

Gemeinsame Stellungnahme des Deutschen Netzwerkes zur Erforschung Autoimmuner Enzephalitiden (GENERATE e.V.), der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS e.V.) und der klinischen Kommissionen *Neuroimmunologie* sowie *Motoneuron- und neuromuskuläre Erkrankungen* der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vom 20. Januar 2022

Impfungen gegen SARS-CoV-2 (COVID-19) bei neuroimmunologischen Erkrankungen jenseits der Multiplen Sklerose (Autoimmune Enzephalitiden [AE], Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen [NMOSD], MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen [MOGAD], chronische-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie [CIDP], Myasthenia gravis [MG], Myositis) mit besonderem Schwerpunkt auf Patient:innen mit Immuntherapie

Zielgruppe: Erwachsene Patient:innen und Angehörige von Patient:innen mit **neuroimmunologischen Erkrankungen**. Für Patient:innen mit Multipler Sklerose verweisen wir auf die Stellungnahmen des krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerks Multiple Sklerose KKNMS (<https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/>) und der deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG, <https://www.dmsg.de>).

Hintergrund:

Auch zu Beginn des dritten Jahres der SARS-CoV-2 Pandemie bestehen bei Patient:innen, Angehörigen und Ärzt:innen von Patient:innen mit neuroimmunologischen Erkrankungen weiterhin große Unsicherheiten im Umgang mit Impfungen gegen SARS-CoV-2. Diesbezüglich existieren bereits eine Reihe von Stellungnahmen von Fachverbänden aus dem vergangenen Jahr ([GENERATE](#), [KKNMS](#), [Klinische Kommission Neuroimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie \[DGN\]](#), [DMSG](#)). Aufgrund der Dynamik sowohl der Pandemie als auch bei den verfügbaren Vakzinen und Therapeutika bleibt es für Patient:innen jedoch eine große Herausforderung, Auskünfte zu neu aufkommenden Fragen zu erhalten. Dies trifft insbesondere auf Patient:innen mit einer Immuntherapie zu. Da die Antworten auf diese häufigen Fragen stärker durch die Art der angewandten Immuntherapie beeinflusst werden als durch die Art der zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung, haben sich Mitglieder des Deutschen Netzwerk zur Erforschung Autoimmuner Enzephalitiden (www.generate-net.de), der Neuromyelitis Optica Studiengruppe (www.nemos-net.de) und der klinischen Kommissionen ‚Neuroimmunologie‘ und ‚Motoneuron- und neuromuskuläre Erkrankungen‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) abgestimmt, um diese gemeinsame Stellungnahme zu erstellen. Sie richtet sich explizit an Patient:innen und Angehörige mit dem Ziel, häufige aktuelle Fragen, insbesondere zu **Boosterimpfungen, Antikörperbestimmung und Prä- sowie Post-Infektionsprophylaxe** zu beantworten. Die grundsätzliche Empfehlung einer Impfung gegen SARS-CoV-2 für alle Patient:innen mit neuroimmunologischen Autoimmunerkrankungen ist bereits in den oben genannten Stellungnahmen durch die beteiligten Netzwerke und weitere Gremien ([GENERATE](#), [KKNMS](#), [DGN](#)) ausgesprochen worden und bleibt unverändert bestehen. Unabhängig davon soll hier auf praktische Fragen zu der Omikron-Variante, zur Umsetzung der Auffrisch-/Drittimpfungen sowie der Post-Infektionsprophylaxe eingegangen werden.

Stellt die Omikron-Variante ein besonders hohes Risiko dar?

Die Omikron-Variante von SARS-CoV-2 ist deutlich ansteckender, besitzt eine raschere [Verbreitungsgeschwindigkeit](#), und dadurch wiederum steigt die Infektionswahrscheinlichkeit für alle Menschen in der Bevölkerung. Zwar gibt es erste Hinweise, dass eine Infektion mit der SARS-CoV2 Omikron-Variante etwas [milder](#) als die zuletzt dominante Delta-Variante verlaufen [könnte](#) und eher die oberen Atemwege und weniger das Lungengewebe selbst [angreift](#). Bisher ist zumindest [keine zunehmende](#) sondern eher eine [abnehmende](#) Hospitalisierungsrate (prozentualer Anteil an Krankenhauseinweisungen im Verhältnis zu infizierten Personen) bei Menschen mit einer Omikron-Infektion beobachtet [worden](#). Allerdings treten bei doppelt geimpften Personen auch vermehrt [„Durchbruch“-Infektionen](#) auf. Jedoch weisen erste experimentelle Daten ([Link 1](#), [Link 2](#)) zur Omikron-Variante darauf hin, dass eine Drittimpfung mit einem mRNA Impfstoff zu einem relevanten Anstieg der neutralisierenden Antikörper (Antikörper, die die Bindung des Virus an sein Ziel-Protein verhindern und dadurch vor einer COVID-19 Infektion schützen) führt. **Eine Drittimpfung kann so auch vor einem schweren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion mit der Omikron-Variante schützen und wird von der Autorengruppe einstimmig empfohlen.**

Ich bzw. mein/e Angehörige/r hat eine neuroimmunologische Erkrankung. Sollte ich/sollte er/sie sich „boostern“ lassen und wenn ja mit welchem Impfstoff?

Der Begriff „Boosterimpfung“ ist weniger präzise als der [Begriff](#) „Drittimpfung“, daher wird letzterer Begriff im weiteren Text verwendet. Für einen vollständigen Impfschutz ist eine Drittimpfung notwendig: Bei immungesunden Menschen führt die Drittimpfung mit den zugelassenen mRNA Impfstoffen zu einem deutlich besseren Impfschutz auch gegenüber der Omikron-Variante verglichen mit einer mehrere Monate zurückliegenden „Grund-Immunsierung“ gegen [SARS-CoV-2](#). Wie lange dieser verbesserte Impfschutz allerdings anhält, ist allerdings derzeit unklar. Dies trifft auch auf Patient:innen mit einer Immuntherapie zu: Patient:innen, die nach einer Organtransplantation Immunsuppressiva erhielten, hatten nach einer Drittimpfung mehr schützende (neutralisierende) [Antikörper](#) im Blut. **Innerhalb der Autor:innengruppe dieser Stellungnahme besteht Konsens, dass bei Patient:innen mit neuroimmunologischen Erkrankungen mit oder ohne Immuntherapien eine Drittimpfung erfolgen sollte, wenn die letzte SARS-CoV-2 Impfung (oder Infektion) mehr als 3 Monate zurückliegt (siehe RKI [Empfehlung](#)).**

Insbesondere bei Immuntherapien, die zu einer relevanten Einschränkung der Impfantwort führen, kann die Drittimpfung jedoch bereits ab der 5. Wochen nach der zweiten Impfung zur Optimierung der primären Impfserie erfolgen. Beispiele dafür sind B-Zell-depletierende Therapien z.B. mit Rituximab, oralen Dauertherapie mit Kortikosteroiden mit einer Tagesdosis von mehr als 20mg pro Tag, monatliche intravenöse Hochdosis-Kortikosteroidtherapien, Cyclophosphamid-Pulstherapien oder hochdosierte Therapien mit Azathioprin (>3mg/KG pro Tag) oder Methotrexat (>20mg/Woche) (Quelle [RKI](#)). Beispiele für Therapien ohne relevante Einschränkungen der Impfantwort sind Tocilizumab (IL6-Blockade), Infliximab (TNF-Alpha Blocker) (Quelle [RKI](#)). Im Zweifel empfehlen wir zur Einschätzung ob eine eingeschränkte Impfantwort vorliegen könnte, eine Beratung dort, wo Ihnen die Immuntherapie verordnet wurde (im weiteren Text als behandelndes Zentrum bezeichnet).

Die Wahl des mRNA Impfstoffes ist hierbei nicht entscheidend ([RKI](#)). Der Abstand zwischen Impfung und Immuntherapie insbesondere bei B-Zell-Depletion sollte mindestens 2 Wochen vor oder 8 Wochen nach Immuntherapie betragen. Aus Sicht der Autor:innengruppe ist eine möglichst rasche Drittimpfung (jedoch nicht weniger als 5 Wochen nach der Zweitimpfung) in der gegenwärtigen Situation wichtiger, als die Maximierung des Abstandes zur letzten Immuntherapie (Rituximab-Infusion). Wichtig ist auch, dass notwendige Immuntherapien nicht abgesetzt und nur nach Abwägung mit dem behandelnden Zentrum für eine Immunisierung

verschoben werden sollten. Ob Proteinimpfstoffe (z.B. Novavax Nuvaxovid®) in gleicher Weise als Auffrischung und Verstärkung der Immunabwehr gegen SARS-CoV-2 geeignet sind, ist unklar.

Bei Patient:innen unter Immuntherapie ist es zur Verminderung der Ansteckung unabhängig von der eigenen Impfung unbedingt empfehlenswert, dass die Angehörigen geimpft und wenn möglich drittgeimpft sind, um das Infektionsrisiko zu vermindern. Auch sollte konsequent trotz Drittimpfung weiter Selbstschutz durch Tragen von Masken (idealerweise FFP2-Masken), Kontaktreduktion und Einhalten der bekannten Hygiene-Regeln angestrebt werden.

Sollte eine SARS-CoV-2 Antikörperbestimmung vor einer Drittimpfung durchgeführt werden?

Eine Antikörpertestung erlaubt überwiegend nur eine Beurteilung des „antikörpervermittelten Arm des Immunsystems“, weniger des „zellvermittelten Armes (synonym T-Zell-Antwort)“. Es scheint, dass trotz der veränderten Virusstruktur der „zweite Arm“ des erworbenen Immunsystems (T-Lymphozyten) auch die Omikron-Variante (und andere [Varianten](#)) gut [erkennen](#) und insbesondere bei vorbestehender Impfung helfen kann, vor schweren Verläufen zu schützen. Bisher sind jedoch ausschließlich Antikörpertestungen in der Beurteilung des Impfansprechens verfügbar. Derzeit wird die Spike-Protein-Antikörper-Bestimmung, der oft sogenannte „Impftiter“, nicht routinemäßig vor oder nach der Drittimpfung empfohlen. Ein bestimmter Antikörper-Wert, der einen sicheren Schutz bedeutet und damit eine Drittimpfung unnötig macht, ist derzeit nicht bekannt. Auch werden meist technisch bedingt nicht die letztlich entscheidenden Virus-neutralisierenden Antikörper gemessen. Weiterhin ist ein fehlender Nachweis von SARS-CoV-2 Antikörpern nicht mit einem völligen Fehlen einer Immunantwort gleichzusetzen. Es lässt sich [nachweisen](#), dass beispielsweise Patient:innen mit einer B-Zell-Depletion im Rahmen einer Multiplen Sklerose Behandlung dennoch eine zelluläre Immunreaktion aufbauen (T-Zell-Antwort). Diese T-Zell-Antwort scheint auch bei immunsupprimierten Patient:innen nach einer Krebserkrankung die Häufigkeit schwerer Verläufe zu [vermindern](#).

Das [RKI](#) empfiehlt daher bei stark wirksamer Immuntherapie (Beispiele im letzten Abschnitt) eine Untersuchung der Impftiter vor (mindestens 4 Wochen nach letzter Impfung) und 4 Wochen nach der Drittimpfung. Sollte 4 Wochen nach der Boosterimpfung entweder kein oder ein sehr niedriger und nicht im Verlauf steigender Antikörper-Titer bestehen, ist laut RKI die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Schutzwirkung der Impfung erhöht. Die Autorengruppe empfiehlt, dass sich Patient:innen über dieses Vorgehen unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankung im behandelnden Zentrum beraten lassen.

Sollte ich mich ein viertes Mal impfen lassen, wenn vier Wochen nach der Drittimpfung weiter keine Antikörper nachweisbar sind?

Gegenwärtig ist kein SARS-CoV-2 Impfstoff für eine vierte Impfung zugelassen. Erste klinische Studien wurden kürzlich in Israel [begonnen](#). Auch sind bisher keine bezüglich der Wirksamkeit gegenüber der Omikron-Variante modifizierten Impfstoffe zugelassen. Gegenwärtig kann daher keine Empfehlung für eine vierte oder weitere Impfungen mit SARS-CoV-2 Impfstoffen bei Patient:innen mit aufgrund einer Immuntherapie fehlendem Impftiter (vier Wochen nach einer Booster-Impfung) ausgesprochen werden. Die Autor:innengruppe empfiehlt in diesen Fällen allerdings die Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Zentrum zur Beratung.

Steigern Immuntherapien mein Risiko für einen schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung?

Unter den bei o.g. neuroimmunologischen Erkrankungen verwendeten Immuntherapeutika scheint eine B-Zell-Depletion mit [Rituximab](#) häufiger mit einer erhöhten Rate an schweren [Verläufen](#) einherzugehen, dies hängt jedoch unter anderem auch vom Alter, von der Grunderkrankung und möglichen Begleiterkrankungen ab. Allerdings ist auch unter den anderen oben genannten Immuntherapien eine erhöhte Rate an schweren Verläufen einer SARS-CoV2 Infektion nicht auszuschließen. Dies gilt insbesondere bei Patient:innen mit schweren, krankheitsbedingten Beeinträchtigungen. Für Rituximab ist jedoch exemplarisch gezeigt, dass eine SARS-CoV2 Drittimpfung zu nachweisbaren Impftitern und verbesserter [T-Zell-Antwort](#) führen [kann](#), und dass dies mit einem gutartigeren Verlauf der COVID-19 Infektion [vergesellschaftet](#) ist.

Was kann ich tun, wenn ich ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf habe (Alter, bestimmte Immuntherapien, Vorerkrankungen) und selbst positiv getestet wurde.

Es gibt insbesondere für Patient:innen, die eine stark wirksame Immuntherapie erhalten, die Möglichkeit der medikamentösen Post-Infektionsprophylaxe. Hiermit ist eine medikamentöse Behandlung in der Frühphase einer SARS-CoV-2 Infektion zur Reduktion des Risikos schwerer Verläufe gemeint.

Hierfür existieren sogenannte monoklonale gentechnisch hergestellte SARS-CoV-2 Antikörper, die im Sinne einer „geliehenen Immunität“ bei Risikopatient:innen subkutan (unter die Haut) oder intravenös infundiert werden können und durch „Neutralisation“ des Virus einen schweren Verlauf verhindern helfen können. Weiterhin werden im Laufe des Januars 2022 voraussichtlich weitere sogenannte „anti-virale“ Medikamente in Tablettenform verfügbar sein, die als Post-Infektionsprophylaktika eingesetzt werden. Alle Präparate sollten schnellstmöglich nach nachgewiesener Infektion eingesetzt werden, idealerweise noch vor Symptombeginn.

Die Autorengruppe dieser Stellungnahme empfehlen daher Patient:innen mit neuroimmunologischen Erkrankungen unter Immuntherapie und insbesondere bei fehlendem Impftiter trotz Drittimpfung, im Falle einer nachgewiesenen Infektion mit SARS-CoV-2 eine unmittelbare Kontaktaufnahme mit ihrem behandelnden Zentrum oder einem infektiologischen Zentrum, um die gegenwärtig verfügbare und sinnvollste Post-Infektionsprophylaxe abzuwägen. Aufgrund der dynamischen Situation gilt diese Empfehlung vorerst nur für das erste Quartal 2022.

Sowohl die Möglichkeit der prophylaktische Gabe von monoklonalen Antikörpern als auch die antivirale Therapie im Frühstadium der Erkrankung ersetzen nicht die aktive Impfung, da sich kein längerfristiges immunologisches Gedächtnis ausbildet. Eine vollständige Impfung (einschließlich der Drittimpfung) soll daher erfolgen.

Rückmeldungen/Kommentare

Für Rückmeldungen bzw. Kommentare zum Inhalt steht Ihnen - stellvertretend für die beteiligten Autoren – die Geschäftsstellen GENERATE bzw. NEMOS unter info@generate-net.de / info@nemos-net.de zur Verfügung. Für individuelle Rückfragen bitten wir Sie, sich an Ihre(n) behandelnde(n) Neuroimmunologen/in zu wenden.

Für GENERATE e.V., NEMOS e.V. und die klinischen Kommissionen *Neuroimmunologie* und *Motoneuron- und neuromuskuläre Erkrankungen* der DGN

PD Dr. Frank Leypoldt (Kiel/Lübeck, Federführend)
(alphabetisch)

Dr. Judith Bellmann-Strobel (Berlin)

Prof. Achim Berthele (TUM)

Prof. Christian Bien (Bielefeld)

Prof. Dr. Daniel Bittner (Mainz)

Dr. Birte Elias-Hamp (Hamburg)

Prof. Dr. Carsten Finke (Berlin)

Prof. Dr. Manuel Friese (Hamburg)

Dr. Catharina C. Groß (Münster)

Dr. Albrecht Günther (Jena)

Prof. Dr. Christian Geis (Jena)

PD Dr. Oliver Grauer (Münster)

PD Dr. Joachim Havla

Dr. Frank Hoffmann (Halle)

Dr. Martin Hümmert (Hannover)

Prof. Ingo Kleiter (Marianne Strauß Klinik)

Prof. Dr. Luisa Klotz (Münster)

Prof. Thomas Korn (München)

Prof. Dr. Tania Kümpfel (München)

Prof. Jan Lewerenz (Ulm)

Prof. Jan Lünemann (Münster)

PD Dr. Michael Malter (Köln)

PD Dr. Nico Melzer (Düsseldorf)

Dr. von Mering (Bremen)

Prof. Sven Meuth (Düsseldorf)

Prof. Thomas Meyer (Berlin)

Dr. Frederike Oertel (Berlin und San Francisco)

Prof. Dr. Harald Prüss (Berlin)

Prof. Sebastian Rauer (Freiburg)

PD Dr. Hauke Schneider (Augsburg)

Prof. Benedikt Schoser (München)

Prof. Dr. Thomas Skripuletz (Hannover)

PD Kurt-Wolfram Sühs (Hannover)

PD Dr. Steffen Syrbe (Heidelberg)

Prof. Simone Tauber (Aachen)

Prof. Hayretin Tumanli (Ulm)

Dr. Christian Urbanek (Ludwigshafen)

Prof. Dr. Brigitte Wildemann (Heidelberg)

Hinweis: Es existiert weiterhin zu vielen der Fragen keine endgültig ausreichende Studienlage. Es handelt sich demnach bei den hier gegebenen Empfehlungen überwiegend um Expert:innenmeinungen basierend auf individuellen Erfahrungen, Literaturwissen und Analogieschlüssen von anderen Erkrankungen erstellt durch die unterzeichnenden Ärzt:innen und Wissenschaftler:innen und abgestimmt/kommentiert durch die weiteren Mitglieder der oben genannten Netzwerke und Kommissionsmitglieder. Soweit vorhanden, bezieht sich die Stellungnahme auf publizierte und überprüfte Veröffentlichungen (sogenanntes Peer-Review-Verfahren). Allerdings beziehen sich die Rückschlüsse dieser Stellungnahme aufgrund der Dynamik der Situation in Teilen auch auf Pre-Print-Veröffentlichungen (vor der unabhängigen Überprüfung).