller Patient*innen ist es im Moment nicht möglich, generell zu sagen, ob und wie lange man nach einer durchgemachten COVID-19-Infektion gegen eine erneute Infektion geschützt ist. Erste Studien sagen einen nachhaltigen Immunschutz nach durchgemachter Infektion voraus, basierend auf

dem Vorkommen von Gedächtnis-B-Zellen, die andere virusspezifische Antikörper-Subklassen als IgM produzieren [18]. Des Weiteren wird das Vorhandensein antigenspezifischer B- und T-Zellen sechs bis acht Monate nach Infektion als Indiz für eine vorhandene virusspezifische Immunantwort angesehen [19, 20, 21, 22, 23, 24]. Dem entgegen stehen andere Studien, die eine rasche Abnahme zumindest der IgA-Antikörper-Titer nach natürlicher Infektion berichten [25]. Die Schutzwirkung der bei einer natürlichen Infektion gebildeten Antikörper scheint jedenfalls mit der Menge der Antikörper (Antikörpertiter im Blut) zu korrelieren. Das Ausmaß der Antikörperproduktion korreliert wiederum positiv mit der Schwere der Erkrankung [26, 27]. Insgesamt gilt die Empfehlung, sich auch nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung impfen zu lassen. Aus Studien ergeben sich derzeit keine Hinweise darauf, dass nach einer durchgemachten Infektion die Impfung problematisch beziehungsweise mit mehr Nebenwirkungen verbunden wäre. Laut Anwendungsempfehlungen des österreichischen Nationalen Impfgremiums wird für die COVID-19-Impfungen ein Intervall von sechs bis acht Monaten zwischen einer durchgemachten SARS-CoV-2-Infektion und der Impfung empfohlen, da aufgrund der Impfstoffknappheit erst jene Personen geimpft werden sollen, die noch keine Immunität haben [28]. Tritt nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis eine SARS-CoV-2-Infektion auf, empfehlen die Ständige Impfkommision des Robert-Koch-Instituts und das österreichische Nationale Impfgremium derzeit erst etwa sechs Monate nach Genesung beziehungsweise Diagnosestellung die zweite Teilimpfung zu verabreichen [3, 28]. Solange man noch an aktiven Symptomen einer COVID-19-Erkrankung leidet oder bei positiver Testung auf SARS-CoV-2, wird von einer Impfung abgeraten. Es wird jedoch nicht empfohlen, vorab auf COVID-19-Antikörper zu testen, da diese Testsysteme derzeit noch keine ausreichende Information über die zukünftige Immunitätslage bieten.

Die COVID-19-Impfung im Spannungsfeld zwischen Allergie und Autoimmunität

Das Risiko von IgE-mediierten schweren Impfnebenwirkungen bis zur Anaphylaxie und gebotene Vorsichts- und Managementmaßnahmen werden im Artikel „COVID-19-Impfungen und Allergien – Ein Minireview“ behandelt. Bei allergischer/anaphylaktischer Reaktion auf den verabreichten COVID-19-Impfstoff wird eine allergologische Abklärung empfohlen, wie auch für eine kleine potenzielle Risikopopulation vor der ersten Impfung [29, 30, 31].

In großen Studien wurde berichtet, dass sich Autoantikörper nach durchgemachter COVID-19-

Erkrankung entwickeln, die auch einen Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung aufweisen [32, 33, 34]. Die bekannten neurologischen Beeinträchtigungen bei COVID-19 [35] wurden sowohl mit einer direkten Wirkung von SARS-CoV-2 auf Nervenzellen als auch mit Autoimmunmechanismen in Zusammenhang gebracht [36]. In SARS-CoV-2-Patient*innen wird eine höhere Zahl an peripheren Neuropathien (Guillain-Barré Syndrom) sowie Polyneuropathien mit assoziierter Muskeldenergieverwertung beobachtet [37]. Diese könnten Teil des Long-COVID-19-Syndroms sein [34, 38]. Ebenso wurden bei SARS-CoV-2-Patient*innen hämatologische Autoimmunphänomene wie thrombozytopenische Purpura oder autoimmunhämolytische Anämie beobachtet [39]. Eine dänische Populationsstudie zeigte einen schwereren Verlauf bei Patient*innen mit präexistenten Autoimmunerkrankungen vor allem unter systemischer Glukokortikoidtherapie [40]. In einer Studie mit monoklonalen Antikörpern gegen das Spike-Protein wurde eine Reaktion mit 55 unterschiedlichen Geweben durch Epitopähnlichkeiten des SARS-CoV-2-Proteins mit dem Mitochondrienantigen M2, F-Aktin und Thyreoperoxidase berichtet. Des Weiteren wurde eine Kreuzreaktivität mit retinalen Pigmentepithel-Oberflächen-Transportproteinen vorhergesagt, vorerst ohne klinische Evidenz, die in Hinsicht auf Autoimmun-Retinopathie weiter beobachtet werden sollte [41]. Während anfangs besonders Frauen Angst vor reduzierter Fertilität nach SARS-CoV-2 hatten [42] und dies auch mit Impfangst verknüpft war, gibt es nun erste Berichte, dass die Fertilität von Männern nach SARS-CoV-2-Infektion durch Autoimmunität und beeinträchtigte Spermatogenese beeinträchtigt sein könnte [43]. Der Grund dafür sind Berichte über SARS-CoV-2-Rezeptorexpression auf Geweben des weiblichen und männlichen Genitaltraktes [44]. Es gibt jedoch keinerlei Evidenz, dass ein Risiko im Zusammenhang mit den Impfungen besteht, weswegen gerade bei Kinderwunsch klar eine Impfung angeraten wird [28, 45].

Obwohl aufgrund dieser beobachteten Autoimmunitätsreaktionen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Erkrankungen in der Bevölkerung auch Bedenken hinsichtlich der COVID-19-Impfung geäußert wurden, muss klar festgehalten werden, dass es bislang keinerlei Anhaltspunkte dafür gibt.

Im Kindesalter wurde im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektionen ein Hyperinflammationssyndrom (PIMS-TS, „paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally related to SARS-CoV-2“; MIS-C, „multisystem inflammatory syndrome in children“) beobachtet, welches klinisch einem Kawasaki-Syndrom ähnelt [46]. Klinische

Studien für SARS-CoV-2-Impfungen im Kindes- und Jugendalter werden daher besonderes Augenmerk auf derartige Nebenwirkungen legen.

Empfehlungen zur COVID-19-Impfung bei Patient*innen unter immunmodulierenden Medikamenten

Eine COVID-19-Impfung wird generell auch für Patient*innen unter immunsuppressiver und -modulierender Therapie empfohlen, unabhängig von deren Wirkmodus [28]. Darunter fallen unter anderen Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen und nach Transplantation [47]. Generell sollen Lebendimpfstoffe bei diesen Patient*innen nicht eingesetzt werden [48, 49]. Die zurzeit zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffe sind keine Lebendimpfstoffe. Aus derzeitiger Sicht ist es unklar, ob Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen unter diesen Therapien Unterschiede in der Verträglichkeit und/oder Effizienz zwischen einem mRNA- und einem vektorbasierten Impfstoff aufweisen. Das österreichische Nationale Impfgremium empfiehlt (Stand 23.2.2021) Hochrisikopatient*innen, zu denen auch solche mit immunsuppressiver Therapie und Biologika zählen, den Einsatz eines mRNA-basierten Impfstoffes, sofern verfügbar [28]. Empfehlungen über ein optimiertes Timing der COVID-19-Vakzination relativ zur zyklischen Verabreichung eines Biologikums können derzeit nicht gegeben werden. Es sollte aber wie bei anderen Totimpfstoffen entsprechend den verfügbaren Empfehlungen und dem nationalen Impfplan vorgegangen werden [30, 48, 49]. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass bestimmte Wirksubstanzen und -klassen, wie systemische Glukokortikoide, Thiopurine, Methotrexat, TNF- oder JAK-Inhibitoren generell zu einer reduzierten Impfantwort führen können. Angesichts der potenziell verminderten Impfantwort unter diesen Therapien sollten die Impfantwort untersucht und auch die im gemeinsamen Haushalt lebenden Personen im Sinne einer Umgebungsprophylaxe vakziniert werden.

Eine besondere Stellung haben Patient*innen mit einer laufenden B-Zell-depletierenden Therapie (Rituximab, Obinutuzumab und andere), da sie ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung haben dürften [50]. Zudem ist es bei diesen Patient*innen unklar, ob eine robuste Impfantwort überhaupt zu erreichen ist. Man geht derzeit davon aus, dass Personen mit einem B-Zell-Anteil von unter 2% von einer Impfung nicht profitieren und daher die Umgebungsprophylaxe einen besonderen Stellenwert einnimmt. Bei dieser Patientenpopulation wird es besonders wichtig sein, den bestmöglichen Zeitpunkt zur Impfung zu wählen und den potentesten Impfstoff zu wählen, um eine Impfantwort zu erreichen. Auch

hier sollte die Impfantwort bei den Patient*innen überprüft werden.

Biomarker für die Effizienz einer mRNA-basierenden COVID-19-Vakzination unter immunsuppressiver und -modulierender Therapie wären von großer klinischer Relevanz. Ob die Serokonversion dafür herangezogen werden kann, bleibt abzuwarten. Es können daher bei diesen Patient*innen die neutralisierenden Antiköpertiter oder Rezeptorbindungsdomäne-spezifischen Antikörper bestimmt werden. Alternativ könnten kommerziell verfügbare SARS-CoV-2-Testsysteme verwendet werden, die die T-Zell-Antwort detektieren. Angesichts der noch unklaren Situation über eine mögliche sterile Immunität unter mRNA-basierten COVID-19-Impfungen sollte auch bei SARS-CoV-2-Infektion nach der Impfung ein mögliches „virus shedding“ und dessen Dauer unter immunsuppressiver und -modulierender Therapie genau erhoben werden [51]. In jedem Fall bedarf es Untersuchungen, die ein verlängertes „virus shedding“ nach SARS-CoV-2-Infektion von vakzinierten Patient*innen unter diesen konkomitanten Therapien prüfen.

Die Verabreichung von Plasma konvaleszenter COVID-19-Patient*innen, welches neutralisierende natürliche Antikörper beinhaltet, könnte bei Patient*innen mit verminderter Antikörperproduktion eine Behandlungsoption darstellen und sollte geprüft werden [52]. Bei Verwendung dieses Therapieansatzes ist aber vermutlich neben dem Zeitpunkt des Therapiebeginns eine genaue Charakterisierung der Seren auf Spezifität, Konzentration und Funktion der Antikörper vor der Applikation von Vorteil. Dies würde auch die Studienergebnisse erklären, die keinen signifikanten Vorteil in der Verwendung dieses Therapieansatzes gesehen haben [53].

Empfehlungen zur COVID-19-Impfung im Zusammenhang mit Organ- und Knochenmarkstransplantation

Patient*innen nach Transplantation haben ein signifikant höheres Risiko, im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 schwer zu erkranken, mit der Notwendigkeit der mechanischen Ventilation, und an COVID-19 zu versterben [54]. Laut einer rezenten Publikation ist das Risiko, im ersten Jahr nach der Nierentransplantation an COVID-19 zu versterben höher als weiter an der Dialyse zu verbleiben [55]. Daher sind Patient*innen nach Organ- oder auch Knochenmarkstransplantation als Hochrisikopatient*innen einzustufen [56]. Es besteht daher die dringliche Indikation zur Impfung dieser Population. Bisher haben die mRNA-basierten Impfstoffe in der Normalbevölkerung in der derzeit verfügbaren Nachbeobachtungszeit eine robuste Impfantwort gezeigt. Unklar ist weiterhin, wie gut die Wirksamkeit der Impfstoffe bei Patient*innen nach Or-

gan- oder Knochenmarkstransplantation sein wird. Aufgrund der starken Immunschwächung in der frühen Phase nach Transplantation empfehlen die meisten Transplantationszentren ihren Patient*innen die Durchführung einer Impfung frühestens zwei Monate nach Transplantation [48]. In Ausnahmefällen – wie bei der Influenzaimpfung – wird auch eine Immunisierung bereits einen Monat nach erfolgter Transplantation von soliden Organen in Erwägung gezogen (in Abhängigkeit der Influenzasaison) [48]. Bei Patient*innen nach Stammzelltransplantation wird eine Immunisierung frühestens sechs Monate nach Transplantation empfohlen [48]. Bei allen Patient*innen nach Transplantation sollte allerdings der Impferfolg kontrolliert werden, indem man einen Monat nach der Impfung entweder neutralisierende Antikörper oder die Rezeptorbindungsdomäne (RBD)/S1-spezifischen Antikörper bestimmt. Zudem wird aktuell von der Austrotransplant – Österreichische Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik – empfohlen, bei diesen Patient*innen auf mRNA-basierte Impfstoffe zurückzugreifen, da im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Vektorimpfstoffen eine robustere Impfantwort zu erwarten ist. Per se sollte allerdings betont werden, dass Patient*innen auf der Warteliste zur Transplantation bereits vor Transplantation geimpft werden sollten. Da auch bei diesen Patient*innen der Impferfolg durchaus beeinträchtigt sein kann, wird auch hier eine Kontrolle der Impfantwort sinnvoll sein. Zudem sollten auch Angehörige im engen Umfeld des Transplantierten geimpft werden, um die Patient*innen bestmöglich vor einer Infektion zu schützen.

Empfehlungen zur COVID-19-Impfung bei angeborenen oder iatrogenen Gerinnungseinschränkungen

Patient*innen mit kongenitalen Gerinnungseinschränkungen werden nicht als Risikopopulation für schwere COVID-19-Verläufe angesehen. Die Fachgesellschaften empfehlen derzeit keine Einschränkung hinsichtlich einer Impfung. Es wird nur im Falle des Von-Willebrand-Syndroms und seltenen Gerinnungsstörungen eine Rücksprache mit dem behandelnden Hämatologen empfohlen [57]. Die Studienlage deutet darauf hin, dass unter oraler Antikoagulationstherapie kein erhöhtes Risiko für Komplikationen nach einer intramuskulären Impfung besteht. Ebenso hat sich kein Vorteil bei dieser Patientengruppe durch eine subkutane Injektion gezeigt [58]. Bei mRNA-Impfstoffen wird von einer subkutanen Verabreichung explizit abgeraten. Fachgesellschaften empfehlen 72 h vor intramuskulärer Injektion eine Überprüfung der „International Normalized Ratio“ (INR) [57]. Im Rahmen der COVID-19-Impfstoffentwicklung sind orale

und intranasale Applikationsrouten in Entwicklung, allerdings befinden sich derzeit die entsprechenden Impfstoffe in Phase I oder Phase I/II der klinischen Entwicklung [4]. Interessanterweise deuten präklinische Daten darauf hin, dass bei intranasaler Verabreichung bereits eine einzige Dosis des zugelassenen Vakzins AZD1222 vor SARS-CoV-2-Infektion und -Transmission schützt [59].

In Europa wurden bis 16. März 2021 nach rund 20 Millionen Impfungen mit AZD1222 bei 25 Patient*innen im zeitlichen Zusammenhang mit der intramuskulären Injektion das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen an die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) gemeldet [60]. Bei einer Gruppe von neun Patienten (acht Patientinnen und ein Patient) wurden die klinischen Symptome im Detail evaluiert und eine Ähnlichkeit mit einer heparininduzierten Thrombozytopenie festgestellt. Bei einer Untergruppe der Patienten konnten Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 nachgewiesen werden, die eine Thrombozytenaktivierung induzierten [61]. Basierend auf diesen Daten wurden Empfehlungen zur Diagnose und Therapie bei „virus/vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia“ (VIPIT) publiziert [62, 63].

Empfehlungen hinsichtlich COVID-19-Impfung für besondere Personengruppen Kinder und Jugendliche

Die Durchimpfung von Kindern und Jugendlichen ist als ein prioritäres Ziel anzusehen, um die Infektionsraten nachhaltig zu reduzieren und aktuell notwendige Hygienemaßnahmen nachhaltig abbauen zu können. Seit Ausbruch der Pandemie wird diese Kohorte vielfach als Katalysator des Infektionsgeschehens angesehen, auch wenn die Datenlage dies nicht unbedingt untermauert [64]. Für andere respiratorische Infektionserkrankungen ist belegt, dass eine Durchimpfung von Kindern und Jugendlichen epidemiologisch deutliche Vorteile für die Gesamtbevölkerung bringt [65]. Jedoch sind die Dosis, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Kindern unter 16 Jahren derzeit noch völlig unklar.

Aktuell sind Zulassungsstudien für SARS-CoV-2-Impfungen für Kinder und Jugendliche bis 16 Jahre noch nicht abgeschlossen und daher kann derzeit die SARS-CoV-2-Impfung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden. In der EU sind derzeit der mRNA-Impfstoff BNT162b2 ab 16 Jahren, der mRNA-Impfstoff mRNA-1273 ab 18 Jahren, der Vektorimpfstoff AZD1222 und der Vektorimpfstoff Ad26.COV2.S ab 18 Jahren zugelassen.

Folgende klinische Studien laufen derzeit für Kinder und Jugendliche: Der mRNA-Impfstoff BNT162b2 wird seit Oktober 2020 an Probanden zwischen 12 und 16 Jahren in der Erwachsenenendosis mit zwei Impfdosen im Abstand von drei Wochen

getestet. In den USA wird dieser Impfstoff in den kommenden Monaten bei Kindern zwischen fünf und elf Jahren getestet. Für Ende 2021 ist zusätzlich eine Studie mit Kindern unter fünf Jahren geplant. Der mRNA-Impfstoff mRNA-1273 wird seit Dezember 2020 in der „TeenCove-Studie“ an 3.000 Kindern zwischen zwölf und 17 Jahren in der Erwachsenenendosis getestet. Der Impfstoff AZD1222 soll an 6- bis 18-Jährigen getestet werden. Für den Ad26.COV2.S laufen seit August 2020 Phase-II-Studien mit Kindern über zwölf Jahre. Des Weiteren läuft eine Studie mit dem inaktivierten SARS-CoV-2-Impfstoff BBIBP-CorV (Sinopharm COVID-19 vaccine) für Kinder ab drei Jahren.

Schwangere Frauen

Aufgrund des Mangels an prospektiven Daten für die COVID-19-Vakzine gibt es derzeit keine generelle Impfeempfehlung für Schwangere. Die Anwendungsempfehlungen des österreichischen Nationalen Impfgremiums verweisen klar auf eine Nutzen-Risiko-Abwägung bei Schwangeren [28]. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) hat mit der AG Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) in der DGGG, der BLFG (Auflösung der Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), der DGGEF, DGPGM, DGPM, DGRM, der URZ, dem DVR und dem BVF eine Stellungnahme verfasst, in der betont wird, dass schwangere Frauen nicht von Impfprogrammen ausgeschlossen werden sollten [66]. Gemeinsam mit dem behandelnden Arzt soll nach Abwägung der individuellen Vorteile und potenziellen Auswirkungen eine Entscheidung über den Einsatz der mRNA-COVID-19-Impfung mit der Schwangeren getroffen werden. Dieser gemeinsamen Entscheidung sollte ein ausführliches Informationsgespräch vorangehen, um die Expositionsrisiken, Vorerkrankungen und das individuelle und schwangerschaftsspezifische Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion in den Entscheidungsprozess miteinfließen lassen zu können. Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) und auch die Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) empfehlen, dass Schwangere nach erfolgter Aufklärung Zugang zu den mRNA-Impfstoffen erhalten sollen [67]. Die EMA empfiehlt bezüglich der Entscheidung der Gabe des Impfstoffes AZD1222 ein ausführliches ärztliches Gespräch zur Abwägung der potenziellen Risiken und Nutzen für Mutter und Kind [66, 68]. Um prospektive Sicherheitsdaten zu generieren, wurde eine Studie für den BNT162b2-Impfstoff gestartet, bei der insgesamt 4.000 Schwangere eingeschlossen werden, um die Effektivität und Sicherheit des mRNA-Impfstoffs in der Schwangerschaft zu evaluieren. Frauen mit Kinderwunsch (Präkonzeption) wird die Impfung empfohlen.

COVID-19-Impfung bei älteren Personen im Zusammenhang mit Immunseneszenz und dem erhöhten Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung

Als Immunseneszenz bezeichnet man die nachlassende Funktion des angeborenen und adaptiven Immunsystems, die mit einer Zunahme der Morbidität und Mortalität aufgrund von Infektionserkrankungen, auch im Zusammenhang mit viralen Infektionen, einhergeht [69]. Aufgrund der kontinuierlichen Rückbildung des Thymus ab der Geschlechtsreife nimmt die Anzahl der naiven T-Zellen im Laufe des Lebens ab; es dominieren Effektor- und Memory-T-Zellen [70]. Die daraus resultierende Veränderung hinsichtlich des Zytokinmilieus hat auch eine Auswirkung auf die Reifung der B-Zellen und die Antikörperproduktion. Zusätzlich akkumulieren im höheren Alter IgG⁺IgD⁻CD27⁻ doppelt negative B-Zellen, die als Erschöpfung aufgrund kontinuierlicher Stimulation oder veränderter Formierung der Keimzentren gewertet werden [71]. Es ist heute gut dokumentiert, dass ab 65 Jahren das Risiko für einen schwereren COVID-19-Verlauf und die Anzahl der hospitalisierten Patient*innen beziehungsweise auch der Todesfälle im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion deutlich zunimmt [72, 73]. Die Impfung der vulnerablen Personen mit höherem Alter ist daher hohe Priorität in der nationalen Impfstrategie [28] [14].

COVID-19-Impfung bei primären und erworbenen Immundefizienzen

Rezente Daten zeigen, dass zumindest ein Teil der Patient*innen mit primärem Immundefekt – insbesondere solche Patient*innen, bei denen die Typ-I-Interferon-Antwort durch genetischen Defekt oder Autoantikörper eingeschränkt ist – ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe hat [32, 74, 75]. Die Wirksamkeit der COVID-19-Vakzine für Menschen mit Immundefekten ist nicht wirklich untersucht, da mit Ausnahme von Menschen mit einer gut kontrollierten HIV-Infektion (unter Therapie und mit einer CD4⁺-T-Zellzahl > 500) in keiner der Zulassungsstudien immunsupprimierte Probanden eingeschlossen waren. Die Daten zu den HIV-positiven Studienteilnehmern wurden nicht separat veröffentlicht, sodass auch davon keine Rückschlüsse gezogen werden können. Für eine effiziente Immunantwort wird ein intaktes Immunsystem benötigt, indem Antigenpräsentation und B-Zell- und T-Zellantwort funktionieren. Bei Fehlen oder Schwäche eines Teils kann es zu einer schlechteren Impfantwort und somit zu einer geringeren Schutzwirkung kommen. Das heißt, dass Menschen mit angeborenen oder erworbenen Defekten sowohl im Bereich der B- als auch T-Zellen, als auch Patient*innen

nach Splenektomie, immunsuppressiver Therapie, die sich gegen B- oder T-Zellen richtet, aber auch unter Chemotherapie oder Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie davon betroffen sein können. Trotzdem wird von vielen Fachgesellschaften eine COVID-19-Impfung für Patient*innen mit Immundefizienzen empfohlen (z. B. ESID, European Society for Immunodeficiencies; British Society of Immunology; BHIVA, British HIV Association; UN-AIDS, United Nations Programme on HIV/AIDS; CDC, Centers for Disease Control and Prevention). Dies beruht darauf, dass für andere Totimpfstoffe bereits Erfahrungen vorliegen, dass sich zumindest teilweise (abhängig von Art und Schwere der Immundefizienz) eine Schutzwirkung erzielen lässt. Daten dafür gibt es zum Beispiel für die Influenza-, HPV- oder Herpes-zoster-Impfung [76, 77, 78, 79, 80]. Zu beachten ist jedoch, dass bei den meisten Impfungen, die bisher untersucht wurden, davon auszugehen ist, dass bei zumindest einem Teil der Patient*innen (v. a. derer mit erworbenen oder sich im Erwachsenenalter erst manifestierenden Immundefizienzen) bereits ein immunologisches Gedächtnis für das Impfantigen vorhanden ist (z. B. durch in der Kindheit durchgemachte Varizellen-Infektion, bereits vor Auftreten des Immundefekts verabreichte Influenza-Impfungen bzw. Erregerkontakt), das heißt, durch die Impfung „nur“ eine Verstärkung/Auffrischung der Immunantwort ausgelöst werden muss, während SARS-CoV-2 für alle ein Neoantigen darstellt. Dies könnte durchaus Folgen für die Wirksamkeit der Impfung haben.

Auch bei vollem Fehlen einer B-Zellantwort wird von manchen Fachgesellschaften eine Impfung empfohlen, da auch (T-)zelluläre Immunantworten zu einer Schutzwirkung beitragen könnten. Gerade für COVID-19 mehren sich Berichte, dass nach durchgemachter Infektion auch das zelluläre Immungedächtnis für den Schutz vor einer Reinfektion wichtig sein könnte [81, 82]. Dies muss jedoch nicht die Situation nach Impfung mit den Virus-Spike-Antigen widerspiegeln. Daher wird die Impfung bei fehlenden B-Zellen vom österreichischen Nationalen Impfgremium nicht unterstützt.

In Hinblick auf die Sicherheit bisher etablierter Totimpfstoffe gibt es keine Hinweise für das Auftreten von schwereren oder spezifischen Impfnebenwirkungen bei Patient*innen mit Immundefekten im Vergleich zur Normalbevölkerung [83]. Für mRNA-Impfstoffe gibt es keine gute Datenlage; sie wurden bisher nur vereinzelt im Rahmen von onkologischen Therapien verwendet. Eine theoretische Überlegung, vor allem bei Patient*innen deren Immundefekte mit Autoimmunmanifestationen einhergehen oder iatrogen durch die Therapie einer Autoimmunerkrankung bedingt sind, ist die wo-

möglich im Vergleich zu anderen Impfstoffarten verstärkte Interferon-I-Antwort auf mRNA-Impfstoffe [84], die zu einer Aggravation der Autoimmunreaktionen führen könnte. Im Sinne einer Risikoabwägung birgt COVID-19 selbst auch ein signifikantes Risiko, eine Autoimmunerkrankung zu verstärken [32]. Bei Lebendimpfungen (Impfungen mit attenuierten Erregern) besteht die Möglichkeit, durch die Impfung die Krankheit bei Patient*innen mit Immunsuppression auszulösen. Lebendimpfstoffe werden daher bei Immundefekten nicht empfohlen. In Abhängigkeit des genauen Immundefektes und des Schweregrades der Immundefizienz gibt es Ausnahmen. Aktuell ist in der EU jedoch kein COVID-19-Lebendimpfstoff zugelassen oder im Zulassungsprozess.

Zum Monitoring des Impfansprechens gibt es zurzeit (noch) keine Empfehlungen, ebenso wenig zu einer anderen Dosierung oder zusätzlichen Booster-Dosen bei Patient*innen mit Immundefekten [85].

Informationen zu Dokumentation und Impfwirkung sowie zu Impfreaktionen bei COVID-19-Impfungen

In Österreich bestehen folgende arzneimittelrechtliche Minimalerfordernisse der Impfdokumentation: Name des impfenden Arztes, der geimpften Person und Charge des Impfstoffs. In Österreich erfolgt die Impfdokumentation über den neu eingerichteten E-Impfpass, der die Dokumentationspflicht der Impfung abdeckt und in dem alle Impfungen lebenslang gespeichert werden. Vorerst ist keine Reduktion der sozialen Einschränkungen nach erfolgter Impfung geplant, da noch nicht abgeschätzt werden kann, ob alle Impfziele durch die Impfung erreicht werden und somit auch eine Blockade der Transmission erreicht wird. Man kann jedoch bereits jetzt davon ausgehen, dass durch eine erfolgte Impfung mit den derzeit am Markt verfügbaren Impfungen die geimpften Personen durch eine geringere Viruslast weniger infektiös sind [86, 87]. Die CDC haben nach einer Zwischenevaluierung der Verwendung der mRNA-Impfungen in den USA ihre Empfehlungen in der Zwischenzeit dahingehend geändert, dass vollständig immunisierte Personen nach Kontakt mit COVID-19-Patient*innen nicht mehr in Quarantäne müssen [88].

Die Immunität nach Impfung mit den oben beschriebenen Impfstoffklassen unterscheidet sich von der (möglichen) Immunität nach einer SARS-CoV-2-Infektion. Der Hauptgrund dafür liegt im „Impfantigen“, welches für alle oben angeführten Impfungen das SARS-CoV-2-Oberflächeneiweiß ist. Dieser selektive Kontakt von Geimpften mit dem SARS-CoV-2-Oberflächenprotein unterscheidet sie von Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-

Infektion insofern, da diese auch Antikörper gegen eine Vielzahl von anderen Virusbestandteilen bilden, wie Matrixproteine, Nukleokapsidproteine, Hüllproteine oder nicht strukturelle SARS-CoV-2-Proteine. Dadurch wird man auch eine Infektion (Antikörper gegen Nukleokapsidproteine und Oberflächenproteine) von einer Impfung mit den oben genannten Impfstoffen (Antikörper nur gegen Oberflächenproteine) unterscheiden können. Um die Immunität abschätzen zu können, wird es jedoch hochspezifischer Tests (auf Antikörper und zelluläre Tests) bedürfen, die das Virusneutralisierungspotenzial der induzierten Antikörper und der T-Zellen beziehungsweise der Killerzellen auf einfache Art und Weise ermitteln können (Surrogat-Neutralisierungs-Tests).

Die Immunogenitätsziele bestehen in der Bildung und dem serologischen Nachweis (Serokonversion) neutralisierender Antikörpertiter, nämlich Spike-Antigen-spezifischer und -neutralisierender Antikörper, wobei derzeit nicht klar ist, ab welchem Antikörpertiter ein Schutz besteht. Die gewünschte Wirksamkeit der Impfung manifestiert sich in der Verhinderung symptomatischer COVID-19-Erkrankungen. Eine ausreichende Immunität wird beim Impfstoff BNT162b2 circa sieben Tage und bei mRNA-1273 circa 14 Tage nach der zweiten Teilimpfung erwartet. Der Impfstoff AZD1222 sollte bereits drei Wochen nach der ersten Teilimpfung eine Schutzwirkung aufweisen; die zweite Teilimpfung soll den Impferfolg konsolidieren [89].

Das Ausmaß des Schutzes sowohl nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion als auch beim Impfschutz korreliert positiv mit der Höhe der gebildeten neutralisierenden Immunglobuline und ist zusätzlich von Mechanismen der natürlichen Immunantwort („trained immunity“) wie Typ-I-Interferone oder der mukosalen Immunität abhängig [90].

Als sterilisierende Immunität bezeichnet man die neutralisierenden Antikörper, die nach einer durchgemachten Infektion oder einer Impfung vor einer (erneuten) Infektion schützen. Ob der Impfling nach einer der derzeit zugelassenen COVID-19-Impfung noch für andere ansteckend ist, also ein Schutz vor Transmission besteht, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Durch die induzierte Immunantwort kommt es bei den COVID-19-Impfstoffen zu Impfreaktionen, die als harmlose Beschwerden bei Impfungen zu erwarten sind. Hier unterscheidet man zwischen Lokalreaktionen, wie Brennen, Schmerzen, Verhärtung und Rötung an der Einstichstelle und systemischen Reaktionen, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Arthralgie, Myalgie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Nach Imp-

fungen mit mRNA-Impfstoffen werden diese Impfreaktionen sehr häufig (bei mehr als einem/einer von zehn Patient*innen) beobachtet und treten vor allem nach der zweiten Impfung auf. Beim Vektorimpfstoff AZD1222 treten die Impfreaktionen häufiger nach der ersten Impfung auf. Wichtig ist bereits bei Impfaufklärung der deutliche Hinweis, dass ein Auftreten von Impfreaktionen zu erwarten ist. Durch eine prophylaktische Gabe von Paracetamol (unter Berücksichtigung allgemeiner Kontraindikationen) rund sechs Stunden nach der Impfung kann die Impfreaktionen abgeschwächt werden. Bei Bedarf kann die Medikation alle sechs Stunden für 24 bis 48 Stunden fortgesetzt werden. Impfnebenwirkungen, also nicht zu erwartende Reaktionen auf Impfungen, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen, werden national gemeldet und kontinuierlich durch die zuständigen Behörden bewertet. Anfang März 2021 wurden aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Impfungen mit AZD1222 und thromboembolischen Ereignissen diese in mehreren europäischen Ländern vorübergehend pausiert. Auch nach Feststellung eines möglichen kausativen Zusammenhangs zwischen den seltenen thromboembolischen Ereignissen und einer Impfung mit AZD1222 wird von Seiten der EMA am 7.4.2021 erneut eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung abgegeben und die Fortsetzung der Impfungen empfohlen [91]. Basierend darauf wurden von Seiten der nationalen Impfgremien Vorgaben bezüglich der Impfungen mit AZD1222 verfasst, die laufend überprüft und an die verfügbare Datenlage angepasst werden.

Fazit

Basierend auf der vorliegenden, hier zusammengefassten Datenlage zu den SARS-CoV-2-Vakzinen bei erwachsenen Patient*innen mit immunologischen Erkrankungen ist festzuhalten, dass nach einer genauen Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles der verfügbaren Impfstoffe die Empfehlung klar für die COVID-19-Impfung spricht. Patientengruppenspezifische sowie altersgruppenspezifische Empfehlungen sind entsprechend den Anwendungsempfehlungen der nationalen Impfgremien umzusetzen [28]. Aufgrund des Impfstoffmangels gibt es klare Priorisierungen für die Impfung, die Hochrisikopatient*innen wie Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie genau definieren [56]. Obwohl derzeit gerade bei Patient*innen unter immunmodulierender und immunsuppressiver Therapie die Schutzwirkung der Impfung noch nicht im Detail abgeschätzt werden kann, ist ein Benefit für Patient*innen mit immunologischen Erkrankungen zu erwarten. Es wird dabei essenziell sein, durch akademische Studien und genaue klinische Dokumentation Evidenz zu schaffen, die es erlaubt, aus-

reichend Informationen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der verfügbaren COVID-19-Impfungen für Patient*innen unter immunmodulierender und immunsuppressiver Therapie oder mit Immundefekten bereitzustellen.

Assoz. Prof. Dr. Eva Untersmayr

Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung
Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich
E-Mail: eva.untersmayr@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikt

P. Brunner ist Mitarbeiter der Medizinischen Universität Wien und hat persönliche Honorare von LEO Pharma, Pfizer, Sanofi Genzyme, Eli Lilly, Novartis, Celgene, UCB Pharma, Biotest, Boehringer Ingelheim, AbbVie, Amgen und Arena Pharmaceuticals erhalten. Zudem ist er als Prüfarzt im Auftrag von Novartis tätig und hat diesbezüglich Zuschüsse für sein Institut erhalten.

T. Eiwegger ist als hauptverantwortlicher Wissenschaftler für firmengesponserte Studien von DBV und als Zweitprüfer (Sub-Investigator) für Regeneron tätig. Darüber hinaus erhält er Zuschüsse vom Innovation Fund Denmark sowie dem Canadian Institutes of Health Research (CIHR) außerhalb der eingereichten Arbeit. Er ist Co-Investigator oder wissenschaftlicher Leiter in drei von Prüfarzten initiierten oralen Immuntherapiestudien, die vom Food Allergy and Anaphylaxis Program ‚SickKids‘ unterstützt werden. Zudem fungiert als Associate Editor für Allergy. Er/sein Labor erhielt bedingungslose Sachleistungen von Macro Array Diagnostics und ALK. Ferner ist er als Beirat für ALK tätig.

W. Reinisch ist in beratender Funktion tätig für: Abbvie, Algenon, Amgen, AM Pharma, AMT, AOP Orphan, Arena Pharmaceuticals, Astellas, Astra Zeneca, Avaxia, Roland Berger GmbH, Bioclinica, Biogen IDEC, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cellerix, Chemocentryx, Celgene, Centocor, Celltrion, Covance, Danone Austria, DSM, Elan, Eli Lilly, Ernest & Young, Falk Pharma GmbH, Ferring, Galapagos, Gatehouse Bio Inc., Genentech, Gilead, Grünenthal, ICON, Index Pharma, Inova, Intrinsic Imaging, Janssen, Johnson & Johnson, Kyowa Hakko Kirin Pharma, Lipid Therapeutics, LivaNova, Mallinckrodt, Medahead, MedImmune, Millenium, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, MSD, Nash Pharmaceuticals, Nestle, Nippon Kayaku, Novartis, Ocera, OMass, Otsuka, Parexel, PDL, Periconsulting, Pharmacosmos, Philip Morris Institute, Pfizer, Procter & Gamble, Prometheus, Protagonist, Provention, Quell Therapeutics, Robarts Clinical Trial, Sandoz, Schering-Plough, Second Genome, Seres Therapeutics, Setpointmedical, Sigmoid, Sublimity, Takeda, Therakos, Theravance, Tigenix, UCB, Vifor, Zealand, Zyngenia und 4SC.

E. Untersmayr, E. Förster-Waldl, M. Bonelli, K. Bostzug, K. Eller, L. Göschl, K. Grabmeier-Pfistershammer, W. Hötzenecker, G. Jordakieva, A. Moschen, B. Pfaller, W. Pickl, U. Wiedermann, L. Klimek, K.-C. Bergmann, R. Brehler, N. Novak, H. Merk, U. Rabe, W. Schlenker, J. Ring, W. Wehrmann, N. Mülleneisen, H. Wrede, T. Fuchs und E. Jensen-Jarolim geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitierweise

Untersmayr E, Förster-Waldl E, Bonelli M, Boztug K, Brunner PM, Eiwegger T, Eller K, Göschl L, Grabmeier-Pfistershammer K, Hötzenecker W, Jordakieva G, Moschen AR, Pfaller B, Pickl W, Reinisch W, Wiedermann U, Klimek L, Bergmann K-C, Brehler R, Novak N, Merk H, Rabe U, Schlenker W, Ring J, Wehrmann W, Mülleneisen N, Wrede H, Fuchs T, Jensen-Jarolim E. Immunologically relevant aspects of the new COVID-19 vaccines – an ÖGAI (Austrian Society for Allergology and Immunology) and AeDA (German Society for Applied Allergology) position paper. *Allergo J Int* 2021;30:155–68

<https://doi.org/10.1007/s40629-021-00178-2>

Literatur

- Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e26–e35
- Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021;21:83–100
- Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021; www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
- World Health Organisation. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. 2021; www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (zuletzt aufgerufen am 16.3.2021)
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397:671–81
- Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;S1473–3099(20)30987–7
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:181–92
- Mahase E. Covid-19: Pfizer vaccine efficacy was 52% after first dose and 95% after second dose, paper shows. *BMJ* 2020;371:m4826
- U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, FDA Briefing Document, Moderna COVID-19 Vaccine. 2021; www.fda.gov/media/144434/download (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
- Lederer K, Castano D, Gomez Atria D, Oguin TH 3rd, Wang S, Manzoni TB et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. *Immunity* 2020;53:1281–95.e5
- World Health Organisation. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. 2021; www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT2162b2012-2021.2011 (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
- Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. 2021; https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264 (zuletzt aufgerufen am 1.03.2021)
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99–111
- Österreich – Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. COVID-19-Impfungen. Empfehlung des Nationalen Impfgremiums zu Astra Zeneca. 2021; www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Fachinformationen.html (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
- World Health Organisation. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. 2021; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339477/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2021.1-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y> (zuletzt aufgerufen am 11.3.2021)
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;NEJMoa2034201. doi: 10.1056/NEJMoa2034201
- Janssen-Cilag. Covid-19-Impfstoffkandidat. Zwischenergebnisse der Phase-3-Studie. 2021; www.janssen.com/germany/covid-19-impfstoffkandidat-zwischenergebnisse-der-phase-3-studie (zuletzt aufgerufen am 11.3.2021)
- Ogega CO, Skinner NE, Blair PW, Park HS, Littlefield K, Ganesan A et al. Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *J Clin Invest* 2021;131:e145516
- Sherina N, Piralla A, Du L, Wan H, Kumagai-Braesch M, Andrell J et al. Persistence of SARS-CoV-2 specific B- and T-cell responses in convalescent COVID-19 patients 6–8 months after the infection. *Med (N Y)* 2021;2:281–95.e4
- L’Huillier AG, Meyer B, Andrey DO, Arm-Vernez I, Baggio S, Didierlaurent A et al.; Geneva Centre for Emerging Viral Diseases. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: a prospective longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021;S1198–743X(21)00031–8
- Hartley GE, Edwards ESJ, Aui PM, Varese N, Stojanovic S, McMahon J et al. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. *Sci Immunol* 2020;5:eabf8891
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020;183:158–68.e114
- Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol* 2021;22:74–85
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2021;184:169–83.e117
- Marot S, Malet I, Leducq V, Zafilaza K, Sterlin D, Planas D et al. Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. *Nat Commun* 2021;12:844
- Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S et al. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Sci Rep* 2021;11:2608
- Wagner A, Guzek A, Ruff J, Jasinska J, Scheikl U, Zwazl I et al. A longitudinal seroprevalence study in a large cohort of working adults reveals that neutralising SARS-CoV-2 RBD-specific antibodies persist for at least six months independent of the severity of symptoms. *medRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.12.22.20248604> (zuletzt aufgerufen am 1.3.2021)

28. Österreich – Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. COVID-19-Impfungen. Anwendungsempfehlungen des Nationalen Impfgremiums. 2021; www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Fachinformationen.html (zuletzt aufgerufen am 1.3.2021)
29. Ring J, Worm M, Wollenberg A, Thyssen JP, Jakob T, Klimek L et al. Risk of severe allergic reactions to Covid-19 vaccines among patients with allergic or inflammatory skin diseases – practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; <https://doi.org/10.1111/jdv.17237>
30. Klimek L, Bergmann KC, Brehler R, Pfützner W, Worm M, Hartmann K et al. Practical handling of allergic reactions to COVID-19 vaccines. A position paper from German and Austrian Allergy Societies AeDA, DGAKI, GPA and ÖGAI. *Allergo J Int* 2021;30:79–95
31. Klimek L, Novak N, Hamelmann E, Werfel T, Wagenmann M, Taube C et al. Severe allergic reactions after COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine in Great Britain and USA: Position statement of the German Allergy Societies: Medical Association of German Allergologists (AeDA), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int* 2021;30:51–5
32. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4585
33. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205>
34. Vietzen H, Zoufaly A, Traugott M, Aberle J, Aberle SW, Puchhammer-Stöckl E. Deletion of the NKG2C receptor encoding KLRC2 gene and HLA-E variants are risk factors for severe COVID-19. *Genet Med* 2021;1–5
35. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci* 2021;1–18; <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
36. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol* 2020;27:1578–87
37. Bahouth S, Chuang K, Olson L, Rosenthal D. COVID-19 related muscle denervation atrophy. *Skeletal Radiol* 2021;31:1–5
38. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of „long COVID-19 syndrome“? *BMJ Case Rep* 2021;14:e240178
39. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology* 2021;26:225–39
40. Attauabi M, Seidelin JB, Felding OK, Wewer MD, Vinther Arp LK, Sarikaya MZ et al. Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies – A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun* 2021;118:102613
41. Karagöz İK, Munk MR, Kaya M, Ruckert R, Yıldırım M, Karabaş L. Using bioinformatic protein sequence similarity to investigate if SARS CoV-2 infection could cause an ocular autoimmune inflammatory reactions? *Exp Eye Res* 2021;203:108433
42. Asai K, Wakashima K, Toda S, Koiwa K. Fear of novel coronavirus disease (COVID-19) among pregnant and infertile women in Japan. *J Affect Disord Rep* 2021;4:100104
43. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EclinicalMedicine* 2020;28:100604
44. Morelli F, Meirelles LEF, de Souza MVF, Mari NL, Mesquita CSS, Dartibale CB et al. COVID-19 Infection in the Human Reproductive Tract of Men and Nonpregnant Women. *Am J Trop Med Hyg* 2021;104:814–25
45. Association of Reproductive and Clinical Scientists, British Fertility Society. Covid-19 vaccines and fertility. 2021; www.britishtfertilitysociety.org.uk/wp-content/uploads/2021/2002/Covid2019-Vaccines-FAQ-2021_2023.pdf (zuletzt aufgerufen am 1.3.2021)
46. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics* 2021;147:e2020024554
47. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, Rai V, Krammer F, Rubin DT et al.; International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD). SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021;70:635–40
48. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, Eser A, Falb P, Holzmann H et al. [Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals]. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128 Suppl 4:337–76
49. 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. *Bundesgesundheitsbl* 2017;60:674–84
50. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int* 2020;40:2015–21
51. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* 2020;183:1901–12.e9
52. Farcet MR, Karbiener M, Schwaiger J, Ilk R, Kreil TR. Rapidly Increasing SARS-CoV-2 Neutralization by Intravenous Immunoglobulins Produced from Plasma Collected During the 2020 Pandemic. *bioRxiv* 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.430933>
53. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C et al.; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:619–29
54. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Abate M, Satapathy SK, Roth N et al.; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. An early experience on the effect of solid organ transplant status on hospitalized COVID-19 patients. *Am J Transplant* 2020; <https://doi.org/10.1111/ajt.16460>
55. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ et al.; ERACODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1973–83
56. Österreich – Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. COVID-19-Impfungen. Priorisierung des Nationalen Impfgremiums. Version 3. Stand 12.01.2021; www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Fachinformationen.html (zuletzt aufgerufen am 1.3.2021)
57. National Hemophilia Foundation. COVID-19 Vaccines and Bleeding Disorders. Frequently Asked Questions (FAQs). 2021; www.hemophilia.org/news/covid-19-vaccines-and-bleeding-disorders-frequently-asked-questions-faqs (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
58. Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R et al. Safety of intramuscular influenza

- vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord* 2008;8:1
59. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK, Harvey IB et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;183:169–84.e13
 60. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets. 2021; www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots (zuletzt aufgerufen am 6.4.2021)
 61. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TW, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. *Research Square* 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>; www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1 (zuletzt aufgerufen am 6.4.2021)
 62. Eichinger S, Kyrle PA, Pabinger I, Quehenberger P. Auftreten von Thrombosen im Zusammenhang mit einer COVID-19 - Impfung Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie (Stand: 12.4.2021), auf Anregung des österreichischen nationalen Impfgremiums; www.oegho.at/fileadmin/Benutzer/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_engl_3_29_2021.pdf (zuletzt aufgerufen am 8.4.2021)
 63. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021; https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_22_2021.pdf (zuletzt aufgerufen am 8.4.2021)
 64. Szépfalusi Z, Schmidthaler K, Sieber J, Kopanja S, Götzinger F, Schoof A et al. Lessons from low seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in schoolchildren: A cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; <https://doi.org/10.1111/pai.13459>
 65. Halloran ME, Longini IM Jr. Public health. Community studies for vaccinating schoolchildren against influenza. *Science* 2006;311:615–6
 66. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. COVID-19-Schutzimpfung von Schwangeren und Frauen mit Kinderwunsch. 2021; www.dggg.de/presse-news/pressemitteilungen/mitteilung/covid-19-schutzimpfung-von-schwangeren-und-frauen-mit-kinderwunsch-1285 (zuletzt aufgerufen am 12.3.2021)
 67. Rasmussen SA, Jamieson DJ: Pregnancy, Postpartum Care, and COVID-19 Vaccination in 2021. *JAMA* 2021;325:1099–100
 68. European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). 2021; www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca (zuletzt aufgerufen am 11.3.2021)
 69. Shanley DP, Aw D, Manley NR, Palmer DB. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. *Trends Immunol* 2009;30:374–81
 70. Globerson A, Effros RB. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged. *Immunol Today* 2000;21:515–21
 71. Buffa S, Bulati M, Pellicanò M, Dunn-Walters DK, Wu YC, Candore G et al. B cell immunosenescence: different features of naive and memory B cells in elderly. *Biogerontology* 2011;12:473–83
 72. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* 2021;65:101205
 73. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Agnano V et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Ageing Clin Exp Res* 2020;32:1599–608
 74. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4570
 75. Meyts I, Bucciol G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:520–31
 76. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:474–81
 77. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S et al.; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:988–1000
 78. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 2016;34:4343–50
 79. Sun C, Gao J, Couzens L, Tian X, Farooqui MZ, Eichelberger MC et al. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol* 2016;2:1656–7
 80. Varada S, Posnick M, Alessa D, Ramírez-Fort MK. Management of cutaneous human papillomavirus infection in immunocompromised patients. *Curr Probl Dermatol* 2014;45:197–215
 81. Sewell HF, Agius RM, Kendrick D, Stewart M. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. *BMJ* 2020;371:m4838
 82. Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG. *Emerg Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.3201/2701.203772>
 83. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblin M et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309–18
 84. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261–79
 85. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccination. 2021; www.cdc.gov/Vaccines/Covid-19 (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
 86. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021;384:141–23
 87. Public Health England. PHE monitoring of the effectiveness of COVID-19 vaccination. Data on the real-world efficacy of the COVID-19 vaccines. 2021; www.gov.uk/government/publications/phe-monitoring-of-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination; (zuletzt aufgerufen am 11.3.2021)
 88. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2021; www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html (zuletzt aufgerufen am 15.2.2021)
 89. Lin DY, Zeng D, Mehrotra DV, Corey L, Gilbert PB. Evaluating the Efficacy of COVID-19 Vaccines. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1863
 90. Sui Y, Bekele Y, Berzofsky JA. Potential SARS-CoV-2 Immune Correlates of Protection in Infection and Vaccine Immunization. *Pathogens* 2021;10:138
 91. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021; www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood (zuletzt aufgerufen am 8.4.2021)