

# Sächsische DiaVacc-Studie

## Netzwerk zum Immunmonitoring von Dialysepatienten, Transplantierten und medizinischem Personal unter Pandemiebedingungen

Ch. Hugo<sup>1</sup>, J. Stumpf<sup>1</sup>

Zu Beginn der Corona-Pandemie im März 2020 schlossen sich von Dresden ausgehend alle Dialyseeinrichtungen in Sachsen zu einem Netzwerk zusammen, um COVID-19-Inzidenzen und Krankheitsverläufe der Dialysepatienten, Transplantierten und des medizinischen Personals zentral zu erfassen und wöchentlich auszutauschen. Diese Datenerfassung dokumentierte, dass in der zweiten Corona-Welle im Herbst/Winter 2020/2021 mindestens jeder fünfte Dialysepatient in Sachsen symptomatisch erkrankte und wiederum jeder fünfte von diesen Erkrankten an COVID-19 verstarb. Mit Unterstützung der Sächsischen Landesärztekammer (Dr. med. Patricia Klein, Ärztliche Geschäftsführerin), Sächsischen Impfkommision (Dr. med. Thomas Grünewald, Vorsitzender), des Medizinischen Vorstands des Universitätsklinikums Dresden (Prof. Dr. med. habil. Michael Albrecht) und insbesondere des Sächsischen Ministeriums für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt (Staatsministerin Petra Köpping) wurde aufgrund dieser schweren Lebensgefährdung eine separate Impfkampagne für die vulnerablen Patientengruppen ermöglicht.

Dialysepatientinnen und -patienten, Organtransplantierte und ihr betreuendes Personal konnten so sehr früh in den Dialyseeinrichtungen in Sachsen mit der ersten Verfügbarkeit der neuen



Abb. 1: Dialysepatientinnen und -patienten sowie Organtransplantierte wurden sehr früh in den Dialyseeinrichtungen in Sachsen mit dem neuen mRNA-Impfstoff geimpft.

mRNA-Impfstoffe geimpft und vor SARS-CoV2-Infektionen geschützt werden (Abb. 1). Diese lebensrettende Maßnahme war einzigartig in Deutschland und konnte binnen weniger Wochen von einer großen Beobachtungsstudie (DiaVacc) mit vierteljährlichem Immunmonitoring der mehr als 3.100 eingeschlossenen Personen begleitet werden. In engem Austausch mit Dr. Grünewald von der Sächsischen Impfkommision (SIKO) half diese Studie, die bestmögliche Impfstrategie für diese vulnerablen Gruppen stetig weiterzuentwickeln.

Abbildung 2 zeigt den Ablauf der begleitenden Beobachtungsstudie DiaVacc für geimpfte Patienten. Bei nahezu allen Patienten wurde der humorale Immunstatus bereits vor der

ersten Impfung erhoben. Dadurch konnten auch unbemerkt vorausgegangene COVID-19-Infektionen erfasst werden. Im weiteren Verlauf wurden in Monat zwei, sechs, neun und dann weiter in vierteljährlichen Abständen bis zu Monat 24 Anti-SARS-S1 IgA-, IgG- oder sogenannte Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD)-Antikörper bestimmt, die nach Impfung oder Infektion gebildet werden. Die gegen das SARS-Nukleokapsidprotein gerichteten Antikörper (NCP) sind COVID-erkrankungsspezifisch und erlauben somit bestmöglich die Detektion einer Erkrankung, auch bei klinisch asymptomatischem Verlauf.

In Untergruppen wurden zu allen Messzeitpunkten auch Bestimmungen der T-Zellimmunität mittels Interferon- $\gamma$ -Release-Assays (IGRA) oder mittels

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich Nephrologie/Dialyse

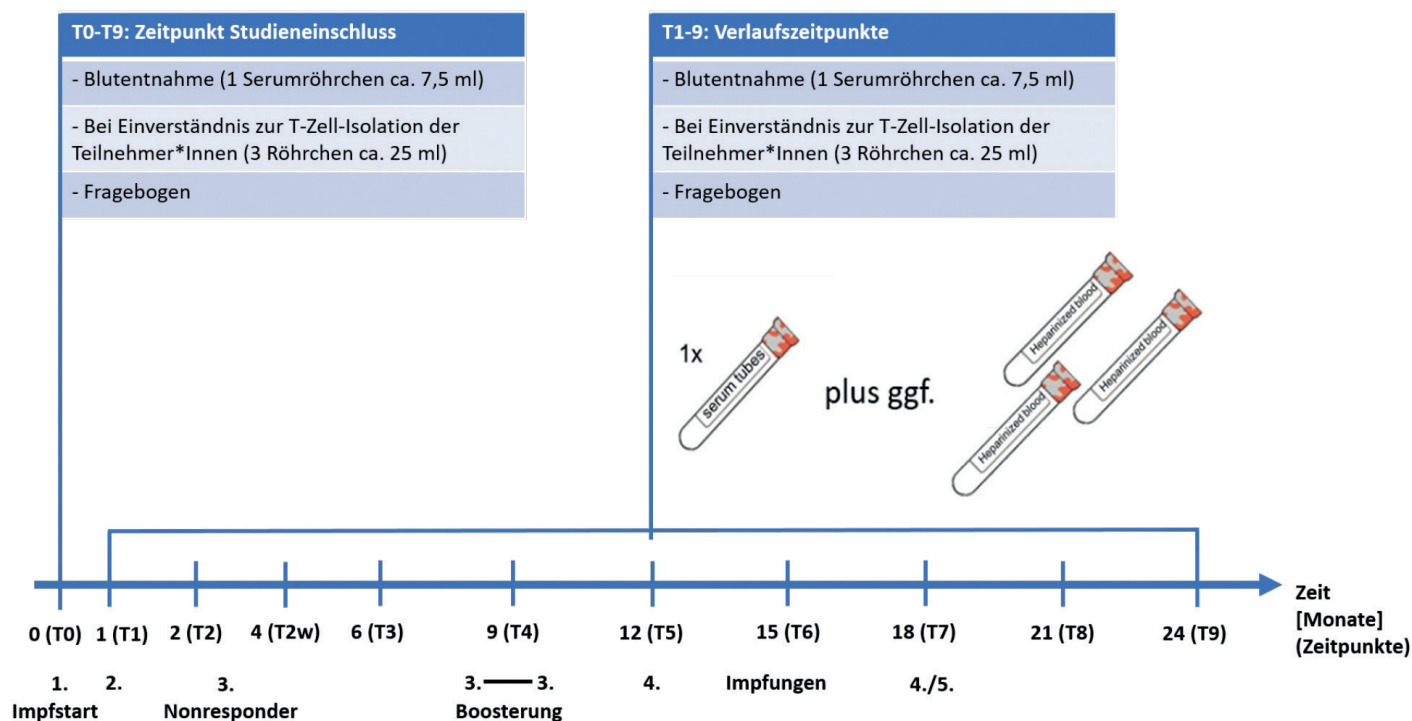


Abb. 2: Studiendesign

noch aufwändigerer FACS-Analysen (Durchflusszytometrie) durchgeführt. Die Zuteilung der zu diesem Messzeitpunkt abrufbereiten Impfstoffe (BNT162b2-mRNA und mRNA-1273) erfolgte nach Verfügbarkeit und wurde über die zentralen Impfstellen geregelt. Zu Beginn der Studie stand zufällig der BNT162b2-mRNA Impfstoff nur für die Patienten von vier Dialyseeinrichtungen zur Verfügung, während alle weiteren Dialysezentren mit dem mRNA-1273-Impfstoff versorgt wurden. Durch die Rückstellungsstrategie des sächsischen Staates war für alle Zentren gemeingültig, dass immer der gleiche Impfstofftyp für die erste und zweite Impfung verwendet werden konnte. Im Folgenden sind zusammenfassend Teile der Ergebnisse dieser Studie geschildert:

Nach zweimaliger Impfung zeigte das medizinische Personal zum Zweimonats-Messzeitpunkt (T2) eine nahezu hundertprozentige Serokonversions-

rate (positive Anti-SARS-S1 IgA- oder IgG-Antikörper) unabhängig vom zugeleiteten mRNA-Impfstoff. Die generellen Serokonversionsraten der Dialysepatienten nach zweimaliger Impfung waren zum Zweimonats-Messzeitpunkt überraschend hoch, aber statistisch unterschiedlich in Abhängigkeit des mRNA-Impfstoffs – 97 Prozent bei mRNA-1273 und 88 Prozent bei BNT162b2-mRNA. Im Gegensatz hierzu war die Ausbildung einer humoralen Immunität nach Impfung bei immunsupprimierten Transplantierten dramatisch eingeschränkt.

Der Unterschied in den Serokonversionsraten in Abhängigkeit vom mRNA Impfstoff war bei immunsupprimierten, transplantierten Patienten in der Dialysepatienten noch ausgeprägter – 49 Prozent mit mRNA-1273 Impfstoff versus nur 26 Prozent mit dem BNT162b2-mRNA Impfstoff zum Zweimonats-Messzeitpunkt. Dies konnte in Studien von anderen Gruppen bestätigt werden,

sodass transplantierte Patientinnen und Patienten unter BNT162b2-mRNA nach der zweiten Impfung maximal zu einem Drittel eine Serokonversion erreichen, während mit dem mRNA-1273 Impfstoff circa jeder zweite Transplantierte serokonvertiert.

Für den Impferfolg einer Drittimpfung nach erfolgloser Grundimmunisierung (zweimalige Impfung) scheint dann auch wieder die Art der zuvor erfolgten Grundimmunisierung eine wichtige Rolle zu spielen: Bei der Anwendung unterschiedlicher Kombinationen von Impfstoffen zeigte sich nach einer erfolglosen Grundimmunisierung mit mRNA-1273 ein weiterer fünfzigprozentiger Impferfolg (positive Serokonversion) nach Drittimpfung, während dies nach BNT162b2-mRNA Grundimmunisierung nur zu einem Drittel der Patienten gelang. Hierbei schien der bei Drittimpfung verwendete mRNA Impfstoff (mRNA-1273 oder BNT162b2-mRNA) für den Serokonversionserfolg

keine Rolle zu spielen. Somit erreicht man nach Drittimpfung Erfolgsquoten von 75 Prozent nach einer Grundimmunisierung mit mRNA-1273 im Gegensatz zu circa 55 Prozent nach BNT162b2-mRNA Grundimmunisierung.

Andere Studien (Charité) zeigen, dass diese Quote bei Organtransplantierten mittels konsequenter Viert- oder sogar Fünftimpfung von sogenannten bisherigen „Impfversagern“ weiter auf kumulative Impferfolgsraten > 90 Prozent gesteigert werden kann. Für die Verhinderung eines Immunitätsaufbaus nach Impfung sind Ausmaß, Anzahl und insbesondere Typ der verwendeten Immunsuppressiva wichtig. Besonders ungünstig für einen Impferfolg bei Transplantierten wirken sich die Verwendung des Kostimulationsblockers Belatacept und des Antimetabolits vom Mycophenolattyp (MMF/MPA) aus. Die vorübergehende Pausierung der Mycophenolatpräparate verbessert den Impferfolg deutlich, birgt aber auch eine Gefahr für Abstoßungsreaktionen.

Möglicherweise ist hier der Ersatz der Mycophenolate durch sogenannte mTOR-Inhibitoren ein alternativer/besserer Weg zu einer erfolgreichen Serokonversion. Veränderungen der immunsuppressiven Therapie zum Zwecke eines verbesserten Impferfolgs müssen natürlich von erfahrenen Transplantationsmedizinern genau abgewogen und überwacht werden. Für die Ausbildung eines ausreichenden Impfschutzes vor schwerer COVID-Erkrankung beziehungsweise Tod waren in unserer Studie mindestens zwei Impfungen notwendig, da die COVID-bedingte Mortalität von Dialysepatienten zwischen Erhalt der ersten und zweiten Impfung unverändert bei circa 20 Prozent lag, aber nach der zweiten Impfung in unserer Studie im Winter/Frühjahr 2021 (Zeitraum vor dem Auf-

treten der Delta-Variante B.1.617.2) auf nahezu null Prozent absank.

Neben der Serokonversion als generelle „humorale“ Immunitätsausbildung erfasst die Studie zusätzlich T-Zellimmunitätsparameter und mit der Fraktion der sogenannten RBD-Antikörper einen humoralen Faktor, der mit der Virusneutralisation korreliert. Deshalb ist die RBD-Antikörperbildung und deren Erhalt im Verlauf nach Impfungen von besonderer Bedeutung für den potenziellen Impfschutz der Patienten/Personen. Mit der erfolgreichen IgA- oder IgG-Serokonversion bilden nahezu alle –

---

**„Für die Verhinderung eines Immunitätsaufbaus nach Impfung sind Ausmaß, Anzahl und insbesondere Typ der verwendeten Immunsuppressiva wichtig.“**

---

Personal wie Dialysepatienten – auch RBD-Antikörper, aber nur zwei Drittel der serokonvertierten Transplantierten zeigen auch eine RBD-Antikörperpositivität. Analog verhält es sich mit der Ausbildung der T-Zellimmunität, die sich bei Serokonversion zu mindestens 80 Prozent beim Personal und den Dialysepatientinnen und -patienten, aber nur zu einem Drittel bei Transplantierten ausbildet. Diese Ergebnisse sind allerdings beschränkt auf die Verwendung der IGRAs zur T-Zellimmunitätsbestimmung und zeigen bei Verwendung der FACS-Methodik eher vergleichbare Häufigkeiten und Qualitäten der T-Zellimmunität zwischen Personal/Dialyse- und Transplantationspatienten.

Neben der Entstehung der impfvermittelten Virusimmunität erlaubt die Studie, durch das vierteljährliche Monito-

ring auch den weiteren Verlauf (Erhalt/Verschwinden/Fading) der Immunitätsparameter zu beurteilen. Bei den Evaluationen im Verlauf nach erfolgter Impfung wurde der Fokus aufgrund der neutralisierenden Kapazität auf die RBD-Antikörper gelegt. Die Verlaufsergebnisse der RBD-Antikörper in den ersten neun Monaten nach Impfbeginn zeigen, dass das medizinische Personal in den sieben Monaten nach erfolgreicher Serokonversion zum Zweimonats-Messzeitpunkt relativ wenig abfiel, während die Dialysepatienten unerwarteter Weise am stärksten abfielen.

Warum gerade die Dialysepatienten so einen starken Abfall zeigen, ist bisher unklar und kann mittels einer Beobachtungsstudie nicht beurteilt werden. Der Antikörperabfall war bei BNT162b2-mRNA geimpften Dialysepatienten besonders ausgeprägt. Bei mRNA-1273-geimpften Dialysepatienten ist dieser rasche Immunitätsverlust hingegen deutlich weniger prominent. Nach positiver Grundimmunisierung weisen zum Neunmonats-Messzeitpunkt (T4) circa die Hälfte aller Dialysepatienten keinen positiven RBD-Impferfolg mehr auf beziehungsweise waren in den Negativbereich gefallen und hätten also möglichst früher geboostert werden sollen. Beim medizinischen Personal hingegen lag die positive RBD-Antikörperquote auch nach neun Monaten noch bei 90 Prozent. Transplantierte haben bereits zum Zweimonats-Messzeitpunkt eine eingeschränkte Positivität an RBD-Antikörpern (zwei Drittel) trotz Serokonversion. Im Vergleich zu Dialysepatienten fallen sie aber weniger stark ab, sodass nach neun Monaten ebenfalls circa die Hälfte der Patienten negativ für RBD-Antikörper ist. Eine frühzeitigere Boosterung zur Verbesserung der Immunitätslage mit RBD-Positivität erscheint auch für diese vulnerable Patientengruppe sinnvoll. Nachdem Sachsen und insbesondere

die sächsischen Dialysepatientinnen und -patienten im Herbst/Winter 2020/2021 besonders von der Coronainfektion betroffen waren, wurden auch viele Patienten in die Studie eingeschlossen, die vor Beginn/Verfügbarkeit der Impfungen bereits an COVID-19 erkrankt waren. Viele dieser Infektionen waren unbemerkt verlaufen, konnten aber zu Studienbeginn noch spezifisch nachgewiesen werden.

Unsere Studie erlaubt nun den Vergleich des Immunitätsaufbaus und -verlaufs nach Impfung von Patientinnen und Patienten mit oder ohne vorherige COVID-19-Erkrankung. Erwartungsgemäß lagen die Serokonversionsraten nach Impfung bei allen – Personal wie Dialysepatienten – bei nahezu 100 Prozent unabhängig von einer vorherigen COVID-Erkrankung.

Im Gegensatz dazu kamen Transplantierte trotz vorheriger COVID-Infektion nach zweimaliger mRNA-Impfung nicht über eine positive Serokonversionsrate von knapp 80 Prozent hinaus, was zwar deutlich besser als bei zweimaliger Impfung ohne COVID-Erkrankung, aber nur vergleichbar zu den zuvor geschilderten Ergebnissen nach dreimaliger Impfung mit bis zu 75 Prozent Positivität ist. Die größere Antigenbreite der COVID-19-Infektion allein scheint nicht ausreichend zu sein, die durch Immunsuppressiva eingeschränkte Reaktionsfähigkeit des Immunsystems im Vergleich zur Impfung besser zu überwinden.

Im Gegensatz dazu fallen im weiteren Zeitverlauf deutliche Unterschiede in der Dynamik der Antikörperhöhen zwischen Patienten mit versus ohne COVID-Infektion und zusätzlicher Impfungen auf. In allen Patientengruppen (Personal/Dialyse/Transplantation) verringerte sich bei vorausgegangener COVID-Infektion der RBD-Antikörper-

abfall nach zusätzlicher Impfung über den Neunmonats-Zeitraum deutlich. Besonders ausgeprägt war dieser Antikörper-stabilisierende Effekt durch COVID-19-Vorerkrankung in den ansonsten stark abfallenden Dialysepatienten sowie in Zusammenhang mit einer mRNA-1273 Grundimmunisierung. Während circa 20 Prozent des Personals, 50 Prozent der Dialysepatienten und 40 Prozent der Transplantierten, jeweils ohne COVID-19 Vorerkrankung, einen mehr als fünfzigprozentigen Titer-

---

### „Jeder fünfte an COVID-19 erkrankte Dialysepatient verstarb in den frühen Coronawellen, in denen noch keine Impfung zur Verfügung stand“

---

abfall ihrer RBD-Antikörper bis zum Neunmonats-Messzeitpunkt erfahren, ist dieser Abfall in COVID-Vorerkrankten mit vier Prozent beim Personal, acht Prozent bei den Dialysepatienten und null Prozent bei den Transplantierten nur noch marginal.

Diese Daten zeigen durch die COVID-Vorerkrankung eine ausgeprägte Stabilisierung des weiteren Immunitätsverlaufs nach Impfung an. Dies lässt vermuten, dass nach Grundimmunisierung der Zyklus von Booster-Impfungen bei COVID-19 Vorerkrankten im Vergleich zu Nichtvorerkrankten in die Länge gezogen werden könnte.

#### Weiterer Verlauf der Pandemie in Sachsen

Wie oben gezeigt, verstarb jeder fünfte an COVID-19 erkrankte Dialysepatient in den frühen Coronawellen, in denen noch keine Impfung zur Verfügung

stand. Im Winter/Frühjahr 2021 erfolgreich geimpfte Patientinnen und Patienten, mit Nachweis einer Serokonversion, waren gegen schwere Verläufe und Tod offensichtlich zunächst sehr gut geschützt.

Unsere Immunmonitoring-Daten zeigen, dass insbesondere Dialysepatienten nach zweimaliger Impfung schneller ihren Antikörperschutz verlieren und jeder zweite nach neun Monaten (entsprechend im Herbst/Winter 2021) keine RBD-Antikörper mehr besitzt. Dazu passend zeigten unsere Netzwerkdaten unter Berücksichtigung aller sächsischen Dialysezentren, dass mit der Deltawelle im Herbst/Winter 2021/2022 die zweifache mRNA-Impfung vom Frühjahr 2021 nicht mehr ausreichend vor schweren Verläufen schützte. Bis zu zweimal geimpfte Dialysepatienten zeigten ähnliche COVID-bedingte Mortalitäten wie Ungeimpfte mit erneut nahezu 20 Prozent.

Im Gegensatz dazu lag die Mortalität nach erfolgter Boosterung (Drittimpfung) bei vergleichsweise niedrigen 3,7 Prozent. Ganz ähnlich verhielt es sich mit der ab Frühjahr 2022 aufsteigenden Omikronwelle, bei der ebenfalls die bis zu zweimal geimpften Dialysepatienten eine hohe Mortalität mit bis zu 15 Prozent erlitten, vergleichbar mit Ungeimpften. Dialysepatienten, die drei- oder sogar viermal geimpft waren, starben an COVID-19 lediglich zu 1,7 Prozent. Dazu passend stabilisiert gerade die Drittimpfung ähnlich wie die Coronavorerkrankung (siehe oben) die humorale Immunantwort auf hohem Niveau über eine längere Zeit.

Diese sehr umfassenden SARS-CoV2-Immunmonitoring-Daten dokumentieren an überaus vulnerablen Patientengruppen eine erfolgreiche Pandemiebekämpfung und den Wert der offiziellen Impfeempfehlungen inklusive der Boos-

## DIA-Vacc Studie - Netzwerk zum Immunmonitoring von Risikopatienten in Pandemiezeiten

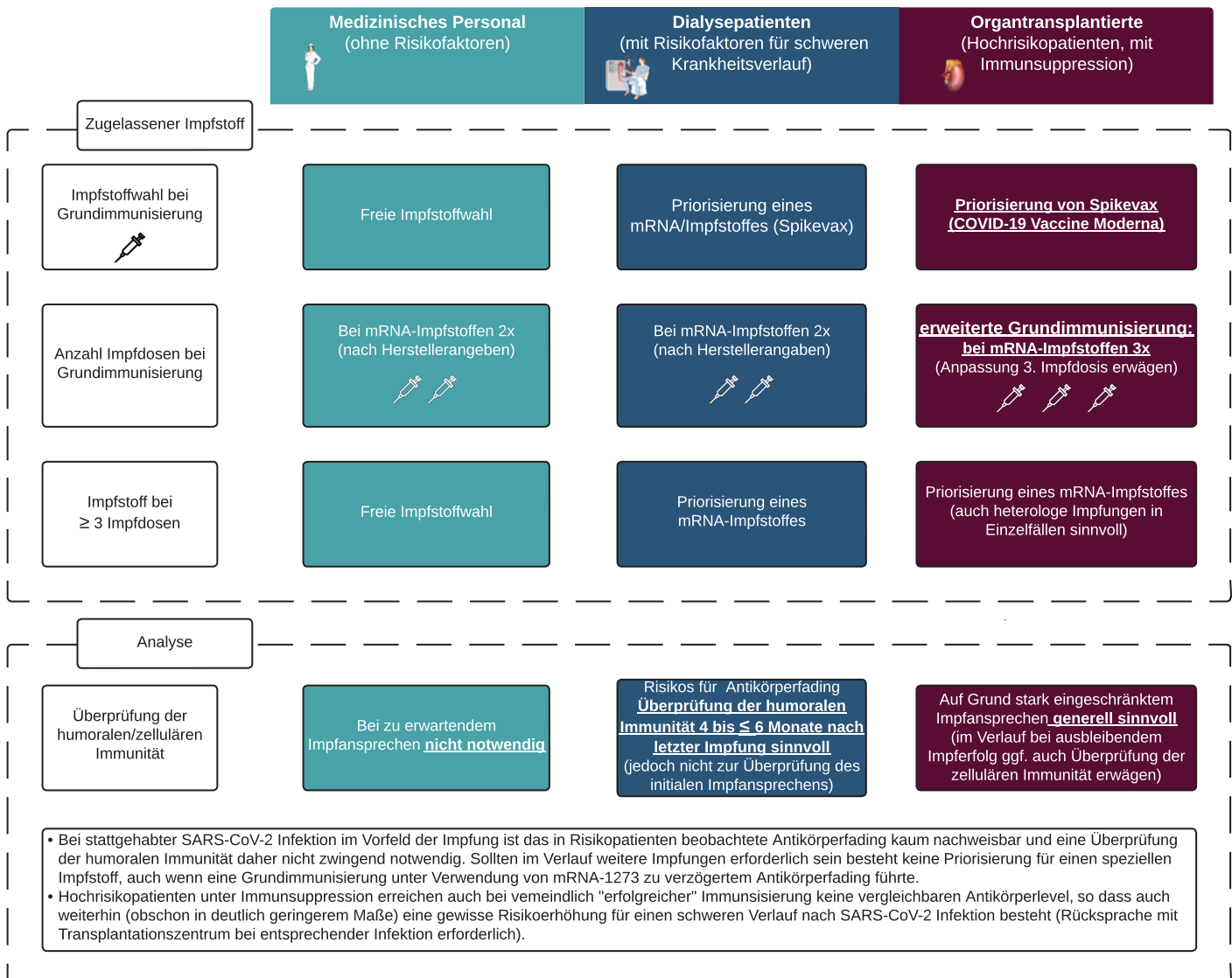


Abb. 3: Grafische Zusammenfassung

terungen (siehe Abb. 3). Die Nebenwirkungs-raten der Impfungen waren niedrig und die Verhinderung von Todesfällen offensichtlich. ■

Korrespondierender Autor  
Prof. Dr. med. habil. Christian Hugo  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
E-Mail: Christian.Hugo@uniklinikum-dresden.de

### Aufruf zur Publikation von Beiträgen

Das Redaktionskollegium „Ärzteblatt Sachsen“ bittet die sächsischen Ärztinnen und Ärzte, praxisbezogene, klinisch relevante, medizinischwissenschaftliche Beiträge und Übersichten mit diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen einzureichen. Autorinnen und Autoren erhalten 5 Punkte pro wissenschaftlicher Veröffentlichung (maximal 50 Punkte in fünf Jahren).

Ebenso können gern berufs- und gesundheitspolitische sowie medizingeschichtliche Artikel zur Veröffentlichung im „Ärzteblatt Sachsen“ eingereicht werden (E-Mail: [redaktion@slaek.de](mailto:redaktion@slaek.de)).

Im Internet unter [www.slaek.de](http://www.slaek.de) → Presse/ÖA → Ärzteblatt Sachsen sind die Autorenhinweise nachzulesen.