Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Christian Rump

Observationsstudie zur eingeschränkten humoralen Impfantwort nach SARS-CoV2 Impfung bei nierentransplantierten Patient/-innen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Svenja Fischer
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Jörg Timm
Drittgutachterin: Prof. Dr. med. Sibylle von Vietinghoff

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

[1] Kolb T, Fischer S, Müller L, Lübke N, Hillebrandt J, Andrée M, Schmitz M, Schmidt C, Küçükköylü S, Koster L, Kittel M, Weiland L, Dreyling KW, Hetzel G, Adams O, Schaal H, Ivens K, Rump LC, Timm J, Stegbauer J. (2021)
***Impaired Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Dialysis Patients and in Kidney Transplant Recipients*.**
Kidney360. 2021 Jul 13;2(9):1491-1498. doi: 10.34067/KID.0003512021. PMID: 35373105; PMCID: PMC878613

[2] Kantauskaite M, Müller L, Kolb T, Fischer S, Hillebrandt J, Ivens K, Andree M, Luedde T, Orth HM, Adams O, Schaal H, Schmidt C, Königshausen E, Rump LC, Timm J, Stegbauer J. (2022)
***Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients*.**
Am J Transplant. 2022 Feb;22(2):634-639. doi: 10.1111/ajt.16851. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34551181; PMCID: PMC8653081.

[3] Kantauskaite M, Müller L, Hillebrandt J, Lamberti J, Fischer S, Kolb T, Ivens K, Koch M, Andree M, Lübke N, Schmitz M, Luedde T, Orth HM, Feldt T, Schaal H, Adams O, Schmidt C, Kittel M, Königshausen E, Rump LC, Timm J, Stegbauer J. (2022)
***Immune response to third SARS-CoV-2 vaccination in seronegative kidney transplant recipients: Possible improvement by mycophenolate mofetil reduction*.** Clin Transplant. 2022 Aug 23:e14790. doi: 10.1111/ctr.14790. Epub ahead of print. PMID: 35997031; PMCID: PMC9539238.

Zusammenfassung

Eine Nierentransplantation erfordert eine lebenslange medikamentöse Immunsuppression. Diese schwächt das Immunsystem und verringert damit die Impfreaktion im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zugleich haben Nierentransplantierte ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Infektionen und eine deutlich erhöhte Mortalität.

Das SARS-CoV-2 Virus wurde im Dezember 2019 in Wuhan identifiziert und breitete sich pandemisch aus. Das Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht vor allem Infektionen der Atemwege, kann aber auch viele andere Organe befallen.

Die Studie untersuchte als prospektive Beobachtungsstudie 245 nierentransplanierte Patient/-innen und bestimmte deren humorale Impfantwort nach zwei bzw. drei COVID-19 Impfungen mit mRNA- sowie Vektorimpfstoffen. Zum Vergleich zogen wir eine Kontrollgruppe einer historischen Studie der Virologie der Uniklinik Düsseldorf heran, in der 176 Bewohner/-innen, sowie Mitarbeitende eines Pflegeheims in Köln analysiert wurden.
Nach durchschnittlich 16 ± 4 Tagen bei den Transplantierten und nach 17 Tagen in der Kontrollgruppe wurden nach den zwei Impfungen die SARS-CoV-2-IgG-Antikörper mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) von Euroimmun AG und die neutralisierenden Antikörper mit einem seriellen Verdünnungs-Endpunkt-Neutralisationstest bestimmt.
Nach zwei Impfungen sind nur 24,9% (61) der Nierentransplantierten serokonvertiert. Der mediane SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel der Nierentransplantierten verglichen mit der Kontrollgruppe war signifikant niedriger mit (0 [0-35] BAU/ml vs. 1825,8 [550-3206,6] BAU/ml, p<0,001). Ebenso unterschieden sich die NTs beider Gruppen signifikant (0 [0-0] vs. 1:60 [1:20-1:160] BAU/ml, p<0,001).
Der stärkste Einfluss auf die Bildung von SARS-CoV-2-IgG-Antikörper war die Einnahme von Mycophenolat mofetil (MMF) (p<0,0001). Die Dosis von MMF (p<0,0001), sowie der Talspiegel (p<0,0001) von MMF korrelierten ebenfalls mit dem Impferfolg. So sind nur zwei Patient/-innen mit einer Dosis von >1 g pro Tag seropositiv geworden. Weitere univariate einflussnehmende Parameter waren die Impfung mit mRNA-1273 (Moderna) (p<0,0009), die Transplantations-Dauer (p=0,043), ein duales immunsuppressives Regime (p<0,0001) und die Einnahme von Ciclosporin (p= 0,0174) sowie Tacrolimus (p= 0,03879).
Nach einer dritten Impfung von 174 Patient/-innen waren 56 (32,1%) nachträglich serokonvertiert. Für dieses Ergebnis waren in der multivariaten Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination die entscheidenden Parameter der Antikörperspiegel nach der zweiten Impfung, sowie die Transplantations-Dauer (OR 1,38 (95% CI 1,09-1,76), p =0,006); (OR 1,04 (95% CI 1,02-1,07), p<0,001).
Die nachweisbar verminderte Immunantwort bei Nierentransplantierten zeigt die Unverzichtbarkeit eines angepasstes Impfschemas auf, so dass in Zukunft ggf. höhere Dosen und eine höhere Anzahl an Impfungen erforderlich sind.

Abstract

Kidney transplantation requires lifelong immunosuppression, which causes a compromised immune system and a weak vaccine response compared to the general population. Kidney transplant recipients have an increased risk of severe COVID-19 infections and a significantly increased mortality.

SARS-CoV-2 is a virus identified in Wuhan in December 2019 and spread as a pandemic. The SARS-CoV-2 coronavirus primarily causes respiratory infections but can also affect other organs.

This study examined 245 kidney transplant recipients as a prospective multicenter observational study and measured their humoral response after two or three COVID-19 vaccination with mRNA as well as vector vaccines. We compared the data to a control group of a historical study of the virology of the University Hospital Düsseldorf, which had analyzed 176 residents as well as employees of a nursing home in Cologne.
In average 16 ± 4 days after the two vaccinations in the kidney transplant recipients group and after 17 days in the control group, the SARS-CoV-2 IgG antibodies were detected. IgG-antibodies were measured with Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) by Euroimmun AG. In addition, neutralizing antibodies were determined with a serial dilution endpoint neutralization test.
After two vaccinations, only 24.9% (61) transplant recipients seroconverted. The median SARS-CoV-2 antibody in the kidney transplant cohort compared to the control group was significantly lower (0 [0-35] BAU/ml vs. 1825.8 [550-3206.6] BAU/ml, $p<0.001$).
Similarly, neutralizing antibodies of both groups differed significantly (0 [0-0] vs. 1:60 [1:20-1:160] BAU/ml, $p<0.001$).
The strongest influence on the formation of SARS-CoV-2 IgG antibodies was the intake of mycophenolate mofetil (MMF) ($p<0.0001$). The dose of MMF ($p<0.0001$) and the MMF blood level ($p<0.0001$) of MMF also correlated. Only two patients with a dose of >1 g per day became seropositive. Other univariate influencing parameters were vaccination with mRNA-1273(Moderna) ($p<0.0009$), time since transplantation ($p=0.043$), a dual immunosuppressive regimen ($p<0.0001$) and the use of ciclosporin ($p=0.0174$) and tacrolimus ($p= 0.03879$).
After the third vaccination, 56 out of 174 (32.1%) kidney transplant recipients seroconverted subsequently. In the multivariate regression analysis with backward elimination, the most decisive parameter was the antibody level after the second vaccination, as well as the time since transplantation (OR 1.38 (95% CI 1.09-1.76), $p=0.006$); (OR 1.04 (95% CI 1.02-1.07), $p=0.001$).
In conclusion, our data of a reduced immune response in kidney transplant recipients reinforces the indispensability of an adapted vaccination schedule, which may require higher doses and a higher number of vaccinations.

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
Ak	Antikörper
ARDS	*Acute Respiratory Distress Syndrome*
BK	Humanes Polyomavirus 1
BMI	*Body mass index*
CD	*Cluster of differentiation*
CI	*Confidence Interval*
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
COVID-19	*Corona Virus Disease 2019*
DNA	*Deoxyribonucleic acid*
eGRF	*Estimated glomerular filtration rate*
ELISA	*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
FKBP12	FK-bindendes Protein
HLA	humane Leukozyten-Antigene
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
JAK-Kinase	Janus-Kinase
KDIGO	*Kidney Disease Improving Global Outcomes*
m-Tor	*Mechanistic Target of Rapamycin*
MERS-CoV	*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*
MHC	*Major Histocompatibility Complex*
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
mRNA	*messenger RNA*
MRSA	methicillinresistente Staphylococcus aures
NF-AT	*nuclear factor of activated T cells*
NF-κB	nuclear factor *„kappa-light-chain-enhancer" of activated B-cells*
NT	neutralisierende Antikörper
NTX	Nierentransplantation
OR	*Odds-Ratio*
RNA	*ribonucleic acid*
RT-PCR	*Real time* Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SARS-CoV-2	*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*
STIKO	Ständige Impfkommission
TZR	T-Zell-Rezeptor
WHO	*World Health Organization*

Einheiten

BAU	*Binding antibody units*
m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
µg	Mikrogramm

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 1

1.1. Nierentransplantation Definition und Epidemiologie 1

1.2. Immunsuppression nach Transplantation 2
1.2.1. Allgemeines 2
1.2.2. Glukokortikoide 4
1.2.3. Calcineurininhibitoren 4
1.2.4. Antimetabolite 5
1.2.5. Weitere Immunsuppressiva 5
1.2.6. Komorbiditäten durch Immunsuppression 6

1.3. SARS-CoV-2 8
1.3.1. SARS-CoV-2 Aufbau und Symptome 8
1.3.2. SARS-CoV-2 Varianten 9
1.3.3. COVID- 19 Diagnostik 10
1.3.4. COVID- 19 bei Nierenkrankheit 11
1.3.5. COVID- 19 bei Nierentransplantierten 11
1.3.6. COVID- 19 Therapie 12
1.3.7. COVID- 19 Impfungen 13
1.3.7.1. mRNA-Impfstoffe 13
1.3.7.2. Vektorimpfstoffe 15

1.4. Ziele der Arbeit 16

2. METHODIK 17

2.3. Studiendesign 17
2.3.1. Studienaufbau 17
2.3.2. Studienteilnehmende 18
2.3.3. Kontrollgruppe 18

2.4. Labormethoden 19
2.4.1. Anti-SARS-CoV-2-ELISA 19
2.4.2. Neutralisationstest 19

2.5. Befragung Verträglichkeit der Impfung 20

2.6. Statistik 20

3. ERGEBNISSE 21

3.1. Studienpopulation 21
3.1.1. Epidemiologische Daten 21
3.1.2. Nierenfunktion 21
3.1.3. Dauer Nierentransplantation 22

3.2. SARS-CoV-2-Impfung 22
3.2.1. SARS-CoV-2-IgG-Ak 22
3.2.2. Neutralisierende Antikörper 24
3.2.3. Impfstoffe 26
3.2.4. Unerwünschte Nebenwirkungen 27

3.3. Immunsuppression 28
3.3.1. Korrelation Impferfolg - MMF 29
3.3.2. Korrelation Impferfolg - Tacrolimusspiegel 32

3.4. Regressionsanalyse 33

3.5. Dritte Impfung 34

4. DISKUSSION 37

4.1. Humorale Impfantwort nach SARS-CoV-2-Impfung 37
4.1.1. SARS-CoV-2- Titer nach erster und zweiter Impfung 37
4.1.2. Neutralisierende Antikörper nach erster und zweiter Impfung 38
4.1.3. Unerwünschte Nebenwirkungen nach erster und zweiter Impfung 39

4.2. Einflussfaktoren auf den Impferfolg bei Nierentransplantierten 39
4.2.1. Einfluss der Demographie auf die Immunantwort 40
4.2.2. Einfluss der Immunsuppression auf die Immunantwort 40
4.2.3. Einfluss der Nierenfunktion auf die Immunantwort 41
4.2.4. Einfluss der Zeitdauer der Nierentransplantation auf die Immunantwort 42
4.2.5. Einfluss der Impfstoff-Wahl auf die Immunantwort 42

4.3. Dritte Impfung 43
4.3.1. SARS-CoV-2- Titer und neutralisierende Antikörper 43
4.3.2. Einflussfaktoren auf die Immunantwort 43

4.4. Ausblick und Empfehlung eines angepassten Impfschemas 44

1. Einleitung

1.1. Nierentransplantation Definition und Epidemiologie

Eine chronische Nierenkrankheit ist laut der *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012) definiert als Veränderung der Struktur oder Funktion der Nieren, mit einer *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) < 60 ml/min/1.73m^2 oder einer Albuminausscheidung > 30 mg pro Tag über mindestens drei Monate [4]. Die Formel der eGFR nach *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) berücksichtigt dabei das gemessene Serumkreatinin und die standardisierte Abschätzung der Körperoberfläche.

Die Folgen einer chronischen Nierenkrankheit sind irreversible Verminderungen der exkretorischen und inkretorischen Funktionen der Nieren. Eine chronische Nierenersatztherapie, wie die Dialyse oder Organtransplantation kann so unausweichlich werden. Die Therapie soll eine Elimination von Wasser und harnpflichten Substanzen ermöglichen und dadurch Störungen im Elektrolyt- sowie Säure-Base – Haushalt vorbeugen. Dabei unterscheidet man drei Arten der Nierenersatztherapie. Die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation.

Die Hämodialyse ist mit 65% in Deutschland das häufigste Verfahren. Hierbei wird das physikalische Prinzip der Osmose verwendet. Über eine semipermeable Membran werden die harnpflichtigen Substanzen, angetrieben durch einen Konzentrationsgradienten, aus dem Blut gefiltert. Bei Bedarf kann durch eine Ultrafiltration auch Wasser mitgezogen werden. Dafür wird das Blut der Patient/-innen über einen gefäßchirurgisch angelegten Shunt (meist zwischen einer Unterarmarterie und Vene) oder einen großlumigen zentralen Venenkatheter erst dem Patienten/ der Patientin entzogen, in einer Maschine gefiltert und dann wieder zurückgegeben. Meistens müssen die Betroffenen dafür dreimal wöchentlich in ein Dialyse-Zentrum gehen. Die 5-Jahres-Überlebensrate an der Hämodialyse liegt bei ca. 40,8%, da es sich hierbei um ein multipel vorerkranktes Patient/-innen-Kollektiv handelt [5].

Peritonealdialyse nutzen ca. 10% der Menschen, im Gegensatz zur Hämodialyse wird hier das stark durchblutete Peritoneum als natürliche semipermeable Membran eingesetzt. Dafür wird zunächst laparoskopisch ein Katheter in den Bauchraum eingebracht, wodurch dann Dialysat in die Bauchhöhle eingelassen und nach dem Stoffaustausch wieder entfernt werden kann. Der Vorteil zeigt sich vor allen in den ersten zwei bis drei Behandlungsjahren, da in der Zeit eine verringerte Mortalität im Vergleich zur Hämodialyse nachgewiesen wurde und gut geschulte Patient/-innen das Verfahren auch zu Hause allein anwenden können. Nach den ersten Jahren wechseln jedoch viele auf die Hämodialyse, da die Nebenwirkungen wie Kathetertunnelinfektionen oder Peritonitiden die Peritonealdialyse erschweren oder gar unmöglich machen.

Aber selbst eine optimal eingestellte Dialyse reicht nicht an den Benefit einer Nierentransplantation heran. Im Vergleich zur Dialysetherapie erhöht sich die Lebenserwartung nach der Transplantation um 17 Jahre (in der Altersgruppe 20-40 Jahre). [6]

Es gibt die Möglichkeit einer Leichen-, sowie Lebendspende. Bei beiden Verfahren wird die Niere meist extraperitoneal in die Fossa iliaca transplantiert. Die verkürzte Ischämie-Zeit des Organs bei der Operation durch Lebendspenden spielt eine entscheidende Rolle für das verbesserte Transplantat-Überleben. Allerdings bringt die Population der Lebendspenden-Empfänger/-innen weitere Faktoren für eine bessere Prognose mit sich, wie z.B. niedrigere Kreatinin-Werte vom Empfänger/-in und Spender/-in, kürzere Nierenersatztherapie vor der Transplantation sowie mehr Humane Leukozyten-Antigene (HLA)-identische Kombinationen [7]. So liegt die 5-Jahres Überlebensrate des Transplantats für Lebendspenden bei 87,1% und bei 75,6% bei Leichenspenden. [5]

Trotz eindeutiger Überlegenheit der Nierentransplantation gegenüber der Dialyse, gibt es nach wie vor ein Missverhältnis von Angebot und Nachfrage. So wurden 2020 in Deutschland zwar 1909 Nieren gespendet, trotzdem warten noch über 7000 Patient/-innen auf ein Organ. [8]

Doch auch bei der Transplantation sind die Nebenwirkungen nicht außer Acht zu lassen, die vor allem durch die nun lebenslang notwendige Immunsuppression zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion entstehen. Mehr dazu im Kapitel 1.2.

1.2. Immunsuppression nach Transplantation

1.2.1. Allgemeines

Um einer Abstoßung des Transplantats vorzubeugen, ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie unumgänglich.

Die meisten Immunsuppressiva entfalten ihre Wirkung, indem sie die Anzahl von Lymphozyten verringern oder Lymphozytenreaktionswege unterbrechen, z.B. durch Komplexbildungen, die dann enzymatische Vorgänge unterbrechen und die T-Zell Aktivierung stoppen [9]. Siehe Abb. 1. Genauere Wirkungsweisen werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

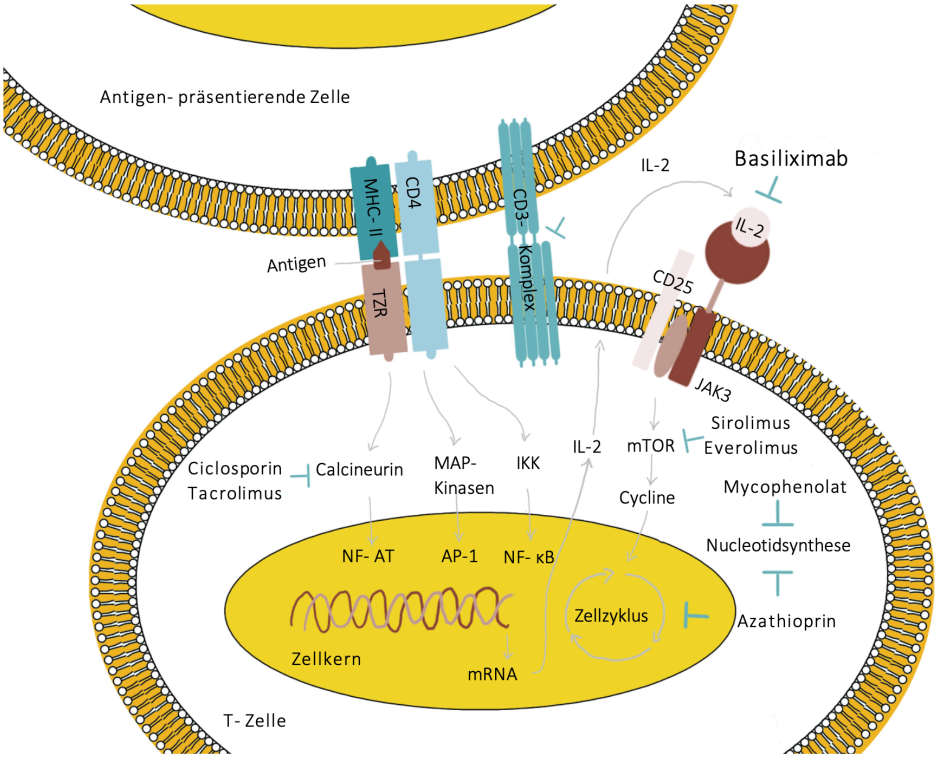


Abb. 1: **Wirkmechanismus Immunsuppressiva**. IL-2= Interleukin-2, CD= *cluster of differentiation*, mTOR= *mammalian Target of Rapamycin*, JAK= Janus-Kinase, NF-AT= nuclear *factor of activated T-cells* AP= *activator-protein*, NF-κB: *nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*, MAP-Kinasen: *mitogen-activated protein,* mRNA: *messenger ribonucleic acid*, TZR: T-Zell-Rezeptor, MHC: *major histocompatibility complex, IKK: IκB kinase.*

[nach: Mutschler et al. Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage 2012] [10]

Die Immunsuppression erfolgt die ersten Tage nach der Transplantation als Induktionstherapie, dann wird sie durch eine Erhaltungstherapie abgelöst. Die Induktionstherapie besteht aus vier Immunsuppressiva. Nach der Anfangszeit wird die Erhaltungstherapie, in den meisten Fällen nur noch mit drei Medikamenten (sogenannte Tripple-Therapie) durchgeführt.

Für die Induktionstherapie werden Glukokortikoide, Calcineurininhibitoren und Antimetabolite mit mono- oder polyklonalen Antikörpern kombiniert. Basiliximab und Daclizumab sind häufig verwendete monoklonale Antikörper, diese binden und blockieren die Interleukin-2-Rezeptor-A-Kette (*cluster of differentiation* (CD)25-Antigen) auf aktivierten T-Zellen und inhibieren diese dadurch (siehe Abb.1) [9]. Basiliximab wird an Tag null und vier postoperativ eingesetzt.

Immunsuppressiva unterliegen individuellen pharmakokinetischen Schwankungen. Das macht ein engmaschiges Monitoring mit Kontrolle des Blutspiegels und dementsprechender Dosisanpassungen notwendig, um die optimale Wirkung mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erzielen.

1.2.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide zählen zu den Steroiden und haben eine breite Wirkung auf das Immunsystem. Dabei lässt sich ein *deoxyribonucleic acid* (DNA)-Bindungs-abhängiger von einem DNA-Bindungs-unabhängigen Mechanismus unterscheiden.

Binden Glukokortikoide an den Glukokortikoid-Rezeptor kann der Komplex in den Zellkern wandern und an regulatorische Abschnitte der Zielgene binden und darüber die Transkription beeinflussen. Aber auch ohne direkte DNA-Bindung kann über Protein-Protein-Wechselwirkungen eine Hemmung der Gentranskription ermöglicht werden z.B. über eine Interaktion mit dem Transkriptionsfaktor *Nuclear Factor κappa B.*
Beide Wege führen zur Hemmung der Transkription von verschiedenen Zytokinen wie Interleukin (IL) 1 und 2 sowie Tumornekrosefaktor-α und Interferon-γ. [11]

Als Orientierung gibt die Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalen die Empfehlung prä- bzw. intraoperativ 250–500 mg intravenös Methylprednisolon zu verabreichen. Postoperativ werden lokale Schemata zur Dosisreduktion je nach Krankenhaus benutzt. So dass meist nach 3-6 Monaten eine Erhaltungsdosis von 5 mg/Tag erreicht wird [12].
Das Ziel ist es unter der Cushing-Schwelle von 7,5 mg/Tag zu bleiben, um die starken Nebenwirkungen wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Glukoseintoleranz und eine Knochenatrophie durch Hemmung der Osteoblasten zu minimieren. [12]

1.2.3. Calcineurininhibitoren

Tacrolimus und Ciclosporin gehören zu der Gruppe der Calcineurininhibitoren (CNI).
Die beiden Substanzen binden jeweils an ein Immunophilin, Ciclosporin an Cyclophilin und Tacrolimus an das FK-bindendes Protein (FKBP12) und erhöhen dadurch die Affinität des Immunophilins zu Calcineurin.
Calcineurin ist eine Calcium- und Calmodulin-abhängige Phosphatase. Ihre Funktion ist die Aktivierung von T-Zellen, indem es den Transkriptionsfaktor NF-AT (*nuclear factor of activated T cells*) und eine Calmodulin-aktivierte Serinphosphatase aktiviert. Das wiederum setzt die Transkription von proinflammatorischen wie IL 2, 4 in Gang. Dies wird dann aber durch den Arzneimittel-Immunophilin Komplex verhindert. [12].

Die Dosierungen der beiden Medikamente bestimmt man anhand der gewünschten Zielspiegel. Bei der Therapie mit Tacrolimus beginnt man bei einem Talblutspiegel zwischen 6-12 ng/ml. Ab ca. 13 Wochen nach der Transplantation sollte sich der Spiegel zwischen 4-7 ng/ml eingepegelt haben.
Bei Ciclosporin sollte der anfängliche Spiegel bei 150-200 ng/ml liegen und kann dann nach schrittweiser Reduzierung in den ersten 13. Wochen auf 80-100 ng/ml gesenkt werden.
Neben der diabetogen Wirkungen von Tacrolimus kann es sowohl zu Haarausfall, als auch zu Tremor führen, dieser ist meist durch eine Reduktion der Dosis gut kontrollierbar [12].
Da Ciclosporin ein stärkeres Nebenwirkungsprofil mit Hypertonie, Hyperlipidiämie und Nephrotoxizität aufweist, sieht die Leitlinie primär die Anwendung von Tacrolimus vor [13]. Ob statt Tacrolimus, Ciclosporin noch verwendet wird, bestimmen die Zentren

individuell bei besonderen Indikation wie gute HLA-Übereinstimmung, *Body-Mass-Index* (BMI) >30 oder einen bekannten Diabetes mellitus [12].

1.2.4. Antimetabolite

Die beiden Antimetabolite Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil hemmen die Purin-Biosynthese.
Azathioprin wird als inaktives *Prodrug* durch die Thiopurinmethyltransferase in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Als Purinanalogon wird es dann anstelle des eigentlichen Nukleotides in die DNA bzw. RNA eingebaut und hemmt dadurch die DNA- oder RNA-Synthese. Dies hindert die proliferationsaktiven Lymphozyten an ihrer Teilung.

Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Mycophenolat-Natrium (Myfortic®) werden zu Mycophenolsäure umgewandelt. Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist ein Ester-*Prodrug* und wird erst im Körper zu Mycophenolsäure umgewandelt. Mycophenolat-Natrium hingegen liegt bereits als deprotonierte und magensaftresistente Säure vor.
Die Mycophenolsäure hemmt reversibel die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase, ein Enzym, das Inosin-Monophosphat in Xanthosin-Monophosphat umwandelt. Dies ist ein Vorläufer von Guanin-Nucleotiden und damit ein entscheidender Baustein der Purinbiosynthese. Dieser ist vor allem für die Lymphozyten essenziell, da andere Zellen einen Großteil ihrer Purine durch den *salvage pathway* wiederverwenden können. [11]
Als initiale Dosierung werden 2x täglich 1000 mg CellCept® oder 2x täglich 720 mg Myfortic® verabreicht. Die Erhaltungsdosis kann dann je nach individuellen Risikoprofil unterschiedlich aussehen.
Bei beiden Präparaten häufen sich Diarrhöen, Nausea und abdominelle Schmerzen als unerwünschte Nebenwirkungen. Überdies hinaus lassen sich eine Knochenmarks - toxizität mit Leukopenien, seltener auch Anämie und Thrombopenien beobachten. [12]

Wenn in der folgenden Arbeit von MMF die Rede ist, schließt das immer Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und Mycophenolat-Natrium (Myfortic®) ein.

1.2.5. Weitere Immunsuppressiva

Seltener in Verwendungen sind *mechanistic Target of Rapamycin* (m-TOR) -
Inhibitoren wie Sirolimus (früher Rapamycin) und Everolimus, welche in die Signalübertagung der T-Zell-Wachstumsfaktoren eingreifen, indem sie das Immunophilin FKBP12 binden. Damit inhibieren sie die Serin/Threonin-Kinase m-TOR. So wird die Proliferation der T-Lymphozyten im Zellzyklus gestoppt. [9]

Relativ neu in der Anwendung ist das nur einmal im Monat intravenös verabreichte Belatacept. Belatacept ist ein Fusionsprotein, das die Bindung der kostimulatorischen Liganden CD80 und CD86 an das auf T-Zellen befindliche CD28 unterbindet [14]. Diese Interaktionen stellen eine Bedingung für die Kostimulation von T-Zellen da und ist somit notwendig für die Aktivierung sowie deren Proliferation.

1.2.6. Komorbiditäten durch Immunsuppression

Trotz unterschiedlichster Wirkmechanismen bedingen alle Immunsuppressiva ähnliche Komplikationen und erhöhen so Mortalität und Morbidität nach Nierentransplantation.

Durch die starke Suppression des Immunsystems im ersten Jahr der Transplantation sind in diesem Zeitraum 32,2% der Todessfälle auf eine Infektion zurückzuführen. Da im Laufe der Transplantation die Immunsuppression verringert wird, sinkt die Rate in den Jahren zwei-fünf nach Transplantation auf 16,4%. [15]

Im ersten Monat nach der Transplantation ist das Risiko für nosokomiale oder durch die Operation erworbene Infektionen wie Harnblasenkatheterinfektionen erhöht. Zu den Auslösern zählen zunehmend resistente Keime wie multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) oder der methicillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA).

In den ersten sechs Monaten nach der Transplantation ist das Risiko einer Infektion oder Aktivierung von endogenen Erregern, die durch das Transplantat aufgenommen werden, erhöht. Zu den häufigsten Erregern zählen unteranderem CMV (Zytomegalievirus), BK-Virus (Humanes-Polyomavirus) oder Hepatitis C.

Eine CMV-Infektion gilt als häufigste opportunistische Infektion, die Gefahr ist besonders hoch, wenn der Spender / die Spenderin seropositiv für das Virus ist, der Empfänger / die Empfängerin aber seronegativ. Die Erkrankung kann verschiedene Organe betreffen, neben einer Pneumonie und Hepatitis, kann es sowohl das Auge wie den Gastrointestinal -Trakt befallen. Neben den offensichtlichen Problemen einer Infektion, kann es zum verringertem Überleben der Patient/-in oder zum Transplantatversagen kommen. Um dem entgegenzuwirken werden Risikopatient/-innen prophylaktisch mit antiviralen Medikamenten z.B. Valganciclovir versorgt. [16]

10% der Empfänger/-innen von Nierentransplanten sind von einer Polyomavirus-assoziierten Nephropathie betroffen. Meist innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation geht der BK-Nephropathie eine sogenannte BK-Virämie voraus. Da es in den meisten Fällen, zur Nierenfunktionsstörung kommt, sind regelmäßige Kontrollen unerlässlich. [16]

Früher hat Pneumozystis-jirovecii in den ersten drei- bis sechs Monaten zu einer schweren Pneumonie mit einer Mortalitätsrate von 29-50% geführt. Diese Zahlen können mittlerweile durch eine Prophylaxe im ersten Jahr mit Cotrimoxazol deutlich reduziert werden. [16]

Nach 12 Monaten nimmt dann die Infektionsrate ab, so dass dann vor allem Harnwegsinfekte und Pneumonien den hauptsächlichen Infektfokus ausmachen. [17]

Um Infektionen vorzubeugen, führt man engmaschige Kontrollen durch und verabreicht prophylaktische anti-infektive Wirkstoffe, wenn möglich auch Impfungen und eine frühzeitige Therapie bei bekannter Infektion. Im Falle einer Erkrankung müssen die

Immunsuppressiva angepasst, bei Bedarf sogar intermittierend pausiert werden, damit das eigene Immunsystem wieder verstärkt arbeiten kann.

Patient/-innen auf der Warteliste für ein neues Organ sollten alle durch die Ständige Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen erhalten, da die Immunsuppression nach der Transplantation eine optimale Wirkung verhindern kann, indem eine ausreichende Bildung von Gedächtniszellen und Antikörpern unterdrückt wird.
Ist durch eine schnelle Leichenspende die Zeit nicht ausreichend, sollte ein Mindestabstand von vier Wochen vor der Transplantation und drei bis sechs Monaten danach eingehalten werden, da ab dem Zeitpunkt die Dosis der Immunsuppression wieder reduziert wird.

Da die Influenzaimpfung mit einem saisonalen Impfstoff durchgeführt wird, kann hier eine Ausnahme gemacht werden. Auf Grund dessen ist eine Impfung bereits ab dem zweiten Monat nach der Transplantation möglich, eine Nachimpfung nach drei-sechs Monaten sollte aber erwogen werden.
Lebendimpfstoffe sind bei immunsupprimierten Patient/-innen kontraindiziert, da das Risiko eine Rückmutation in den pathogenen Stamm und damit auch die Gefahr einer disseminierten Infektion besteht. [18]

Durch die Immunsuppression kann auch die Tumorabwehr eingeschränkt werden. Während Tumore zu Beginn der Transplantation eine untergeordnete Rolle spielen, nimmt die Inzidenz im Laufe der Zeit zu, sodass Nierentransplantierte ein zwei-vierfach-fach erhöhtes Risiko haben, Tumore zu entwickeln, wobei Hauttumore, Lymphome und Nierenzellkarzinome die höchste Inzidenz haben [19].

1.2.7. Impfungen bei Nierentransplantierten

Durch das reduzierte Immunsystem bei lebenslanger Immunsuppressiva – Einnahme ist auch die Impfantwort und die Entwicklung von schützenden Antikörpern nach Impfungen geschwächt.
Im Jahr 2013 wurde eine systematische *Review* veröffentlicht, die Daten von Organtransplantieren (Herz, Lunge, Niere, Leber) mit diversen Impfungen gesammelt hat. Darunter waren allein 36 Studien zur Grippeimpfung, sowie Studien zu Streptococcus pneumoniae, Hepatitis B, Varizellen usw. Diese Daten präsentierten sich durchaus heterogen, aber z.B. bei Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken, Hepatitis B und Haemophilus influenzae zeigten ein Großteil der Studien eingeschränkte Impferfolge im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. [20]
Auch bei aktuelleren Studien zur Influenza-Impfung [21] und bei Impfungen gegen Pneumokokken [22, 23] bleibt die Wirksamkeit geringer als bei der Allgemeinbevölkerung.
Da ein Schutz vor Infektionen aber gerade bei diesen Patient/-innen sehr wichtig ist, wurden experimentell Impfschemata sowie Dosierungen angepasst.
So ließ sich bei einer randomisierten multizentrischen Studie feststellen, dass bei der Influenza-Impfung durch eine *Boosterung* in Rahmen einer zweiten Impfung nach fünf Wochen, die Rate der Serokonversion bei Organtransplantierten stieg [24].

1.3. SARS-CoV-2

1.3.1. SARS-CoV-2 Aufbau und Symptome

Bei dem *severe acute respiratory syndrome coronavirus type* 2 (SARS-CoV-2) handelt es sich um ein ß-Coronavirus, das im Dezember 2019 in Wuhan identifiziert und sich zu Beginn des Jahres 2020 als Auslöser von *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) zu einer Pandemie entwickelte.
Coronaviren wie z.B. das *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* (MERS-CoV) waren bereits zuvor als Auslöser für leichte bis schwere Infektionen der Atemwege bekannt.

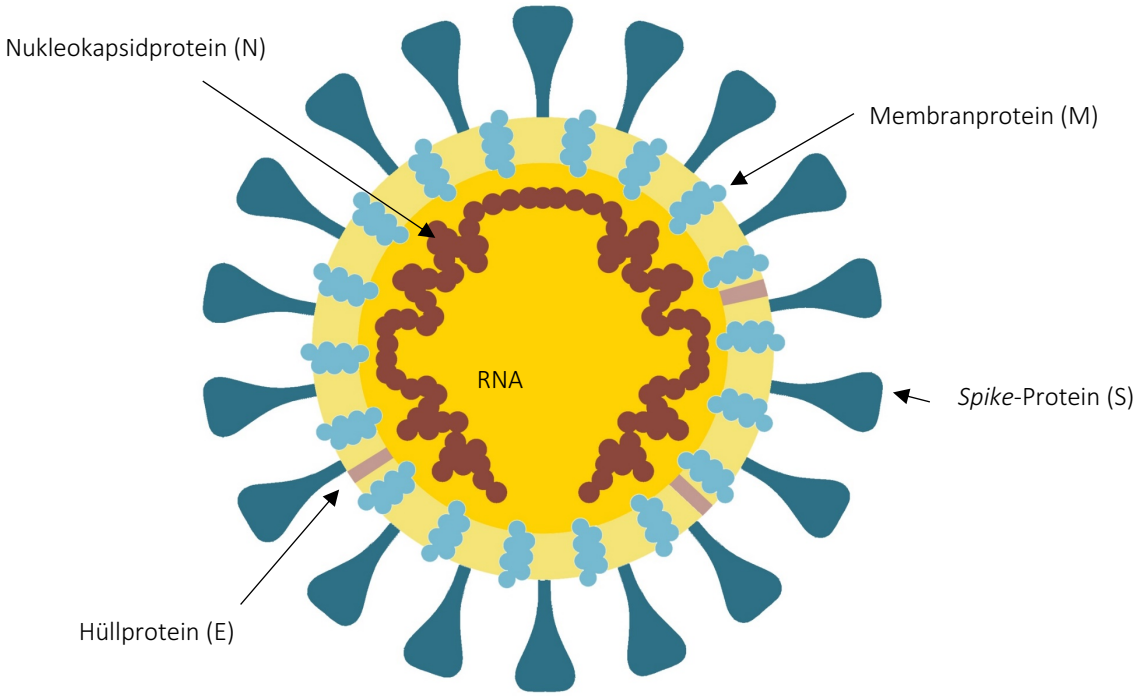


Abb. 2: **Aufbau vom SARS-CoV-2 Virus**. RNA= *Ribonucleic acid.*

Das Virus gehört zu der Gruppe der membranumhüllten *ribonucleic acid* (RNA)-Viren. Dessen RNA codiert für vier wesentliche Strukturproteine. Das *Spike*-Protein (S), das Membranprotein (M), das Hüllprotein (E) und das Nukleokapsid (N), siehe Abb. 2.
Das oberflächliche *Spike*-Protein setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen. Die S1-Unterheinheit enthält die direkte *Receptor-binding-domain*, die das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE-2) als Rezeptor und Eintrittsstelle in die Wirtszelle nutzt. Die S2-Untereinheit dient der Fusion von Virushülle und Zellmembran. [25]
Demzufolge lässt sich das Virus vor allem in Geweben mit einer hohen Dichte von ACE-2 finden, dazu gehört neben den Atemwegen auch die Niere, der Herzmuskel, Gefäßzellen und der Darm. Einmal in die Alveolarepithelzellen der Lunge eingedrungen, kann sich das Virus sehr schnell vermehren. Die rasante Geschwindigkeit der Vermehrung kann einen

Zytokinsturm auslösen und damit zur Haupttodesursache, dem *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) führen. [25]

Neben asymptomatischen Verläufen treten die meisten Symptome in den ersten 14 Tagen auf und präsentierten sich am häufigsten als Fieber, Müdigkeit und trockenem Husten. Des Weiteren werden Kopfschmerzen, Durchfall, Halsschmerzen, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Dysosmien sowie Übelkeit beobachtet.
In China wurden über 72 000 Fälle untersucht, wobei 81% als mild eingestuft wurden und 14% galten als schwerwiegende Infektionen, die eine Beatmung notwendig machten. Als kritisch wurden 5% eingeschätzt, darunter versteht man einen Schock-Zustand bis hin zum multiplen Organversagen.
Dabei hängt die Schwere der Erkrankung häufig davon ab, ob die erkrankte Person jung und nicht vorerkrankt ist und daher eher milde Symptome hat, bis zur milden Pneumonie. Es hat sich gezeigt, dass besonders über 60-Jährige, Männer und multipel vorerkrankt Menschen schwere Pneumonie entwickeln. Diese Symptome können eine Hospitalisierung notwendig machen und deutlich höhere Mortalitätsraten mit sich bringen. [25]

In einer deutschen Beobachtungsstudie mit über 10 000 hospitalisierten Patient/-innen (im Zeitraum von Februar bis April 2020) wurde eine Krankenhausmortalität von 22% ermittelt, mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren. Die häufigsten Komorbiditäten stellten dabei Hypertonie (56%), Diabetes (28%), Herzrhythmusstörung (27%) und Niereninsuffizienz (23%) dar. [26]

1.3.2. SARS-CoV-2 Varianten

Viren, wie auch SARS-CoV-2, verändern kontinuierlich ihren genetischen Code durch ständige Replikation. So können teilweise auch genetische Mutationen entstehen, die die Eigenschaften des Virus ändern oder ganz neue Virus-Varianten ermöglichen.
Das SARS-CoV-2 Virus mutiert regelmäßig und bildet dadurch zahlreiche neue Varianten des *Spike*-Proteins aus. Im Laufe der Pandemie haben sich weltweit mehrere neue Varianten entwickelt und sich teilweise gegen ältere Varianten durchgesetzt.
Mutationen entstehen vor allem im *Spike*-Protein, zum verbesserten Eintritt in den Körper. Dadurch können sich auch die Übertragung oder die Krankheitsverläufe ändern und es kann ggf. zu Fehldiagnosen bei Testverfahren kommen. Im schlimmsten Fall verlieren dann auch die bisher entwickelten Impfstoffe ihre Wirkung. Die zu Beginn aufgetretene Variante nennt man den Wildtyp. Es können aber zur gleichen Zeit verschiedene Varianten koexistieren und sich weiterentwickeln.
So wurde im Dezember 2020 zum ersten Mal die α-Variante (B.1.1.7) benannt, sowie die β-Variante (B.1.351) und γ-Variante (P1). Im Februar 2021 entdeckte man die η-Variante (B.1.525) und die ι-Variante (B.1.526), gefolgt im März 2021 von der ε-Variante (B.1.427 und B.1.429) und im Juni von der δ-Variante (B.1.617.2). Im September 2021 wurde die κ-Variante erstmalig verifiziert.
Bis zum aktuellen Stand (September 2021) decken die Impfungen aber alle bisherigen Variante ab. [27]. Da Viren aber ständig mutieren, werden noch viele neue Varianten entstehen.

1.3.3. COVID-19 Diagnostik

Zurzeit existieren verschiedene diagnostische Nachweise einer COVID-19 Infektion, neben einer RT-PCR (*Real Time* Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion), kann der Nachweis von Antikörpern, wie auch von Antigenen hilfreich sein.

Der Goldstandard für den genauen Nachweis von SARS-CoV2 ist die RT-PCR, dabei wird virale RNA zunächst in komplementäre DNA umgewandelt und dann mit Hilfe einer Polymerase amplifiziert und weiter ausgewertet. Aufgrund der viralen Mutation, kann es auch hier zu falsch-negativen Ergebnissen kommen.
Die Viruslast kann in verschiedenen Körperflüssigkeiten bestimmt werden, z.B. in Atemwegs-, Stuhl- und Serumproben. Dabei ist die Viruslast in den Atemwegen zu Beginn der Erkrankung am höchsten, bei schweren Erkrankungen steigt sie jedoch erst in der dritten und vierten Woche auf ihr Maximum an. [28]
Die Sensitivität unterscheidet sich je nach Studie leicht. In einer Meta-Analyse lag die Sensitivität für Sputumproben bei 97,2%, in nur zwei Studien wurde die Spezifität bestimmt, dort lag sie aber bei 100%. [29]

Mit dem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay (*ELISA)-Test können Immunglobulin G (IgG) oder IgM-Antikörper gegen das *Spike*-Protein nachgewiesen werden. Dabei erreichen IgM-Spiegel erst zwei Wochen nach der Infektion ihren Höchststand und fallen danach ab, wohingegen IgG-Ak deutlich länger erhöht bleiben.
Das gleiche Verfahren wird auch genutzt, um den Impferfolg zu messen (Erklärung vgl. 2.2.1).[28] Wenn man den Nachweis von IgM als auch IgG kombiniert, steigt die Aussagekraft der Tests und die Sensitivität liegt bei ca. 84,5% und die Spezifität bei ca. 91,6 % [29].

Zur Selbsttestung wurden Nasen- oder Oropharyngealabstriche entwickelt. Diese liefern innerhalb von 15 Minuten ein Ergebnis. Ein häufiges Verfahren ist ein immunchromatographischer *Lateral-Flow-Assay.* Dafür sind in einem Teststreifen SARS-CoV-2-spezifische Antikörper mit Goldnanopartikeln konjugiert, welche bei Kontakt mit der Probe an das entsprechende SARS-CoV-2-Antigen binden können. Durch Kapillarkraft bewegt sich der Antikörper-Antigen-Komplex in Richtung des Teststreifens. Dort kann durch die Gold-Nanopartikel mittels Spektrophotometrie ein farbiger Streifen sichtbar werden. Daneben gibt es noch ein weiteres Kontrollfeld mit anderen Antikörpern, zur Bestätigung, dass der Test richtig funktioniert. Es gibt verschiedene Tests auf dem Markt, in einer Studie zu dem *Innova SARS-CoV-2 Antigen Rapid Qualitative Test* wurde eine Sensitivität von 78,88% und eine Spezifität von 99,7% festgestellt. [30]

Nach dem Auftreten von Symptomen kann auch eine radiologische Untersuchung zur Diagnostik beitragen. In den meisten Fällen ist ein Röntgen-Thorax ausreichend, ggf. kann auch eine Computertomografie (CT) oder ein Lungenultraschall notwendig sein.

Die Kombination von RT-PCR und serologischen Tests sowie radiologischer Bildgebung erhöht die Sicherheit der Virusnachweisraten erheblich. [28]

1.3.4. COVID-19 bei Nierenkrankheit

Eine Metaanalyse mit 1389 COVID-19-Patient/-innen zeigte, dass Menschen mit bereits bestehender chronischer Nierenkrankheit ein signifikant höheres Risiko für einen schweren Verlauf haben (3,3 % vs. 0,4 %). Erhöhtes Serumkreatinin, Proteinurie und Hämaturie sind Parameter, die ein signifikant höheres Risiko für die Krankenhausmortalität bedeuten. [31]

Ng et al. konnte sogar nachweisen, dass eine chronische Nierenkrankheit, die Komorbidität war, die am häufigsten zum Tod führte (3,6x erhöhtes Risiko). [32]
Nicht nur eine chronische Nierenkrankheit, sondern auch ein akutes Nierenversagen steigerte das Risiko für das Fortschreiten eines schweren Krankheitsverlaufs bis hin zum Tod von COVID-19- infizierten Menschen.
Die Erklärungen dafür sind noch nicht ausreichend erforscht, aber zum einen vermutet man eine Korrelation mit den Komorbiditäten, die viele nierenerkrankte Patient/-innen mitbringen, wie z.B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, da diese noch einmal das Risiko für schwere Infektionen erhöhen. Zum anderen führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einem proinflammatorischen Status und zu Problemen in der adaptiven und zellulären Immunantwort. [33]
Es sind zwar Akkumulationen des Virus im Tubulussystem nachweisbar, dennoch ist unklar ob auch eine direkte Schädigung durch das Virus in der Niere entsteht. [31]

1.3.5. COVID-19 bei Nierentransplantierten

In der ersten systematischen Metaanalyse über Organtransplantierte COVID-19-Patient/-innen (vom 01. Januar 2020 bis 09. Oktober 2020) zeigte sich eine erhöhte Gesamtmortalität mit 18,6%. [34]
Eine andere Studie konnte eine 6-fach erhöhte Mortalität allein für Nierentransplantierte belegen. [35]

In dieser Metaanalyse wurden die Daten von 1500 Nierentransplantierten ausgewertet. Als häufigste Symptome wurden Fieber, Husten und Dyspnoe bei 70,3% der Betroffenen beschrieben. 45,4% der untersuchten Patient/-innen entwickelten ein akutes Nierenversagen.
Da therapeutische Ansätze zu diesem Zeitpunkt noch fehlten, versuchte man den Patient/-innen wie folgt zu helfen: Um die eigene Immunantwort zu stärken, wurden therapeutisch die Immunsuppressiva reduziert. So wurden z.B. Antimetabolite (wie Mycophenolat-Mofetil) in 85,5% reduziert, Calcineurin-Inhibitoren in 48,2%. Bei dem Großteil (75,6%) versuchte man eine Therapie mit Hydroxychloroquin oder Azithromycin (50,8%) [34].
Bei sehr schweren Verläufen wurde sogar empfohlen die komplette Immunsuppression durch 15-25 mg Prednisolon zu ersetzen. Dieser Ansatz wurde im Verlauf durch neue Antikörpertherapien sowie antivirale Therapieansätze ersetzt (siehe 1.3.4).
Im Falle eines akuten Nierenversagens war in einigen Fällen (4- 17%) zeitweise eine Nierenersatztherapie notwendig [35].

1.3.6. COVID-19 Therapie

Stand September 2021 gibt es noch keine kurativen Therapiemöglichkeiten, die einer Impfung überlegen wären, auch wenn verschiedene Ansätze Gegenstand der aktuellen Forschung sind.

Am 03.07.2020 erhielt das Nukleosidanalogon Remdesivir (Veklury®) die Zulassung. Ursprünglich wurde Remdesivir gegen das Ebola-Virus entwickelt. Nukleosidanaloga haben sich bereits in der Vergangenheit bei Erkrankungen wie Hepatitis B und C sehr wirksam gezeigt. Remdesivir selbst ist ein Monophosphoramidat-Nukleosid-*Prodrug*. Intrazellulär wird es dann zu einem aktiven Metaboliten umgewandelt und stört dadurch die Replikation der viralen RNA.
Allerdings zeigte sich in einer multizentrischen, randomisierten Studie lediglich eine Verkürzung der Zeit bis zur Genesung, nicht aber eine Veränderung der 28- Tage-Mortalität. [36]

Des Weiteren hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Dexamethason als Immunmodulator additiv zur Beatmung zugelassen. Das ist bislang die einzige medikamentöse Therapie, die zu einer Mortalitätreduktion führte. Dabei handelt es sich um ein Glukokortikoid, das bereits zuvor erfolgreich bei COVID-19 ähnlichen Infektionen wie SARS, MERS und Influenza eingesetzt wurde. [37]

Viele weitere Heilungsansätze beruhen auf monoklonalen Antikörpern, die gegen das *Spike*-Protein des Virus gerichtet sind. Diese sind zum aktuellen Zeitpunkt noch im Zulassungsverfahren. [35] Es gibt bereits Studien mit Sotrovimab mit nicht hospitalisierten COVID-19- Erkrankten, die Behandlung mit diesem Antikörper konnte u.a. den Sauerstoffbedarf, Krankenhauseinweisungen oder Mortalität senken. Regdanvimab funktioniert nach dem gleichen Prinzip und könnte bei Infektion ebenfalls Krankenhauseinweisung oder Mortalität senken, aber aufgrund der wenigen Daten, lassen sich klare Empfehlungen noch schwer aussprechen. [38]

1.3.7. COVID-19 Impfungen

Die EMA hat bis heute (September 2021) vier Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen (siehe Tab. 1).

Name	Hersteller	Mechanismus	Impfschema	Wirksamkeit
BNT162b2 *Comirnaty®*	BioNTech/Pfizer	mRNA	2 Impfdosen Abstand: 21-42 Tage	95% [39]
mRNA-1273 *Spikevax®*	Moderna	mRNA	2 Impfdosen Abstand: 28-42 Tage	94% [40]
ChAdOx1nCoV-19 vaccine *AZD1222*	AstraZeneca	Vektor	2 Impfdosen Abstand: 4-12 Wochen	70,4% [41]
Ad26.COV2.S *COVID-19 Vaccine Janssen*	Johnson&Johnson	Vektor	Eine Impfdosis	67% [42]

Tabelle 1: Übersicht der SARS-CoV-2-Impfstoffe. Die Wirksamkeit der Zulassungsstudien bezieht sich auf die Verhinderung von symptomatischen bzw. schweren Verläufen von COVID-19. mRNA: *messenger ribonucleic acid.*

1.3.7.1. mRNA-Impfstoffe

Das Ziel einer Impfung ist eine zelluläre und humorale Immunität gegen das Antigen des Krankheitserregers auszubilden. Dafür gibt es die Möglichkeit, den gesamten attenuierten Erreger, den abgetöteten Erreger oder nur Teile des Erregers zu injizieren.

Während der COVID-19-Pandemie wurden mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) und mRNA-1273 (Moderna) weltweit erstmals Impfstoffe zugelassen, die lediglich auf der mRNA eines Virusproteins basieren, und zwar auf der S1-Untereinheit des *Spike*-Proteins.

Die Impfung wird zwar nach Injektion primär in den Muskelzellen aufgenommen, durch die dendritischen Zellen wird die Immunantwort aber auch in den regionalen Lymphknoten induziert.
Die Aufnahme der RNA-Lipid-Nanopartikel erfolgt über Endozytose. Der genaue Mechanismus wie die RNA aus dem endosomalen Kompartiment ins Zytosol gelangt ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Eine Erklärung bietet die Hypothese des Protonenschwammeffekts. Die Hypothese geht davon aus, dass der niedrige pH-Wert innerhalb des Endosoms abgepuffert wird, weshalb vermehrt Ionen in das Endosom gepumpt werden. Durch den entstehenden osmotischen Druck lysiert das Endosom und die Nanopartikel gelangen ins Zytosol.
Am Ribosom wird dann im Rahmen der Translation die mRNA in die entsprechende Aminosäuresequenz umgeschrieben und das *Spike*-Protein gebildet (siehe Abb.3).

Das Proteasom zerlegt das Protein dann wieder in Peptide, die an den *Major Histocompatibility Complex* (MHC)-1 Komplex binden. Diese werden an der Oberfläche der transduzierten Zellen sichtbar und so den T-Zellen präsentiert. Nachdem die T-Zellen so aktiviert werden, können diese nun auch über Zytokinausschüttung die B-Zellen-Aktivität stimulieren und so die Antikörperbildung in Gang setzen.

In der Phase-I/II-Studie mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) konnte eine humorale sowie eine zelluläre Reaktion gemessen werden. Letzteres ließ sich durch eine verstärkte Expansion von CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie einer erhöhten Interferon-γ-Produktion messen. [43]

Antikörper können das Pathogen direkt binden und neutralisieren. CD8+-T-Zellen hingegen können bereits infizierte Zellen erkennen, indem virusspezifische Antigenpeptide an MHC-Moleküle binden. Daraufhin leiten sie über Perforine und Granzymen die Apoptose der Zelle ein. [44]

Da die nackte mRNA von Ribonukleasen sehr schnell abgebaut wird, wurden zum Schutz neben einer 5′-Kappe und einem 3′-PolyA-Schwanz auch Lipid-Nanopartikel hinzugefügt. Diese bestehen aus ionisierbaren kationischen Lipiden, Phospholipiden, Cholesterin sowie Polyethylenglycol und bilden eine stabile Lipid-Doppelschicht. Die Liposomen würden aber sehr schnell zerfallen, daher sind für längere Lagerungen Temperaturen von -20C° bei mRNA-1273 (Moderna) bzw. -70C° bei BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) notwendig. [43]

Sowohl bei mRNA-1273 (Moderna) und BNT162b1 (BioNTech/Pfizer) konnten durch zwei Impfdosen die Menge an neutralisierenden Antikörpern und Immunglobulin G (IgG)-Titer im Vergleich zur einmaligen Impfung deutlich erhöht werden. [43] Die Zulassungsstudien der Impfstoffe konnten eine gute Verträglichkeit bei sehr hoher Wirksamkeit nachweisen (s. Tab. 1).

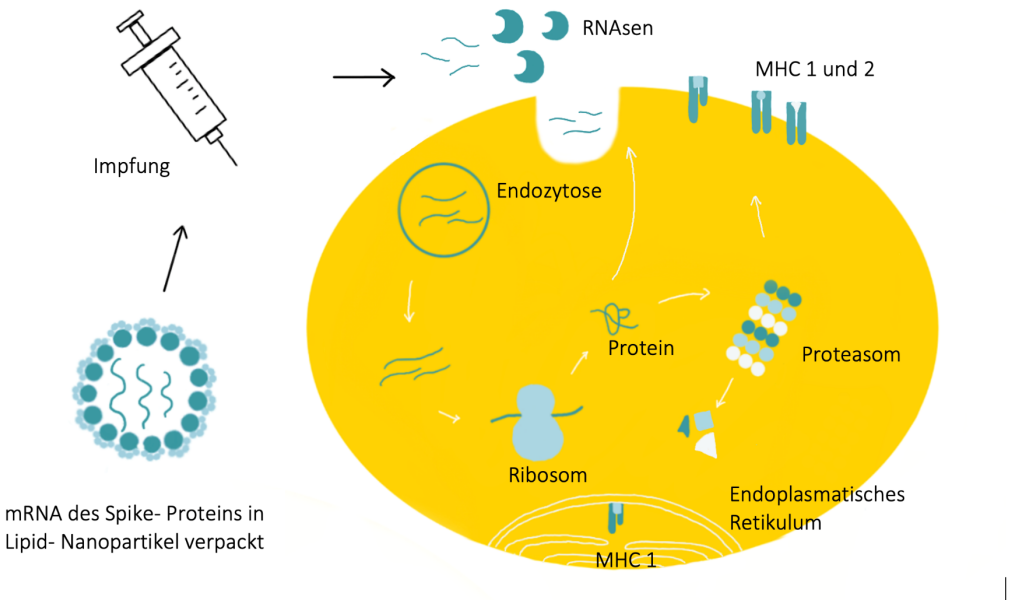


Abb. 3: **Aufnahme von mRNA-Impfstoffen in die menschliche Zelle**. mRNA: *messenger ribonucleic acid*, MHC: *major histocompatibility complex.* RNAsen: Ribonukleasen.

Mit dem Auftreten immer neuer Virus-Varianten wächst die Sorge davor, ob die neuen Varianten noch durch die Impfstoffe abgedeckt sind. Es gibt jedoch Ergebnisse, die nahelegen, dass nach einer durchgemachten Infektion oder durch eine Impfung mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) die Schutzwirkungen gegen B.1.1.7 ähnlich gut sind. Bei der Virus-Variante B.1.351 waren die Titer allerdings im Vergleich zum Wildtyp dreifach reduziert, so dass hier die Menschen eventuell weniger wirksam geschützt sind [45]. Weitere Studien laufen derzeit.

1.3.7.2. Vektorimpfstoffe

Der AZD1222 (AstraZeneca) Impfstoff besteht aus einem ChAdOx1-Vektor, einer humanen *Leader*-Sequenz des Gewebeplasminogenaktivator, einem Cytomegalievirus - Promotor sowie einer Rinderwachstumshormon-Poly-A-Signalsequenz. ChAdOx1 ist ein Adenovirus eines Schimpansen, der nicht mehr replikationsfähig ist. Diesem Vektorvirus wurde die DNA-Information für das *Spike*-Protein hinzugefügt (siehe Abb. 4). Der Körper muss dann über die Transkription die DNA in mRNA umschreiben, dann folgt der Ablauf dem gleichen Schema wie bei den mRNA-Impfstoffen. [46]

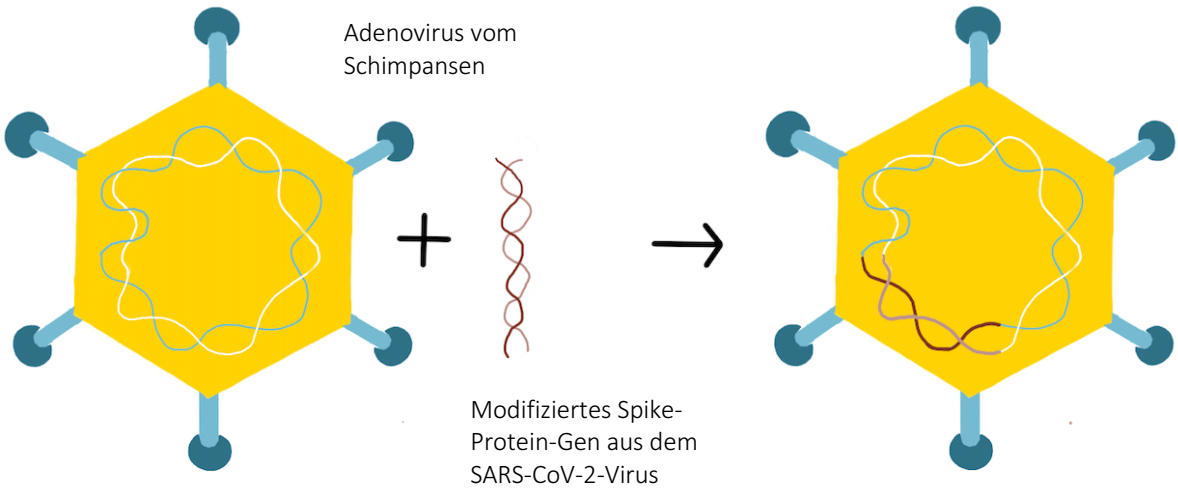


Abb. 4: **Adenovirus als Vektor für den SARS-CoV-2-Impfstoff.** SARS-CoV: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus.*

Bereits nach 14 Tagen erreichte die T-Zell-Reaktion ihren Höhepunkt, die neutralisierende Aktivität wurde erst nach zwei Dosen stärker ausgebildet.

Bei dem Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson) wurde der Ad26-Vektor genutzt, ebenso ein Adenovirus von einem Schimpansen. Im Gegensatz zu den bisherigen Impfstoffen ist hier nach einer einmaligen Dosis ein ausreichender Schutz nachweisbar. [43]

1.4. Ziele der Arbeit

Patient/-innen nach Nierentransplantation gelten als eine Hochrisiko-Gruppe für Infekte und Infekt-assoziierte Mortalität. Die Datenlage bestätigt ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Verläufe, wie auch erhöhte Mortalitätsraten. Somit stellt die pandemische Ausbreitung ein hohes Risiko für sie dar.
Dass die Immunsuppression die Impfantwort und damit auch die Effektivität der Impfung reduziert, wurde bereits für andere Impfungen beschrieben.
Die COVID-19 Impfstoffe konnten zwar in den Zulassungsstudien mit guter Wirksamkeit und geringen Nebenwirkungen überzeugen, aber alle Zulassungsstudien der COVID-19-Impfstoffe haben immunsupprimierte Individuen ausgeschlossen, sodass entsprechende Daten für das Impfansprechen dieser Kohorte fehlten. Da aber kein besonderes Sicherheitsbedenken seitens der STIKO bestand, gab es eine klare Impfempfehlung und hohe Priorisierung dieser Patient/-innen ohne vorliegende Studien. [47]
Dementsprechend ist eine Überprüfung der Immunantwort im Rahmen von Studien nicht nur für die Patient/-innen selbst relevant, um nicht in trügerischer Sicherheit zu sein, sondern sie kann möglicherweise auch zu einer Anpassung des Impfschemas bzw. der Impfempfehlungen führen.

Unter Beachtung der bereits bekannten Daten stellten wir die Hypothese auf, dass auch bei den Impfungen gegen COVID-19 die Impfantwort bei Nierentransplantierten vermindert sein würde. Um die Impfantwort zu detektieren haben wir die SARS-CoV-2-IgG-Ak und die neutralisierenden Antikörper gemessen, die Verträglichkeit mittels eines Fragebogens erfasst, sowie Daten zur Transplantation und aktuellen Immunsuppression erhoben, um mögliche Zusammenhänge zu erkennen.

Fragestellungen

I- Humorale Immunantwort der Nierentransplantierten nach der ersten und zweiten SARS-CoV-2-Impfung
II- Detektion beeinflussender Parameter auf humorale Immunantwort
III- Humorale Immunantwort von Nierentransplantierten nach der dritten Impfung bei zuvor ausgebliebenem Impferfolg nach zwei Impfungen

2. Methodik

2.3. Studiendesign

2.3.1. Studienaufbau

Die Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie aufgebaut und am 21.12.2020 von der Ethikkommission der Uniklinik Düsseldorf unter der Studien-Nr. 2020-1237 offiziell genehmigt. Sie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki in der 2013 überarbeiteten Fassung.

Zur Bestimmung der humoralen Impfantwort nach COVID-19 Impfung wurden 245 nierentransplantierte Patient/-innen aus dem Uniklinikum Düsseldorf in die Studie eingeschlossen.

Der Beobachtungszeitraum wurde initial auf 24 Monate festgelegt. Zunächst erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik nach Nierentransplantation vor der ersten Impfung eine Serumabnahme, um eine vorausgegangene COVID-19 Infektion mit der Methodik vgl. 2.2.1 zu detektieren.
Die nächste Blutentnahme erfolgte im Zeitraum von drei bis null Tagen vor der zweiten Impfung. Die nächsten Kontrollen fanden dann im Durchschnitt 16 ± 4 Tage nach der zweiten Impfung statt, sowie 22 ± 7 Tage nach der dritten Impfung (Abb. 5).
Dabei erfolgte zusätzlich eine Abfrage nach dem verwendeten Impfstoff und den aufgetretenen Nebenwirkungen nach den Impfungen (siehe Anhang).
In Tab. 2 sind die verschiedenen Zeitpunkte der einzelnen Titer-Kontrollen und Impfungen aufgeschlüsselt.

Parameter	NTX	Kontrolle
Titer-Kontrolle nach der ersten Impfung, Tage	25 ± 3	18 ± 1
Abstand erste-zweite Impfung, Tage	32 ± 16	22 ± 1
Titer-Kontrolle nach der zweiten Impfung, Tage	16 ± 4	17
Abstand zweite-dritte Impfung, Tage	76 ± 25	-
Titer-Kontrolle nach der dritten Impfung, Tage	22 ± 7	-

Tabelle 2: **Durchschnittliche Zeitabstände Titer-Kontrolle und SARS-CoV-2-Impfungen**. Unterteilung in Nierentransplantierte (NTX) vs. Kontrollgruppe. Zahlen sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben.

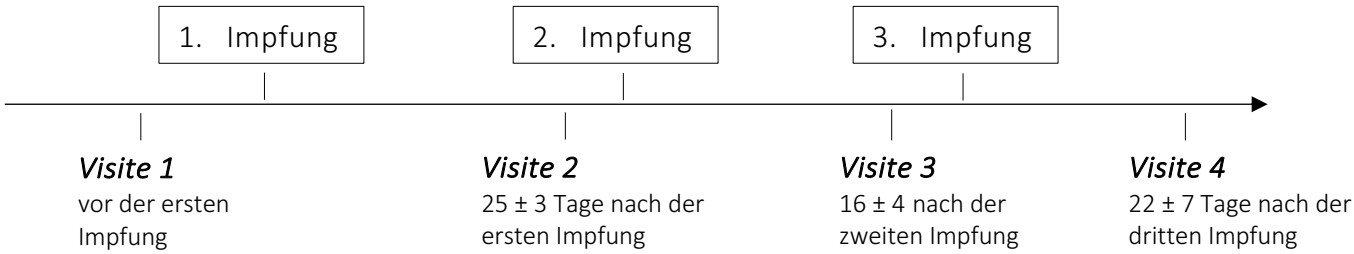


Abb. 5: **Zeitverlauf der Studie.** Zahlen sind als Mittelwerte mit Standartabweichungen angegeben.

2.3.2. Studienteilnehmende

Im Rahmen der Studie wurden 245 nierentransplantierte Patient/-innen eingeschlossen. Dabei verteilte sich die Studienkohorte auf 65% Männer und 35% Frauen, die durchschnittlich 60 Jahre alt waren. Eine detaillierte Übersicht der Studienkohorte wird in Abschnitt 3.1.1 weiter aufgeschlüsselt.
Die Einschlusskriterien umfassten neben einer vorausgegangenen Nierentransplantation, ein Alter von über 18 Jahren. Alle Teilnehmer/-innen mussten dazu in der Lage sein freiwillig in die Studienteilnahme einzuwilligen. Um ein möglichst breites Spektrum abzubilden, gab es keine weiteren Einschränkungen der Einschlusskriterien. Ohne dass es ein offizielles Kriterium war, hatte keine/keiner unserer Patient/-innen eine durchgemachte COVID-19 Infektion. Sie wurden über die Studie aufgeklärt, erhielten eine Patienteninformation und mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben. Die notwendigen Daten wurden mittels eines Zahlencodes pseudonymisiert und ohne Nennung von Namen gespeichert.

Die ersten zwei Impfungen wurden mit den Impfstoffen BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1nCoV-19vaccine (AstraZeneca) und Ad26.COV2.S COVID-19 (Johnson&Johnson) nach den entsprechenden Empfehlungen der Hersteller verabreicht. Bei 59 Patient/-innen ohne Impferfolg (SARS-CoV-2-IgG-Ak-Titer ≤ 35,2 BAU/ml*)* nach zwei Impfungen, wurde eine dritte Impfung durchgeführt (vgl. 2.2.1).
Diese wurde den Patient/-innen mit ärztlicher Indikation nach einer ausführlichen Aufklärung ermöglicht, da im Juli 2021 noch keine Empfehlung der STIKO zur dritten Impfung vorlag. Dabei gab es keine Einschränkung bei der Wahl des Impfstoffes.

2.3.3. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe durften wir freundlicherweise eine historische Studie der Virologie der Uniklinik Düsseldorf auswerten, Studien-Nr. 2021-1287. Diese untersuchte 176 Bewohner/-innen sowie Mitarbeitende eines Pflegeheims in Köln. Die Proband/-innen waren unter 60 bzw. über 80 Jahre alt und hatten keine bekannte Nierenkrankheit. Sie wurden alle mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) geimpft. Die humorale Immunantwort wurde am gleichen Tag der zweiten Impfung (18 ± 1 Tage nach der ersten Impfung) sowie 17 Tage nach der zweiten Impfung gemessen [48] (siehe Tab. 2).

2.4. Labormethoden

2.4.1. Anti-SARS-CoV-2-ELISA

Alle entnommenen Serumproben wurden mit dem kommerziell erhältlichen Anti-SARS-CoV-2-QuantiVac-(ELISA) der Firma Euroimmun AG auf IgG-Antikörper am Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf getestet. Das verwendete Antigen enthält die S1-Domäne des *Spike*-Proteins von SARS-CoV-2 aus dem Isolat von Wuhan-Hu-1.

Zur Analyse wurde der Euroimmun-ELISA mit dem Euroimmun Analyzer I-2P nach Herstellerangaben durchgeführt. Der Test umfasst eine 6-Punkt-Kalibrierungskurve und gibt die IgG-Antikörperkonzentration als standardisierte Einheiten aus *Binding Antibody Unit* pro ml Blut (BAU)/ml an. Diese Einheit wurde von der *World Health Organization* (WHO) zur besseren Vergleichbarkeit als internationaler Standard festgelegt.
Der Hersteller deklariert die Ergebnisse <25,6 BAU/ml als negativ, ≥25,6 BAU/ml ≤35,2 BAU/ml als indeterminiert und >35,2 BAU/ml als positiv. Die untere Nachweisgrenze liegt bei <3,2 BAU/ml, die obere Nachweisgrenze bei >384 BAU/ml. Proben, die über der oberen Nachweisgrenze lagen, wurden mit 1:10 oder 1:100 IgG-Probenpuffer verdünnt.
Laut Herstellerangaben besitzt der Test eine Sensitivität von 90,3%, gemessen an Tests 10 Tage nach COVID-19 Infektion oder nach positiven Direktnachweis und eine Spezifizität von 99,8%. [49]
In der Uniklinik Düsseldorf wurde ein Wert nach der zweiten Impfung unter ≤35,2 BAU/ml als unzureichender Impfschutz interpretiert und in diesem Rahmen eine dritte Impfung empfohlen.

2.4.2. Neutralisationstest

Um die SARS-CoV-2-Neutralisierungskapazität zu bestimmen, wurde ein serieller Verdünnungs-Endpunkt-Neutralisationstest mit dem infektiösen SARS-CoV-2 Isolat (EPI_ISL_425126) in der *biosafety level-3*-Einrichtung der Virologie in der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt.

Dafür werden die hitzeinaktivierten (56 °C, bei 30 Minuten) Serumproben in zellfreien Platten mit 100 *Tissue Culture Infection Dose 50* (TCID50)- Einheiten von SARS-CoV-2 für zunächst eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Anschließend werden 100 µl einer Zellsuspension mit 7×10^4/ml Vero-Zellen (ATTC-CCL-81) vermengt. Hierbei handelt es sich um eine afrikanische Grünaffen-Nierenzelllinie.
Nach einer viertägigen Bebrütung bei 37 °C und 5 % CO2, werden die Proben weitere vier Tage lang inkubiert. So kann dann mikroskopisch, der durch das Virus induzierte zytopathische Effekt untersucht werden. Dabei kommt es zu morphologischen bis hin zu zytolytischen Veränderungen der infizierten Zellen. Der Neutralisationstiter ergibt sich aus der höchsten Serumverdünnung ohne nachgewiesenen zytopathischen Effekt. Ein Titer ≥ 1:10 gilt als positiver Nachweis. [48]

2.5. Befragung Verträglichkeit der Impfung

Zur Beurteilung der körperlichen Reaktion auf die Impfungen haben wir nach beiden Impfungen wurden folgende Symptome erfasst:

- erhöhte Temperatur und Fieber
- Schüttelfrost
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Kopf- und Gliederschmerzen
- Müdigkeit
- Übelkeit/Schwindel

Wurde eins der Symptome bejaht, wurde ein Punkt vergeben, so dass eine Summe von 0-6 Punkten möglich war (Fragebögen siehe Anhang).

2.6. Statistik

Die Auswertungen erfolgten mit der Statistikumgebung R (Version 4.3.1; Architektur x86_64-w64-mingw32/x64). Die Grafiken wurden in R mit der Paketsammlung tidyverse erstellt (Version 2.0.0) [50].
Für die Datenverteilung wurden der Median verwendet und der Interquartilsbereich mit zwei Zahlen (Q1-Q3) angegeben. Kategorische Variablen wurden als Anzahl (Prozentsatz) ausgedrückt. Die metrischen Variablen wiesen keine Normalverteilung auf (ermittelt mit dem Shapiro-Wilk-Test), wurde zur Überprüfung der Signifikanz zwischen den verschiedenen Gruppen der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test durchgeführt. Nominale dichotome Daten wurden mit dem exakten Fisher-Test und ordinale Parameter mit dem Mann-Whitney-Test ausgewertet. Lineare Zusammenhänge zweier metrischer Variablen wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten quantifiziert.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Epidemiologische Daten

Die Studienpopulation ist in Tab. 3 aufgeschlüsselt. Sie besteht aus 245 nierentransplantierten Patient/-innen und 176 Bewohner/-innen eines Kölner Altersheims als Kontrollgruppe. Im Folgenden zitiere ich die Daten von unserer historischen Kontrollgruppe, publiziert von Müller et al. [48]

Die Nierentransplantierten waren im Median 60 [53-68] Jahre alt mit einem gesamten Altersspektrum von 26 bis maximal 85 Jahren. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 56 [42-87] Jahren mit einem Minimum von 20 und Maximum von 100 Jahren. Das Alter der Nierentransplantierten korreliert nicht signifikant mit dem humoralen Impferfolg nach zwei Impfungen (p=0,931). Wohingegen das Alter der Kontrollgruppe eine deutliche Signifikanz zeigte (p<0,001). Müller et al. zeigten so, dass bei Nierengesunden ein höheres Alter mit einem niedrigen SARS-CoV-2-Titer korreliert. [48]

Während unter den Studienteilnehmer/-innen 160 (65,3%) männlich und 85 (34,7%) weiblich waren, waren in der Kontrollgruppe nur 52 (29,5%) männlich und 124 (70,5%) weiblich [48]. Die Charakteristik der Teilnehmenden ist in folgender Tabelle ersichtlich:

Parameter	NTX	Kontrolle
N	245	176
Alter	60 (53-68)	56 (42-87)
männlich, %	65,3	29,5
weiblich, %	34,7	70,5
Kreatinin, mg/dl	1,56 (1,23-1,99)	-
eGFR, ml/min/1.73m²	46 (32-58)	-
Dauer NTX, Monate	76 (28-142)	-

Tabelle 3: **Charakteristik der Studienpopulation**. Unterteilung in Nierentransplantierte (NTX) vs. Kontrollgruppe. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Zahlen auf den Median (Quartil 1- Quartil 3). eGFR: *estimated glomerular filtration rate.*

3.1.2. Nierenfunktion

Die mediane Nierenfunktion der Studienteilnehmer/-innen, wurde anhand des Serumkreatinins bestimmt und betrug 1,56 (1,23-1,99) mg/dl. Durch die CKD-EPI-Formel ergab sich daraus eine mediane eGFR von 46 (32-58) ml/min/1.73m². Es war allerdings keine signifikante Korrelation des Impftiters mit der Nierenfunktion nachweisbar, weder mit dem Serumkreatinin (p=0,188), noch mit der eGFR (p=0,319).

3.1.3. Dauer Nierentransplantation

Im Median waren die Personen seit 76 (28-142) Monate transplantiert. Der Parameter korrelierte signifikant (p=0,043) mit dem Impferfolg. Die univariante Regressionsanalyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit seropositiv zu werden stieg, umso länger die Patient/-innen transplantiert waren. Die Aufteilung in <1 Jahr transplantiert, 1-5 Jahre transplantiert und >5 Jahre transplantiert, belegte ebenso eine starke Signifikanz (p<0,0001).

3.2. SARS-CoV-2-Impfung

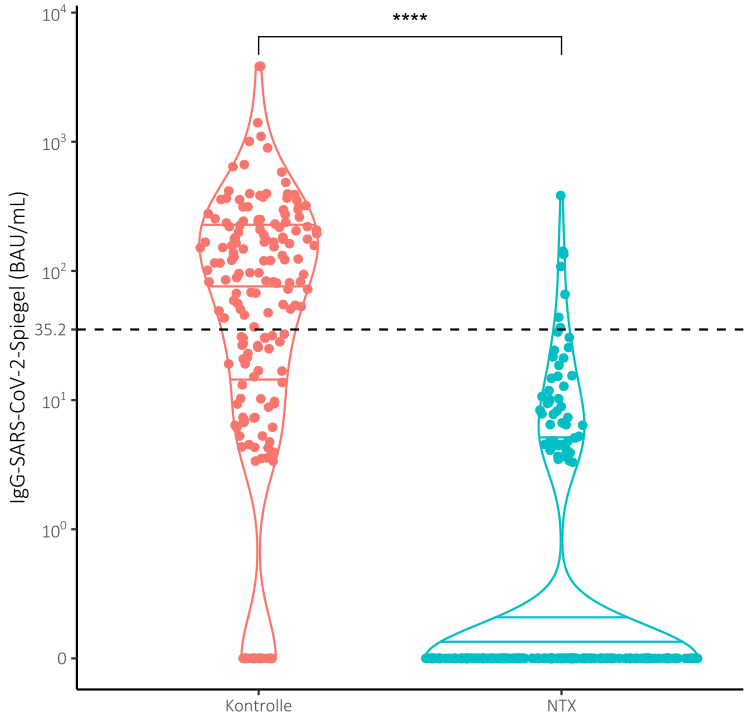
3.2.1. SARS-CoV-2-IgG-Ak

Die SARS-CoV-2-IgG-Ak waren nach der ersten Impfung signifikant niedriger in der Nierentransplantations-Gruppe als in der Kontrollgruppe (0 [0-0] BAU/ml vs. 80,8 [9,3-208,8] BAU/ml, p<0,0001). Nur sieben (2,9%) der Nierentransplantierten sind überhaut seropositiv (also Antikörper-Titer >35,2 BAU/ml) geworden. Siehe Abb. 6A. [48]

Der Median der SARS-CoV-2-IgG-Ak nach der zweiten Impfung lag in der NTX-Kohorte verglichen mit der Kontrollgruppe auch signifikant niedriger bei 0 [0-35] BAU/ml vs. 1825,8 [550-3206,6] BAU/ml, p<0,0001. Siehe Abb. 6B.
61 (24,9%) NTX-Patient/-innen sind also nach zwei Impfungen serokonvertiert. Davon hatten lediglich acht (3,3%) einen hoch-positiven Titer von >1000 BAU/ml erreicht. Zum Vergleich: in der anderen Gruppe sind 164 serokonvertiert und 114 (64,8%) haben Werte von >1000 BAU/ml entwickelt. [48]

Die Wahrscheinlichkeit einen hohen Titer (>1000 BAU/ml) nach zweiter Impfung zu erreichen, steigt um ca. 15fach, wenn der Patient/ die Patientin bereits nach erster Impfung einen Titer über >35,2 BAU/ml hatte (OR: 14,53 [95% CI: 1,17-116,08], p= < 0,019).

(A)



(B)

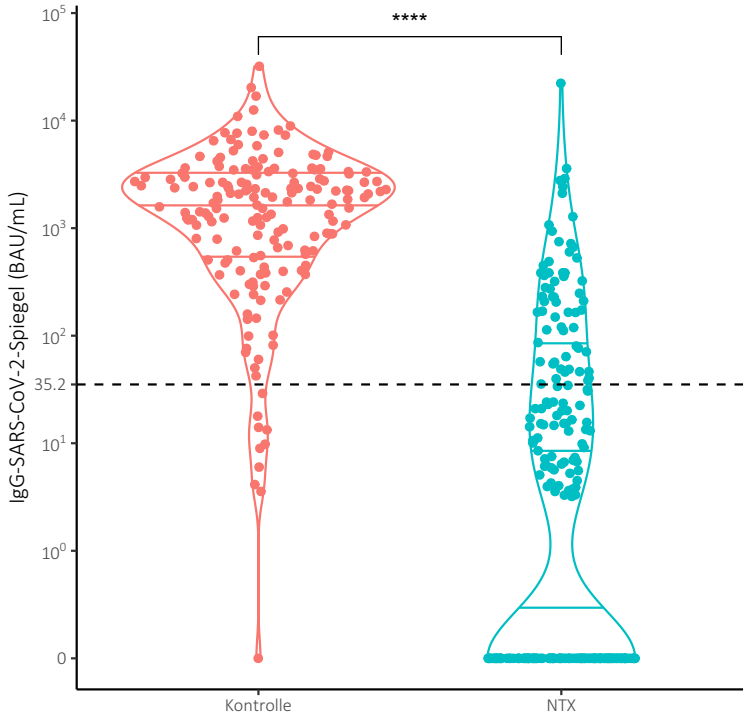


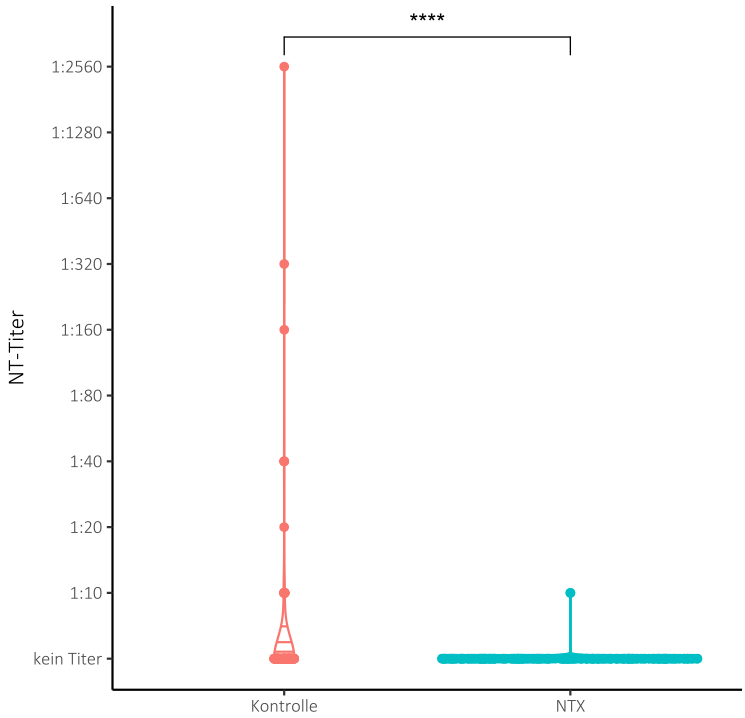
Abb. 6: **humorale Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung Vergleich Log IgG-Antikörperlevel SARS-CoV-2 in BAU/ml zwischen Kontrollgruppe und Nierentransplantierten (NTX).** Gepunktete Line wurde bei 35,2 BAU/ml gesetzt, um die Grenze zur Seropositivität darzustellen. (A) Nach erster Impfung. (B) Nach zweiter Impfung. BAU/ml= *binding antibody units/ milliliter.*

* repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: **** p≤0,0001; *** p< 0,001; ** p<0,01; * p<0,05. Berechnet mit Mann-Whitney-U-Test, da Daten nicht normalverteilt sind (überprüft mit dem Shapiro-Wilk-Test).

3.2.2. Neutralisierende Antikörper

Neutralisierende Antikörper (NT) werden als Serumverdünnung angegeben (vgl. 2.2.2.) und sind ab 1:10 als positiv definiert.
Die Höhe der neutralisierenden Antikörper nach der ersten Impfung lag in der NTX-Kohorte sowie bei der Kontrollgruppe im Median noch bei null [48]. Nur zwei (0,8%) transplantierte Patient/-innen hatten neutralisierende Antikörper entwickelt. Siehe Abb. 7A. In der Kontrollgruppe waren es 16 Bewohner/-innen, die neutralisierende Antikörper entwickelten.
Nach zwei Impfungen unterschieden sich die NTs beider Gruppen signifikant (0 [0-0] vs. 1:60 [1:20-1:160] BAU/ml, p<0,0001) (Abb. 7B).

(A)



(B)

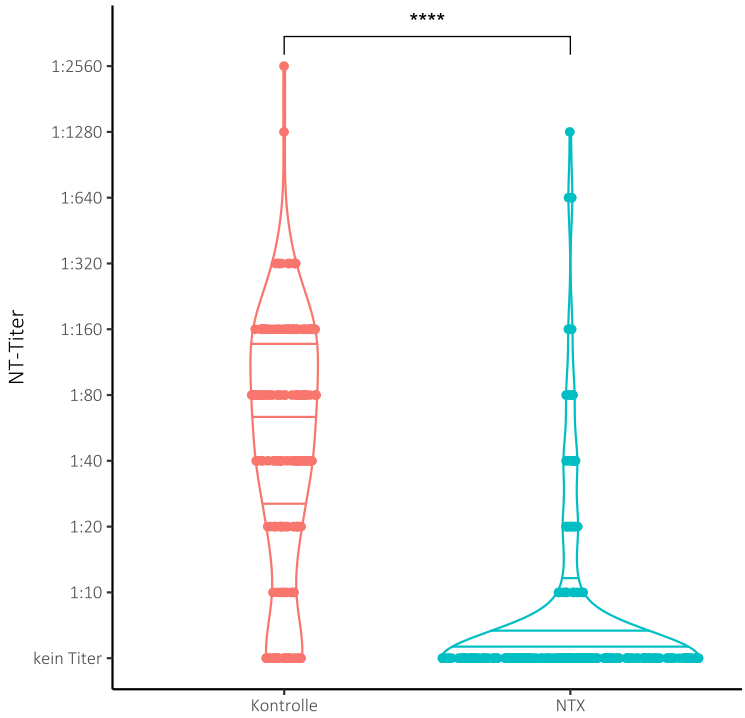


Abb. 7: **humorale Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung Logarithmierter Titer neutralisierende Antikörper-Titer (NT)**. Vergleich Anzahl Patient/-innen mit NT-Werten zwischen Kontrollgruppe und Nierentransplantierten (NTX). Titer von 1:10 gelten als positiv. (A) Nach erster Impfung. (B) Nach zweiter Impfung.
* repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: **** p≤0,0001; *** p< 0,001; ** p<00,1; * p<0,05. Berechnet mit Mann-Whitney-U-Test, da Daten nicht normalverteilt sind (überprüft mit dem Shapiro-Wilk-Test).

Je höher die SARS-CoV-2-IgG-Ak, desto höher auch die neutralisierenden Antikörper
44 von 61 (72,1%) seropositiven Nierentransplantierten entwickelten neutralisierende Antikörper (Abb. 8).
In der Kontrollgruppe hatten 148 (84,1%) aller seropositiven Patient/-innen auch positive NTs [48].

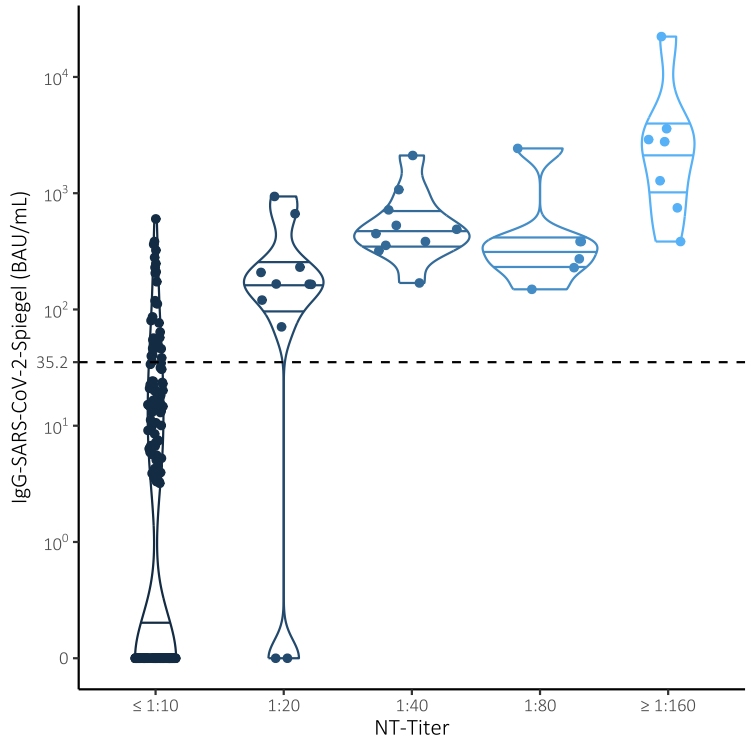


Abb. 8. **Logarithmierte neutralisierende Antikörper nach zweiter SARS-CoV-2-Impfung im Vergleich zu Logarithmierten IgG-SARS-CoV-2-Spiegeln (BAU/ml) bei Nierentransplantierten.** BAU/ml= *binding antibody units/ milliliter*, NT: neutralisierende Antikörper.

3.2.3. Impfstoffe

Im Rahmen der Observationsstudie wurden unterschiedliche Impfstoffe verabreicht: siehe Tab. 4. Mit 87,7% (214) und 90,9% (221) erhielten die meisten Patient/-innen BNT162b2 (BioNTech /Pfizer) bei der ersten und zweiten Impfung. Jedoch zeigten sich eine signifikant erhöhte Antikörperwerte, wenn für die erste Impfung mRNA-1273 (Moderna) verwendet wurde (p<0,0003). Diese Korrelation ließ sich auch bei der zweiten Impfung beobachten, auch hier schienen die Antikörperwerte höher zu sein, wenn mRNA-1273 (Moderna) geimpft wurde (p<0,0009).

Impfstoff	Erste Impfung	Zweite Impfung
BNT162b2 *Comirnaty®*	214 (87,7%)	221 (90,9%)
mRNA-1273 *Spikevax®*	15 (6,1%)	16 (6,6%)
ChAdOx1nCoV-19vaccine *AZD1222*	15 (6,1%)	5 (2,1%)
Ad26.COV2.S *COVID-19 Vaccine Janssen*	0 (0%)	1 (0,4%)

Tabelle 4: **Übersicht der verwendeten SARS-CoV-2-Impfstoffe bei erster und zweiter SARS-CoV-2-Impfung**. Dichotome Daten sind als Prozente angegeben.

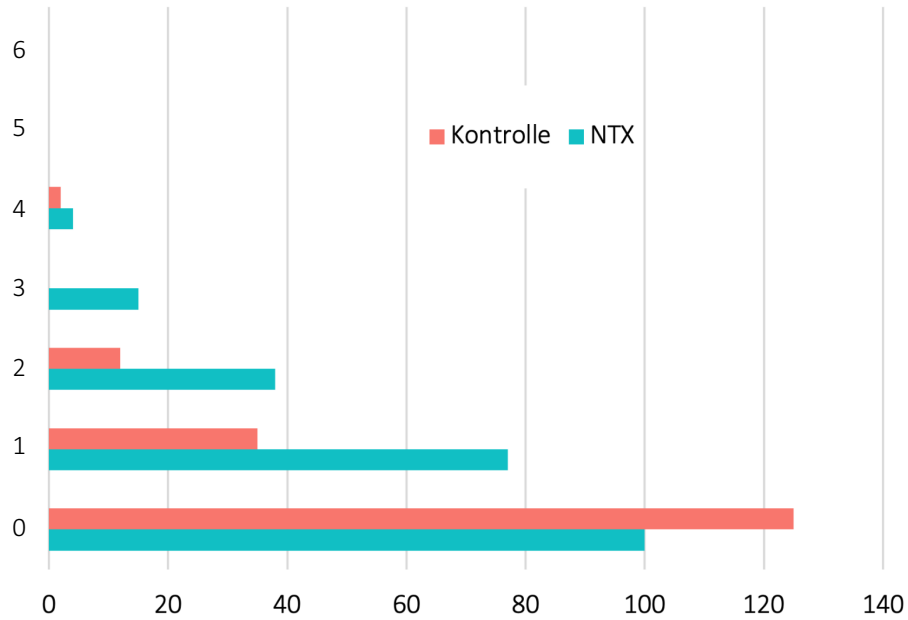
3.2.4. Unerwünschte Nebenwirkungen

Der Score zur Einschätzung der unerwünschten Nebenwirkungen berechnet sich wie folgt: ein Punkt für erhöhte Temperatur und Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, Schwindel.

Nach der ersten Impfung gaben 100 (40,8%) NTX-Patient/-innen an gar keine Nebenwirkungen wahrgenommen zu haben. Wenige Nebenwirkungen (ein bis zwei Punkte) waren bei 115 (49,1%) aufgetreten und nur 19 (8,1%) hatten drei bis vier Punkte angegeben (siehe Abb. 9A). Die Nebenwirkungen der ersten Impfung hatten keinen signifikanten Einfluss auf das *Outcome* der Impfung (p=0,702).
Die Kontrollgruppe unterschied sich nicht wesentlich davon. So hatten 125 (71%) gar keine Nebenwirkungen, 47 (27%) hatten ein bis zwei Punkte und nur zwei Menschen (1,1%) hatten vier Punkte durch den *Score* erreicht (siehe Abb. 9A). Bei der Kontrollgruppe konnte auch keine Korrelation mit der Höhe des Antikörper-Titers nachgewiesen werden [48].

Bei der zweiten Impfung waren die Nebenwirkungen etwas verstärkt. 112 (45,7%) Nierentransplantierte gaben an keine Nebenwirkungen zu merken, 94 (40,1%) gaben ein bis zwei Punkte an und drei bis vier Punkte 28 (11,9%) (siehe Abb. 9B). Auch die zweite Impfung korrelierte nicht mit dem Impferfolg (p= 0,548).
In der Kontrollgruppe verteilten sich die Nebenwirkungen wie folgt: keine Nebenwirkungen bei 93 (52,8%), ein bis zwei Punkte bei 67 (38,1%), drei bis vier Punkte bei 13 (7,4%) und fünf bis sechs Punkte (1,7%) (siehe Abb. 9B). Auch bei der zweiten Impfung zeigte sich keine Korrelation mit dem Impferfolg [48].

(A)



(B)

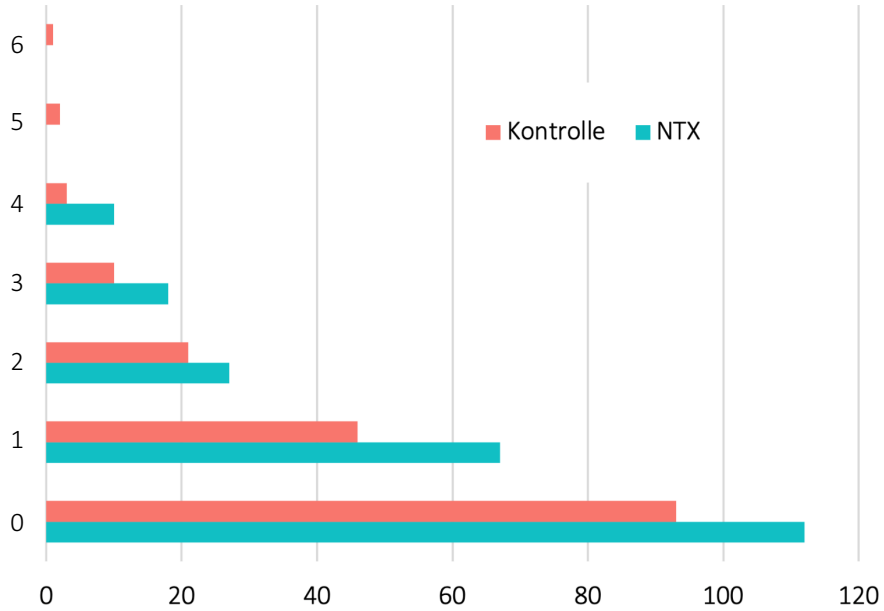


Abb. 9: **Balkendiagramm Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen nach SARS-CoV-2-Impfung Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Nierentransplantierten (NTX).** *Score* berechnet sich wie folgt: ein Punkt für erhöhte Temperatur und Fieber/Schüttelfrost/Schmerzen an der Injektionsstelle/Kopf-und Gliederschmerze/Müdigkeit und Übelkeit/Schwindel. (A) Nach erster Impfung. (B) Nach zweiter Impfung.

3.3. Immunsuppression

Die eingeschlossenen Teilnehmer/-innen erhielten folgendes immunsuppressives Regime: nur zwei (0,8%) nierentransplantierte Proband/-innen wurden mit einer Monotherapie behandelt, 38 (15,5%) dual und der Großteil mit 204 (83,3%) Nierentransplantierten erhielten ein Triple-Regime. Nur eine Person (0,4%) erhielt vier Medikamente.
Die eingenommenen Medikamente setzten sich wie folgt zusammen (siehe Tab. 5).

Parameter	alle (N=245)	seronegativ (N= 184)	seropositiv (N=61)
Immunsuppression insgesamt:			
mono	2	0 (0%)	2 (100%)
duale	38	9 (23,7%)****	29 (76,3%)
triple	204	174 (85,3%)	30 (14,71%)
vierfach	1	1 (100%)	0 (0%)
Tacrolimus	216	167 (77,3%)*	49 (22,7%)
Steroide	236	179 (75,9%)	57 (24,2%)
MMF			
alle	206	176 (85,4%)****	30 (14,6%)
≤1 g	135	107 (79,3%)****	28 (20,7%)
>1 g	71	69 (97,2%)****	2 (2,8%)
Ciclosporin	21	11 (52,4%)***	10 (47,6%)
mTOR-Inhibitoren	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)
Azathioprin	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Belatacept	5	5 (100%)	0 (0%)
Anakinra	1	0 (0%)	1 (100%)

Tabelle 5: **Charakteristik Immunsuppression der Studienpopulation**. Unterteilung in seropositiv und seronegativ. Seropositiv ist definiert als IgG-Antikörperlevel gegen SARS-CoV-2 über >35,2 BAU/ml nach zweiter Impfung. Dichotome Daten sind als Prozente angegeben. MMF: Mycophenolat Mofetil. mTOR-Inhibitoren: *mammalian Target of Rapamycin*.
* repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: **** p≤0,0001; *** p< 0,001; ** p<0,01; * p<0,05. Berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

Wie aus der Tab. 5 ersichtlich, haben die Gabe von Tacrolimus, MMF und Ciclosporin einen signifikanten Einfluss auf den Impferfolg. Nimmt ein Patient/eine Patientin eines der genannten Medikamente nicht, gibt es somit eine höhere Wahrscheinlichkeit einen positiven Impftiter zu entwickeln.
Statistisch war ebenso eine positive Signifikanz (p<0,0001) für die duale Therapie entsprechend einer höheren Impfantwort festzustellen (Tab. 5)

3.3.1. Korrelation Impferfolg - MMF

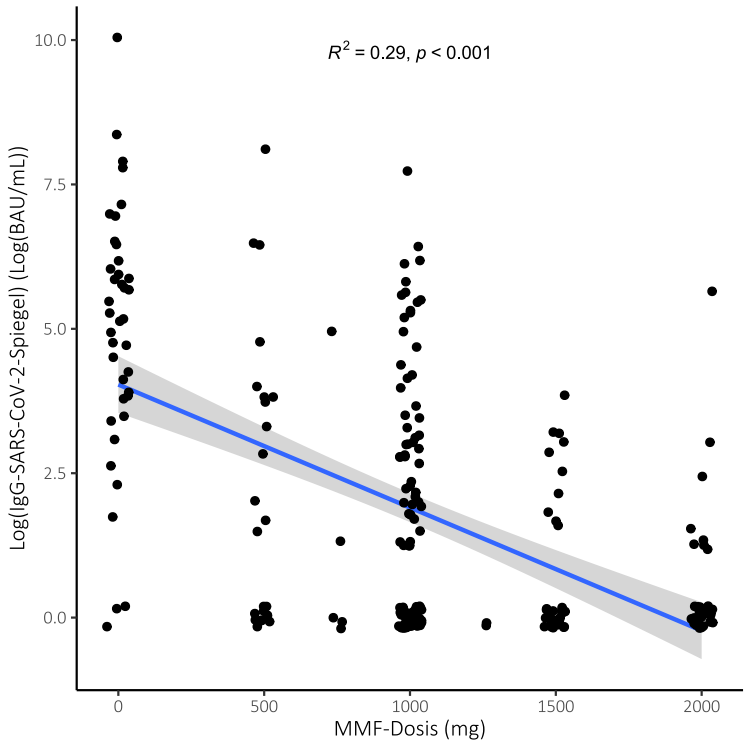
Einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Mycophenolat mofetil und dem Impferfolg wurde bereits in Tab. 5 ersichtlich. Nur 30 von 206 NTX-Patient/-innen entwickelten unter MMF-Medikationen überhaupt Antikörper.
Des Weiteren wurden die linearen Zusammenhänge zwischen Dosis und Talspiegel (der Spiegel vor der nächster Medikamenteneinnahme) weiter analysiert. Die Charakteristik der Patient/-innen, die MMF einnehmen, ist in Tab. 6 ersichtlich.

Parameter	seronegativ (N= 184)	seropositiv (N=61)
MMF-Dosis, mg/d		
500	16 (9,1%)***	8 (26,7%)
750	4 (2,3%)*	1 (3,3%)
1000	87 (49,7%)****	19 (63,3%)
1250	2 (1,1%)	0 (0%)
1500	33 (18,9%)****	1 (3,3%)
2000	33 (18,9%)****	1 (3,3%)
MMF-Talspiegel (µg/ml) *(Fehlende Spiegel, n=39)*	2,8 (1,6-4,3)****	1,5 (1,1-3)
Duale-Therapie		
mit MMF	5 (55,6%)**	2 (6,9%)
ohne MMF	4 (44,4%)	27 (93,1%)
Triple-Therapie		
mit MMF	179 (86,5%)	28 (13,5%)
ohne MMF	4 (2,3%)	3 (9,7%)

Tabelle 6: **Charakteristik MMF Einnahme der Nierentransplantierten Studienpopulation**. Unterteilung in seropositiv und seronegativ. Seropositiv ist definiert als >35,2 BAU/ml IgG-Antikörperlevel SARS-CoV-2 nach zweiter Impfung. Dichotome Daten sind als Prozente angegeben. Kontinuierliche Daten sind mit Median (Q1 – Q3) angegeben.
MMF: Mycophenolat Mofetil,
*repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit **** $p \leq 0{,}0001$; *** $p<0{,}001$; ** $p<0{,}01$; * $p<0{,}05$ berechnet mit dem Chi-Quadrat- Test.

Bei einer Betrachtung der eingenommenen Dosis konnte man einen signifikanten Zusammenhang zwischen hoher Dosis (>1g) und einem geringeren Impferfolg erkennen ($p<0{,}001$). Sowohl auf die SARS-CoV-2-IgG-Ak ($p<0{,}001$) als auch auf die neutralisierenden Antikörper ($p<0{,}001$) bezogen (Abb. 9A und 9B).
So sind nur zwei (6,7%) Patient/-innen mit einer Dosis von >1g pro Tag seropositiv geworden (Abb. 9A und Tab. 6).

(A)



(B)

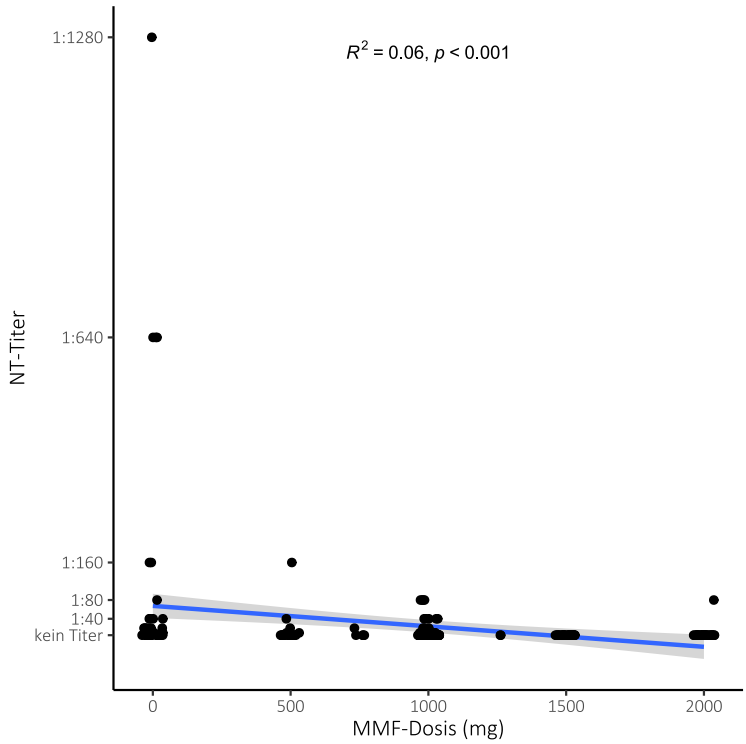


Abb.9: **Immunantwort nach zweiter SARS-CoV-2-Impfung und MMF-Dosis in mg** (A) Log IgG-Antikörperlevel SARS-CoV-2 in BAU/ml (B) neutralisierende Antikörper – Titer. NT: neutralisierende Antikörper, MMF: Mycophenolat-Mofetil. BAU/ml: BAU/ml= *binding antibody units/ mililiter.* Die lineare Korrelation (R) wurde mit der Pearson-Methode berechnet.

Des Weiteren ist eine signifikante Korrelation des Talspiegels von MMF nachweisbar. Der Spiegel lag vor der zweiten Impfung bei der seronegativen Kohorte im Median bei 2,8 (1,6-4,3) µg/ml und damit deutlich höher als bei der seropositiven Kohorte 1,5 (1,1-3) µg/ml (p<0,0001). Siehe Tab. 6 und Abb. 10.

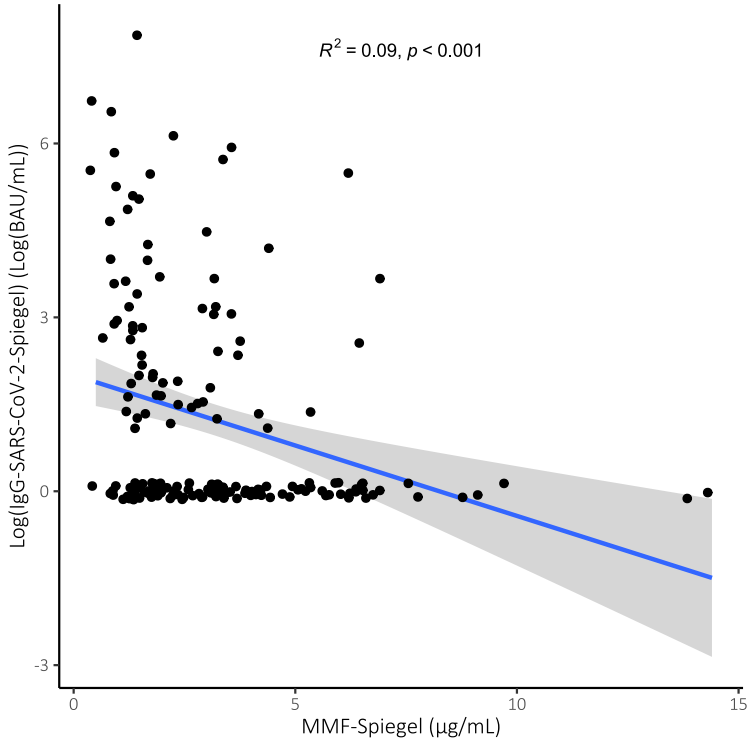


Abb. 10: **Korrelation zwischen Log IgG-Antikörperlevel SARS-CoV-2-*Spike* S1 Untereinheit in BAU/ml nach zweiter SARS-CoV-2-Impfung und MMF-Talspiegel im Blut in µg/ml**. MMF= Mycophenolat-Mofetil. BAU/ml= *binding antibody units/ militer.* Die lineare Korrelation (R) wurde mit der Pearson-Methode berechnet.

Wenn die Patient/-innen eine duale Immunsuppression erhielten, machte es einen signifikanten Unterschied, ob diese mit MMF oder ohne durchgeführt wurde. So haben nur zwei (6,9%) einen Impferfolg erreicht, wenn sie dual mit MMF behandelt wurden, im Gegensatz zu 27 (93,1%), die ein duales MMF-freies Regime hatten (p=0,0042). Siehe Tab. 6.

3.3.2. Korrelation Impferfolg -Tacrolimusspiegel

Der Tacrolimusspiegel lag bei 5,4 (4,6-6,4) ng/ml und nimmt aus statistischer Sicht keinen signifikanten Einfluss auf die Impfwirkung (p>0,291).

3.4. Regressionsanalyse

Es wurde eine multivariable binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die modifizierenden Parameter, die die Impfantwort beeinflussten, zu untersuchen. Dabei wurde zwischen dem Einfluss auf die Bildung der IgG Antikörper SARS-CoV-2 (siehe Tab. 7A) und die Bildung von neutralisierenden Antikörpern unterschieden (siehe Tab. 7B).
Die multivariable binär logistische Regressionsanalyse für die Bildung der IgG-Antikörper SARS-CoV-2 konnte keinen Einfluss des Alters, des Serumkreatinins, der eGFR, dualen Therapie und des Tacrolimus-Spiegels auf den humoralen Impferfolg nach zwei Impfungen zeigen. Allerdings zeigten die Daten der Patient/-innen, die MMF nicht einnahmen (p=0,00328) und ebenso die Dauer der Transplantation (p=0,00758) jeweils einen signifikanten Einfluss.

(A)

Variable	β	Odds-Ratio	KI 95%	p-Wert
Alter	-0,7033904	0,9780213	0,944541813 bis 1,012451	0,20598
Kreatinin- Spiegel	-0,2431090	0,8267670	0,178315058 bis 2,910930	0,79023
eGFR	1,2787951	1,0291175	0,985803811 bis 1,073243	0,18235
Transplantationsdauer	1,4122832	1,0092719	1,002532808 bis 1,016381	0,00758 **
Duale Therapie	0,7723212	2,8562299	0,459572159 bis 16,428593	0,24139
Keine MMF- Einnahme	1,9328289	11,0444289	2,232961970 bis 58,937102	0,00328 **
Tacrolimus-Spiegel	-0,6069878	0,8295313	0,607988060 bis 1,105152	0,21872

(B)

Variable	β	Odds-Ratio	KI 95%	p-Wert
Alter	-0,959879002	0,96979177	0,9312159 bis 1,008800	0,12936
Kreatinin- Spiegel	0,007774295	1,00652255	0,1531778 bis 4,682236	0,99413
eGFR	2,424538141	1,05465147	1,004161 bis 1,108450	0,03316 *
Transplantationsdauer	1,173900238	1,00688084	0,9990188 bis 1,014827	0,08318.
Duale Therapie	0,865988365	2,66713992	0,3611507 bis 17,500901	0,31532
Keine MMF- Einnahme	2,784016493	18,27842391	3,159280 bis 114,924061	0,00121 **
Tacrolimus Spiegel	-0,353471785	0,89867332	0,6401049 bis 1,238342	0,52289

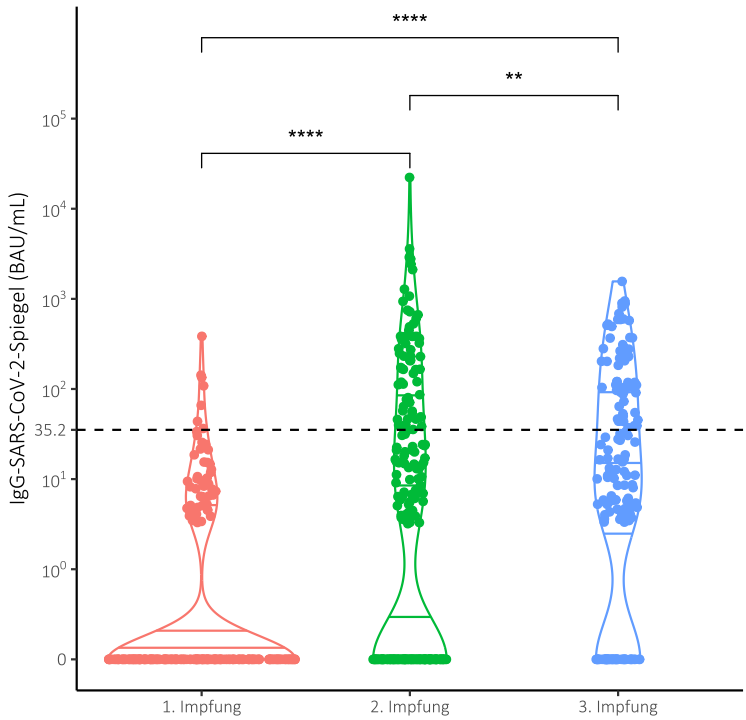
Tabelle 7: **Logistisches Regressionsmodell zeigt die einflussnehmenden Faktoren auf den humoralen Impferfolg nach zwei SARS-CoV-2-Impfungen**. (A) IgG Antikörper SARS-CoV-2 (B) Neutralisierende Antikörper Bildung. KI: Konfidenzintervall, eGFR: *estimated glomerular filtration rate;* NTX: Nierentransplantation, MMF: Mycophenolat Mofetil
* repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: **** p≤0,0001; *** p< 0,001; ** p<0,1; * p<0,5. Berechnet mit dem Chi-Quadrat Test.

In der multivariablen binären logistischen Regressionsanalyse, die die neutralisierenden Antikörper untersuchte, konnte eine leichte Signifikanz bezogen auf die eGFR (p=0,03316) beobachtet werden, zudem zeigte sich erneut ein signifikanter Zusammenhang für keine MMF-Einnahme (p=0,00121).

3.5. Dritte Impfung

Ein Teil der Daten wurde bereits veröffentlicht [3]. Im Rahmen unserer Studie erhielten die 174 Patient/-innen, die nach den ersten beiden Impfungen seronegativ waren nach 76 ± 25 Tagen eine dritte Impfung.
Die Impfstoffe unterschieden sich: 148 (85,1%) bekamen eine volle Dosis BNT162b2 (BioNTech/ Pfizer), 19 (10,9 %) Patient/-innen ChAdOx1nCoV-19vaccine und sieben (4 %) Patient/-innen Ad26.COV2.S Vaccine Janssen.
56 (32,1%) Nierentransplantierte wurden nach der dritten Impfung seropositiv, was einer Serokonversionsrate entspricht, die leicht über die der zweiten Impfung liegt (24,9%). Der mediane Titer lag bei 118 (73–367) BAU/ml mit NTs von 1:10 (0–1:40). [3] Siehe Abb. 11.

(A)



(B)

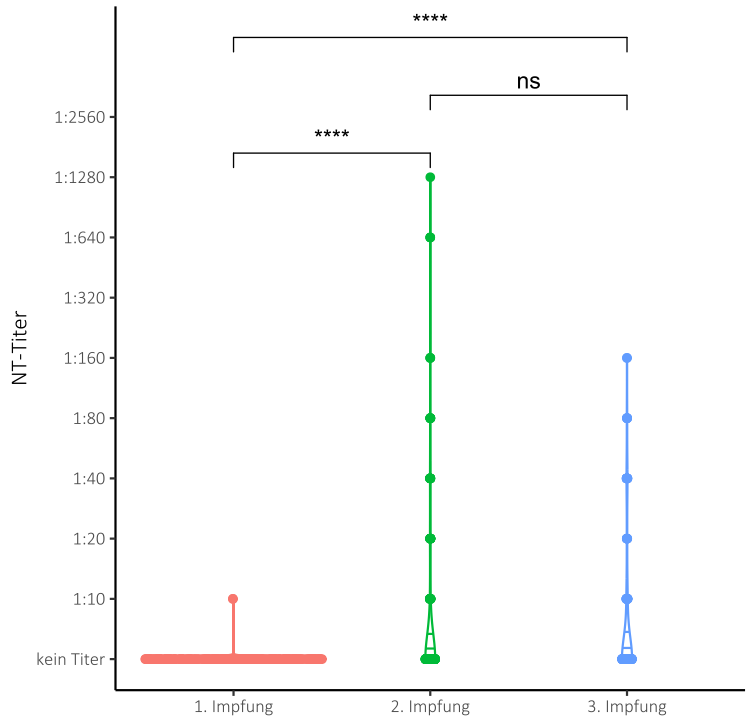


Abb. 11: **Immunantwort nach 1-3. SARS-CoV-2-Impfung.** (A) Log IgG-Antikörperlevel SARS-CoV-2 in BAU/ml. Gepunktete Line wurde bei 35,2 BAU/ml gesetzt, um die Grenze zur Seropositivität darzustellen. (B) log neutralisierende Antikörper. NT= neutralisierende Antikörper. BAU/ml= *binding antibody units.* ns= nicht signifikant.
* repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: **** p≤0,0001; *** p< 0,001; ** p<0,01; * p<0,05. Berechnet mit Mann-Whitney-U-Test, da Daten nicht normalverteilt sind (überprüft mit dem Shapiro-Wilk-Test).

In der multivariaten Regressionsanalyse mit Rückwärtselimination war der einflussreichste Parameter die SARS-CoV-2-IgG-Ak nach der zweiten Impfung (p=0,006), sowie die Zeit nach der Transplantation (p=0,001). Darüber hinaus waren eine bessere Nierentransplantatfunktion (p=0,004) und niedrigere MMF-Talspiegel (p=0,021) mit einer höheren Antikörperproduktion verbunden. Siehe Tab. 8. Die tägliche MMF-Dosis konnte zwar keinen signifikanten Effekt in der multivariaten Analyse zeigen, aber in der univariaten Regression. Dort war die Wahrscheinlichkeit für Antikörper um das 2,5-Fach erhöht bei einer täglichen Dosis ≤1 g von MMF. [3]

Variable	β	Odds-Ratio	KI 95 %	p-Wert
Titer nach zweiter Impfung	0,328	1,38	1,9 – 1,76	0,006 **
MMF-Talspiegel	-0,844	0,43	0,21 – 0,88	0,021 **
Kreatinin-Spiegel	-2,996	0,05	0,01 – 0,39	0,004 **
Dauer Transplantation	0,040	1,04	1,02 – 1,07	0,001 ***

Tabelle 8: **Logistisches Regressionsmodell mit Rückwärtseliminierung. Faktoren, die mit Entwicklung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 nach drei Impfungen bei Nierentransplantierten assoziiert waren**. Folgende Variablen waren miteingeschlossen: Alter, Geschlecht, Transplantationsdauer, Kreatinin-Spiegel, Titer nach zweiter Impfung, MMF-Talspiegel, Tacrolimus-Talspiegel, Duale-Therapie, Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren, Prednisolon oder MMF-Therapie + Dosis.

KI: Konfidenz-Intervall, MMF: Mycophenolat Mofetil.

* repräsentiert einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen: **** p≤0,0001; *** p< 0,001; ** p<0,01; * p<0,05.

4.

4. Diskussion

4.1. Humorale Impfantwort nach SARS-CoV-2-Impfung

Im Rahmen der durchgeführten Beobachtungsstudie wurde die deutlich verminderte humorale Impfantwort bei Nierentransplantierten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf im Vergleich zu einer nierengesunden Kontrollkohorte festgestellt. Im Folgenden werde ich mich auf Studien im Zeitraum von Anfang 2021 bis September 2021 beziehen.

4.1.1. SARS-CoV-2-Titer nach erster und zweiter Impfung

Unsere Studie zeigte eine eingeschränkte SARS-CoV-2-IgG-Ak-Entwicklung bei den Nierentransplantierten nach der ersten und zweiten Impfung.
Nur sieben (2,9%) Patient/-innen erreichten 25 ± 3 Tage nach der ersten Impfung seropositive SARS-CoV-2-IgG-Ak, im Vergleich zu 106 (60%) Proband/-innen in der Kontrollgruppe nach 18 ± 1 Tagen [48].
Bei Sattler et al. war auch nur einer (2,6%) von 39 Nierentransplantierten Patient/-innen, am Tag 8 ± 1 nach der ersten Impfung seropositiv [51]. Bei Boyarsky et al. entwickelten nach der ersten Impfung 36 (11%) von 327 NTX-Proband/-innen ausreichend Antikörper [52].

Die Werte nach zwei Impfungen zeigten bei uns nur 61 (24,9%) Patient/-innen über dem *Cut-off* (>35,2 BAU/ml). Demgegenüber lagen 164 (93,2%) in der Kontrollgruppe [48].
Weitere externe Daten publizierten Impferfolge von 17,8% seropositiven Patient/-innen [53] bis hin zu 46% [52] oder 48% [54] nach zweimaliger Impfung. Alle konnten signifikant belegen, dass die Werte einer immunsupprimierten Kohorte, der gesunden Normalbevölkerung deutlich unterlegen sind.

Andere Impfstoffe, gegen Influenza oder Pneumokokken zeigten bereits zuvor eine verringerte Wirkung nach einer Nierentransplantation [21-23]. Oesterreich, S., et al. wies bei 53% der Nierentransplantierten das Ansprechen auf die Impfung mit einem 13-valenten Konjugat-Impfstoff (PCV13) nach einem Monat nach. Der Titer der Kontrollgruppe war 5-10Fach höher. [23]

Ein limitierender Faktor unserer Studie könnte der Zeitpunkt der Serumkontrolle darstellen. Bei uns wurden die Titerwerte 16 ± 4 Tage nach der zweiten Impfung erhoben. Bei den meisten anderen Studien war erst nach einem Monat die Titer-Erhebung. [52, 55].

Hansen et. konnten eine Serokoversion bei 30 (52,6%) Nierentransplantierten nach Impfung mit dem AS03A-adjuvanted H1N1-Influenza-Impfstoff nachweisen. Dabei gab es 15 (43,8%) Transplantatierte, die drei Wochen nach der Impfung noch keine Antikörper nachzuweisen hatten, nach sechs Monaten jedoch schon. Dies spricht dafür, dass die Wirksamkeit verzögert sein kann und eine Messung der Immunatwort eventuell später durchgeführt werden sollte. [21]

Im Rahmen der COVID-19-Infektion selber geht man davon aus, dass sich nach 7-10 Tagen Gedächtnis-B-Zellen entwickeln, die IgG-Titer jedoch erst nach 50-60 Tagen ihren Höhepunkt erreichen. [56] Durch das reduzierte Immunsystem könnte die Entwicklung von Antikörpern daher noch mehr Zeit in Anspruch nehmen.
Da wir aber die gleiche Aussage wie die oben genannten Studien bestätigten und es zu dem Zeitpunkt noch keine Studien gab, die konkret wiederholt an mehreren Zeitpunkten die Antikörper kontrollierten, ist der optimale Zeitpunkt schlecht zu benennen. Die Zulassungsstudie von der BNT162b2 (BioNTech/ Pfizer) kontrollierte den Impferfolg auch an Tag 7 und 14 nach der zweiten Impfung [39]. Umso früher eine fehlende Impfantwort nachgewiesen wird, umso früher kann ggf. auch eine erneute Impfung oder weitere Schutzmaßnahmen durchgeführt werden.

4.1.2. Neutralisierende Antikörper nach erster und zweiter Impfung

Neben dem IgG-Titer haben wir auch mit einem seriellen Verdünnungs-Endpunkt-Neutralisationstest mit dem infektiösen SARS-CoV-2-Isolat die Höhe der neutralisierenden Antikörper bestimmt. Trotz vermeintlich seropositiver IgG-Titer nach zwei Impfungen, gab es 17 (27,8%) Patient/-innen, die keinen nachweisbaren NT-Titer entwickelten.
In kleineren publizierten Kohorten konnten zum Teil gar keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden. [51, 57] Diese Daten sind jedoch unter Vorbehalt zu betrachten, da bei Sattler, A. et al. [51] nur bei einem NTX-Proband (von 39) einen seropositiven IgG-Titer nachweisbar war und bei Rincon-Arevalo H., et al. keiner [57].

Studien belegten, dass die Titerhöhe der neutralisierenden Antikörper maßgeblich zum effektivem Schutz vor einer COVID-19 Infektion beiträgt. So beschrieben [58] Garcia-Beltran, W.F., et al., dass eine potente Neutralisation den Krankheitsverlauf beeinflusst, indem sie unter anderem die Überlebensrate erhöht. Kommt es zu einer Infektion mit dem SARA-CoV-2-Virus, erkennen die neutralisierenden Antikörper innerhalb des *Spike*-Proteins verschiedene Regionen und blockieren dadurch unter anderem die Bindung an den ACE2-Rezeptor.

Die Aussagekraft unserer Ergebnisse wird zum Teil dadurch limitiert, dass wir uns auf die humorale Antikörper-Produktion fokussiert haben.
Um die Immunreaktion genauer zu verstehen, ist die zelluläre T-Zell-Antwort von großer Bedeutung. Tan, A.T. et al. konnte belegen, dass eine frühe Expression von Interferon -γ-sezernierenden SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen bei milderen Verläufen zu einer schnelleren Viruselimination führen. Dies bestätigt die Bedeutung der T-Zell-Entwicklung. [59]

Studien deuten darauf hin, dass die T-Zell-Antwort ebenso vermindert ist, wie die humorale Antwort [60]. Im Anschluss meiner Fragestellung wurde an unserem Standort nach der dritten Impfung die T-Zellen-Antwort erforscht. Auch hier konnte eine beeinträchtigte T-Zell-Immunantwort nachgewiesen werden, die mit der Höhe der Antikörper korrelierte [61].

Demgegenüber stehend konnte Bertrand et al. sogar belegen, dass sich T-Zellen auch ohne Antikörper entwickeln konnten. Nach zwei mRNA-Impfungen entwickelten nur 17,8% der Nierentransplantierten Antikörper, aber 57,8% eine T-Zell-Antwort. Es konnte jedoch kein signifikanter Parameter ausgemacht werden, der die T-Zell-Antwort beeinflusst. [53]
Bereits 2017 konnte nachgewiesen werden, dass Nierentransplantierte ohne Anti-CMV-Antikörper, aber mit CMV- spezifischer T-Zell-Antwort vor einer CMV-Infektion geschützt sein können. [62]
Das könnte eventuell einen gewissen Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion trotz fehlender Antikörper bedeuten.
Weitere Studien zum genaueren Verständnis, welche Faktoren die T-Zell-Entwicklung beeinflussen, sind noch notwendig.

4.1.3. Unerwünschte Nebenwirkungen nach erster und zweiter Impfung

Als Mittel der Wahl haben wir einen Score erstellt vgl. 2.3., der den Patient/-innen die Möglichkeit der subjektiven Beurteilung der Nebenwirkung gab. Dementsprechend sind die Ergebnisse zwar richtungsweisend, aber nicht objektiv vergleichbar. Es bildet sich in der Auswertung ab, dass die Impfungen meistens mit keinen 45,9% oder wenigen (1-2 Punkte, 40,1%) Nebenwirkungen einhergehen. Die Stärke der Nebenwirkungen korreliert nicht mit der Höhe des Impferfolgs. Auch in unserer Kontrollgruppe gab es keinen Zusammenhang zwischen dem Antikörper-Titer und der Stärke der Nebenwirkungen der Impfung [48]. Weitere Studien zeigten allenfalls nur eine schwache Korrelation [63] bzw. eine Korrelation nur bei Männern, nicht aber bei Frauen [64].

Nichtsdestotrotz zeigt diese Auswertung, dass die SARS-CoV-2-Impfung im Patientenkollektiv der Nierentransplantierten in der Regel gut vertragen wird. Zu Beginn der Studie gab es noch keine Daten dafür. Jedoch gibt es eine systematische *Review* über verschiedenste Impfungen bei Organtransplantierten (Nieren-, Herz- und Lebertransplantierte) mit 72 eingeschlossenen Studien. Die meisten Studien befassten sich dabei auch mit der Impfstoffsicherheit. In keiner der Studien konnten nach der Impfung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Organabstoßung oder andere transplantationsbedingte Komplikationen festgestellt werden. [20]

In den Zulassungsstudien aller vier Impfstoffe konnten mehr Nebenwirkungen in der Impfkohorte als in der Placebo-Kohorte gezeigt werden. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war aber meist gering und nicht von der Placebogruppe abgrenzbar oder nicht mit der Impfung korrelierend. [39]
Nur bei der Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 gab es drei Ereignisse, die möglicherweise in Relation zur Impfung standen. [65]

4.2. Einflussfaktoren auf den Impferfolg bei Nierentransplantierten

Um genauer verstehen zu können, welche Ursachen das Ausbleiben der Antikörperproduktion bei einigen Patient/-innen verursacht, haben wir die verschiedenen Einflussfaktoren analysiert. Dafür wurde univariate Analysen nominaler dichotomer Werte mit dem exakten Fisher-Test und ordinale Parameter mit dem Mann-

Whitney-Test ausgewertet. Multivariaten Modelle wurden mit logistischer Regression analysiert.

4.2.1. Einfluss der Demographie auf die Immunantwort

Zusammenhänge oder Unterschiede im Alter und Geschlecht grenzten sich bei unserer Studie nicht ab. Auch wenn allgemein nachgewiesen ist, dass das Alter durchaus mit der Höhe des SARS-CoV-2-Titers korreliert [66, 67]. In der Studie von Boyarsky et al. war auch bei Nierentransplantierten ein altersbedingter Zusammenhang erkennbar [52].

Die zelluläre und humorale Immunantwort erschöpft sich im Laufe des Lebens, so dass das adaptive Immunsystem und die Bildung von Gedächtniszellen zurückgeht.
Bis heute gibt es keine allumfassende Erklärung wie und warum das Immunsystem altert, es lässt sich aber grob in zwei Ursachen einteilen. Das intrinsische Altern, entsteht durch eine gestörte Hämatopoese, die die Bildung der Immunzellen reduziert und Differenzierungsprozessen einschränkt wie bei den T-Zellen durch die Thymusinvolution. Durch die Rückbildung des Thymus gibt es weniger naive T-Zellen und vermehrt Gedächtniszellen, die sich dysfunktional und teilweise seneszent akkumulieren.
Das extrinsische Altern entsteht unter anderem durch jahrelang akkumulierte mitochondriale Schäden, Redox-Stress, endokrinen Veränderungen und Exposition von Antigenen. All diese Prozesse führen zu Entzündungen und langfristigen Einschränkungen des Immunsystems. [68]
Das führt dazu, dass die ältere Bevölkerung 60 Jahre und älter auch ein höheres Risiko für stärkere Verläufe und Tod durch COVID-19 Infektion haben [69].

4.2.2. Einfluss der Immunsuppression auf die Immunantwort

Die Immunsuppression bei Nierentransplantierten führte zur entscheidenden Reduktion der Impfantwort. Wir analysierten die Immunsuppressiva-Regime der einzelnen Proband/-innen.

In der univariaten Analyse kristallisierte sich MMF eindeutig als einflussreichster Faktor heraus. Nicht nur die Frage, ob MMF eingenommen wurde oder nicht, spielte eine große Rolle, sondern auch die Dosis des Medikaments. MMF-Dosen >1 g verringerten den Impferfolg maßgeblich ($p<0,001$).
Rozen-Zvi et al. zeigten auch einen engen Zusammenhang zwischen der MMF-Dosis und der Immunantwort [70]. Benotmane et al. nannte neben MMF, außerdem Calcineurin-Inhibitoren und Steroide als Einflussfaktoren auf einen niedrigen Antikörper-Titer [54].
In der Studie von Boyarsky et al. zeigten erneut vor allem Organ-Transplantierte, die Anti-Metabolite (wie MMF) zeigten eine schwache Antikörper-Bildung (37% vs. 63%*; adjusted incidence rate ratio* (IRR), 0,22 [95% *confidence interval* (CI): 0,15-0,34]; $p<0,001$). Jedoch teilte diese Studie zur Auswertung der Immunsuppression auch nur zwei Gruppen in „Anti-Metabolite“ und „keine Anti-Metabolite.“[52]

Folgerichtig war neben der Dosis, auch der Talspiegel ein entscheidender Parameter, der in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation zeigte. Desto höher der gemessene Talspiegel im Blut, umso niedriger die SARS-CoV-2-IgG-Ak ($p<0,0001$).

Der Zusammenhang von MMF und eingeschränkten Impferfolgen war bereits bekannt und wurde zuvor auch schon bei anderen Impfstoffen z.B. beim Influenza-Virus [71] oder Pneumokokken-Impfstoff [23] beschrieben.
Wenn MMF bei anderen Krankheiten, wie beispielweise bei autoimmun-inflammatorischen rheumatischen Krankheiten eingesetzt wird, ist der Effekt der reduzierten Impfantwort ebenfalls zu beobachten [72].

Bei unseren multivariaten logistischen Modellen bestätigte sich die Korrelation mit der MMF-Einnahme. Die Patient/-innen ohne MMF entwickelten ca. 11mal wahrscheinlicher SARS-CoV-2-IgG-Ak als die mit MMF. (*Odds Ratio* (OR): 11,04, KI:2,23-58,94, p=0,00328). Neutralisierende Antikörper entwickelten sie sogar ca. 18x wahrscheinlicher ohne MMF (OR: 18,28, KI: 3,16-114,92, p=0,00121).

Bei der univariaten Analyse konnte die Einnahme eines Calcineurin-Inhibitors wie Tacrolimus (p=0,03879) und Ciclosporin (p=0,0174) eine Korrelation vorweisen. Der Talspiegel von Tacrolimus war aber univariat nicht signifikant und in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war auch kein Zusammenhang nachweisbar.

Es gibt sowohl Studien, die den Zusammenhang zwischen Tacrolimus belegen.
[53, 70], wie Studien die diesen widerlegen [52]. Eventuell wird bei uns der Einfluss durch Tacrolimus durch die dominante Wirkung von MMF auf die Immunantwort verzerrt.

Die Schwäche unserer Analyse ist unser sehr homogenes Immunsuppressions-Regime. So bekamen z.B. 84,1% der Patient/-innen MMF und 83,7% hatten eine Triple-Therapie. Wenn man zwei Gruppen miteinander analysieren will und die n-Werte der Gruppen sich sehr unterscheiden, mindert das die Aussage der Statistik.
Beispielsweise nahmen bei uns nur fünf Patient/-innen Belatacept ein, eine zu kleine Anzahl für ein aussagekräftiges Ergebnis. Denn eigentlich ist beschrieben, dass Belatacept die Impfantwort massiv beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass die Impfantwort unter Belatacept sogar am meisten leidet, so wurden in ersten Studien Impferfolge nach zwei Impfungen von 0-5,7% berichtet [53, 73]. Belatacept entscheidet sich in der Wirkweise auch deutlich von den anderen Immunsuppressiva und beeinträchtigt den *Crosstalk* zwischen T-follikulären Helferzellen und B-Zellen und reguliert B-Zell-Signalwege, dadurch scheint es die Antikörperproduktion stark zu beeinflussen. [74]

4.2.3. Einfluss der Nierenfunktion auf die Immunantwort

Die Nierenfunktion hat in der linearen Analyse keinen Einfluss auf die Höhe der Immunantwort, im multivariaten logistischen Modell zeigt sich jedoch bei der eGFR eine Signifikanz in Bezug auf die NT-Werte (OR: 1,05, KI: 1,01-1,11, p= 0,03316).

Es gibt Nachweise, dass die Nierenfunktion durchaus die Immunantwort beeinflusst, so korrelierte die höhere Impfantwort bei Benaya Rozen-Zvi et al. und Benotmane et al. mit einer höheren eGFR [54, 70]. Dabei ist zu beachten, dass unsere eGFR im Median bei 46 (32-58) ml/min/1.73m² liegt und damit formal bei einem CKD-Stadium 3a. Bei Benaya

Rozen-Zvi et al. lag die eGFR aber im Durchschnitt deutlich höher mit 62,74 ± 22,74 ml/min/1,73m², was einem CKD-Stadium von 2 entspricht.
Bei Benotmane et al. lag die eGFR auch etwas höher, im Median bei 57,1 (42,4–70,6) ml/min/1,73m², CKD-Stadium 3a.

Ein Zusammenhang zwischen schlechterer Nierenfunktion und eingeschränkter humoralen Impfantwort ist logisch. So erreichen auch Patient/-innen an der Dialyse mit terminaler Niereninsuffizienz nur eingeschränkte Antikörperwerte z.B. 88% vs. 94% im Vergleich zur Normalbevölkerung [1]. Die Immundysfunktion bei eingeschränkter Nierenfunktion ist komplex und vielschichtig und umfasst alle Ebenen der angeborenen und erworbenen Immunität.
Es kommt im Rahmen der Niereninsuffizienz zu einer endothelialen Dysfunktion, vermehrten oxidativen Stress, chronischen Entzündungen und zur Akkumulation urämischer Toxine. Daraus folgen zum Beispiel erhöhte Spiegel vom C-reaktivem Protein und proinflammatorischen Zytokinen, eine Komplementaktivierung, Veränderungen von Antigen-präsentierenden Monozyten und des intestinalen Mikrobioms sowie der Darmbarriere durch ein urämisches Milieu. Letztendlich kann das zu reduzierten T- und B-Zellen und deren verminderten Aktivierung führen, sowie zu eingeschränkten bakteriziden Fähigkeiten der Neutrophilen und zu vielen weiteren Problemen. Neben kardiovaskulären Komorbiditäten stellen Infektionen die häufigsten Todesursachen dieser Patient-/innen dar. [75]

4.2.4. Einfluss der Zeitdauer der Nierentransplantation auf die Immunantwort

Des Weiteren beobachteten wir einen univariaten linearen Zusammenhang, zwischen der Dauer der Nierentransplantation und Impftiter. Auch in unserem multivariaten logistischen Regressionsmodell zeigt sich dieser Zusammenhang (OR: 1,00, KI: 1,003-1,016, p=0,00758). Diese Erkenntnisse bestätigen externe Studien [54].
Die Dosis der Medikamente wird bei stabiler Transplantatfunktion über die Jahre hinweg verringert, um die starken Nebenwirkungen einzugrenzen. Den gleichen Effekt kann man bei der COVID-19 Erkrankung selbst beobachten. Frisch Nierentransplantierte, die im Median ≤15 Monate transplantiert waren, haben die höchste Wahrscheinlichkeit an der COVID-19- Erkrankung zu sterben [76].

Oesterreich, S., zeigte, dass auch die Höhe der Immunantwort nach einer Pneumokokken-Impfung mit dem Zeitraum der Transplantation korrelierte. [23]

4.2.5. Einfluss der Impfstoff-Wahl auf die Immunantwort

Wie bereits erwähnt, waren bei uns die Impferfolge signifikant erhöht bei Impfungen mit mRNA-1273 (Moderna), auch wenn die Fallzahlen für eine sichere Aussage zu gering waren.
Boyarsky et al. konnte diesen Effekt allerdings bestätigen. In dieser Studie entwickelten sogar 69% (Impfung mit mRNA-1273 (Moderna)) vs. 31% (Impfung mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)) Antikörper. [52]

Eine Studie, die eigentlich die Altersabhängigkeit auf die humorale Impfantwort prüfen wollte, stellte fest, dass bei BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) ältere Erwachsene im Vergleich zu Jüngeren eine geringere Impfantwort hatten. Bei mRNA-1273 (Moderna) hingegen gab es keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen und die Impfantwort war auch bei Älteren nicht reduziert.
MRNA-1273 (Moderna) enthält 100 µg mRNA, wohingegen BNT162b2 (BioNTech/ Pfizer) nur 30 µg enthält. Das ist ein möglicher Erklärungsansatz für die höhere Wirksamkeit von mRNA-1273 (Moderna) in vulnerableren Gruppen. Da in den beiden Zulassungsstudien in der gesunden Bevölkerung eine ähnliche Wirksamkeit festgestellt wurde [39, 40].

4.3. Dritte Impfung

4.3.1. SARS-CoV-2-Titer und neutralisierende Antikörper

Wir haben uns dazu entschieden 174 Patient/-innen erneut zu impfen, die nach den zwei Impfungen aus virologischer Sicht immer noch als seronegativ galten. Bei 32,1% (56) dieser Proband/-innen konnten wir daraufhin eine Serokonversion erreichen. Das mediane Antikörper-Level lag bei 119 (76-353 BAU/ml). Von den 56 seropositiven Patient/-innen entwickelten 39 (69%) neutralisierende Antikörper.
Es gab zu diesem Zeitpunkt zwei Studien, die ebenfalls eine dritte Impfung bei Organtransplantierten durchgeführt hatten [55, 77]. Beide Studien bestimmten allerdings keine neutralisierenden Antikörper.

Benotmane et al. stellte bei seiner Kohorte nach einer dritten Impfung mit mRNA-1273 (Moderna) fest, dass 78 (49%) eine humorale Impfantwort entwickelten, die nach zwei Impfungen noch nicht nachweisbar war. Sie bekamen die Impfung im Median 51 Tage (48-59) nach der zweiten Impfung verabreicht. [55]
Werbel et al. veröffentlichte Daten zu einer dritten Impfung bei Organtransplantierten mit Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson), mRNA-1273 (Moderna) oder BNT162b2 (BioNTech/ Pfizer®) Im Median wurde diese Kohorte 67 (54-81) Tage nach der zweiten Impfung geimpft und 16 (67%) blieben auch nach der dritten Impfung seronegativ.

Bei uns wurde die dritte Impfung etwas später mit 76 ± 25 Tage nach der zweiten durchgeführt. Wie Werbel et al. verabreichten wir verschiedene Impfstoffe wie BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), ChAdOx1 (AstraZeneca) und Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson).

4.3.2. Einflussfaktoren auf die Immunantwort

Bei der dritten Impfung konnten wir erneut einen engen Zusammenhang mit MMF beobachten, so dass ein Anstieg des MMF-Talspiegels um 1 µg/ml schon eine fast 60% geringere Serokonversions-Rate bedeutete. Ebenso bei der Nierenfunktion, wie auch bei der Transplantationsdauer bestand eine Abhängigkeit, die schon die ersten beiden Impfungen verdeutlicht haben.
Der stärkste Parameter war der Titer der zweiten Impfung. Hatten die Patient/-innen nach der zweiten Impfung bereits nachweisbare Antikörper unterhalb des *Cut-offs,* sprich zwischen 3,2 und 35,2 BAU/ml war ein Anstieg über den *Cut-off* nach dritter Impfung

deutlich wahrscheinlicher. Werbel et al. konnte ebenso zeigen, dass ein niedrig positiver Antikörperwert einen sicheren Faktor zum Ansprechen einer erneuten Impfung darstellt. Alle vorher niedrig positiven Patient/-innen waren danach hochpositiv. Von denjenigen, die vorher gar keine Antikörper entwickelt hatten, konnten nur 25% nach der dritten Impfung als hochpositiv eingestuft werden [77]. Auch bei Benotmane et al. entwickelten vor allem die, die schon vorher schwach-positive Antikörper ausgebildet hatten hohe Titer aus. Dementsprechend profitieren hier vor allem Patient/-innen von einer *Boosterung* bei bereits beginnender Antikörperbildung.
Des Weiteren war ein Regimen mit Tacrolimus, MMF und Steroiden mit einer geringen Impfantwort verbunden [55].

4.4. Ausblick und Empfehlung eines angepassten Impfschemas

Mit den aktuellen Erkenntnissen wächst der Druck für ein neu angepasstes Impfschema für diese vulnerable Gruppe von Immunsupprimierten. Es empfiehlt sich, dass feste Prüfung und Studien jedes Impfstoffes in immunsupprimierten Kohorten bei Marktzulassung eingeführt werden, da die Impfschemata der gesunden Normalbevölkerung nicht direkt übertragbar sind. So sollte bei Organtransplantierten ggf. eine standardisierte dritte oder auch vierte Impfung, sowie eventuell erhöhte Impfdosen und kürzere Intervalle für *Booster*-Impfungen in Betracht gezogen werden. Da diese Menschen im schlimmsten Fall zwischen den Impfungen noch keine Impfantwort der Infektion entgegenzusetzen haben und gleichzeitig eine höhere Gefahr für fatalere Verläufe von Infektionen haben.
Bei grundsätzlich eingeschränkter Impfantwort ist es umso wichtiger im direkten Umfeld der Patient/-innen eine flächendeckenden Impfantwort der Bevölkerung durch hohe Impfquoten zu erzielen. Es ist wichtig, dass die Bezugspersonen und die Bevölkerung, den Schutz für Immunsupprimierte mittragen und dementsprechend aufgeklärt werden.
Bei anderen Impfungen versucht man bereits vor der Transplantation auf der Warteliste möglichst alle Patient/-innen zu impfen, dieses Verfahren sollte auch für COVID-19-Impfungen standardisiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Kolb, T., et al., *Impaired Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Dialysis Patients and in Kidney Transplant Recipients.* Kidney360, 2021. **2**(9): p. 1491-1498.
2. Kantauskaite, M., et al., *Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients.* Am J Transplant, 2021.
3. Kantauskaite, M., et al., *Immune response to third SARS-CoV-2 vaccination in seronegative kidney transplant recipients: Possible improvement by mycophenolate mofetil reduction.* Clin Transplant, 2022: p. e14790.
4. Levin, A. and P.E. Stevens, *Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward.* Kidney International, 2014. **85**(1): p. 49-61.
5. United States Renal Data System, *2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
6. Herold, G., *Innere Medizin*. 2019, Köln: Dr. med Gerd Herold. 1002.
7. Roodnat, J.I., et al., *The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: a single-center, multivariate analysis.* Transplantation, 2003. **75**(12): p. 2014-2018.
8. Organtransplantation, D.S., *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020*. April 2022, Deutsche Stiftung Organtransplantation.
9. Halloran, P.F., *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation.* N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2715-29.
10. Ernst Mutschler, G.G., Heyo K. Kroemer, Sabine Menzel, Peter Ruth *Mutschler Arzneimittelwirkungen 10. Auflage*. 2012. 1197.
11. Aktories, K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*. 12. Auflage ed, ed. K. Aktories, et al. 2017, München: Elsevier.
12. NRW, A.d.N., *Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende,* . letzter Zugriff: 25.09.2024: https://d-t-g-online.de/images/Downloads/Manual_Nierentransplantation_10-2018.pdf
13. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients.* Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
14. El-Charabaty, E., et al., *Belatacept: a new era of immunosuppression?* Expert Rev Clin Immunol, 2012. **8**(6): p. 527-36.
15. Opelz, G. and B. Döhler, *Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report.* Am J Transplant, 2012. **12**(11): p. 3031-8.
16. Karuthu, S. and E.A. Blumberg, *Common Infections in Kidney Transplant Recipients.* Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **7**(12): p. 2058-2070.

17. von Samson-Himmelstjerna, F.A., T. Feldkamp, and O. Witzke, *Infektiöse Komplikationen bei Nierentransplantation.* Der Nephrologe, 2020. **15**(4): p. 216-224.
18. Höcker, B., M. Aguilar, and B. Tönshoff, *Impfungen vor und nach Nierentransplantation.* Der Nephrologe, 2015. **10**(6): p. 488-496.
19. Opgenoorth, M. and C. Hugo, *Tumoren nach Nierentransplantation.* best practice onkologie, 2013. **8**(1): p. 38-45.
20. Eckerle, I., et al., *Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review.* PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56974.
21. Hansen, A., et al., *Noncontrolled Trial of Monovalent AS03_A-Adjuvanted Vaccine for 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) in Long-term Dialysis Patients and Transplant Recipients.* American Journal of Kidney Diseases, 2012. **59**(3): p. 471-473.
22. Kazancioğlu, R., et al., *Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine.* Clin Transplant, 2000. **14**(1): p. 61-5.
23. Oesterreich, S., et al., *Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients.* Vaccine, 2020. **38**(17): p. 3339-3350.
24. Mombelli, M., et al., *Immunogenicity and safety of double versus standard dose of the seasonal influenza vaccine in solid-organ transplant recipients: A randomized controlled trial.* Vaccine, 2018. **36**(41): p. 6163-6169.
25. Hu, B., et al., *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.* Nature Reviews Microbiology, 2021. **19**(3): p. 141-154.
26. Karagiannidis, C., et al., *Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study.* Lancet Respir Med, 2020. **8**(9): p. 853-862.
27. Prevention, C.f.D.D.a. *SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions*. 2023 [cited 2023 12.11.2023]; Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#print.
28. Kevadiya, B.D., et al., *Diagnostics for SARS-CoV-2 infections.* Nature Materials, 2021. **20**(5): p. 593-605.
29. Böger, B., et al., *Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19.* Am J Infect Control, 2021. **49**(1): p. 21-29.
30. Peto, T., *COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing.* EClinicalMedicine, 2021. **36**: p. 100924.
31. Henry, B.M. and G. Lippi, *Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection.* Int Urol Nephrol, 2020. **52**(6): p. 1193-1194.
32. Ng, W.H., et al., *Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis.* mBio, 2021. **12**(1).
33. Wang, B., et al., *The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis.* Kidney Blood Press Res, 2021. **46**(1): p. 17-30.
34. Raja, M.A., et al., *COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature.* Transplant Rev (Orlando), 2021. **35**(1): p. 100588.

35. Regele, F. and R. Oberbauer, *COVID-19 und Nierentransplantation.* Der Nephrologe, 2021. **16**(3): p. 129-137.
36. Malin, J.J., et al., *Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases.* Clin Microbiol Rev, 2020. **34**(1).
37. Horby, P., et al., *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.* N Engl J Med, 2021. **384**(8): p. 693-704.
38. Kreuzberger, N., et al., *SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **9**(9): p. Cd013825.
39. Polack, F.P., et al., *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.* N Engl J Med, 2020. **383**(27): p. 2603-2615.
40. Baden, L.R., et al., *Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine.* New England Journal of Medicine, 2020. **384**(5): p. 403-416.
41. Falsey, A.R., et al., *Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine.* N Engl J Med, 2021. **385**(25): p. 2348-2360.
42. Sadoff, J., et al., *Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19.* New England Journal of Medicine, 2021. **384**(23): p. 2187-2201.
43. Pushparajah, D., et al., *Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic.* Advanced drug delivery reviews, 2021. **170**: p. 113-141.
44. Murphy, K. and C. Weaver, *Die gezielte Beeinflussung der Immunantwort*, in *Janeway Immunologie*. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 913-976.
45. Tada, T., et al., *Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies.* bioRxiv, 2021.
46. Folegatti, P.M., et al., *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial.* The Lancet, 2020. **396**(10249): p. 467-478.
47. Vygen-Bonnet, S., et al., *Beschluss und Wissenschaftliche Begründung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die COVID-19-Impfempfehlung.* https://edoc.rki.de/handle/176904/7579.2, 2020, letzter Aufruf: 25.09.2024(2): p. 3--63.
48. Müller, L., et al., *Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination.* Clin Infect Dis, 2021. **73**(11): p. 2065-2072.
49. Euroimmun. *SARS-CoV-2-Infektion / COVID-19*. [cited 2023 12.11.2023]; Umfassendes Test- und Automatisierungsportfolio für den direkten und indirekten Nachweis von SARS-CoV-2- Infektionen]. Available from: https://www.euroimmun.de/de/produkte/infektionsdiagnostik/id/sars-cov-2-infektion-covid-19/.
50. Grolemund G, H.A., Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H *Welcome to the tidyverse.* Journal of Open Source Software, 2019: p. 4.
51. Sattler, A., et al., *Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients.* J Clin Invest, 2021. **131**(14).

52. Boyarsky, B.J., et al., *Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients.* Jama, 2021. **325**(21): p. 2204-2206.
53. Bertrand, D., et al., *Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients.* J Am Soc Nephrol, 2021. **32**(9): p. 2147-2152.
54. Benotmane, I., et al., *Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine.* Kidney Int, 2021. **99**(6): p. 1498-1500.
55. Benotmane, I., et al., *Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses.* JAMA, 2021.
56. Jordan, S.C., *Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses.* Clin Exp Immunol, 2021. **204**(3): p. 310-320.
57. Rincon-Arevalo, H., et al., *Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients.* Sci Immunol, 2021. **6**(60).
58. Garcia-Beltran, W.F., et al., *COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival.* Cell, 2021. **184**(2): p. 476-488.e11.
59. Tan, A.T., et al., *Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients.* Cell Rep, 2021. **34**(6): p. 108728.
60. Stumpf, J., et al., *Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine.* The Lancet Regional Health – Europe, 2021. **9**.
61. Tometten, I., et al., *Factors associated with vaccine-induced T cell immune responses against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients.* The Journal of Infectious Diseases, 2022.
62. Litjens, N.H.R., et al., *Protective Cytomegalovirus (CMV)-Specific T-Cell Immunity Is Frequent in Kidney Transplant Patients without Serum Anti-CMV Antibodies.* Front Immunol, 2017. **8**: p. 1137.
63. Held, J., et al., *Reactogenicity Correlates Only Weakly with Humoral Immunogenicity after COVID-19 Vaccination with BNT162b2 mRNA (Comirnaty(®)).* Vaccines (Basel), 2021. **9**(10).
64. Bauernfeind, S., et al., *Association between Reactogenicity and Immunogenicity after Vaccination with BNT162b2.* Vaccines (Basel), 2021. **9**(10).
65. Voysey, M., et al., *Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.* The Lancet, 2021. **397**(10269): p. 99-111.
66. Jimenez, M., N.E. Campillo, and M. Canelles, *COVID-19 Vaccine Race: Analysis of Age-Dependent Immune Responses against SARS-CoV-2 Indicates that more than Just One Strategy May Be Needed.* Curr Med Chem, 2021. **28**(20): p. 3964-3979.
67. Müller, L., et al., *Sensitivity of anti-SARS-CoV-2 serological assays in a high-prevalence setting.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021. **40**(5): p. 1063-1071.
68. Müller, L., S. Di Benedetto, and G. Pawelec, *The Immune System and Its Dysregulation with Aging.* Subcell Biochem, 2019. **91**: p. 21-43.

69. Liu, Y., et al., *Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19.* Eur Respir J, 2020. **55**(5).
70. Rozen-Zvi, B., et al., *Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study.* Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(8): p. 1173.e1-1173.e4.
71. Smith, K.G., et al., *Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil.* Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(1): p. 160-4.
72. Furer, V., et al., *Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study.* Ann Rheum Dis, 2021. **80**(10): p. 1330-1338.
73. Chavarot, N., et al., *Poor Anti-SARS-CoV-2 Humoral and T-cell Responses After 2 Injections of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated With Belatacept.* Transplantation, 2021. **105**(9): p. e94-e95.
74. Leibler, C., et al., *Kidney transplant recipients treated with belatacept exhibit increased naïve and transitional B cells.* Am J Transplant, 2014. **14**(5): p. 1173-82.
75. Syed-Ahmed, M. and M. Narayanan, *Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease.* Adv Chronic Kidney Dis, 2019. **26**(1): p. 8-15.
76. Kremer, D., et al., *A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned.* Am J Transplant, 2021. **21**(12): p. 3936-3945.
77. Werbel, W.A., et al., *Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series.* Ann Intern Med, 2021. **174**(9): p. 1330-1332.

Observationsstudie zur SARS-CoV2 Impfung bei dialysepflichtigen

und nierentransplantierten Patienten

Anamnesebogen zur SARS- CoV2 Impfung 1

Pat. ID: _____ Datum der 1. Impfung: _____

Impfstoff- Hersteller: _____

Körperregion der Injektion: _____

Verträglichkeit der SARS-CoV2 Impfung

○ **erhöhte Temperatur und Fieber**

○ *38-38,4°C*	○ *38,5-38,9°C*	○ *39-40°C*	○ *>40°C*
○ *Antipyretische Medikamente:*			

○ **Schüttelfrost**

○ **Schmerzen an der Injektionsstelle**

○ *Eingenommene Schmerzmedikamente:*

○ **Kopf-/Gliederschmerzen**

○ **Müdigkeit**

○ **Übelkeit/Schwindel**

○ **Sonstiges:**

Observationsstudie zur SARS-CoV2 Impfung bei dialysepflichtigen

und nierentransplantierten Patienten

Anamnesebogen zur SARS- CoV2 Impfung 2

Pat. ID: _____ Datum der 2. Impfung: _____

Impfstoff- Hersteller: _____

Körperregion der Injektion: _____

Verträglichkeit der SARS-CoV2 Impfung

○ **erhöhte Temperatur und Fieber**

○	*38-38,4°C*	○	*38,5-38,9°C*	○	*39-40°C*	○	*>40°C*
○	*Antipyretische Medikamente:*						

○ **Schüttelfrost**

○ **Schmerzen an der Injektionsstelle**

○ *Eingenommene Schmerzmedikamente:*

○ **Kopf-/Gliederschmerzen**

○ **Müdigkeit**

○ **Übelkeit/Schwindel**

○ **Sonstiges:**

Danksagung

It always seems impossible until it's done.
(Nelson Mandela)

Mein Dank gilt zuerst den Menschen, die mir die Doktorarbeit überhaupt möglich gemacht haben: Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer und Prof. Dr. med. Jörg Timm.
Sowie folgenden Personen: Christine Pötz, Dr. Claudia Schmidt, Dr. Thilo Kolb und Joshua Lamberti, die mich so tatkräftigt bei der Planung und Umsetzung, egal zu welcher Uhrzeit geholfen haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten, wenn die Verzweiflung nahte.
Ein besonderer Dank gilt Andreas Wetzel-Yalelis, der immer mehr an mich glaubt, als ich an mich selbst und der immer darauf vertraut hat, dass das Schreiben dieser Arbeit mal ein Ende haben wird.