



SARS-CoV-2-Antikörper-Antwort auf die zweite COVID-19-Impfung bei neuromuskulären Patienten unter immunmodulierender Therapie

S. S. Justus Hosseini¹ · Anna Dudakova² · Karsten Kummer¹ · Jana Zschüntzsch¹

¹Neuromuskuläres Zentrum Göttingen, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Zusammenfassung

Einer erfolgreichen Impfung (adäquater Anstieg der Anti-S[Spike]-Protein-Antikörper) gegen SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) wird ein suffizienter Schutz gegen einen schweren Verlauf von COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) zugeschrieben. Bei Patient*innen mit chronisch-inflammatorischen Erkrankungen (engl. „*chronic inflammatory diseases*“ [CID]) und Immunsuppression ist der Impferfolg weiterhin im wissenschaftlichen Diskurs. Daher evaluierten wir bei Patient*innen mit einer neuromuskulären Erkrankung (NME), die zu regelmäßigen Infusionen von Immunglobulinen in unserer neurologischen Tagesklinik/Ambulanz vorstellig wurden, 2 Wochen nach vollständiger Immunisierung die Antikörpertiter gegen das S1 (S1-Untereinheit des Spike-Proteins) -Antigen von SARS-CoV-2. Unsere Daten zeigen, dass Patient*innen mit einer chronischen autoimmunen NME und gleichzeitiger immunsuppressiver bzw. immunmodulierender Therapie nach einer Impfung sowohl mit einem mRNA- als auch mit einem Vektorimpfstoff eine Antikörperantwort aufwiesen. Im Vergleich zu gesunden Proband*innen zeigte sich eine vergleichbare Anzahl an Serokonversionen durch die Impfung. Eine Korrelation zwischen Immunglobulindosierung und Impfantwort sowie Infusionsintervall und Impfantwort ließ sich nicht feststellen. Demgegenüber zeigte jedoch insbesondere die Kombination aus Mycophenolatmofetil (MMF) und Prednisolon eine signifikante Reduktion der spezifischen Antikörpersynthese.

Schlüsselwörter

Impftiter · Anti-Spike-Protein-Antikörper · Mycophenolatmofetil · Intravenöse Immunglobuline

Einleitung

Im Dezember 2020 erfolgte etwa ein Jahr nach Entdeckung des neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) die Zulassung des ersten Impfstoffs der Hersteller Pfizer-BioNTech. Zuvor veröffentlichte die Ständige Impfkommission (STIKO) gemeinsam mit der Nationalen Akademie der Wissenschaften (Leopoldina) am 2. November 2020 eine Empfehlung zur Priorisierung der Impfung [42]. Auf diese Empfehlung hin trat am 18. Dezember 2020 die Coronavirus-Impf-

verordnung (CoronaImpfV) in Kraft. Dies hatte zur Folge, dass Patient*innen mit chronischen neuromuskulären Erkrankungen (NME) aufgrund ihrer Grunderkrankung zumindest in die Prioritätsgruppe III (§ 4 Schutzimpfungen mit erhöhter Priorität, Absatz j) eingestuft werden konnten. Personen der Prioritätsgruppe III konnten



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

in Niedersachsen ab dem 10. Mai 2020 geimpft werden¹

Eine erfolgreiche Impfung gegen SARS-CoV-2 bietet einen suffizienten Schutz gegen eine Infektion und schwere Krankheitsverläufe [8]. Insbesondere dadurch, dass Patient*innen mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (engl. „*chronic inflammatory disease*“ [CID]) und Immunsuppression aus den Phase-III-Studien für die durch die FDA (engl. *U.S. Food and Drug Administration*) und EMA (engl. *European Medicines Agency*) zugelassenen COVID-19-Impfstoffe ausgeschlossen waren, ist in diesem Patientenkollektiv der Impferfolg weiterhin im wissenschaftlichen Diskurs [5, 34, 45].

Ursächlich für einen verminderten Impferfolg wird sowohl eine krankheitsbedingte Dysfunktion des Immunsystems [40] als auch eine therapieassoziierte Immunsuppression diskutiert [15]. Dies spiegelte sich bereits vor der Verfügbarkeit der Impfstoffe in einem erhöhten Risiko für COVID-19 bei Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen wider [2]. Darüber hinaus scheint die inzwischen etablierte Anwendung von Immunsuppressiva (Dexamethason, Januskinase(JAK)-Inhibitoren und Interleukin(IL)-6-Inhibitoren) zur Therapie von COVID-19 [1, 22, 46] dazu im Widerspruch zu stehen.

Bisher durchgeführte Studien zeigten bereits, dass Patient*innen mit einer CID und Immunsuppression einen reduzierten Antikörpertiter im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte ausbilden [21]. Auch Art und Schwere der Immunsuppression scheinen hier entscheidend. So zeigten lediglich 40 % der organtransplantierten Patient*innen mit Immunsuppression einen messbaren Antikörpertiter [27]. Insbesondere ist von einem negativen Einfluss von Cortison und B-Zell-depletierender Therapie auszugehen [4, 11, 39].

Über die Wirksamkeit der Impfung bei Patient*innen mit NME, Autoimmunerkrankung oder Immunsuppression gibt es bislang wenig Daten.

In der vorliegenden Studie wurde die Serokonversion nach Grundimmunisierung (bestehend aus 2 Impfungen) mit den bis zum 13.07.2021 zugelassenen Impfstoffen, dem mRNA-Impfstoff BNT162b2 (Comirnaty®; BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Deutschland), mRNA-1273 (Spikevax®; MODERNA BIOTECH SPAIN S.L., Madrid, Spanien) und dem Vektorimpfstoff ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®; AstraZeneca AB, Södertälje, Schweden) bei Patient*innen mit NME und immunsupprimierender/-modulierender Therapie untersucht.

Zum Nachweis des Impferfolgs führten wir 2 Wochen nach der zweiten Impfung eine serologische Untersuchung zum Nachweis spezifischer IgG-Antikörper gegen das S1-Antigen von SARS-CoV-2 durch und bestimmten zusätzlich Antikörpertiter gegen das Nukleokapsid.

Methoden

Wir boten allen Patient*innen mit einer NME, die zu regelmäßigen Infusionen mit Immunglobulinen in unsere Tagesklinik kamen oder eine Verlaufskontrolle unter immunmodulierender Therapie in unserer neuromuskulären Ambulanz erhielten, eine Bestimmung der Impfantwort im Rahmen einer klinischen Routineuntersuchung nach der zweiten Impfung mit einem der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe an. Die zweite Impfung lag dabei 2 Wochen \pm 5 Tage zurück. Patient*innen, die eine bekannte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Daten wurden bis zum 03.08.2021 erhoben. Alle Patient*innen stimmten der Teilnahme an der Studie zu.

Zur Bestimmung der Impfantwort durch Bildung von Anti-Spike-Protein-Antikörpern wurde der Anti-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA IgG (Euroimmun QuantiVac IgG; Euroimmun, Lübeck, Deutschland) verwendet, dessen relative Einheiten pro Milliliter (RE/ml)/„binding antibody units“ pro Milliliter (BAU/ml) mit der Konzentration an neutralisierenden Antikörpern signifikant korreliert [12]. Diese wiederum spiegeln den Impfschutz wider [29]. Die obere Nachweisgrenze liegt bei 384 BAU/ml. Werte zwischen $\geq 25,6$ und $< 35,2$ BAU/ml wurden als grenzwertig und

$< 25,6$ BAU/ml als negativ klassifiziert [14]. Zum Nachweis einer Immunantwort durch eine natürliche Infektion wurde zusätzlich der Antikörpertiter gegen das Nukleokapsid durch einen VIROTECH SARS-CoV-2 IgA/IgG ELISA (VIROTECH, Rüsselsheim am Main, Deutschland) bestimmt.

Ergebnisse

In die Studie konnten 31 Patient*innen eingeschlossen werden (■ Tab. 1). Zwölf der Patient*innen litten an einer chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP), 6 an einer Myasthenia gravis (MG), 5 an einer Overlap-Myositis, 2 an einer Einschlusskörpermyositis (engl. „*inclusion body myositis*“ [IBM]) und je ein Patient an einer nekrotisierenden Myositis, Neuromyotonie, Small-Fiber-Polyneuropathie, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) und Lewis-Sumner-Syndrom (MADSAM, engl. *multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy*).

Dabei verteilte sich das Geschlecht 1:1,5 (Männer zu Frauen; 39 % vs. 61 %). Das mittlere Lebensalter bei Probenentnahme lag bei 63 Jahren. Die ältesten Patient*innen waren ein 86-Jähriger und eine 86-Jährige. Die jüngsten Patientinnen waren zwei 45-jährige Frauen.

25 (81 %) der 31 Patient*innen erhielten eine Immunmodulation mit intravenösen Immunglobulinen. Im Mittel erhielten sie 92,2 g Immunglobuline pro Monat. Auf das Körpergewicht verteilt entspricht dies 1,1 g pro kg Körpergewicht.

Fünf Patient*innen (16 %) erhielten alleinig oder zusätzlich zu Immunglobulinen Mycophenolatmofetil (MMF) mit Prednisolon. Zwei weitere Patient*innen erhielten Azathioprin mit Prednisolon je einmal mit und einmal ohne Immunglobuline. Ein Patient erhielt lediglich Azathioprin mit Immunglobulinen. Ein weiterer Patient erhielt die Kombination aus Azathioprin und Rozanolixumab. Zwei weitere Patienten erhielten neben Immunglobulinen zusätzlich Prednisolon und 2 weitere Ciclosporin und Prednisolon je einmal mit Immunglobulinen und einmal ohne.

23 der Patient*innen (74 %) wurden 2-mal im Abstand von 4 bis 6 Wochen mit dem Impfstoff Comirnaty® der Firma Pfizer-BioNTech geimpft. Vier erhielten im

¹ Nds. Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung Niedersachsen legt Fahrplan für Terminvergabe an Angehörige der Prioritätsgruppe 3 vor. Impfberechtigung erfolgt in drei Stufen beginnend ab 10. Mai.

Tab. 1 Patientencharakteristika und Basisdaten zur Impfung							
Alter	Geschlecht	Erkrankung	Immunglobuline (Gramm (g)/Woche)	Immunsuppression	Impfstoff	Anti-Spike-Antikörper-Titer	Immunglobuline in g pro Monat pro kgKG
50	m	Small-Fiber-PNP	90 g/4 Wochen	–	Vaxzevria®	> 384,00	0,82
84	w	IBM	50 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	1,00
70	w	Nekrotisierende Myositis	30 g/12 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,13
58	w	Myasthenia gravis	–	Mycophenolatmofetil, Prednisolon	Comirnaty®	< 3,20	–
53	w	CIDP	160 g/Monate	–	Comirnaty®	> 384,00	2,35
65	m	CIDP	60 g/6 Wochen	Prednisolon	Comirnaty®	> 384,00	0,56
65	w	CIDP	55 g/7 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,36
53	w	Nekrotisierende Myositis	80 g/4 Wochen	Mycophenolatmofetil, Prednisolon	Comirnaty®	12,34	1,31
69	m	CIDP	80 g/6 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,65
38	w	CIDP	28 g/Woche s.c.	–	Spikevax®	> 384,00	1,40
45	w	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	50 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,51
61	m	Myasthenia gravis	–	Ciclosporin, Prednisolon	Comirnaty®	> 384,00	–
59	w	CIDP	100 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,70
64	w	Overlap-Myositis	–	Mycophenolatmofetil, Prednisolon	Comirnaty®	8,42	–
80	m	MADSAM	100 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	2,08
43	w	Overlap-Myositis	120 g/4 Wochen	Mycophenolatmofetil, Prednisolon	Comirnaty®	5,83	1,29
82	w	Overlap-Myositis	50 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	1,02
45	w	Overlap-Myositis	200 g/3 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	3,29
69	m	CIDP	200 g/5 Wochen	Prednisolon	Comirnaty®	> 384,00	2,13
74	m	CIDP	–	Rozanolixizumab, Azathioprin	Comirnaty®	131,72	–
86	w	CIDP	100 g/6 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,78
71	w	Myasthenia gravis	70 g/8 Wochen	Ciclosporin	Spikevax®	188,85	0,57
78	m	Myasthenia gravis	120 g/6 Wochen	Azathioprin	Spikevax®	> 384,00	0,67
52	m	CIDP	100 g/4 Wochen	Mycophenolatmofetil, Prednisolon	Comirnaty®	> 384,00	0,81
86	m	CIDP	40 g/3 Wochen	Azathioprin, Prednisolon	Spikevax®	> 384,00	0,31
56	w	Overlap-Myositis	–	Azathioprin, Prednisolon	Vaxzevria®/ Comirnaty®	> 384,00	–
58	m	Neuromyotonie	–	–	Comirnaty®	> 384,00	–
51	w	Myasthenia gravis	70 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,88
52	w	Myasthenia gravis	60 g/2 Wochen	–	Vaxzevria®	268,18	1,90
65	m	IBM	60 g/4 Wochen	–	Comirnaty®	> 384,00	0,79
71	w	CIDP	120 g/4 Wochen	–	Vaxzevria®/ Comirnaty®	> 384,00	1,33

selbigen Abstand eine Impfung mit dem Impfstoff Spikevax® der Firma Moderna. Lediglich 2 Patient*innen erhielten eine Impfung mit dem Impfstoff Vaxzevria® von AstraZeneca im Abstand von 9 bis 12 Wochen und weitere 2 Patientinnen erhielten eine Impfung im heterologen Impfschema (AstraZeneca + Pfizer-BioNTech).

30 der 31 Patient*innen (96,77%) zeigten ein Ansprechen auf die Impfung mit nachweisbaren IgG-Antikörpern gegen das Spike-Protein. 87,1% erreichten mehr als 35,2BAU/ml, den Wert, ab dem der ELISA als ausreichend positiv zu werten ist. Bei 24 der 31 Patient*innen (77,4%) lag dieser oberhalb der oberen Quantifikationsgrenze (384BAU/ml) des Anti-

SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA IgG. Drei der Patient*innen mit einem Anti-Spike-Protein-Antikörpernachweis oberhalb der Quantifikationsgrenze hatten zusätzlich Antikörper gegen weitere Virusbestandteile. Lediglich eine Patientin hatte weder nachweisbare Anti-Spike- noch Anti-Nukleokapsid-Antikörper.

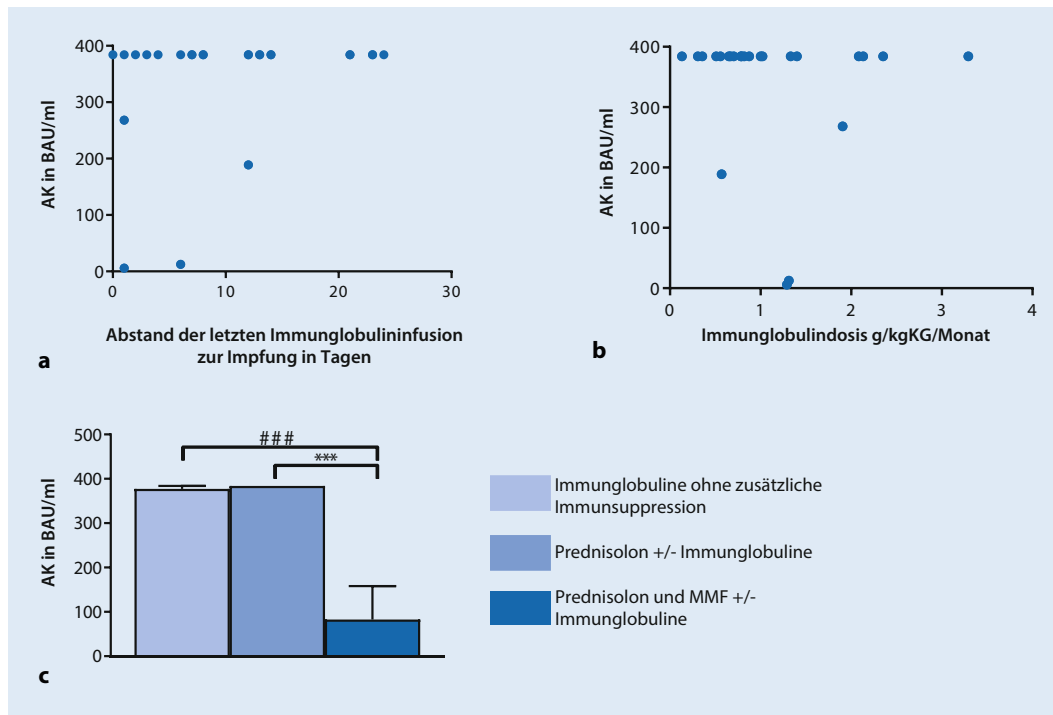


Abb. 1 ◀ **a** Abstand der letzten Immunglobulininfusion gegen Antikörpertiter in BAU/ml ($n = 31$; „low/non-responder 3/1“); **b** kumulative Monatsdosis Immunglobulindosis/kgKG gegen Antikörpertiter in BAU/ml ($n = 31$; „low/non-responder 3/1“); **c** Mittelwert und SEM der Immunsuppression/-modulation gegen Antikörpertiter in BAU/ml. ### und *** „one-way ANOVA“ ($p < 0,05$), Bonferroni-post-hoc-Test, Immunglobuline ohne zusätzliche Immunsuppression $n = 17$; Prednisolon +/- Nicht-MMF-Immunsuppressivum +/- Immunglobuline $n = 5$; MMF und Prednisolon +/- Immunglobuline $n = 4$

Eine Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem Abstand der letzten Immunglobulininfusion und dem Impferfolg und keine Korrelation zwischen der Immunglobulindosis und dem Impferfolg (■ **Abb. 1a,b**).

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der „one-way ANOVA“ ($p < 0,05$) zwischen den Kohorten mit MMF und Prednisolon als Immunsuppressivum vs. keine zusätzliche immunsuppressive Medikation zu den Immunglobulinen und zwischen den Kohorten mit Prednisolon vs. MMF und Prednisolon allein oder in Kombination mit einem Nicht-MMF-Immunsuppressivum (■ **Abb. 1c**).

Diskussion

Unsere Daten zeigen, dass Patient*innen mit einer chronischen autoimmunen NME und gleichzeitiger immunsuppressiver bzw. immunmodulierender Therapie nach Impfungen sowohl mit einem mRNA- als auch Vektorimpfstoff Anti-Spike-Protein-Antikörper bildeten. Es zeigte sich im Vergleich zu gesunden Proband*innen eine vergleichbare Anzahl an Serokonversionen durch die Impfung [13, 37]. Eine Korrelation zwischen Immunglobulindosierung und Impfantwort sowie

Infusionsintervall und Impfantwort ließ sich nicht feststellen.

Demgegenüber zeigte jedoch insbesondere die Kombination aus MMF und Prednisolon einen signifikanten Einfluss auf die Antikörpertiter. Die verwendeten Prednisolondosen überschritten 10 mg/d nicht, sodass von einem maßgeblichen Effekt von MMF auszugehen ist. MMF wird zu Mycophenolsäure metabolisiert und inhibiert selektiv und reversibel das Enzym Inosinmonophosphatdehydrogenase, was die Proliferation von B- und T-Zellen hemmt. Zum einen wurde ein reduziertes Impfsprechen für Dialyse- bzw. transplantierte Patient*innen unter MMF-Therapie [43] und zum anderen für Patient*innen mit rheumatologischen und muskuloskeletalen Erkrankungen nachgewiesen [9]. In der rezenteren Studie von Connolly et al. blieb die Antikörperantwort sowohl unter Therapie mit MMF als auch unter Rituximab nach der dritten SARS-CoV-2-Impfung weiterhin suboptimal [9]. Dies deckt sich mit anderen Studien, die B-Zell-depletierende Medikamente wie Rituximab oder Ocrelizumab untersuchten [3, 17, 23, 26]. Auch die JAK-Inhibitoren und Antimetaboliten (z. B. Methotrexat [MTX]) wurden ebenfalls mit abgeschwächten Antikörper- und Neutralisationstiter in Verbindung gebracht [11, 19]. Allerdings konnte kürzlich für MTX

und JAK-Inhibitoren gezeigt werden, dass die dritte Impfdosis zu einem suffizienten Antikörpertiter (> 500 U/ml) bei den meisten Patient*innen führte [9].

Bereits im Sommer 2021 wurde noch unabhängig von der Omikron-Variante postuliert, dass der Status „vollimmunisiert“ nach 2 Impfungen insbesondere bei Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen nicht immer verlässlich erreicht wird und eine Überprüfung des Immunstatus nach der Impfung als sinnvoll erachtet wurde, um frühzeitig Impfversagerinnen und -versager zu identifizieren und Impfdurchbrüche zu verhindern [38]. Die Notwendigkeit von Auffrisch- bzw. Nachimpfungen sollte auch in Anbetracht der immer wieder auftretenden Verunsicherung gegenüber Impfungen offen mit den Patient*innen kommuniziert werden, zumal der Nutzen der Impfung und somit der Schutz vor COVID-19 die möglichen Komplikationen deutlich übersteigt. Auch wenn unsere Studie nicht darauf ausgelegt war, berichteten die Teilnehmer*innen von keinen relevanten unerwünschten Impfnebenwirkungen innerhalb der ersten 2 Wochen nach der Impfung. Dies deckt sich mit den kürzlich publizierten Ergebnissen des arztbasierten EULAR-Coronavirus-Vaccine(COVAX)-Registers [31].

Im Zusammenhang mit der fehlenden oder unzureichenden humoralen Immunantwort z. B. durch B-Zell-depletierende Therapie wäre eine Testung der T-Zell-Antwort (Spike-spezifische CD4+- und CD8+-T-Zellen) sinnvoll [26], da ein ausreichender Impfschutz durch die zelluläre Immunantwort wahrscheinlich ist [3, 6, 11, 18, 32, 36, 44]. Im Hinblick auf die SARS-CoV-2-spezifische T-Zell-Antwort sei hervorgehoben, dass auch ein Impfschutz gegen die „besorgniserregenden Varianten“ („variants of concern“) von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden konnte [20], was u. a. auch zu der Empfehlung der Auffrisch-/Booster-Impfung für die Allgemeinbevölkerung geführt hat.

Allerdings ist im Gegensatz zu den Antikörpertests die Bestimmung der T-Zell-Antwort aufwendiger (Detektion der antigenspezifischen CD4+- und CD8+-T-Zellen und deren Zytokinausschüttung nach einer entsprechenden *In-vitro*-Stimulation) und noch nicht hinreichend verbreitet, sodass diese vorzugsweise in den Fällen einer fehlenden humoralen Antwort eingesetzt werden sollte [19]. Bezüglich der Antikörperbestimmung sollte ebenfalls bedacht werden, dass ein Antikörper-Titer-Cut-off, ab dem ein ausreichender Schutz gegen eine SARS-CoV-2-Infektion angenommen werden kann, bislang nicht definiert ist [13, 25]. Die in der eigenen Studie verwendeten Grenzwerte entsprechen den Angaben des Testherstellers und sind nicht durch klinische infektiologische Studien validiert. Des Weiteren sollte bedacht werden, dass die Quantifizierung der antigenspezifischen Antikörper im Plasma durch die Gesamt-IgG-Antikörper-Bestimmung mittels ELISA keine sichere Auskunft über die Wirksamkeit der entstandenen humoralen Immunantwort gibt. Dazu wäre die Bestimmung funktioneller Antikörper wie neutralisierender Antikörper notwendig.

Aufgrund der Fallzahlen konnte keine Subgruppenanalyse zu den unterschiedlichen Vakzinen oder neuen Therapien erfolgen. Auch für eine alterskorrigierte Analyse der Impfantwort erwies sich die erhobene Stichprobe als zu gering. Daher wäre eine Fortführung des Impfmonitorings mittels Antikörpertiter wünschenswert, um altersabhängige und therapiebedingte Effekte auf die Impfantwort näher zu bestimmen.

Auch wenn es nur minimale oder keine Wechselwirkungen zwischen Blutprodukten oder Immunglobulinzubereitungen und inaktivierten Impfstoffen gibt (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-11-blood-products-human-immune-globulin-timing-immunization.html>), wurde initial für die Gabe von intravenösen Immunglobulinen ein zeitlicher Abstand von ca. 1–2 Wochen vor und nach Impfung bzw. eine Halbzeitgabe zwischen den Infusionen von einigen Experten empfohlen [24]. Diese Empfehlung wurde u. a. auf der Basis der bisher bekannten Wirkmechanismen der intravenösen Immunglobuline ausgesprochen. Diese Wirkmechanismen umfassen u. a. die Hemmung des Komplementsystems [16, 41], die Modulation des antiidiotypischen Netzwerks und die Modulation von B-Zellen und deren Antikörperproduktion [10, 35]. Die phagozytische Aktivität von Makrophagen wird über die Hochregulation des inhibitorischen Fc-Rezeptors beeinflusst, und T-Zellen werden über die IgG-Bindung an T-Zell-Rezeptoren, kostimulatorische Moleküle und das fas-/fas-Liganden-System moduliert [7, 10, 28]. Ein weiterer entscheidender Mechanismus ist die Neutralisierung von Zytokinen und eine Regulation von Chemokinen [30, 33].

Zusammenfassend weisen unsere Daten darauf hin, dass die Dosierung der intravenösen Immunglobuline bzw. das Infusionsintervall keinen signifikanten Einfluss auf den Impferfolg der Patient*innen mit verschiedenen NME hat. Demgegenüber sollten bei klassischen Immunsuppressiva und insbesondere bei der Kombination aus MMF und Prednisolon eine Kontrolle der Impftiter erfolgen und vor einer medikamentösen Neueinstellung mit diesen Medikamenten, soweit möglich, der Impfstatus komplettiert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Jana Zschüntzsch

Neuromuskuläres Zentrum Göttingen, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Deutschland
j.zschuentsch@med.uni-goettingen.de

Danksagung. Die UMG ist Referenzzentrum im europäischen Referenz-Netzwerk für seltene neuromuskuläre Erkrankungen und zertifiziertes Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. sowie der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

J. Zschüntzsch wird unterstützt durch Horizon-2020: IMI2-2020-23-05 (Grant-number: 101034427-2).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.S.J. Hosseini, A. Dudakova und K. Kummer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J. Zschüntzsch erhielt eine Kongressunterstützung von Kedrion Biopharma, Alnylam und Alexion Pharma sowie Berater- und Vortragshonorare von Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis GmbH und Alexion Pharma.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Alle teilnehmenden Patient*innen wurden vollumfänglich über Art und Umfang der erhobenen Daten aufgeklärt und stimmten der pseudonymisierten Verarbeitung der Daten schriftlich zu. Alle teilnehmenden Patient*innen stimmten schriftlich einer pseudonymisierten Verarbeitung zu.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Abani O, Abbas A, Abbas F et al (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397(10285):1637–1645
- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D et al (2020) Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946>
- Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM et al (2021) Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 27(11):1990–2001
- Avouac J, Drumez E, Hachulla E et al (2021) COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00059-X)
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al (2021) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403–416
- Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M et al (2021) Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 80(10):1317–1321
- Challa DK, Wang X, Montoyo HP et al (2019) Neonatal Fc receptor expression in macrophages is indispensable for IgG homeostasis. *mAbs* 11(5):848–860
- Chodick G, Tene L, Rotem RS et al (2021) The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab438>
- Connolly CM, Chiang TP-Y, Teles M et al (2022) Factors associated with poor antibody response to third-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Lancet Rheumatol* 4(6):e382–e384
- Dalakas MC (2004) Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 291(19):2367–2375
- Deepak P, Kim W, Paley MA et al (2021) Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 174(11):1572–1585
- Dolscheid-Pommerich R, Bartok E, Renn M et al (2021) Correlation between a quantitative anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA and neutralization activity. *J Med Virol* 94(1):388–392
- Dörschug A, Frickmann H, Schwanbeck J et al (2021) Comparative assessment of sera from individuals after S-gene RNA-based SARS-CoV-2 vaccination with spike-protein-based and nucleocapsid-based serological assays. *Diagnostics*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030426>
- EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 S1 Curve ELISA (IgG)—Instructions for Use
- Fagni F, Simon D, Tascilar K et al (2021) COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol* 3(10):e724–e736
- Frank MM, Basta M, Fries LF (1992) The effects of intravenous immune globulin on complement-dependent immune damage of cells and tissues. *Clin Immunol Immunopathol* 62(1):S82–S86
- Frey S, Chiang TP-Y, Connolly CM et al (2022) Antibody durability 6 months after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic

SARS-CoV-2 antibody response to the second COVID-19 vaccination in neuromuscular disease patients under immune modulating treatment

Successful vaccination (adequate elevation of anti-spike protein antibodies) is attributed with sufficient protection against a severe course of coronavirus disease 2019 (COVID-19). For patients with chronic inflammatory diseases (CID) and immunosuppression the success of vaccination is an ongoing scientific discourse. Therefore, we evaluated the antibody titer against the S1 antigen of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 2 weeks after complete immunization in patients with an underlying neuromuscular disease (NMD), who presented to our neurological day clinic and outpatient department for regular infusions of immunoglobulins. The data show that patients with chronic autoimmune NMD and simultaneous immunosuppressive or immune modulating treatment show an antibody response after vaccination with both mRNA and vector vaccines. In comparison to healthy subjects there is a comparable number of seroconversions due to the vaccination. A correlation between immunoglobulin dose and vaccination response could not be found; however, in contrast, there was a significant reduction of specific antibody synthesis, especially for the combination of mycophenolate mofetil (MMF) and prednisolone.

Keywords

Vaccination titer · Anti-Spike-Protein-Antibody · Mycophenolatmofetil · Intravenous immunoglobulin

- and musculoskeletal disease. *Lancet Rheumatol*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00417-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00417-3)
- Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L et al (2021) Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *eBioMedicine* 73:103636
 - Garcillán B, Salavert M, Regueiro JR et al (2022) Response to vaccines in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a narrative review. *Vaccines* 10(2):297. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020297>
 - Geers D, Shamier MC, Bogers S et al (2021) SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. *Sci Immunol* 6(59):eabj1750. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1750>
 - Geisen UM, Berner DK, Tran F et al (2021) Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272>
 - Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH et al (2021) Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 385(5):406–415
 - Hadjadj J, Planas D, Ouedrani A et al (2022) Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221508>
 - Hagin D, Freund T, Navon M et al (2021) Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 148(3):739–749
 - National Center for (2021) Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States
 - Jyssum I, Kared H, Tran TT et al (2022) 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* 4(3):e177–e187
 - Kamar N, Abravanel F, Marion O et al (2021) Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 385(7):661–662
 - Kaufman GN, Massoud AH, Dembele M et al (2015) Induction of regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a bridge between adaptive and innate immunity. *Front Immunol* 6:469
 - Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A et al (2021) Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 27(7):1205–1211
 - Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC (2015) Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 11(2):80–89
 - Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A et al (2022) Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 81(5):695–709
 - Madelon N, Lauper K, Breville G et al (2021) Robust T cell responses in anti-CD20 treated patients following COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab954>
 - Nimmerjahn F, Ravetch JV (2008) Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 8(1):34–47
 - Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al (2020) Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603–2615
 - Rossi F, Dietrich G, Kazatchkine M (1989) Antidiotypic suppression of autoantibodies with normal polyspecific immunoglobulins. *Res Immunol* 140(1):19–31
 - Sabatino JJ, Mittl K, Rowles W et al (2021) Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapies on SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T

- cell immunity. medRxiv : the preprint server for health sciences. <https://doi.org/10.1101/2021.09.10.21262933>
37. Sahin U, Muik A, Vogler I et al (2021) BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 595(7868):572–577
 38. Simon D, Tascilar K, Fagni F et al (2021) Efficacy and safety of SARS-CoV-2 revaccination in non-responders with immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221554>
 39. Simon D, Tascilar K, Fagni F et al (2021) SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220461>
 40. Simon D, Tascilar K, Krönke G et al (2020) Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat Commun* 11(1):3774
 41. Spycher M, Matozan K, Minnig K et al (2009) In vitro comparison of the complement-scavenging capacity of different intravenous immunoglobulin preparations. *Vox Sang* 97(4):348–354
 42. Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut, Deutscher Ethikrat, Leopoldina (2020) Wie soll der Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff geregelt werden?
 43. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T et al (2021) 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* 9:100178
 44. Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V et al (2022) COVID-19 vaccine response in people with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 91(1):89–100
 45. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al (2021) Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397(10269):99–111
 46. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A et al (2021) Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>