

Stellungnahme des Mukoviszidose e.V. zur Impfpriorität für Patient*innen mit Mukoviszidose

18. Januar 2021

1. Ausgangslage und Maßstab

Die Coronavirus-Impfverordnung (CoronaImpfV) des Bundesministers für Gesundheit setzt die Reihenfolge fest, in der näher bestimmte Gruppen von Anspruchsberechtigten bei der Impfung berücksichtigt werden sollen (§ 1 Abs. 2 CoronaImpfV). Bestimmte gesundheitliche Dispositionen und Vorerkrankungen sind in den Gruppen mit hoher und erhöhter Priorität berücksichtigt. In der Gruppe mit erhöhter Priorität sind u.a. Personen mit COPD oder Asthma bronchiale aufgeführt. Die Gruppe der Personen mit Mukoviszidose ist nicht erfasst. Mukoviszidose (engl. Cystic Fibrosis, CF) ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, genetisch bedingt, von Geburt an bestehend, nicht heilbar, mit progredientem Verlauf und stark verkürzter Lebenserwartung. Betroffen sind vor allem die Lunge, die Bauchspeicheldrüse und die Leber. Mukoviszidose manifestiert sich sowohl als eine chronisch obstruktive (vgl. COPD) als auch eine restriktive Lungenerkrankung mit zahlreichen Komorbiditäten.

Die in der Rechtsverordnung aufgeführten Vorerkrankungen sind abschließend. Nicht in § 3 oder § 4 aufgeführte Vorerkrankungen führen zu keiner Priorisierung; die Betroffenen fallen in die Gruppe ohne Priorität.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat ihre Empfehlungen und deren Begründung im Epidemiologischen Bulletin 2/2021 veröffentlicht. Ihre Empfehlungen beruhen auf einer Einschätzung der Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf (Hospitalisierung, Mortalität). Diese werden mit verschiedenen Methoden statistisch erfasst. Dabei räumt die STIKO ausdrücklich ein, dass sich Limitationen ihrer Analyse aus verschiedenen Umständen ergeben. Insbesondere können seltene Vorerkrankungen fehlen. Daher wird eine Aktualisierung des *umbrella reviews* vorbereitet und die Liste bei Vorliegen neuer Evidenz angepasst¹.

Auf der Basis des von der STIKO gewählten Kriteriums einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierung muss Mukoviszidose in die Gruppe der prioritär zu impfenden Vorerkrankungen aufgenommen werden. Die Annahme der STIKO, dass "für jüngere Menschen (< 60 Jahre) die Wahrscheinlichkeit, aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert zu

¹ Epidemiologisches Bulletin 2/2021, Ziffer 10.1.2

werden, auch bei Vorliegen von Grunderkrankungen, gering ist und deutlich niedriger als bei älteren Menschen“ trifft auf Mukoviszidose gerade nicht zu. Mukoviszidose führt auch bei jüngeren Patient*innen regelmäßig zu einer deutlichen Erhöhung des Hospitalisierungsrisikos aufgrund einer Covid-19 Erkrankung. Das ergibt sich aus den im Folgenden unter zusätzlicher Berücksichtigung der besonderen gesundheitlichen Ausgangslage des Patientenkollektivs dargelegten Daten und Erkenntnisse.

2. Spezifika des Patient*innen-Kollektivs

Seit Beginn der Pandemie hat sich ein großer Anteil der Mukoviszidose-Patient*innen in eine strikte, vorbildliche Selbstisolation begeben, um das Infektionsrisiko mit SARS CoV-2 zu minimieren. Unvermeidlich sind die Betroffenen jedoch einem stetig wiederkehrenden, hohen Infektionsrisiko ausgesetzt, da die schnelle Progredienz der Erkrankung und die schlechte Prognose häufige und sehr umfangreiche ambulante und stationäre Aufenthalte erforderlich machen. Mit zunehmendem Infektionsgeschehen steigt auch das Risiko der CF-Patient*innen an Covid-19 zu erkranken. Durch die Infektion des Lungengewebes drohen für die CF-Patient*innen irreversible Schäden, die aufgrund der bestehenden Grunderkrankung nicht kompensiert werden können. Sie stellen damit zugleich ein hohes Risiko für die ohnehin deutlich verringerte Lebenserwartung dar.

Im Falle einer Covid-19 Erkrankung besteht zudem erhebliche Sorge, dass CF-Patient*innen zukünftig nicht adäquat versorgt werden könnten: Mit zunehmendem Alter ist die Lunge bei vielen Mukoviszidose-Patient*innen chronisch mit diversen multiresistenten Keimen besiedelt, was bereits bei den regulären Krankenhausaufenthalten eine große Herausforderung für Therapie- und Hygienemaßnahmen darstellt. Betroffene müssen in der Regel in Einzelzimmern isoliert werden und können im Fall einer bakteriellen Superinfektion nicht mit gängigen Antibiotika behandelt werden. Eine adäquate Versorgung ist daher nur in wenigen spezialisierten Kliniken (meist Universitätskliniken wie der Charité) möglich. Aufgrund der aktuellen Lage ist nicht klar, ob Mukoviszidose-Patient*innen im Falle einer Covid-19 Erkrankung in eine mit der Mukoviszidose vertrauten Klinik aufgenommen werden können.

Die Lebenserwartung bei Mukoviszidose hängt neben der Beteiligung zahlreicher Organe (u.a. Leber, Gallenblase, Bauchspeicheldrüse, Darm) ganz maßgeblich von der fortschreitenden

Schädigung der Lunge ab. Mit 63,8% sind kardiopulmonale Erkrankungen Haupttodesursache, gefolgt von Transplantationen mit 4,3% und Lebererkrankungen/-versagen mit 2,1%².

Oberste Priorität und einzig wirksame Vermeidung einer lebensbedrohlichen Verschlechterung des Krankheitsverlaufes ist daher eine konsequente Verhinderung von Infektionen der Atemwege. Es besteht umfassende Evidenz dazu, dass akute Exazerbationen der Lunge zu irreversiblen Lungenschädigungen führen und die einzig präventive Maßnahme bei fehlender kurativer Therapie darin besteht, jede vermeidbare Lungeninfektion zu verhindern³.

Angesichts der schwerwiegenden Verläufe dieser genetisch bedingten Grunderkrankung muss die Risikoeinschätzung der CF-Patient*innen und die daraus abzuleitende Notwendigkeit einer Schutzimpfung mit erhöhter Priorität aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten erfolgen. Da Mukoviszidose mit etwa 8000 Patient*innen zu den Seltenen Erkrankungen gehört, kann die empirische Evidenz quantitativ nicht an der Evidenzlage gemessen werden, die für verbreitete „Volkskrankheiten“ besteht. Naturgemäß sind innerhalb des Kollektivs der CF-Patient*innen bislang weniger SARS-CoV-2 Fälle registriert als bei anderen häufigeren Lungenerkrankungen, die zahlenmäßig deutlich größere Patientenkollektive umfassen (Asthma und COPD). Das starke

² Vgl. Deutsches Mukoviszidose Register, Berichtsband 2019, S. 38, online verfügbar unter https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf.

³ Vgl. Laboratory studies have characterized the synergistic role of viruses as co-infecting respiratory pathogens predisposing to the onset of infection with *P. aeruginosa* [Avadhanula et al. 2006; van Ewijk et al. 2007]. In a prospective study of 38 children with CF, for six of the seven children in whom *P. aeruginosa* was first isolated during the study period, first isolates of *P. aeruginosa* were identified during, or within 3 weeks of, a viral upper respiratory tract infection [Collinson et al. 1996]. More recently, during 1 winter period, six of 20 prospectively studied children with CF (age range 0.1–7.4 years) had at least one *P. aeruginosa* positive culture from specimens collected at the time of acute viral respiratory infection [van Ewijk et al. 2006]. Initial onset of pseudomonal infections have been shown to have a seasonal pattern of occurrence temporally related to winter months when viral infections with pathogens such as RSV and influenza are more common [Johansen and Hoiby, 1992; Abman et al. 1988; Oritz et al. 2010; Smyth et al. 1995]. These data suggest that, for individuals with CF, episodes of viral respiratory tract infection might increase the risk of infection with *P. aeruginosa* during or immediately following these episodes; Influenza A (H1N1) – Schweinegrippe-Pandemie: CF-Patienten hatten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung und im Vergleich zu Patienten mit anderen respiratorischen Erkrankungen deutlich schlechtere Verläufe (50-70% Hospitalisierung vs. 7-20% in gesunder Bevölkerung; 49% moderate und 8% schwere Verläufe) und Case Fatality Rate (3,5% vs. 0,05% in der Gesamtbevölkerung) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427261/> // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888399/> ; Influenza B Ausbruch in einer CF-Station in UK 2016 (gegen Influenza B war damals mit dem gängigen Impfstoff keine Immunität erreicht worden) => 10 % Lungenfunktionsverlust auch noch nach 3 Monaten nach überstandener Infektion: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565192/> ; Influenza (und RSV in Kindern) erhöht Risiko für pulmonale Exazerbationen: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5848232/> ; Fallbericht eines Patienten mit saisonaler Influenza A mit akutem Lungen- und Nierenversagen: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742226/>) und die einzig präventive Maßnahme bei fehlender kurativer Therapie darin besteht, jede vermeidbare Lungeninfektion zu verhindern.

Bemühen um Selbstisolation, insbesondere bei Patient*innen im Erwachsenenalter mit bereits fortgeschrittener Schädigung der Lunge, führt zusätzlich dazu, dass die registrierten Fallzahlen im Vergleich zu anderen Gruppen geringer ausfallen können. Angesichts der zu befürchtenden Verbreitung mutierter Virusvarianten mit deutlich höherer Infektiosität werden CF-Patient*innen bei den für sie lebenswichtigen Therapie- und Untersuchungsmaßnahmen (Physiotherapie, Facharzt-Besuche, stationäre Antibiosen usw.) einem zunehmend höheren Risiko ausgesetzt sein, sodass ein schneller, vollständiger Impfschutz frühzeitig erreicht werden muss.

3. Stark erhöhtes Risiko der Hospitalisierung

Aus den registrierten Daten zu 181 Mukoviszidose-Patient*innen, die von der Register-Gruppe „Cystic Fibrosis Registry Global Harmonization Group“ aus 19 Ländern gesammelt und im November 2020 im Journal of Cystic Fibrosis veröffentlicht wurden, ergibt sich **ein erhebliches Risiko für einen schweren Covid-19 Verlauf bei Mukoviszidose-Patient*innen⁴.**

Die Autoren der Studie unterscheiden zwischen Patient*innen mit und ohne vorangegangene Organtransplantation. Eine Organtransplantation stellte ein zusätzliches Risiko für einen schweren Covid-19 Verlauf dar. In der Gruppe der Nicht-Transplantierten, auf die wir uns im Folgenden speziell beziehen, zeigte sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf.

Von allen erfassten, nicht-transplantierten, SARS-CoV-2 positiv getesteten Mukoviszidose-Patient*innen (N=141) mussten 46 % (N=66) hospitalisiert werden. Zusätzlichen Sauerstoff benötigten 23% der dokumentierten Fälle. Das Risiko einer Hospitalisierung stieg mit zunehmendem Alter an.

Unter den minderjährigen Patient*innen (< 18 Jahre) mussten bereits **37%** der Mukoviszidose Betroffenen hospitalisiert werden, was einem altersadjustiert signifikant erhöhtem Risiko entspricht. Die STIKO errechnet für Kinder von 0-19 Jahren aus Deutschland aus den bislang verfügbaren Daten ein Hospitalisierungsrisiko von weniger als 2%⁵.

Für erwachsene CF-Patient*innen (N=93), die nach derzeitigem Stand der Zulassung von einer Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 profitieren könnten, ergibt sich ein noch deutlicherer Befund: **In der Altersgruppe der 18 bis 39-Jährigen mussten mit 49% (N= 47) nahezu**

⁴ Online verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosisjournal.com/action/showPdf?pii=S1569-1993%2820%2930125-9>

⁵ Vgl. Epidemiologisches Bulletin 02/2021, Ziffer 6.1 (S. 76), Stand 14.01.2021.

die Hälfte aller Patient*innen hospitalisiert werden. Die STIKO weist für diese Altersgruppe in der Normalpopulation ein Hospitalisierungsrisiko von weniger als 3% aus. Rechnerisch entspricht dies einer Risikoerhöhung um das 16-fache aufgrund der Vorerkrankung Mukoviszidose⁶.

In der Altersgruppe der 40-60-jährigen (N=13) stieg das Risiko einer Hospitalisierung sogar auf 57% an. In dieser Altersgruppe wurde zudem häufiger eine intensivmedizinische Behandlung nötig (11%). Im Vergleich dazu gibt die STIKO für die Altersgruppe der 50-59-jährigen der Normalbevölkerung ein Hospitalisierungsrisiko von 5 % und für die 80-89-jährigen ein Hospitalisierungsrisiko von 29% an⁷.

In der Gruppe der Patienten ohne Transplantation hatte die Lungenfunktion aus dem Jahr vor der Infektion mit SARS-CoV-2 großen Einfluss auf die Schwere der COVID-19 Erkrankung. Bei Patienten mit einer Lungenfunktion von ursprünglich über 70% lag die Hospitalisierungsrate bei 28%. **Bei einer niedrigeren ppFEV1⁸ (<70%) stieg das Risiko deutlich an und etwa 70% der Patienten mussten ins Krankenhaus.** Gerade erwachsene Patient*innen weisen vielfach eine Lungenfunktion mit einem ppFEV1 unter 70% aus. Laut dem Deutschem Mukoviszidose Register hatten Patient*innen bereits ab 25 Jahren im Durchschnitt einen ppFEV1 unter 70 % mit abnehmender Tendenz in den folgenden Altersklassen⁹. (Deutsches Mukoviszidose Register 2020, Berichtsband 2019, S. 20).

Bei den verstorbenen Patient*innen ohne Organtransplantation hatten in der Studie zwei eine Lungenfunktion (ppFEV1) von unter 40% und zwei eine Lungenfunktion zwischen 40 und 70%.

Bei der Interpretation dieser Daten muss berücksichtigt werden, dass die durchschnittliche Lebenserwartung aufgrund der Mukoviszidose bereits deutlich verringert ist und nur ein geringer Anteil an Patient*innen das 60. Lebensjahr erreicht. Das mittlere Sterbealter betrug im Jahr 2019 34 Jahre und das mittlere Überlebensalter im Jahr 2018 50,7 Jahre (vgl. Deutsches Mukoviszidose Register, Berichtsband 2019, S.39). **Der Schutz der besonders gefährdeten CF-Patient*innen kann daher nicht über den Risikofaktor Alter, sondern ausschließlich über die Berücksichtigung der Vorerkrankung gewährleistet werden. Mukoviszidose führt auch bei jüngeren Patient*innen regelmäßig zu einer deutlichen Erhöhung des Hospitalisierungsrisikos aufgrund einer Covid-19 Erkrankung, was auf die besondere Schwere der Grunderkrankung zurückzuführen ist. Die Annahme der STIKO, dass „für jüngere Menschen (< 60 Jahre) die Wahrscheinlichkeit aufgrund einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert zu**

⁶ Vgl. ebd.

⁷ Vgl. Epidemiologisches Bulletin 02/2021, Ziffer 6.1 (S. 76), Stand 14.01.2021.

⁸ Die Einsekundenkapazität (FEV1) ist bei obstruktiven Lungenerkrankungen der wichtigste Parameter der Lungenfunktionsmessung.

⁹ Deutsches Mukoviszidose Register 2020, Berichtsband 2019, S. 20

werden, auch bei Vorliegen von Grunderkrankungen, gering ist und deutlich niedriger als bei älteren Menschen“¹⁰, trifft auf Mukoviszidose gerade nicht zu.

Auch wenn die naturgemäß limitierten Daten bei einer seltenen Erkrankung wie der Mukoviszidose keinen exakten Vergleich zulassen, zeigen die Daten eine klare Tendenz für schwere Verläufe. Die Mukoviszidose darf nicht aufgrund ihrer Seltenheit von den nach § 3 und 4 definierten Personen mit hoher oder erhöhter Priorität für eine Schutzimpfung ausgeschlossen werden.

4. Schlussbemerkungen

Der Impfstoff ist gegenwärtig ein knappes Gut. Seine Zuteilung mit Hilfe einer Priorisierung durch den Staat erfordert eine sachgerechte Begründung, die sich insbesondere am Grundsatz der Gleichbehandlung orientieren muss. Danach ist Gleiches grundsätzlich gleich zu behandeln, während Ungleiches seiner Verschiedenartigkeit entsprechend unterschiedlich behandelt werden kann. Wird ein sachgerechtes Unterscheidungskriterium gewählt, muss es gleichartig angewendet werden.

Die STIKO hat als sachgerechtes Kriterium für eine Priorisierung insbesondere das Risiko einer Hospitalisierung gewählt. Soweit sie dabei auf Vorerkrankungen abstellt, hat sie zum Teil sehr große Kollektive gewählt (z.B. Asthma-Kranke), ohne innerhalb dieser Kollektive etwa nach Schweregraden oder Alter zu unterscheiden.

Bei diesem Ansatz muss auch Mukoviszidose als Vorerkrankung anerkannt werden, die zu einer Priorisierung führt. Sie weist ein sehr hohes Risiko der Hospitalisierung auf, das bereits bei sehr jungen Patient*innen zu beobachten ist.

Der Umstand, dass bei Mukoviszidose nicht in gleicher Weise hohe absolute Fallzahlen für eine statistische Betrachtung zur Verfügung stehen wie etwa bei Asthma, liegt in der Natur einer seltenen Erkrankung. Er darf nicht dazu führen, dass Vorerkrankungen mit kleinen Patient*innen-Kollektiven unberücksichtigt bleiben. Das von der STIKO gewählte Kriterium stellt nicht auf die absolute Häufigkeit von Betroffenen, sondern auf die Ursache eines erhöhten Risikos ab.

Der hier beschriebene Ansatz deckt sich im Übrigen mit den Ansätzen sowohl in den USA als auch in Großbritannien. In beiden Ländern gehören Patient*innen mit Mukoviszidose zu den priorisierten Impfgruppen. Die amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention*

¹⁰ Epidemiologisches Bulletin 2021, Ziffer 10.1.2 (S. 28), Stand 14.01.2021

nennen *Cystic Fibrosis* zusammen mit *COPD*, *pulmonary fibrosis*, and *other chronic lung diseases*. Sie ordnen hinsichtlich der Risikobetrachtung *Cystic Fibrosis* in die gleiche Gruppe wie beispielsweise *Asthma (moderate-to-severe)*, *high blood pressure*, *liver disease* oder *diabetes mellitus* (CDC, People with Certain Medical Conditions, Updated Dec 1, 2020). Das britische *Department of Health & Social Care* benennt als *clinical risk group* Personen mit severe *COPD*, *cystic fibrosis* and *severe asthma* (Independent Report, Priority groups for coronavirus (COVID-19) vaccination: advice from the JCVI, 2 December 2020). In der aktualisierten, derzeit gültigen Liste der Priorisierungsgruppen wurden *Cystic Fibrosis* zusätzlich aus der Gruppe 6 mit Erkrankungen mit erhöhtem Risiko in Gruppe 4 hochgestuft, die alle Bürger*innen ab 70 Jahren und “clinically extremely vulnerable individuals“ umfasst.

5. Petitum

Wir fordern die STIKO und den Bundesminister für Gesundheit als Verordnungsgeber auf, Mukoviszidose als Vorerkrankung nach § 3 Nr. 2 bzw. § 4 Nr. 2 der Coronavirus-Impfverordnung anzuerkennen.

Bei der Multi-Organerkrankung Mukoviszidose ist die Komplexität des Erkrankungsbildes mit diversen, potenziellen Komorbiditäten (u.a. Lebererkrankungen, CFRD) und anderen, erheblichen Risikofaktoren (z.B. Listung für eine Organtransplantation, Sauerstoff-Langzeittherapie, chronische Besiedelung mit multiresistenten Keimen) hervorzuheben. **Nach dem Gleichheitsgrundsatz müssen Betroffene dieser oder anderer schwerer, seltener Erkrankungen in eine Priorisierungsgruppe eingestuft werden, die am ehesten ihrer individuellen Gefährdungslage entspricht. Wir fordern den Bundesminister für Gesundheit auf, die Rechtsverordnung durch Öffnungsklauseln zu ergänzen, die eine Berücksichtigung von Einzelfällen bei der Priorisierung der Impfung ermöglichen. Dies entspricht der Empfehlung der STIKO, Einzelfallentscheidungen zeitnah umzusetzen.**¹¹

¹¹ Vgl. Epidemiologisches Bulletin 02/2021, S. 4., Stand 14.01.2021.