

- Zusammenfassung -

Maximilian Constantin Töllner
Dr. med.

Die humorale Immunantwort von Patienten mit ANCA- assoziierter Vaskulitis nach SARS-CoV-2 Impfung

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. apl. Dr. med. Matthias Schaier

Immunsupprimierte haben ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf bei Infektionskrankheiten und sprechen gleichzeitig schlechter auf Impfungen an. Durch die COVID-19 Pandemie ist diese Bevölkerungsgruppe besonders bedroht und muss möglichst effektiv geschützt werden. Deshalb wurde in dieser Arbeit die humorale Immunantwort von Patienten mit ANCA- assoziierter Vaskulitis nach SARS-CoV-2 Impfung untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss von Rituximab auf die Immunantwort und dessen Dauer in einem erweiterten Patientenkollektiv untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, krankheits-beziehungsweise therapieadaptierte Impfschemata empfehlen zu können, um Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis besser gegen SARS-CoV-2 und dessen Varianten wie die B.1.617.2 (delta) Variante zu schützen.

Zu diesem Zweck wurden insgesamt 78 Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis nach erster, zweiter und vor und nach der dritten Impfung sowie 64 Patienten mit einer Rituximabtherapie innerhalb der letzten sieben Jahre nach erster und zweiter Impfung rekrutiert. Zu jedem Zeitpunkt wurden die Antikörper gegen das Spike S1 Protein von SARS-COV-2 und die Inhibition SARS-CoV-2 spezifischer neutralisierender Antikörper sowie Nierenfunktion und Krankheitsaktivität bestimmt. Weiterhin wurde die Antikörperantwort gegen verschiedene Oberflächenepitope von SARS-CoV-2 bestimmt.

Um eine Aussage über den Schutz vor der B.1.617.2 (delta) Variante nach zweiter, vor und nach dritter Impfung treffen zu können, wurde die Aktivität neutralisierender Antikörper mit einem Lebendvirus Assay gemessen. Außerdem wurden mögliche Impfreaktionen und Krankheitsrezidive nach allen Impfungen erfragt. Zusätzlich wurden bei den Patienten nach der zweiten Impfung die CD4⁺ und CD19⁺ Lymphozytensubpopulationen bestimmt. Nach der ersten und zweiten Impfung wurde die humorale Immunantwort der Teilnehmer jeweils mit impfstoff- und altersgleichen Kontrollen verglichen.

Nach der zweiten SARS-CoV-2 Impfung hatten die Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis eine signifikant niedrigere humorale Immunantwort als die gesunden Kontrollen. Antikörper gegen das Spike S1 Protein, SARS-CoV-2 spezifische neutralisierende Antikörper und die Aktivität neutralisierender Antikörper gegen die B.1.617.2 (delta) Variante waren signifikant reduziert. Die humorale Immunantwort von Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten SARS-CoV-2 Impfung Rituximab erhalten hatten, war besonders gering. Nur 30/65 Patienten mit ANCA- assoziierter Vaskulitis zeigten nach der zweiten Impfung eine Aktivität neutralisierender Antikörper gegen die B.1.617.2 (delta) Variante. Die humorale Immunantwort korrelierte dabei signifikant mit der Zahl der CD19⁺ B-Zellen.

Nach der dritten Impfung hatten die Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis eine signifikant höhere humorale Immunantwort als vor der dritten Impfung. 12/13 Patienten ohne Rituximabtherapie in den letzten 12 Monaten konnten die B.1.617.2 (delta) Variante neutralisieren, während keiner der neun Patienten mit Rituximabgabe in diesem Zeitraum Aktivität neutralisierender Antikörper zeigte.

Die Untersuchung der humoralen Immunantwort von Patienten mit einer Rituximabgabe in den letzten sieben Jahren vor der ersten SARS-CoV-2 Impfung zeigte noch eindrücklicher den negativen Effekt des Anti-CD20 Biologikums auf die Antikörperproduktion. Antikörper gegen das Spike S1 Protein, SARS-CoV-2 spezifische neutralisierende Antikörper und die Aktivität neutralisierender Antikörper gegen die B.1.617.2 (delta) Variante waren signifikant reduziert. Nur 13/64 Patienten neutralisierten die B.1.617.2 (delta) Variante. Kein Patient, der innerhalb der ersten sechs Monate nach Rituximabgabe geimpft wurde, neutralisierte die B.1.617.2 (delta) Variante. Im Zeitraum von 6-18 Monaten Abstand zwischen

letzter Rituximabgabe und erster Impfung stieg die humorale Immunantwort und war dabei sowohl von der Zahl der CD19⁺ Zellen als auch dem Zeitabstand zur letzten Rituximabgabe abhängig.

Die SARS-CoV-2 Impfung wurde von allen Patienten sehr gut vertragen. Nur ein Patient mit AAV hatte nach der ersten Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca ein Rezidiv der Grunderkrankung. Ansonsten konnte keine reduzierte Nierenfunktion oder erhöhte Krankheitsaktivität bei den Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis festgestellt werden.

Zusammenfassend haben Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis eine signifikant schlechtere humorale Immunantwort nach der zweiten SARS-CoV-2 Impfung. Rituximab hemmt die Antikörperproduktion besonders stark. Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis ohne Rituximabbehandlung profitierten von der Booster-Impfung und zeigten größtenteils eine Neutralisation der B.1.617.2 (delta) Variante. Dies entspricht nach aktuellem Forschungsstand dem Schutz vor einem schweren Verlauf. Da Patienten einer Rituximabbehandlung bis zu 6 Monate vor der SARS-CoV-2 Impfung keine humorale Antwort zeigten, sollte ein Auslassversuch beziehungsweise eine Verzögerung des Therapieplans überlegt werden, um diese gefährdeten Patienten effektiv zu schützen.