

Rituximab-Therapie wirkt sich auf Immunschutz durch COVID-19-Impfung aus

Md Yusof MY et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections and prediction of moderate-to-severe outcomes during rituximab therapy in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in the UK: a single-centre cohort study. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e88–e98

Eine Rituximab-Therapie wirkt sich bei Patienten mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen mit einer verringerten humoralen Reaktion auf die COVID-19-Impfung aus. Die T-Zell-vermittelte Immunantwort bleibt bei der Mehrheit erhalten, dennoch bleibt das Ausmaß des Schutzes unklar. Yusof et al. ermittelten die Inzidenz von SARS-CoV-2-Durchbruchsinfektionen und bewerteten Prädiktoren für mittelschwere bis schwere COVID-19-Ergebnisse.

Bei Patienten unter Rituximab-Therapie kam es häufig zu einem SARS-CoV-2-Durchbruch, die meisten COVID-19-Fälle verliefen jedoch mild. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis könnte bei geimpften Patienten mit schweren rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen, für die es kaum andere Behandlungsmöglichkeiten gibt, für Rituximab sprechen. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie werteten die Forscher der Universität Leeds, Großbritannien, Daten von allen mit Rituximab behandelten Patienten mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen und einem Alter von mindestens 18 Jahren aus, die zwischen September 2019 und April 2022 eine Therapie mit mindestens einer Rituximab-Infusion erhielten. Bei Patienten im ersten Rituximab-Zyklus bestand dieses Regime aus 100 mg Methylprednisolon und 1000 mg Rituximab, die die Ärzte an den Tagen 1 und 14 intravenös verabreichen. Im Uniklinikum Leeds erhielten die meisten Patienten mit rheumatoïder Arthritis in den 8 Monaten nach Beginn der Pandemie im Vereinigten Königreich (März 2020) Wiederholungszyklen mit einem Halbdosis-Schema. Die wichtigsten klinischen Daten, Labormessungen und Behandlungsmerkmale entnahmen die Wis-

senschaftler den Krankenakten der Patienten. Eine SARS-CoV-2-Infektion bestätigten die Ärzte durch einen Antigentest oder einen PCR-Test, den Schweregrad stuften sie gemäß der Definition der WHO-Arbeitsgruppe in leicht (WHO-Grad 1–4), mittelschwer (WHO-Grad 5) und schwer (WHO-Grad 6–10) ein. Eine SARS-CoV-2-Durchbruchinfektion definierten die Experten als Infektion, die 14 Tage oder mehr nach der zweiten Impfstoffdosis einer Zweidosisreihe bei vollständig geimpften Personen auftrat. Die Forscher erhoben die Gesamtserum-Immunglobulinkonzentrationen etwa 4–6 Monate nach jedem Rituximab-Zyklus nephelometrisch und bestimmten die Untergruppen der B-Zellen im peripheren Blut (naive Zellen, Gedächtniszellen und Plasmablasten) mittels Durchflusszytometrie. Als primären Endpunkt definierten die Experten eine Durchbruchinfektion mit COVID-19 bei Patienten, die vollständig geimpft waren.

Die Forscher schlossen 400 Patienten in die Auswertung ein. Von sämtlichen Patienten waren 372 (93 %) vollständig gegen COVID-19 geimpft. In insgesamt 774,6 Patientenjahren Nachbeobachtungszeit kam es zu einem Anstieg aller SARS-CoV-2-Schweregrade, wobei die meisten Infektionen jedoch mild verliefen. Von 370 Patienten, die vollständig geimpft waren und über vollständige Daten verfügten, erkrankten 110 (30 %) an COVID-19, davon 16 (4 %) an einem mittelschweren bis schweren Durchbruch von COVID-19, ein Patient (< 1 %) starb. Nach der Impfung erwiesen sich die Inzidenzraten von COVID-19 aller Schweregrade und von mittelschwerer bis schwerer COVID-19 bei vollständig geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften oder teilweise geimpften Personen als deutlich niedriger. Eine multivariable Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass die Anzahl der Begleiterkrankungen und Hypogammaglobulinämie Faktoren darstellten, die mit einem erhöhten Risiko für mittelschwere bis schwere COVID-19 assoziiert waren. Dieses Risiko verringerte sich statistisch signifikant mit jeder erhaltenen Impfstoffdosis. Eine gleichzeitige Einnahme von Prednisolon, Rituximab-assoziierte Faktoren (z. B. Rituximab-Dosis und Zeit bis zur Impfung seit der letzten Rituximab-Dosis) und Impfstoff-assoziierte Faktoren (z. B. Impfstofftyp und periphere B-Zell-Depletion) zeigten sich als

nicht prädiktiv für mittelschwere bis schwere COVID-19-Verläufe.

FAZIT

Die Resultate zeigen, dass milde SARS-CoV-2-Infektionen bei Patienten mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen unter Rituximab-Therapie trotz vollständiger Impfungen häufig auftraten. Im Falle einer infrage kommenden Rituximab-Therapie sollten Immunglobulinkonzentrationen beobachtet und bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie eine Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden, da beide Faktoren konsistente Prädiktoren für SARS-CoV-2-Durchbrüche sind, so die Autoren.

Dr. Maddalena Angela Di Lellis, Tübingen