Form - Klinischer Standard - COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG Titer <847 BAU/ml

Autoren: Univ. Prof. Dr. Oliver A. Cornely, Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Scheid, Prof. Dr. Peter Borchmann
Stand: 04/03/2024

1. Hintergrund

Das immunologische Ansprechen und somit die Schutzwirkung einer COVID-19 Impfung sind interindividuell sehr variabel. Dieses hängt besonders von zugrundeliegenden Erkrankungen und Therapien ab, welche eine Immunantwort auf den Impfstimulus reduzieren können. Bei immunsupprimierten Personen bedarf es daher eines strukturiert-individuellen Vorgehens bei Schutzimpfungen, um frühzeitig einen möglichst guten Schutz gegen COVID-19 zu erlangen.

2. Zweck

Der vorliegende Standard stellt ein COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG Titer <847 BAU/ml dar. Durch diesen Standard soll ein individueller, Antikörper-gesteuerter Immunitätsaufbau gegen COVID-19 ermöglicht werden.

3. Verfahren

Das folgende COVID-19 Impfschema soll bei allen immunsupprimierten Patient:innen, die einen Anti-Spike-IgG Titer <847 BAU/ml haben, in Betracht gezogen werden. Zur Definition der Immunsuppression soll hier die Einteilung von Wiedermann et al. (2016) in Stadien der Immunsuppression herangezogen werden[1].
Dieses Impfschema ist unabhängig davon anzuwenden, ob die Patient:innen bereits gegen COVID-19 geimpft wurden oder eine Infektion mit SARS-CoV-2 vorgelegen hat.
Anti-Spike-IgG Titer sollen routinemäßig bei stationärer Aufnahme bestimmt werden.
Immunsupprimierte Patient:innen erhalten bis zu 8 COVID-19 Impfungen. Patient:innen nach autologer oder allogener Stammzelltherapie (SZT) oder nach CAR-T-Zelltherapie erhalten ein Minimum von drei COVID-19 Impfungen. Die genaue Anzahl der Impfungen hängt vom individuellen Ansprechen (Anti-Spike-IgG Titer) ab.
Bei folgenden Patient:innen ist dieser Standard nicht anzuwenden:

- Patient:innen mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion in den letzten 3 Monaten vor der ersten Impfung im Rahmen des Standards
- Patient:innen die bereits außerhalb dieses Standards gegen COVID-19 geimpft wurden
- Patient:innen mit medizinischer Kontraindikation für eine COVID-19 Impfung mit einem mRNA-Impfstoff
- Patient:innen mit Neutropenie

3.1 COVID-19 Impfungen bei immunsupprimierten Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG Titer <847 BAU/ml

Grundsätzlich wird die Verwendung von mRNA-Impfstoffen aufgrund der hohen Immunogenität empfohlen.
Entsprechend den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) soll zum Erlangen der Basisimmunität (3 Antigenkontakte) ein zugelassener und ein von der WHO empfohlener Varianten-adaptierter mRNA-Impfstoff verwendet werden[2].

Form - Klinischer Standard - COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

Die erste COVID-19 Impfung soll frühstens 28 Tage nach der letzten Impfung erfolgen. Bei Patient:innen nach autologer oder allogener SZT oder nach CAR-T Zelltherapie wird die erste COVID-19 Impfung nach 42 Tagen (±5) empfohlen. Impfungen gegen COVID-19 sollen nicht am selben Tag wie Chemotherapien verabreicht werden oder bei Patient:innen mit Neutropenie. Alle Patient:innen nach autologer oder allogener SZT oder nach CAR-T-Zelltherapie erhalten mindestens drei COVID-19 Impfungen. Die ersten drei COVID-19 Impfungen sollen unabhängig von den Antikörper-Titern verabreicht werden. Kann nach drei COVID-19 Impfungen keine adäquate Konzentration an Anti-Spike-IgG im Serum nachgewiesen werden, erfolgen weitere Impfungen.
Bei immunsupprimierten Patient:innen, die keine zelluläre Therapie erhalten, wird bereits ab der ersten COVID-19 Impfung eine adäquate Konzentration an Anti-Spike-IgG im Serum untersucht und als Entscheidungsgrundlage für weitere COVID-19 Impfungen genutzt. Der Abstand zwischen den COVID-19 Impfungen beträgt für jeden zugelassen Impfstoff stets 28 Tage (±5).
Eine adäquate Konzentration an Anti-Spike-IgG ist definiert als ein Titer ≥847 BAU/ml[3]. Sollte nach insgesamt 8 COVID-19 Impfungen der Anti-Spike-IgG Titer <847 BAU/ml sein, wird von weiteren COVID-19 Impfungen innerhalb dieses Standards abgesehen.
Vor jeder COVID-19 Impfung werden humorale und zelluläre Immunkorrelate bestimmt (Abschnitt 3.3 und 3.4).
Sofern keine neue Evidenz für die Überlegenheit des einen oder anderen bzw. adaptierten mRNA-Impfstoffes vorliegt, wird empfohlen die gesamte Impfserie mit dem gleichen COVID-19 Impfstoff durchzuführen (ausgenommen eine etwaig notwendige Grundimmunisierung). Sollte aus medizinischer Notwendigkeit ein Wechsel von einem mRNA-Impfstoff auf einen anderen Impfstoff (mRNA oder nicht-mRNA) indiziert sein, ist dies jedoch möglich.
In den Abbildungen 1 und 2 ist das COVID-19 Impfschema graphisch dargestellt.

3.2 Follow-up-Untersuchungen

Sobald bei Patient:innen nach den COVID-19 Impfungen ein Anti-Spike-IgG Titer von ≥847 BAU/ml erreicht wurde, werden keine weiteren COVID-19 Impfungen im Rahmen dieses Standards verabreicht. Für diese Patient:innen beginnt dann die Follow-up-Phase. Diese beginnt 28 Tage (±5) nach der letzten COVID-19 Impfung und beinhaltet insgesamt 6 Kontrollen im 28-Tages-Rhythmus (Abbildung 1 und 2). Von weiteren Follow-Up-Untersuchungen wird abgesehen, wenn 4 Wochen nach der 8. COVID-19 Impfung keine adäquate Konzentration an Anti-Spike-IgG nachgewiesen werden kann.

3.3 Humorale Immunantwort

Folgende Parameter sind jeweils unmittelbar vor einer COVID-19 Impfung sowie bei jeder Follow-up-Untersuchung im Rahmen dieses Standards zu bestimmen:

- Omikron-BA.1-spezifische neutralisierende Antikörper im Serum
- Anti-SARS-CoV-2 S1/2 IgG im Serum
- Anti-SARS-CoV-2 Nukleocapsid-Antikörper im Serum

3.4 Zelluläre Immunantwort

Auch bei nicht nachweisbarer humoraler Immunantwort können bei einigen Personen mit hämatologischer Grunderkrankung Immunreaktionen auf zellulärer Ebene beobachtet werden.

Form - Klinischer Standard - COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

In welchem Ausmaß zelluläre Immunität vor schweren COVID-19 Verläufen schützt, ist jedoch nicht im Detail bekannt.
Im Rahmen dieses Impfstandards für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG Titer <847 BAU/ml werden folgende Parameter vor jeder Impfung und bei jeder Follow-up-Untersuchung bestimmt:

- Differentialblutbild
- T-Lymphozyten (CD3, CD4, CD8)
- NK-Zellen (CD16+56)
- B-Lymphozyten (CD19)
- Aktivierte T-Zellen (CD38)
- Aktivierte T-Zellen (HLA-DR)
- SARS-CoV-2 spezifischer Quantiferon®

4. Qualitätssicherung

Die COVID-19 Pandemie hat innerhalb der letzten vier Jahre zu zahlreichen wissenschaftlichen Erkenntnissen geführt. Daraus wurden innerhalb kürzester Zeit neue diagnostische und therapeutische Ansätze entwickelt und umgesetzt. Einer davon ist der Einsatz von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19. Die Empfehlungen zum optimalen Einsatz der COVID-19 Impfungen in der Bevölkerung sind ein dynamischer Prozess und werden laufend überarbeitet. Für viele Patientenkohorten ist noch nicht abschließend geklärt, wie die optimale Impfstrategie definiert werden soll. Darunter fallen auch immunsupprimierte Patient:innen.
Mit dem vorliegenden Standard zur COVID-19 Impfung werden diese Patient:innen anhand eines strukturiert-individuellen Impfschemas unter fortlaufender Antikörper-Kontrolle immunisiert. Antikörper-gesteuerte Impfungen sind bei Diphtherie, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Hepatitis A/B oder *Haemophilus influenzae* Typ B Impfungen bei immunsupprimierten Patient:innen bereits in der Praxis etabliert[1]. Dieses Vorgehen wird seit Januar 2024 auch für Impfungen gegen COVID-19 vom RKI empfohlen[2]. Mit der kontrollierten COVID-19 Immunisierung werden interindividuelle Unterschiede bezüglich der Immunkompetenz adressiert. Dadurch soll es gelingen, immunsupprimierte Patient:innen möglichst früh und effektiv gegen COVID-19 zu immunisieren, um somit die Qualität im Sinne eines optimalen, ganzheitlichen klinischen Managements zu optimieren.
Um eine strukturierte Entscheidungsfindung für die Anzahl der COVID-19 Impfungen im Rahmen dieses Standards zu ermöglichen, werden sowohl humorale als auch zelluläre Immunparameter bestimmt.

Form - Klinischer Standard - COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

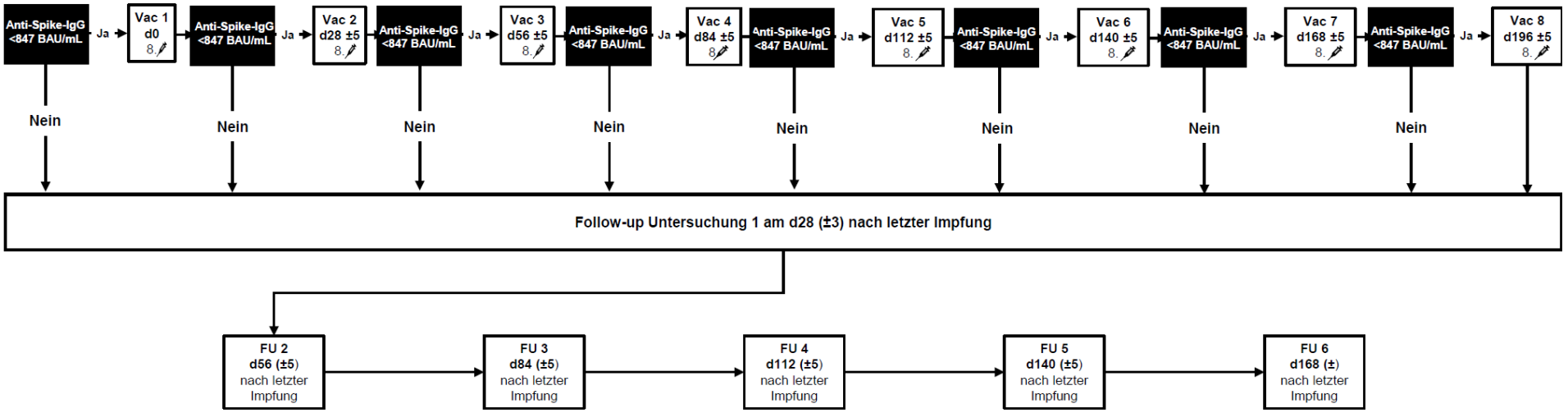


Abbildung 1 COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

*Blutproben für die Bestimmung der Anti-Spike-IgG-Titers werden jeweils unmittelbar vor den Impfungen 1 bis 8 (Vac 1 bis Vac 8) abgenommen. Die Ergebnisse werden dann noch vor der nächsten geplanten Impfung gesichtet.
Alle Patient:innen erhalten bis zu 8 Impfungen abhängig von ihrem individuellen Impftiter. Eine. Impfung wird nur dann verabreicht, wenn in der Blutabnahme, welche unmittelbar vor der letzten Impfung erfolgte, ein Anti-Spike-IgG-Titer von <847 BAU/ml nachgewiesen wurde. Insgesamt werden maximal 8 Impfungen im Rahmen dieses Standards verabreicht.
Abkürzungen: d = Tag; FU = follow-up; Vac = COVID-19 Impfung

Form - Klinischer Standard - COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

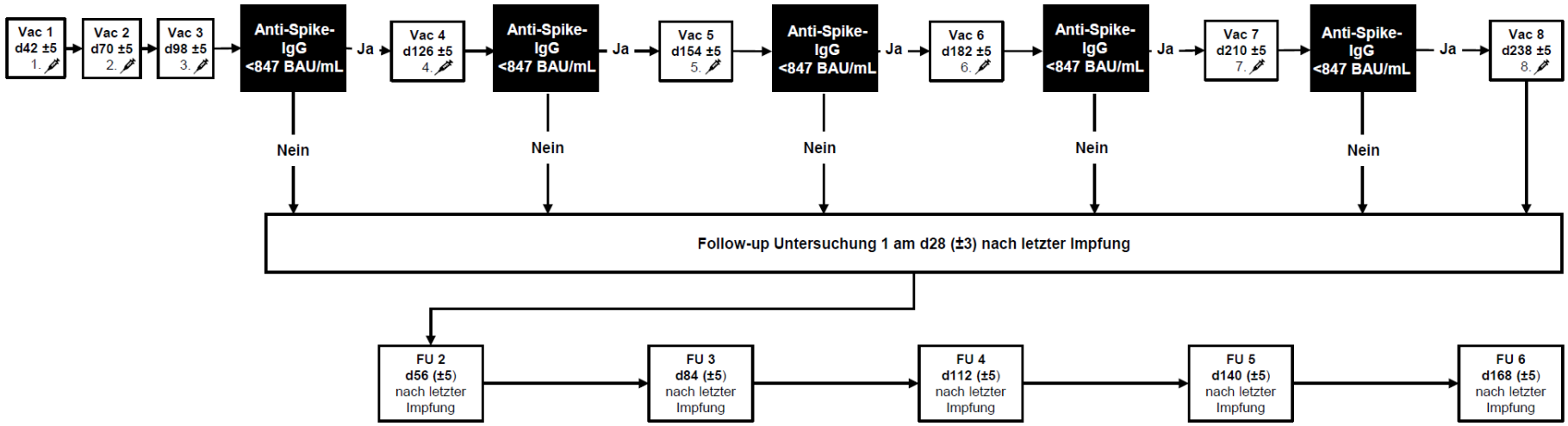


Abbildung 2 COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einer zelluläre Therapie mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

*Blutproben für die Bestimmung der Anti-Spike-IgG-Titers werden jeweils unmittelbar vor den Impfungen 1 bis 8 (Vac 1 bis Vac 8) abgenommen. Die Ergebnisse werden dann noch vor der nächsten geplanten Impfung gesichtet.
Alle Patient:innen erhalten Impfung 1 bis Impfung 3 (Vac 1 bis Vac 3). Die 4. Impfung wird nur dann verabreicht, wenn in der Blutabnahme welche unmittelbar vor Impfung 3 (Vac 3) erfolgte, ein Anti-Spike-IgG-Titer von <847 BAU/ml nachgewiesen wurde. Selbiges Prozedere trifft auf die Impfung 4 bis Impfung 8 (Vac 4 bis Vac 8) zu. Insgesamt werden maximal 8 Impfungen im Rahmen dieses Standards verabreicht.
Abkürzungen: d = Tag; FU = follow-up; Vac = COVID-19 Impfung

Form - Klinischer Standard - COVID-19 Impfschema für immunsupprimierte Patient:innen mit einem Anti-Spike-IgG <847 BAU/ml

5. Referenzen

1. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, et al. Impfungen bei Immundefekten/Immunsuppression. Wien Klin Wochenschr 2016;128:337-376.
2. Epidemiologisches Bulletin 04/2024. Robert Koch Institut. (Epidemiologisches Bulletin 4/2024 (rki.de)).
3. Gieselmann L, Di Cristanziano V, Dewald F, Klein F. Primary endpoint definition for the Auto-COVID-VACC trial. 2023.