

## Rheumatoide Arthritis: Immunantwort auf die SARS-CoV-2-Impfung unter Rituximab

Jyssum I et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e177–e187. doi:10.1016/S2665-9913(21)00394-5

**Ein gutes Ansprechen auf die SARS-CoV-2-Impfungen setzt eine funktionierende B-Zellantwort voraus. Diese kann unter dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab eingeschränkt sein. In diesem Fall entscheidet unter Umständen die T-Zellantwort über den Infektionsverlauf. Ein norwegisches Forscherteam analysierte die humorale und zelluläre Immunantwort auf 2 bzw. 3 SARS-CoV-2-Impfdosen bei mit Rituximab behandelten Personen mit rheumatoider Arthritis (RA).**

Das zwischen Februar und Mai 2021 gebildete Studienkollektiv umfasste 87 Patientinnen und Patienten (79,3 % Frauen) mit einer RA, die an der an 2 Kliniken in Oslo durchgeführten und noch andauernden prospektiven longitudinalen Nor-vaC-Stu-

die teilnahmen. Alle RA-Kranken standen unter Therapie mit Rituximab. Das Vergleichskollektiv umfasste 1114 gesunde Personen (76,7 % Frauen), beispielsweise Blutspenderinnen und -spender oder Klinikpersonal. Alle Studienpersonen waren im Rahmen des norwegischen Impfprogramms mit einer der verfügbaren mRNA- und/oder einer vektorbasierten Vakzine immunisiert worden. Patientinnen und Patienten, mit einer unzureichenden serologischen Antwort auf 2 Impfdosen, also einer Antikörperkonzentration gegen die rezeptorbindende Domäne (RBD) des SARS-CoV-2-Spikeproteins  $< 100$  AU/ml, hatten eine dritte Impfdosis erhalten. Ein weiterer serologischer Test auf Antikörper gegen das gesamte Spikeprotein sowie die RBD erfolgte 2 bis 4 Wochen nach der zweiten und dritten Impfung. Von je 20 RA-Kranken und Kontrollen lagen Blutproben für eine zellbiologische Analyse vor, die vor sowie 7 bis 10 Tage nach der zweiten Impfung entnommen worden waren. 12 RA-Patientinnen und -Patienten, die eine dritte Impfung erhalten hatten, stellten zudem 3 Wochen nach dieser Impfung entnommene Blutproben zur Verfügung. Anhand dieser Proben prüften die Forschenden die T-Zellantwort, indem sie kryokonservierte periphere mononukleäre Zellen mit Spikeprotein-Peptiden stimulierten. Als primäre Studienendpunkte definierten sie den Anteil der Personen mit einem serologischen Ansprechen (Anti-RBD-Antikörperkonzentration  $\geq 70$  AU/ml) bzw. einer T-Zellantwort auf die Spikeprotein-Peptide nach 2 bzw. 3 Impfdosen.

### Ergebnisse

Die Patientinnen und Patienten mit einer RA waren im Schnitt 60, die gesunden Kontrollen 43 Jahre alt. 19 (21,8 %) bzw. 1096 (98,4 %) der Personen dieser beiden Gruppen zeigten ein serologisches Ansprechen nach der zweiten Impfdosis ( $p < 0,0001$ ). Mittels multivariater Analyse identifizierten die Forschenden die Zeit zwischen der letzten Rituximab-Infusion und der ersten Impfdosis (median 267 Tage bei den Personen mit versus 107 Tage bei den Personen ohne serologisches Ansprechen) sowie den Impfstofftyp (mRNA-1273 versus BNT162b2) als signifikante Einflussfaktoren bezüglich des serologischen Ansprechens. Die zellulären Analysen ergaben: Nach 2

Impfdosen zeigten 53 % der Patientinnen und Patienten eine CD4 + T-Zellantwort und 74 % eine CD8 + T-Zellantwort. Eine dritte Impfdosis erhielten – im Median 70 Tage nach der zweiten Dosis – 49 Patientinnen und Patienten. Nur 8 dieser Personen (16,3 %) sprachen serologisch auf diese dritte Dosis an, aber alle 12 dieser Personen, welche Blutproben zur Analyse zur Verfügung gestellt hatten, zeigten eine CD4+ und eine CD8 + T-Zellantwort auf die dritte Dosis. Diese Antwort erstreckte sich dabei auch auf die Deltavariante des SARS-CoV-2-Virus (B.1.617.2). 48 % der Patientinnen und Patienten mit einer RA und 78 % der gesunden Kontrollen berichteten nach 2 Impfdosen über unerwünschte Ereignisse. Nach der dritten Dosis traten in 42 % der Fälle Nebenwirkungen auf. Schwere Ereignisse oder Todesfälle beobachteten die Forschenden nicht.

#### FAZIT

Trotz schlechter humoraler Immunantwort auf die SARS-CoV-2-Vakzinen unter Rituximab scheint die Impfung bei RA-Kranken eine gute T-Zellantwort zu induzieren, die durch eine dritte Dosis nochmals verstärkt wird, so die Forschenden. Betroffene, so ihre Empfehlung, sollten optimalerweise vor Beginn einer Rituximab-Therapie gegen COVID-19 geimpft werden bzw. das Intervall zwischen Rituximab und der Impfung sollte – für eine optimales Ansprechen – so lang wie möglich sein, am besten mindestens 9 Monate.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell