

Groningen, 10 augustus 2021

Geachte collegae,

Namens de onderzoekers van het RECOVAC consortium informeren we u graag langs deze weg over de uitkomsten van de RECOVAC Immuunrespons-studie en de RECOVAC Antistof-studie.

Achtergrond van de studie

De RECOVAC Immuunrespons-studie is een multicenter studie waarbij patiënten zijn geïncludeerd vanuit het UMCG, Amsterdam UMC, Radboudumc en het Erasmus MC. De studie heeft als doel om de reactie van het immuunsysteem en het klinisch beloop na vaccinatie met het mRNA-1273 vaccin (Moderna) te onderzoeken bij patiënten met CKD 4/5 (n=175), bij dialyse patiënten (n=175) en bij niertransplantatiepatiënten (n=300) met verschillende afweer onderdrukkende medicijnen. De gegevens zijn vergeleken met die van controles (n=200) zonder nieraandoening.

Eindpunt van de studie

Het primaire eindpunt van de studie is het bereiken van seroconversie, ofwel het behalen van een SARS-CoV-2 Spike S-1 specifieke antilichaam concentratie op dag 28 na de tweede vaccinatie boven de afkapwaarde voor de gebruikte test .

Ter informatie, voor de RECOVAC Immuunrespons studie is gebruik gemaakt van de antistoftest van het RIVM. Voor de RECOVAC Antistof studie (zie onder) is dat de test van Sanquin. Lokaal kunnen in ziekenhuizen weer andere testen worden gebruikt. De referentie waarden kunnen verschillen tussen de verschillende gebruikte testen. Aan harmonisatie wordt gewerkt. Belangrijk is dat we onderscheid gaan maken in drie groepen, namelijk mensen met een normale respons, een lage respons en geen respons op vaccinatie. De groepen met een normale en een lage respons worden beiden tot de groep met seroconversie gerekend. Bij een lage respons ligt de antistofwaarde echter onder de grens waarboven voldoende aanwezigheid van virus-neutraliserende antistoffen verwacht kan worden.

Resultaten

De resultaten laten bij CKD 4/5 en dialyse patiënten een opmerkelijk hoge seroconversie zien (resp. 100% en 99%) terwijl deze bij niertransplantatiepatiënten beduidend lager is (57%). Het gebruik van immunosuppressiva (specifiek mycofenolaat mofetil), hogere leeftijd en een kortere tijd na transplantatie zijn o.a. geassocieerd met een non-responder status. Hoewel CKD 4/5 en dialyse patiënten een hoge mate van seroconversie laten zien zijn de bereikte antistofconcentraties (gemiddeld resp. 2405 en 1650 BAU/ml) wel lager dan bij de gezonde controles (3186 BAU/ml). Transplantatiepatiënten hebben ook significant lagere titers van neutraliserende antilichamen en zwakkere T cel responsen in vergelijking tot controles. Overigens hebben dialyse patiënten en specifiek niertransplantatie patiënten na de vaccinatie minder vaak systemische bijwerkingen zoals koorts, koude rilling en spierpijn en zijn er geen specifieke veiligheidsproblemen gevonden.

Consequenties voor de praktijk?

De relatie tussen de immunologische respons en bescherming tegen COVID-19 is nog niet geheel duidelijk. Er is echter wel aangetoond dat een hogere antilichaam respons en vooral ook een hogere concentratie van neutraliserende antilichamen geassocieerd zijn met een lager ziekte risico. We moeten ondanks vaccinatie dus zeer alert blijven op optreden van nieuwe COVID-19 infecties in deze

patiëntengroepen, met name bij niertransplantatie patiënten. Wij blijven onze patiënten derhalve aanraden om de geldende maatregelen vanuit de overheid goed te volgen en voorzichtig te blijven in contacten met anderen.

Daarnaast is het voor patiënten met eindstadium nierfalen van belang om, indien mogelijk, gevaccineerd te worden voorafgaand aan transplantatie omdat de mate van seroconversie dan veel beter is dan na de transplantatie.

De RECOVAC Antistof-studie

Naast de RECOVAC Immuunrespons-studie hebben we ook de RECOVAC Antistof-studie uitgevoerd. In deze studie is bij een groot aantal nierpatiënten in de thuissituatie bloed afgenomen via een vingerprik methode (bij ongeveer 3000 niertransplantatie, 1000 hemodialyse en 500 CKD G4/5 patiënten). Sanquin heeft hierin de antistofrespons na vaccinatie gemeten. Deze studie bevestigt dat ruim 40% van de patiënten na niertransplantatie geen antistofrespons heeft. Opvallend werd hier bij ongeveer 5% van de patiënten met ernstig nierfalen en bij dialyse patiënten ook geen antistofrespons gezien. Dat is anders dan in de Immuunrespons studie, en mogelijk een reflectie van het feit dat dit een ongeselecteerde populatie betreft, waarvan een deel immunosuppressiva (heeft) gebruikt. Een eerste analyse suggereert dat het Moderna vaccin een betere sero-respons tot gevolg heeft dan het Pfizer vaccin, en die weer beter dan de vaccins van AstraZeneca en Janssen. De individuele resultaten zijn de tweede week van augustus naar de deelnemers verzonden.

De noodzaak voor booster vaccinatie

Tevens moeten we bij niertransplantatiepatiënten alternatieve vaccinatie strategieën ontwikkelen om een hogere mate van seroconversie te verkrijgen. We zijn bezig met de opzet van de RECOVAC booster studie, waaraan patiënten kunnen deelnemen die geen sero-respons op vaccinatie hebben. Daarbij willen we verschillende strategieën onderzoeken om een betere respons te verkrijgen, namelijk:

- a) een derde mRNA vaccinatie;
- b) een derde vaccinatie met een dubbele dosis van het mRNA vaccin;
- c) een derde vaccinatie met een vector vaccin en
- d) een derde vaccinatie met mRNA vaccin met kortdurende onderbreking van mycofenolaat mofetil bij patiënten met triple immunosuppressie en een laag immunologisch risico.

Namens de beroepsgroep zijn we in overleg met het RIVM een advies aan het opstellen om alle niertransplantatiepatiënten ook in aanmerking te laten komen voor een derde mRNA vaccin buiten studieverband. In dat geval is de boostervaccinatie onafhankelijk van seroconversie na twee vaccinaties, omdat het waarschijnlijk zinvol is ook een aanwezige, maar verminderde respons nog verder te versterken voor een optimale en langduriger bescherming. Of en wanneer dit gaat plaatsvinden is nog niet duidelijk.

Tot slot

De RECOVAC-Immuun Respons studie wordt vervolgd. Er vindt aanvullend onderzoek plaats om de immunologische effecten van de vaccinatie meer gedetailleerd op B en T cel niveau in kaart te brengen, en we zullen met aankomende bloedafnames op 6 en 12 maanden na vaccinatie de lange termijn immuunrespons meten. Om een goed beeld te krijgen hoe succesvol vaccinatie is, is het ook zeer belangrijk dat alle dialyse en transplantatie patiënten die COVID-19 ontwikkelen geregistreerd worden in ERACODA.

Dat al deze studies succesvol verlopen is het resultaat van een inspanning van zeer veel mensen. We willen het complete veld hiervoor van harte danken!

We zullen u op de hoogte houden van de ontwikkelingen.

Namens het RECOVAC consortium,

Frederike Bemelman

Ron Gansevoort

Marc Hemmeler

Luuk Hilbrands

Marlies Reinders

Jan Stefan Sanders