

COVID-19-Schutzimpfung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

M. Aringer^{1,2}, T. Ziemssen^{2,3}

In der Betreuung von Menschen mit Autoimmunerkrankungen besteht seit Beginn der COVID-19-Pandemie hoher Beratungsbedarf. Wurde die Schutzimpfung zunächst von den meisten Erkrankten herbeigesehnt, so hat die zum ersten Mal breit eingesetzte und damit neue mRNA-Technologie doch auch zu einem hohen Maß an Verunsicherung geführt. Es ist für Laien nicht möglich, die Masse an Literatur im Auge zu behalten und realistisch zu bewerten. PubMed findet mittlerweile fast 30.000 Publikationen zu COVID-19 oder SARS-CoV-2 und Impfung. Dazu kommt, dass nicht alle Expertenaussagen sauber zwischen Fakten und Analogieschlüssen von anderen Erkrankungen und Impfungen unterscheiden.

Auch als Ärzte sind wir nie frei von irrationalen Impulsen, gerade wenn es um nahe Angehörige geht. Unsere ärztliche Aufgabe ist aber ganz klar, die Fakten zu sichten und zu bewerten, und dar-

aus abgeleitete rationale Ratschläge zu geben, die unsere Patientinnen und Patienten nicht unnötig weiter verunsichern. Dabei sind wir auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit angewiesen. Niemand kann wirklich zehntausende Publikationen im Detail lesen. Gerade für Menschen mit Autoimmunerkrankungen gibt es aber mittlerweile einen sehr klaren, auf harten Daten beruhenden

Brief an den österreichischen Bundesgesundheitsminister gerade nochmals sehr deutlich formuliert. Neurologisch äußern sich die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die European Association of Neurology (EAN) wie auch krankheitsspezifische Organisationen eindeutig in die gleiche Richtung.

Weltweit sind sich die für Autoimmunerkrankungen zuständigen Fachgesellschaften einig, dass die COVID-19-Schutzimpfung die Risiken für Autoimmun-Patienten deutlich vermindert und nicht erhöht.

den Konsens. Die Beratungsaufgaben der letzten zwölf Monate haben uns dazu genötigt, diesen Standpunkt auch selbst im Detail zu erarbeiten. Dieser kurze Überblick soll die wesentlichen, sich daraus ergebenden Fakten zusammenfassen.

Vorweg: Weltweit sind sich die für Autoimmunerkrankungen zuständigen Fachgesellschaften einig, dass die COVID-19-Schutzimpfung die Risiken für Autoimmun-Patienten deutlich vermindert und nicht erhöht. Auf dem Gebiet der Rheumatologie sind die Aussagen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [1], der European League Against Rheumatism (EULAR) [2] und des American College of Rheumatology (ACR) [3] inhaltlich deckungsgleich. Die österreichischen Fachgesellschaften für Rheumatologie, Nephrologie, Hepatologie und Transplantmedizin haben das in einem offe-

Die beiden wesentlichen Kernpunkte sind eine Erhöhung des Risikos schwerer COVID-19-Verläufe bei immunsuppressiv behandelten Autoimmunerkrankungen und das komplette Fehlen eines Signals bei Impfungen in Richtung vermehrter Schübe der Autoimmunerkrankungen. Unter bestimmten Medikamenten, insbesondere Antikörpern gegen B-Zellen (wie Rituximab oder

Ocrelizumab), Mycophenolat-Mofetil (und Mycophenolensäure), S1P Antagonisten und höheren Glukokortikoiddosen ist die Effektivität der Impfung allerdings zum Teil deutlich herabgesetzt. Auch das bedeutet aber eine klare Empfehlung zu mehr und nicht zu weniger Impfungen, weil wiederholte Impfungen zum Erfolg führen können. Als relevantes Problem der Einschätzung, auch durch Ärzte, zeigt sich die an sich bekannte Tatsache, dass Menschen seltene Ereignisse nicht adäquat einschätzen können. Wir alle haben ein gutes Gefühl dafür, wie es dem konkreten Menschen vor uns gerade geht. Bei häufigen Ereignissen passt die Erfahrung meist auch noch gut mit der faktischen Realität zusammen. Das funktioniert aber nachgewiesenermaßen nicht mehr, wenn es um seltene Ereignisse geht. Tabelle 1 versucht dieses Problem an Hand einer zufälligen Ver-

¹ Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

² UniversitätsCentrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

³ Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Tab. 1: Problem der Zufallswahrscheinlichkeit bei niedrigen Zahlen: Bei den für Sachsen aktuellen Zahlen an COVID-19-Toten und willkürlich angenommenen Patientenzahlen für zehn verschiedene Praxen schwanken rein statistisch die Zahlen an COVID-19-Toten erheblich – selbst ohne Berücksichtigung von Alters- und Clustereffekten.

Praxis	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Gesamt
Patienten	1.200	1.300	1.400	1.500	1.500	1.600	1.600	1.600	1.600	1.700	15.000
COVID-Tote	3	2	8	5	4	11	4	1	7	8	53

teilung von COVID-19-Todesfällen in zehn angenommenen sächsischen Praxen darzustellen. Aus Sachsen sind bis zum 18. Februar 2022 867.807 COVID-19-Erkrankungen und 14.256 COVID-19-Todesfälle an das Robert Koch-Institut (RKI) gemeldet worden. Das entspricht einer Rate von 21,4 Prozent Infizierten und 1,64 Prozent Todesfällen unter den Infizierten. Auch wenn man weitere Effekte von Altersverteilung, Impfrate oder Clusterbildung weglässt, schwanken die Zahlen pro Praxis in unserer simplen Zufallsverteilung zwischen eins und elf – und haben nur sehr bedingt einen Zusammenhang zur Größe der Praxis.

Daher ist es notwendig, sich auf die wissenschaftlichen Fakten zu verlassen. Sonst besteht die große Gefahr, Patienten falsch zu beraten oder zumindest unnötig zu verunsichern. In den wesentlichen Punkten ist die Datenlage zur mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2 eindeutig. Erfreulicherweise wissen wir heute, dass sich unsere Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht davor fürchten müssen, durch eine COVID-19-Schutzimpfung Krankheitsaktivität auszulösen.

Mögliche Schübe, gerade von etwas „nervösen“ Autoimmunerkrankungen wie dem SLE (systemischer Lupus erythematoses) oder der Multiplen Sklerose, auf diverse Impfungen wurden in den letzten beiden Jahrzehnten sehr genau untersucht. Dabei kam es nie zu einem statistisch relevanten Anstieg. Das bedeutet nicht, dass Schübe im Einzelfall nicht denkbar sind. Es bedeutet aber vermutlich, dass ein auf einen

Tab. 2: Keine wesentliche Veränderung der Krankheitsaktivität durch die Anti-SARS-CoV-2-mRNA-Impfung im Vergleich zum Zeitraum davor. (rheumatoide Arthritis [RA], Psoriasisarthritis [PsA], axiale Spondylarthritis [axSpA], systemischer Lupus erythematoses [SLE], nach Furer et al, Ann Rheum Dis 2021;80:1330ff.)

Erkrankung	Score	N	schlechter	gleich	besser
RA	SDAI	165	21 %	60 %	19 %
PsA (Gelenke)	DAPSA	117	17 %	73 %	11 %
PsA (Haut)	PASI	131	0 %	99 %	1 %
axSpA	ASDAS	43	16 %	68 %	17 %
SLE	SLEDAI	85	6 %	87 %	7 %

Schub vorbereitetes, sozusagen „über-spanntes“ Immunsystem den Schub sonst beim nächsten banalen Infekt auslösen würde. Alle Standard-Schutzimpfungen und Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken sind in der Folge dieser Erkenntnisse zum Beispiel klarer Bestandteil der EULAR-Empfehlungen zum Management des SLE.

Während wir uns vor einem Jahr auf Analogieschlüsse von anderen Impfungen (wie Influenza) stützen mussten, haben wir mittlerweile belastbare Daten zur mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2. Das Ergebnis ist das gleiche: Schübe sind nach der Impfung nicht häufiger. Ein Beispiel für solche Daten stammt aus der Arbeit von Furer und Kollegen [4], deren wesentliche Sicherheitsergebnisse in Tabelle 2 dargestellt sind. Diese Erfahrungen decken sich mit unseren rheumatologischen Eindrücken. Bei uns dürften etwa 80 Prozent aller etwa 1.500 Patienten geimpft sein, und wir haben nach der Impfung keinen einzigen relevanten Schub gesehen.

Dr. Michelle Petri hat in ihrer großen SLE-Kohorte an der Johns Hopkins Universität in Baltimore Autoantikörper

untersucht, insbesondere die Thrombosen induzierenden Antikörper gegen Phospholipide. Durch die Impfung kam es nicht zu einem Anstieg von Phospholipid-Antikörper, wohl aber dann, wenn SLE-Patienten an COVID-19 erkrankten [5].

Neurologisch fand sich keine höhere Zahl von Schüben bei Patienten mit MS [6], aber auch kein Sicherheitssignal in Richtung Schübe bei Patienten nach Guillain-Barré-Syndrom [7].

Obwohl Krankheitsschübe glücklicherweise meist nicht einmal nach der Erkrankung an COVID-19 auftreten, ist das Risiko für Autoimmunphänomene durch COVID-19 deutlich höher als durch die Impfung. Das Gleiche gilt für wahrscheinlich immunvermittelte Komplikationen wie Perikarditis, Myokarditis und thrombotische Ereignisse, die bei COVID-19-Erkrankten in mehreren Untersuchungen wesentlich häufiger auftraten als nach der Schutzimpfung [8, 9].

Auch wenn rein naturwissenschaftliche Hypothesen mit Vorsicht zu sehen

sind – oft genug sagen sie die klinischen Effekte nicht korrekt voraus – passen hier die klinischen Erfahrungen zum immunologischen Bild. Bei der mRNA-Impfung sieht das Immunsystem nur ein Fremdeiweiß, nämlich das SARS-CoV-2-Spike-Protein (S-Protein), das unsere Zellen nach Aufnahme der Lipidtröpfchen mit der mRNA des Impfstoffs produzieren. Weil ein Überschuss an mRNA in einer Zelle sonst immer eine Virusinfektion bedeutet, haben unsere Zellen Sensoren, die dann zur Produktion von Interferonen führen. Auf Adjuvantien kann deshalb verzichtet werden. Im Gegensatz zur sehr gezielten Antwort auf die Impfung ist die Immunantwort gegen die SARS-CoV-2-Infektion sehr viel breiter, auch weil es zu einer sehr breiten Aktivierung von Plasmablasten gegen verschiedenste Antigene kommt. Das dürfte auch die paradoxe Tatsache erklären, dass nach COVID-19, im Gegensatz zu allen üblichen Viruserkrankungen, der Schutz durch Antikörper schwächer und kurzlebiger ist als nach der Impfung: Das Antikörpergedächtnis entsteht über langlebige Plasmazellen, für die es eine begrenzte Zahl Überlebensnischen gibt, in erster Linie im Knochenmark. Für jede Infektion und jede Impfung wird nur ein Bruchteil dieser Nischen frei geräumt. Neue Plasmablasten können dort zu langlebigen Plasmazellen werden. Richten sich fast alle aktiven Plasmablasten gegen das Virus, kommt es zu einem adäquaten Langzeitschutz. Verdünnt sich das durch breite Aktivierung von Plasmablasten, wird hingegen die Zahl an spezifischen langlebigen Plasmazellen auf Dauer zu gering.

Auch kein Problem stellt die Modifikation der im Impfstoff eingesetzten mRNA dar, die modifiziertes Uridin (N1-Methyl-Pseudouridin) verwendet, um die oben erklärte Interferonantwort nicht in toxische Bereiche zu treiben, wenn die für eine wirksame Impfung notwendige mRNA-Menge aufgenommen wird. Im Abbauweg unterscheidet sich die so veränderte mRNA nicht. Zudem ist die Gesamtmenge von 30 mcg gering – typischerweise lassen sich schon aus 5 g Gewebe 300 mcg

Auch wenn im medizinischen Bereich offensichtlich ist, dass mRNA nicht das Gleiche ist wie doppelsträngige DNA (dsDNA) kämpft ein Teil unserer Patienten mit dieser Fehlvorstellung.

eigene mRNA isolieren. Ein längerfristig immunschwächender Effekt ist mit der modifizierten mRNA daher nicht plausibel zu erzielen, wurde aber auch klinisch nicht beobachtet.

Auch wenn im medizinischen Bereich offensichtlich ist, dass mRNA nicht das Gleiche ist wie doppelsträngige DNA (dsDNA) – und daher mRNA schlicht und einfach nicht in der Lage ist, sich in die dsDNA einzubauen – kämpft ein Teil unserer Patienten mit dieser Fehlvorstellung. Aus der Erfahrung vieler Gespräche hilft es, an die Doppelhelix zu erinnern. Die dsDNA kann man mit dem Bild eines Schienenstrangs mit Schwellen dazwischen (Basenpaare) anschaulicher machen – und die mRNA ist dann nur ein kurzes Stück einer Schiene, das zudem sehr empfindlich

und kurzlebig ist. Manchmal hilft auch die bekannte Tatsache, dass DNA-Viren zum Teil Krebs verursachen können (HPV, Hepatitis B), weil sie sich in die menschliche DNA einbauen, aber typische RNA-Viren (Rhinoviren) nicht, weil sie genau das nicht können.

Ohne Akutereignis sind daher Langzeitschäden nach der COVID-19-Schutzimpfung nicht einmal ein hypothetisches Risiko. Der DNA-Einbau, der dann tatsächlich Krebs oder Keimbahnveränderungen machen könnte, ist nicht möglich, und statistisch fassbare Autoimmun-Komplikationen treten offensichtlich nicht auf (und wären innerhalb von Monaten zu erwarten). Da mittlerweile Milliarden Menschen mit den mRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden, können wir auf der Ebene der Fakten Patientinnen

und Patienten mit Autoimmunerkrankungen beruhigen. Angst ist immer verständlich, aber es lohnt sich, sie zu überwinden. Im Gegensatz zur Impfung ist die Infektion mit SARS-CoV-2 leider gerade für diese Patientengruppe oft gefährlicher als für Gesunde. ■

Literatur unter: www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor
Prof. Dr. med. univ. Martin Aringer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Martin.Aringer@uniklinikum-dresden.de