



## „Wir fragen PD Dr. med. Florian Lagler zum Thema Covid-Impfung.“

Zoom-Meeting für MPS-Familien am 1. Februar 2021

### Fragen

- Was kann man von der Impfung erwarten?
  - Wirksamkeit bzgl. Verhinderung von Erkrankung?
  - Wirksamkeit bzgl. Verhinderung von Übertragung?
  - Verträglichkeit?
- Firmen, Haftung, Zulassungsformen
- Welche Unterschiede gibt es zwischen den verschiedenen Impfstoffen?
  - Adeno-Virus-Vektor – basierte / mRNA
  - Wirksamkeit
  - Verträglichkeit
  - Sonstige
- Kontraindikationen (absolut und relativ)?
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln?
- MPS-spezifische Aspekte?

### Wichtig

- Ich bin weder Impfexperte noch COVID-Experte, sondern beschäftige mich mit MPS
- Ich habe keine finanziellen Interessen, die meine persönlichen Aussagen zu COVID beeinflussen
- Meine Rolle sehe ich im Erklären aktueller wissenschaftlicher Studien und Expertenaussagen im Hinblick auf deren Relevanz für MPS-PatientInnen



### 1) Was kann man von der Impfung erwarten?

#### 1.1. Wirksamkeit

- In 8 – 12 (16) Wochen Studie konnte man gut nachweisen, dass: nach der Impfung Antikörper gegen das Spike-Protein entstehen, welches ermöglicht, dass der Virus die Zellen angreift. Es entstehen auch Gedächtniszellen und es werden Infektionen verhindert.
- Dieses Ergebnis wurde je nach Studie in 90 – 95 % beobachtet = gute Wirksamkeit

#### 1.2. Verträglichkeit (Ergebnisse aus den Studien + Anwendungen nach der Zulassung)

- Häufig lokale Reaktionen (Schmerzen/Schwellungen an der Einstichstelle, dauern ein paar Tage an) → gut, zeigt, dass es angesprochen hat, denn das ist eine lokale Immunreaktion (Immunreaktion ist Ziel einer Impfung!)  
Impfung ist Aktivimpfung, d.h. die Antikörper und die Gedächtniszellen, die wir brauchen, produzieren wir selbst (sind nicht im Arzneimittel enthalten). Der Körper MUSS reagieren, damit er immun werden kann. Lokale Immunreaktion gehört also zur Impfung dazu.
- Häufig sind auch Symptome wie bei einem leichten grippalen Infekt (Fieber) → ist ebenso positives Zeichen, auch wenn es unangenehm ist, weil es zeigt, dass sich der Körper mit dem Impfstoff auseinandersetzt, Antikörper und Gedächtniszellen aufbaut. [Anm.: Diese Symptomatik kann mit fiebersenkenden Mitteln gemildert werden ohne dass die Wirkung der Impfung beeinträchtigt wird.]



- Abgesehen davon sind die zugelassenen Impfstoffe extrem gut verträglich (verglichen mit anderen Impfstoffen)  
Einzige Ausnahme: Bei den AstraZeneca – Studien gab es wenige schwere Reaktionen bei schweren Allergikern. Diese Reaktionen sind behandelbar (ähnlich wie allergische Reaktionen bei der Enzyersatztherapie)
- Allergiker  
Allergische Reaktionen treten dann auf, wenn man gegen einen Impfstoffbestandteil allergisch ist.  
Wenn jemand dazu neigt, allergisch zu reagieren, kann es schon sein, dass es passiert. Die Wahrscheinlichkeit ist bei der Booster-Impfung (2. Teilimpfung) höher. Denn bei Allergien ist es so, dass man meist einen Erstkontakt braucht, wo dann die Antikörper aufgebaut werden und beim nächsten Kontakt fällt das umso stärker aus. Reaktionen auf die Impfung sind also bei der zweiten Impfung (=Fremdstoff) häufiger stärker ausgeprägt, da der Körper den Fremdstoff schon einmal erlebt und da schon eine gewisse Reaktion aufgebaut hat.

Menschen mit Allergien müssen nicht von der Impfung ausgenommen werden, sollen die Allergien aber beim Aufklärungsgespräch unbedingt erwähnen!

- Prof. Dr. Welte (ärztl. Direktor Klinikum Hannover, Impfexperte, Immunologe, Lungenfacharzt) überblickt 10.000 Impfungen in Norddeutschland → keine einzige schwere Reaktion → gutes Zeichen (denn wenn etwas 1:10000 vorkommt, steht es im Beipackzettel unter häufigen Reaktionen)

## 2) Firmen, Haftung, Zulassungsformen

### Impfzulassung:

- Häufig benötigt man 10 Jahre für eine Zulassung, weil Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorgelegt werden müssen
- Pandemie – muss schnell gehen, Reaktion war gefragt – Langzeitdaten liegen aktuell nicht vor, trotzdem sind Impfstoffe zugelassen.
- Kompromiss notwendig zwischen Dringlichkeit und Datenvorlage für Sicherheit und Wirksamkeit

### 2.1. NOTFALLzulassung versus AUSNAHMEzulassung

- England: lieber schneller, daher Notfallzulassung
  - Pharma verlangt Haftungsfreistellung, weil sie keine Zeit haben, um Daten zu sammeln)
- Europa: lieber sicher, daher Ausnahmezulassung



(Prinzip der Ausnahmezulassung geht zurück auf HIV-Infektionen in den 80er Jahren; Betroffene haben sich eingesetzt, sodass ein Sonderverfahren implementiert wurde, von dem wir nun profitieren)

- Ausnahmezulassung entbindet Hersteller nicht von der Haftung (nur Einschränkung, sonst würde niemand das Risiko eingehen)
- Verpflichtung für Hersteller Daten nachzuliefern
- Das Mindestmaß an Sicherheit ist mit den vorliegenden Daten vorhanden

Analogie zu MPS: HOS (Hunter Outcome Register). Behörde verpflichtete Pharmafirma zu einer Registerstudie nach der Zulassung.

### 3) Welche Unterschiede gibt es zwischen Impfstoffen?

Wir können die Arzneimittel, die nun auf dem Markt sind, in zwei Gruppen unterteilen: Vektorbasierter und mRNA-Impfstoff

#### 3.1. Adeno-Virus-Vektor (AstraZeneca)

Viren als Vektoren (Fahrzeuge) für einen Wirkstoff oder eine biologische Reaktion im Körper einzusetzen, ist nicht neu, wird seit Jahrzehnten beforscht und ist das Prinzip was auch bei der Gentherapie genutzt wird

- Virus hat eine DNA Sequenz, die in den Körper gebracht wird und dort dazu führt, dass das CoV2-Spike-Glykoprotein hergestellt wird.
- Der Körper bildet dann Antikörper gegen das Spikeprotein (als würde man das Spike-Protein hineinspritzen oder vom Virus infiziert werden).
  - Die verwendeten Adeno-Viren (wie bei Gentherapie) machen den Körper nicht krank, sondern machen nur ihren Job im Organismus: Sie lösen eine Impfreaktion aus, indem sie Spike-Glykoprotein produzieren.
  - Die Spike-Glykoproteine machen kein Covid. Sie sind nur ein ganz kleiner Teil vom Virus, der dazu reicht, um eine Immunreaktion auszulösen, aber nicht um krank zu werden
  - Einziges THEORETISCHES Problem ist, dass es passieren könnte, dass nach der ersten Impfung Antikörper gegen den Adeno-Virus gebildet werden. Das könnte dazu führen (wurde noch nicht beobachtet), dass dieses Antikörper Einfluss auf die 2. Impfung nehmen. Es gibt keinen Anhaltspunkt dazu, ist nur ein theoretischer Nachteil der vektorbasierten Impfung.

Vektorbasierter Impfstoff ist in größerem Umfang produzierbar und kann länger und leichter gelagert werden. Das wird maßgeblich dazu führen, dass die Impfstoffknappheit in ein paar Monaten überwunden ist.



### 3.2. mRNA Impfung (BioNTech/Pfizer und Moderna)

... ist nicht ganz neu, aber die neuere Methode, was in der Öffentlichkeit stark wahrgenommen wird. Das heißt nicht, dass es automatisch gefährlicher wäre.

(DNA und RNA sind Moleküle, die im Körper für das Speichern und Nutzen von Erbinformationen zuständig sind; mRNA ist eine Art Botenstoff; wenn wir die DNA ablesen, produzieren wir selbst mRNA um z.B. ein Enzym zu produzieren)

- Im Fall der Impfung geht es um eine mRNA, die die Produktion von Spike-Protein auslöst (Wir geben durch die Impfung einen Botenstoff in den Körper, der auslöst, dass ein Spike-Protein produziert wird und dann passiert das Gleiche wie bei der vektorbasierten Impfung: Der Körper erkennt das Spike-Protein wie bei einem erkrankten Patienten, bildet Antikörper und Gedächtniszellen und damit bildet er eine Immunität gegen die Infektion).
- Praktischer Nachteil: furchtbar heikel was Transport und Lagerung betrifft: - 70° gekühlt! → große Herausforderung für Medizinversorger (Arztpraxen haben solche Kühlschränke nicht)

Es gibt NULL Hinweis darauf, dass eine der beiden Methoden besser oder schlechter wäre. Was in den Medien steht, ist Spekulation und basiert nicht auf Daten. Es ist also nicht schlimm, wenn man sich den Impfstoff nicht aussuchen kann, weil man keine Unterschiede feststellen konnte. Unterschied ist nur das Wirkprinzip.

Verträglichkeit und Wirksamkeit ist bei beiden mutmaßlich gleich. (Es kann sein, dass diese Frage in 6- 12 Monaten anders beantwortet wird.)

Wenn wir bis zum Sommer keine flächendeckende Impfung und damit Herdenimmunität schaffen, dann haben wir im Herbst 2021 die dritte Welle.

#### 4) **Kontraindikationen** (Wer darf nicht geimpft werden?)

Zwei Seiten – Fachinformation (Beipackzettel) und wovon muss man medizinisch ausgehen.

- **Fachinformation**

Alle, die gegen den Wirkstoff allergisch sind

d.h. praktisch, die Patienten die zB in England allergisch reagiert haben, haben es trotzdem bekommen und man hat die Allergie behandelt. Die Aussage ist also vor allem eine haftungsrelevante Aussage, heißt nicht, dass diese Personen tatsächlich nicht geimpft werden sollten. (Vergleich Reaktionen bei der Enzyersatztherapie, die ebenso behandelt werden).

Entscheidung bzgl. Kontraindikation Unverträglichkeit muss der behandelnde Mediziner mit seinen Patienten im Einzelfall treffen.

Schwangerschaft – steht drin, weil keine Daten zu Schwangeren vorhanden sind, ist ebenso eine Einzelfallentscheidung.



- **Mediziner kann bewusst und gezielt von der Fachinformation abweichen, wenn es gute Gründe dafür gibt und nimmt dann im Interesse des Patienten für den Patienten ein Risiko auf sich.**
- Es gibt auch keine Daten zu **unter 16-jährigen** (würde bedeuten, dass man unter 16 Jahren nicht impfen soll, weil man nicht weiß, ob es bei Kindern wirkt und ob es Nebenwirkungen macht. Die Arzneimittelhersteller werden verpflichtet, dass sie auch Studien bei jüngeren Kindern machen, damit diese Wissenslücken geschlossen werden. Die Studien laufen bereits, aber sie müssen abgeschlossen werden, um klare Aussagen zuzulassen. Aktuell daher keine Impfpfhlung für Kinder unter 16 Jahren.
- Schwere Verläufe bei Kindern sind seltene Einzelfälle. (Kinder stecken das in der Regel sehr viel besser weg, auch Jugendliche und junge Erwachsene haben weniger Symptome als Erwachsene und Erwachsene im fortgeschrittenen Alter). Daher im Moment auch keine Priorität.
- Was schon pressiert ist die Frage, wie man die 18, 22, 24-jährigen einstufen soll. Hohe Priorität? In diesen Gruppen ist die Ausbreitung sehr stark. In Deutschland und Österreich werden diese Altersgruppen im Moment nicht priorisiert, sondern die besonders gefährdeten Menschen (Alte, Kranke, an der Front Stehende). In anderen Ländern geht man z.T. anders vor.
- Beispiel von Prof. Dr. Welte: Patienten mit Immundefekt und Blutverdünnung. Er würde auch diese Patienten impfen (mit speziellen Sicherheitsvorkehrungen) auch wenn es da möglicherweise aufgrund der schlechten Antikörperbildung zu vielen Impfversagern kommen könnte. Aus der Sicht der MPS-Patienten ist wichtig, nur weil jemand häufige Infekte hat, hat er deswegen keinen Immundefekt. Dr. Lagler kennt keinen MPS-Patienten, der so einen Immundefekt hätte, dass es gegen die Impfung sprechen würde. Auch keinen Mannosidose-Patienten, obwohl Immundefekt bei Mannosidose zum Krankheitsbild gehört.

Blutverdünnende Medikamente: Dass man bei Patienten mit Blutverdünnung Spritzen in den Muskel verabreichen muss oder sogar Operationen durchführen muss, ist eine im Alltag häufig auftretende Situation. Es gibt verschiedene Möglichkeiten wie z.B. die Verwendung sehr dünner Nadeln nehmen und fest drücken nach dem Impfen (Prof. Knuf, Wiesbaden) oder im Einzelfall ein Aussetzen der Blutverdünnung oder Umsetzen auf andere der Medikamente. In jedem Fall sollte das Vorgehen mit Experten für Blutverdünnung und Blutgerinnung besprochen werden, die haben hierfür sicher gute Lösungen.

- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind noch nicht beschrieben! In Fachinformationen steht dazu nichts, das ist gut, denn da würden auch theoretische Risiken aufgenommen.



- Knochenmarktransplantation als Beispiel – kein idealer Zeitpunkt für die Impfung, weil Patient stark immunsupprimiert ist und zu dem Zeitpunkt keine Immunität aufbauen kann.
- Cortisonbehandlung – kommt auf Dosis an und auf die Art des Cortisons das man bekommt. Die Frage stellt sich, ob die Cortisonbehandlung in dem Ausmaß ist, dass sie eine positive Impfreaktion beeinträchtigen würde. Die wenigsten Patienten bekommen so hohe Dosierung an Cortison, dass das der Fall wäre. Im Einzelfall klären.

## 5) MPS-spezifische Aspekte

- MPS-Patienten haben chronische Erkrankungen. Diese Tatsache kann helfen, frühzeitige Impfung zu erhalten!
- MPS-spezifischer Aspekt bezüglich des Bedarfs/ Risikos für die Impfung? Eher nicht, denn jeder MPS-Patient ist anders. Es geht vielmehr um die individuelle Organbeteiligung.
- Wenn ein MPS-Patient eine Lungen- oder Herzbeteiligung hat, hat das Einfluss darauf, wie sehr er von einer Covid-Infektion bedroht ist. Patient mit starker Lungenbeteiligung, relevanter Herzbeteiligung oder ansonsten stark beeinträchtigt, schwer krank ist, braucht die Impfung mehr als ein Patient, der zwar die Grunderkrankung hat, aber ansonsten in diesen Organsystemen kein Problem hat.
- Erwachsene Patienten mittleren Alters oder älter sollen sich vorstellen, was mit ihnen passiert, wenn sie 4, 7, 10 Tage hohes Fieber haben. Stecken sie das weg? Oder bringt es sie an Grenzen. Kann jeder gut einschätzen. Was passiert mit mir, wenn meine Leistungsfähigkeit über mehrere Wochen 70 % weniger ist? Das hat nicht mit MPS per se zu tun, sondern mit den MPS-Organmanifestationen: Herz, Lunge, allgemeine Leitungsfähigkeit. Wer da minimal beeinträchtigt ist, hat mutmaßlich kein gesteigertes Risiko für Covid und damit auch keine höhere Priorität bei der Impfung.
- Priorisierung für die Impfung mit dem behandelnden Arzt oder Stoffwechselmediziner besprechen, die ihre Patienten gut einschätzen können.
- Überlegen: Wie sehr bin ich gefährdet von Covid-Infektion? Wenn ich stärker gefährdet bin als andere, habe ich das Recht darauf zu drängen, die Impfung schnell zu bekommen.
- JEDER MPS-Patient sollte geimpft werden (außer es gibt schwerwiegende Gründe dagegen). Auch die Allgemeinbevölkerung sollte sich impfen lassen (außer denen, die es schon hatten; wobei selbst bei denen es sein könnte, dass sie im Herbst eine Booster-Impfung brauchen.)



- Impfung und Abstand zur Enzyersatztherapie: am besten zwei Tage nach der EET impfen, ca. in der Mitte zwischen zwei Infusionen. Wenn Infusionsreaktion, so ist diese per Definition 24 Stunden nach der Infusion. Impfreaktionen können am Impftag und zwei bis drei Tage danach noch auftreten, dann ist das wieder vorbei und Patient ist zur nächsten Infusion wieder fit.

## 6) Fragen aus dem Chat

### ▪ Was tun, wenn man Attest braucht, um zur Impfung vorgereicht zu werden?

Erstes Gespräch mit Stoffwechsler wäre gut. Wenn Hausarzt dazu Meinung hat, ist es vollkommen in Ordnung, wenn er das macht. Es gibt ja keine MPS-Spezifischen Aspekte, sondern nur MPS-Patienten mit oder ohne Risikofaktor, die wiederum gleich sind wie bei anderen Menschen.

- Wichtig: Patienten, die keine starke kardiale Beteiligung, Lungenbeteiligung oder andere relevante Risikofaktoren haben, sollen nicht besonders Angst haben vor Covid, denn sie haben kein besonderes Risiko. Aber die Patienten, die das haben, sollen bevorzugt geimpft werden.

### ▪ Impfung des Umfelds der gefährdeten Patienten?

Politische Entscheidung, wer priorisiert wird. Medizinische Meinung von Dr. Lagler wäre, dass das sinnvoll ist. Aber Impfung ist gesellschaftsmedizinische Maßnahme, liegt in Händen der Amtsmediziner. Entscheidung liegt bei der Politik. Jedes Land entscheidet sich für eine bestimmte Vorgehensweise und muss diese konsequent durchziehen. Wichtig bei Pandemien!

Priorisierung wird sich ändern, wenn die Impfstoffknappheit überwunden ist. Formale Vorgehensweise wird an aktuelle Situation angepasst und kann sich rasch ändern.

### ▪ Impfung von Kindern?

Off-Label-Use macht man oft in Kinderheilkunde. Frage, ob die Argumente dafürsprechen. Risiko für Patienten mit einbeziehen. Kinder neigen eher nicht zu schweren Verläufen, also müsste das ein sehr schwer kranker Patient sein mit Beteiligung der relevanten Organe (Herz, Lunge), sodass man sagt, auch das kleine Risiko, dass der durch Covid eine starke Beeinträchtigung hat, wäre ausreichend, dass man im Off-Label-Use den Impfstoff einsetzt. Ausgerissene Einzelfälle!

### ▪ Gibt es guten Test zum Nachweis einer vergangenen Infektion ohne Symptome?

Was wir an Tests zur Verfügung haben, um festzustellen, ob jemand eine Infektion gehabt hat, sind die serologischen Tests. Was wir machen ist, dass wir Antikörper messen. Das setzt voraus, dass noch immer Antikörper da sind, die man nachweisen kann. Antikörper können aber weggehen, und die Gedächtniszellen sorgen dafür, dass wir immun bleiben – das erläutert, warum die serologische Testmethode Schwächen hat. Wenn ich keinerlei klinische Informationen habe, gesund bin und wissen möchte, ob ich die Erkrankung schon durchgemacht habe – da bringt die Serologie nicht viel, weil die Ungewissheit, die bleibt relativ hoch ist. Die Gewissheit liegt bei 60 – 70%, inakzeptabel niedrig, also nein, es gibt keine verlässliche Methode das zu testen.



Anders, wenn ich klinische Symptome hatte und drei Wochen später Test mache, ist die Aussagekraft des Tests sehr viel höher. Aber das ist nicht die Situation, in der wir uns befinden – wir wollen wissen, ob asymptomatische Person es schon gehabt hat oder nicht, um zu wissen, ob ich mich schützen muss oder nicht.

Fazit: Auch wer die Infektion schon gehabt hat oder geimpft ist, muss die Hygienemaßnahmen einhalten!

Serologie (Nachweis der Antikörper) vs PCR (Nachweis Virus)

Viel Virus in mir – PCR-Test ist hoch positiv. Der CT-Wert sagt aus, wieviel Virus in der Probe/im Körper ist. Ist der CT Wert über 30, geht man davon aus, dass der Patient nicht mehr ansteckend ist. Kann ein paar Wochen so sein. Irgendwann ist er dann negativ (wenn Virus wenig oder weg) und kann auch mit PCR nicht mehr gemessen werden. Wie lange das dauert, kommt darauf an, wie stark die Erkrankung war und wie niedrig der CT-Wert am Gipfel der Erkrankung war. Wenn er am Anfang sehr niedrig war, heißt das, dass man viel Virus in sich hatte und das kann dann mehrere Wochen oder Monate nachwirken.

- **Nach einer Erkrankung impfen lassen?**

Keine Kontraindikation. Normalerweise ist fieberhafter Infekt eine Kontraindikation, nicht so sehr, weil die Impfung Schäden verursacht, sondern weil sie u.U. nicht so gut wirkt. Jedoch scheint es bei Covid anders zu sein. Manche wurden in einen akuten Covid-Infekt hinein geimpft und haben sehr stark Antikörper aufgebaut, sodass die Impfung noch stärker gewirkt hat. Keine schweren Nebenwirkungen! Keine Angst haben, ev. in einen Covid-Infekt hineinzupfen.

- **Priorisierung wegen möglichem EET-Ausfall?** Eher nicht erklärbar.

- **Ab wann ist man kardial stark betroffen?** Ermessenssache. Allgemein: Wenn man nichts bemerkt, sondern nur weiß, dann ist es eher nicht relevant. Wenn man im Alltag davon beeinträchtigt ist, dann schon und dann mit Experten besprechen.

- **Wie lange hält Immunität an?**

Kann aktuell noch nicht beurteilt werden. Was medial gepusht wurde (Impfung hält nicht länger als ein paar Wochen), ist unsachlich. Diese Aussage kann man nur treffen, wenn man ausschließlich auf die Antikörper schaut. Das ist ein logisches, normales Phänomen: Dafür haben wir Gedächtniszellen. Diese bleiben da und sind in der Lage das Produzieren von Antikörpern auszulösen, wenn wir sie brauchen. Das heißt, wir gehen schon davon aus, dass der Schutz durch die Impfung mehrere Monate ist. Beweisen kann man das erst, wenn ganz viele Leute geimpft sind und in epidemiologischen Studien nachuntersucht sind.

- **Hilft die Impfung gegen alle Mutationen?** (englisch, südafrikanisch, brasilianisch)

Bei englischer und südafrikanischer Mutation machen die Mutationen relativ wenig aus am Virus, man geht davon aus, dass die Impfungen am Markt alle wirken. Bei der brasilianischen Mutation gibt es dazu Zweifel, weil da die Veränderung am Virus relativ stark ist. Man weiß es noch nicht. Aber Impfstoff kann an Mutationen angepasst werden.

*Dieses Protokoll wurde von Michaela Weigl erstellt und von Florian Lagler ergänzt und freigegeben.*