

Rheuma & Co

COVID-19 bei Immunsuppression

Ist die Immunabwehr geschwächt, etwa nach einer Transplantation oder wegen einer Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen, ist theoretisch im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2 ein höheres Risiko zu erwarten. Evidenz zu dieser Frage gibt es kaum, die meisten Empfehlungen beruhen daher derzeit auf Expertenwissen.

Mark Oette
Oliver Witzke
Hartmut Stocker
Christiane Erley
Björn Erik-Ole Jensen
Johannes Bogner

Es sind Substanzen gemeint, die ins Immunsystem eingreifen und so die Abwehr viraler Infektionen beeinträchtigen können. Das sind zum Beispiel klassische Immunsuppressiva wie Kortikosteroide, Methotrexat oder Azathioprin, aber auch Chemotherapeutika oder Antikörper (Rituximab, Adalimumab, etc.).

Sie müssen unter Umständen später initiiert, abgesetzt oder modifiziert werden. Unbedenkliche Behandlungsoptionen sind aktuell nur schwer zu identifizieren, sodass die Therapieentscheidungen immer individuell zu treffen sind. Hierzu soll der folgende Text Entscheidungshilfen geben.

Zunächst sind HIV-Infizierte zu nennen, für die COVID-19 eine Bedrohung darstellen kann. Das gilt vor allem bei erniedrigter CD4-Zellzahl (6). Persönliche Mitteilungen italienischer Kolleginnen und Kollegen, eigene Erfahrungen und eine erste Fallserie unterstützen die Beobachtungen, dass die meisten HIV-Positiven unter einer antiretroviralen Therapie mit Erhalt des Immunsystems einen blanden Verlauf haben (7). Bei Einzelfällen mit negativem Ausgang lagen zusätzliche Risikofaktoren vor, etwa eine fortgeschrittene Lungenerkrankung, die vermutlich neben der HIV-Infektion die größere Rolle für das Auftreten eines ARDS gespielt haben. Die antiretrovirale HIV-Therapie eignet sich nicht zur COVID-19-Therapie. Daher soll davon Abstand genommen werden, die Kombinationstherapie mit dem Ziel der Therapie von COVID-19 zu verändern.

Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, dass eine Infektion durch SARS-CoV-2 einen

schweren Verlauf nehmen kann. Es ist zudem bekannt, dass infektiöse Komplikationen umso eher zu erwarten sind, je aktiver die Grunderkrankung verläuft (8).

Geringere Glukokortikoid-Dosis

Unter den krankheitsmodifizierenden Medikamenten in der Rheumatologie sind positive – etwa bei Hydroxychloroquin – und negative Einflüsse – zum Beispiel unter Cyclophosphamid – auf COVID-19 zu erwarten. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) spricht sich nicht zuletzt wegen des Rezidivrisikos gegen eine Therapiepause oder Dosisreduktion aus. Allerdings wird empfohlen, etablierte Therapieregimes mit geringeren Glukokortikoid-Dosen zu bevorzugen. In einer aktuellen Publikation und auf der Homepage der DGRh finden Ärzte Hinweise für ein differenziertes Vorgehen nach SARS-CoV-2-Status (3). In dieser Situation dürfen jedoch anekdotische Befunde und in-vitro-Daten nicht voreilig zu therapeutischem Aktivismus führen (9).

Überwiegend wird empfohlen, eine effektive immunsuppressive Therapie beizubehalten und die Exposition gegenüber SARS-CoV-2 konsequent zu vermeiden (3). Die Erfahrungen der Autoren bestätigen dieses Vorgehen. Auch eine Schubtherapie beispielsweise bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen soll nicht unterbleiben, eine Zurückhaltung bei Thiopurinen wie Azathioprin wird jedoch unterstrichen (10). Nur bei manifester COVID-19-Infektion soll eine Unterbrechung geprüft werden (3).

Präliminäre Erfahrungen zu Transplantatempfängern sind widersprüchlich (11). Das Risiko für

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen Köln: Prof. Dr. med. Oette

Klinik für Infektiologie, Zentrum für Innere Medizin, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen: Prof. Dr. med. Witzke

Klinik für Infektiologie, St. Joseph-Krankenhaus Berlin: Dr. med. Stocker

Medizinische Klinik II mit Dialyse und Internistischer Intensivmedizin, St. Joseph-Krankenhaus Berlin: Prof. Dr. med. Erley

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf: Dr. med. Jensen

Sektion klinische Infektiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München: Prof. Dr. med. Bogner

Seit Beginn der COVID-19 Pandemie wurden bereits einige Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert. Dazu zählen ein hohes Alter, Adipositas, Lungenerkrankungen, Hypertonie, Sekundärinfektionen, erhöhte Entzündungsparameter, zurückliegende zytostatische Therapie oder ein Immunglobulinmangel (1–3). Wenig ist bis dato darüber bekannt, wie sich eine Immunsuppression und andere Systemerkrankungen auf den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung auswirken.

Aus diesem Grund geben verschiedene Fachgesellschaften Empfehlungen, die derzeit noch überwiegend auf Expertenmeinung zur Versorgung von COVID-19-Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Immundefizienz oder immunsuppressiver Therapie beruhen (3–5). Nach ersten Erfahrungen und pathophysiologischen Erwägungen können auch medikamentöse Therapien zu einem schweren Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion führen.

schwere Komplikationen ist möglicherweise in der Frühphase nach solider Organtransplantation wegen der erheblichen Immunsuppression erhöht. Nach Leber- und Nierentransplantationen könnten sich im Langzeitverlauf durch die immunsuppressive Therapie metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen und infolgedessen auch schwerere COVID-19-Verläufe entwickeln (12). Zudem gibt es Hinweise, dass die Gefahr nach einer Lungentransplantation besonders hoch ist. Aus diesem Grund wird bei jedem Organspender nach SARS-CoV-2 gefahndet (13). Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass die grundlegenden immunsuppressiven Konzepte nach Organtransplantation durch die COVID-19-Pandemie verändert werden müssen.

Heimdialyse von Vorteil

Niereninsuffiziente Patienten mit Dialyse-Therapie können eine hohe Mortalität aufweisen (14). Anhand erster Erfahrungen aus deutschen Behandlungszentren und Berichten aus größeren chinesischen Populationen sind COVID-19-infizierte, dialysepflichtige Patienten jedoch oft wenig beeinträchtigt und zeigen milde Symptome. Bei dieser speziellen Patientengruppe spielt eher die fehlende Möglichkeit zur räumlichen Distanzierung in den Dialysezentren und die fehlende Mög-

lichkeit zur häuslichen Quarantäne eine Rolle. Bis auf Patienten mit Heimdialyse, die hier einen Vorteil haben, müssen die meisten Patienten dreimal die Woche in ein Dialysezentrum.

Patienten der genannten Gruppen mit fieberhaften Infekten müssen rasch eine Abklärung einschließlich einer COVID-19-Diagnostik erhalten. Die Indikation zu einer Computertomografie des Thorax sollte großzügig gestellt werden. Hierbei darf nicht vergessen werden, dass ein atypisches oder oligosymptomatisches Beschwerdebild auftreten kann. Maßnahmen der Isolierung und regelmäßige klinische Kontrollen sind daher weitere wichtige Bausteine.

Bei den realen oder theoretisch hergeleiteten Risiken, die eine Infektion mit SARS-CoV-2 für diese Patientengruppen mit sich bringt, darf das in unseren Augen sehr wichtige Risiko der verpassten Differenzialdiagnosen nicht vergessen werden. Wir erleben, dass radiologische Befunde sehr auf COVID-19 fokussiert sind. Die Kenntnisse, die im Augenblick zur Verfügung stehen, lassen es jedoch keineswegs zu, den positiven Vorhersagewert der CT-Befunde für Patienten mit Immunsuppression, mit Tumorthherapie und mit rheumatologischen Erkrankungen sicher einschätzen zu können.

Eine einseitige Entscheidungsfindung kann dazu führen, dass auffällige CT-Befunde vorschnell als COVID-verdächtig eingestuft werden. Es gilt in diesen Zeiten daran zu denken, dass nicht jedes pulmonale Infiltrat bei immunsupprimierten Patienten durch COVID-19 verursacht wird. Differenzialdiagnostisch sind beispielsweise eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie oder Infektionen mit atypischen Erregern zu bedenken. Genauso können auch Pneumonitiden und Infiltrate durch Immuncheckpoint-Inhibitoren oder durch rheumatologische Erkrankungen wie die Sarkoidose verursacht werden.

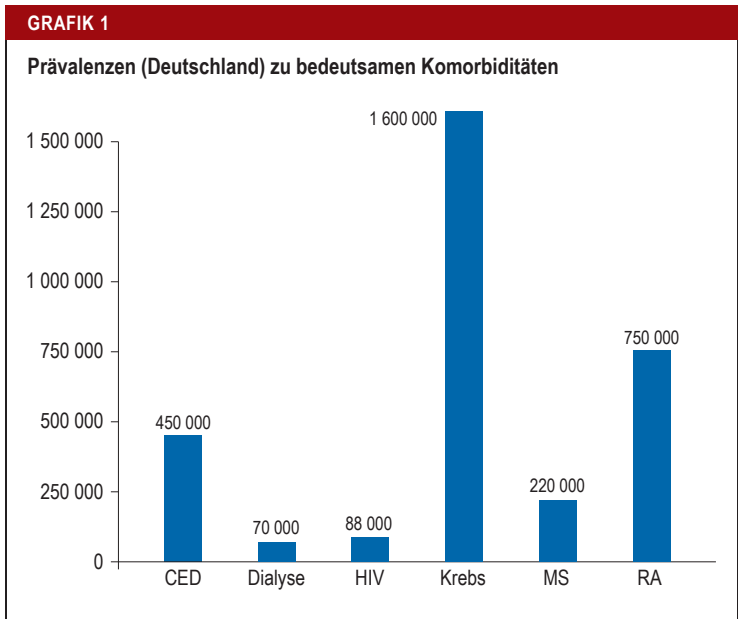
Aus Furcht vor einer SARS-CoV-2-Transmission des Coronavirus darf etwa eine indizierte Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage nicht unterbleiben. Dies gilt ebenfalls für zytologische Untersuchungen aus Lavageflüssigkeit und andere Labordiagnostik. Es wichtig, hier etablierte diagnostische Standards aufrechtzuhalten.

Kaum Daten: Immunsuppressiva

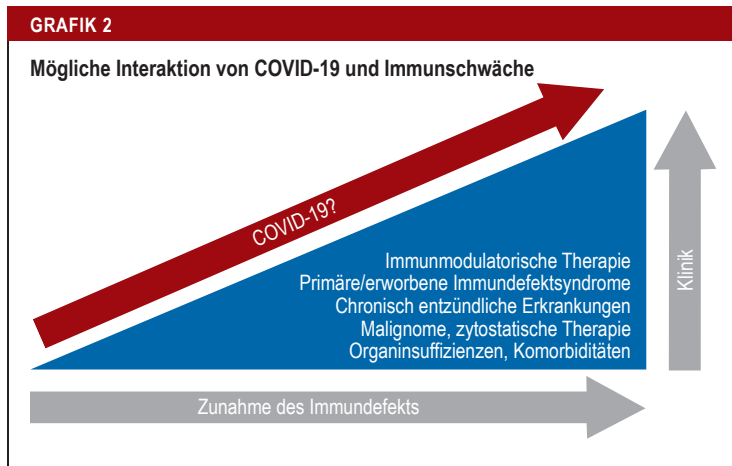
Ein negativer Effekt nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente auf den COVID-19-Verlauf lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten (15). Insbesondere scheint Methotrexat keinen ungünstigen Einfluss zu haben, was die Autoren aus eigener Anschauung bestätigen können. Mycophenolatmofetil und Tacrolimus werden in der Regel bei Patienten nach solider Organtransplantation eingesetzt und sind in diesem Bereich unverzichtbar. Obwohl auch positive Einflüsse dieser Substanzen auf den Krankheitsverlauf denkbar sind, sollten sie aktuell im Off-Label-Bereich mit Zurückhaltung neu eingesetzt werden.

Zu folgenden Antikörpern und Thyrosinkinase-Inhibitoren zeigt die Literaturdatenbank PubMed in Verbindung mit dem Suchbegriff COVID keine Treffer: Alemtuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Imatinib, Leflunomid, Lenalidomid, Omalizumab, Pembrolizumab, Rituximab, Sorafenib, Sunitinib. Somit fehlen noch viele Daten und klinische Beobachtungen. Eine Leitlinie zum

Epidemiologie: Krebserkrankungen weisen die höchste Prävalenz auf, auch wenn sie nicht stets mit einer Immunsuppression einhergehen. Epidemiologisch bedeutsam sind vor allem die Rheumatoide Arthritis (RA), chronisch-entzündliche Darmkrankungen (CED), multiple Sklerose (MS) HIV und Niereninsuffizienz.



modifiziert nach Quellen 32,37, Literaturverzeichnis



Immundefekt, Infektion und Therapie interagieren: Das Schema verdeutlicht, warum eine immunsuppressive Therapie nicht vorschnell abgesetzt werden sollte. Denn dies könnte die Grunderkrankung verschlimmern und dadurch den Verlauf einer COVID-19-Infektion ungünstig beeinflussen.

rosinkinase-Hemmer noch Daten im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion.

- Bei Immunsupprimierten sollten die Standards der Differenzialdiagnose nicht verwässert werden.
- Ob immunsuppressive Therapien den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung positiv beeinflussen, ist weitgehend unklar. Hierfür sind Register im Aufbau (27).
- Hygiene ist für stationär behandelte Patienten unter Immunsuppression extrem wichtig. SARS-CoV-2 birgt ein besonderes Potenzial für nosokomiale Ausbrüche (28).
- Grundsätzlich ist die Versorgung von COVID-19-Patienten nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit zu lösen (29).
- Auch spezielle Populationen wie Kinder oder Patienten aus benachteiligten sozialen Schichten dürfen hierbei nicht vernachlässigt werden (24, 29, 30).
- Wichtig ist zudem, dass immunmodulatorische Therapeutika auch künftig zur Verfügung stehen. Dies ist zu bedenken, wenn bei ihrem breiten Einsatz in neuer Indikation (COVID-19) mit reduzierter Verfügbarkeit zu rechnen ist.
- Abschließend muss vor der unkritischen Anwendung nicht geprüfter Therapien gewarnt werden (31).

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2020; 117 (20): A 1062–5

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Mark Oette, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen Köln

Interessenkonflikte:

Prof. Oette erhielt Vortragshonorare der Firmen Falk und Gilead. Prof. Witzke erhielt Forschungsgelder, Vortragshonorare und Reisekosten von Amgen, Alexion, Astellas, Basilea, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Correvio, Chiesi, Gilead, Hexal, Janssen, Dr. F. Köhler Chemie, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Sanofi, TEVA sowie UCB. Er wird außerdem mit einer Förderung ohne Auflagen (unrestricted grant) von der Rudolf-Ackermann-Stiftung (Stiftung für Klinische Infektiologie) unterstützt. Dr. Jensen erhielt Drittmittelförderung für „Klinische Studien COVID-19“ von Roche und Gilead. Dr. Stocker, Prof. Erley und Prof. Bogner erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit2020
oder über QR-Code.



Management der multiplen Sklerose gibt unterschiedliche Empfehlungen für die jeweiligen klinischen Situationen – abhängig vom immunsuppressiven Wirkpotenzial der verschiedenen Substanzen (16).

Antientzündliche Therapie

Gegenwärtig wird die Immunmodulation als Therapieansatz bei COVID-19 geprüft, Therapeutika also, die auch zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen eingesetzt werden. Inflammationsparameter wie CRP, D-Dimer oder IL-6 zur Aktivitätsbeurteilung der Grunderkrankung dienen zudem als Surrogatmarker für eine Hyperinflammation (1, 17–22). Aufgrund von Erfahrungen aus der SARS-Epidemie bieten sich Glucocorticoide an (21). Es sind jedoch auch negative Krankheitsverläufe oder Sekundärinfektionen unter Steroiden berichtet worden, vor allem bei ≥ 5 mg Prednisolonäquivalent/d (3, 18). Allenfalls bei kritisch Kranken sollte eine Steroid-Therapie erwogen werden (23, 24). Bei Patienten, die unter einer dauerhaften immunsuppressiven Therapie stehen, ist jedoch nach einer COVID-19-Diagnose zunächst eine Dosisreduktion zu erwägen.

Mehrere Antikörper zur Therapie rheumatologischer Erkrankungen sind zugleich im Fokus als Therapie von COVID-19. Für den IL-6-Antikörper Tocilizumab sind günstige Effekte nach Applikation einer Einmaldosis bei 21 Patienten mit COVID-19 beschrieben worden (12, 25). Ob das auf alle Betroffenen übertragbar ist, ist unklar

(15). Bei einzelnen schwerkranken Patienten, die die Autoren behandelt haben, wurde kein nachteiliger Effekt gesehen. Zurückhaltung ist bei gleichzeitiger bakterieller Infektion geboten. Januskinase-Inhibitoren wie Baricitinib sind interessant, weil sie unter anderem mit dem Virus in der Lunge bei der Fusion mit seiner Zielzelle über die Blockade des Enzyms AAP1 interagieren (21, 26). Über Therapieeffekte der Tumornekrosefaktor- α -Blockade ist wenig bekannt, schädliche Einflüsse bei einer COVID-19-Infektion können noch nicht eingeschätzt werden (18). Bei einzelnen eher jüngeren COVID-19-Patienten konnten von den Autoren keine negativen Verläufe beobachtet werden, ähnlich urteilt ein Review (15). Befunde aus Mausmodellen suggerieren einen sinnvollen Therapieansatz auch von Immun-Checkpointinhibitoren, wofür bislang kaum Erfahrungen vorliegen (21). Viele Studien zu den genannten Ansätzen sind gestartet.

Zusammenfassung

- Die Relevanz von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und von Immundefektsyndromen sollte wenigstens so hoch wie eine Bedrohung durch COVID-19 eingeschätzt werden.
- Daher sollen immunsuppressive Therapien in der Regel weitergeführt werden; allenfalls in Einzelfällen gibt es Warnhinweise.
- Allerdings fehlen für die meisten Antikörper, Zytostatika und Ty-

COVID-19 bei Immunsuppression

Ist die Immunabwehr geschwächt, etwa nach einer Transplantation oder wegen einer Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen, ist theoretisch im Falle einer Infektion mit SARS-CoV-2 ein höheres Risiko zu erwarten. Evidenz zu dieser Frage gibt es kaum, die meisten Empfehlungen beruhen daher derzeit auf Expertenwissen.

Mark Oette, Oliver Witzke, Hartmut Stocker, Christiane Erley, Björn Erik-Ole Jensen, Johannes Bogner

Literatur

1. Fu L, Wang B, Yuan T, et al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
3. Schulze-Koops H, Holle J, Moosig F, et al.: Aktuelle Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Betreuung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen während der SARS-CoV-2-/COVID-19-Pandemie. *Z Rheumatol* 2020; 1–4. doi: 10.1007/s00393-020-00799-y.
4. DGHO: News zu COVID-19. <https://www.dgho.de/covid-19> (last accessed on 5 May 2020).
5. Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG): Aktualisierte Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft zur Gefährdung von HIV-Infizierten durch COVID-19, Stand 21. März 2020. <https://daig.net/de/site-content/news/stellungnahmen/stellungnahme-der-daig-zur-gefaehrung-von-menschen-mit-hiv-durch-covid-19-21-03.2020> (last accessed on 5 May 2020).
6. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al.: COVID-19 in patients with HIV: Clinical case series. *Lancet HIV* 2020. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9.
7. Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al.: COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus infection: A case series of 33 patients. *Infection* 2020; 48: accepted.
8. Jani M, Barton A, Hyrich K: Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: Are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 285–92.
9. Ritchie AI, Singanayagam A: Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: A double-edged sword? *Lancet* 2020; 395: 1111.
10. Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V.: Coronavirus SARS-CoV-2 – Informationen für Menschen mit CED. <https://www.dccv.de/betroffene-angehoerige/leben-mit-einer-ced/infektionskrankheitenimpfen/coronavirus/> (last accessed on 5 May 2020).
11. Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al.: Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2020. doi: 10.1111/ajt.15928.
12. Bhoori S, Rossi RE, Cittero D, et al.: COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30116-3.
13. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): Organspende und SARS COV-2/COVID-19. <https://www.dso.de/organspende/news-veranstaltungen/news/Organspende%20und%20SARS%20COV-2/COVID-19/19> (last accessed on 6 May 2020).
14. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al.: Management Of Patients On Dialysis And With Kidney Transplant During SARS-COV-2 (COVID-19) Pandemic In Brescia, Italy. *Kidney Int Rep* 2020; 5 (5): 580–5.
15. Russell B, Moss C, George G, et al.: Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience* 2020; 14: 1022.
16. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O: Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000009507.
17. Dreher M, Kersten A, Bickenbach J, et al.: The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 271–8.
18. Ye Q, Wang B, Mao J: The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.: for the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–4.
20. Panigada M, Bottino N, Tagliabue, et al.: Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.14850
21. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, et al.: Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmunity* 2020; 109: 102442.
22. Channappanavar R, Perlman S: Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 529–39.
23. Chen R, Tang X, Tan S, et al.: Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with Glucocorticoids: The Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129: 1441–52.
24. Cheng ZJ, Shan J: 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 2020; 48: 155–63.
25. Xu X, Han M, Li T, et al.: Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [published online ahead of print, 2020 April 29]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
26. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al.: Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395 (10223): e30–1.
27. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e. V.: COVID-19: Europäisches Fallregister für Coronavirus-Patienten im Aufbau. Meldung vom 19. März 2020. <https://www.dzif.de/de/covid-19-europaeisches-fallregister-fuer-coronavirus-patienten-im-aufbau> (last accessed on 6 May 2020).
28. von Lilienfeld-Toal M, Rührich MM, Mathies V, et al.: SARS-CoV-2: Vorgehen in der Krebstherapie. *Dtsch Arztebl* 2020; 117 (16): A-820/B-694.
29. Hargreaves J, Davey C; Group for lessons from pandemic HIV prevention for the COVID-19-response: Three lessons for the COVID-19 response from pandemic HIV. *Lancet HIV* 2020. doi: org/10.1016/S2352-3018(20)30110-7.
30. Du W, Yu J, Wang H, et al.: Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection* 2020; 1–8. doi: 10.1007/s15010-020-01427-2.
31. Fan Z, Chen L, Li J, et al.: Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; S1542-3565(20)30482-1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
32. Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums: Krebsstatistiken: So häufig ist Krebs in Deutschland. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsstatistiken.php> (last accessed on 6 May 2020).
33. Das Gastroenterologieportal: Statistiken CED. http://dasgastroenterologieportal.de/Statistiken_CED.html (last accessed on 6 May 2020).
34. Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J: Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/08*. Berlin 2017. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/85/VA-85-RheumatoideArthritis-Bericht_v6.pdf (last accessed on 6 May 2020).
35. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.: FAQ – Wie häufig ist die MS? <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/faq/wie-haeufig-ist-die-ms/> (last accessed on 6 May 2020).
36. Robert Koch-Institut: HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2018. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 6 May 2020).
37. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA): Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen. Abschlussbericht. https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/449_Nierenersatztherapie/Nierenersatztherapie_Abschlussbericht.pdf (last accessed on 6 May 2020).