

AUTOR:  
DR. MED. NILS KELLNER

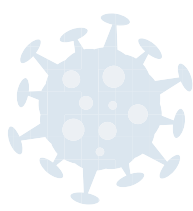
## Infektionen mit dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2 Infektionsprävention bei Patienten mit primären Immundefekten

Nachdem die Familie der Coronaviren bereits Ende der 1960er Jahre als Auslöser von Atemwegsinfektionen beim Menschen beschrieben wurde<sup>1</sup>, waren bis 2002 vier unterschiedliche humanpathogene Viren dieser Familie beschrieben, die in erster Linie als Erreger von meist harmlosen Infektionen des oberen Respirationstraktes bekannt sind. 2002 wurde erstmals der Übertritt des „Severe Acute Respiratory Syndrome“ (SARS)-Coronavirus (heute bezeichnet als SARS-CoV-1) und im Jahre 2012 des „Middle East Respiratory Syndrome“ (MERS)-Coronavirus auf den Menschen detektiert. Ende 2019 wurde schließlich das inzwischen siebte humanpathogene Coronavirus (mit wahrscheinlichem Ursprung in Süd-China) beschrieben: das „Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2“ (SARS-CoV-2). Dieses Virus ist Auslöser von „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19), wie die Erkrankung seit dem 22. Situationsbericht der „World Health Organization“ (WHO) offiziell genannt wird<sup>2</sup>.

Die rapide Ausbreitung über alle Kontinente machte in kurzer Zeit teils radikale Maßnahmen zur Eindämmung

der Pandemie notwendig. In einigen Ländern wie China oder Italien führten diese zu einem sogenannten „harten Lockdown“ mit teils mehrwöchigen Ausgangssperren. Neben der Tröpfcheninfektion mit limitiertem Radius traten früh auch mögliche Übertragungen durch Aerosole in den Vordergrund, bei denen sich im Rahmen sog. „Superspreading-Events“ gleich eine Vielzahl von Personen infizierten, wie Rekonstruktionen verschiedener lokaler Ausbrüche (Kirchen, Chorsäle, Restaurants)<sup>2,3</sup> zeigten. Von Aerosolen spricht man, wenn die Partikel eine Größe  $< 5 \mu\text{m}$  aufweisen. Auf Grund dieser geringen Größe ähnelt das Verhalten der Teilchen im Raum eher dem eines Gases. Somit können diese Mikropartikel teils über Stunden in der Luft verbleiben, während größere Partikel in kurzer Zeit und mit überschaubarem Radius zu Boden sinken.

Die Kenntnis dieser Übertragungswege ist von essentieller Bedeutung für die Präventionsmaßnahmen gegenüber der Infektion.



## Infektionsprävention

Im Allgemeinen gelten für Patienten mit Immundefekten die gleichen Regeln zur Prävention einer Infektion mit SARS-CoV-2 wie für Immunkompetente. Inzwischen konnte eine Vielzahl von Studien die Effektivität von Maßnahmen zeigen, wie Abstand halten oder Gesichtsmasken tragen<sup>6</sup>, die im Rahmen der AHA + L-Regeln (Abstand halten, Hygieneregeln beachten, Alltag mit Masken + Lüften!) seit nunmehr mehreren Monaten unser tägliches Leben begleiten. Dabei ist die Qualität der Gesichtsmasken wichtig, zudem ist immer zwischen der Intention zu unterscheiden, ob der Eigen- oder der Fremdschutz im Vordergrund steht. Für den Eigenschutz sind Masken höherer Schutzklassen, also in der Regel zertifizierte FFP-2-Masken zu empfehlen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass der nicht unerheblich erhöhte Atemwegswiderstand, gerade für pulmonal Vorerkrankte, eine erhebliche Belastung darstellen kann. Außerdem muss betont werden, dass Masken ohne Ausatemventil zu tragen sind, da ansonsten kein Schutz für die Umgebung besteht.

Interessanterweise konnte in verschiedenen Kohorten von Patienten mit Immundefekten nachgewiesen werden, dass bei ihnen die Infektionsrate unterhalb der regionalen Inzidenz der Bevölkerung lag. Dies deutet auf eine erhöhte Vorsicht der Patienten bzw. bereits erlernte Routine in Maßnahmen zur Infektionsprävention hin.

Spezielle Informationen und Hilfestellungen für Risikogruppen stehen auf der Internetseite des Robert-Koch-Institutes (RKI) zur Verfügung und werden regelmäßig aktualisiert. Hervorzuheben ist die Kenntnis der Erkrankung und ihrer Symptome, so dass im Falle einer Infektion rasch gehandelt werden kann und es zu keinen vermeidbaren Verzögerungen kommt.

### Einzelne Maßnahmen für Risikopatienten zusätzlich zu den allgemeingültigen AHA + L-Regeln sind:

- \* Nutzung von FFP-2-Masken für die Risikopatienten und deren Kernfamilie
- \* Reduktion der persönlichen Kontakte, optimalerweise auf die Kernfamilie, z.B. auch durch Nutzung von Homeoffice, Hilfestellungen für Einkäufe, etc.

Immunglobulin-Substitutionsbehandlungen sollten fortgesetzt werden, da andere Infektionen weiterhin dringend verhindert werden sollten. Von einer Steigerung der Im-

munglobulindosis ist aber hinsichtlich COVID-19 kein erhöhter Schutz zu erwarten, daher sollte diese unterbleiben. Immunsuppressive Medikamente sollten in keinem Fall ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt abgesetzt oder reduziert werden. Hier gilt es, auch im Rahmen einer möglichen Infektion, Nutzen und Risiko gründlich abzuwägen. Unter Umständen ist die weniger kontrollierte Grunderkrankung das größere Risiko, auch im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2, als die Wirkung des Medikaments.

## Risikofaktoren

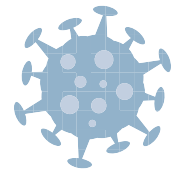
Im Allgemeinen werden Patienten mit Immundefekt als Risikopatienten/-innen gesehen. Eine klare Evidenz für diese Einschätzung fehlt jedoch bisher. Auf Grund der generellen Überlegung, dass COVID-19 bei einem geschwächten Immunsystem schwerer oder prolongiert verlaufen kann, ist aber erhöhte Vorsicht geboten.

Eine große Registerstudie aus England hat eine Vielzahl von Risikofaktoren aufgelistet. Analog zu anderen Studien wurde auch hier das Alter als mit Abstand wichtigster Risikofaktor mit der höchsten Gewichtung identifiziert. Kein anderer Risikofaktor wirkt stärker<sup>4</sup>. Wie oft üblich, wurde jedoch unter „Immunschwäche“ ein sehr breites Spektrum von verschiedenen primären und sekundären Immundefekten zusammengefasst. Der Einfluss auf das Risiko einer schweren Erkrankung, verglichen mit einem Alter >60 Jahre, war aber eher gering.

Weitere Risikofaktoren sind u.a. schwere Lungen-, Nieren- oder Herzerkrankungen, Diabetes mellitus und Übergewicht mit einem Body Mass Index (BMI) >40. Kommen diese Risikofaktoren zu einem Immundefekt hinzu, ist besondere Vorsicht geboten.

## Verlauf

Trotz der immensen weltweiten wissenschaftlichen Anstrengungen ist das gesamte Spektrum der menschlichen Immunantwort gegen SARS-CoV-2 bislang nicht gut verstanden. Während humorale und zelluläre Immunantworten normalerweise gegen das Virus, bzw. infizierte Zellen gerichtet sind, führen überschießende Immunantworten auf SARS-CoV-2 manchmal zu entzündlichen Gewebeschäden, die zu einem schweren Krankheitsverlauf und zum Tod führen können. Somit scheint die mit COVID-19 verbundene Sterblichkeitsrate eher die Folge einer dysregulierten



Entzündungsreaktion als die einer direkten Viruswirkung zu sein. Dieses Phänomen ist allerdings nicht neu, sondern von verschiedenen, insbesondere viralen Erkrankungen, bekannt. In einigen Fällen kann das Fehlen von Teilen der Immunantwort somit tatsächlich protektiv gegen die Entwicklung von schweren Verläufen von COVID-19 sein.

Fallserien von Patienten mit Immundefekten und COVID-19 sind insbesondere auf Grund der heterogenen Patientengruppen teils schwer zu interpretieren. Bei mehr als 400 heterogenen Defekten und aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen kleinen Fallzahlen, fällt es schwer, generelle Schlüsse zu ziehen.

In Israel wurde eine Kohorte von 20 Patienten mit sehr heterogenen immunologischen Grunderkrankungen untersucht, die keine schweren Verläufe zeigte<sup>5</sup>.

Im Rahmen der schwer verlaufenden ersten Welle in New York wurden 16 Patienten untersucht. Der Verlauf variierte von einer leichten Krankheit bis hin zum Tod. Schlechte Verläufe zeigten sich bei Patienten, die bereits zuvor unter Komplikationen im Sinne von Autoimmunerkrankungen, entzündlichen oder strukturellen Lungenveränderungen oder zusätzlichen Komorbiditäten litten<sup>6</sup>.

In einer englischen Studie wurden insgesamt 100 Patienten mit sowohl primären als auch sekundären Immundefekten retrospektiv untersucht. Hier war das Risiko für Patienten mit einem primären Immundefekt gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, jedoch niedriger als bei sekundären Immundefekten, bei denen jedoch auch das durchschnittliche Alter höher war<sup>7</sup>.

In einer internationalen Erhebung zu 94 Patienten (56% mit Antikörpermangelsyndromen) hingegen wurde eine Sterblichkeit gefunden, die im Mittel der dokumentierten nationalen Verläufe lag. Die Autoren schließen daraus, dass unter Umständen bestimmte Wege der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 verzichtbar zu sein scheinen<sup>8</sup>. Zu betonen ist, dass das Risiko immer im Verhältnis zu der entsprechenden Alterskohorte und, soweit möglich, auf die bestehenden Komorbiditäten bezogen, betrachtet werden muss.

Insgesamt lässt sich insbesondere für einzelne Immundefekte auf dem Boden der aktuellen Daten keine definierte Risikoabschätzung ermitteln. Man kann sagen, dass die bekannten Risikofaktoren auch für Patienten mit Immundefekten gelten, und dass es in erheblichem Maße auf zum Zeitpunkt der Infektion bereits bestehende Folgeerkrankungen und Komorbiditäten ankommt.

Auch konnte bisher kein Unterschied hinsichtlich der Symptome und des zeitlichen Verlaufes der Erkrankung zwischen Patienten mit und ohne Immundefekt gezeigt werden, außer dass, je nach Art der Störung, ein prolongierter Verlauf häufiger möglich erscheint.

Auffällig ist, dass es bisher keine schweren Verläufe bei Patienten mit XLA (Morbus Bruton) gibt, was durchaus im Gegensatz zu Verläufen bei Patienten mit einem therapeutisch herbeigeführten Mangel an B-Zellen, meist durch eine immunsuppressive Therapie mit monoklonalen Antikörpern, steht<sup>9</sup>.

Sicherlich besteht, insbesondere für viele Kinder und Jugendliche, trotz des Vorliegens eines Immundefektes kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19, sofern nicht weitere Risikofaktoren vorliegen. Hier sind vielfach unkomplizierte bis asymptomatische Verläufe beschrieben, ähnlich wie bei Patienten mit Antikörpermangelsyndromen ohne weitere komplizierende Faktoren.

Zu den speziellen Risikofaktoren im Rahmen von Immundefekten werden eher T-Zelldefekte, bzw. kombinierte Immundefekte (CID) gerechnet. Außerdem scheinen bestimmte Erkrankungen der Typ I-Interferon-Wirkung zu schweren Erkrankungen zu führen<sup>10</sup>. Besondere Vorsicht sollte sicherlich auch walten, wenn bereits schwere pulmonale Virusinfektionen in der Anamnese vorliegen.

### **Therapeutische Optionen**

Leider sind die kausalen therapeutischen Optionen im Falle einer Erkrankung an COVID-19 weiterhin sehr eingeschränkt. In der frühen Phase der Erkrankung kann das Virostatikum Remdesivir eingesetzt werden. Später in der Infektion, wenn weniger die Virusvermehrung selbst als die folgende Entzündungsreaktion das Risiko für den Patienten darstellt, kann antiinflammatorisch mit Dexamethason behandelt werden. Beide Optionen haben aber nur einen Benefit bei bestehendem Sauerstoffbedarf gezeigt und sind somit nur im stationären Setting sinnvoll.

Hinzuweisen ist auch auf das erhöhte Risiko für Thrombosen und Lungenembolien. Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes sollten immer blutverdünnende Medikamente zum Einsatz kommen, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Gibt es weitere Risikofaktoren (z.B. entsprechende Erkrankungen in der Vorgeschichte), sollte auch

ambulant eine vorübergehende Thromboseprophylaxe erwogen werden.

Eine neuere therapeutische Option sind die sogenannten monoklonalen Antikörper gegen SARS-CoV-2. Diese stehen in Deutschland seit Februar 2021 zur Verfügung und sind eine Option für eine Therapie explizit früh in der Infektion, bevor schwere Symptome bestehen, wenn ein Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Bisher gibt es für diese Medikamente keine Zulassung, so dass die Behandlung immer im Rahmen eines „individuellen Heilversuches“ stattfinden muss. Außerdem ist eine stationäre Überwachung erforderlich. Somit ergeben sich nicht selten logistische Schwierigkeiten. Für Patienten mit erhöhtem Risiko sollte die Option aber zumindest überdacht und ggf. mit einem Experten diskutiert werden. Weitere Informationen hierzu sind über die Homepage des Robert-Koch-Institutes zugänglich.

## Impfungen

Hinsichtlich der Impfungen sei auf die Hinweise der Ständigen Impfkommission (STIKO) verwiesen, die regelmäßig, z.B. nach Zulassung neuer Impfstoffe, aktualisiert zur Verfügung stehen. Einschränkend muss bemerkt werden, dass das Thema Immunschwäche in diesen Empfehlungen nur sehr allgemein erfasst werden kann. Außerdem ist die umfangreiche Zusammenstellung aus dem dsai-Newsletter No. 27 (3/2020) von den Kollegen Ehl und Wagner zu Impfungen bei Patienten mit Immundefekten zu nennen.

Wichtig für Patienten unter Immunglobulinsubstitution ist, dass in näherer Zukunft keine ausreichenden Spiegel gegen SARS-CoV-2 durch diese zu erwarten sind. Mindestens Patienten mit einer zu erwartenden Restfunktion der Immunantwort sollte also dringend zu einer Impfung geraten werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Da aber die Rolle der T-Zell-Immunität nicht gänzlich geklärt ist, ist eine Impfung gegebenenfalls auch Patienten ohne zu erwartende B-Zellantwort nahezu legen, insbesondere da bei fortschreitendem Impfprogramm das Sicherheitsprofil der einzelnen Impfstoffe deutlicher wird und weiterhin als positiv zu bewerten ist. Die Priorisierung hinsichtlich einer möglichen Impfung hat differenziert für jeden Patienten mit seinem individuellen Krankheitsbild zu erfolgen und sollte zusammen mit den behandelnden Ärzten durchgeführt werden.

Eine wichtige Maßnahme ist zudem die Impfung der Haushaltsmitglieder und der regelmäßigen Kontakte, um das

Risiko einer Übertragung zu minimieren. Da es sich bei allen aktuell in Deutschland zugelassenen Impfstoffen um Totimpfstoffe handelt, sind alle Präparate grundsätzlich für Patienten mit Immundefekten zu empfehlen. Einen Vorzug eines einzelnen Impfstoffes gegenüber anderen ist aktuell nicht zu rechtfertigen.

Wichtig zu erwähnen ist, dass auch nach erfolgter Impfung die Regeln der Infektionsprävention zu befolgen sind, da im einzelnen die Schutzwirkung der Impfung bei unseren Patienten nicht vorhergesagt werden kann.

### Zusammenfassung

Letztlich ist es leider so, dass eine genaue Einschätzung des Risikos für unsere Patienten auf der Basis der bisherigen Daten nicht möglich ist. Auch bei Patienten ohne immunologische Störungen ist eine Vorhersage des Verlaufs nur sehr eingeschränkt möglich. Wie für die Allgemeinbevölkerung ist aber gezeigt, dass das Alter und wohl auch vorbestehende strukturelle Lungenveränderungen zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören. Zusätzlich scheinen Autoimmunität und Immundysregulation mehr Einfluss als die eigentliche Immunschwäche auf den Verlauf zu haben. Auf Grund der Vielfältigkeit unseres Patientengutes mit den unterschiedlichen Manifestationen von Immundefekten und Immundysregulationen ist es aber ratsam, dass im Fall einer Infektion mit SARS-CoV-2 zeitnah der Kontakt zu den behandelnden Immunologen gesucht wird. Diese sollten dann gegebenenfalls Kontakt mit einem in der Behandlung von COVID-19 erfahrenen infektiologischen Zentrum aufnehmen, um in der aktuellen Zeit der teils schnelllebigen Informationslage die optimalen therapeutischen und ggf. diagnostischen Maßnahmen einleiten zu können.

Dr. med. Nils Kellner

Ltd. Oberarzt der Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin  
Klinik für Infektiologie, Tropenmedizin,  
Nephrologie und Rheumatologie  
ImmunDefektCentrum Leipzig  
[www.idcl.de](http://www.idcl.de)



## Literatur

1. Nature Virology, Vol 220, Nov. 16, 1968
2. Jianyun Lu et al; COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
3. Pung et al.; Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures 2020 Mar 28;395(10229):1039-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6. Epub 2020 Mar 17
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison DJ, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463.
5. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, Ovadia A, Hanna S, Farkash M, Maoz-Segal R, Agmon-Levin N, Broides A, Nahum A, Rosenberg E, Kuperman AA, Dinur-Schejter Y, Berkun Y, Toker O, Goldberg S, Confino-Cohen R, Scheuerman O, Badarneh B, Epstein-Rigbi N, Etzioni A, Dalal I, Somech R. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol*. 2021 Jan 14;11:614086. doi: 10.3389/fimmu.2020.614086. PMID: 33519822; PMCID: PMC7840610.
6. Ho HE, Mathew S, Peluso MJ, Cunningham-Rundles C. Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):490-493.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.052. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039649; PMCID: PMC7543763.
7. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec 15:S0091-6749(20)32406-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620. Epub ahead of print. PMID: 33338534; PMCID: PMC7737531.
8. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, Lopez-Granados E, Gianelli C, Robles-Marhuenda A, Jeandel PY, Paillard C, Sankaran VG, Demirdag YY, Lougaris V, Aiuti A, Plebani A, Milito C, Dalm VA, Guevara-Hoyer K, Sánchez-Ramón S, Bezrodnik L, Barzagli F, Gonzalez-Granado LI, Hayman GR, Uzel G, Mendonça LO, Agostini C, Spadaro G, Badolato R, Soaresina A, Vermeulen F, Bosteels C, Lambrecht BN, Keller M, Mustillo PJ, Abraham RS, Gupta S, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Baris S, Freeman AF, Yamazaki-Nakashimada M, Scheffler-Mendoza S, Espinosa-Padilla S, Genney AR, Jolles S, Espinosa Y, Poli MC, Fieschi C, Hauck F, Cunningham-Rundles C, Mahlaoui N; IUIS Committee of Inborn Errors of Immunity, Warnatz K, Sullivan KE, Tangye SG. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):520-531. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32980424; PMCID: PMC7832563.
9. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, Terán-Tinedo MA, Boteanu A, Bachiller-Corral J, Vázquez-Díaz M. 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 Dec;40(12):2015-2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945944; PMCID: PMC7499013.
10. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, Dorgham G, Philippot Q, Rosain J, Béziat V, Manry J, Shaw E, Haljasmägi L, Peterson P, Lorenzo L, Bizien L, Trouillet-Assant S, Dobbs K, de Jesus AA, Belot A, Kallaste A, Catherinot E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Le Pen J, Kerner G, Bigio B, Seeleuthner Y, Yang R, Bolze A, Spaan AN, Delmonte OM, Abers MS, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Piemonti L, Ciceri F, Bilguvar K, Lifton RP, Vasse M, Sradja DM, Migaud M, Hadjadj J, Terrier B, Duffy D, Quintana-Murci L, van de Beek D, Roussel L, Vinh DC, Tangye SG, Haerynck F, Dalmau D, Martinez-Picado J, Brodin P, Nussenzweig MC, Boisson-Dupuis S, Rodríguez-Gallego C, Vogt G, Mogensen TH, Oler AJ, Gu J, Burbelo PD, Cohen JJ, Biondi A, Bettini LR, D'Angio M, Bonfanti P, Rossignol P, Mayaux J, Rieux-Laucat F, Husebye ES, Fusco F, Ursini MV, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Castagnoli R, Montagna D, Licari A, Marseglia GL, Duval X, Ghosn J; HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort, Tsang JS, Goldbach-Mansky R, Kisand K, Lionakis MS, Puel A, Zhang SY, Holland SM, Gorochov G, Jouanguy E, Rice CM, Cobat A, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Casanova JL. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972996; PMCID: PMC7857397.