

Tessa Kühn

Dr. med.

Die Immunantwort nierentransplantierter Patienten nach einer COVID-19 Impfung im Rahmen einer kurzfristigen Modifikation der immunsuppressiven Therapie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Schaier

Nierentransplantierte Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Personen nur eine beeinträchtigte Immunantwort auf COVID-19 Impfungen. Um die vulnerablen Patienten vor einer schweren COVID-19 Erkrankung zu schützen besteht ein dringender Bedarf an neuen angepassten Impfstrategien. In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer COVID-19 Impfung die Auswirkung einer fünföchigen Pausierung von Mycophenolsäure auf die SARS-CoV-2-spezifische Immunantwort analysiert. Insgesamt wurden 76 nierentransplantierte Patienten ohne Serokonversion nach mindestens drei COVID-19 Impfdosen beliebigen Impfstoffs für die Gabe einer zusätzlichen Impfstoffdosis (100 µg mRNA-1273) rekrutiert. Es führten 43 (57%) Studienteilnehmer eine Pausierung von Mycophenolsäure durch, die fünf bis sieben Tage vor der Impfung startete und bis vier Wochen nach der Impfung andauerte. Die Entwicklung der Immunantworten wurden im Follow-up 1 und 2 analysiert. Im Follow-up 1 wurde die humorale Impfantwort eine Woche vor der Impfung bis einen Monat danach bestimmt. Die SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper stiegen für alle Patienten signifikant an, wobei der Anstieg signifikant stärker für Patienten mit einer Pausierung von Mycophenolsäure war. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen höheren SARS-CoV-2-spezifischen Antikörpertitern und neutralisierenden Antikörpern gegen die SARS-CoV-2 Varianten Delta und Omikron gezeigt werden. Im Follow-up 2 bestand die Kohorte infolge von Studienaustritten aus 69 Patienten, wovon 41 (59%) Patienten die Pausierung von Mycophenolsäure durchgeführt hatten. Die Entwicklung der humoralen Immunantwort wurde einen Monat bis drei Monate nach der Impfung untersucht. Zusätzlich wurde drei Monate nach der Impfung die SARS-CoV-2-spezifische T-Zell Reaktion gemessen. Die SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper zeigten drei Monate nach der Impfung eine insgesamt dezimierte humorale Immunantwort. Die Analyse der neutralisierenden Antikörper bei den 22 Patienten, die eine SARS-CoV-2 Durchbruchinfektion mit der Variante Omikron erlitten, zeigte eine bessere Neutralisierungsaktivität gegen den Wild-Typ und die Variante Delta als gegen Omikron. Während auch im Follow-up 2 eine Korrelation zwischen höheren SARS-CoV-2-

spezifischen Antikörpertitern und neutralisierenden Antikörpern gezeigt werden konnte, wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der T-Zell Reaktion und neutralisierenden Antikörpern festgestellt. Im Follow-up 1 und 2 wurden bei Patienten mit einer Pausierung von Mycophenolsäure routinemäßige Laborparameter, donorspezifische Antikörper sowie donorspezifische zellfreie DNA untersucht. Während des Studienverlaufs blieb die Transplantatfunktion der Patienten stabil. Dennoch wurden im Follow-up 1 einen Monat nach der Impfung insgesamt acht Zunahmen und zwei Abnahmen an Intensität von donorspezifischen Antikörpern verzeichnet. Im Follow-up 2 konnten jedoch mehr Abnahmen als Zunahmen an Intensität von donorspezifischen Antikörpern beobachtet werden.

Die Analyse beider Follow-up Studien zeigte, dass die Immunantwort von Patienten mit einer Pausierung von Mycophenolsäure einen Monat nach der Impfung signifikant anstieg, jedoch drei Monate nach der Impfung insbesondere aufgrund einer schwindenden Antikörperaktivität nachließen, sodass kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Patienten mit und ohne Pausierung bestand. Die Transplantatfunktionen blieben stabil und eine Umkehr der Zunahmen an Intensität von donorspezifischen Antikörpern, die einen Monat nach der Impfung registriert wurden, konnte drei Monate nach der Impfung beobachtet werden. Um die Effekte und Sicherheit einer Pausierung von Mycophenolsäure in der Zukunft zu maximieren, wurde gezeigt, dass eine Pausierung fünf Wochen betragen sollte. Ebenso sollten Aufnahmekriterien von Patienten ein zurückliegendes Transplantationsdatum von mindestens einem Jahr beinhalten, ein immunsuppressives Regime ohne Belatacept sowie keine vorher bestehenden donorspezifischen Antikörper. In Anbetracht des weiter bestehenden Risikos einer verstärkten Alloimmunantwort sollte jedoch eine Pausierung von Mycophenolsäure nur mit äußerster Sorgfalt erwogen werden. Zur Zeit der Konzeption dieser Studie, im November 2021, dominierte die SARS-CoV-2 Variante Delta. Nierentransplantierte Patienten sahen sich mit schweren Krankheitsverläufen und einer hohen Mortalität konfrontiert, wobei die mögliche verbesserte impfinduzierte Immunität, die eine Pausierung von Mycophenolsäure bot, das Risiko überwog. Unter der Dominanz der SARS-CoV-2 Variante Omikron zeigten hingegen selbst nierentransplantierte Patienten keine schweren Krankheitsverläufe. Deshalb, wenngleich Ansätze ohne Immunmodulation bislang keine ausreichende Impfreaktion bei nierentransplantierten Patienten ohne vorheriger Serokonversion hervorrufen konnten, stellen sie momentan die bestmögliche Option dar. Dennoch, in der Zukunft können sich neue Varianten bilden, die eine verbesserte Übertragbarkeit sowie schwerere Krankheitsverläufe auslösen können. Ob dann eine Pausierung von Mycophenolsäure für den einzelnen Patienten indiziert ist, wird maßgeblich von der epidemiologischen Lage der COVID-19 Pandemie abhängen und einer Nutzen-Risiko-Bewertung bedürfen.