

DISSERTATION

Immunantworten bei Impfungen gegen das SARS-CoV-2 Virus
bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen

Immune response during vaccination against SARS-CoV-2
virus in patients requiring dialysis and in kidney transplant
recipients

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Alexander Potekhin

Erstbetreuung: PD Dr. med. Mira Choi

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhalt

Vorwort.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Abstrakt (Deutsch).....	1
Abstract (English).....	3
1. Einleitung.....	5
1.1. SARS-CoV-2 und COVID-19.....	5
1.1.1. Coronaviren.....	5
1.1.2. Struktur.....	7
1.1.3. Infektionszyklus.....	10
1.1.4. Entwicklung der Pandemie.....	11
1.1.5. COVID-19-Diagnostik.....	13
1.1.6. Aktuelle und zukünftige Therapien von SARS-CoV-2.....	14
1.1.7. Impfstoffentwicklung.....	16
1.2. COVID-19 bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen.....	19
1.2.1. Ziel der Arbeit.....	19
2. Methoden.....	20
2.1. Design der Studie.....	20
2.2. Erfassung der Antikörperantwort.....	23
3. Ergebnisse.....	24
3.1. Demografische Daten der Kohorten.....	24
3.2. Charakterisierung der Ergebnisse in der Dialysekohorte.....	26
3.3. Charakterisierung der Ergebnisse in der NTX-Kohorte.....	32
4. Diskussion.....	38
4.1. Einflussfaktoren einer beeinträchtigten Impfantwort in der Dialysekohorte.....	38

4.2. Einflussfaktoren einer beeinträchtigten Impfantwort in der NTX-Kohorte.....	40
4.3. Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis.....	45
Eidesstattliche Versicherung.....	62
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	63
Lebenslauf.....	66
Komplette Publikationsliste.....	67
Danksagung.....	68
Bescheinigung	69

Vorwort

Zu folgenden Publikationen habe ich beigetragen, sie dienen als Grundlage für diese Promotion:

1. Arne Sattler, Eva Schrezenmeier, Ulrike Weber, *Alexander Potekhin*, Friederike Bachmann, Klemens Budde, Elena Storz, Vanessa Proß, Yasmin Bergmann, Linda Thole, Caroline Tizian, Oliver Hölsken, Andreas Diefenbach, Hubert Schrezenmeier, Bernd Jahrsdörfer, Tomasz Zemojtel, Katharina Jechow, Christian Conrad, Sören Lukassen, Diana Stauch, Nils Lachmann, Mira Choi, Fabian Halleck and Katja Kotsch. Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients J Clin Invest, 2021. 131(14). Impact Factor 19.456.
2. Hector Rincon-Arevalo, Mira Choi, Ana-Luisa Stefanski, Fabian Halleck, Ulrike Weber, Franziska Szelinski, Bernd Jahrsdörfer, Hubert Schrezenmeier, Carolin Ludwig, Arne Sattler, Katja Kotsch, *Alexander Potekhin*, Yidan Chen, Gerd R. Burmester, Kai-Uwe Eckardt, Gabriela Maria Guerra, Pawel Durek, Frederik Heinrich, Marta Ferreira-Gomes, Andreas Radbruch, Klemens Budde, Andreia C. Lino, Mir-Farzin Mashreghi, Eva Schrezenmeier and Thomas Dörner. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. Sci Immunol, 2021. 6(60).). Impact Factor 30.630.
3. Eva Schrezenmeier, Hector Rincon-Arevalo, Ana-Luisa Stefanski, *Alexander Potekhin*, Henriette Staub-Hohenbleicher, Mira Choi, Friederike Bachmann, Vanessa Pross, Charlotte Hammett, Hubert Schrezenmeier, Carolin Ludwig, Bernd Jahrsdörfer, Andreia C. Lino, Kai-Uwe Eckardt, Katja Kotsch, Thomas Dörner, Klemens Budde, Arne Sattler and Fabian Halleck. B and T cell responses after a third dose of SARS-CoV-2 vaccine in Kidney Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol, 2021. 32(12): p. 3027-3033. Impact Factor 14.978.

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. Demographische Daten aller mit BNT162b2 gegen SARS-CoV-2 geimpften Patient:innen (modifiziert nach [96]).</i>	24
<i>Tabelle 2. Immunantwort in der Gesamt-Dialysekohorte nach 2 Impfungen. (Eigene Darstellung).</i>	26
<i>Tabelle 3. Verlauf der AK-Bildung in der Dialysekohorte nach 2 Impfungen. (Eigene Darstellung).</i>	27
<i>Tabelle 4. Verlauf der AK-Bildung in der Dialysekohorte innerhalb von 24 Wochen nach Zweitimpfung. (Eigene Darstellung).</i>	30
<i>Tabelle 5. Verlauf der AK-Bildung in der NTX-Kohorte innerhalb von 4 Wochen nach Zweitimpfung. (Eigene Darstellung).</i>	33
<i>Tabelle 6. Verlauf der Antikörper innerhalb der 4 Wochen in der NTX-Kohorte. (Eigene Darstellung).</i>	33
<i>Tabelle 7. Univariate Analyse von Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Ergebnis der Impfantwort. (Eigene Darstellung).</i>	35
<i>Tabelle 8. Multiple Regressionsanalyse von Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Ergebnis der Impfantwort. (Eigene Darstellung).</i>	35
<i>Tabelle 9. Demografische Daten der NTX Patient:innen, die eine 3. Impfung erhielten (n=25). (Eigene Darstellung).</i>	36
<i>Tabelle 10. Studien zur Serokonversion bei Patient:innen mit Hämodialyse (modifiziert nach [119]).</i>	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Meilensteine in der Entdeckung und Erforschung des Coronavirus [2], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.....	5
Abbildung 2. Darstellung der zoonotischen COVID-19-Übertragungswege [24], mit freundlicher Genehmigung MDPI AG.....	6
Abbildung 3. Coronavirus-Struktur (modifiziert nach [28]), mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.	7
Abbildung 4. Struktur und genomische Organisation von SARS-CoV-2 [34], mit freundlicher Genehmigung MDPI AG.....	8
Abbildung 5. (a) Domänenorganisation des Nukleokapsidproteins des menschlichen Coronavirus. (b) Ein schematischer Mechanismus des mit RNA komplexierten oligomeren N-Proteins, der zeigt, dass die N-Proteine ein Tetramer bilden [38], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.....	9
Abbildung 6. Das Coronavirus-Virion und der Lebenszyklus [2], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.....	10
Abbildung 7. Robert-Koch-Institut: COVID-19-Dashboard (COVID-19-Fälle/Tag seit Beginn der Pandemie). (Abgerufen am 1.11.2022).....	12
Abbildung 8. RKI: Verbreitung der Virusvarianten im Zeitverlauf in Deutschland. (Abgerufen am 1.11.2022).....	12
Abbildung 9. COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase [64]. (Abgerufen am 1.11.2022).....	15
Abbildung 10. Schematische Darstellung verfügbarer Anti-SARS-CoV-2-Impfstoffe [69].	17
Abbildung 11. Flow Schema aller in die Beobachtung eingeschlossener Patient:innen (an Dialyse und nach Nierentransplantation). (Eigene Darstellung).	22
Abbildung 12. Zeitabhängige SARS-CoV-2 spezifische humorale Antwort in geimpften Dialysepatient:innen.	27
Abbildung 13. Zeitabhängige Bildung SARS-CoV-2 neutralisierender Antikörper in geimpften Dialysepatient:innen.	28
Abbildung 14. Interferon-gamma release Assay in geimpften Dialysepatient:innen. Modifiziert nach [96].....	29

Abbildung 15. Verlauf der Antikörper zum Zeitpunkt 12 und 24 Wochen nach Impfung in der Dialysekohorte: A – Antikörpertiter-Gesamtkohorte, B – individueller Antikörper-Titerverlauf.	31
Abbildung 16. Verlauf der neutralisierenden Antikörper in der Dialysekohorte 4, 12 und 24 Wochen nach erfolgter Impfung.	32
Abbildung 17. Verlauf der Antikörper innerhalb der 4 Wochen in der NTX-Kohorte.	34
Abbildung 18. Humorale Immunantworten und spezifische B-Zell-Immunität nach dritter Impfung bei NTX Patient:innen [97].	37

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AK	Antikörper
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome oder akutes Atemnotsyndrom
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass Index
CDC	Center for Disease Control
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CMIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CoV	Coronavirus
COVID	Coronavirus- Erkrankung
CoVs	Coronaviren
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kortikosteroide
CTD	C-terminale Domäne
CyA	Ciclosporin A
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration
HCoV	Humanes Coronavirus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IS	Immunsuppression
JAK	Januskinase
LNPs	Lipid-Nanopartikel
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolic acid = Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycine
NTD	N-terminale Domäne

NTX	Nierentransplantation
OD	Optische Dichteverhältnisse
RBD	Rezeptor-Bindungsdomäne
RCT	randomisiert kontrollierte Studie
RdRp	RNA-Polymerase
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RT-qPCR	Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR
SARS	Schweres akut respiratorisches Syndrom
Tac	Tacrolimus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund: Patient:innen mit Nierenschädigung und nach Nierentransplantation sind aufgrund von Komorbiditäten, dialyseassoziierten Faktoren und/ oder aufgrund der therapeutischen Immunsuppression einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Im Rahmen der COVID-19-Pandemie war das Ziel dieser prospektiv durchgeführten Arbeit, Erkenntnisse zur mRNA-Impfstoff-spezifischen adaptiven Immunität zu erlangen, mit dem Ziel humorale Impfantworten bei Dialysepatient:innen und Nierentransplantierten zu analysieren.

Methoden: In die Studie wurden 316 Patient:innen an Dialyse und 55 Patient:innen nach Nierentransplantation (NTX) eingeschlossen, die im Abstand von 21 Tagen zweifach mit BNT162b2 geimpft wurden. Die Messungen der SARS-CoV-2-spezifischen S1 IgG, S1 IgA und der neutralisierenden Antikörper erfolgten anschließend nach ca. 1 Woche bei 68 Dialysepatient:innen und 35 NTX Patient:innen und nach ca. 3 Wochen bei 274 Dialysepatient:innen und 43 NTX Patient:innen. Bei 36 dialysepflichtigen Patient:innen erfolgte zum Zeitpunkt 3 Wochen nach Impfung die zusätzliche Messung einer T-zellvermittelten Antwort mittels Interferon-gamma Release Assay (IGRA). Für ein longitudinales Follow-up erfolgten in der Dialysekohorte weitere serologische Messungen 3 und 6 Monate nach Impfung. Bei Ausbleiben einer Impfresponse nach zwei Dosen BNT162B2 erfolgten nach klinischem Ermessen ggf. weitere Impfungen mit mRNA- oder Vektor-basierten Impfstoffen.

Ergebnisse: Die Impfantwort ca. 1 Woche nach zwei abgeschlossenen Impfungen zeigte in der Dialysekohorte bei 41 von 68 (60,3%) ein positives anti-S1-IgG Ergebnis. Ca. 3 Wochen nach Zweitimpfung waren 237 von 274 (86,5%) anti-S1-IgG positiv mit einer Titerhöhe von $5,5 \pm 3,2$ U/l. Patient:innen an Dialyse zeigen im Rahmen der Impfung eine im IGRA nachweisbare positive T-Zellantwort. In der NTX-Kohorte war die anti-S1 IgG Antwort 1 Woche nach Zweitimpfung in nur 1 von 35 Fällen (2,9%) und 3-4 Wochen in 10 von 43 Fällen (23,3%) nachweisbar. Die Einnahme einer immunsuppressiven Medikation erwies sich als signifikanter Risikofaktor für eine fehlende Impfantwort. Es erfolgte nach klinischem Ermessen bei 25 nierentransplantierten Patient:innen ohne anti-S1 IgG-Antwort eine dritte Impfung. Drei von 25 (12%) der NTX-Patient:innen entwickelten ca. 7 Tage nach der dritten Dosis eine Serokonversion mit positivem anti-S1-IgG, 9 von 25 (36%) serokonvertierten bis Tag 19–27.

Schlussfolgerungen: Im Gegensatz zu Patient:innen an Dialyse weisen NTX-Patient:innen aufgrund der bestehenden immunsuppressiven Therapie nach zwei Impfungen mit mRNA-basierten Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 eine nur sehr marginale serologische Impfantwort auf. Eine dritte Impfung führte zu einer verbesserten Impfresponse bei einem Drittel der Patient:innen. Protektive Maßnahmen zur Verringerung der Infektionsrate und Strategien zur Verbesserung der Impfantwort waren im Rahmen der COVID-19-Pandemie umso mehr von bedeutender Relevanz.

Abstract (English)

Background: Both patients with advanced chronic kidney disease and those who have received a kidney transplant are at greater risk of infection due to their increased likelihood of significant comorbidity, dialysis-associated risks and/ or immunosuppressive medication. To gain insight into mRNA vaccine-specific adaptive immunity against SARS-CoV-2 in this patient group, we conducted a prospective study to examine humoral vaccine responses induced by BNT162b2 in dialysis patients and kidney transplant recipients.

Methods: 316 patients on dialysis and 55 patients post kidney transplantation (KTX) were included in the study. Dialysis patients and kidney transplant recipients were vaccinated with BNT162b2 twice at an interval of 21 days. An assessment of SARS-CoV-2-specific antibodies against S1 IgG, S1 IgA and neutralizing antibodies was performed at 1 week (in 68 dialysis patients and 35 KTX patients) and 3 weeks (in 274 dialysis patients and 43 KTX patients) after vaccination. T-cell responses using the interferon-gamma release assay were performed in 36 dialysis patients 3 weeks after full vaccination. Further serological measurements were carried out in some of the dialysis population 3 and 6 months after vaccination. In the absence of an immunological response, additional doses of the vaccine were given. The supplementary vaccine doses were either an mRNA- or vector-based vaccine depending on the judgment of the clinician.

Results: One week after two completed vaccinations 41 out of 68 (60.3%) showed a positive S1-IgG result in the dialysis cohort, three weeks after the second vaccination 237 of 274 (86.5%) were S1-IgG positive with a titer of 5.5 ± 3.2 U/l. We also observed T-cell-specific responses after vaccination in patients on dialysis. In the KTX cohort, only 1 out of 35 cases (2.9%) and 10 out of 43 cases (23.3%) showed a positive anti-S1 IgG response after 1 and 3 weeks, respectively. A significant risk contributor to a negative response after vaccination was the intake of immunosuppressive medication. A third vaccination was performed at clinical discretion in 25 renal transplant patients, who had no anti-S1 IgG response. 3 out of 25 (12%) KTX patients developed a positive anti-S1 IgG approximately 7 days after the third dose, which increased to 9 out of 25 (36%) KTX by day 19-27.

Conclusions: Kidney transplant recipients showed a severely impaired vaccination response when compared to patients with chronic kidney disease receiving dialysis, this response is influenced by the administration of immunosuppression therapy. Our data suggest that a proportion of transplant recipients' benefit from triple vaccination, in which seroconversion is associated with quantitative changes. This underlined the need for protective measures during the COVID-19 pandemic and the need for strategies to improve vaccination efficiency in this patient group.

1. Einleitung

1.1. SARS-CoV-2 und COVID-19

1.1.1. Coronaviren

Von der großen Familie der Coronaviren (CoVs) ist seit über 90 Jahren bekannt, dass sie eine Vielzahl von Säugetier- und Vogelarten, einschließlich Nutz- und Haustieren, infizieren. 1931 war das Virus der aviären infektiösen Bronchitis das erste Coronavirus, das entdeckt wurde [1]. Die Abbildung 1 zeigt die wichtigsten Meilensteine der Entdeckung und Erforschung der Coronaviren.

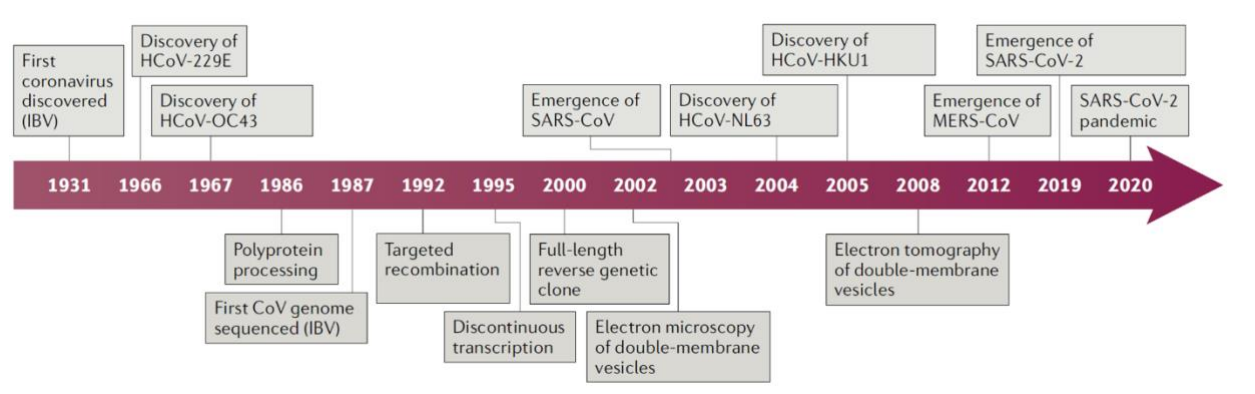


Abbildung 1. Meilensteine in der Entdeckung und Erforschung des Coronavirus [2], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

Mitte der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts wurden die ersten beiden humanen Coronaviren (HCoV) identifiziert: HCoV-229E und HCoV-OC43 [3-5]. Diese beiden menschlichen Coronaviren wurden von ca. 1965 bis Mitte der 1980er Jahre ausführlich untersucht [4-9]. HCoV-229E gehört zu den Coronaviren der Gruppe I und HCoV-OC43 zu Gruppe II. Neben den menschlichen Coronaviren gibt es mehrere tierische Coronaviren der Gruppen I und II, die Rinder, Schweine, Katzen, Hunde, Mäuse und andere Tiere infizieren [10]. Es gibt einen weiteren Zweig, die Coronaviren der Gruppe III, die ausschließlich bei Vögeln vorkommen [10]. Durch die Infektion gesunder Freiwilliger erfuhren Forscher, dass eine Infektion mit HCoV-229E oder HCoV-OC43 zu einer gewöhnlichen Erkältung führt [3, 6, 10] und seitdem gelten HCoVs als relativ harmlose Atemwegserreger.

Das Bild des relativ harmlosen Atemwegserregers wandelte sich im Winter 2002 bis 2003, als es, aus China kommend, zu schweren akuten respiratorischen Syndromen

(SARS)-CoV kam [11, 12]. SARS-CoV verursachte eine schwere Atemwegserkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität [11, 13]. Das Virus stammte aus einem Wildtierreservoir, höchstwahrscheinlich Fledermäusen [14, 15], und wurde über infizierte Zibetkatzen auf den Menschen übertragen. Das Auftreten eines zweiten hochpathogenen Coronavirus zoonotischen Ursprungs, MERS-CoV, führte seit 2012 zu mehr als 2500 MERS-Fällen beim Menschen, verbunden mit virusinduzierten Lungenverletzungen und schweren klinischen Manifestationen (36% Mortalitätsrate) [16]. MERS-CoV stammt ebenfalls von Fledermäusen und etablierte ein Tierreservoir in Dromedaren [17, 18]. Trotz sporadischer zoonotischer Übertragungen auf den Menschen bei längerem Kontakt und der begrenzten Übertragung von Mensch zu Mensch werden MERS-CoV-Infektionen immer noch nachgewiesen [18]. Zuletzt führte das pathogene SARS-CoV-2 Virus, mit Ursprung in Wuhan, zu einer weltweiten COVID-19-Pandemie, nachdem es wahrscheinlich von Fledermäusen oder einem noch nicht identifizierten Zwischenwirt übertragen wurde [19-21] (Abb. 2). Vorläufige Daten weisen auf mehrere Linien von Pangolin-CoVs hin, die genetisch mit SARS-CoV-2 identisch sind, was darauf hindeutet, dass Pangolin ein möglicher Zwischenwirt sein könnte, in dem eine Rekombination der Fledermaus- und Pangolin-Coronaviren stattgefunden haben könnte [22, 23].

SARS-CoV-2 TRANSMISSION

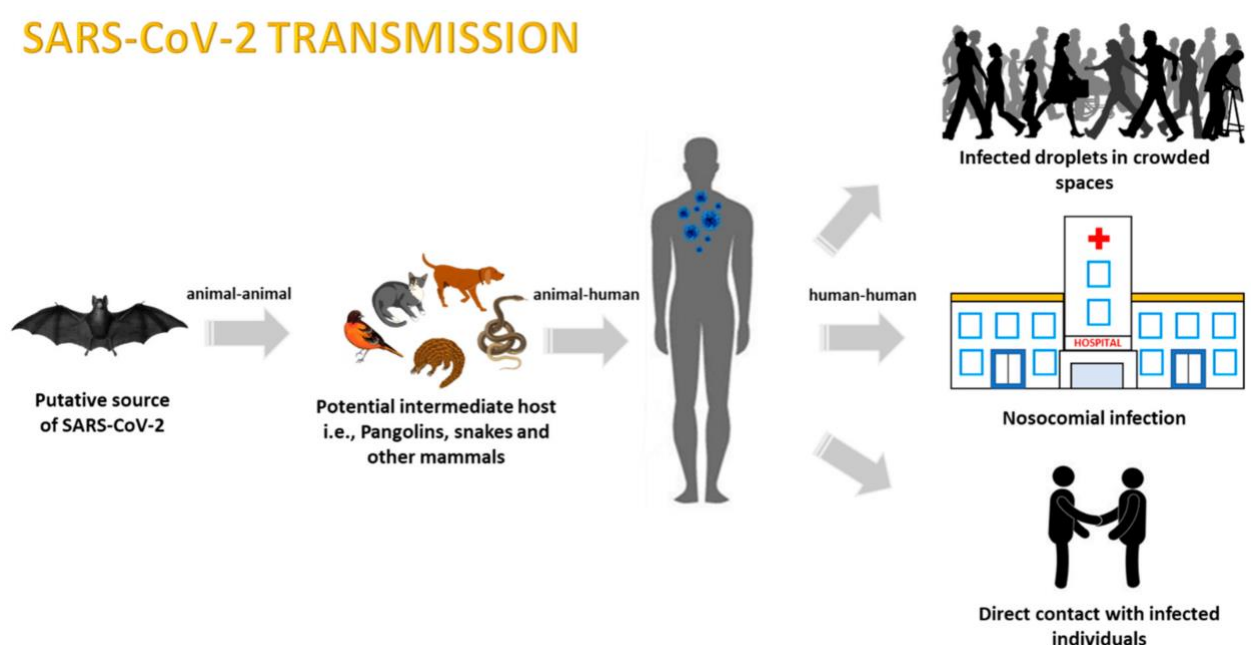


Abbildung 2. Darstellung der zoonotischen COVID-19-Übertragungswege [24], mit freundlicher Genehmigung MDPI AG.

Bis Oktober 2020 wurden in über 200 Ländern mehr als 40 Millionen COVID-19 Fälle gemeldet, die mehr als eine Million Todesfälle verursachten. Klinische Manifestationen

reichen von asymptomatischen oder leichten Infektionen bis hin zu schweren Lungenentzündungen, wobei die schweren Verläufe meist ältere Menschen und Patient:innen mit Komorbiditäten betreffen [21, 25-27].

1.1.2. Struktur

Genomische Organisation

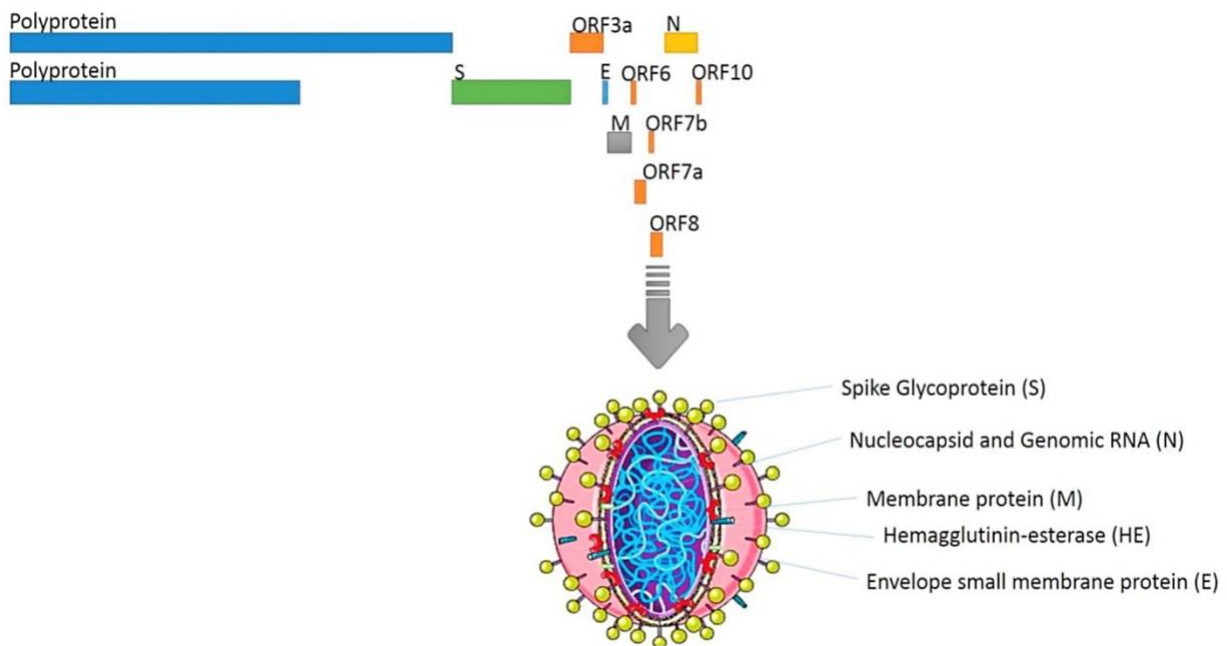


Abbildung 3. Coronavirus-Struktur (modifiziert nach [28]), mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

Coronaviren sind umhüllte, nicht segmentierte Viren mit einer einzelsträngigen RNA mit positivem Sinn und phosphoryliertem Nucleocapsid (N)-Protein.

CoV sind gemäß ihren phylogenetischen und genomischen Daten genotypisch in vier Gattungen eingeteilt: Alpha-Coronaviren, Beta-Coronaviren, Gamma-Coronaviren und Delta-Coronaviren [29]. Das Coronavirus ist ein umhülltes und nicht segmentiertes Virus, das ein großes einzelsträngiges RNA-Virusgenom mit positivem Sinn (27–32 kb) aufweist, das mit einer Kappe versehen und polyadenyliert ist [30]. Das Coronavirus besitzt kronenförmige Stacheln, die aus seiner Oberfläche herausragen (80–160 nM groß), von denen sich sein Name ableitet [31]. Das Glykoprotein CoV Spike (S) heftet sich an zellulären Rezeptoren auf der Wirtszelle und vermittelt den viralen Eintritt, was zu einer Übertragung und Pathogenese zwischen Arten führt [29, 32]. Ein Virion besteht aus zwei Grundkomponenten: genomischer RNA und einem verpackten Proteinkapsid, das

ein Nukleokapsid bildet. Alle Viren setzen sich zusammen aus Nucleocapsid (N), Spike (S), Envelope (E) und Membran (M) Strukturproteinen [33] (Abb. 3).

Strukturelle Proteine

S Protein

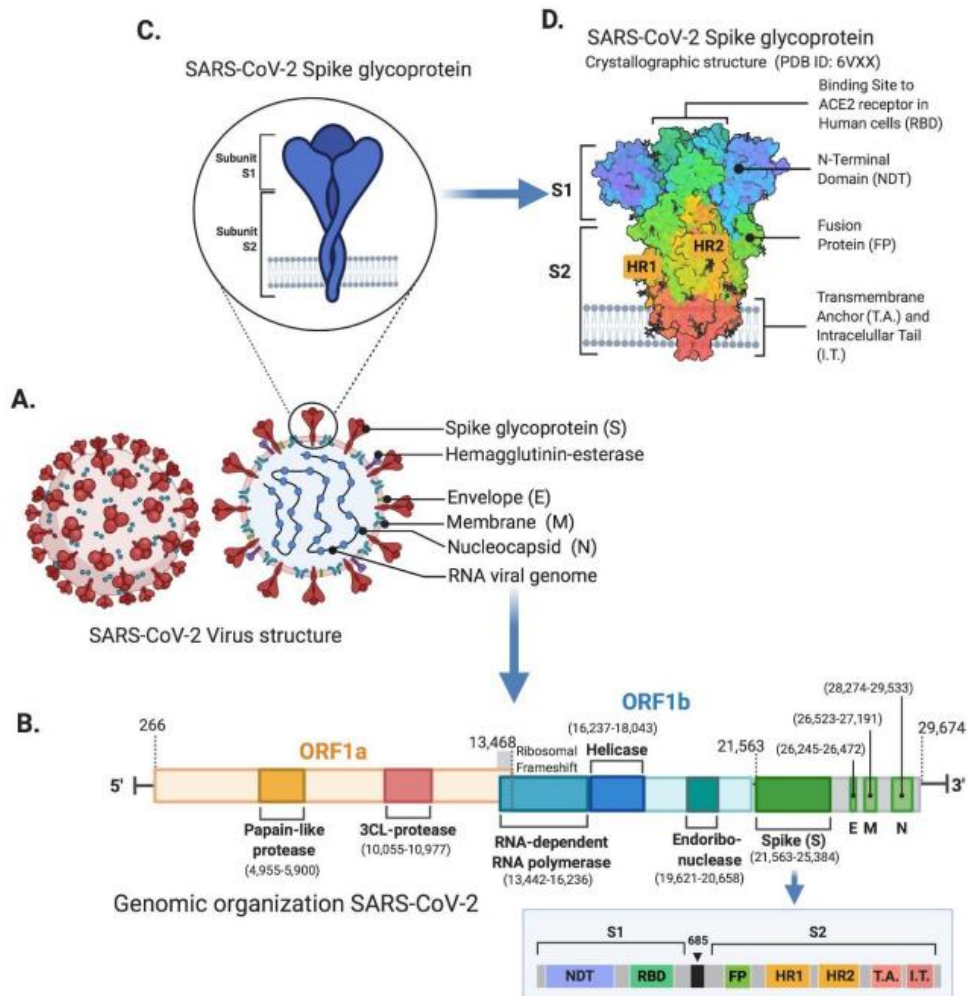


Abbildung 4. Struktur und genomische Organisation von SARS-CoV-2 [34], mit freundlicher Genehmigung MDPI AG.

(A) Schematische Darstellung der SARS-CoV-2-Virusstruktur und der Positionen von Spike-Glykoprotein, Hämagglutinin-Esterase, Hülle, Membran, Nucleokapsid und RNA-Virusgenom. (B) Genomische Organisation von SARS-CoV-2. Der Kasten hebt die genomische Organisation des Spike-(S)-Gens hervor. (C) Schematische vergrößerte Darstellung des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins mit S1- und S2-Untereinheiten. (D) Kristallographische Struktur des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins, adaptiert von PDB ID:6VXX. [34].

Die CoVs nutzen die Wirtszelle, indem sie ihr S-Protein mit Wirtsrezeptoren einbeziehen. Die S-Proteine sind Transmembranproteine der Klasse 1, die aus der Virushülle zahlreich hervorgehen. Die S1-Domäne des Spike-Proteins wirkt als Hauptoberflächenantigen. Es enthält zwei Untereinheiten, N-terminale Domäne (NTD) und C-terminale Domäne (CTD) [35]. Die S1-CTD wirkt als Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD). Die RBD interagiert mit den 18 Resten von ACE-2 [36] (Abb. 4).

Die anfängliche Wechselwirkung zwischen der S1-Domäne und dem Wirtsrezeptor ACE2, S2-Segment vermittelt die Membranfusion des Wirts und der Virusmembran, die es dem Virus-RNA-Genom ermöglicht, in die Wirtszellen einzutreten [36] (Abb. 6).

N-Protein

Die Nukleokapsid (N)-Proteine von Coronaviren sind gut konservierte Proteine, die zu fast 90% identisch sind, wobei nur etwa 25% Sequenzidentität mit denen anderer Mitglieder der Familie Coronaviridae zeigen [37]. Das N-Protein hat primäre Funktionen bei der Selbstdimerisierung/ Oligomerisierung und der RNA-Bindung (Abb. 5).

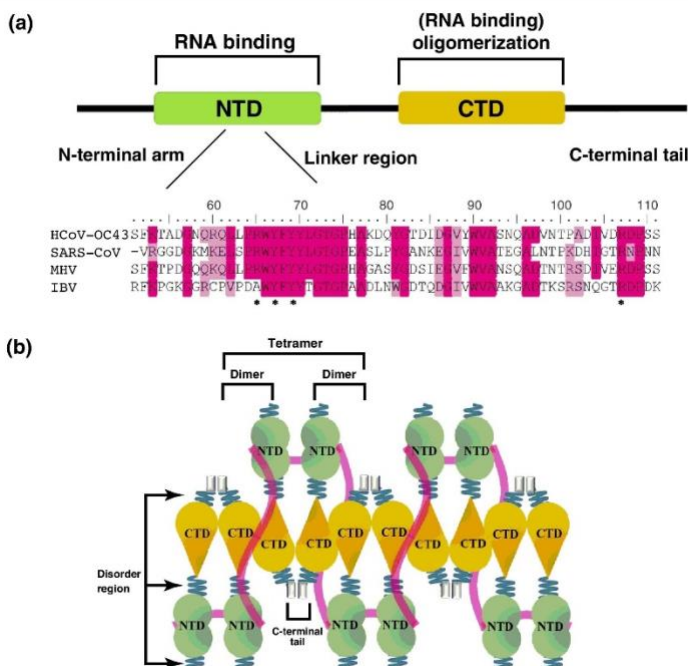


Abbildung 5. (a) Domänenorganisation des Nukleokapsidproteins des menschlichen Coronavirus. (b) Ein schematischer Mechanismus des mit RNA komplexierten oligomeren N-Proteins, der zeigt, dass die N-Proteine ein Tetramer bilden [38], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

Die Wechselwirkungen ermöglichen die Bildung eines kompakten Ribonukleoproteinkomplexes, des Nukleokapsids, das eine Replikation, Übertragung und eine ordnungsgemäße Regulation der Translation in der Zelle gewährleistet, bevor sich das Nukleokapsid bildet, die während des Zusammenbaus in das Viruspartikel eingebaut werden [39]. Der Zusammenbau des N-Protein-Oligomers mit seiner assoziierten RNA wird als geeignetes Ziel für die Arzneimittelwirkung angesehen und könnte für die potenzielle Entwicklung von Impfstoffen nützlich sein [40].

1.1.3. Infektionszyklus

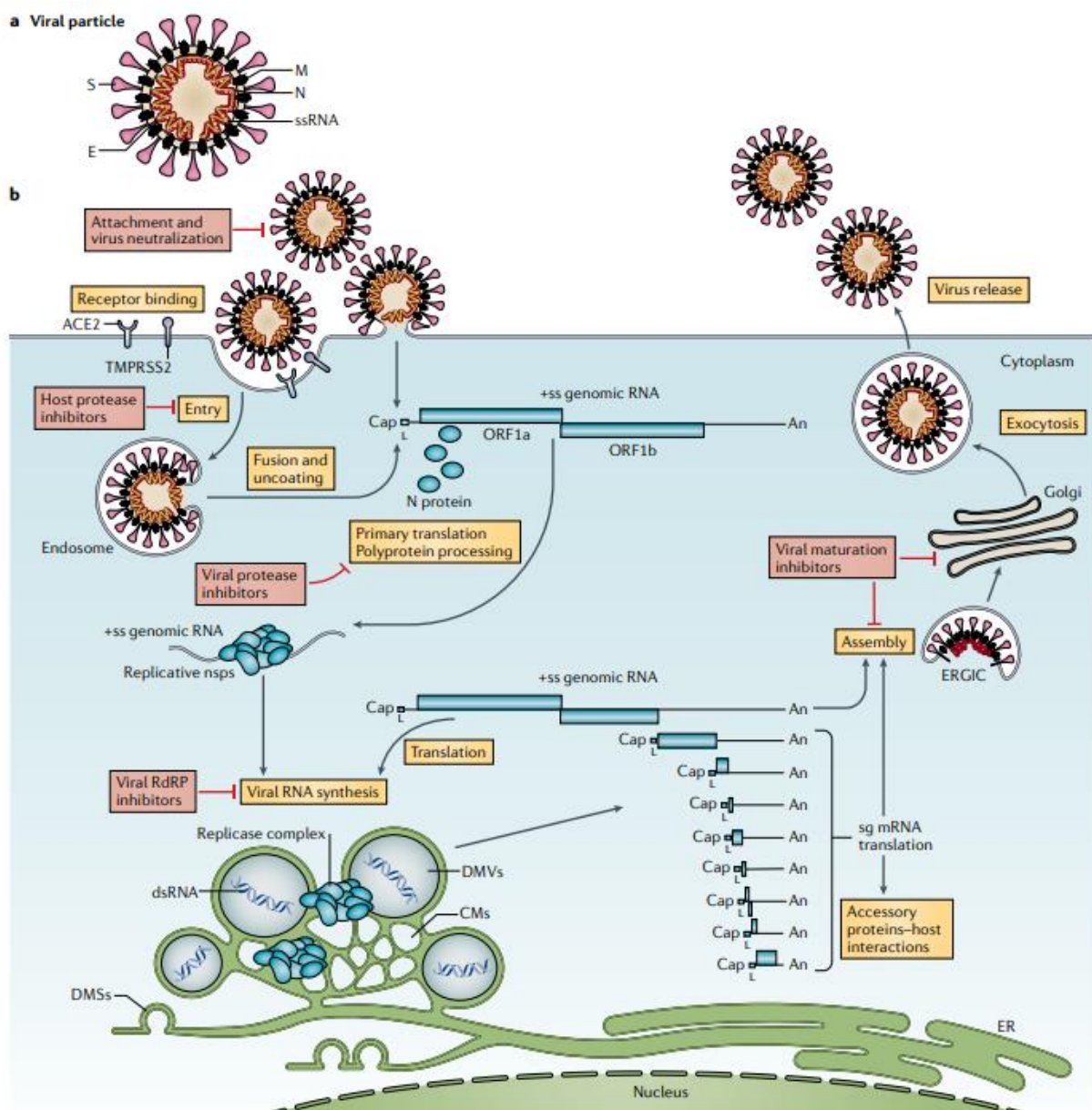


Abbildung 6. Das Coronavirus-Virion und der Lebenszyklus [2], mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags.

1.1.4. Entwicklung der Pandemie

Coronaviren sind seit über 90 Jahren bekannt. Infektionskrankheiten durch ein neuartiges Coronavirus breiten sich ab Ende des Jahre 2019 rasant weltweit aus, sodass es zur COVID-19-Pandemie kommt [41]. Am 31. Dezember 2019 wird über Lungenentzündungen mit unbekannter Ursache in Wuhan (China) offiziell berichtet. Infektionen durch den neuartigen Virus sind schnell landesweit nachweisbar, sodass schon im Januar 2020 von einer Epidemie gesprochen wird [42]. Virologen aus China identifizieren ein neuartiges Coronavirus als Auslöser der Infektionen, das SARS-CoV-2 [41]. Die Erkrankung durch SARS-CoV-2 wird auf Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vom 11. Februar 2020 als COVID-19 benannt. Außerhalb Chinas werden in Thailand am 13.01.2020 und außerhalb Asiens am 23.01.2020 die ersten SARS-CoV-2-Infektionen bei Reisenden von Wuhan bestätigt. Bereits am 30.01.2020 ruft die Weltgesundheitsorganisation die „gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite“ aus unter anderem, um die Ausbreitung des neuen Virus besonders in Staaten ohne leistungsfähiges Gesundheitssystem zu begrenzen. Anfang Februar ist der erste Todesfall mit COVID-19 außerhalb Chinas auf den Philippinen zu verzeichnen. Es handelt sich um einen Reisenden aus Wuhan. Am 09.02.2020 werden mehr als 800 Tote in/weltweit gezählt und damit mehr als während der gesamten SARS-Pandemie 2002/2003 [43]. Aufgrund der weltweiten Ausbreitung der SARS-CoV-2-Infektionen mit hohen Krankenzahlen erklärt die Weltgesundheitsorganisation am 11. März 2020 die COVID-19-Pandemie. Im März 2020 ist neben China ein deutlicher Anstieg der COVID-19-Infektionen sowohl in Europa als auch in den USA zu verzeichnen. Später folgen andere Erdteile, wie Südamerika im Mai und Juni 2020 als COVID-19-Hotspots. Eine sogenannte „zweite Welle“ [44] mit COVID-19-Infektionen durchläuft Europa im September 2020, in den USA wird bereits kurz danach von der „dritten Welle“ gesprochen [45]. Die Weltgesundheitsorganisation meldet am 29.09.2020 bei mehr als 33.000.000 bestätigten Infizierten über 1.000.000 bestätigte Todesfälle durch/mit COVID-19. Die Dunkelziffer liegt vermutlich wesentlich höher. In Deutschland werden im Verlauf der gut dreijährigen Pandemie acht Infektionswellen gezählt mit insgesamt etwa 38,4 Millionen laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektionen, davon circa 174.250 bestätigten Todesfällen (Abbildung 7). Im Verlauf der Pandemie treten verschiedene Varianten des Virus SARS-CoV-2 auf. In Großbritannien ist im Dezember 2020 die 60% ansteckendere Virusvariante Alpha B.1.1.7 nachweisbar [46]. Aus Südafrika wird die Variante Beta B.1.351 gemeldet und aus Brasilien die Variante Gamma P.1. In Indien tritt die Variante B.1.617 auf. Die

sich daraus entwickelnde Untervariante Delta B.617.2 mit Untervarianten AY ist noch 60% ansteckender als die Alpha Variante [47] und breitet sich im Frühjahr und Sommer 2021 weltweit aus [48-51]. Im südlichen Afrika wird Ende November 2021 die Omikron B.1.1.529-Variante mit Untervarianten BA festgestellt. Sie ist bald weltweit feststellbar, auch in bereits gegen die vorherigen Varianten immunisierten Bevölkerungsgruppen [52]. In Deutschland sind sowohl die Alpha, Delta und Omikron Variante nachweisbar (Abbildung 8).

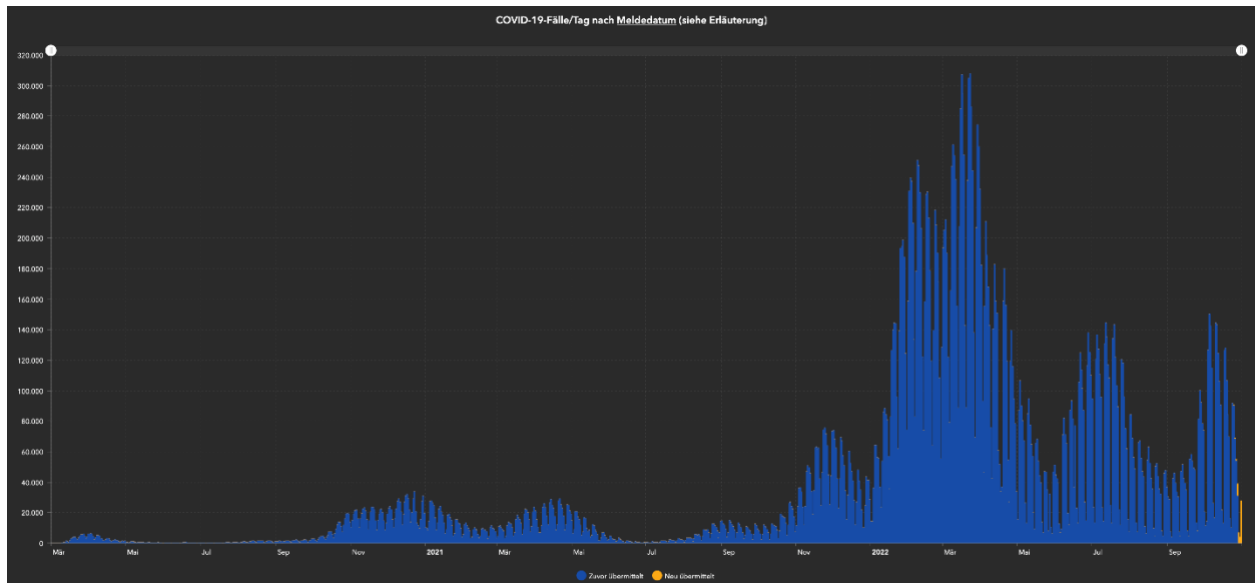
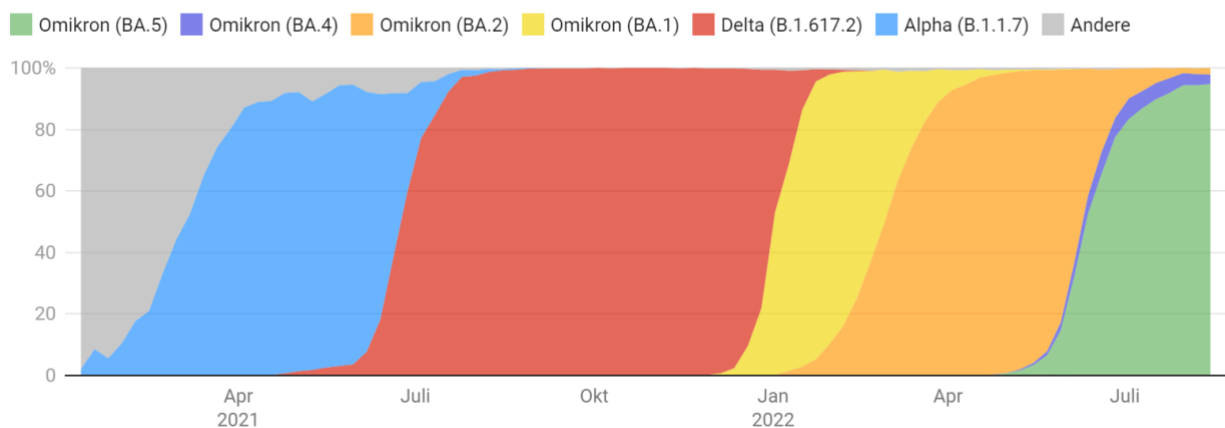


Abbildung 7. Robert-Koch-Institut: COVID-19-Dashboard (COVID-19-Fälle/Tag seit Beginn der Pandemie). (Abgerufen am 1.11.2022).

Virusvarianten (Anteile in Gesamtgenomsequenzierung)

Die Grafik zeigt den Anteil sequenzierter VOC-Virusvarianten in der Menge der zufällig für Sequenzierung ausgewählten Proben (Stichprobe).



Stand: 30.8.2022

Abbildung 8. RKI: Verbreitung der Virusvarianten im Zeitverlauf in Deutschland. (Abgerufen am 1.11.2022).

Klinische Symptome und Patient:innendaten

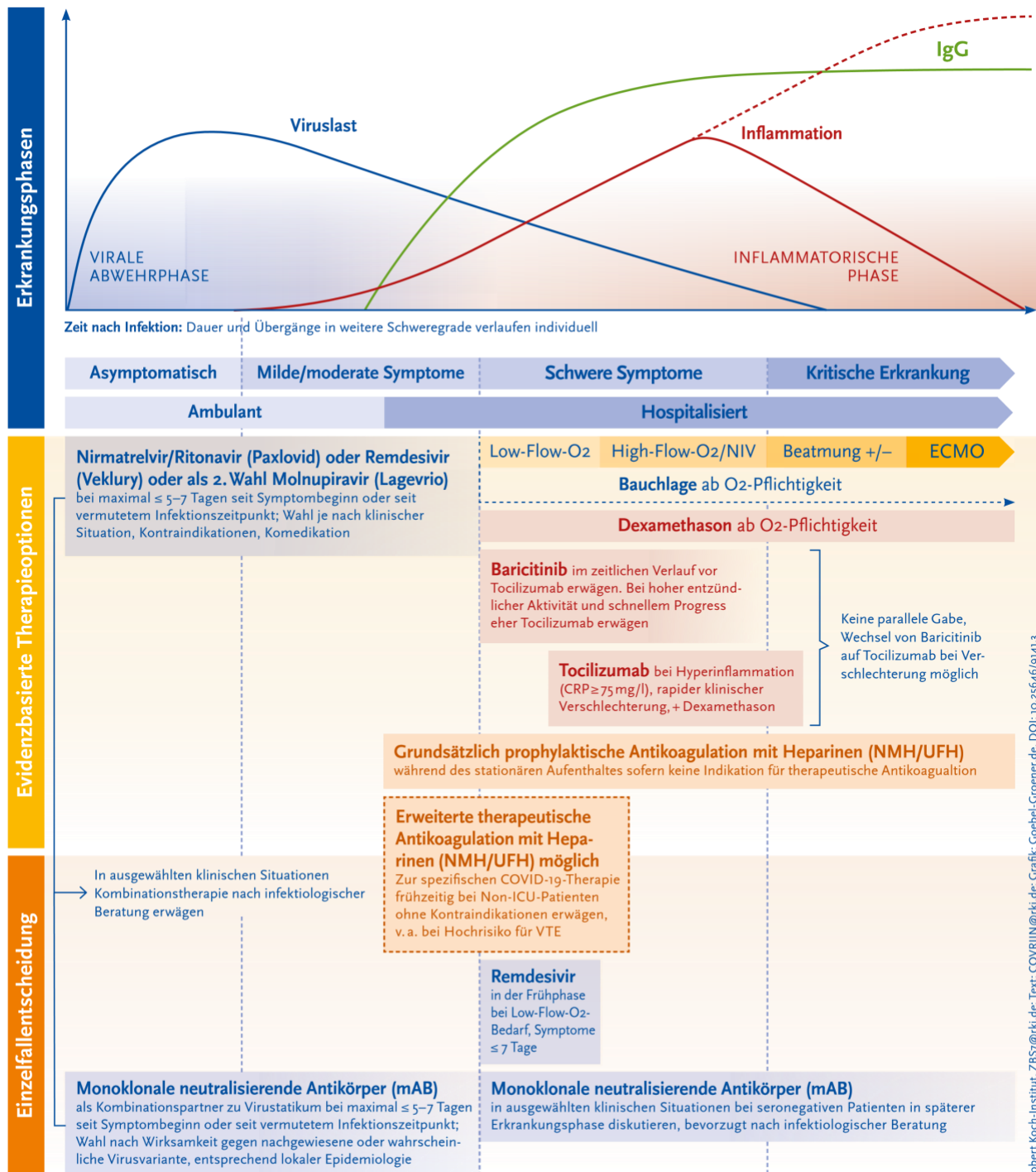
Die Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bereits früh nach der Entdeckung von COVID-19 bestätigt [53]. Die Verbreitungswege ähneln derer anderer Atemwegsviren und umfassen typischerweise enge Kontakte, die durch Niesen, Husten oder sogar Atmen und Sprechen erzeugt werden [54, 55]. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 3 bis 5 Tage, mit Intervallen von 2 Tagen bis 2 Wochen [56]. Die häufigsten klinischen Symptome der COVID-19-Erkrankung sind trockener Husten, Fieber und Atemnot bei der Mehrzahl der Patient:innen. Bei einigen Patient:innen treten auch andere Anzeichen wie Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Durchfall auf [57, 58]. In der Anfangsphase der Krankheit können die Patient:innen afebril sein und sich nur mit Schüttelfrost und respiratorischen Symptomen vorstellen. Die Erkrankung verläuft bei der Mehrheit der Patient:innen (ca. 80%) mild und nur wenige von ihnen entwickeln eine schwere Lungenentzündung bis hin zum ARDS oder anderen Organschäden, mit einer Mortalitätsrate von ca. 2,3%. Die Fallsterblichkeitsrate stieg bei 50% der Patient:innen über 80 mit einer Vorgeschichte von chronischen Krankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes, Herzerkrankungen, Atemwegserkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des endokrinen Systems, Erkrankungen des Verdauungssystems und Krebs [59]. In den meisten Fällen ist die Todesursache Atemversagen, septischer Schock oder Multiorganversagen [55].

1.1.5. COVID-19-Diagnostik

Mit Ausbruch von COVID-19 stieg der Bedarf nach einem schnellen und sicheren Nachweis des Virus bei infizierten Personen. Im Allgemeinen umfasst die Diagnostik den Nachweis von viralem Genommaterial durch die reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR), gefolgt von ergänzenden radiologischen und serologischen Tests [60, 61]. Aus respiratorischen Proben isolierte RNA (nasopharyngeale oder oropharyngeale Abstriche, Sputum, Aspirate der unteren Atemwege, bronchoalveoläre Lavage und nasopharyngeale oder nasale Aspirate) wird in cDNA revers transkribiert und dann mittels qPCR amplifiziert [62]. Letztendlich hat sich die RT-qPCR aufgrund ihrer Genauigkeit, Empfindlichkeit und ihres verringerten Kontaminationsrisikos als Goldstandard für den Nukleinsäurenachweis aus verschiedenen Quellen durchgesetzt [63].

1.1.6. Aktuelle und zukünftige Therapien von SARS-CoV-2

Das Management und die Behandlung von SARS-CoV-2 ist aufgrund der hohen Infektiosität des Virus sowie des Mangels an wirkspezifischen Medikamenten schwierig. Die Therapieoptionen und -empfehlungen unterliegen einer schnellen Dynamik, die unter anderem durch die Virusvarianten mit entsprechenden Resistenzen bestimmt sind (Abb. 9).



Weitere Informationen: Diese Übersicht ordnet die aktuell etablierte Therapie von COVID-19 im Kontext der Erkrankungsphase und stellt weitere Therapieoptionen für Einzelfallentscheidungen vor. Dabei wurden nur Substanzen bzw. Maßnahmen ausgewählt, für die eine positive Empfehlung anhand der vorliegenden Evidenz oder Expertenmeinung ausgesprochen werden kann. Details zu Empfehlungen für einzelne Substanzen und Erkrankungsphasen siehe Therapie-Tool: „COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte“ unter www.dgjin.de/covrii/index.html#/.



Impressum: Robert Koch-Institut, ZBS7@rki.de; Text: COVRINI@rki.de; Grafik: Coebel-Groemer.de, DOI: 10.25561/9413

Abbildung 9. COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase [64]. (Abgerufen am 1.11.2022).

Da nicht Gegenstand dieser Arbeit wird im Folgenden nur kurz auf einige wichtige Therapeutika eingegangen.

Monoklonale Antikörper sind synthetische Proteine, die hergestellt werden, um die natürliche Immunantwort nachzuahmen. Infolgedessen sind sie bei umfangreichen Anwendungen sehr effektiv. Es gibt viele monoklonale Antikörper, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe von COVID-19 entwickelt wurden oder in der Entwicklung sind. Die Mehrheit zielt auf das S-Spike-Protein ab, wodurch die virale Anheftung an den ACE2-Rezeptor und der weitere Eintritt begrenzt werden.

Tixagevimab und Cilgavimab (Evusheld), zwei monoklonale Antikörper, wurden entwickelt, um an zwei verschiedenen Stellen des Spike-Protein von SARS-CoV-2 zu binden. Durch die Bindung an das Spike-Protein verhindert es das Eindringen des Virus in die Körperzellen. Da die Antikörper an verschiedene Teile des Proteins binden, werden Kombinationen zur Steigerung der Effektivität verwendet.

Paxlovid ist eine therapeutische Kombination, die aus zwei Verbindungen besteht: Ein oraler kovalenter 3CL-Protease-Inhibitor von SARS-CoV-2 und Ritonavir, ein Inhibitor von HIV-1- und HIV-2-Protease. Die Besonderheit besteht in der Verfügbarkeit als orales Medikament.

Der Wirkmechanismus von Molnupiravir (Lagevrio) induziert virale RNA-Mutationen und beeinträchtigt die SARS-CoV-2-Replikation. Die Mutationen führen zu Defekten viraler Elemente, wodurch der Erreger neutralisiert wird und letztendlich eine antivirale Wirkung entfaltet [65]. Im Verlauf wurde das Medikament jedoch wegen verminderter Wirksamkeit vom Markt genommen.

Remdesivir ist ein Adenosin-Analogon, das zu seinem aktiven Metaboliten Remdesivir-Triphosphat metabolisiert wird. Remdesivirtriphosphat ist ein strukturelles Analogon von Adenosintriphosphat (ATP) und konkurriert mit dem natürlichen Substrat um den Einbau durch die RNA-Polymerase in die entstehende virale RNA, was zu einem verzögerten Kettenabbruch während der Replikation und folglich zu einer Hemmung der viralen

Replikation führt. Remdesivir ist vor allem in der Frühphase der Erkrankung hoch wirksam und führte zur Reduktion der Sterblichkeit bei COVID-19-Patient:innen im Krankenhaus.

Baricitinib ist ein selektiver Inhibitor der Januskinase 1 (JAK1) und der Januskinase 2 (JAK2), die beide die Signalübertragung für Zytokine vermitteln, die bei Entzündungen und Immunantworten beteiligt sind. Baricitinib hemmt dosisabhängig die Induktion von IL-6 und senkt gleichzeitig die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) [66]. Die Anwendung von Baricitinib wird bei Krankenhauspatient:innen mit mittelschwerer und schwerer Erkrankung von COVID-19 verwendet.

Tocilizumab ist ein rekombinanter humanisierter IgG1-mAb, der spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene Rezeptoren für IL-6 (sIL-6R und mIL-6R) bindet, dadurch diesen Signalweg hemmt und die proentzündliche Wirkung von IL-6 [67]. Die Sterblichkeit war in der Gruppe der Patient:innen, die Tocilizumab erhielten, um 12% niedriger als bei denen, die dies nicht erhielten [68]. Die Anwendung von Tocilizumab sollte bei hospitalisierten COVID-19-Patient:innen mit Hypoxie und schwerer Erkrankung in Betracht gezogen werden.

1.1.7. Impfstoffentwicklung

Mit der Einführung von COVID-19-Impfstoffen Ende 2020 konnte die Übertragung des SARS-CoV-2 Virus und die Zahl der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle deutlich reduziert werden (Abb. 10).

TYPES OF VACCINES

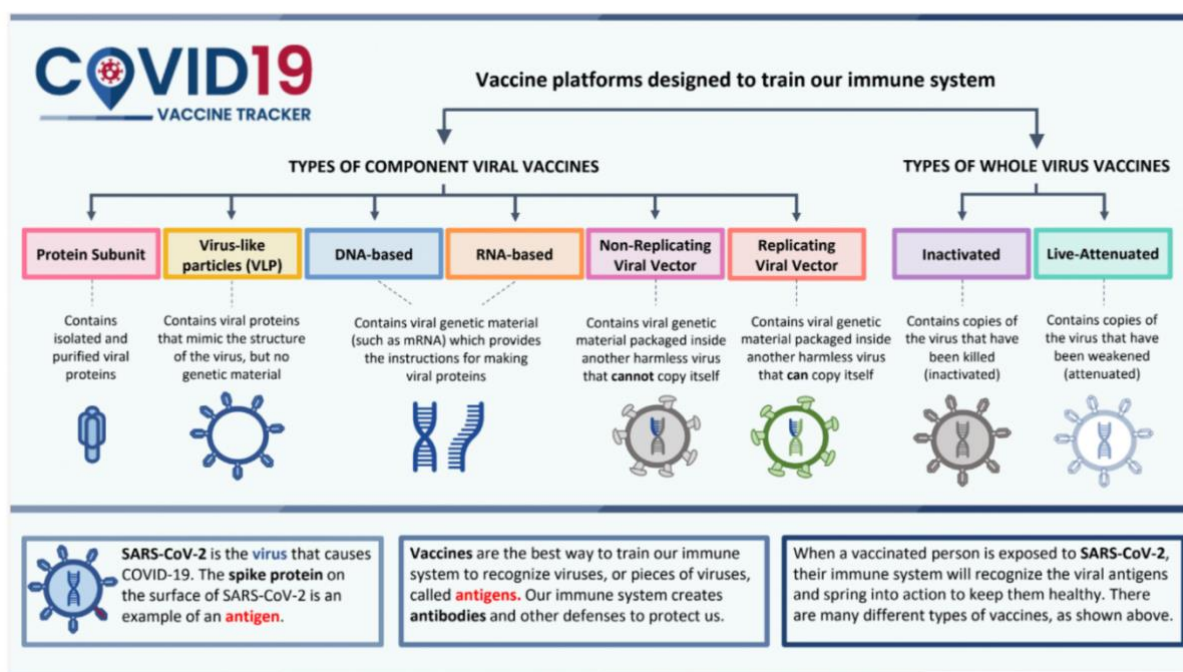


Abbildung 10. Schematische Darstellung verfügbarer Anti-SARS-CoV-2-Impfstoffe [69].

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine vollständige Impfung vor einem schweren Krankheitsverlauf mit Reduktion der Mortalität schützt, auch hinsichtlich der Variants of concern (VOC) [70-72]. Elf COVID-19-Impfstoffe, die acht verschiedene Impfstoffprodukte widerspiegeln, wurden von der WHO für den weltweiten Einsatz zugelassen. Diese Impfstoffe umfassen vier verschiedene Impfstoffplattformen: inaktivierte Virusimpfstoffe (Sinopharms Covilo, Sinovacs CoronaVac und Bharat Biotech's Covaxin), messenger-RNA (mRNA)-Impfstoffe (Modernas Spikevax und Pfizer-BioNTechs Comirnaty), Adenovirus-Vektor-basierte Impfstoffe (Vaxzevria und Covishield von AstraZeneca, CanSino Convidecia und Jcovden von Johnson & Johnson-Janssen) sowie adjuvantierte Proteinimpfstoffe (Nuvaxovid und Covovax von Novavax). In Deutschland sind Impfstoffe von allen vier oben genannten Plattformen vertreten.

Biontech/Pfizer-Impfstoff

Am 9. November 2020 gaben Pfizer und sein deutscher Partner BioNTech bekannt, dass sich ihr experimenteller Impfstoff auf der Grundlage erster Daten aus Phase 3 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion als zu mehr als

90% wirksam bei der Prävention von COVID-19 erwiesen hat [73]. Bis zum 8. November 2020 hatten insgesamt 38.955 Teilnehmer eine zweite Dosis des Impfstoffs erhalten [74]. Ungefähr 21% der Teilnehmer hatten mindestens eine Komorbidität, wie Adipositas, Diabetes oder eine zugrunde liegende Lungenerkrankung [75]. Am 16. November 2020 veröffentlichte Pfizer aktualisierte Informationen zur beobachteten Wirksamkeit seines Impfstoffs bei Erwachsenen über 65 Jahren, die mehr als 94% betrug [76]. Am 11. Dezember 2020 hat die FDA den Pfizer/BioNTech-Impfstoff für den Notfallgebrauch für Personen ab 16 Jahren in den USA zugelassen. Dies war der erste von der FDA zugelassene COVID-19-Impfstoff [77]. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hatte den Impfstoff von Pfizer-BioNTech ebenfalls als ersten COVID-19-Impfstoff zur Verwendung in EU-Ländern zugelassen [78]. Dies veranschaulicht den rasanten Verlauf der Impfstoffentwicklung und Herstellung bis zur Zulassung.

Moderna-Impfstoff

Am 16. November 2020 gab Moderna, Inc., ein US-Pharmaunternehmen, bekannt, dass sein Impfstoff zu 94,5% wirksam (COVE-Studie der Phase 3) bei der Vorbeugung von COVID-19-bedingten Krankheiten, einschließlich schwerer Fälle, war und im Allgemeinen gut vertragen wurde [79]. Die Coronavirus Efficacy and Safety (COVE)-Studie, eine randomisierte und placebokontrollierte Studie, rekrutierte 30.000 Teilnehmer in den USA ab 18 Jahren [80]. Am 18. Dezember 2020 erteilte die FDA einen Notfallgebrauch für den Moderna-Impfstoff zur Verwendung bei Personen ab 18 Jahren in den USA [81].

Oxford/AstraZeneca-Impfstoff

Ein weiterer Impfstoff, der von der University of Oxford, UK, und einem anderen Pharmakonzern, AstraZeneca, entwickelt wurde, erwies sich als hochwirksam – zwei volle Dosen boten 62% Schutz (n = 8.895), eine halbe Dosis, gefolgt von einer vollen Dosis, 90% (n = 2.741). Insgesamt zeigte die Studie einen Schutz von 70% (n= 11.636) [82]. Die Studienteilnehmer (n= 23.000) stammten aus Großbritannien und Brasilien. Im Gegensatz zu den mRNA-Impfstoffen von Pfizer-BioNTech und Moderna verwendet dieser Impfstoff doppelsträngige DNA. Das Oxford-AstraZeneca-Team verwendete eine modifizierte Version des Schimpansen-Adenovirus, bekannt als ChAdOx1. Durch den Einsatz gentechnischer Methoden wurde ein Teil der DNA, der für die virale Replikation verwendet wird, gelöscht, sodass sich das Adenovirus nicht mehr replizieren und im menschlichen Körper eine Infektion verursachen kann [83].

1.2. COVID-19 bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen

Eine Studie aus New York mit über 5.000 Personen mit COVID-19 ergab, dass Alter, männliches Geschlecht, Herzinsuffizienz, eine chronische Nierenerkrankung (CKD) und ein BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ Prädiktoren für eine Krankenhauseinweisung und eine kritische Erkrankung waren [84]. Eine Studie aus Großbritannien, die Daten aus 17 Millionen elektronischen Patientenakten umfasste, identifizierte u.a. CKD mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und den Zustand nach Organtransplantation als Risikofaktor für die Mortalität von Patient:innen mit COVID-19 [85].

Wie eine bevölkerungsbezogene Registerstudie mit >4.000 Patient:innen mit COVID-19 zeigte, ist die COVID-19-assoziierte Sterblichkeit bei Dialysepatient:innen und Nierentransplantationsempfängern hoch [86]. Bei Dialysepatient:innen ($n= 3.285$) war das 28-Tage-Mortalitätsrisiko 21,1-mal höher als die erwartete Sterblichkeit von 1,2% bei historischen Kontrollen. Bei Transplantatempfängern ($n= 1.013$) betrug die COVID-19 assoziierte Mortalität 19,9% im Vergleich zu einer erwarteten Sterblichkeit von 0,2% in der angepassten Kontrollgruppe. Die Studie identifizierte auch Unterschiede zwischen den Altersgruppen: Die 28-Tage-Sterblichkeit bei Dialysepatient:innen im Alter von >75 Jahren betrug 31,4%, mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko für Männer als für Frauen, ähnlich den Beobachtungen in Nicht-CKD-Populationen.

Die Inzidenz von COVID-19 bei Patient:innen mit In-Center-Hämodialyse war höher als bei Patient:innen mit Heimdialyse, a.e. als Folge der Notwendigkeit, auch während des Lockdowns, dreimal wöchentlich das Dialysezentrum aufzusuchen. Bis Ende August 2020 wurden beispielsweise in England 11,2% der Patient:innen mit stationärer Hämodialyse positiv auf SARS-CoV-2 getestet, verglichen mit nur 2,9% der Patient:innen mit Heimdialyse [87].

1.2.1. Ziel der Arbeit

Nierentransplantierte und Patient:innen mit CKD sind einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt, entweder aufgrund von Komorbiditäten, Faktoren, die durch die CKD bedingt sind oder aufgrund einer therapeutischen Immunsuppression (IS).

Die Effektivität der Impfung in diesen Kohorten war zum Zeitpunkt der COVID-19-Pandemie völlig unbekannt. Trotz der effektiven Wirksamkeit der mRNA Impfstoffe bei

gesunden Personen war bei unseren Patient:innen eine geringere Wirksamkeit anzunehmen [88]; Patient:innen mit CKD und Patient:innen nach Organtransplantation wurden von kontrollierten Studien jedoch weitgehend ausgeschlossen. Daher gab es unter Berücksichtigung aller bisher zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffe zum Zeitpunkt der vorliegenden Promotionen keine Informationen zur Impfantwort bei Patient:innen nach Nierentransplantationen und bei Dialysepatient:innen. Erfahrungen aus Impfungen gegen Influenza A/H1N1 [89, 90] und Hepatitis B [91, 92] haben in beiden Patientengruppen verminderte Impfantworten gezeigt, die auf eine Beeinträchtigung der B- und T-Zell-Funktionen zurückzuführen sind [93].

Um Erkenntnisse zur mRNA-Impfstoff-spezifischen adaptiven Immunität zu erlangen, führten wir eine prospektive Studie durch, mit dem Ziel, humorale und zelluläre Impfantworten, die durch BNT162b2 bei Dialysepatient:innen und Nierentransplantierten induziert wurden, zu erlangen. Ziel dieser Arbeit war, die humorale Response in Form serologischer Messungen nach Impfungen gegen SARS-CoV-2 in den beschriebenen Patientenpopulationen zu ermitteln, die ein Risiko für SARS-CoV-2-assoziierte Morbidität und Mortalität aufweisen.

2. Methoden

2.1. Design der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie mit Zentren aus Mecklenburg-Vorpommern, Berlin, Brandenburg und Sachsen-Anhalt. In die Studie wurden 316 Patient:innen an Dialyse und 55 Patient:innen nach Nierentransplantation eingeschlossen.

Die Erst- und Zweitimpfungen erfolgten zwischen dem 04.01.2020 und 10.03.2020. Dialysepatient:innen und Nierentransplantierte wurden im Abstand von 21 Tagen mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) geimpft. Die erste Laborabnahme erfolgte am Tag der 1. Impfung. Um plasmazellspezifische und T-zellspezifische Antworten zu untersuchen, erfolgte 7 ± 2 Tage nach der Zweitimpfung die Abnahme einer erneuten Blutprobe. Die Blutabnahme für die Messung der Seroresponse mittels Antikörpertiterantwort erfolgte ebenfalls 7 ± 2 Tage und eine weitere Abnahme 3–4 Wochen nach der zweiten Dosis.

Für ein longitudinales Follow-up wurden, sofern verfügbar, in der Dialysepopulation weitere serologische Messungen 3 und 6 Monate nach Impfung durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden schwerpunktmäßig serologische Antworten und indirekte T-Zellantworten gemessen und ausgewertet, die detaillierten B- und T-Zellmessungen erfolgten in weiteren Projekten aus unserer Arbeitsgruppe, dessen Ergebnisse hier nicht beschrieben werden.

Bei Ausbleiben einer Impfresponse erfolgte nach klinischem Ermessen nach zwei Dosen BNT162B2 ggf. eine weitere 3. oder sogar 4. Impfung mit mRNA- oder Vektor-basiertem Impfstoff. Nach jeder weiteren Impfung erfolgten Laborabnahmen zur Messung der humoralen Response. Die Auswertung dieser Daten erfolgte im Anschluss retrospektiv. Abbildung 11 zeigt eine Übersicht der in die Beobachtung eingeschlossenen Patient:innen. Mit Hilfe der Charité Transplantationsdatenbank Tbase und über die ambulant behandelnden Praxen wurden die demografischen Daten inklusive der immunsuppressiven Medikation der Patient:innen ermittelt.

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité und durch die lokalen Ethikkommissionen der Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern, Berlin, Brandenburg und Sachsen-Anhalt genehmigt (EA4/188/20, EA2/010/21 Berlin, EA7/21 Sachsen-Anhalt, BB019/21 Greifswald).

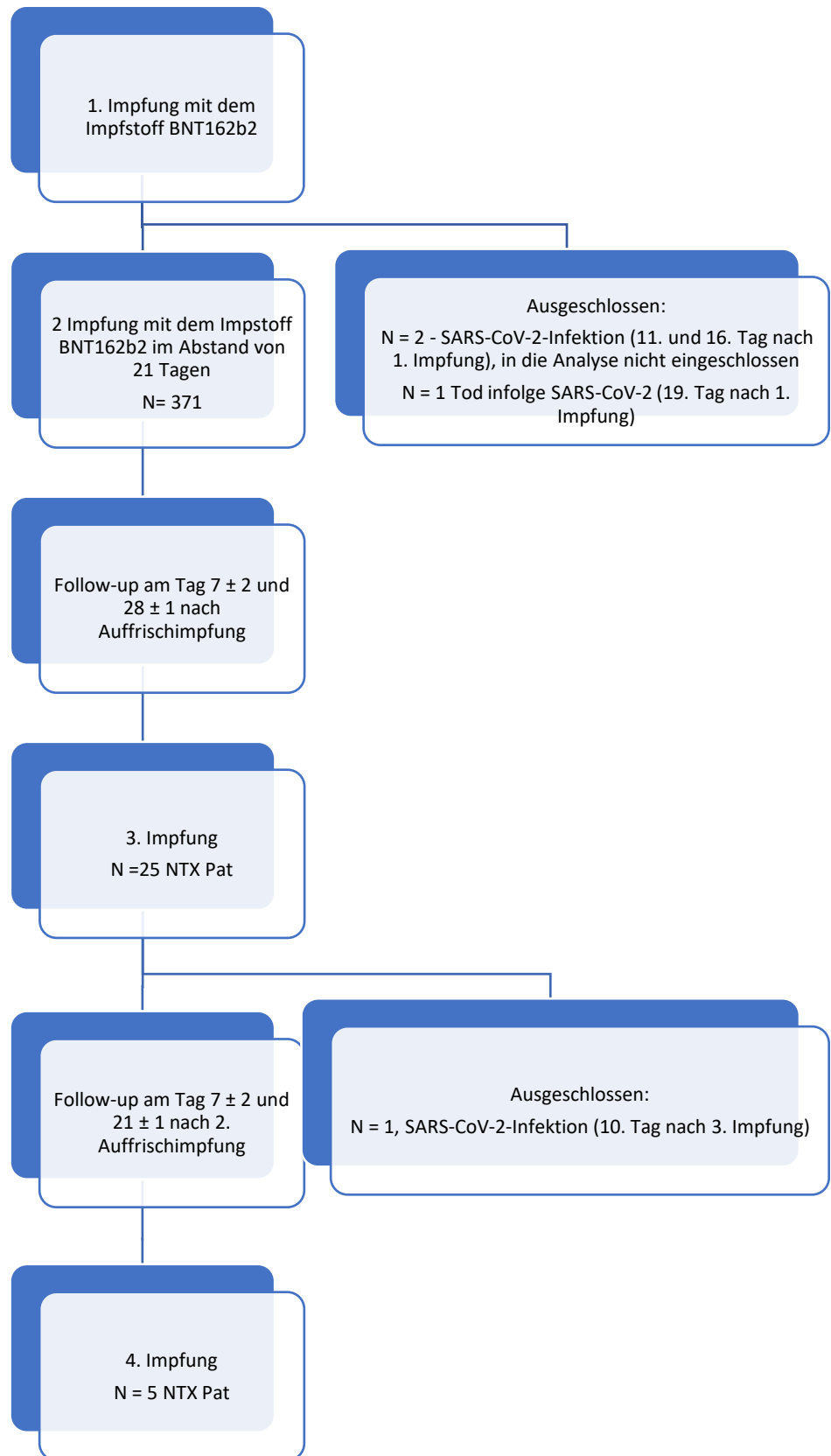


Abbildung 11. Flow Schema aller in die Beobachtung eingeschlossener Patient:innen (an Dialyse und nach Nierentransplantation). (Eigene Darstellung).

2.2. Erfassung der Antikörperantwort

Die Impfstoff-spezifische humorale Immunität wurde in Serumproben durch ELISA-basierte Analysen von SARS-CoV-2-Spike-S1-Domänen-spezifischem IgG und IgA (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Deutschland) bestimmt. Die Proben wurden 1:101 verdünnt, gemessen wurden die Proben mittels dem vollautomatischen Euroimmun Analyzer I (Euroimmun). Optische Dichteverhältnisse (OD) von $\geq 1,1$ wurden gemäß den Richtlinien des Herstellers als positiv bewertet. Der OD-Ratio-Wert ergab sich durch Berechnung des Verhältnisses der OD der jeweiligen Testprobe zur OD des internen Kalibrators. Mittels Festphasen Immunoassay (SeraSpot®Anti-SARS-CoV-2 IgG, Seramun Diagnostika, Heidesee, Deutschland) wurde neben der Messung der Spike-S1-Domäne auch die Spike rezeptorbindende Domäne (RBD) zur zusätzlichen Messung der Impfantwort und das Nucleocapsid Antigen (N) zur Unterscheidung zwischen Impfantwort und stattgehabter SARS-CoV-2-Infektion verwendet.

Zur Untersuchung der Virusneutralisationskapazität wurden Serumproben mit einem Surrogat-SARS-CoV-2-Neutralisationstest (cPass Assay, Medac, Wedel, Deutschland) analysiert [94, 95]. Die Berechnung der relativen Hemmung erfolgte nach der Formel: $1 - (\text{OD Wert Patientenprobe} / \text{OD Wert Negativkontrolle}) \times 100\%$. Hemmwerte $\geq 30\%$ wurden als positiv gewertet.

Interferon-gamma Release Assay

Zur Erfassung T-Zell spezifischer Impfantworten kam ein kommerziell erhältlicher Interferon-gamma Release Assay (IGRA) zur Anwendung (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika). Lithium Heparinblut wurde hierfür mit einem SARS-CoV-2-S1-Peptidpool der Spike-Domäne stimuliert. Nach 24 Stunden Inkubation wurde die INF-gamma Konzentration in der Plasmafraktion mittels ELISA gemessen (Grenzwert 45,92; reaktiv 91,83). Das Ergebnis wurde anschließend abzüglich der Messung aus einer unstimulierten Blutprobe (patientenindividuelle Hintergrund Aktivität) ausgewertet.

Statistiken

Die statistische Untersuchung erfolgte unter Verwendung von GraphPad Prism 8 (GraphPad, La Jolla, CA, USA) und IBM SPSS Statistik Version 28.0 (Inc., Chicago, IL, USA). Unterschiede in Gruppen, die von einer Gaußschen Normalverteilung abwichen, wurden mittels Mann-Whitney-U Test untersucht.

Um eine Aussage über den Zusammenhang nominal oder ordinal skaliertter Variablen zu treffen, wurden diese mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher auf Unabhängigkeit überprüft. Die Beziehung zwischen zwei Variablen wurde durch einfache lineare Regressionsanalyse untersucht. Klinisch relevante signifikante Prädiktoren der univariaten Analyse wurden mittels multivariater Analyse erneut getestet. In allen Tests wurde ein Wert von $p < 0,05$ als signifikant angesehen und ein Ergebnis von $p < 0,01$ als hochsignifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten der Kohorten

Die Studienkohorte setzte sich aus 55 Empfängern von Nierentransplantaten (NTX) und 316 Patient:innen mit dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung (zusammen, hiervon 311 an Hämodialyse (HD), 5 an Peritonealdialyse (PD)). Die demographischen Daten der mit BNT162b2 geimpften Patient:innen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Demographische Daten aller mit BNT162b2 gegen SARS-CoV-2 geimpften Patient:innen (modifiziert nach [96]).

Charakteristika	Dialysekohorte N=316		NTX-Kohorte N=55	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Geschlecht				
Männlich	204	65%	31	56%
Weiblich	112	35%	24	44%
Alter (Jahre)	70,9 ± 13,9		60,4 ± 13,8	
BMI (kg/m²)	28,8 ± 5,8		26,4 ± 6,1	
Jahre an Dialyse	4,8 ± 3,5			
Jahre seit NTX			9,6 ± 5,9	
Renale Grunderkrankung				
Hypertensive Nephropathie	72	23%	6	11%
Diabetische Nephropathie	79	25%	4	7%

Glomerulonephritis	28	9%	10	18%
Zystennieren	24	8%	7	13%
Andere Ursachen	73	23%	4	7%
Unbekannt	34	11%	1	2%
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus	144	46%	14	25%
Tumorerkrankung in der Anamnese	74	23%	11	20%
Hypertonus	275	87%	48	87%
Adipositas (BMI >30)	24	8%	4	7%
Immunsuppressive Dauertherapie				
Corticosteroid	15	5%	42	76%
Tacrolimus	4	1,3%	28	51%
Ciclosporin	2	0,6%	12	22%
MMF	4	1,3%	29	52%
Azathioprin	2	0,6%	1	2%
mTOR Inhibitor	0	0%	6	11%

Der überwiegende Teil der Dialysekohorte war männlich (65 versus 35%), in der NTX-Kohorte lag ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis vor. Das mittlere Alter der Dialysekohorte lag über denen der NTX-Kohorte ($70,9 \pm 13,9$ versus $60,4 \pm 13,8$ Jahre). Die zu Grunde liegenden renalen Erkrankungen waren in der Mehrzahl diabetische und hypertensive Nephropathie in der Dialysekohorte und Glomerulonephritis sowie Zystennieren in der NTX-Kohorte. Die Komorbiditäten waren in beiden Kohorten ähnlich häufig verteilt – arterielle Hypertonie in 87% der Fälle begleitend mit Diabetes mellitus.

Patient:innen nach NTX erhielten eine Erhaltungsimmunosuppression, in der Mehrzahl der Fälle bestehend aus Calcineurininhibitor, MMF und Steroid. 15 Patient:innen an Dialyse nahmen Immunsuppression, z.B. aufgrund erfolgter Leber-Transplantation (1) oder nach NTX-Versagen (3).

Im Durchschnitt betrug die Zeit seit Dialysebeginn $4,8 \pm 3,5$ Jahre, die Zeit seit Nierentransplantation $9,6 \pm 5,9$.

3.2. Charakterisierung der Ergebnisse in der Dialysekohorte

In der Dialysekohorte waren drei Patient:innen, die nach der 1. Impfung eine SARS-CoV-2-Infektion nach 11, 14 und 16 Tagen erlitten, einer von ihnen verstarb an den Folgen der Infektion. Ein weiterer Patient verstarb nach 37 Tagen an den Folgen einer Sepsis.

Bei 314 dialysepflichtigen und 55 nierentransplantierten Patient:innen erfolgte wie geplant eine 2. Impfung.

Seren ca. 1 Woche (Range 7-13 Tage) bzw. ca. 3-4 Wochen (Range 20-26 Tage) nach Zweitimpfung wurden von 68 bzw. 274 Patient:innen aus der Dialysekohorte abgenommen und ausgewertet.

Die Impfantwort ca. 1 Woche nach zwei abgeschlossenen Impfungen zeigte in der Dialysekohorte bei 41 von 68 (60,3%) ein positives S1-IgG Ergebnis. Die mittlere Titerhöhe betrug $4,0 \pm 3,4$ U/l. Drei bis vier Wochen nach Zweitimpfung waren 237 von 274 (86,5%) S1-IgG positiv mit einer Titerhöhe von $5,5 \pm 3,2$ U/l. Die Dynamik der S1-IgA Antwort war in unseren Analysen ähnlich zur IgG Antwort (Tabelle 2).

Tabelle 2. Immunantwort in der Gesamt-Dialysekohorte nach 2 Impfungen. (Eigene Darstellung).

Charakteristika	1 Woche (7-13 Tage) nach Zweitimpfung Dialysekohorte N=68	3-4 Wochen (20-26 Tage) nach Zweitimpfung Dialysekohorte N=274
Antikörper Response		
S1- IgG positiv	41 (60,3%)	237 (86,5%)
S1- IgA positiv	47 (69,1%)	201 (73,7%)
Antikörper Titer (U/l)		
S1- IgG	$4,0 \pm 3,4$	$5,5 \pm 3,2$
S1- IgA	$4,3 \pm 3,9$	$3,7 \pm 3,2$
Neutralisierende AK		
Positiv	29/48 (60,4%)	223/274 (81,4%)
Titer (U/l)	$57,5 \pm 38,6$	$71,5 \pm 30,0$

Zur Darstellung der Dynamik der Antikörperantwort sind in Abbildung 12 und Tabelle 3 nur die Patient:innen erfasst, bei denen zu beiden Zeitpunkten Messpunkte vorhanden waren. Auch hierbei zeigt sich, dass der Anteil mit positiver AK Antwort 3-4 Wochen nach

abgeschlossener Impfserie noch signifikant anstieg, so dass hier ein verzögerter Anstieg der Seropositivität zu verzeichnen war.

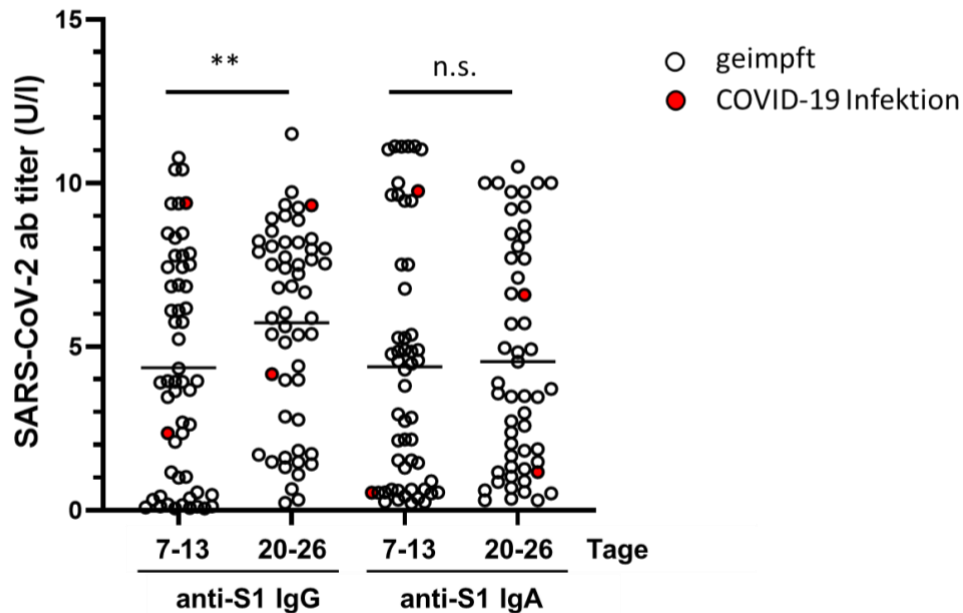


Abbildung 12. Zeitabhängige SARS-CoV-2 spezifische humorale Antwort in geimpften Dialysepatient:innen. SARS-CoV-2-RT-PCR-bestätigte Patient:innen werden in Rot angezeigt. ** $p < 0.001$, n.s.= nicht signifikant. (Eigene Darstellung).

Tabelle 3. Verlauf der AK-Bildung in der Dialysekohorte nach 2 Impfungen. (Eigene Darstellung).

Charakteristika	1 Woche (7-13 Tage) nach Zweitimpfung Dialysekohorte N=53	3-4 Wochen (20-26 Tage) nach Zweitimpfung Dialysekohorte N=53
Antikörper Response		
S1- IgG positiv	37 (69,8%)	49 (92,5%)
S1- IgA positiv	37 (69,8%)	43 (81,1%)
Antikörper Titer (U/l)		
S1- IgG	4,4 ± 3,4	5,7 ± 3,0
S1- IgA	4,4 ± 3,8	4,5 ± 3,4
Neutralisierende AK		
Positiv	29/48 (60,4%)	223/274 (81,4%)
Inhibition (%)	57,5 ± 38,6	71,5 ± 30,0

Die Dynamik der S1-IgA Antwort war ähnlich zur IgG Antwort (Abbildung 12 und Tabelle 3). Zur Veranschaulichung wurden die Patient:innen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion (als rote Punkte markiert) in der Grafik belassen, kamen aber nicht mit zur Auswertung.

Die Neutralisationskapazität der Antikörper wurde zu den gleichen Zeitpunkten erhoben. In der Gesamtzahl aller Messungen waren ca. 1 Woche nach Zweitimpfung in 29 von 48 Dialysepatient:innen neutralisierende Antikörper vorhanden und 223 von 274 3-4 Wochen nach Impfung (Tabelle 3). Zur Erfassung der individuellen Dynamik erfolgte die Betrachtung serieller Messungen in 37 Patient:innen. Dies wird in der Abbildung 13 und Tabelle 3 veranschaulicht und zeigt auch hier einen signifikanten Anstieg der Rate positiver neutralisierender Antikörper zum späteren Messzeitpunkt.

Zur Veranschaulichung wurden die Patient:innen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion (als rote Punkte markiert) in der Grafik belassen, kamen aber nicht mit zur Auswertung.

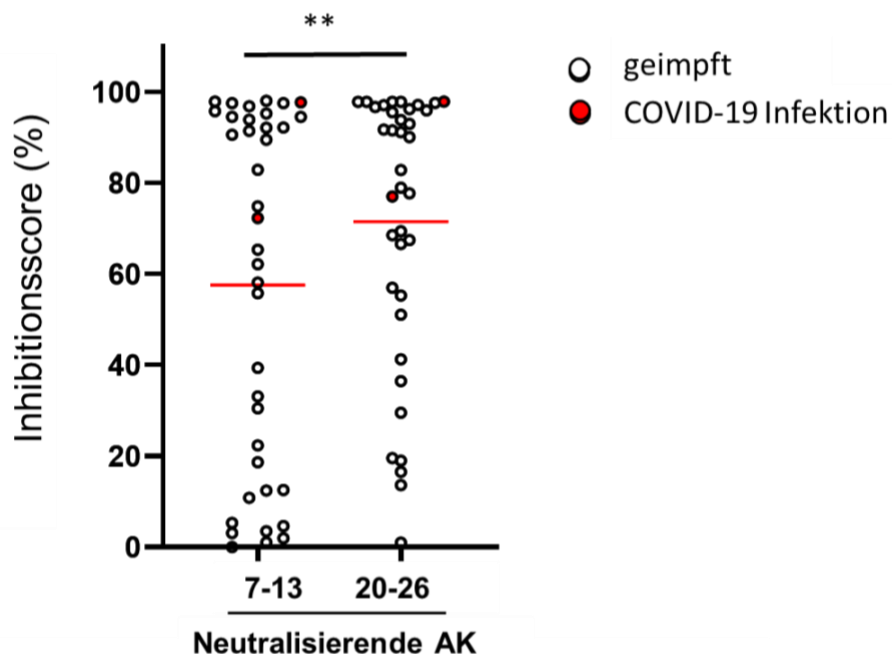


Abbildung 13. Zeitabhängige Bildung SARS-CoV-2 neutralisierender Antikörper in geimpften Dialysepatient:innen. SARS-CoV-2-RT-PCR-bestätigte Patient:innen werden in Rot angezeigt. ** $p < 0.001$. (Eigene Darstellung).

Die indirekte Messung einer T-zellspezifischen Antwort erfolgte mittels IGRA Test aus Vollblut mit dem Zeitpunkt von ca. 3 Wochen nach Zweitimpfung in 36 Patient:innen. Verglichen mit einer Kontrollgruppe von 44 Proband:innen, die nicht an Dialyse sind [96], war die Interferon-gamma Antwort bei den Dialysepatient:innen in 23 von 36 (63,9%) positiv versus 42 von 44 (95,5%) in der Kontrollkohorte. Zur Veranschaulichung wurden die Patient:innen mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion (als rote Punkte markiert) in der Abbildung 14 belassen, kamen aber nicht mit zur Auswertung.

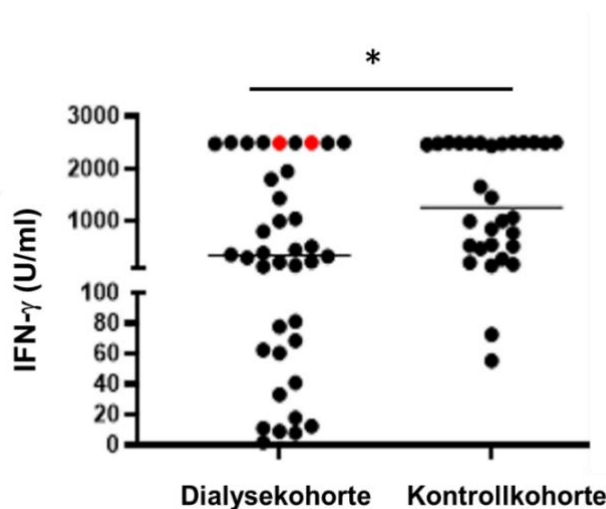


Abbildung 14. Interferon-gamma release Assay in geimpften Dialysepatient:innen. Modifiziert nach [96].

SARS-CoV-2-RT-PCR-bestätigte Patient:innen werden in Rot angezeigt. * $p < 0.05$.

Für ein longitudinales Follow-up zur Untersuchung der Persistenz positiver Impfantikörperantworten bzw. zur Auswertung der Titerhöhe im Verlauf erfolgten in der Dialysekohorte weitere serielle Messungen nach 12 und 24 Wochen (Tabelle 4). Da zum 3 Monatszeitpunkt nur 14 Messergebnisse vorlagen, erfolgte ein Vergleich der seriellen Werte für anti-S1 IgG von 76 Patient:innen mit den Zeitpunkten 3-4 Wochen und im Verlauf 24 Wochen nach Zweitimpfung. Parallel erfolgte die Messung für anti-S1 IgA von 74 Patient:innen zum Zeitpunkt 3-4 Wochen und von 31 Patient:innen zum 24 Wochen Zeitpunkt (Abbildung 15). Zur visuellen Veranschaulichung des 1. Messzeitpunktes wurden die vorhandenen 74 anti-S1 IgA Messpunkte belassen, obgleich zum 6. Monatszeitpunkt nur noch 31 Messungen vorlagen (Abbildung 15A).

In den Ergebnissen zeigte sich ein nur geringer Abfall des Prozentsatzes an positiven anti-S1 IgG Nachweisen zu beiden Messzeitpunkten (von 86,8% 3-4 Wochen und 81,6%

24 Wochen nach Impfung). Die Höhe des IgG Titers zeigte dagegen einen signifikanten Abfall ($p < 0.001$) im Verlauf. Die prozentuale Rate negativer Serologien in der anti-S1 IgA Antwort nahm zum 6. Monatszeitpunkt deutlich zu. Um ein Bias bei der anti-S1 IgA Messung aufgrund zu weniger Datenpunkte zum 6. Monatszeitpunkt auszuschließen, zeigt die Abbildung 15B die individuellen Verläufe. Sowohl bei anti-S1 IgG als auch bei den anti-S1 IgA Messungen kam es vereinzelt zu positivem Nachweis zuvor negativer Titer, gemessen als Anstieg der Titer. Da zum 6-Monatszeitpunkt keine Messung des N-Proteins erfolgte und auch anamnestisch nicht sicher nachzuvollziehen war, ob zwischenzeitlich eine SARS-CoV-2-Infektion stattgefunden hatte, kann nur gemutmaßt werden, dass dies womöglich der Fall war.

Tabelle 4. Verlauf der AK-Bildung in der Dialysekohorte innerhalb von 24 Wochen nach Zweitimpfung. (Eigene Darstellung).

Charakteristika	Anti-S1 IgG 3-4 Wochen nach Zweitimpfung Dialyse Kohorte N=76	Anti-S1 IgG 24 Wochen nach Zweitimpfung Dialyse Kohorte N=76	Anti-S1 IgA 3-4 Wochen nach Zweitimpfung Dialyse Kohorte N=74	Anti-S1 IgA 24 Wochen nach Zweitimpfung Dialyse Kohorte N=31
Antikörper Response				
positiv	66 (86,8%)	62 (81,6%)	56 (75,7%)	12 (38,7%)
negativ	10 (13,2%)	14 (18,4%)	18 (24,3%)	19 (61,3%)
Titer (U/l)	6,4 ± 3,6	3,9 ± 2,9	4,7 ± 3,9	1,7 ± 2,6
Neutralisierende Antikörper	N=35	N=35		
positiv	30 (85,7%)	13 (37,1%)		
negativ	5 (14,3%)	22 (62,9%)		
Inhibition (30%)	74,7 ± 26,9	32,7 ± 31,5		

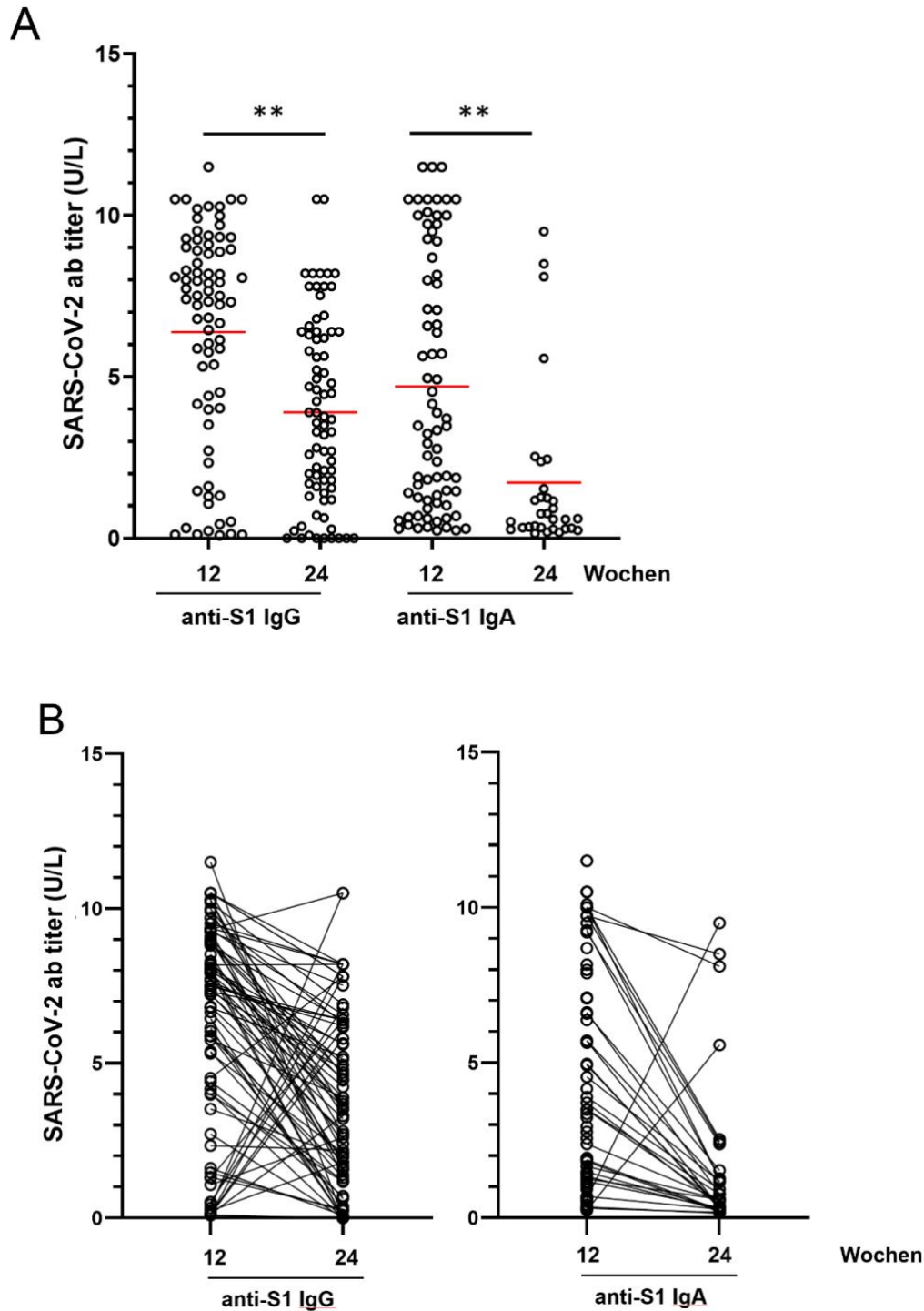


Abbildung 15. Verlauf der Antikörper zum Zeitpunkt 12 und 24 Wochen nach Impfung in der Dialysekohorte: A – Antikörpertiter-Gesamtkohorte, B – individueller Antikörper-Titerverlauf.

** $p < 0.001$. (Eigene Darstellung).

Die Neutralisationskapazität im Verlauf von 6 Monaten erfolgte seriell in 35 Patient:innen und zeigte ebenfalls eine Reduktion positiver anti-S1 IgG mit virusneutralisierender

Aktivität (85,7% versus 37,1%, Tabelle 4). Die Abbildung 16 zeigt den Langzeitverlauf bis zu 6 Monate.

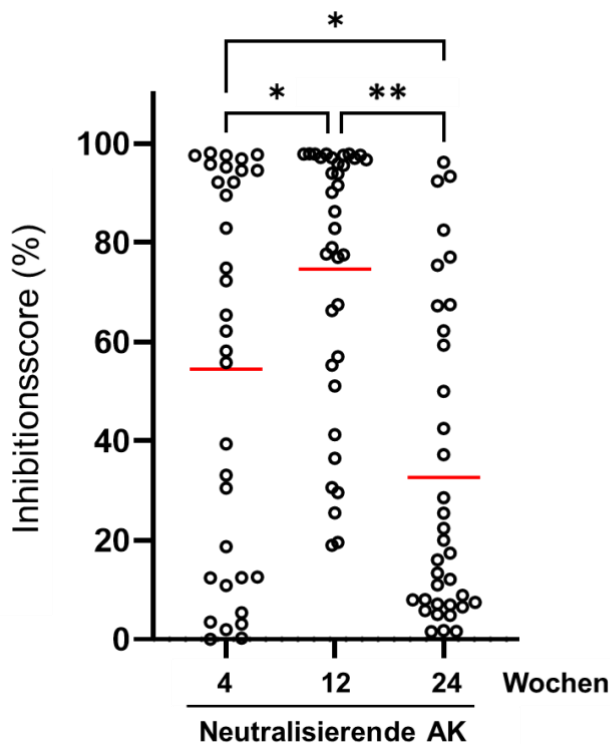


Abbildung 16. Verlauf der neutralisierenden Antikörper in der Dialysekohorte 4, 12 und 24 Wochen nach erfolgter Impfung.

** $p < 0.001$, * $p < 0.05$. (Eigene Darstellung).

3.3. Charakterisierung der Ergebnisse in der NTX-Kohorte

Von 55 zweifach geimpften NTX-Patient:innen waren 1 Woche nach Zweitimpfung 35 Patient:innenseren verfügbar, 3-4 Wochen nach Zweitimpfung 43 Patient:innenseren. Die hohe dropout Rate erklärte sich dadurch, dass nierentransplantierte Patient:innen nicht, wie die Dialysekohorte, 3x wöchentlich in den Dialysepraxen vor Ort sind, so dass einige NTX-Patient:innen zu den Follow-up Terminen nicht erschienen.

Es zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass Nierentransplantierte keine oder nur in sehr wenigen Fällen eine positive Impfantwort, gemessen an anti-S1 IgG und IgA, aufwiesen (Tabelle 5). Die anti-S1 IgG Antwort war 1 Woche nach Zweitimpfung in nur 1 von 35 Fällen (2,9%) und 3-4 Wochen in 10 von 43 Fällen (23,3%) nachweisbar. Ähnlich verhielt es sich mit der virusneutralisierenden Aktivität der S1-IgG Antikörper, diese waren in

keinem Fall zum 1. Messzeitpunkt nach 1 Woche und in 9 von 38 Fällen (23,7%) nach 3-4 Wochen nachweisbar (Tabelle 5).

Tabelle 5. Verlauf der AK-Bildung in der NTX-Kohorte innerhalb von 4 Wochen nach Zweitimpfung. (Eigene Darstellung).

Charakteristika	1 Woche (7-13 Tage) nach Zweitimpfung NTX-Kohorte N=35	3-4 Wochen (20-26 Tage) nach Zweitimpfung NTX-Kohorte N=43
Antikörper Response		
S1- IgG positiv	1 (2,9%)	10 (23,3%)
S1- IgA positiv	3 (8,6%)	13 (30,2%)
Antikörper Titer (U/l)		
S1- IgG	0,22 ± 0,39	1,54 ± 2,88
S1- IgA	0,62 ± 1,53	1,45 ± 2,75
Neutralisierende AK		
Positiv	0 (0%)	9/38 (23,7%)
Inhibition (%)	1,42 ± 2,71	20,2 ± 31,0

Tabelle 6. Verlauf der Antikörper innerhalb der 4 Wochen in der NTX-Kohorte. (Eigene Darstellung).

Charakteristika	1 Woche (7-13 Tage) nach Zweitimpfung NTX-Kohorte N=24	3-4 Wochen (20-26 Tage) nach Zweitimpfung NTX-Kohorte N=24
Antikörper Response		
S1- IgG positiv	0 (0%)	1 (4,1%)
S1- IgA positiv	1 (4,1%)	4 (16,7%)
Antikörper Titer (U/l)		
S1- IgG	0,11 ± 0,09	0,28 ± 0,73
S1- IgA	0,60 ± 1,76	0,70 ± 1,76
Neutralisierende AK		
Positiv	0 (0%)	2 (8,3%)
Inhibition (%)	1,35 ± 2,39	9,25 ± 21,8

Tabelle 7. Univariate Analyse von Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Ergebnis der Impfantwort. (Eigene Darstellung).

Charakteristika	Positive Impfresponse (247)	Negative Impfresponse (71)	P-Wert
Alter	71.0 ± 14.3	64.8 ± 13.6	<0.01
Adipositas	15 (6,1%)	5 (7,0%)	0.783
Diabetes mellitus	115 (46,6%)	32 (45,1%)	0.892
Einnahme von Immunsuppression	13 (5,3%)	33 (46,5%)	<0.001
Wirkgruppe			<0.01
Steroid	11 (4,5%)	30 (42,3%)	
CNI	6 (2,4%)	25 (35,2%)	
MMF	2 (0,8%)	20 (28,2%)	

Tabelle 8. Multiple Regressionsanalyse von Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Ergebnis der Impfantwort. (Eigene Darstellung).

Variable	Odds ratio (95% CI)	P-value
Steroid	1.565 (1.647 – 13.872)	0.04
CNI	1.102 (0.766– 11.841)	0.115
MMF	1.945 (1.221 – 40.039)	0.03

Aufgrund der fehlenden Impfantwort mit anzunehmender fehlender Immunität gegen SARS-CoV-2 erfolgte nach klinischem Ermessen bei 25 NTX Patient:innen ohne anti-S1 IgG-Antwort eine dritte Impfung.

Dies erfolgte, je nach Verfügbarkeit und Alter, entweder als heterologe Impfung mit ChAdOx1 (n= 11, 90±7 Tage nach erster Impfung) oder als homologe Impfung mit

BNT162b2 (n=14, 127±1 Tage nach erster Impfung). Zum Monitoring des Impfansprechens wurde erneut Serum im Abstand von ca. 3-4 Wochen nach dritter Impfung untersucht. Die demografischen Daten dieser Kohorte sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9. Demografische Daten der NTX Patient:innen, die eine 3. Impfung erhielten (n=25). (Eigene Darstellung).

Charakteristika	Anzahl	Anteil
Geschlecht		
Männlich	14	56%
Weiblich	11	44%
Alter (Jahre)	59,7 ± 13,8	
Jahre seit NTX	10,4 ± 8,69	
Re-NTX	5	20%
Immunsuppression		
CS + Tac + MMF	13	56%
CS + CyA + MMF	7	7%
mTORi + MMF ± CS	3	18%
CyA + mTOR	1	13%
CS + MMF	1	7%
Komorbiditäten		
Arterielle Hypertonie	23	92%
KHK	6	24%
Diabetes mellitus	5	20%
Lebererkrankung	4	16%
Tumorerkrankung	6	24%

CS – Kortikosteroide, Tac – Tacrolimus, MMF – Mycophenolatmofetil, CyA – Cyclosporin, mTOR – mammalian target of rapamycine.

Abbildung 18 zeigt die humoralen impfstoffspezifischen Immunantworten in NTX Patient:innen nach 2. Und 3. Impfung, gemessen mittels ELISA auf Anti-Spike-Protein S1 IgG (A), Spike-Protein S1 IgA (B) und Virusneutralisierung durch einen blockierenden ELISA (C) zu den angegebenen Zeitpunkten nach Verabreichung einer dritten Dosis von

entweder ChAdOx1 (n511, schwarz ausgefüllte Punkte) oder BNT162b2 (n514, nicht ausgefüllte Punkte) bewertet.

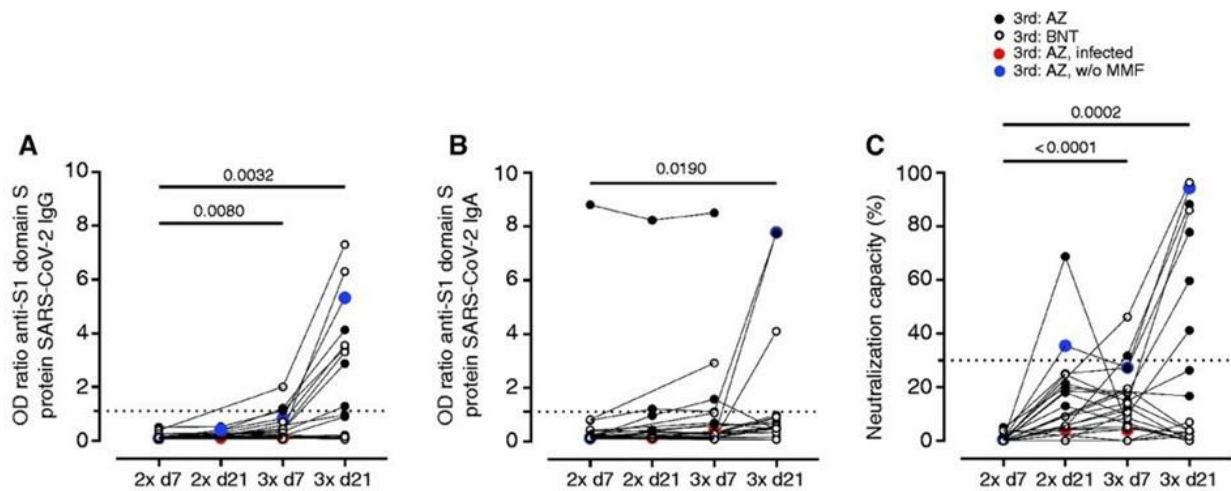


Abbildung 18. Humorale Immunantworten und spezifische B-Zell-Immunität nach dritter Impfung bei NTX Patient:innen [97].
Gepunktete Linie markiert den Schwellenwert zwischen negativer und positiver Impfantwort. D= Tag. 2x= 2 erfolgte Impfungen, 3x= 3 erfolgte Impfungen.

Ein Patient entwickelte 10 Tage nach der dritten Impfung eine schwere COVID-19-Infektion. 3/25 (12%) der NTX-Patient:innen entwickelten 7 ± 2 Tage nach der dritten Dosis positive anti-S1-IgG Titer, insgesamt 9/25 (36%) zwischen Tag 19.-27. (drei Patient:innen erhielten BNT162b2 und sechs ChAdOx1 als dritten Impfstoff). Die Anti-S1-IgA war nur in 3 Fällen nach der 3. Impfung positiv. Die Neutralisationskapazität 7 \pm 2 Tage und 19-27 Tage nach der dritten Impfung ähnelt den Ergebnissen der IgG Antwort. Das SARS-CoV-2-Nukleoprotein war bei allen Proben negativ.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte in einer sehr frühen Phase der Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen das neuartige SARS-CoV-2 Virus Impfantworten in dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen. Ein wichtiges Anliegen der Studie war der rasche Erkenntnisgewinn zur Effektivität der mRNA-Impfungen in diesen speziellen Patientenpopulationen. Die daraus resultierenden Ergebnisse zeigten, dass die Impfantwort in Dialysepatient:innen nach zwei erfolgten Impfungen zwar zu einer verzögerten Impfresponse führte, dennoch zu prozentualen Positivraten von ca. 80% führte [98]. Bei Patient:innen nach Nierentransplantation dagegen führte die 2-fache Impfung zu einer deutlich schlechteren Impfresponse mit einer Positivrate < 10%, die weder zum frühen (ca. 7 Tage nach 2. Impfung) noch zum späteren Messzeitpunkt (21-28 Tage nach 2. Impfung) einen relevanten Anstieg in der SARS-CoV-2-S1 IgG Antwort zeigte.

4.1. Einflussfaktoren einer beeinträchtigten Impfantwort in der Dialysekohorte

Die bei uns beobachtete Positivrate bei Dialysepatient:innen ähnelt Ergebnissen zu einer eingeschränkten Immunogenität von Patient:innen an Dialyse gegen Impfungen, die gegen Influenza oder Hepatitis B gerichtet sind [91, 92]. Eine Reduktion und funktionelle Einschränkung von B- und T-Zellen stellt eine wesentliche Ursache hierfür dar, wie in anderen Arbeiten mit Vergleich von Patient:innen mit Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit versus Probanden ohne Nierenfunktionseinschränkung ähnlichen Alters gezeigt wurde [96, 99-101]. Dies erklärt am ehesten die verzögerte Response, die sieben Tage nach 2. Impfung eine positive Response in nur 60% der Fälle zeigte. Im späteren Verlauf der COVID-19-Pandemie folgten neben unseren frühen Ergebnissen viele weitere Studien, die eine verzögerte Dynamik der Ansprechrate mit reduzierter Serokonversion in dialysepflichtigen Patient:innen zeigten [50, 102-105]. Auch hierbei wurden diese Ergebnisse teilweise mit einer nicht dialysepflichtigen Kontrollkohorte verglichen [103, 105, 106].

In der vorliegenden Arbeit wurde parallel die SARS-CoV-2-S1 IgA Antwort gemessen, die, ähnlich zur IgG Antwort, ein ähnliches Responsemuster zeigte. Dies ist insofern interessant, da mukosales IgA beim Schutz vor einer Erkältungsinfektion eine wichtige Rolle innehat [107]. Ob serologisch gemessenes IgA bei der mukosalen Immunität eine Rolle spielt, ist bisher allerdings unklar.

Die Reaktion des angeborenen und adaptiven Immunsystems auf SARS-CoV-2 bei Dialysepatient:innen ist schwächer als in der Allgemeinbevölkerung. Natürliche Killerzellen, die eine First-Line-Abwehr gegen SARS-CoV-2 bilden [108], waren in früheren Studien bei Dialysepatient:innen niedriger als bei Kontrollen [109]. Gleiches gilt für naive CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten [110], die ebenfalls für die adaptive Immunantwort auf COVID-19 wichtig sind [111, 112]. Darüber hinaus wird der urämische Zustand von einer Immunseneszenz begleitet, die durch eine chronische geringgradige Aktivierung des angeborenen Immunsystems gekennzeichnet ist, eine Reduktion der naiven CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellpopulation mit einer Zunahme von Gedächtnis-T-Zellen mit einem entzündlichen Phänotyp [113, 114], was einen Hintergrund für eine nachfolgende hyperinflammatorische Antwort darstellen könnte [115]. Weitere Faktoren, die bei Dialysepatient:innen eine Rolle spielen, sind die verminderte Clearance urämischer Toxine, eine chronische Inflammation und die mögliche Malnutrition [116]. Darüber hinaus ist COVID-19 mit schweren Endothelschäden assoziiert, die bei Dialysepatient:innen mit ihrem Hintergrund einer endothelialen Dysfunktion schwerwiegender sein können. Dialysepatient:innen haben zudem häufiger ein höheres Alter mit multiplen Begleiterkrankungen. Dies hat zu einer Anpassung der Impfprotokolle mit entweder höheren initialen Impfdosen oder häufigeren Auffrischungen geführt [117, 118].

Studien zur Serokonversion bei Impfungen gegen SARS-CoV-2 bei dialysepflichtigen Patient:innen unterscheiden sich je nach Art des verabreichten Impfstoffs, Anzahl der Dosen und Zeit von der Dosis bis zur Messung der humoralen Reaktion (Tabelle 10). Die Auflistung in der Tabelle 10 verdeutlicht die Heterogenität der Messzeitpunkte nach Impfung. In einer Kohorte von 1136 Dialysepatient:innen berichteten Stumpf et al. von einer Ansprechrate von 95,3% 4 bis 5 Wochen nach der zweiten Dosis des mRNA-Impfstoffs. Da es keine früheren Messpunkte gab, konnte die Dynamik der Response nicht bewertet werden. Unsere Studie zeigte anhand des früheren und späteren Messzeitpunktes die verzögerte Response auf. In einer Studie mit 106 Hämodialysepatient:innen, darunter 23 mit einer Nierentransplantation in der Vorgeschichte, berichtete Espi über eine Serokonversionsrate von 82% 10 bis 14 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis des BNT162b2-Impfstoffs [106]. Hämodialyse und immunsuppressive Therapien wurden als unabhängige Variablen identifiziert, die mit einer fehlenden Impfantwort korrelierten. Auch unsere Studie zeigte, dass die Einnahme

einer immunsuppressiven Therapie signifikant mit einer fehlenden Response korrelierte. Eine stattgehabte COVID-19-Infektion korrelierte in der Studie von Espi mit einer positiven humoralen Antikörperresponse, was auch bei den Einzelfällen unserer Patient:innenkohorte der Fall war.

Tabelle 10. Studien zur Serokonversion bei Patient:innen mit Hämodialyse (modifiziert nach [119]).

Autor	N	Vakzine	Dosen	Serokonversion, %	Intervall
Stumpf [102]	1136	BionTech, Moderna	2	95,3	4-5 Wochen
Grupper [103]	56	BionTech	2	96	30 Tage
Danthu [105]	78	BionTech	2	85,5	8 Tage
Bertrand [120]	9	BionTech	2	88,9	30 Tage
Rincon-Arevalo [96]	41	BionTech	2	70,5	7 ± 2 Tage
Yi [121]	31	BionTech, Moderna	1	87	28 Tage
Sattler [98]	26	BionTech	2	84,6	8 Tage
Espi [106]	83	BionTech	2	89,2	10-14 Tage

4.2. Einflussfaktoren einer beeinträchtigten Impfantwort in der NTX-Kohorte

Die Wiederherstellung der Nierenfunktion durch eine Nierentransplantation führt nicht zur Verbesserung der zellulären und adaptiven Immunität, da die notwendige Einnahme einer immunsuppressiven Therapie weiterhin eine Beeinträchtigung der B- und T-Zellfunktionen bewirkt. Im Gegensatz zu den Impfantworten bei der Dialysekohorte beobachteten wir bei Patient:innen nach Nierentransplantation eine deutlich schlechtere Impfresponse mit einer Positivrate < 10% sowohl zum frühen als auch zum späteren Messzeitpunkt. Unsere Daten bestätigten, dass die Einnahme einer immunsuppressiven

Medikation signifikant zu einer fehlenden oder verminderten Impfantwort führte. Ein Projekt in unserer Arbeitsgruppe untersuchte detaillierte B-zellspezifische Antworten und stellte hierbei bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen eine deutlich reduzierte Bildung antigenspezifischer B- Zellen fest, vor allem in der protektiven B-Zell-Immunität, den sogenannten Plasmablasten und Gedächtnis-B-Zellen [96]. Auch in unserer Studie von Sattler et al. zu humoralen und zellulären Antworten nach Impfung bestätigte sich neben der humoralen Antwort auch die deutlich eingeschränkte T-Zellvermittelte Impfantwort [98]. Hierbei zeigte sich eine Einschränkung der Bildung kurzlebiger T-Helferzellen mit daraus resultierender Einschränkung der Effektorfunktionen, gemessen an der Bildung verschiedener Zytokine wie z.B. Interleukin-2. Während die Antworten von CD4⁺-T-Helferzellen zwischen gesunden Personen und Dialyse- und Transplantpatient:innen vergleichbar waren, waren spike-spezifische CD8⁺-T-Zellen nur in 2 von 39 (5.1%) Transplantpatient:innen nachweisbar. Die verminderte Bildung von Gedächtnis-T-Zellen könnte ein direkter Effekt der Calcineurininhibitoren sein, was auch in vergleichbarer Weise für Th1, Th2 und Th17 Antworten gezeigt wurde [122]. Die eingeschränkte Impfantwort betraf vor allem Patient:innen mit einer dreifachen Standardimmunsuppression bestehend aus Calcineurininhibitor, Mycophenolat mofetil und Kortikosteroid.

Ähnliche Beobachtungen folgten in vielen Studien wie von Boyarsky et al., der über eine Serokonversion von 14,2% bei Nierentransplantierten berichtete, die eine Dosis mRNA-Impfstoff (mRNA-1273 oder BNT162b2) erhielten [123]. Eine nachfolgende Studie von Boyarsky et al. bei 322 Nierentransplantierten berichtete über eine Serokonversion von 48% bei diesen Patient:innen. Weitere Arbeiten berichteten über eine Serokonversionsrate von 36,4% bei 308 und von 33% bei 271 Patient:innen nach Nierentransplantation nach 2 Dosen des BNT162b2-Impfstoffs [124, 125].

Aus diesen Beobachtungen heraus wurde in unserer NTX Kohorte nach klinischem Ermessen eine 3. oder auch 4. Impfung durchgeführt. Bei der Untersuchung der Impfantwort nach einer dritten Impfung mit entweder ChAdOx1 oder BNT162b2 bei zuvor nicht vorhandener positiver Impfantwort beobachteten wir einen Anstieg des Anti-S1-IgG bei 9/25 (36%) Patient:innen, 4/14 (28%) nach homologer und 5/11 (45%) nach heterologer Impfung. Diese Beobachtung steht im Einklang mit im weiteren veröffentlichten Daten von dritten Impfungen in einer heterogenen Gruppe von Empfängern von soliden Organtransplantaten [126, 127]. Diese Studien stratifizierten

jedoch weder das Ansprechen der Patient:innen nach der Art der Transplantation, noch quantifizierten sie impfstoffspezifische zelluläre T- und B-Immunität. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Neutralisierungskapazität ein zuverlässiges Korrelat des Schutzes gegen das Virus ist [128-130] und dass Anti-S1-IgG mit der Neutralisierungskapazität korreliert [95, 131]. Von den neun Respondern in unserer Kohorte entwickelten nur drei Anti-S1-IgG mit hohem Titer (OD IgG > 5), während die übrigen nur knapp über der Positivitätsschwelle lagen. In Übereinstimmung mit dem fehlenden Schutz entwickelte ein humoraler Non-Responder nach der dritten Impfung schweres COVID-19, was die klinische Bedeutung angemessener Antikörpertiter bei Nierentransplantierten unterstreicht. Wir und auch andere haben desweiteren beobachtet, dass die Antikörpertiter über 3-6 Monate nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff deutlich abfallen, sodass ggf. mit einem nachlassenden Schutz zu rechnen ist [132, 133]. Begleitende B-Zellmessungen haben hierbei gezeigt, dass sowohl die absolute Anzahl antigenspezifischer B-Zellen als auch die Gedächtniszellen und der B-Zell-Memory-Switch bei Patient:innen nach Nierentransplantation weiterhin eingeschränkt war [134].

Nicht Gegenstand der aktuellen Arbeit, aber von unserer Arbeitsgruppe im Folgenden untersucht, waren die Auswirkungen einer dritten, vierten und sogar fünften Dosis eines SARS-CoV-2-Impfstoffs während einer kontrollierten (bis zu 5-wöchigen) Pausierung des Proliferationshemmers MMF bei NTX-Patient:innen, die nach 3 Impfstoffdosen keine Serokonversion zeigten [133]. Die Seroresponse nach 1203 Grundimmunisierungen betrug 19,5% und stieg nach der 3. (in 603 Pat), 4. (in 250) und 5. (in 40) Impfung auf 29,4%, 55,6%, und 57,5% an. Durch das Pausieren von MMF zeigte sich eine verbesserte Responserate von 75% im Vergleich zur Beibehaltung der MMF-Einnahme (52%) oder Dosisreduktion (46%). Auffällig war die niedrige Responderrate bei vier von 46 Belatacept-behandelten Patient:innen (8,7%) nach drei Impfungen und 3 von 25 Patient:innen (12,5%) nach vier Impfungen.

Die Relevanz einer suffizienten Impfantwort in Transplantierten birgt das Risiko schwerer COVID-19-Infektionen mit hohen Infektions- und Hospitalisierungsraten [133]. Von daher stellen seronegative Patient:innen die womöglich anfälligste Untergruppe mit einem höheren Risiko für schweres COVID-19 dar [135, 136]. Dies wird mit dem Aufkommen neuer viraler Varianten immer wichtiger, was zu einer reduzierten Neutralisationskapazität auch bei gesunden Personen führt [137]. In weiteren Studien

wurden nachfolgend die Zusammenhänge zwischen einer immunsuppressiven medikamentösen Therapie und dem Nichtansprechen auf COVID-19-Impfstoffe gezeigt. Eine dreifache immunsuppressive Therapie, einschließlich Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus oder Ciclosporin), Antimetaboliten (MMF/MPA/Azathioprin) und Kortikosteroiden, wurde mit einem Nichtansprechen und einer abgeschwächten Antwort auf COVID-19-Impfstoffe in Verbindung gebracht [138, 139]. Die Analyse großer Kohorten von Transplantationspatient:innen zeigte, dass eine MMF-basierte Behandlung einen Hauptrisikofaktor für die Beeinträchtigung der impfstoffinduzierten humoralen Immunität darstellt [138, 140]. Eine Studie von Boyarsky et al., an der 219 COVID-naive Nierentransplantatempfänger teilnahmen, ergab, dass eine Antimetaboliten-Erhaltungssimmunsuppression die Wahrscheinlichkeit einer Impffresponse nach einer Impfung mit einer oder zwei Dosen verringerte [95]. Eine spätere Studie von Boyarsky et al. bestätigte diese Ergebnisse, da 57% (268/473) der mit Antimetaboliten behandelten Organtransplantierten nach 2 Dosen keine nachweisbaren Antikörpertiter hervorriefen, verglichen mit 18% (33/185), die nicht mit Antimetaboliten behandelt waren [132]. In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigte eine Fallserie mit Patient:innen mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen, dass das vorübergehende Pausieren von MMF zu verstärkten humoralen Impfantworten auf die SARS-CoV-2-Impfung führte [141]. Das Absetzen von Steroiden oder MMF in einem Tacrolimus-basierten Behandlungsprotokoll für bis zu 3 Jahre hat sich in einer großen multizentrischen Studie als sicher erwiesen, ohne Zunahme akuter Abstoßungsreaktionen oder Beeinträchtigung der Nierenfunktion [142]. Dies unterstreicht die Machbarkeit des Ansatzes einer vorübergehenden Pausierung von MMF. Dieser Ansatz wurde in unserer Arbeitsgruppe ebenfalls getestet [143]. Es bestätigte sich ein signifikanter Anstieg der humoralen Responses (in 23 von 29 Patient:innen, 76% entsprechend) mit einem parallelen Anstieg neutralisierender Antikörper.

Die Daten unterstreichen, dass das vorübergehende Pausieren von MMF für 5 Wochen bei Patient:innen mit vorheriger CNI, MMF und CS Therapie eine Option darstellen kann, die Wirksamkeit des Impfstoffs bei nierentransplantierten Patient:innen zu erhöhen. Auch zukünftig ist patientenindividuelles Handeln notwendig, um in diesen vulnerablen Kohorten einen effektiven Schutz anzustreben. Aufgrund der fehlenden Impfantwort in einer relevanten Prozentzahl der Patient:innen sind die therapeutischen Konzepte im Rahmen von Infektionen wie antivirale Therapien weiterhin notwendig und relevant.

4.3. Zusammenfassung

Impfungen gegen SARS-CoV-2 in dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen führten bei nierentransplantierten Patient:innen zu einer deutlich schlechteren humoralen und zellulären Impfantwort als bei Dialysepatient:innen. Die Einnahme einer dauerhaften Immunsuppression führt bei Patient:innen nach Organtransplantation zu einer verminderten humoralen Response mit fehlender SARS-CoV-2 spezifischer Antikörperantwort. Die Impfantwort in der Dialysekohorte zeigte eine verzögerte Dynamik in der Rate positiver Impftiter, aber erreichte dennoch bei ca. 80% eine Response. Eine dritte Impfung bei fehlender Impfresponse führte bei etwas 1/3 der NTX-Patient:innen zu einer messbaren Impfantwort. Patientenindividuelle Ansätze wie Modifikation der Immunsuppression im Rahmen der Impfung oder wiederholtes Impfen führte zu einer effektiveren Impfresponse. Therapeutische Handlungsansätze bleiben eine wichtige Säule im Falle einer COVID-19-Erkrankung zur Minderung der Erkrankungsschwere.

Literaturverzeichnis

- [1] A. Schalk, Hawn, M. C., "An apparently new respiratory disease of baby chicks.," *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 78, pp. 413–423, 1931.
- [2] P. V'Kovski, A. Kratzel, S. Steiner, H. Stalder, and V. Thiel, "Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2," *Nat Rev Microbiol*, vol. 19, no. 3, pp. 155-170, Mar, 2021.
- [3] D. Hamre, and J. J. Procknow, "A new virus isolated from the human respiratory tract," *Proc Soc Exp Biol Med*, vol. 121, no. 1, pp. 190-3, Jan, 1966.
- [4] K. McIntosh, J. H. Dees, W. B. Becker, A. Z. Kapikian, and R. M. Chanock, "Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 57, no. 4, pp. 933-40, Apr, 1967.
- [5] D. A. Tyrrell, and M. L. Bynoe, "Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures," *Br Med J*, vol. 1, no. 5448, pp. 1467-70, Jun 5, 1965.
- [6] A. F. Bradburne, and B. A. Somerset, "Coronative antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers," *J Hyg (Lond)*, vol. 70, no. 2, pp. 235-44, Jun, 1972.
- [7] A. Z. Kapikian, H. D. James, Jr., S. J. Kelly, J. H. Dees, H. C. Turner, K. McIntosh, H. W. Kim, R. H. Parrott, M. M. Vincent, and R. M. Chanock, "Isolation from man of "avian infectious bronchitis virus-like" viruses (coronaviruses) similar to 229E virus, with some epidemiological observations," *J Infect Dis*, vol. 119, no. 3, pp. 282-90, Mar, 1969.
- [8] K. McIntosh, R. K. Chao, H. E. Krause, R. Wasil, H. E. Mocega, and M. A. Mufson, "Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants," *J Infect Dis*, vol. 130, no. 5, pp. 502-7, Nov, 1974.
- [9] S. E. Reed, "The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains," *J Med Virol*, vol. 13, no. 2, pp. 179-92, 1984.
- [10] I. C. Huang, B. J. Bosch, F. Li, W. Li, K. H. Lee, S. Ghiran, N. Vasilieva, T. S. Dermody, S. C. Harrison, P. R. Dormitzer, M. Farzan, P. J. Rottier, and H. Choe, "SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells," *J Biol Chem*, vol. 281, no. 6, pp. 3198-203, Feb 10, 2006.

- [11] N. S. Zhong, B. J. Zheng, Y. M. Li, Poon, Z. H. Xie, K. H. Chan, P. H. Li, S. Y. Tan, Q. Chang, J. P. Xie, X. Q. Liu, J. Xu, D. X. Li, K. Y. Yuen, Peiris, and Y. Guan, "Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003," *Lancet*, vol. 362, no. 9393, pp. 1353-8, Oct 25, 2003.
- [12] T. G. Ksiazek, D. Erdman, C. S. Goldsmith, S. R. Zaki, T. Peret, S. Emery, S. Tong, C. Urbani, J. A. Comer, W. Lim, P. E. Rollin, S. F. Dowell, A. E. Ling, C. D. Humphrey, W. J. Shieh, J. Guarner, C. D. Paddock, P. Rota, B. Fields, J. DeRisi, J. Y. Yang, N. Cox, J. M. Hughes, J. W. LeDuc, W. J. Bellini, and L. J. Anderson, "A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome," *N Engl J Med*, vol. 348, no. 20, pp. 1953-66, May 15, 2003.
- [13] C. Drosten, S. Günther, W. Preiser, S. van der Werf, H. R. Brodt, S. Becker, H. Rabenau, M. Panning, L. Kolesnikova, R. A. Fouchier, A. Berger, A. M. Burguière, J. Cinatl, M. Eickmann, N. Escriou, K. Grywna, S. Kramme, J. C. Manuguerra, S. Müller, V. Rickerts, M. Stürmer, S. Vieth, H. D. Klenk, A. D. Osterhaus, H. Schmitz, and H. W. Doerr, "Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome," *N Engl J Med*, vol. 348, no. 20, pp. 1967-76, May 15, 2003.
- [14] S. K. Lau, P. C. Woo, K. S. Li, Y. Huang, H. W. Tsoi, B. H. Wong, S. S. Wong, S. Y. Leung, K. H. Chan, and K. Y. Yuen, "Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 102, no. 39, pp. 14040-5, Sep 27, 2005.
- [15] W. Li, Z. Shi, M. Yu, W. Ren, C. Smith, J. H. Epstein, H. Wang, G. Cramer, Z. Hu, H. Zhang, J. Zhang, J. McEachern, H. Field, P. Daszak, B. T. Eaton, S. Zhang, and L. F. Wang, "Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses," *Science*, vol. 310, no. 5748, pp. 676-9, Oct 28, 2005.
- [16] A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer, A. D. Osterhaus, and R. A. Fouchier, "Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia," *N Engl J Med*, vol. 367, no. 19, pp. 1814-20, Nov 8, 2012.
- [17] Z. A. Memish, N. Mishra, K. J. Olival, S. F. Fagbo, V. Kapoor, J. H. Epstein, R. Alhakeem, A. Durosinloun, M. Al Asmari, A. Islam, A. Kapoor, T. Briese, P. Daszak, A. A. Al Rabeeah, and W. I. Lipkin, "Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia," *Emerg Infect Dis*, vol. 19, no. 11, pp. 1819-23, Nov, 2013.

- [18] B. L. Haagmans, S. H. Al Dhahiry, C. B. Reusken, V. S. Raj, M. Galiano, R. Myers, G. J. Godeke, M. Jonges, E. Farag, A. Diab, H. Ghobashy, F. Alhajri, M. Al-Thani, S. A. Al-Marri, H. E. Al Romaihi, A. Al Khal, A. Bermingham, A. D. Osterhaus, M. M. AlHajri, and M. P. Koopmans, "Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation," *Lancet Infect Dis*, vol. 14, no. 2, pp. 140-5, Feb, 2014.
- [19] P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H. R. Si, Y. Zhu, B. Li, C. L. Huang, H. D. Chen, J. Chen, Y. Luo, H. Guo, R. D. Jiang, M. Q. Liu, Y. Chen, X. R. Shen, X. Wang, X. S. Zheng, K. Zhao, Q. J. Chen, F. Deng, L. L. Liu, B. Yan, F. X. Zhan, Y. Y. Wang, G. F. Xiao, and Z. L. Shi, "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin," *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 270-273, Mar, 2020.
- [20] N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, B. Huang, W. Shi, R. Lu, P. Niu, F. Zhan, X. Ma, D. Wang, W. Xu, G. Wu, G. F. Gao, and W. Tan, "A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 8, pp. 727-733, Feb 20, 2020.
- [21] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, and B. Cao, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506, Feb 15, 2020.
- [22] L. E. Gralinski, and V. D. Menachery, "Return of the Coronavirus: 2019-nCoV," *Viruses*, vol. 12, no. 2, Jan 24, 2020.
- [23] J. Sun, W. T. He, L. Wang, A. Lai, X. Ji, X. Zhai, G. Li, M. A. Suchard, J. Tian, J. Zhou, M. Veit, and S. Su, "COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives," *Trends Mol Med*, vol. 26, no. 5, pp. 483-495, May, 2020.
- [24] A. Sharma, I. Ahmad Farouk, and S. K. Lal, "COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention," *Viruses*, vol. 13, no. 2, Jan 29, 2021.
- [25] R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos, M. Seilmaier, S. Zange, M. A. Müller, D. Niemeyer, T. C. Jones, P. Vollmar, C. Rothe, M. Hoelscher, T. Bleicker, S. Brünink, J. Schneider, R. Ehmann, K. Zwirgmaier, C. Drosten, and C. Wendtner,

- “Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019,” *Nature*, vol. 581, no. 7809, pp. 465-469, May, 2020.
- [26] Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, J. Zhang, L. Huang, C. Zhang, S. Liu, P. Zhao, H. Liu, L. Zhu, Y. Tai, C. Bai, T. Gao, J. Song, P. Xia, J. Dong, J. Zhao, and F. S. Wang, “Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome,” *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 4, pp. 420-422, Apr, 2020.
- [27] W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu, W. H. Liang, C. Q. Ou, J. X. He, L. Liu, H. Shan, C. L. Lei, D. S. C. Hui, B. Du, L. J. Li, G. Zeng, K. Y. Yuen, R. C. Chen, C. L. Tang, T. Wang, P. Y. Chen, J. Xiang, S. Y. Li, J. L. Wang, Z. J. Liang, Y. X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y. H. Hu, P. Peng, J. M. Wang, J. Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. J. Zheng, S. Q. Qiu, J. Luo, C. J. Ye, S. Y. Zhu, and N. S. Zhong, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N Engl J Med*, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720, Apr 30, 2020.
- [28] E. Seyed Hosseini, N. Riahi Kashani, H. Nikzad, J. Azadbakht, H. Hassani Bafrani, and H. Haddad Kashani, “The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies,” *Virology*, vol. 551, pp. 1-9, Dec, 2020.
- [29] P. C. Woo, S. K. Lau, C. S. Lam, C. C. Lau, A. K. Tsang, J. H. Lau, R. Bai, J. L. Teng, C. C. Tsang, M. Wang, B. J. Zheng, K. H. Chan, and K. Y. Yuen, “Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus,” *J Virol*, vol. 86, no. 7, pp. 3995-4008, Apr, 2012.
- [30] Z. Song, Y. Xu, L. Bao, L. Zhang, P. Yu, Y. Qu, H. Zhu, W. Zhao, Y. Han, and C. Qin, “From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight,” *Viruses*, vol. 11, no. 1, Jan 14, 2019.
- [31] P. C. Y. Woo, Y. Huang, S. K. P. Lau, and K. Y. Yuen, “Coronavirus genomics and bioinformatics analysis,” *Viruses*, vol. 2, no. 8, pp. 1804-1820, Aug, 2010.
- [32] Z. Zhu, Z. Zhang, W. Chen, Z. Cai, X. Ge, H. Zhu, T. Jiang, W. Tan, and Y. Peng, “Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein,” *Infect Genet Evol*, vol. 61, pp. 183-184, Jul, 2018.

- [33] H. K. H. Luk, X. Li, J. Fung, S. K. P. Lau, and P. C. Y. Woo, "Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus," *Infect Genet Evol*, vol. 71, pp. 21-30, Jul, 2019.
- [34] R. Chilamakuri, and S. Agarwal, "COVID-19: Characteristics and Therapeutics," *Cells*, vol. 10, no. 2, Jan 21, 2021.
- [35] Z. Ke, J. Oton, K. Qu, M. Cortese, V. Zila, L. McKeane, T. Nakane, J. Zivanov, C. J. Neufeldt, B. Cerikan, J. M. Lu, J. Peukes, X. Xiong, H. G. Kräusslich, S. H. W. Scheres, R. Bartenschlager, and J. A. G. Briggs, "Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions," *Nature*, vol. 588, no. 7838, pp. 498-502, Dec, 2020.
- [36] J. Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan, Q. Zhang, X. Shi, Q. Wang, L. Zhang, and X. Wang, "Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor," *Nature*, vol. 581, no. 7807, pp. 215-220, May, 2020.
- [37] S. Kannan, P. Shaik Syed Ali, A. Sheeza, and K. Hemalatha, "COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 24, no. 4, pp. 2006-2011, Feb, 2020.
- [38] C. K. Chang, S. C. Lo, Y. S. Wang, and M. H. Hou, "Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein," *Drug Discov Today*, vol. 21, no. 4, pp. 562-72, Apr, 2016.
- [39] S. Satarker, and M. Nampoothiri, "Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2," *Arch Med Res*, vol. 51, no. 6, pp. 482-491, Aug, 2020.
- [40] R. Yadav, M. Imran, P. Dhamija, K. Suchal, and S. Handu, "Virtual screening and dynamics of potential inhibitors targeting RNA binding domain of nucleocapsid phosphoprotein from SARS-CoV-2," *J Biomol Struct Dyn*, vol. 39, no. 12, pp. 4433-4448, Aug, 2021.
- [41] D. B. Taylor, "A Timeline of the Coronavirus Pandemic. ," *The New York Times*, 2021.
- [42] L.S., "Corona, Fledermäuse, Labore und Verschwörungstheorien," Sinologie Heidelberg Alumni Netzwerk (SHAN e. V.), 2020.
- [43] B. News, "Coronavirus deaths exceed Sars fatalities in 2003," *BBC News*, 2020.
- [44] D. Pascher, "Zweite Welle rollt über Europa: Diese Länder sind besonders betroffen," *Salzburger Nachrichten*, 2020.
- [45] H. Wetzel, "Die USA geraten schutzlos in die dritte Welle," *Berner Zeitung*, 2020.

- [46] T. K. Burki, "Lifting of COVID-19 restrictions in the UK and the Delta variant," *Lancet Respir Med*, vol. 9, no. 8, pp. e85, Aug, 2021.
- [47] N. Podbregar, "Corona-Pandemie: Zahl der Todesopfer stark unterschätzt," *Scinexx das wissensmagazin*, 2022.
- [48] V. Sprothen, "Boris Johnson warnt vor neuer, hochansteckender Virusmutation," *Die Zeit*, 2020.
- [49] Wolf, "Neue Corona-Variante „ist außer Kontrolle“ – WHO eingeschaltet," *Die Welt*, 2020.
- [50] RKI, "Berichte zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland," Robert Koch Institut, 2020.
- [51] RKI, "SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten," Robert Koch Insitut, 2021.
- [52] W. H. O. HQ, *Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States*, 2021.
- [53] R. Wang, X. Zhang, D. M. Irwin, and Y. Shen, "Emergence of SARS-like coronavirus poses new challenge in China," *J Infect*, vol. 80, no. 3, pp. 350-371, Mar, 2020.
- [54] J. T. Wu, K. Leung, and G. M. Leung, "Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study," *Lancet*, vol. 395, no. 10225, pp. 689-697, Feb 29, 2020.
- [55] D. He, S. Zhao, Q. Lin, Z. Zhuang, P. Cao, M. H. Wang, and L. Yang, "The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts," *Int J Infect Dis*, vol. 94, pp. 145-147, May, 2020.
- [56] T. P. Velavan, and C. G. Meyer, "The COVID-19 epidemic," *Trop Med Int Health*, vol. 25, no. 3, pp. 278-280, Mar, 2020.
- [57] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, J. Xia, T. Yu, X. Zhang, and L. Zhang, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507-513, Feb 15, 2020.
- [58] D. S. Hui, I. A. E, T. A. Madani, F. Ntoumi, R. Kock, O. Dar, G. Ippolito, T. D. McHugh, Z. A. Memish, C. Drosten, A. Zumla, and E. Petersen, "The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest

- 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China,” *Int J Infect Dis*, vol. 91, pp. 264-266, Feb, 2020.
- [59] X. Yang, Y. Yu, J. Xu, H. Shu, J. Xia, H. Liu, Y. Wu, L. Zhang, Z. Yu, M. Fang, T. Yu, Y. Wang, S. Pan, X. Zou, S. Yuan, and Y. Shang, “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study,” *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 5, pp. 475-481, May, 2020.
- [60] V. M. Corman, O. Landt, M. Kaiser, R. Molenkamp, A. Meijer, D. K. Chu, T. Bleicker, S. Brünink, J. Schneider, M. L. Schmidt, D. G. Mulders, B. L. Haagmans, B. van der Veer, S. van den Brink, L. Wijsman, G. Goderski, J. L. Romette, J. Ellis, M. Zambon, M. Peiris, H. Goossens, C. Reusken, M. P. Koopmans, and C. Drosten, “Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR,” *Euro Surveill*, vol. 25, no. 3, Jan, 2020.
- [61] T. B. Victor Corman, Sebastian Brünink, Christian Drosten, "Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR," 2020.
- [62] *CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel* 2020.
- [63] I. M. Mackay, K. E. Arden, and A. Nitsche, “Real-time PCR in virology,” *Nucleic Acids Res*, vol. 30, no. 6, pp. 1292-305, Mar 15, 2002.
- [64] *RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - COVID-19: Therapiehinweise und Empfehlungen, 2022.*
- [65] W. P. Painter, W. Holman, J. A. Bush, F. Almazedi, H. Malik, N. Eraut, M. J. Morin, L. J. Szewczyk, and G. R. Painter, “Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 65, no. 5, May 1, 2021.
- [66] J. Stebbing, V. Krishnan, S. de Bono, S. Ottaviani, G. Casalini, P. J. Richardson, V. Monteil, V. M. Lauschke, A. Mirazimi, S. Youhanna, Y. J. Tan, F. Baldanti, A. Sarasini, J. A. R. Terres, B. J. Nickoloff, R. E. Higgs, G. Rocha, N. L. Byers, D. E. Schlichting, A. Nirula, A. Cardoso, and M. Corbellino, “Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients,” *EMBO Mol Med*, vol. 12, no. 8, pp. e12697, Aug 7, 2020.
- [67] A. Sebba, “Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor,” *Am J Health Syst Pharm*, vol. 65, no. 15, pp. 1413-8, Aug 1, 2008.

- [68] J. Malgie, J. W. Schoones, and B. G. Pijls, "Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies," *Clin Infect Dis*, vol. 72, no. 11, pp. e742-e749, Jun 1, 2021.
- [69] N. E. Basta, "Types of vaccines," 2022.
- [70] W. Team, "Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2021," 2021.
- [71] A. Fontanet, B. Autran, B. Lina, M. P. Kieny, S. S. A. Karim, and D. Sridhar, "SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic," *Lancet*, vol. 397, no. 10278, pp. 952-954, Mar 13, 2021.
- [72] J. Lopez Bernal, N. Andrews, C. Gower, E. Gallagher, R. Simmons, S. Thelwall, J. Stowe, E. Tessier, N. Groves, G. Dabrera, R. Myers, C. N. J. Campbell, G. Amirthalingam, M. Edmunds, M. Zambon, K. E. Brown, S. Hopkins, M. Chand, and M. Ramsay, "Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant," *N Engl J Med*, vol. 385, no. 7, pp. 585-594, Aug 12, 2021.
- [73] A. Rose, "Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study," 2020.
- [74] J. L. Golob, N. Lugogo, A. S. Luring, and A. S. Lok, "SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration," *JCI Insight*, vol. 6, no. 9, May 10, 2021.
- [75] FDA, "Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting," 2020.
- [76] A. Rose, "Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints," 2020.
- [77] *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines*, 2021.
- [78] EMA, "EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU," 2020.
- [79] C. Hussey, "MODERNA'S COVID-19 VACCINE CANDIDATE MEETS ITS PRIMARY EFFICACY ENDPOINT IN THE FIRST INTERIM ANALYSIS OF THE PHASE 3 COVE STUDY," 2020.
- [80] E. Cohen, "Moderna: data Shows COVID Vaccine 94.5% Effective.," *CNN health*, 2020.
- [81] FDA, "Moderna COVID-19 Vaccines," 2020.
- [82] A. Kemp, "AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19," 2020.

- [83] E. Callaway, "Why Oxford's positive COVID vaccine results are puzzling scientists," *Nature*, vol. 588, no. 7836, pp. 16-18, Dec, 2020.
- [84] C. M. Petrilli, S. A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak, K. A. Tobin, R. J. Cerfolio, F. Francois, and L. I. Horwitz, "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study," *Bmj*, vol. 369, pp. m1966, May 22, 2020.
- [85] E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran, S. Bacon, C. Bates, C. E. Morton, H. J. Curtis, A. Mehrkar, D. Evans, P. Inglesby, J. Cockburn, H. I. McDonald, B. MacKenna, L. Tomlinson, I. J. Douglas, C. T. Rentsch, R. Mathur, A. Y. S. Wong, R. Grieve, D. Harrison, H. Forbes, A. Schultze, R. Croker, J. Parry, F. Hester, S. Harper, R. Perera, S. J. W. Evans, L. Smeeth, and B. Goldacre, "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY," *Nature*, vol. 584, no. 7821, pp. 430-436, Aug, 2020.
- [86] K. J. Jager, A. Kramer, N. C. Chesnaye, C. Couchoud, J. E. Sánchez-Álvarez, L. Garneata, F. Collart, M. H. Hemmeler, P. Ambühl, J. Kerschbaum, C. Legeai, Y. P. M. D. Del Pino, G. Mircescu, L. Mazzoleni, T. Hoekstra, R. Winzeler, G. Mayer, V. S. Stel, C. Wanner, C. Zoccali, and Z. A. Massy, "Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe," *Kidney Int*, vol. 98, no. 6, pp. 1540-1548, Dec, 2020.
- [87] U. K. Association, "COVID-19 surveillance report for renal centres in the UK," 2022.
- [88] N. Dagan, N. Barda, E. Kepten, O. Miron, S. Perchik, M. A. Katz, M. A. Hernán, M. Lipsitch, B. Reis, and R. D. Balicer, "BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting," *N Engl J Med*, vol. 384, no. 15, pp. 1412-1423, Apr 15, 2021.
- [89] N. E. Broeders, A. Hombrouck, A. Lemy, K. M. Wissing, J. Racapé, K. Gastaldello, A. Massart, S. Van Gucht, L. Weichselbaum, A. De Mul, B. Brochier, I. Thomas, and D. Abramowicz, "Influenza A/H1N1 vaccine in patients treated by kidney transplant or dialysis: a cohort study," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 6, no. 11, pp. 2573-8, Nov, 2011.
- [90] S. Brakemeier, B. Schweiger, N. Lachmann, P. Glander, C. Schönemann, F. Diekmann, H. H. Neumayer, and K. Budde, "Immune response to an adjuvanted

- influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 27, no. 1, pp. 423-8, Jan, 2012.
- [91] P. Friedrich, A. Sattler, K. Müller, M. Nienen, P. Reinke, and N. Babel, “Comparing Humoral and Cellular Immune Response Against HBV Vaccine in Kidney Transplant Patients,” *Am J Transplant*, vol. 15, no. 12, pp. 3157-65, Dec, 2015.
- [92] E. Elhanan, M. Boaz, I. Schwartz, D. Schwartz, G. Chernin, H. Soetendorp, A. Gal Oz, A. Agbaria, and T. Weinstein, “A randomized, controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine Sci-B-Vac™, as compared to Engerix B®, among vaccine naïve and vaccine non-responder dialysis patients,” *Clin Exp Nephrol*, vol. 22, no. 1, pp. 151-158, Feb, 2018.
- [93] M. Cowan, W. J. Chon, A. Desai, S. Andrews, Y. Bai, V. Veguilla, J. M. Katz, M. A. Josephson, P. C. Wilson, R. Sciammas, and A. S. Chong, “Impact of immunosuppression on recall immune responses to influenza vaccination in stable renal transplant recipients,” *Transplantation*, vol. 97, no. 8, pp. 846-53, Apr 27, 2014.
- [94] C. von Rhein, T. Scholz, L. Henss, R. Kronstein-Wiedemann, T. Schwarz, R. N. Rodionov, V. M. Corman, T. Tonn, and B. S. Schnierle, “Comparison of potency assays to assess SARS-CoV-2 neutralizing antibody capacity in COVID-19 convalescent plasma,” *J Virol Methods*, vol. 288, pp. 114031, Feb, 2021.
- [95] C. W. Tan, W. N. Chia, X. Qin, P. Liu, M. I. Chen, C. Tiu, Z. Hu, V. C. Chen, B. E. Young, W. R. Sia, Y. J. Tan, R. Foo, Y. Yi, D. C. Lye, D. E. Anderson, and L. F. Wang, “A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction,” *Nat Biotechnol*, vol. 38, no. 9, pp. 1073-1078, Sep, 2020.
- [96] H. Rincon-Arevalo, M. Choi, A. L. Stefanski, F. Halleck, U. Weber, F. Szelinski, B. Jahrsdörfer, H. Schrezenmeier, C. Ludwig, A. Sattler, K. Kotsch, A. Potekhin, Y. Chen, G. R. Burmester, K. U. Eckardt, G. M. Guerra, P. Durek, F. Heinrich, M. Ferreira-Gomes, A. Radbruch, K. Budde, A. C. Lino, M. F. Mashreghi, E. Schrezenmeier, and T. Dörner, “Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients,” *Sci Immunol*, vol. 6, no. 60, Jun 15, 2021.
- [97] E. Schrezenmeier, H. Rincon-Arevalo, A. L. Stefanski, A. Potekhin, H. Staub-Hohenbleicher, M. Choi, F. Bachmann, V. Proß, C. Hammett, H. Schrezenmeier, C. Ludwig, B. Jahrsdörfer, A. C. Lino, K. U. Eckardt, K. Kotsch, T. Dörner, K.

- Budde, A. Sattler, and F. Halleck, "B and T Cell Responses after a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients," *J Am Soc Nephrol*, vol. 32, no. 12, pp. 3027-3033, Dec 1, 2021.
- [98] A. Sattler, E. Schrezenmeier, U. A. Weber, A. Potekhin, F. Bachmann, H. Straub-Hohenbleicher, K. Budde, E. Storz, V. Proß, Y. Bergmann, L. M. Thole, C. Tizian, O. Hölsken, A. Diefenbach, H. Schrezenmeier, B. Jahrsdörfer, T. Zemojtel, K. Jechow, C. Conrad, S. Lukassen, D. Stauch, N. Lachmann, M. Choi, F. Halleck, and K. Kotsch, "Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients," *J Clin Invest*, vol. 131, no. 14, Jul 15, 2021.
- [99] M. Girndt, M. Sester, U. Sester, H. Kaul, and H. Köhler, "Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia," *Kidney Int Suppl*, vol. 78, pp. S206-11, Feb, 2001.
- [100] M. Schaier, A. Leick, L. Uhlmann, F. Kälble, C. Morath, V. Eckstein, A. Ho, C. Mueller-Tidow, S. Meuer, K. Mahnke, C. Sommerer, M. Zeier, and A. Steinborn, "End-stage renal disease, dialysis, kidney transplantation and their impact on CD4(+) T-cell differentiation," *Immunology*, vol. 155, no. 2, pp. 211-224, Oct, 2018.
- [101] S. S. Deenitchina, T. Ando, S. Okuda, N. Kinukawa, H. Hirakata, A. Nagashima, and M. Fujishima, "Cellular immunity in hemodialysis patients: a quantitative analysis of immune cell subsets by flow cytometry," *Am J Nephrol*, vol. 15, no. 1, pp. 57-65, 1995.
- [102] J. Stumpf, T. Siepmann, T. Lindner, C. Karger, J. Schwöbel, L. Anders, R. Faulhaber-Walter, J. Schewe, H. Martin, H. Schirutschke, K. Barnett, J. Hüther, P. Müller, T. Langer, T. Pluntke, K. Anding-Rost, F. Meistring, T. Stehr, A. Pietzonka, K. Escher, S. Cerny, H. Rothe, F. Pistrosch, H. Seidel, A. Paliege, J. Beige, I. Bast, A. Steglich, F. Gembardt, F. Kessel, H. Kröger, P. Arndt, J. Sradnick, K. Frank, A. Klimova, R. Mauer, X. Grählert, M. Anft, A. Blazquez-Navarro, T. H. Westhoff, U. Stervbo, T. Tonn, N. Babel, and C. Hugo, "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," *Lancet Reg Health Eur*, vol. 9, pp. 100178, Oct, 2021.
- [103] A. Grupper, N. Sharon, T. Finn, R. Cohen, M. Israel, A. Agbaria, Y. Rechavi, I. F. Schwartz, D. Schwartz, Y. Lellouch, and M. Shashar, "Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 16, no. 7, pp. 1037-1042, Jul, 2021.

- [104] P. Lesny, M. Anderson, G. Cloherty, M. Stec, A. Haase-Fielitz, M. Haarhaus, C. Santos, C. Lucas, F. Macario, and M. Haase, "Immunogenicity of a first dose of mRNA- or vector-based SARS-CoV-2 vaccination in dialysis patients: a multicenter prospective observational pilot study," *J Nephrol*, vol. 34, no. 4, pp. 975-983, Aug, 2021.
- [105] C. Danthu, S. Hantz, A. Dahlem, M. Duval, B. Ba, M. Guibbert, Z. El Ouafi, S. Ponsard, I. Berrahal, J. M. Achard, F. Bocquentin, V. Allot, J. P. Rerolle, S. Alain, and F. Touré, "Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients," *J Am Soc Nephrol*, vol. 32, no. 9, pp. 2153-2158, Sep, 2021.
- [106] M. Espi, X. Charmetant, T. Barba, L. Koppe, C. Pelletier, E. Kalbacher, E. Chalencon, V. Mathias, A. Ovize, E. Cart-Tanneur, C. Bouz, L. Pellegrina, E. Morelon, D. Fouque, L. Juillard, and O. Thauinat, "The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis," *Kidney Int*, vol. 100, no. 4, pp. 928-936, Oct, 2021.
- [107] R. A. Strugnell, and O. L. Wijburg, "The role of secretory antibodies in infection immunity," *Nat Rev Microbiol*, vol. 8, no. 9, pp. 656-67, Sep, 2010.
- [108] N. Vabret, G. J. Britton, C. Gruber, S. Hegde, J. Kim, M. Kuksin, R. Levantovsky, L. Malle, A. Moreira, M. D. Park, L. Pia, E. Risson, M. Saffern, B. Salomé, M. Esai Selvan, M. P. Spindler, J. Tan, V. van der Heide, J. K. Gregory, K. Alexandropoulos, N. Bhardwaj, B. D. Brown, B. Greenbaum, Z. H. Gümüş, D. Homann, A. Horowitz, A. O. Kamphorst, M. A. Curotto de Lafaille, S. Mehandru, M. Merad, and R. M. Samstein, "Immunology of COVID-19: Current State of the Science," *Immunity*, vol. 52, no. 6, pp. 910-941, Jun 16, 2020.
- [109] M. N. Peraldi, J. Berrou, F. Métivier, and A. Toubert, "Natural killer cell dysfunction in uremia: the role of oxidative stress and the effects of dialysis," *Blood Purif*, vol. 35 Suppl 2, pp. 14-9, 2013.
- [110] Y. L. Chiu, K. H. Shu, F. J. Yang, T. Y. Chou, P. M. Chen, F. Y. Lay, S. Y. Pan, C. J. Lin, N. H. R. Litjens, M. G. H. Betjes, S. Bermudez, K. C. Kao, J. S. Chia, G. Wang, Y. S. Peng, and Y. F. Chuang, "A comprehensive characterization of aggravated aging-related changes in T lymphocytes and monocytes in end-stage renal disease: the iESRD study," *Immun Ageing*, vol. 15, pp. 27, 2018.

- [111] A. K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur, M. Sokolowska, W. van de Veen, M. C. Brüggen, L. O'Mahony, Y. Gao, K. Nadeau, and C. A. Akdis, "Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19," *Allergy*, vol. 75, no. 7, pp. 1564-1581, Jul, 2020.
- [112] L. L. Cunha, S. F. Perazzio, J. Azzi, P. Cravedi, and L. V. Riella, "Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response," *Front Immunol*, vol. 11, pp. 1748, 2020.
- [113] M. G. Betjes, "Uremia-Associated Ageing of the Thymus and Adaptive Immune Responses," *Toxins (Basel)*, vol. 12, no. 4, Apr 3, 2020.
- [114] J. P. Kooman, M. J. Dekker, L. A. Usvyat, P. Kotanko, F. M. van der Sande, C. G. Schalkwijk, P. G. Shiels, and P. Stenvinkel, "Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease," *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 313, no. 4, pp. F938-f950, Oct 1, 2017.
- [115] E. Korakas, I. Ikonomidis, F. Kousathana, K. Balampanis, A. Kountouri, A. Raptis, L. Palaiodimou, A. Kokkinos, and V. Lambadiari, "Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 319, no. 1, pp. E105-e109, Jul 1, 2020.
- [116] P. Zimmermann, and N. Curtis, "Factors That Influence the Immune Response to Vaccination," *Clin Microbiol Rev*, vol. 32, no. 2, Mar 20, 2019.
- [117] W. R. Mulley, S. T. Le, and K. E. Ives, "Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 32, no. 1, pp. 136-143, Jan 1, 2017.
- [118] Z. Liao, X. Xu, Y. Liang, Y. Xiong, R. Chen, and J. Ni, "Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: A systematic literature review and meta-analysis," *Hum Vaccin Immunother*, vol. 12, no. 11, pp. 2909-2915, Nov, 2016.
- [119] N. F. Moreno, R. McAdams, J. A. Goss, and N. T. N. Galvan, "COVID-19 Vaccine Efficacy and Immunogenicity in End-Stage Renal Disease Patients and Kidney Transplant Recipients," *Curr Transplant Rep*, vol. 9, no. 3, pp. 174-184, 2022.
- [120] D. Bertrand, M. Hamzaoui, V. Lemée, J. Lamulle, M. Hanoy, C. Laurent, L. Lebourg, I. Etienne, M. Lemoine, F. Le Roy, D. Nezam, J. C. Plantier, O. Boyer, D. Guerrot, and S. Candon, "Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and

- Hemodialysis Patients,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 32, no. 9, pp. 2147-2152, Sep, 2021.
- [121] S. G. Yi, R. J. Knight, E. A. Graviss, L. W. Moore, D. T. Nguyen, R. M. Ghobrial, A. O. Gaber, and H. J. Huang, “Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration,” *Transplantation*, vol. 105, no. 7, pp. e72-e73, Jul 1, 2021.
- [122] K. Tsuda, K. Yamanaka, H. Kitagawa, T. Aakeda, M. Naka, K. Niwa, T. Nakanishi, M. Kakeda, E. C. Gabazza, and H. Mizutani, “Calcineurin inhibitors suppress cytokine production from memory T cells and differentiation of naïve T cells into cytokine-producing mature T cells,” *PLoS One*, vol. 7, no. 2, pp. e31465, 2012.
- [123] B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, and J. M. Garonzik-Wang, “Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients,” *Jama*, vol. 325, no. 17, pp. 1784-1786, May 4, 2021.
- [124] B. Rozen-Zvi, D. Yahav, T. Agur, B. Zingerman, H. Ben-Zvi, A. Atamna, N. Tau, T. Mashraki, E. Neshet, and R. Rahamimov, “Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study,” *Clin Microbiol Infect*, vol. 27, no. 8, pp. 1173.e1-1173.e4, Aug, 2021.
- [125] O. Marion, A. Del Bello, F. Abravanel, C. Couat, S. Faguer, L. Esposito, A. L. Hebral, J. Izopet, and N. Kamar, “Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants,” *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 9, pp. 1336-1338, Sep, 2021.
- [126] W. A. Werbel, B. J. Boyarsky, M. T. Ou, A. B. Massie, A. A. R. Tobian, J. M. Garonzik-Wang, and D. L. Segev, “Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series,” *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 9, pp. 1330-1332, Sep, 2021.
- [127] N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, J. Izopet, and A. Del Bello, “Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients,” *N Engl J Med*, vol. 385, no. 7, pp. 661-662, Aug 12, 2021.
- [128] F. Krammer, “A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed,” *Nat Med*, vol. 27, no. 7, pp. 1147-1148, Jul, 2021.
- [129] D. S. Khoury, D. Cromer, A. Reynaldi, T. E. Schlub, A. K. Wheatley, J. A. Juno, K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccas, and M. P. Davenport, “Neutralizing antibody

- levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection,” *Nat Med*, vol. 27, no. 7, pp. 1205-1211, Jul, 2021.
- [130] K. A. Earle, D. M. Ambrosino, A. Fiore-Gartland, D. Goldblatt, P. B. Gilbert, G. R. Siber, P. Dull, and S. A. Plotkin, “Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines,” *Vaccine*, vol. 39, no. 32, pp. 4423-4428, Jul 22, 2021.
- [131] B. Jahrsdörfer, J. Kroschel, C. Ludwig, V. M. Corman, T. Schwarz, S. Körper, M. Rojewski, R. Lotfi, C. Weinstock, C. Drosten, E. Seifried, T. Stamminger, H. J. Groß, and H. Schrezenmeier, “Independent Side-by-Side Validation and Comparison of 4 Serological Platforms for SARS-CoV-2 Antibody Testing,” *J Infect Dis*, vol. 223, no. 5, pp. 796-801, Mar 3, 2021.
- [132] J. Favresse, J. L. Bayart, F. Mullier, M. Elsen, C. Eucher, S. Van Eeckhoudt, T. Roy, G. Wieers, C. Laurent, J. M. Dogné, M. Closset, and J. Douxfils, “Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2,” *Emerg Microbes Infect*, vol. 10, no. 1, pp. 1495-1498, Dec, 2021.
- [133] B. Osmanodja, S. Ronicke, K. Budde, A. Jens, C. Hammett, N. Koch, E. Seelow, J. Waiser, B. Zukunft, F. Bachmann, M. Choi, U. Weber, B. Eberspächer, J. Hofmann, F. Grunow, M. Mikhailov, L. Liefeldt, K. U. Eckardt, F. Halleck, and E. Schrezenmeier, “Serological Response to Three, Four and Five Doses of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients,” *J Clin Med*, vol. 11, no. 9, May 4, 2022.
- [134] S. Ronicke, B. Osmanodja, K. Budde, A. Jens, C. Hammett, N. Koch, B. Zukunft, F. Bachmann, M. Choi, U. Weber, B. Eberspächer, J. Hofmann, F. Grunow, M. Mikhailov, F. Halleck, and E. Schrezenmeier, “Declining Course of Humoral Immune Response in Initially Responding Kidney Transplant Recipients after Repeated SARS-CoV-2 Vaccination,” *J Clin Med*, vol. 11, no. 12, Jun 8, 2022.
- [135] T. Reischig, M. Kacer, T. Vlas, P. Drenko, L. Kielberger, J. Machova, O. Topolcan, R. Kucera, and S. Kormunda, “Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic,” *Am J Transplant*, vol. 22, no. 3, pp. 801-812, Mar, 2022.
- [136] R. Ramanan, L. Mumford, I. Ushiro-Lumb, C. Callaghan, G. Pettigrew, D. Thorburn, D. Gardiner, and J. Forsythe, “Two Doses of SARS-CoV-2 Vaccines Reduce Risk of Death Due to COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Preliminary Outcomes From a UK Registry Linkage Analysis,” *Transplantation*, vol. 105, no. 11, pp. e263-e264, Nov 1, 2021.

- [137] E. Mahase, "Covid-19: Do vaccines work against omicron-and other questions answered," *Bmj*, vol. 375, pp. n3062, Dec 10, 2021.
- [138] A. Dębska-Ślizień, Z. Ślizień, M. Muchlado, A. Kubanek, M. Piotrowska, M. Dąbrowska, A. Tarasewicz, A. Chamienia, B. Biedunkiewicz, M. Renke, and L. Tylicki, "Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project," *Vaccines (Basel)*, vol. 9, no. 10, Oct 12, 2021.
- [139] A. Grupper, L. Rabinowich, D. Schwartz, I. F. Schwartz, M. Ben-Yehoyada, M. Shashar, E. Katchman, T. Halperin, D. Turner, Y. Goykhman, O. Shibolet, S. Levy, I. Houry, R. Baruch, and H. Katchman, "Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus," *Am J Transplant*, vol. 21, no. 8, pp. 2719-2726, Aug, 2021.
- [140] M. Kantauskaite, L. Müller, T. Kolb, S. Fischer, J. Hillebrandt, K. Ivens, M. Andree, T. Luedde, H. M. Orth, O. Adams, H. Schaal, C. Schmidt, E. Königshausen, L. C. Rump, J. Timm, and J. Stegbauer, "Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients," *Am J Transplant*, vol. 22, no. 2, pp. 634-639, Feb, 2022.
- [141] C. M. Connolly, T. P. Chiang, B. J. Boyarsky, J. A. Ruddy, M. Teles, J. L. Alejo, A. Massie, W. A. Werbel, A. A. Shah, L. Christopher-Stine, J. Garonzik-Wang, D. L. Segev, and J. J. Paik, "Temporary hold of mycophenolate augments humoral response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a case series," *Ann Rheum Dis*, vol. 81, no. 2, pp. 293-295, Feb, 2022.
- [142] J. Pascual, J. P. van Hooff, K. Salmela, P. Lang, P. Rigotti, and K. Budde, "Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant," *Transplantation*, vol. 82, no. 1, pp. 55-61, Jul 15, 2006.
- [143] E. Schrezenmeier, H. Rincon-Arevalo, A. Jens, A. L. Stefanski, C. Hammett, B. Osmanodja, N. Koch, B. Zukunft, J. Beck, M. Oellerich, V. Proß, C. Stahl, M. Choi, F. Bachmann, L. Liefeldt, P. Glander, E. Schütz, K. Bornemann-Kolatzki, C. López Del Moral, H. Schrezenmeier, C. Ludwig, B. Jahrsdörfer, K. U. Eckardt, N. Lachmann, K. Kotsch, T. Dörner, F. Halleck, A. Sattler, and K. Budde, "Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral

and cellular immunity in kidney transplant recipients,” *JCI Insight*, vol. 7, no. 9, May 9, 2022.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Potekhin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Immunantworten bei Impfungen gegen das SARS-CoV-2 Virus bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patient:innen; Immune response during vaccination against SARS-CoV-2 virus in patients requiring dialysis and in kidney transplant recipients - selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Alexander Potekhin hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Arne Sattler, Eva Schrezenmeier, Ulrike Weber, *Alexander Potekhin*, Friederike Bachmann, Klemens Budde, Elena Storz, Vanessa Proß, Yasmin Bergmann, Linda Thole, Caroline Tizian, Oliver Hölsken, Andreas Diefenbach, Hubert Schrezenmeier, Bernd Jahrsdörfer, Tomasz Zemojtel, Katharina Jechow, Christian Conrad, Sören Lukassen, Diana Stauch, Nils Lachmann, Mira Choi, Fabian Halleck and Katja Kotsch. **Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients** J Clin Invest, 2021. **131**(14). Impact Factor 19.456.

Beitrag zur Publikation im Einzelnen:

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf:

- Erhebung und Erfassung aller klinischen Daten der Patient:innen aus Neubrandenburg
- Erfassung der klinischen Daten der Patient:innen aus anderen Zentren anhand der medizinischen Dokumentation
- Enge Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden zur Priorisierung bei Verteilung des Impfstoffes
- eigenständige Vakzinierung der Patient:innen aus Neubrandenburg mit Führung entsprechender medizinischer Dokumentation, Terminierung und Durchführung der Blutentnahmen nach festgelegten Abständen
- Interpretation und statistische Auswertung aller Daten
- Entstehung der Ergebnisse auf Grundlage meiner erhobenen Daten
- Entstehung der Tabellen und Abbildungen auf Grundlage meiner erhobenen Daten (keine Tabelle oder Abbildung habe ich generiert)
- (kein direkter Anteil an der Verfassung des Textes)

Publikation 2: Hector Rincon-Arevalo, Mira Choi, Ana-Luisa Stefanski, Fabian Halleck, Ulrike Weber, Franziska Szelinski, Bernd Jahrsdörfer, Hubert Schrezenmeier, Carolin Ludwig, Arne Sattler, Katja Kotsch, *Alexander Potekhin*, Yidan Chen, Gerd R. Burmester, Kai-Uwe Eckardt, Gabriela Maria Guerra, Pawel Durek, Frederik Heinrich, Marta Ferreira-Gomes, Andreas Radbruch, Klemens Budde, Andreia C. Lino, Mir-Farzin

Mashreghi, Eva Schrezenmeier and Thomas Dörner. **Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients.** Sci Immunol, 2021. **6**(60).). Impact Factor 30.630.

Beitrag zur Publikation im Einzelnen:

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf:

- Erhebung und Erfassung aller klinischen Daten der Patient:innen aus Neubrandenburg
- Erfassung der klinischen Daten der Patient:innen aus anderen Zentren anhand der medizinischen Dokumentation
- eigenständige Vakzinierung der Patient:innen aus Neubrandenburg mit Führung entsprechender medizinischen Dokumentation, Terminierung und Durchführung der Blutentnahmen nach festgelegten Abständen
- Interpretation und statistische Auswertung aller Daten
- Entstehung der Ergebnisse auf Grundlage meiner erhobenen Daten
- Entstehung der Tabellen und Abbildungen auf Grundlage meiner erhobenen Daten (keine Tabelle oder Abbildung habe ich generiert)
- (kein direkter Anteil an der Verfassung des Textes)

Publikation 3: Eva Schrezenmeier, Hector Rincon-Arevalo, Ana-Luisa Stefanski, *Alexander Potekhin*, Henriette Staub-Hohenbleicher, Mira Choi, Friederike Bachmann, Vanessa Pross, Charlotte Hammett, Hubert Schrezenmeier, Carolin Ludwig, Bernd Jahrsdörfer, Andreia C. Lino, Kai-Uwe Eckardt, Katja Kotsch, Thomas Dörner, Klemens Budde, Arne Sattler and Fabian Halleck. **B and T cell responses after a third dose of SARS-CoV-2 vaccine in Kidney Transplant Recipients.** J Am Soc Nephrol, 2021. **32**(12): p. 3027-3033. Impact Factor 14.978.

Beitrag zur Publikation im Einzelnen:

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf:

- Erhebung und Erfassung aller klinischen Daten der Patient:innen aus Neubrandenburg
- Erfassung der klinischen Daten der Patient:innen aus anderen Zentren anhand der medizinischen Dokumentation

- eigenständige Vakzinierung der Patient:innen aus Neubrandenburg mit Führung entsprechender medizinischen Dokumentation, Terminierung und Durchführung der Blutentnahmen nach festgelegten Abständen
- Interpretation und statistische Auswertung aller Daten
- Entstehung der Ergebnisse auf Grundlage meiner erhobenen Daten
- Gemeinsame Entscheidungstreffen über das weitere Vorgehen
- Entstehung der Tabellen und Abbildungen auf Grundlage meiner erhobenen Daten (keine Tabelle oder Abbildung habe ich generiert)
- (kein direkter Anteil an der Verfassung des Textes)

Unterschrift des Doktoranden

Unterschrift, Datum und Stempel der
erstbetreuenden Hochschullehrerin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutztechnischen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Arne Sattler, Eva Schrezenmeier, Ulrike Weber, *Alexander Potekhin*, Friederike Bachmann, Klemens Budde, Elena Storz, Vanessa Proß, Yasmin Bergmann, Linda Thole, Caroline Tizian, Oliver Hölsken, Andreas Diefenbach, Hubert Schrezenmeier, Bernd Jahrsdörfer, Tomasz Zemojtel, Katharina Jechow, Christian Conrad, Sören Lukassen, Diana Stauch, Nils Lachmann, Mira Choi, Fabian Halleck and Katja Kotsch. **Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients** J Clin Invest, 2021. **131**(14). Impact Factor 19.456.
2. Hector Rincon-Arevalo, Mira Choi, Ana-Luisa Stefanski, Fabian Halleck, Ulrike Weber, Franziska Szelinski, Bernd Jahrsdörfer, Hubert Schrezenmeier, Carolin Ludwig, Arne Sattler, Katja Kotsch, *Alexander Potekhin*, Yidan Chen, Gerd R. Burmester, Kai-Uwe Eckardt, Gabriela Maria Guerra, Pawel Durek, Frederik Heinrich, Marta Ferreira-Gomes, Andreas Radbruch, Klemens Budde, Andreia C. Lino, Mir-Farzin Mashreghi, Eva Schrezenmeier and Thomas Dörner. **Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients.** Sci Immunol, 2021. **6**(60).). Impact Factor 30.630.
3. Eva Schrezenmeier, Hector Rincon-Arevalo, Ana-Luisa Stefanski, *Alexander Potekhin*, Henriette Staub-Hohenbleicher, Mira Choi, Friederike Bachmann, Vanessa Pross, Charlotte Hammett, Hubert Schrezenmeier, Carolin Ludwig, Bernd Jahrsdörfer, Andreia C. Lino, Kai-Uwe Eckardt, Katja Kotsch, Thomas Dörner, Klemens Budde, Arne Sattler and Fabian Halleck. **B and T cell responses after a third dose of SARS-CoV-2 vaccine in Kidney Transplant Recipients.** J Am Soc Nephrol, 2021. **32**(12): p. 3027-3033. Impact Factor 14.978.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Mira Choi für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau PD Dr. Eva Schrezenmeier und Herrn Prof. Klemens Budde bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen, produktiven Gesprächen begleitet haben.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem allen Kolleg:innen Dank sagen, die meine Arbeit und unsere gemeinsame Studie durch ihre Unterstützung und Bemühungen geprägt haben.

Meinen Freunden und Kollegen aus dem MVZ Diaverum Neubrandenburg danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während der Arbeit an dieser Doktorarbeit.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucherschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Potekhin, Alexander

Emailadresse:

alexander.potekhin@charite.de

Matrikelnummer: 4004898

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Mira

Choi

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Alexander Potekhin innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 9.11.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Hinweis auf explorativen Charakter der Datenanalyse
- Berücksichtigung der Datenstruktur (abhängige bzw. unabhängige Stichproben) bei der Testauswahl

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 13.11.2023

**Mareen
Pigorsch**

Digital
unterschrieben von
Mareen Pigorsch
Datum: 2023.11.13

Unterschrift Beraterin,



Name der Beraterin: Mareen Pigorsch