

Aus dem Bereich Klinische Medizin
Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Danilo Fliser

**Zelluläres und humorales Impfansprechen sowie Verträglichkeit
einer Impfung gegen das humane respiratorische Synzytial-Virus
(RSV) mit Arexvy bei chronischer Nierenkrankheit**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät (M)
der Universität des Saarlandes
2025

vorgelegt von
Richard Radun
geb. am 30.03.1997 in Binningen (Schweiz)

Tag der Promotion: 22.01.2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Danilo Fliser

Prof. Dr. med. Sören Leif Becker

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Zusammenfassung	9
2 Summary	11
3 Einleitung	13
3.1 Chronische Nierenkrankheit.....	13
3.2 Das menschliche Immunsystem.....	18
3.3 RSV	21
3.4 Fragestellung dieser Dissertation	23
4 Material und Methoden	26
4.1 Experimentelle Laborausstattung	26
4.1.1 Materialien und Geräte.....	26
4.1.2 Chemikalien und Lösungen.....	27
4.1.3 Antikörper, Antigene und Kits.....	27
4.1.4 Software.....	29
4.2 Probandenkollektiv	29
4.3 Charakterisierung und Berechnung RSV-spezifischer T-Lymphozyten.....	30
4.4 Durchflusszytometrie.....	31
4.5 FACS-Auswertung und Gating-Strategien	32
4.5.1 Auswertung von Oberflächen- und intrazellulären Färbungen nach Kurzzeitstimulation.....	32
4.6 Antikörpermessungen.....	33
4.7 Statistische Analysen	35
5 Ergebnisse	36
5.1.1 Studienkollektiv	36
5.1.2 Induktion der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen nach RSV-Impfung.....	38

INHALTSVERZEICHNIS

5.1.3	Fehlende Induktion der CD8-positiven RSV-spezifischen T-Zellen	39
5.1.4	Humorale Impfinduktion der RSV-spezifischen IgG und IgA.....	39
5.1.5	Impfspezifische humorale Induktion der RSV-F-spezifischen IgG	40
5.1.6	Abnahme der Immunogenität der RSV-Impfung mit zunehmendem CKD-Stadium.....	41
5.1.7	Eingeschränkte RSV-Impfimmunogenität bei DialysepatientInnen.....	42
5.1.8	Reduzierte zelluläre Immunogenität bei PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression.....	44
5.1.9	Keine Unterschiede in der RSV-Immunogenität bei fortgeschrittener CKD.....	45
5.1.10	Geringere humorale impfspezifische Basisimmunität bei DialysepatientInnen und PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression.....	45
5.1.11	Keine Unterschiede der zellulären Immunogenität zwischen PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen oder Diabetes mellitus.....	47
5.1.12	Signifikante inverse Korrelationen des Impfansprechens mit klinischen und laborchemischen Parametern.....	48
5.1.13	Reaktogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen.....	50
6	Diskussion.....	52
6.1	Studienkollektiv	52
6.2	Signifikante impfinduzierte Induktion der CD4-positiven RSV-spezifischen T-Zellen	53
6.3	Keine Induktion der CD8-positiven RSV-spezifischen T-Zellen	54
6.4	Signifikante quantitative humorale Impfinduktion gegen RSV ohne Änderung der Seropositivität	55
6.5	Impfspezifischer Anstieg der F-Immunglobuline bei allen Gruppen	56
6.6	Schwächere immunologische Impfreaktion mit zunehmendem CKD-Stadium.....	57
6.7	Eingeschränktes Ansprechen bei intermittierender Hämodialyse bei höheren Basisnachweisen.....	57
6.8	Eingeschränktes Ansprechen durch medikamentöse Immunsuppression	59
6.9	Nicht-signifikant unterschiedliche Effekte bei fortgeschrittener CKD	60
6.10	Signifikant reduzierte basale impfspezifische F-IgG-Nachweise in den CKD Subgruppen	60
6.11	Keine Unterschiede bei Diabetes oder Autoimmunität	61

INHALTSVERZEICHNIS

6.12	Korrelation mit Proteinurie und anderen klinisch-prognostischen Parametern.....	62
6.13	Nebenwirkungen.....	63
6.14	Ausblick	64
6.15	Limitierungen	64
6.16	Fazit.....	66
7	Literaturverzeichnis	67
8	Publikationen und Kongressbeiträge.....	82
8.1	Publikationen.....	82
8.2	Kongressbeiträge.....	82
9	Danksagung.....	84
10	Lebenslauf.....	85

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event, unerwünschte Nebenwirkung
AF700	AlexaFluor®
AKD	Akute kidney disease, akute Nierenkrankheit
AKI	Akute kidney injury, akute Nierenschädigung
APC	Allophycocyanin
APC-H7	Allophycocyanin-Hilite 7
AS01	Adjuvant-System 01
AU	Arbitrary units
BD	Becton, Dickinson and Company
BCR	B-cell receptor, B-Zell-Rezeptor
BFA	Brefeldin A
BSA	Bovines Serumalbumin
BV421/480/605/650/711	BD Horizon Brilliant™ Violet 421/480/605/650/711
CD	Cluster of differentiation
CKD	Chronic kidney disease, chronische Nierenkrankheit
CKD-EPI	Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration
Cl ⁻	Chlorid
CMV	Zytomegalievirus
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
EPO	Erythropoietin
FACS	Fluorescence-activated cell sorter, Durchflusszytometrie
FCS	Fetales Kälberserum
FDA	United States Food and Drug Administration
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
FSC	Forward scatter
G	Giga
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HZ/su	Herpes Zoster subunit Totimpfstoff
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
K ⁺	Kalium
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
L	Liter
LPS	Lipopolysaccharid
MAC	Membrane attack complex
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MIN	Minute
ML	Milliliter
MMR	Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung
NaN ₃	Natriumazid
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NLR	Nod-like Rezeptoren

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PBS	Phosphate-buffered saline
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Phycoerythrin
PeCy5/7	Phycoerythrin-Cyanin 5/7
PerCP	Peridiniumchlorophyll-Protein
PFA	Paraformaldehyd
PRR	Pattern recognition receptors, Mustererkennungsrezeptoren
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RB705	BD Horizon RealBlue™ 705
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RU	Relative Unit
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SEB	Staphylococcus aureus Enterotoxin B
SD	Standardabweichung
SSC	Side scatter
STIKO	Ständige Impfkommission
TCR	T cell receptor, T_Zell-Rezeptor
TFH	Follikuläre T-Helferzelle
TREG	Regulatorische T-Zelle
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Unit
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
V450	Fluorochrom mit Emissionsmaximum bei 450nm
VZV	Varizella-Zoster-Virus

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verhalten der RSV-spezifischen CD69+ IFN γ + T-Zellen nach RSV-Impfung.....	38
Abbildung 2 Verhalten der RSV-spezifischen IgG und IgA-Spiegel nach RSV-Impfung.....	40
Abbildung 3 Verhalten der impfinduzierten RSV-Fusionsprotein-F-spezifischen IgG-Spiegel nach RSV-Impfung.....	41
Abbildung 4 Relatives Verhalten der zellulären und humoralen Immunogenität der RSV-Impfung in Abhängigkeit der klinischen Stadien der CKD	42
Abbildung 5 Charakterisierung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen unter intermittierender Hämodialysetherapie.....	43
Abbildung 6 Charakterisierung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen mit medikamentöser Immunsuppression.....	44
Abbildung 7 Charakterisierung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen mit fortgeschrittener und weniger fortgeschrittener CKD.....	46
Abbildung 8 Charakterisierung der impfspezifischen humoralen Basisimmunität bei CKD-PatientInnen unter intermittierender Hämodialysetherapie oder medikamentöser Immunsuppression.....	47
Abbildung 9 Darstellung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen mit und ohne renale Autoimmunerkrankung sowie mit und ohne Diabetes mellitus.....	48
Abbildung 10 Korrelation des zellulären und humoralen Impfansprechens mit klinischen Kenngrößen der CKD	40
Abbildung 11 Reaktogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen	51

TABELLENVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO.....	13
Tabelle 2 Materialien.....	26
Tabelle 3 Geräte	26
Tabelle 4 Chemikalien.....	27
Tabelle 5 Lösungen.....	27
Tabelle 6 Antikörper	28
Tabelle 7 Antigene	28
Tabelle 8 Kits	29
Tabelle 9 Software.....	29
Tabelle 10 Demographische und klinische Charakteristika der CKD-PatientInnen.....	37

1 Zusammenfassung

Die chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease, CKD) und ihre Progression zur Dialysepflichtigkeit stellen ein global zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Insbesondere das als Folge eines dysregulierten Immunsystems entstehende erhöhte Infektionsrisiko geht mit einer hohen Letalität einher. Impfungen gegen bakterielle und virale Erreger stehen als effektive Präventionsmaßnahme einer Infektion oder eines schweren klinischen Verlaufs zur Verfügung, so auch die kürzlich zugelassene proteinbasierte Totimpfung gegen das respiratorische Synzytial-Virus (RSV). Bislang gab es kaum Daten zur Immunogenität der RSV-Impfung bei PatientInnen mit CKD. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Immunogenität der RSV-Impfung auf zellulärer und humoraler Ebene sowie deren Reaktogenität bei PatientInnen in verschiedenen Stadien und Entitäten der CKD. Hierfür wurden viruspezifische Antikörper mittels ELISA sowie viruspezifische T-Lymphozyten nach Kurzzeitstimulation durchflusszytometrisch charakterisiert und anhand der Expression von Aktivierungsmarkern und intrazellulären Zytokinen eingeteilt. Die Erhebung von unerwünschten Wirkungen der Impfung wurde mittels eines standardisierten Selbstfragebogens erfasst.

Zunächst wurde eine Charakterisierung der Basisimmunität gegen RSV bei PatientInnen ($n = 75$) mit einer CKD im Stadium G3a (A1-A3) bis G5d (A1-A3) nach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) durchgeführt. Danach erfolgte die Impfung mittels dem proteinbasierten Impfstoff Arexvy mit einer longitudinalen Betrachtung der zellulären und humoralen Immunogenität nach 2 Wochen. Es fand sich ein signifikanter Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen nach der Impfung bei allen PatientInnen, wobei PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression ($n = 11$ vs 44 , $p < 0,05$) oder dialysepflichtige PatientInnen ($n = 15$ vs 54 , $p < 0,05$) eine weniger ausgeprägte Reaktion zeigten als deren jeweilige Kontrollen. Gleichermaßen fand sich ein quantitativer Anstieg der RSV-spezifischen Immunglobuline IgG ($p < 0,0001$) und IgA ($p < 0,05$) sowie der impfspezifischen Immunglobuline gegen das F-Präfusions-Protein F-IgG ($p < 0,0001$). Ferner fand sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem zellulären Impfansprechen auf die RSV-Impfung und dem Ausmaß der Proteinurie bei CKD-PatientInnen ($p < 0,05$). Es fand sich kein Anstieg der RSV-spezifischen CD8-positiven T-Zellen nach der Impfung. Die Impfung wurde überwiegend ohne relevante Nebenwirkungen vertragen, die häufigsten Ereignisse waren temporäre lokale Hautreaktionen.

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend konnte die impfspezifische Immunogenität der RSV-Impfung mit Arexvy bei guter Verträglichkeit bei PatientInnen mit CKD gezeigt werden. Das Ausmaß der Impfreaktion innerhalb des CKD-Kollektivs war allerdings vom CKD-Stadium und Komorbiditäten abhängig. Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen dazu bei, Empfehlungen für CKD-PatientInnen zu formulieren für den bestmöglichen saisonalen Impfschutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion.

2 Summary

Chronic kidney disease (CKD) and its progression to dialysis dependence represent an increasingly prevalent global health problem, particularly due to the elevated infection risk with high lethality resulting from dysregulation of the immune system. Vaccinations against bacterial and viral pathogens are available as effective preventive measures against infection or severe clinical courses, including the recently approved protein-based inactivated vaccine against respiratory syncytial virus (RSV). The present study investigates the immunogenicity of RSV vaccination at both the cellular and humoral level, as well as its reactogenicity in patients with various stages and entities of CKD. To this end, virus-specific antibodies were measured by ELISA, and virus-specific T lymphocytes were characterized by flow cytometry following short-term stimulation, classified according to activation marker expression and intracellular cytokines. Adverse events following vaccination were recorded using a standardized self-report questionnaire.

First, baseline immunity against RSV was characterized in patients ($n = 75$) with CKD stages G3a (A1-A3) to G5d (A1-A3), according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Vaccination was then performed with the protein-based vaccine Arexvy, with longitudinal assessment of cellular and humoral immunogenicity after two weeks. To date, there have been very limited data on RSV vaccine immunogenicity in CKD patients. A significant increase in RSV-specific CD4-positive T cells was observed in all patients after vaccination, although patients receiving pharmacological immunosuppression ($n = 11$ vs 44, $p < 0,05$) or undergoing intermittent hemodialysis ($n = 15$ vs 54, $p < 0,05$) exhibited less pronounced responses compared to their respective. Similarly, a quantitative increase was detected in RSV-specific immunoglobulins IgG ($p < 0,0001$) and IgA ($p < 0,05$), as well as in vaccine-specific immunoglobulins against the F prefusion protein (F-IgG, $p < 0,0001$). Furthermore, a significant inverse correlation was found between the cellular vaccine response to RSV vaccination and proteinuria in CKD patients ($p < 0,05$). No increase in RSV-specific CD8-positive T cells was observed after vaccination. Reactogenicity data indicated that the vaccine was generally well tolerated without clinically relevant adverse events, with the most frequent events being local and transient in nature.

SUMMARY

In summary, vaccine-specific immunogenicity of the RSV vaccine Arexvy could be demonstrated in CKD patients with good tolerability, although the extent of vaccine responses varied substantially within the CKD cohort depending on clinical stage and comorbidities. The findings of this study contribute to a systematic characterization of vaccine responses in CKD patients and may help inform future strategies for seasonal protection against severe RSV infections.

3 Einleitung

3.1 Chronische Nierenkrankheit

Die chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease, CKD) stellt eine erhebliche und zunehmende Ursache der globalen Mortalität und Morbidität dar [39]. Definiert wird die CKD als gesundheitsbeeinträchtigende Veränderungen der renalen Funktion oder Struktur, welche für mehr als 3 Monate nachweisbar sind. Funktionelle Veränderungen umfassen hierbei unter anderem eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und/oder das Auftreten einer Proteinurie [131] und lassen sich anhand der von der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) formulierten Klassifikation entsprechend des Progressionsrisikos einordnen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO anhand von GFR und Albuminurie. Farblich markierte Heatmap des Progressionsrisikos. Grün: Niedriges Risiko, Gelb: Mittleres Risiko, Orange: Hohes Risiko, Rot: Sehr hohes Risiko (nach [131])

Stadieneinteilung der CKD			Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/g)		
GFR (ml/min/1,73m ²)	A1	A2	A3		
	<30	30-300	>300		
	G1 >90				
	G2 60-90				
	G3a 45-60				
	G3b 30-45				
	G4 15-30				
	G5 <15				

Die weltweite Prävalenz der CKD wird auf 850 Millionen betroffene Menschen im Jahr 2022 geschätzt [71]. 4.6% aller Todesfälle werden auf eine CKD oder deren unmittelbare kardiovaskuläre Folgen zurückgeführt, womit die CKD die zehnhäufigste Todesursache weltweit darstellt [38]. Neben den Mortalitätsdaten trägt die CKD maßgeblich zu medizinischer Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität bei – so sind 2019 76,5 Millionen behinderbereinigte Lebensjahre mit einer CKD assoziiert [114]. Pathophysiologisch zusammenlaufende Grundlage aller Ursachen einer CKD ist ein Untergang der Nephrone und damit einhergehend der glomerulären Filtrationskapazität, woraufhin es zur Aufrechterhaltung

EINLEITUNG

der exkretorischen Balance zu einer hämodynamischen und metabolischen Überlastung der Nierenkörperchen kommt mit konsekutiv glomerulärer Hypertonie und Hyperfiltration, welche wiederum zu einer Schädigung der verbliebenen Restnephrone führt und einen progradienten Verlust der Nierenfunktion zur Folge hat [124]. Folge der glomerulären Hyperfiltration ist eine kompensatorische Hypertrophie der Nephrone zur filtrativen Oberflächenvergrößerung, welche eine Scherbeanspruchung der Podozyten bewirkt, wodurch deren Barrierefunktion für Proteine sinkt, was sich klinisch im Auftreten einer Proteinurie, allen voran einer Albuminurie, äußert [24,70]. Die Albuminurie – bezogen auf die tägliche Kreatininausscheidung als Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) – ist auch ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität und für den Progress zu einer terminalen Niereninsuffizienz [21]. Als vorrangig ursächliche und Risikofaktoren der Progression einer CKD sind das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus zu nennen. Weitere Risiko- und Kofaktoren für die Entwicklung oder den Progress einer CKD sind unter anderem das Alter, Übergewicht, das Vorliegen von Nierensteinen oder chronisch-infektiösen Erkrankungen (e.g. Hepatitis B/C, HIV), Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen sowie vorangegangene Episoden einer akuten Nierenschädigung zu nennen [87].

Besonderen Stellenwert im Bereich der renalen Erkrankungen nehmen die Glomerulonephritiden ein aufgrund der Tatsache, dass sie trotz ihrer relativ niedrig berichteten globalen Prävalenz für einen großen Anteil aller PatientInnen mit CKD oder terminaler Niereninsuffizienz verantwortlich sind. Immunogene Toxine von pathogenen Erregern sowie die Aktivierung des angeborenen oder adaptiven Immunsystems und/oder des Komplementsystems als Folge einer Exposition mit infektiologischen, monoklonal-malignen oder autoimmunen Stimuli führen zur immunmedierten Schädigung glomerulärer Bestandteile [19]. Als solche können Glomerulonephritiden klinisch einerseits nach der Akuität in chronische, subakut oder rapid-progressive Verläufe sowie andererseits nach dem primären Muster der Schädigung anhand von Auffälligkeiten der Urindiagnostik (Proteinurie, Hämaturie) und des klinischen Bildes (arterielle Hypertonie, Volumenüberladung, renal-exkretorischer Funktionsverlust) klassifiziert werden. Ferner besteht zur diagnostischen Einordnung die histologische Klassifikation und bietet hierbei vor allem eine Unterscheidbarkeit hinsichtlich unter anderem der Verteilung, Reversibilität und Aktivität von glomerulären Läsionen (diffus oder fokal, segmental oder global) sowie deren zellulärem Befallsmuster (proliferativ,

EINLEITUNG

nekrotisierend, mesangial, kapillär, membranär) und immunologischer Aktivität (immunkomplex-mediert, Komplement-assoziiert, monoklonal oder pauci-immun) [127]. Die Behandlung von Glomerulonephritiden umfasst je nach Auslöser Strategien wie einen therapeutischen Plasmaaustausch oder medikamentöse Immunsuppression wie beispielsweise Glukokortikoide, B-Zell- oder Plasmazellklon-depletierende Therapien sowie Aktivierungs- oder Proliferationshemmer von lymphozytären Zellen und neuerdings auch Komplementinhibitoren [4]. Trotz aller Therapiestrategien sind 10 bis 15% aller Nierenersatzverfahren auf eine Glomerulonephritis zurückzuführen [150].

Als Folge des Progresses einer fortgeschrittenen CKD oder bei schweren Formen der akuten oder akut-auf-chronischen Nierenschädigung kommt es zur Dysregulation der Volumen-, Elektrolyt- und metabolischen Homöostase. Diese äußern sich klinisch in zum Teil lebensbedrohlichen Situationen und markieren bei Versagen der konservativen Therapien die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Als häufigste Form des Nierenersatzverfahrens besteht die extrakorporale Hämodialyse prinzipiell aus einem pumpenbetriebenen Kreislauf durch eine semipermeable Kapillarmembran, entlang welcher im Gegenstromprinzip Dialyseflüssigkeit im Austausch über Filtration und Partikeldiffusion mit dem Patientenblut einen Konzentrationsausgleich und damit eine Aufreinigung der die Membran passierenden Moleküle vornimmt. Die Hämofiltration hingegen nutzt das Konzept der Filtration mit Partikelkonvektion entlang eines hydrostatischen Gradienten aus und bewirkt so über die Zugabe eines möglichst zum Blutplasma isoosmolaren Substituats eine Entfernung toxischer Stoffe im Blut [67]. Eine Kombination dieser beiden Verfahren wird als Hämodiafiltration bezeichnet. Eine Umsetzung aller Dialysemalitäten lässt sich weiterhin in kontinuierliche und intermittierende sowie in langsame Hybridverfahren unterteilen. Unter Verwendung eines glucosehaltigen und damit hyperosmolaren Dialysats lässt sich auch durch Nutzung von Osmose und Diffusion eine Dialyse über das Peritoneum als endogenem Filtersystem realisieren [139]. Die meistgenutzte Form der Dialysebehandlung von Patienten mit terminaler CKD besteht in der intermittierenden Hämodialyse mit durchschnittlich 3 Sitzungen pro Woche zu je 4 Stunden Dauer. Neben den grundsätzlichen Faktoren einer funktionellen Immunmodulation durch das urämische Patientenmilieu kommt es durch den Kontakt mit den Materialien im extrakorporalen Kreislauf sowie durch die entsprechenden häodynamischen Veränderungen während einer Dialysetherapie zu verschiedenen weiteren Veränderungen im

EINLEITUNG

angeborenen und adaptiven Immunsystems [18]. Ein bereits 1977 beschriebener und bekannter Effekt der extrakorporalen Materialien ist eine Aktivierung des Komplementsystems mit erhöhter Aktivität des klassischen, Lektin- und alternativen Signalwegs und daraus konvergierend höheren messbaren Plasmaspiegeln an C3 und sC5b9 bei HämodialysepatientInnen [20,25]. Gleiches konnte gezeigt werden, dass bei HämodialysepatientInnen niedrigere Spiegel an Mannose-bindendem Lektin (MBL) nachgewiesen werden konnten und prädiktiv für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität waren [102,103]. Ebenso fand man in einer prospektiven Studie zur Testung biokompatibler Membranen bei HämodialysepatientInnen eine signifikante Korrelation zwischen kardiovaskulären Ereignissen und den Serum-C3-Spiegeln sowie eine gesteigerte Mortalität bei hohen sC5b9-Plasmaspiegeln [82].

Neben den humoralen Bestandteilen findet sich während der Hämodialysetherapie auch eine Aktivierung der zellulären angeborenen Immunantwort durch eine vermehrte Rekrutierung und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten. Selbst mit neueren, als biokompatibel eingestuften Membranen konnte eine transiente Reduktion der CD16-positiven Monozyten während einer Hämodialysebehandlung und deren signifikante Korrelation mit kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden [113]. Gleiches konnte eine vermehrte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und zugehörigen Apoptosemarkern in HämodialysepatientInnen gezeigt werden [15]. Erhöhte Serumspiegel an Tumor-Nekrose-Faktor Alpha (TNF α) und Interleukin 6 (IL 6) als klassische proinflammatorische Zytokine konnten bei HämodialysepatientInnen gemessen werden [59,61]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass das vasokonstriktorische Peptid Endothelin-1 als Marker der endothelialen Inflammation bei HämodialysepatientInnen hochreguliert ist und signifikant mit Hospitalisationen und der Mortalität assoziiert ist [79]. Die vermehrte Aktivierung und gleichzeitig funktionelle Beeinträchtigung durch vermehrten Verbrauch an angeborenen Immunzellen spiegeln den Zustand chronischer Inflammation durch gesteigerte Zytokinsekretion einerseits und eingeschränkter Immunantwort mit Infektsuszeptibilität andererseits bei PatientInnen unter Hämodialysetherapie wider [18].

Im Bereich der adaptiven zellulären Immunreaktion finden sich wenig gut charakterisierte, aber trotzdem beobachtete Veränderungen bei HämodialysepatientInnen. So konnte bei PatientInnen mit chronisch intermittierender Hämodialyse eine Reduktion der

EINLEITUNG

antiinflammatorischen Th2- und regulatorischen T-Zellen (Treg) beobachtet werden zusammen mit einer Reduktion von Interleukin 4 (IL-4) und einer vermehrten Sekretion von Interferon-Gamma (IFNg) [89]. Gleichzeitig konnte unmittelbar nach einer Hämodialysebehandlung ein gesteigertes apoptotisches Signal an CD4-positiven T-Zellen gefunden werden sowie eine verringerte Proliferation von CD4-positiven T-Zellen und eine vermehrte CD4/CD8-Ratio [16,83,84]. Mit Progress der CKD kommt es zur zunehmenden Retention harnpflichtiger Substanzen, was man als Urämie bezeichnet. Als solche mediieren Urämietoxine inflammatorische Prozesse, welche zum Progress der endothelialen Dysfunktion bei CKD und zur funktionellen Immunsuppression beitragen. So konnte gezeigt werden, dass durch Urämietoxine eine Reduktion der kostimulatorischen Signale CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen induziert wird [42]. Begleitend konnte eine verminderte Zytokinsekretion auf Lipopolysaccharid (LPS) – Stimulation in Monozyten von terminal niereninsuffizienten PatientInnen zusammen mit einer signifikant verminderten Expression des Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) als Hinweis auf eine gesteigerte immunologische Suszeptibilität auf bakterielle Infektionen gefunden werden [5]. Ferner kommt es durch Urämietoxine zum Verlust der intestinalen Barrierefunktion mit Auftauchen von mikrobiellen Toxinen im Blut von HämodialysepatientInnen, welche wiederum zum proinflammatorischen Milieu der Urämie beitragen [117,149].

Zusammenfassend tragen multiple unter anderem Urämie-assoziierte und durch eine Dialysebehandlung induzierte prozedurale Effekte zu einer Dysregulation des angeborenen und adaptiven humoralen und zellulären Immunsystems bei CKD- und HämodialysepatientInnen bei, deren klinische Konsequenz sich in gehäuften Infektionen, vermehrten kardiovaskulären Ereignissen, einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen und damit letztlich einer stark erhöhten Mortalität äußert [18,136]. Aufgrund der oben genannten Dysregulationen des Volumen-, Elektrolyt-, Metabolithaushalts und des Immunsystems im Verlauf der CKD und bei DialysepatientInnen stellt die Nierentransplantation die bestmögliche Nierenersatztherapie dar hinsichtlich Mortalität, Sekundärkomplikationen und Lebensqualität [51,142]. Aufgrund globaler Organknappheit und alloimmunen Phänomenen sind jedoch Nierentransplantationen nicht immer ohne Weiteres und komplikationslos verfügbar; so betrug die mediane Wartezeit im Zeitraum 2006 bis 2020 für eine Nierentransplantation in Deutschland 5,8 Jahre [68]. Ferner sind infektiologische Probleme

einerseits sowie Abstoßungsepisoden andererseits nach erfolgter Nierentransplantation Hürden, welche durch eine genau abgestimmte immunsuppressive Medikation und regelmäßiges Screening vermieden werden müssen [29].

3.2 Das menschliche Immunsystem

Das menschliche Immunsystem dient einer schnellen und zielgerichteten Entfernung von endogenen und exogenen Pathogenen aus dem System und besteht dabei aus unterschiedlichen, vorwiegend in Blut, Lymphknoten, Bindegewebe und Knochenmark befindlichen Zellen sowie deren Interaktion mit zirkulierenden Stoffen und den verschiedenen Organsystemen. Hierbei unterscheidet man grundsätzlich zwischen dem zellulären Immunsystem aus adaptivem und angeborenem System und deren unterschiedlichen Effektorzellen einerseits sowie dem humoralen Immunsystem mit löslichen Faktoren wie dem Komplementsystem und den Immunglobulinen andererseits.

Zur angeborenen zellulären Immunität zählen unter anderem verschiedene zur Phagozytose fähige Zellen, darunter insbesondere die Granulozyten, dendritischen Zellen und Makrophagen, wobei Makrophagen zum großen Teil aus migrierten und differenzierten Monozyten bestehen. Im Rahmen der Elimination intrazellulärer Infektionen gibt es außerdem die angeborenen lymphatischen Zellen wie beispielsweise natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Als Phagozyten können die oben genannten Zelltypen exogene Pathogene wie beispielsweise bakterielle Erreger direkt aufnehmen und zerstören und dadurch eine unmittelbare Immunreaktion bewirken, welche schneller als das adaptive Immunsystem wirkt. Diese erste unspezifische Reaktion geschieht primär über Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors, PRR), welche für das Pathogen typische sogenannte pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) binden. Zu den oben genannten PRRs zählen verschiedene membranöse Rezeptoren wie die Familie der Toll-like-Rezeptoren (TLR), aber auch zytoplasmatische Rezeptoren wie die NOD-like-Rezeptoren (NLR), wodurch sowohl extrazellulär als auch intrazellulär Pathogene oder zelluläre Schädigungsmuster durch exogene Pathogene erkannt werden können [95]. Neben der direkten Elimination von Bakterien und anderen Pathogenen bewirkt das angeborene Immunsystem außerdem die Mediation einer lokalen Inflammation mittels Sezernierung von

EINLEITUNG

Zytokinen und Chemokinen, wodurch wiederum weitere Immunzellen in das infizierte Gewebe migrieren und so die Pathogene eliminiert werden können.

Neben der angeborenen zellulären Immunität erfolgt bei einer Immunreaktion auch eine adaptive zelluläre Immunantwort, welche mithilfe von spezifischen Antigenrezeptoren auf der Oberfläche von Lymphozyten bestimmte Erreger beziehungsweise deren Antigene gezielt beseitigen und nachfolgend eine anhaltende Immunität mittels der Entwicklung von Gedächtniszellen erzielen können. Zu den Zellen mit antigenspezifischen Rezeptoren zählen insbesondere die beiden großen Gruppen der B-Lymphozyten und T-Lymphozyten. Bei den B-Zellen handelt es sich um im Knochenmark heranreifende Lymphozyten, auf deren Oberfläche der antigenspezifische B-Zell-Rezeptor (BCR) exprimiert wird. Hierbei handelt es sich um membrangebundene Antikörperformationen, welche lösliche Antigene in unprozessierter Form erkennen können. Aufgrund ihrer Funktion als antigenpräsentierenden Zellen erfolgt eine Phagozytose des Antigens mit Aufspaltung in kleinere Formen wie beispielsweise Peptidketten und nachfolgende Rückführung an die Zelloberfläche mittels Kopplung an den MHC-Klasse-II-Komplex. Nach Bindung eines Antigens erfolgt eine Aktivierung der B-Zelle sowohl T-Zell-abhängig als auch T-Zell-unabhängig. Bei der T-Zell-abhängigen Form handelt es sich um eine Kombination aus Antigenerkennung am BCR sowie die Bindung einer T-Helferzelle an die B-Zelle mittels deren Antigenpräsentation über den MHC-II-Komplex. Infolge dieser zwei Signale kommt es zur klonalen Expansion mit Affinitätsreifung und Isotypenwechsel, nach denen letztlich eine Differenzierung in antikörperproduzierende Plasmazellen und B-Gedächtniszellen erfolgt. Anders als die B-Zellen sind T-Lymphozyten Ziel der Antigenpräsentation über Expression ihrer antigenspezifischen T-Zell-Rezeptoren (TCR) an der Membranoberfläche. Durch Bindung eines auf dem MHC-Klasse-II-Komplex präsentierten Antigenpeptids mit dem zugehörigen TCR wird eine Signalkaskade zur Aktivierung der T-Zelle ausgelöst. Daneben gibt es sogenannte Superantigene wie beispielsweise Staphylococcus Enterotoxin B (SEB), welche durch direkte Bindung an MHC-Moleküle und die V β -Region des T-Zell-Rezeptors einen polyklonalen Stimulus der T-Zell-Aktivierung bieten [112]. Als Corezeptoren für die klassische Aktivierung über antigenpräsentierende Zellen dienen unter anderem die Membranproteine CD8 und CD4, welche jeweils an das MHC-Klasse-I- beziehungsweise MHC-Klasse-II-Molekül binden und an den T-Zell-Rezeptor anlagern. Bei den CD8-positiven T-Zellen handelt es sich nach Aktivierung um sogenannte cytotoxische Effektor-T-Lymphozyten, welche über die

EINLEITUNG

Ausschüttung von Granulysin, Granzymen und Perforin infizierte Zellen zerstören und über beispielsweise den Fas-Liganden eine Apoptose induzieren [135]. Bei den CD4-positiven T-Lymphozyten hingegen bewirkt eine Aktivierung eine Ausdifferenzierung zu unterschiedlichen T-Helper-Zellen, welche wiederum verschiedene Zytokine produzieren und so eine lokal konzentrierte und regulierte Immunantwort steuern. Unterteilt werden die T-Helferzellen in drei größere Gruppen, die Th1-, Th2- und Th17-Helferzellen, welche auf unterschiedliche andere Immunzellen über ihr Zytokinprofil wirken. Th1-Zellen kennzeichnen sich durch Sekretion von Zytokinen wie Interferon γ (IFN γ), Interleukin 2 (IL-2) oder Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α), welches die Differenzierung und Aktivierung von Makrophagen anregt. Th2-Zellen bewirken durch Sekretion von unter anderem Interleukin 4 (IL-4) und Interleukin 10 (IL-10) eine Hemmung klassisch aktiverter Makrophagen und bewirken eine vermehrte Antikörperproduktion in B-Zellen. Th17-Helferzellen sezernieren namensgebend Interleukin 17 (IL-17) und bewirken eine Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten in das infizierte Gewebe. Daneben gibt es weitere wichtige Helferzell-Subpopulation, welche man als follikuläre (T_{FH}) und regulatorische (T_{reg}) T-Zellen bezeichnet. T_{FH} -Zellen bewirken in sekundär lymphatischen Organen eine Selektion und Proliferation von zu Plasmazellen differenzierenden B-Zellen sowie den Isotypenwechsel. T_{reg} wiederum bewirken eine Toleranzinduktion gegenüber Antigenen und eine Hemmung der T-Zell-Proliferation über verschiedene immunsuppressiv wirkende Zytokine [147]. Neben der oben genannten Aktivierung durch den Komplex aus T-Zell-Rezeptor und peptidbeladenem MHC-Molekül mit Anlagerung von CD4 oder CD8 bestehen für die Aktivierung und Regulation von T-Zellen verschiedene Corezeptoren wie beispielsweise CD80/CD86 auf der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen, welche das von auf T-Zellen befindliche CD28 binden und so die klonale Expansion der Effektorzellen fördern. Initial kennzeichnen sich die aktivierten T-Zellen durch Sekretion ihrer zugeordneten Zytokine beziehungsweise Zytokinprofile sowie Expression verschiedener Aktivierungsmarker wie CD69. Im zeitlichen Verlauf einer Immunreaktion kommt es dann zu vermehrten regulatorischen und selbstinhibitorischen Mechanismen wie der Expression von zytotoxischem T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA4), welches durch kompetitive Bindung mit CD80/86 die CD28-Costimulation inhibiert [146]. Im Anschluss an die Erregerelimination kommt es neben der Herunterregulation der T-Zell-Aktivierung zu einer Differenzierung zu Gedächtniszellen, welche bei erneutem Antigenkontakt eine schnellere und gezielte Immunantwort bewirkt.

EINLEITUNG

Neben den oben genannten angeborenen und adaptiven zellulären Mechanismen in der Bekämpfung von Pathogenen gibt es lösliche Bestandteile des Immunsystems, welche mehrheitlich aus Immunglobulinen und dem Komplementsystem bestehen. Zu Plasmazellen differenzierte und aktivierte B-Zellen sezernieren große Mengen an löslichen Immunglobulinen. Die verschiedenen Isotypen umfassen im Allgemeinen IgG, IgA, IgD, IgE und IgM, wobei IgM Pentamere bildet und durch die Größe vor allem im Blut zirkuliert, wodurch führend das Komplementsystem aktiviert wird. Die kleineren Isotypen IgG und IgE bilden Monomere und kennzeichnen sich durch eine bessere Gewebepermeabilität. IgE interagiert mit Mastzellen über deren Oberflächenrezeptoren an Haut und mukosalen Geweben und tragen somit zur epithelialen und mukosalen Barrierefunktion bei der Immunantwort bei. Das häufigste Immunglobulin ist der Isotyp IgG und dient der Opsonisierung von Erregern und aktiviert das Komplementsystem. IgA wiederum bildet Monomere oder Dimere aus und besitzt vorwiegend neutralisierende Funktion. Es findet sich vorwiegend in respiratorischem Epithel, exokrinen Drüsengeweben und im Gastrointestinaltrakt, sodass es zur intakten immunologischen Barrierefunktion gegenüber Pathogenen beiträgt [95]. Begleitend besteht als humoraler Gegenpart zu den Immunglobulinen im angeborenen Immunsystem das Komplementsystem, welches eine schnelle Opsonierung und Elimination von Krankheitserregern im Blut ermöglicht. Hierbei wird zwischen dem klassischen, dem alternativen und dem Lektin-Signalweg unterschieden. Grundlegend konvergieren diese Signalwege über die C3-Konvertase, die in G3a und G3b gespalten wird, welche als opsonisierende Peptide wirken und weiterhin die C5-Konvertase ausbilden. Hierdurch wird C5 in C5a und C5b gespalten, wobei C5b letztlich die Bildung des membranangreifenden Komplexes (sC5b9/MAC) fördert und damit zytotoxisch wirkt [32].

3.3 RSV

Das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein entscheidender Faktor in der weltweiten Entwicklung saisonal gehäufter respiratorischer Infekte. Das Risiko zum Progress eines RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfekts mit einhergehend hoher Morbidität und Mortalität ist vor allem bei immunknappen (i.e. Kindern) und immungeschwächten, d.h. Älteren und chronisch erkrankten PatientInnen gegeben. RSV ist als Einzelstrang-RNA-Virus aufgebaut und wird vorwiegend als Tröpfcheninfektion übertragen. Grundsätzlich wird zwischen zwei Subgruppen, RSV-A und RSV-B, unterschieden anhand verschiedener antigenischer Strukturen im G-

EINLEITUNG

Adhäsionsprotein. Die durchschnittliche Inkubationszeit beträgt 2 bis 8 Tage [110]. Durch gezieltes Andocken an respiratorische Epithelzellen kommt es dann über das F-Fusionsprotein zur Fusion mit der Zellmembran und nachfolgender Transkription viraler Geninformation, wodurch es histologisch zu den namensgebenden Zellverbänden beziehungsweise Synzytien kommt [6]. Diagnostisch stellt dementsprechend der molekulargenetische Polymerase-Kettenreaktion (PCR) - Nachweis aus respiratorischem Material (z.B. Nasopharyngealabstrich) den Goldstandard dar. Infolge der Virionenfreisetzung kommt es zur Immunreaktion mit lokaler Inflammation und Atemwegsobstruktion [99]. In zahlreichen Fällen verläuft die Erkrankung als unkomplizierte Atemwegsinfektion, bei entsprechender Risikokonstellation sind jedoch schwere Verläufe mit respiratorischer Insuffizienz beziehungsweise respiratorischem Versagen möglich [96]. Die Therapie stützt sich auf im wesentlichen supportive Maßnahmen wie Ausgleichen eines Volumendefizits, lokale antioberstruktive und sekretmobilisierende Inhalativa und Sicherstellung der Oxygenierung mittels Sauerstoffgabe und/oder Atemunterstützung. Spezifische antivirale Therapiestrategien bestehen nicht. In schweren oder Hochrisikofällen kann eine Therapie mit Ribavirin erwogen werden, welche aufgrund der pleiotropen unerwünschten Nebenwirkungen jedoch nicht generell empfohlen wird [140]. Daneben bestehen passive Immunisierungsmöglichkeiten mittels der monoklonalen Antikörpertherapien Palivizumab sowie das kürzlich 2022 zugelassene länger wirksame Nirsevimab zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um langwirksame Antikörperformulierungen, welche gezielt das F-Protein von RSV binden und aktuell als Einmalimmunisierung für die erste RSV-Saison von Neugeborenen und Säuglingen empfohlen werden [90,110].

Neben den oben genannten Therapiestrategien bestehen in den Vereinigten Staaten seit 2023 sowie in Europa seit 2024 zugelassene aktive Immunisierungsstrategien gegen RSV für entsprechende Risikopopulationen sowie zahlreiche weitere Impfstoffe, welche sich in klinischer Testung befinden [143]. In einer Phase-III-Zulassungsstudie wurde der proteinbasierte Totimpfstoff Abrysvo bei Erwachsenen über 60 Jahren getestet und zeigte ein signifikant selteneres Auftreten von RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfektionen entsprechend einer Impfeffektivität von 81,5% bei zur Placebotherapie unveränderter Rate an systemischen oder schweren unerwünschten Wirkungen [148]. In einer weiteren, weltweiten Phase-III-Studie fand sich eine signifikante Reduktion an unteren Atemwegsinfektionen bei

EINLEITUNG

Neugeborenen mittels maternaler Impfung von Abrysvo im dritten Trimenon, entsprechend einer Impfeffektivität von 81,8% [62]. Ferner wurde in einer weiteren internationalen, Placebo-kontrollierten, randomisierten kontrollierten Studie die Einmalgabe von Arexvy, eines mittels dem AS01E-System adjuvantierten Impfstoffs der Firma GlaxoSmithKline, welcher auf dem RSV-Präfusions-F-Protein basiert, bei älteren Personen über 60 Jahre getestet mit einer Impfeffektivität von 94,1% hinsichtlich der Reduktion von RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfektionen [100]. Ferner konnte in einer Phase-III-Nachbeobachtungsstudie gezeigt werden, dass eine Impfeffektivität über bislang zumindest zwei RSV-Saisons besteht und eine Nachimpfung nach einem Jahr klinisch keinen additiven Effekt auf die Vakzineffektivität bot [57]. Auch der mRNA-Impfstoff RESVIA (mRNA-1345), welcher für das stabilisierte RSV-Präfusions-F-Protein kodiert, hat sich in einer großen Phase-III-Studie als wirksam in der Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfektionen gezeigt mit einer Impfeffektivität von 83,7% im Vergleich zu Placebo bei einer allerdings höheren Rate an lokalen und systemischen unerwünschten Ereignissen, welche überwiegend als leicht bis mäßig zu klassifizieren waren [152].

Die Kombination aus medikamentöser Immunsuppression bei Glomerulonephritiden oder zur Abstoßungsprophylaxe nach Nierentransplantation, endogener Immundysfunktion bei CKD sowie prozeduralen Effekten auf das angeborene und adaptive Immunsystem durch eine Hämodialysetherapie trägt maßgeblich dazu bei, dass bei nephrologischen PatientInnen neben der Behandlung der Grunderkrankung, der Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren und CKD-assozierter Komorbiditäten besonderes Augenmerk auf eine adäquate Infektionsprophylaxe gelegt werden muss. So empfiehlt die ständige Impfkommission (STIKO) mit Stand Juli 2025 zusätzlich zu den Standardimpfungen bei PatientInnen mit chronischer Nierenkrankheit eine altersunabhängige Indikationsimpfung gegen Influenza und Pneumokokken sowie Herpes Zoster ab 50 Jahren und seit der Zulassung 2024 auch gegen das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ab 60 Jahren mit Abrysvo, Arexvy oder RESVIA (mRNA – 1345) [109].

3.4 Fragestellung dieser Dissertation

Mit der Zulassung von proteinbasierten und mRNA-basierten Impfstoffen gegen RSV in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2023

EINLEITUNG

sowie durch die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) im Jahr 2024 bei Älteren und chronisch erkrankten PatientInnen bietet sich eine neue Möglichkeit zur Prävention und Prophylaxe schwerer saisonal gehäufter unterer Atemwegsinfektionen. Empfohlen ist die Impfung laut der STIKO für alle PatientInnen ab 75 Jahren sowie PatientInnen mit erhöhtem Risiko einer schwer verlaufenden Erkrankung ab 60 Jahren. Zu den Risikogruppen werden PatientInnen mit chronischen Erkrankungen wie einer CKD gezählt. Daher erfolgte die im Folgenden genannte Datenerhebung im Rahmen der ohnehin routinemäßig empfohlenen RSV-Impfung. Bislang liegen kaum Daten zur Immunogenität und Reaktogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen sowie zur Korrelation klinischer Parameter der CKD mit dem Ausmaß des zellulären und humoralen Impfansprechens vor, sodass sich die vorliegende Arbeit mit folgenden Fragestellungen befasst:

1. Erfassung des zellulären und humoralen Impfansprechens auf die RSV-Impfung mittels Arexvy bei PatientInnen mit chronischer Nierenkrankheit

Zur Einordnung der Immunogenität der RSV-Impfung auf PatientInnen mit CKD erfolgte ein Vergleich des Anteils an RSV-spezifischen Effektor-T-Zellen unmittelbar vor sowie kurz nach der Einmalimpfung. Ferner wurden RSV-spezifische und für das Impfantigen (F-Fusionsprotein) spezifische Immunglobuline mittels ELISA bestimmt und quantifiziert

2. Ausmaß des RSV-Impfansprechens in Abhängigkeit des CKD-Stadiums und Korrelation mit klinischen Parametern zur Abschätzung des Impfansprechens

Um Unterschiede im Impfansprechen und den Effekt einer chronischen Nierenkrankheit auf die zelluläre und humorale Immunität herauszuarbeiten, wurden die PatientInnen nach dem klinischen Stadium der CKD stratifiziert und Korrelationen mit verschiedenen klinischen und paraklinischen Parametern eines Progresses der CKD durchgeführt.

3. Ermittlung des Effekts einer intermittierenden Hämodialysetherapie oder einer medikamentösen Immunsuppression auf Einschränkungen der zellulären und humoralen Immunogenität nach RSV-Impfung

Ferner wurden der relative Anteil an RSV-spezifischen T-Zellen sowie die Serumspiegel für RSV-IgG, RSV-IgA und RSV-F-IgG im kurzfristigen zeitlichen Verlauf bei PatientInnen mit

EINLEITUNG

intermittierender Hämodialysetherapie oder einer medikamentösen Immunsuppression als besonderen Risikogruppen miteinander verglichen.

4. Sicherheit der RSV-Impfung hinsichtlich lokaler und systemischer Nebenwirkungen bei CKD-PatientInnen

Zu guter Letzt wurde die RSV-Impfung Arexvy auf ihre Sicherheit hinsichtlich lokaler und systemischer Nebenwirkungen bei CKD-PatientInnen getestet und nach deren klinischem Stadium unterteilt. Zur Einschätzung, ob ein selbstberichtetes Auftreten von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen einen messbaren Effekt auf das zelluläre Impfansprechen hat, wurde der kurzfristige Verlauf am Anteil der RSV-spezifischen T-Zellen nach PatientInnen mit oder ohne Auftreten von Nebenwirkungen miteinander verglichen.

4 Material und Methoden

4.1 Experimentelle Laborausstattung

In den nachfolgenden Tabellen ist die experimentelle Laborausstattung aufgelistet, welche zur experimentellen Durchführung dieser Arbeit nötig war.

4.1.1 Materialien und Geräte

Tabelle 2 Materialien

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
Polystyrol-Röhre (5ml, Rundboden, FACS)	Sarstedt, Nümbrecht
Pipettenspitzen (10µl, 200µl, 1000µl)	Sarstedt, Nümbrecht
Polypropylen-Reagiergefäß (1,5ml)	Sarstedt, Nümbrecht
Polypropylen-Schraubröhre (15ml, 50ml)	Sarstedt, Nümbrecht
S-Monovette® EDTA	Sarstedt, Nümbrecht
S-Monovette® Lithium-Heparin	Sarstedt, Nümbrecht
S-Monovette® Serum	Sarstedt, Nümbrecht
Combitips advanced® (2,5ml, 5ml)	Eppendorf, Hamburg
Verschlussfolie Parafilm	Bemis, Neenah
96-well-Mikrotiterplatten	Greiner, Frickenhausen

Tabelle 3 Geräte

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
Brutschrank HERACELL 240ti	Heraeus, Hanau
Sicherheitswerkbank (Hera Safe KS)	Heraeus, Hanau
Tischzentrifuge Megafuge 1.0R	Heraeus, Hanau
Eppendorf Research® mechanische Pipette (2,5, 10, 20, 100, 200, 1000µl) (1, 8 Kanäle)	Eppendorf, Hamburg
Mehrfachdispenser HandyStep® Touch S	Brand, Wertheim
Durchflusszytometer FACSymphony™ A3, FACSCanto™ II	BD Biosciences, Heidelberg

MATERIAL & METHODEN

Multimodus-Mikrotiterplatten-Lesegerät Varioskan LUX	ThermoFisher Scientific, Waltham
Reagenzglasschüttler Genie® 2	Scientific Industries, Bohemia

4.1.2 Chemikalien und Lösungen

Tabelle 4 Chemikalien

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
Bovines Serumalbumin (BSA)	Serva, Heidelberg
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Serva, Heidelberg
Natriumazid (NaN ₃)	Serva, Heidelberg
Paraformaldehyd, (PFA, pH 7,4 – 7,6)	AppliChem, Darmstadt
Saponin	Sigma-Aldrich, Steinheim
Staphylococcus-Enterotoxin B (SEB)	Sigma-Aldrich, Steinheim
Brefeldin A (BFA)	Sigma-Aldrich, Steinheim
Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA)	Sigma-Aldrich, Steinheim

Tabelle 5 Lösungen

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
FACS-Puffer (PBS, 5 % FCS, 0,5 % BSA, 0,07 % NaN ₃)	
FACS Clean	BD Biosciences, Heidelberg
FACS Flow	BD Biosciences, Heidelberg
FACS Shutdown	BD Biosciences, Heidelberg
FACS™ Lysing-Solution (10x konzentriert)	BD Biosciences, Heidelberg
Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS)	Sigma-Aldrich, Steinheim
Saponin-Puffer (FACS-Puffer, 0,1 % Saponin)	

4.1.3 Antikörper, Antigene und Kits

Sämtliche für die Durchflusszytometrie verwendeten Antikörper und Antikörper-Konjugate stammen von der Firma BD Biosciences und waren für menschliche Antigene geeignet.

MATERIAL & METHODEN

Tabelle 6 Antikörper

Antikörper	Fluorochrom	Klon	Isotyp	Konzentration	Research Resource ID
CD3	FITC	SK7	IgG κ	1:50	AB_2811220
CD4	APC-H7	SK3	IgG κ	1:33.3	AB_1645732
CD4	APC-H7	SK3	IgG κ	1:50	AB_1645732
CD8	PerCP	SK1	IgG1	1:12.5	AB_2868802
CD8	RB705	RPA-T8	IgG1 κ	1:1000	AB_3685603
CD19	PE	SJ25C1	IgG1 κ	1.25µl	AB_10640419
CD20	BV480	2H7	IgG2a κ	0,5µl	AB_2739578
CD27	BV605	L128	IgG1	1µl	AB_2744351
CD28		L293	IgG1 κ	1µg/ml	AB_400367
CD38	BV421	HB7	IgG1 κ	0.5µl	AB_2739856
CD49d		9F10	IgG1 κ	1µg/ml	AB_396068
CD69	PE-Cy7	L78	IgG1 κ	1:50	AB_1937286
CD69	PE-Cy7	L78	IgG1 κ	1:200	AB_1937286
CD152 (CTLA-4)	APC	BNI3	IgG2a κ	1:25	AB_398615
CD152 (CTLA-4)	PE-Cy5	BNI3	IgG2a κ	1:50	AB_10893816
CD185 (CXCR5)	RB705	RF8B2	LOU/M IgG2b κ	0.5µl	AB_2313576
CD278 (ICOS)	BV711	DX29	IgG1 κ	2.5µl	AB_2738440
CD279 (PD-1)	PE-CF594	MIH4	IgG1 κ	2.5µl	AB_2869902
IgD	PE-Cy7	IA6-2	IgG2a κ	1µl	AB_10642457
IFNγ	FITC	4S.B3	IgG1 κ	1:100	AB_395473
IFNγ	BV480	B27	IgG1 κ	1:66.7	AB_2739503
IL-2	PE	MQ1- 17H12	IgG2a	1:25.5	AB_397231
IL-2	BV650	MQ1- 17H12	IgG2a κ	1:33.3	AB_2738637
TNF	AF700	MAb11	IgG1 κ	1:100	AB_396978
TNF	V450	MAb11	IgG1 κ	1:50	AB_10646031

Tabelle 7 Antigene

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
PM-pan-RSVselect-1 Peptidmix	JPT Peptide Technologies, Berlin
PM-HRSVA-FGF0 RSV-A2	JPT Peptide Technologies, Berlin

MATERIAL & METHODEN

PM-HRSVB-FGF0 RSV-B1	JPT Peptide Technologies, Berlin
----------------------	----------------------------------

Tabelle 8 Kits

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
Anti-RSV-ELISA-Kit (IgG)	Euroimmun, Lübeck
Anti-RSV-ELISA-Kit (IgA)	Euroimmun, Lübeck
Anti-RSV-F-ELISA-Kit (IgG)	Alpha Diagnostics, San Antonio

4.1.4 Software

Tabelle 9 Software

Bezeichnung	Hersteller, Firmensitz
Microsoft Access 2016	Microsoft, Redmond
Microsoft Excel 2016	Microsoft, Redmond
Microsoft PowerPoint 2016	Microsoft, Redmond
Microsoft Word 2016	Microsoft, Redmond
Prism 8/10	GraphPad, La Jolla
BD FACSDiva™ Software	BD Biosciences, Heidelberg
Zotero 6	Roy Rosenzweig Center for History and New Media, Fairfax County

4.2 Probandenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2025 bis einschließlich Mai 2025 wurden PatientInnen mit einer chronischen Nierenkrankheit in unterschiedlichen klinischen Stadien aus dem elektiven Zentrum sowie aus der teilstationären Dialyseabteilung der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Abteilung für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum des Saarlandes, Campus Homburg, prospektiv rekrutiert. Entsprechend den geltenden Empfehlungen der STIKO erfolgte im Studienzeitraum nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Einmalimmunisierung mit dem proteinbasierten Impfstoff RSVPreF3-AS01_E (Arexyv). Hierfür erfolgte eine intramuskuläre Vakzininjektion in den Musculus deltoideus unter aseptischen Arbeitsbedingungen nach vorheriger lokaler Hautdesinfektion unter Verwendung

MATERIAL & METHODEN

von aseptischen, sterilen Kanülen und Spritzen nach den geltenden Leitlinien der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Zur Bestimmung des kurzfristigen zellulären und humoralen Impfansprechens erfolgte eine Blutentnahme mit Gewinnung von 1x2,7ml EDTA-Blut sowie 1x4,7ml Lithium-Heparin-Blut unmittelbar vor der Impfung sowie nach zwei Wochen. Ferner erfolgte zur Erhebung der lokalen und systemischen Reaktogenität ein standardisierter Selbstfragebogen. Einschlusskriterien waren entsprechend der Empfehlungen der STIKO alle PatientInnen ab 60 Jahren mit einer chronischen Nierenkrankheit und einer anhand des Kreatinins errechneten geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach der CKD-EPI-Formel ab dem Stadium G3a bis G5 einschließlich G5d nach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligungserklärung von Seiten der PatientInnen und/oder medizinische Kontraindikationen gegen die RSV-Impfung wie beispielsweise einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder die sonstigen in der Fachinformation genannten Bestandteile. Für die Studienteilnahme wurden die PatientInnen ausführlich aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Erhebung erfolgte gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und ein positives schriftliches Votum der Ethikkommission (Zeichen 99/24) liegt vor.

4.3 Charakterisierung und Berechnung RSV-spezifischer T-Lymphozyten

Zur Charakterisierung der Immunogenität des RSV-Impfstoffs erfolgte eine in vitro Charakterisierung der entsprechenden virusspezifischen T-Lymphozyten unter Nachempfindung der pathophysiologischen Bedingungen. Hierfür wird grundsätzlich eine mit Heparin antikoagulierte Blutprobe mittels Zugabe von Viruspeptiden spezifisch antigenstimuliert unter Zugabe von T-Zell-Aktivierungs-Costimulantien. Die nachfolgend stattfindende Antigenpräsentation durch antigenpräsentierende Zellen bewirkt eine antigenspezifische T-Zell-Aktivierung mit klonaler Expansion und Zytokinsekretion. Zum Nachweis der Zytokinsekretion erfolgt eine Sekretionshemmung, wodurch die Zytokine intrazellulär verbleiben. Nach der Kurzzeitstimulation und Sekretionshemmung erfolgt eine Aufreinigung und Stabilisierung der Probe mittels Erythrozytenlyse und Leukozytenfixierung. Abschließend wird die Zellmembran mittels Zugabe von Saponinen permeabilisiert und mit dem zu messenden Antikörpermisch inkubiert, bevor die an die Antikörper gebundenen Fluorochrome durchflusszytometrisch detektiert werden können.

MATERIAL & METHODEN

Im konkreten vorliegenden Experiment wurden 225 μ l Vollblut mittels Zugabe von Antikörpern gegen CD28 und CD49d zu je 1 μ g/ml costimuliert und nachfolgend mit einem RSV-pan-Peptidmix à 2 μ g/ml (PM-pan-RSVselect-1 Peptidmix) für 2 Stunden bei 37°C im Brutschrank mit 5% CO₂-Gehalt stimuliert, während 0,64% Dimethylsulfoxid (DMSO) als Lösungssubstanz des Peptidmix als Negativkontrolle verwendet wurde und *Staphylococcus aureus* Enterotoxin B (SEB) als entsprechende polyklonale Positivkontrolle. Anschließend wurde 10 μ g/ml Brefeldin-A (BFA) als Sekretionsinhibitor zugegeben und weitere 4 Stunden im Brutschrank bei o.g. Bedingungen inkubiert. Nach der Stimulation wurden 100 μ l/ml einer 20mM Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA)-Lösung zugegeben, um aneinander und an der Probenwand haftende Zellen abzulösen, und nach kräftiger Durchmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Zur Erythrozytenlyse und Zellfixierung wurden anschließend 2ml Becton Dickinson Lysingsolution zupipettiert, weitere 10 Minuten inkubiert, die Proben für 7 Minuten bei 1300rpm zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Das verbliebene Lymphozytenpellet wurde in 2ml FACS-Puffer gewaschen, erneut zentrifugiert und nach Absaugen des Überstands abermals in 2ml FACS-Puffer resuspendiert. Für die entsprechende Oberflächenfärbung und intrazelluläre Zytokinfärbung wurden anschließend 2ml Saponin-Puffer pro 200 μ l Zellsuspension gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zentrifugation und Absaugen des Überstands erfolgte die Zugabe von 50 μ l des zu detektierenden Antikörpermischs pro Probe. Im Antikörpermisch fanden sich für die intrazelluläre Färbung Fluorochrom-gekoppelte Antikörper gegen CD4, CD8, CD69, IFN γ , IL-2, TNF α und CTLA-4 in den o.g. Arbeitskonzentrationen. Nach 30 bis 45 Minuten lichtgeschützter Inkubation bei Raumtemperatur wurde erneut mit Zugabe von FACS-Puffer die Probe gewaschen und das restliche ungebundene Antikörpermisch durch abzentrifugieren und Absaugen des Überstands entfernt. Abschließend erfolgte die Aufnahme der Proben in 150 μ l einer 1%-igen Paraformaldehydlösung (PFA) bis zur Messung am Durchflusszytometer.

4.4 Durchflusszytometrie

Messtechnische Basis der lymphozytären Charakterisierung ist die Durchflusszytometrie, bei der über verschiedene optische Grundeigenschaften sowie über Fluorochrom-gekoppelte Antikörper Eigenschaften von Zellen analysiert und diese in manchen Anwendungen auch sortiert (sog. fluorescence-activated cell sorting, FACS) werden können. Hierfür werden Zellen in Suspension gebracht und auf Einzelzellebene durch einen Hüllstrom entlang einer Kapillare

fokussiert, sodass ein senkrecht zur Flussrichtung laufender Laserstrahl durch optische Beugung und Brechung gestreut wird und dessen Teilamplituden in entsprechenden optischen Detektoren quantifiziert werden können. Die Amplitude des Vorwärtsstreulichts (forward scatter, FSC) korreliert hierbei mit dem Zellvolumen, während das Seitwärtsstreulicht (side scatter, SSC) mit der Komplexität der Binnenstruktur der Zelle korreliert und somit Rückschlüsse auf zum Beispiel deren Granularität zulässt. Aus diesen optischen Basisparametern lässt sich bereits eine grundlegende Unterteilung der Zellen des peripheren Blutes in Monozyten, Granulozyten und Lymphozyten vornehmen. Weiterhin bestehen bei der Durchflusszytometrie Messkanäle für Fluoreszenzsignale, bei welcher über verschiedene Laser und Bandpassfilter charakteristische Emissionswellenlängen detektiert werden können. Dies dient der weiteren Charakterisierung der Zellen, welche im Vorfeld mit an mit Fluorochromen gekoppelten Antikörper behandelt wurden. Durch Einsatz verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe können so mehrere Zelleigenschaften gleichzeitig vermessen werden. Ein entscheidender Begleitfaktor in den Mehrfachfluoreszenzmessungen ist jedoch eine entsprechende Kompensation von trotz Einsatz von Bandpassfiltern überlappenden spektralen Signalen der Fluorochrome.

4.5 FACS-Auswertung und Gating-Strategien

Nach oben genannter Kurzzeitstimulation der Zellen erfolgte die durchflusszytometrische Messung der Rohdaten anhand einem manuellen Gating der Dotplots, welche eine graphische Darstellung der einzelnen Zellen als Punkte entlang der gemessenen Größen darstellt.

4.5.1 Auswertung von Oberflächen- und intrazellulären Färbungen nach Kurzzeitstimulation

Eine erste Charakterisierung der Zellen des peripheren Bluts nach FSC und SSC und somit nach Größe und Granularität erlaubt eine Unterteilung in Monozyten, Granulozyten und Lymphozyten, wobei Lymphozyten etwas kleiner und weniger granular als die anderen Zellarten sind. Durch Linearkorrelation von Flächen- und Höhensignal des FSC-Kanals lässt sich eine Einzelzellbeurteilung durch Elimination von Dubletten erreichen. Eine Leerkanalelimination ermöglicht außerdem das Ausschließen von unspezifischen Autofluoreszenzsignalen der Zellen. Nachfolgend werden über die Fluoreszenzkanäle die Lymphozyten nach ihrer Ko-Expression von IFN γ mit jeweils CD4 oder CD8 aufgeteilt und über ein Backgating die CD4-CD8-Doppelpositiven ausgeschlossen, sodass eine Population an CD4-

MATERIAL & METHODEN

positiven CD8-negativen T-Lymphozyten einerseits und CD4-negativen CD8-positiven T-Lymphozyten andererseits entsteht. Ebendiese Populationen werden weiterhin nach dem Aktivierungsmarker CD69 und ihrer IFNy-Co-Expression unterteilt und somit als RSV-spezifische T-Lymphozyten gekennzeichnet. Weitere intrazelluläre Zytokinfärbungen umfassen IL2 und TNF α , sodass nachfolgend über logische Operatoren Zytokinprofile (IFNy-, IL2-, und TNF α -Einzelpositiv, IFNy + IL2, IFNy + TNF α sowie IL2 + TNF α – Doppelpositive und IFNy + IL2 + TNF α – Dreifachpositive) erstellt werden können. Zusätzlich wird CTLA4 zur Darstellung einer erfolgten Antigenexposition mit selbstregulatorischer Komponente der Immunreaktion quantifiziert. Zur internen Plausibilitätskontrolle der Messung wurden nur solche Proben verwendet, bei welchen mindestens 10000 CD4- oder 7000 CD8-positive Ereignisse bzw. Zellen identifiziert wurden. Bei weniger als 3000 CD4- oder CD8-positiven Ereignissen wurde die Probe ausgeschlossen. Bei einer intermediären Zahl von 3000 bis 9999 CD4- oder 3000 bis 6999 CD8-positiven Ereignissen wurden diese manuell nachkontrolliert und nur eingeschlossen, falls genügend aktivierte T-Lymphozyten gemessen werden konnten. Aus der mittleren Frequenz der CD4- oder CD8-positiven Ereignisse in der mit DMSO stimulierten Negativkontrolle erfolgte die Bestimmung der Hintergrundreaktivität. Für die Zytokinprofile wurden nur Proben herangezogen, welche nach Abzug des Leerkanals mehr als 30 antigenspezifische reaktive T-Lymphozyten aufwiesen sowie für die CTLA4-Expression nur solche, welche mehr als 20 positive Ereignisse erreichten.

4.6 Antikörpermessungen

Zur Quantifizierung der humoralen Komponente der adaptiven Immunantwort gegen RSV vor und nach Impfung erfolgte die Bestimmung von RSV-spezifischen Antikörpern mittels einem indirekten enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hierbei wird unter Ausnutzung des Prinzips, dass Antikörper spezifisch an die ihnen zugewiesenen Antigene binden, der in biologischen Proben bestehende gelöste Gehalt eines Antigens durch entsprechende Antikörperbindung (sog. capture antibody) fixiert. Nachfolgend erfolgt die Zugabe eines Enzym-gebundenen Zweitantikörpers (sog. detection antibody), welcher den capture antibody bindet, und schließlich Gabe eines Enzymsubstrates, welches durch das Enzym in einer Farbreaktion eine photometrisch messbare quantitative Bestimmung des ursprünglichen Probengehalts zulässt.

MATERIAL & METHODEN

Für die Bestimmung der RSV-spezifischen Immunglobuline werden zunächst 96-Well-Titerplatten beschichtet mit inaktivierten und aufgereinigten Zelllysaten von mit RSV infizierten Zellen. In dieser beschichteten Mikrotiterplatte erfolgt anschließend die Quantifizierung der IgG-Spiegel und IgA-Spiegel aus den Seren der ProbandInnen als relative Einheiten zu einem Kalibratorserum. Zunächst wird die Platte mit entsprechenden Kalibratoren, Positiv- und Negativkontrollen sowie den 1:101 verdünnten Patientenserien für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und danach mehrfach gewaschen. Anschließend wird Peroxidase-markiertes Anti-Human-IgG auf die Platte pipettiert und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem weiteren Waschschritt erfolgt die Zugabe von Enzymsubstrat, was als Chromogen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert wird und nach Zugabe einer Stopflüssigkeit zur Beendigung der Farbreaktion führt. Anschließend erfolgt eine photometrische Bestimmung der Extinktion bei 450nm mit einer Referenzwellenlänge von 650nm. Die IgG-Spiegel werden quantitativ bestimmt und als relative Einheiten zur aus den Kalibratorserien errechneten Standardkurve angegeben. Dementsprechend wurden sie unterteilt in Negative bei einem Wert von <16RU/ml, Intermediär bei >16 und <22RU/ml und positiv bei Werten von über 22RU/ml. Für die IgA-Spiegel erfolgte eine semiquantitative Beurteilung, indem die Extinktionswerte des Patientenserums durch die Extinktion des Kalibratorserums dividiert und nachfolgend anhand des Quotienten unterteilt wurde. Werte von <0,8 wurden hierbei als negativ betrachtet, Werte >0,8 und <1,1 als intermediär und Werte >1,1 als positiv entsprechend den Herstellerangaben.

Äquivalent zu den RSV-panspezifischen Immunglobulinbestimmungen erfolgte eine Bestimmung der RSV F-Fusionsprotein-spezifischen Antikörper mittels ELISA. Hierfür wird zunächst eine 96-Well-Mikrotiterplatte mit dem aufgereinigten F-Protein beschichtet und anschließend mit entsprechenden Kalibratoren, Positiv- und Negativkontrollen sowie den 1:200 verdünnten Patientenserien für 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und danach mehrfach gewaschen. Es folgt eine Inkubation mit Peroxidase-markiertem Anti-Human-IgG für 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach einem erneuten Waschschritt wird Enzymsubstrat zugegeben, was als Chromogen für 15 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert wird. Zuletzt erfolgt die Zugabe einer Stopflüssigkeit zur Beendigung der Farbreaktion und photometrische Auswertung der Extinktion bei 450nm mit einer Referenzwellenlänge von 630nm. Die IgG-Spiegel werden quantitativ bestimmt und als Einheiten aus der aus den

Kalibratorseren errechneten Standardkurve angegeben. Entsprechend der Herstellerangaben wird eine Seropositivität ab Werten von über 1U/ml gewertet, Werte darunter als seronegativ.

4.7 Statistische Analysen

Für die Auswertung der FACS-Rohdaten wurde die Software BD Diva (Version V6.1.3) verwendet. Die graphische Aufbereitung und statistische Auswertung erfolgte mit der Software GraphPad Prism (Version 8/9). Da es sich bei zahlreichen Analysen um nicht normalverteilte Daten handelt, werden statistische Vergleiche zumeist anhand nichtparametrischer Tests erhoben. Für den Vergleich zweier unterschiedlicher Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, während der Vergleich von mehr als zwei ungepaarten Gruppen mittels Kruskal-Wallis-H-Test mit nachfolgendem Dunn-Post-Test erfolgte. Für Korrelationen aus immunologischen mit klinischen Daten wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Für Analysen gepaarter nichtparametrischer Daten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Parametrische Daten wurden mit einem ungepaarten T-Test analysiert, während nominale und dichotome Variablen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen wurden. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde bei $p<0,05$ gesetzt.

5 Ergebnisse

5.1.1 Studienkollektiv

Die demographischen Daten der PatientInnen aus dem beschriebenen Kollektiv sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Insgesamt wurden 75 PatientInnen mit einer CKD rekrutiert, mit insgesamt 17 bis 21 PatientInnen aufgeteilt auf die einzelnen Stadien ab G3a bis einschließlich G5/G5d. Das mittlere Alter aller PatientInnen betrug $74,7 \pm 7,2$ Jahre ohne signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen. Die Geschlechterverteilung fand sich bei allen Gruppen ähnlich. Der mediane Zeitraum zwischen Impfung und Follow-up lag bei 14 Tagen und unterschied sich nicht innerhalb der Gruppen. Hinsichtlich der Daten aus dem automatisierten Differentialblutbild ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Leukozytenpopulationen mit Ausnahme einer nicht-signifikanten Tendenz zu einem erhöhten Monozytenanteil im Blut der PatientInnen mit einer fortgeschrittenen CKD im Stadium G5 oder G5d. Es zeigte sich mit Fortschreiten des CKD-Stadiums eine Abnahme der mittleren Hämoglobinwerte. Es fanden sich insgesamt 11 PatientInnen mit einer immunsuppressiven Dauertherapie, definiert als eine B-Zell- oder plasmazelldepletierende Therapie binnen der letzten 6 Monate (bspw. Rituximab), eine laufende Komplementinhibitor-Therapie oder einer Therapie mit Calcineurininhibitoren, Antimetaboliten und/oder Glukokortikoiden oberhalb der Cushing-Schwelle. Ferner wurden die PatientInnen klassifiziert nach Vorliegen einer zugrundeliegenden renalen Autoimmunerkrankung, dazu gehörten insbesondere Vaskulitiden, das Vorliegen einer IgA-Nephropathie, einer membranösen oder Immunkomplex-Glomerulonephritis sowie einer renale Amyloidose. Mit zunehmendem CKD-Stadium fand sich erwartungsgemäß ein Anstieg der Nierenretentionsparameter, dargestellt an den Serumspiegeln für Harnstoff, Kreatinin und der daraus errechneten eGFR. In gleicher Weise fand sich ein Anstieg der Parathormonspiegel mit zunehmender CKD.

ERGEBNISSE

Tabelle 10 Demographische und klinische Charakteristika der CKD-PatientInnen

	Gesamt	G3a	G3b	G4	G5
	n=75	n = 18	n = 21	n = 17	n = 19
Alter , Mittelwert (SD)	74,7 (7,2)	72,1 (6,0)	73,7 (6,7)	76,7 (8,5)	76,3 (7,0)
Messzeitpunkt nach Impfung , Median (IQR) Tage	14(2)	15(3,5)	14(1)	14(1)	14(3)
Geschlecht , n (%)					
weiblich	32 (42,7)	9 (50)	7 (33,3)	6 (35,3)	9 (47,4)
männlich	43 (57,3)	9 (50)	14 (66,7)	11(64,7)	10 (52,6)
Differentialblutbild , Median (IQR) G/l					
Leukozyten	7600 (2600)	7550 (2500)	7200 (2500)	7500 (2200)	8200 (2600)
Granulozyten	5034 (2018)	4858 (1596)	4874 (1966)	5120 (2065)	5141 (2388)
Monozyten	676 (276)	720 (425)	640 (302)	646 (245)	770 (280)
Lymphozyten	1689 (730)	1866 (973)	1685 (504)	1550 (622)	1581 (676)
Hämoglobin , Median (IQR), g/dl	12,9 (2,7)	13,5 (2,1)	14,1 (2,2)	12,8 (1,4)	11,4 (1,2)
Diabetes mellitus , n (%)	29 (38,7)	6 (33,3)	11 (52,4)	8 (47,1)	4 (21,1)
Renale Autoimmunerkrankung , n (%)	26 (34,7)	6 (33,3)	3 (14,3)	11 (64,7)	6 (31,6)
Immunsuppressive Medikation , n (%)	11 (14,7)	2 (11,1)	2 (9,5)	4 (23,5)	3 (15,8)
Serumharnstoff , Median (IQR) mg/dl	74 (55,5)	45,5 (20)	58 (26)	107 (24)	115 (55,5)
Serumkreatinin , median (IQR) mg/dl	1,94 (1,63)	1,22 (0,15)	1,59 (0,31)	2,31 (0,75)	5,42 (3,28)
Kreatinin-eGFR , median (IQR) ml/min/1,73m ²	30,8 (26,9)	51,7 (13,7)	36,6 (8,5)	24,3 (7,7)	7,1 (5,4)
Urine Albumin-Kreatinin-Ratio , median (IQR) mg/g	142,2 (379,5)	26,3 (257,2)	52,7 (340,6)	137,1 (180,6)	289,2 (744,4)
Serumparathormon , median (IQR) pg/ml	88 (72)	47,5 (23,5)	74 (46)	93 (43)	161 (195)

ERGEBNISSE

5.1.2 Induktion der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen nach RSV-Impfung

Zur Beurteilung des T-zellulären Impfansprechens nach RSV-Impfung erfolgte eine Charakterisierung der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen nach Kurzzeitstimulation mit einem Antigenmix aus RSV-Peptiden mit nachfolgender Fixierung und intrazellulärer Zytokinprofilbestimmung. Als RSV-spezifisch wurden die entsprechenden Zellen gewertet, wenn sie CD69-positiv waren als Marker der Antigenaktivierung und IFN γ exprimierten als Effektorzytokin. Die Stimulation mit SEB diente als interne Positivkontrolle der T-Zellaktivierung, da hierdurch eine polyklonale Stimulation induziert wird. Es fand sich ein signifikanter Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Lymphozyten nach Impfung ($p < 0,0001$) bei adäquatem Positivsignal unter SEB, welches durch die RSV-Impfung nicht signifikant beeinflusst wurde. Vor der Impfung fanden sich bei 48% der PatientInnen RSV-spezifische CD4-T-Zellen oberhalb des Detektionslimits, während dieser Anteil nach der Impfung bei 97% lag ($p < 0,001$) (Abbildung 1).

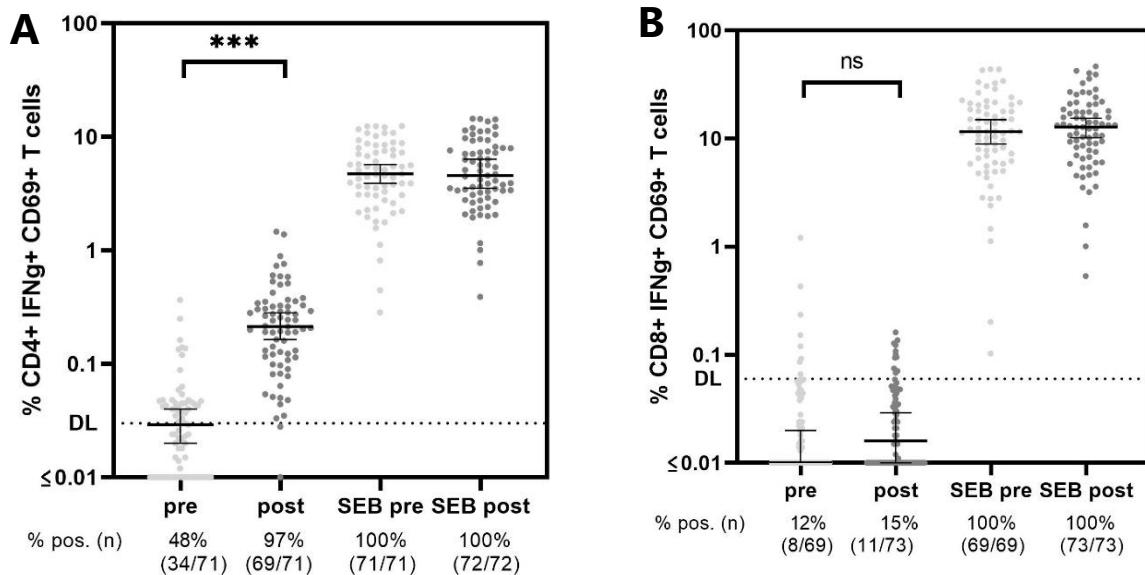


Abbildung 1 Verhalten der RSV-spezifischen CD69+ IFN γ + T-Zellen nach RSV-Impfung (A) Vergleich der absoluten Frequenzen der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Lymphozyten vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung mit Arexvy sowie die zugehörige polyklonale Kontrollstimulation mit SEB und den darunter bezifferten Positivitätsraten. (B) Vergleich der absoluten Frequenzen der RSV-spezifischen CD8-positiven T-Lymphozyten vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung mit Arexvy sowie die zugehörige polyklonale Kontrollstimulation mit SEB und den darunter bezifferten Positivitätsraten. Die gestrichelte Linie markiert das Detektionslimit (DL). Punkte zeigen einzelne PatientInnen an. Die Balken stellen Mediane mit den zugehörigen Interquartilsabständen dar. Unterschiede wurden berechnet mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. CD cluster of differentiation; IFN, Interferon; RSV, respiratorisches Synzytial-Virus; SEB, Staphylococcus aureus enterotoxin B.

5.1.3 Fehlende Induktion der CD8-positiven RSV-spezifischen T-Zellen

Um eine weitere Charakterisierung der RSV-spezifischen T-Zell-Antwort nach Impfung vorzunehmen, wurde auch der Anteil an RSV-spezifischen CD8-positiven T-Zellen bestimmt. Hierbei fand sich kein signifikanter Anstieg an mit dem RSV-Peptidmix stimulierten T-Zellen durch die Impfung ebenso wenig wie eine signifikante Änderung des Anteils an PatientInnen mit CD8-positiven Zellen oberhalb des Detektionslimits, da dieser Anteil in allen Gruppen weitgehend unterhalb des Detektionslimits lag ($p = 0,29$). Durch die Zugabe von SEB konnte eine adäquate polyklonale Stimulation der CD8-positiven aktivierten T-Zellen erreicht werden ohne dass signifikante Unterschiede zwischen der Messung vor und nach RSV-Impfung auftraten. Der Anteil der PatientInnen, welche RSV-spezifische CD8-T-Zellen oberhalb des Detektionslimits boten, lag vor der Impfung bei 12% und belief sich nach der Impfung auf unverändert 15% (Abbildung 1).

5.1.4 Humorale Impfinduktion der RSV-spezifischen IgG und IgA

Ergänzend zur Betrachtung des Effekts der RSV-Impfung auf zellulärer Ebene erfolgte eine Messung des humoralen Impfansprechens mit Bestimmung der RSV-spezifischen Immunglobuline vom Typ IgG. Ferner erfolgte eine Bestimmung der RSV-spezifischen Immunglobuline vom Typ IgA im longitudinalen Verlauf bei den ersten 25 PatientInnen. Hier fand sich ein signifikanter Anstieg durch die Impfung in den semiquantitativen relativen Einheiten zum Kalibrator für IgG ($p < 0,0001$) und IgA ($p = 0,03$). Die Rate der Seropositiven zeigte sich jedoch unverändert und belief sich bei IgG vor der Impfung auf 100% und nach der Impfung auf 100% und bei IgA vor der Impfung auf 47% und nach der Impfung auf 64% (Abbildung 2).

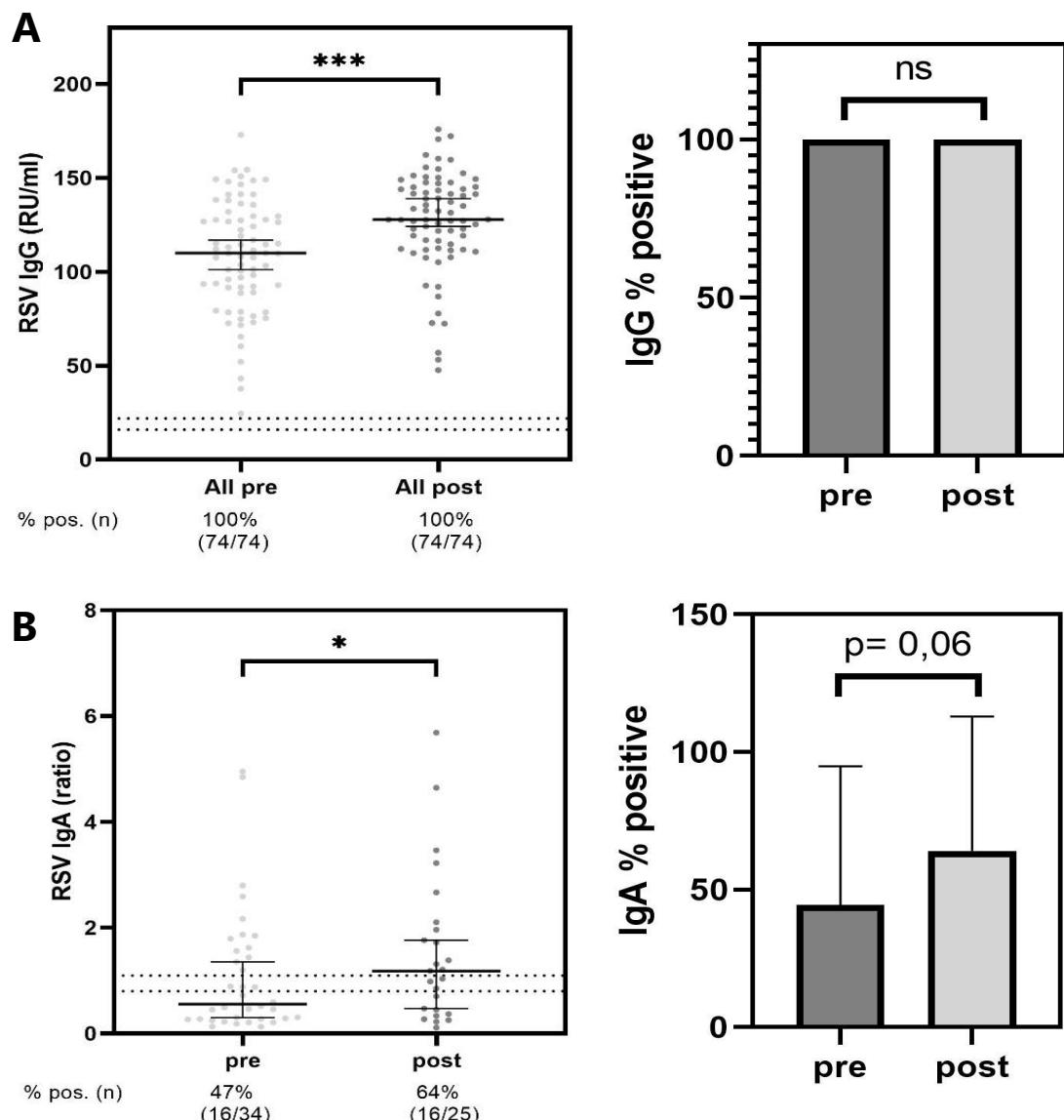


Abbildung 2 Verhalten der RSV-spezifischen IgG und IgA-Spiegel nach RSV-Impfung (A) Vergleich der relativen Konzentrationen der RSV-spezifischen IgG vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung mit Arexvy mit den darunter bezifferten Seropositivitätsraten und deren Vergleichsdarstellung (B) Vergleich der relativen Konzentrationen der RSV-spezifischen IgA vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung mit Arexvy mit den darunter bezifferten Seropositivitätsraten und deren Vergleichsdarstellung. Die gestrichelte Linie markiert die vom Hersteller empfohlene Seropositivitätsmarke. Punkte zeigen einzelne PatientInnen an. Die Balken stellen Mediane mit den zugehörigen Interquartilsabständen dar. Die Säulen zeigen die mittlere Positivitätsrate mit der zugehörigen Standardabweichung. Unterschiede wurden berechnet mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Ig, Immunglobulin; RSV, respiratorisches Synzytial-Virus;

5.1.5 Impfspezifische humorale Induktion der RSV-F-spezifischen IgG

Da der Impfstoff Arexvy auf dem F-Präfusions-Protein von RSV basiert, wurde nachfolgend das spezifische humorale Impfansprechen getestet indem die F-spezifischen Immunglobuline vor und nach Impfung mittels ELISA miteinander verglichen wurden. Hierbei zeigte sich eine robuste und signifikante Induktion der Antikörpertiter mit einem mittleren Anstieg um das

ERGEBNISSE

11,8-fache ($p<0,0001$). Die Rate an Seropositiven betrug vor Impfung 64 % und nach der Impfung 89% entsprechend einem signifikanten Anstieg ($p<0,0001$) (Abbildung 3).

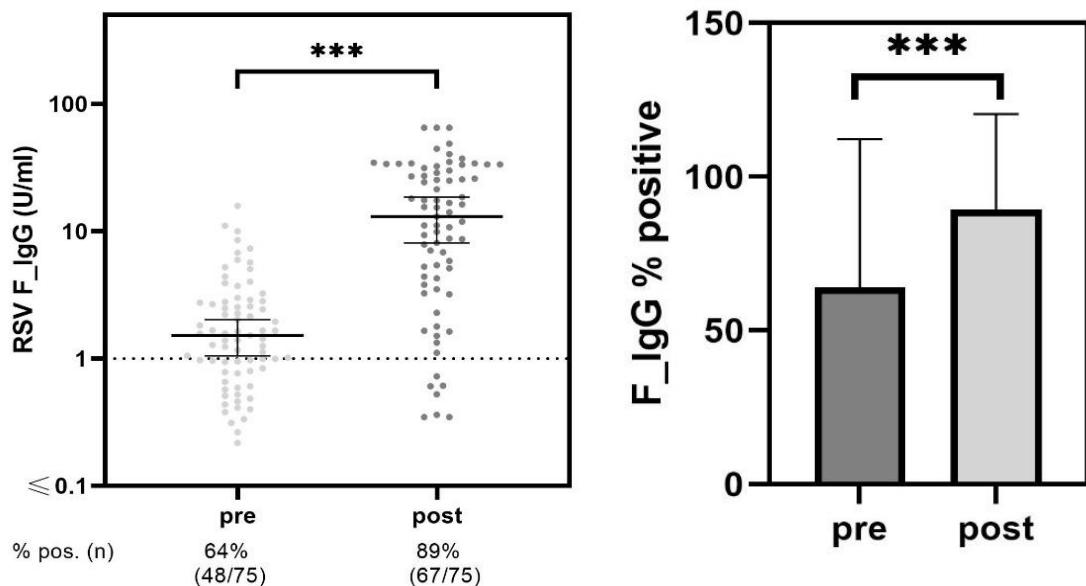


Abbildung 3 Verhalten der impfinduzierten RSV-Fusionsprotein-F-spezifischen IgG-Spiegel nach RSV-Impfung. Vergleich der relativen Konzentrationen der RSV-spezifischen F-IgG vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung mit Arexvy mit den darunter bezifferten Seropositivitätsraten und deren Vergleichsdarstellung. Die gestrichelte Linie markiert die vom Hersteller empfohlene Seropositivitätsmarke. Punkte zeigen einzelne PatientInnen an. Die Balken stellen Mediane mit den zugehörigen Interquartilsabständen dar. Die Säulen zeigen die mittlere Positivitätsrate mit der zugehörigen Standardabweichung. Unterschiede wurden berechnet mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Ig, Immunglobulin; RSV, respiratorisches Synzytial-Virus;

5.1.6 Abnahme der Immunogenität der RSV-Impfung mit zunehmendem CKD-Stadium

Betrachtet man nun die Gruppen im Einzelnen nach ihren klinischen CKD-Stadien entlang der KDIGO-Einteilung, findet sich der durchschnittliche Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen am höchsten in der Gruppe der G3a-PatientInnen mit einer 9,4.-fachen Induktion an RSV-spezifischen T-Zellen. In den Stadien G3b, G4 und G5 zeigt sich der Anstieg jeweils um das 7,1-, 7,8- und 5-fache erhöht und nimmt somit numerisch mit steigendem CKD-Stadium ab, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Gleichermaßen zeigt sich eine nicht-signifikante Tendenz hin zu einem weniger ausgeprägten Anstieg der RSV-IgG-Titer mit zunehmendem CKD-Stadium ($p=0,06$) (Abbildung 4).

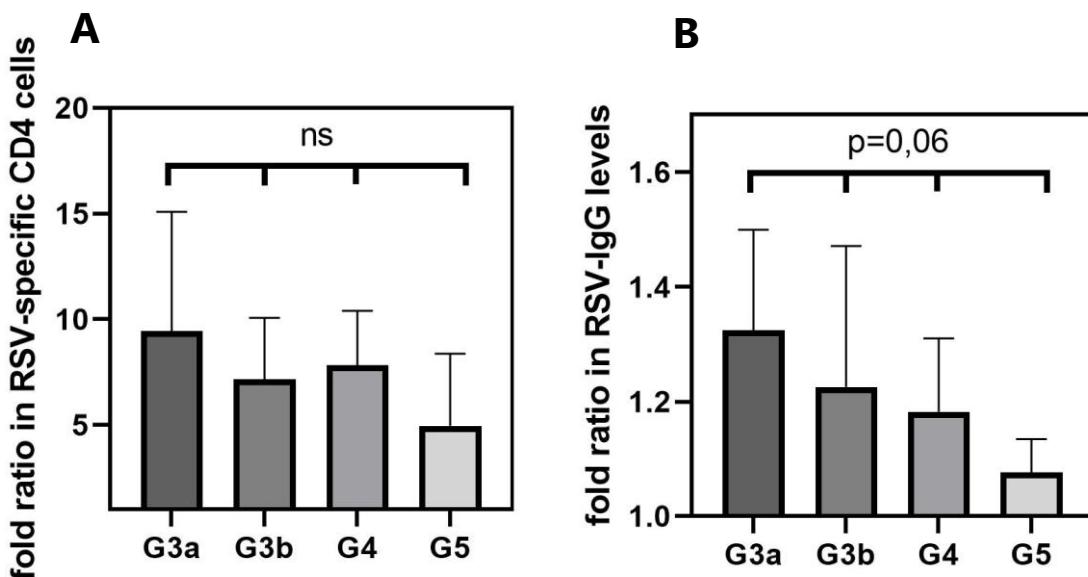


Abbildung 4 Relatives Verhalten der zellulären und humoralen Immunogenität der RSV-Impfung in Abhängigkeit der CKD-Stadien (A) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen infolge der Impfung mit zunehmendem CKD-Stadium nach KDIGO. (B) Vergleich der relativen Induktion der RSV-spezifischen IgG-Titer infolge der Impfung mit zunehmendem CKD-Stadium nach KDIGO. Die Säulen stellen den geometrischen Mittelwert mit dem 95%-Konfidenzintervall dar. Unterschiede wurden berechnet mit dem Kruskal-Wallis-Test. CD cluster of differentiation; Ig, Immunglobulin; RSV, respiratorisches Synzytial-Virus

5.1.7 Eingeschränkte RSV-Impfimmunogenität bei DialysepatientInnen

Um eine detailliertere Aufschlüsselung der Immunogenität des RSV-Impfstoffs bei PatientInnen mit CKD zu erzielen, wurden 15 PatientInnen mit einer intermittierenden Hämodialysetherapie aus der hiesigen teilstationären Dialyseabteilung eingeschlossen und deren zelluläre und humorale Immunantwort vor und nach Impfung charakterisiert. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der RSV-spezifischen IgG mit jedoch weniger starkem Anstieg als bei den NichtdialysepatientInnen ($p = 0,027$). Bereits vor der Impfung fand sich ein signifikant höherer RSV-IgG-Titer bei den PatientInnen unter intermittierender Hämodialyse ($p = 0,01$) bei unverändert hoher Seropositivität von 100%. Zellulär fand sich ebenfalls bei den HämodialysepatientInnen ein signifikant höherer Anteil der PatientInnen bereits vor der Impfung oberhalb vom Detektionslimit ($p = 0,02$). Bei beiden Gruppen konnte eine signifikante Induktion an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen nach Impfung erreicht werden, wobei der relative zelluläre Anstieg bei den Nicht-Dialyse-PatientInnen signifikant höher ausfiel als bei den DialysepatientInnen ($p = 0,04$) (Abbildung 5).

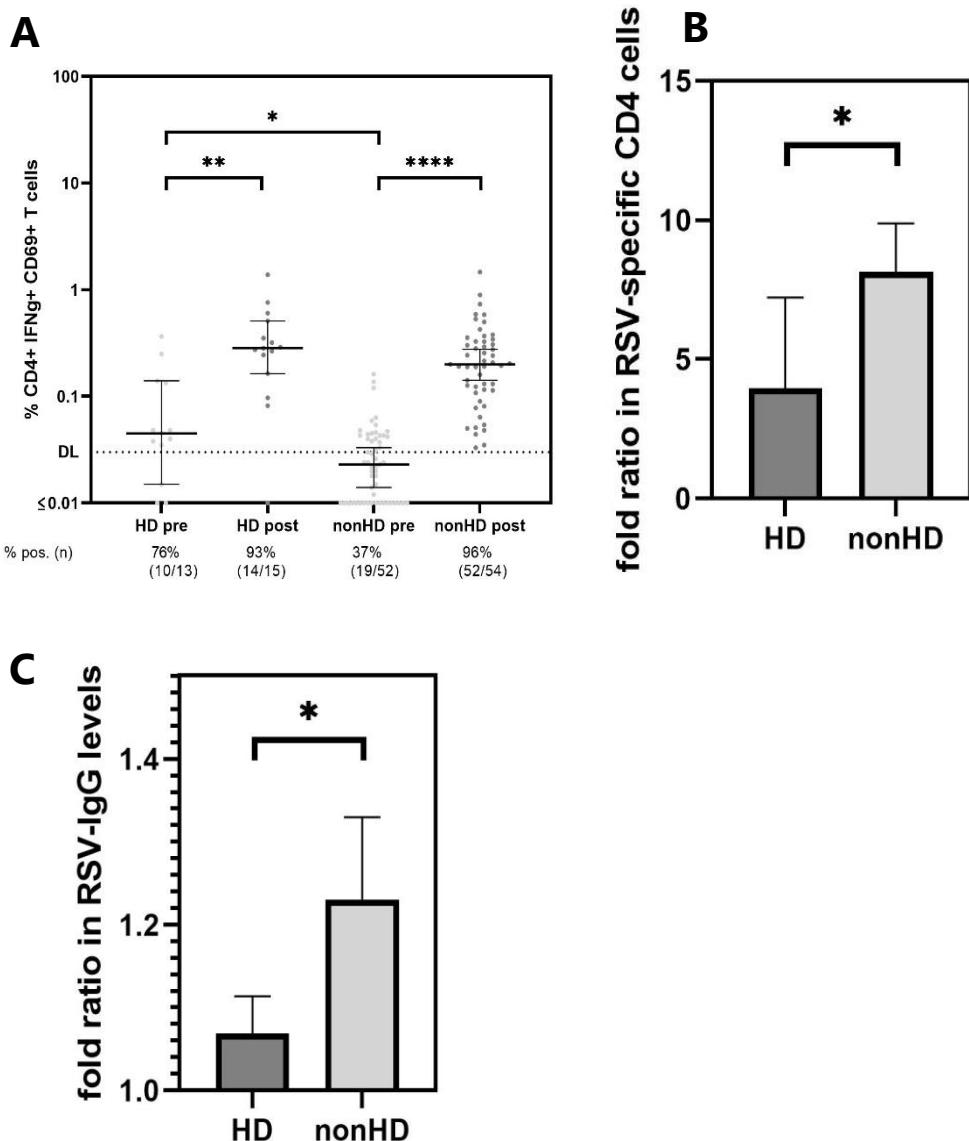


Abbildung 5 Charakterisierung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen unter intermittierender Hämodialysetherapie. (A) Vergleich der absoluten Frequenzen der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Lymphozyten vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung bei PatientInnen unter intermittierender Hämodialyse (HD) im Vergleich zu CKD-Kontrollen (nonHD) mit den darunter bezifferten Positivitätsraten. (B) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen bei PatientInnen mit und ohne intermittierende Hämodialyse (C) Vergleich der relativen Induktion der RSV-spezifischen IgG-Titer infolge der Impfung in Abhängigkeit einer Dialysetherapie. Die Balken stellen den Median mit dem 95%-Konfidenzintervall dar, die Säulen stellen den geometrischen Mittelwert mit dem 95%-Konfidenzintervall dar. Unterschiede wurden bei gepaarten Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet, bei ungepaarten Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. *CD* cluster of differentiation; *HD*, Hämodialyse; *Ig*, Immunglobulin; *RSV*, respiratorisches Synzytial-Virus

ERGEBNISSE

5.1.8 Reduzierte zelluläre Immunogenität bei PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression

Da sich bei PatientInnen mit einer CKD zahlreiche mit immunologischer oder autoimmuner Grunderkrankung finden, gibt es einen Anteil an PatientInnen mit dauerhafter oder kürzlich zurückliegender immunsuppressiver medikamentöser Therapie, sodass deren zelluläres und humorales Impfansprechen ausgewertet wurden. Nach Ausschluss der PatientInnen unter einer intermittierenden Hämodialyse fand sich bei insgesamt 11 PatientInnen unter einer bestehenden medikamentösen Immunsuppression ein signifikant geringeres Ansprechen der T-zellulären Impfantwort als bei PatientInnen ohne medikamentöse Immunsuppression ($p=0,048$). Ebenso fand sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz hin zu einem weniger ausgeprägten Anstieg der IgG-Titer unter medikamentöser Immunsuppression ($p=0,53$) (Abbildung 6).

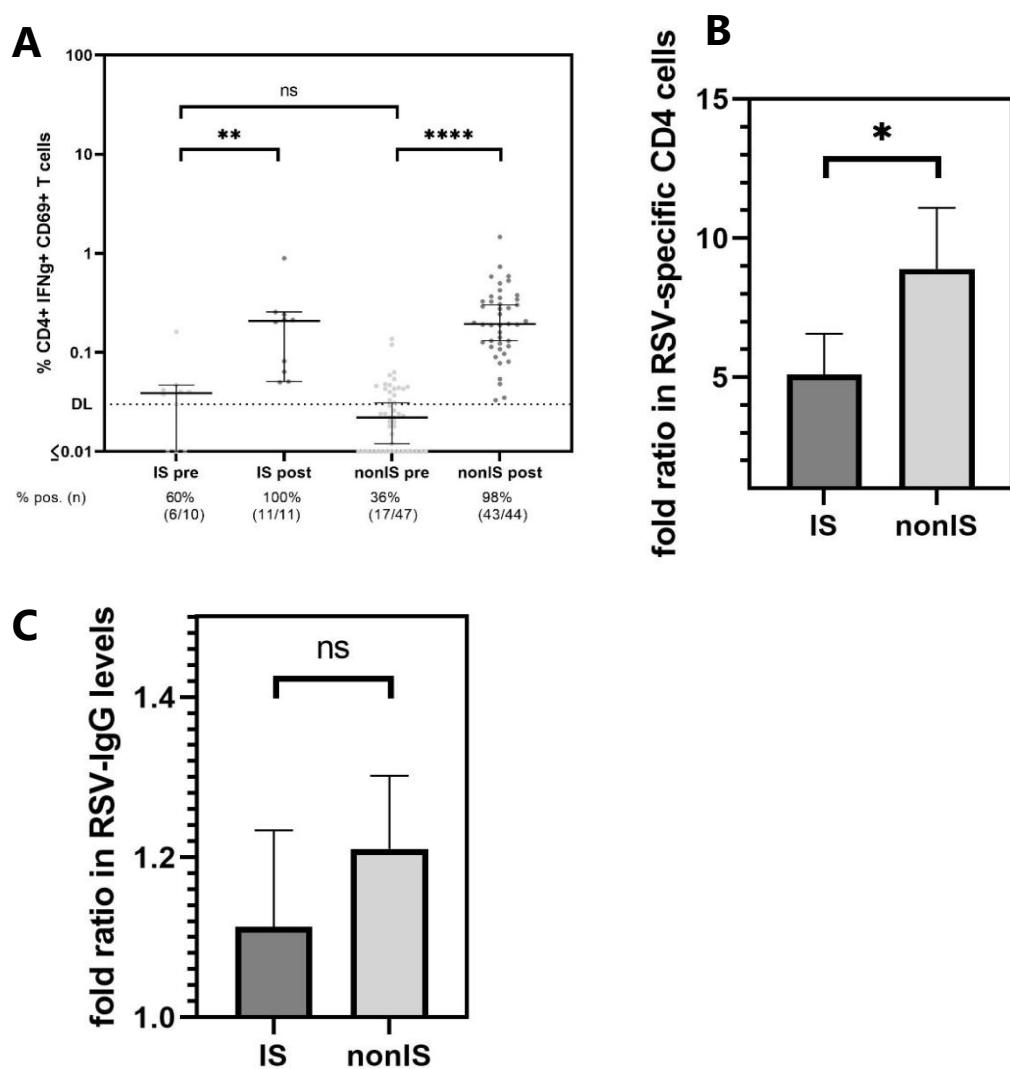


Abbildung 6 Charakterisierung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen mit medikamentöser Immunsuppression. (A) Vergleich der absoluten Frequenzen der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Lymphozyten vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung bei PatientInnen unter immunsuppressiver Dauertherapie (IS) im Vergleich zu NichtdialysepatientInnen ohne medikamentöse Immunsuppression (nonIS) mit den darunter bezifferten Positivitätsraten. (B) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen bei PatientInnen mit und ohne medikamentöser Immunsuppression (C) Vergleich der relativen Induktion der RSV-spezifischen IgG-Titer infolge der Impfung in Abhängigkeit einer medikamentösen Immunsuppression. Die Balken stellen den Median mit dem 95%-Konfidenzintervall dar, die Säulen stellen den geometrischen Mittelwert mit dem 95%-Konfidenzintervall dar. Unterschiede wurden bei gepaarten Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet, bei ungepaarten Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. CD cluster of differentiation; IS, Immunsuppression; Ig, Immunglobulin; RSV, respiratorisches Syncytial-Virus

5.1.9 Keine Unterschiede in der RSV-Immunogenität bei fortgeschrittener CKD

Zur Charakterisierung der Immunogenität von Arexvy bei CKD wurden die PatientInnen nachfolgend unterteilt in eine fortgeschrittene CKD, gekennzeichnet durch eine eGFR <30ml/min/1,73m² (entsprechend den Stadien G4 und G5 nach KDIGO) und eine weniger fortgeschrittene CKD-Kohorte. Hierbei fand sich bei beiden Kohorten eine signifikante Induktion an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen in der Kurzzeitstimulation nach RSV-Impfung. Es zeigte sich außerdem kein signifikanter Unterschied im Ausmaß des Ansprechens der zellulären CD4-Antwort bei den G4/G5-PatientInnen im Vergleich zu G3-PatientInnen ($p=0,47$). Bei den IgG-Konzentrationen zeigte sich ein ähnliches Muster dahingehend, dass die PatientInnen mit fortgeschrittener CKD einen numerisch geringeren Anstieg der humoralen Impfantwort hatten als PatientInnen mit einer höheren eGFR ($p=0,06$) (Abbildung 7).

5.1.10 Geringere humorale impfspezifische Basisimmunität bei DialysepatientInnen und PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression

Für die weitere Betrachtung der impfspezifischen Basisimmunität gegen RSV in den verschiedenen CKD-Subgruppen erfolgte eine Differenzierung der F-Fusionsprotein-IgG-Titerhöhe und Seropositivität innerhalb der unterschiedlichen Gruppen vor der Impfung, da das F-Präfusionsprotein ein wesentliches immunogenes Epitop von RSV und Ziel der RSV-Proteinimpfung mittels Arexvy darstellt. Hierbei fand sich ein signifikant niedrigerer IgG-Titer bei den PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression ($p=0,02$). Gleichermaßen fand sich bei den PatientInnen unter intermittierender Hämodialysetherapie ein numerisch geringerer F-IgG-Titer, ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,07$) (Abbildung 8).

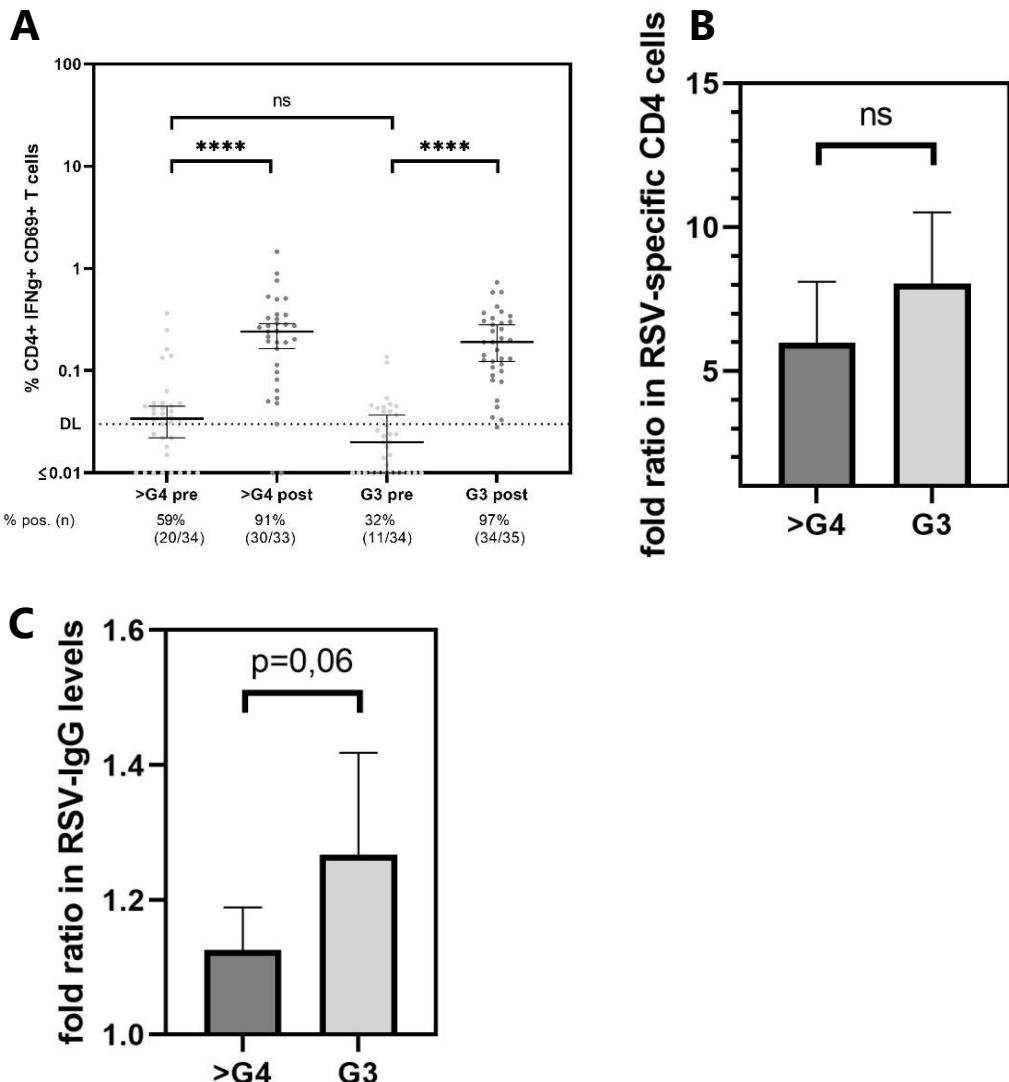


Abbildung 7 Charakterisierung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen mit fortgeschrittener und weniger fortgeschrittener CKD. (A) Vergleich der absoluten Frequenzen der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Lymphozyten vor (pre) und 14 Tage nach (post) Impfung bei PatientInnen im Stadium CKD G4 oder G5 nach KDIGO (>G4) im Vergleich zu PatientInnen im Stadium G3a oder G3b nach KDIGO (G3) mit den darunter bezifferten Positivitätsraten. (B) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen bei PatientInnen mit fortgeschrittener CKD und der zugehörigen Kontrolle (C) Vergleich der relativen Induktion der RSV-spezifischen IgG-Titer infolge der Impfung bei fortgeschrittener CKD. Die Balken stellen den Median mit dem 95%-Konfidenzintervall dar, die Säulen stellen den geometrischen Mittelwert mit dem 95%-Konfidenzintervall dar. Unterschiede wurden bei gepaarten Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet, bei ungepaarten Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. CD cluster of differentiation; Ig, Immunglobulin; RSV, respiratorisches Syncytial-Virus

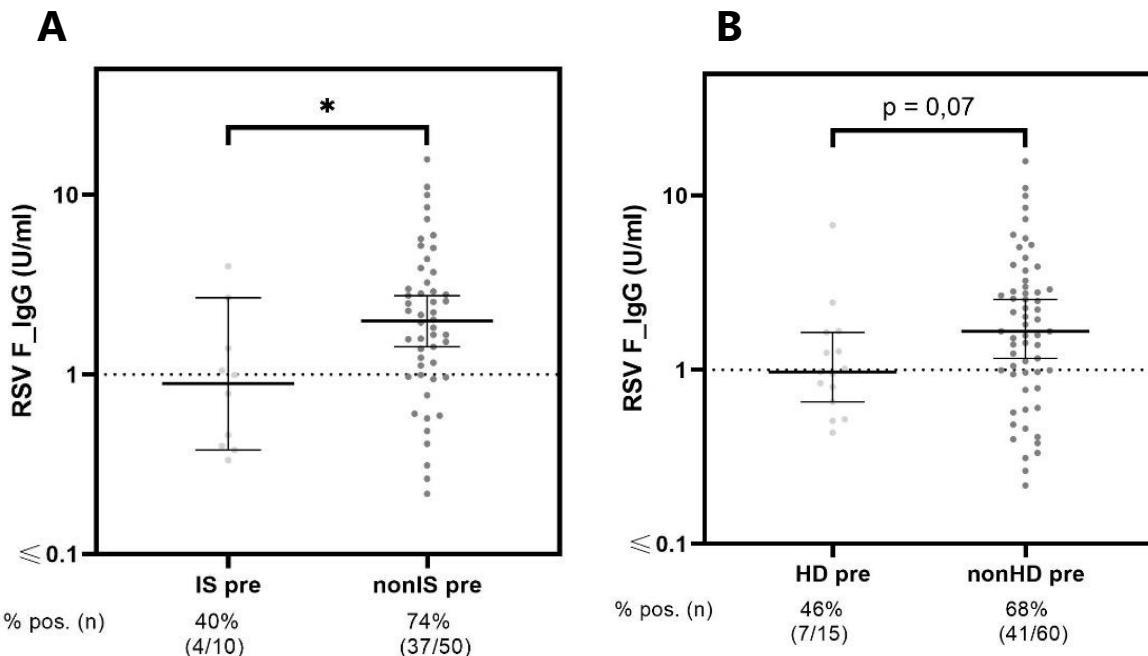


Abbildung 8 Charakterisierung der impfspezifischen humoralen Basisimmunität bei CKD-PatientInnen unter intermittierender Hämodialysetherapie oder medikamentöser Immunsuppression. (A) Vergleich der relativen Konzentrationen der RSV-F-Fusionsprotein-spezifischen Immunglobuline vor der Impfung (pre) bei NichtdialysepatientInnen mit medikamentöser Immunsuppression (IS) sowie ohne (nonIS) (B) Vergleich der relativen Konzentrationen der RSV-F-Fusionsprotein-spezifischen Immunglobuline vor der Impfung (pre) bei PatientInnen mit intermittierender Dialysetherapie (HD) sowie den zugehörigen Kontrollen (nonHD). Die gestrichelte Linie markiert die vom Hersteller empfohlene Seropositivitätsmarke. Punkte zeigen einzelne PatientInnen an. Die Balken stellen Mediane mit den zugehörigen Interquartilsabständen dar. Unterschiede wurden berechnet mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. *HD*, Hämodialyse; *Ig*, Immunglobulin; *IS*, Immunsuppression *RSV*, respiratorisches Synzytial-Virus;

5.1.11 Keine Unterschiede der zellulären Immunogenität zwischen PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen oder Diabetes mellitus

Es erfolgte eine weitere Einteilung der geimpften PatientInnen, ob ein Diabetes mellitus oder eine autoimmune Grunderkrankung vorliegt. Nachfolgend wurde der relative Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Lymphozyten in den verschiedenen Gruppen berechnet; Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied in der zellulären Impfantwort bei PatientInnen mit Diabetes mellitus gegenüber denjenigen ohne Diabetes mellitus ($p= 0.33$). Ebenfalls fand sich kein unterschiedliches Ansprechen bei PatientInnen mit autoimmune Grunderkrankung der CKD im Vergleich zu nicht-autoimmunvermittelten Ursachen der CKD ($p=0.7$) (Abbildung 9).

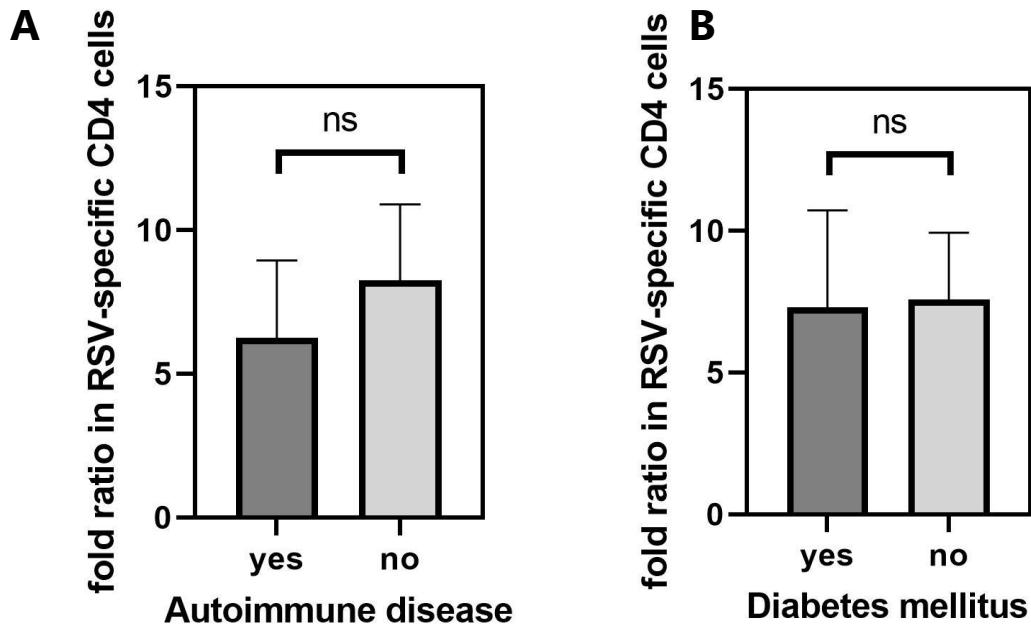


Abbildung 9 Darstellung der Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen mit und ohne renale Autoimmunerkrankung sowie mit und ohne Diabetes mellitus. (A) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen bei PatientInnen mit und ohne renaler Autoimmunerkrankung (B) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen bei PatientInnen mit und ohne begleitendem Diabetes mellitus. Die Säulen stellen den geometrischen Mittelwert mit dem 95%-Konfidenzintervall dar. Unterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. CD cluster of differentiation; RSV, respiratorisches Syncytial-Virus

5.1.12 Signifikante inverse Korrelationen des Impfansprechens mit klinischen und laborchemischen Parametern

Zur Klärung der Mechanismen einer veränderten zellulären und humoralen Immunogenität bei PatientInnen mit CKD erfolgte die standardisierte Erhebung klinischer Parameter, welche mit der CKD oder ihrer Progression in Zusammenhang stehen. Korreliert man nun den relativen Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen mit der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio zum Zeitpunkt der Impfung, findet sich eine statistisch signifikante inverse Korrelation mit moderater Effektstärke (Spearman-Koeffizient $r = -0,278$, $p=0,029$). Ein vergleichbares Resultat zeigt sich im humoralen Impfansprechen, gemessen am Anstieg der RSV-spezifischen IgG-Titer, nach Korrelation mit der UACR (Spearman-Koeffizient $r= -0,261$, $p=0,03$). Gleichermaßen findet sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem Serum-CRP als Maß der begleitenden systemischen Inflammation und dem zellulären Impfansprechen (Spearman-Koeffizient $r= -0,256$, $p= 0,04$). Auch der Serumharnstoff als renaler Retentionsparameter und Surrogatmarker für eine Urämie fand sich mit geringer Effektstärke signifikant invers korreliert

ERGEBNISSE

mit dem humoralen Impfansprechen. (Spearman-Koeffizient $r = -0,265$, $p = 0,02$). Ähnlich zum Verlauf anhand der klinischen CKD-Stadien nach KDIGO erfolgte eine Korrelation des humoralen Impfansprechens an die errechnete Kreatinin-GFR, welches sich statistisch signifikant positiv korreliert fand (Spearman-Koeffizient $r=0,3$, $p=0,01$). (Abbildung 10).

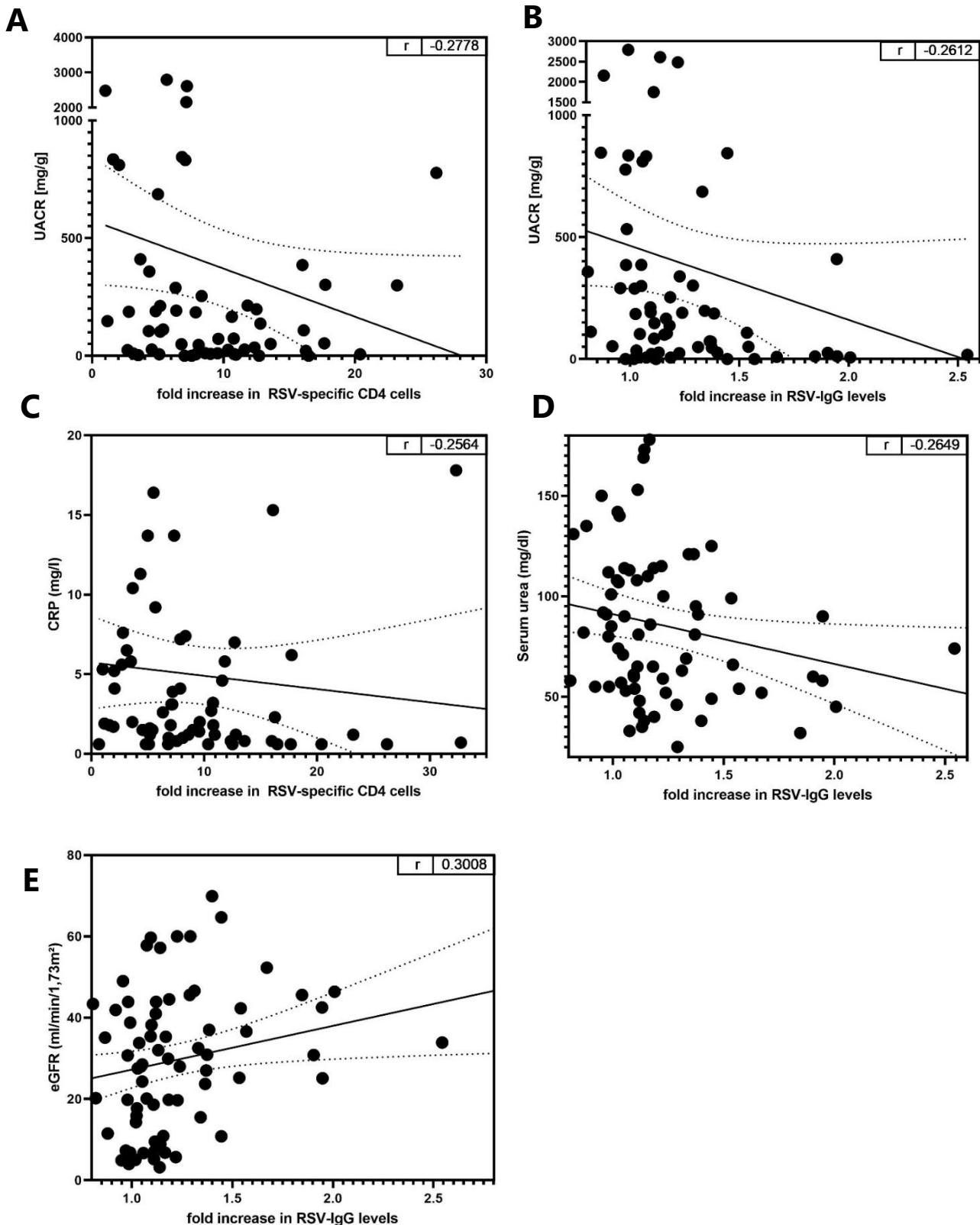


Abbildung 10 Korrelation des zellulären und humoralen Impfansprechens mit klinischen Kenngrößen der CKD (A) Lineare Korrelation zwischen dem zellulären Impfansprechen, gemessen am relativen Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen, und der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) (B) Lineare Korrelation zwischen dem humoralen Impfansprechen, gemessen am relativen Anstieg der RSV-spezifischen IgG, und der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) (C) Lineare Korrelation zwischen dem zellulären Impfansprechen, gemessen am relativen Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen, und dem Serum-CRP (D) Lineare Korrelation zwischen dem humoralen Impfansprechen, gemessen am relativen Anstieg der RSV-spezifischen IgG, und der Serumharnstoffkonzentration (Urea) (E) Lineare Korrelation zwischen dem humoralen Impfansprechen, gemessen am relativen Anstieg der RSV-spezifischen IgG, und der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Die Punkte stellen einzelne PatientInnen dar. Die Gerade und begleitend gestrichelten Linien stellen die mittlere projizierte lineare Regression mit 95%-Konfidenzintervallen dar. Korrelation und Darstellung wurden mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt. *CD* cluster of differentiation; *CRP*, C-reaktives Protein; *eGFR*, errechnete glomeruläre Filtrationsrate; *Ig* Immunglobulin; *RSV*, respiratorisches Synzytial-Virus; *UACR*, Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio

5.1.13 Reaktogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen

Nach der RSV-Impfung wurde bei allen PatientInnen anhand eines standardisierten Fragebogens die Reaktogenität mittels selbstberichteten unerwünschten Wirkungen binnen der ersten 14 Tage erfasst. Es fand sich bei 35% aller PatientInnen keine berichteten Ereignisse. Bei 60% aller PatientInnen fanden sich lokale Reaktionen wie transiente Schmerzen oder eine Schwellung an der Einstichstelle, während 23% aller PatientInnen über systemische Beschwerden innerhalb der ersten zwei Wochen berichteten. Hiervon wurden vorwiegend Arthralgien, Myalgien, Fatigue oder erhöhte Körpertemperatur berichtet. Es traten keine Fälle auf, in welchem die Symptome über zwei Wochen hinaus persistierten. Zur Prüfung, ob Reaktogenität und zelluläre Immunogenität zusammenhängen, wurde der relative Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen der PatientInnen mit und ohne Auftreten von unerwünschten Ereignissen miteinander verglichen. Hierbei fanden sich keine Unterschiede im Ausmaß der zellulären Impfantwort bei einer nichtsignifikanten Tendenz zu einer verstärkten Reaktion in der Gruppe der PatientInnen, bei welchen systemische Nebenwirkungen berichtet wurden ($p=0,07$) (Abbildung 11).

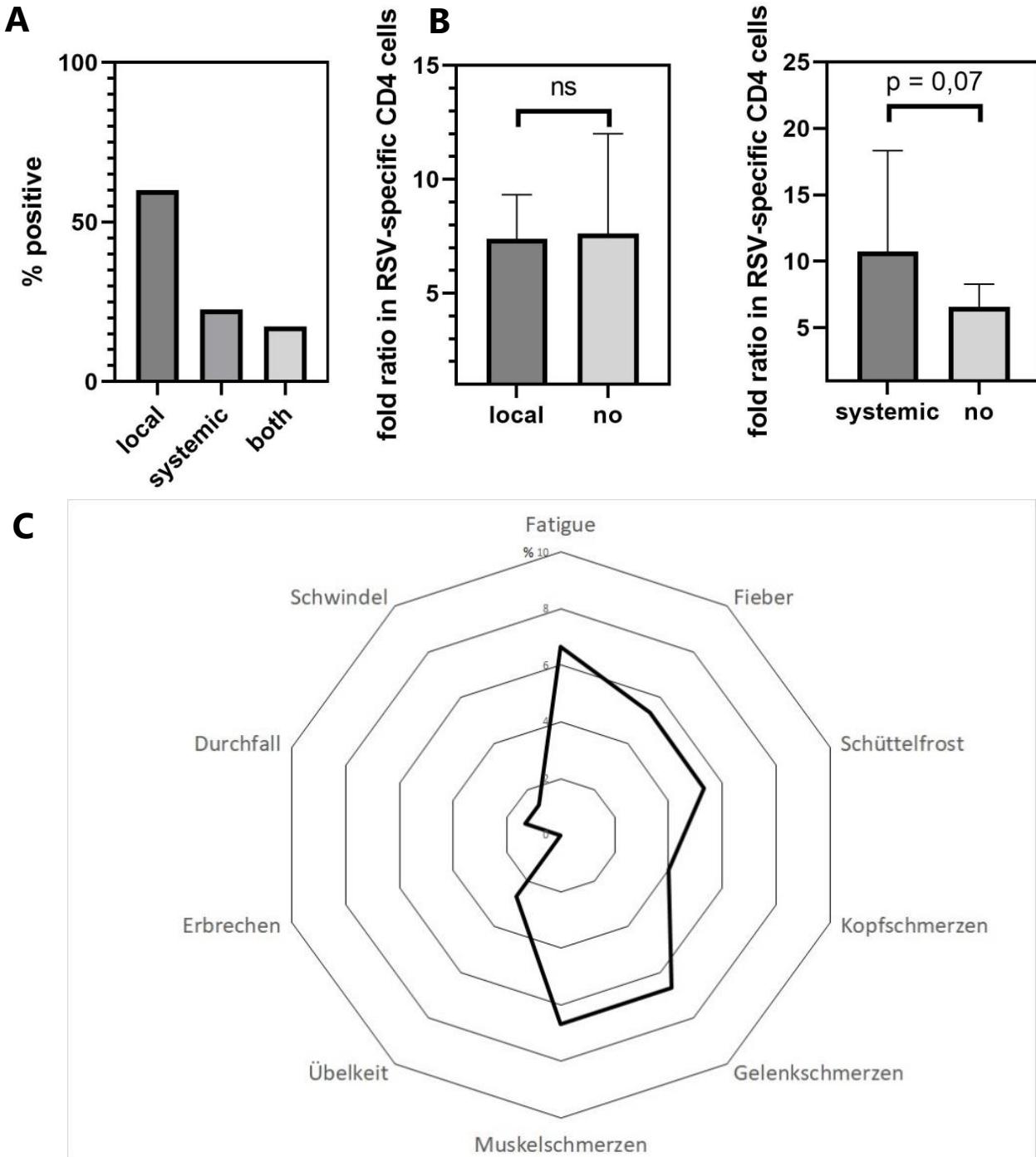


Abbildung 11 Reaktogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen (A) Darstellung der mittels standardisiertem Selbstfragebogen erhobenen relativen Häufigkeiten einer lokalen (local), systemischen (systemic) oder sowohl lokal als auch systemischen (both) Nebenwirkungen binnen 14 Tage der RSV-Impfung mit Arexvy. (B) Vergleich des relativen Anstiegs der Frequenzen an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen bei PatientInnen mit und ohne selbstberichteter lokaler oder systemischer Reaktion auf die Impfung (C) Relative Häufigkeit der systemischen Nebenwirkungen sowie deren Differenzierung in die genannte Symptomatik. Relative Häufigkeiten sind als % angegeben. Die Säulen stellen den geometrischen Mittelwert mit dem 95%-Konfidenzintervall dar. Unterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. CD cluster of differentiation; RSV, respiratorisches Syncytial-Virus

6 Diskussion

Aufgrund der fehlenden direkt antiviralen Therapien gegen RSV sind insbesondere Risikogruppen wie chronisch nierenkranke PatientInnen und/oder PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression einem hohen Risiko schwerer Verläufe ausgesetzt. Nach der kürzlichen Zulassung eines RSV-Totimpfstoffs zur Prävention schwerer Verläufe durch die STIKO im August 2024 gibt es bislang kaum Daten zur Immunogenität und Reaktogenität der RSV-Impfung bei PatientInnen mit verschiedenen Formen und Stadien der CKD. Ziel dieser Arbeit ist es, das zelluläre und humorale Impfansprechen auf die RSV-Impfung mittels Arexvy bei PatientInnen mit chronischer Nierenkrankheit sowie das Ausmaß des Impfansprechens in Abhängigkeit der klinischen Verläufe und paraklinischen Parameter sowie in speziellen Subgruppen der CKD-Kohorte zu erfassen und Sicherheitsdaten der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen zu erheben.

6.1 Studienkollektiv

Abseits von der bislang im Vordergrund gestandenen Morbidität und Mortalität einer RSV-Erstinfektion im Säuglingsalter ist in den letzten Jahren zunehmend erkannt worden, dass RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektionen bei älteren PatientInnen und PatientInnen mit chronischen Erkrankungen wesentlich zu vermehrten Krankenhouseinweisungen und zur Mortalität beitragen [11,46,52].

Das PatientInnenkollektiv in dieser Arbeit weist ein mittleres Alter von 74,7 Jahren auf bei einer über alle Gruppen ermittelten medianen eGFR von 30ml/min/1,73m² und bildet somit eine klassische Hochrisiko-Kohorte für die Entwicklung von RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfektionen ab und zeigte sich vergleichbar mit anderen Datensätzen zu CKD-PatientInnen [86]. PatientInnen wurden über die klinischen Stadien G3a bis G5 nach KDIGO klassifiziert und fanden sich darin ausgeglichen verteilt ohne signifikante Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Unterschieden in der Lymphozytenzahl. Es bestand eine nicht-signifikante Tendenz zu einem erhöhten Anteil an Monozyten aus dem peripheren Blut bei PatientInnen im Stadium G5 bzw., G5d, welche bereits in der Literatur vorbeschrieben wurde und einer vermehrt aktivierten und proinflammatorischen Subpopulation zugeschrieben werden kann [98]. Im untersuchten Kollektiv fand sich vergleichbar zur Literatur eine mediane Prävalenz eines zugrundeliegenden oder begleitenden Diabetes mellitus bei 38,7% [37].

DISKUSSION

Zusätzlich fand sich bei 34,7% aller PatientInnen eine autoimmunologische Grunderkrankung und innerhalb dieser standen aktuell 15% (n=11) PatientInnen unter einer anhaltenden medikamentösen Immunsuppression.

6.2 Signifikante impfinduzierte Induktion der CD4-positiven RSV-spezifischen T-Zellen

Im vorliegenden Kollektiv fand sich vor Impfung bei 48% aller PatientInnen RSV-spezifische CD4-positive T-Zellen oberhalb des Detektionslimits, welche durch die Impfung mit Arexvy auf 97% signifikant anstiegen. Die zelluläre Immunantwort spiegelte sich auch in der absoluten Frequenz der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen wider, welche nach der Impfung signifikant induziert wurde. Aus Studien an gesunden erwachsenen ProbandInnen mit RSV-Infektion ist bekannt, dass das Maß an proliferativen und aktivierten RSV-spezifischen CD4-T-Zellen mit der Viruselimination koinzidiert und sich durch eine vermehrte Interferon- γ -Expression kennzeichnet [47]. Ferner konnte in einer Kohorte aus pädiatrischen PatientInnen gezeigt werden, dass RSV auch CD4-positive und CD8-positive T-Zellen selbst infizieren kann und hierbei die Interferon- γ -Produktion beeinträchtigt, was sich signifikant mit der Symptomlast korrelieren ließ [106]. Auch bei lungentransplantierten PatientInnen konnte durch die RSV-Impfung eine CD4-positive T-Zell-Antwort mit Zytokinsekretion innerhalb von 2 Monaten beobachtet werden [50]. Die Bestimmung virusspezifischer CD4-positiver Zellen mit intrazellulärer Akkumulation von Interferon- γ wurde in zahlreichen in vitro Modellen von Viruserkrankungen als Marker der zellulären Immunität herangezogen und konnte beispielsweise in einer Kohorte aus nierentransplantierten PatientInnen am Beispiel der Zytomegalievirus-Infektion (CMV) direkt mit der Viruslast korreliert werden [125]. Zur internen Positivkontrolle fand sich der Anteil an polyklonal stimulierten CD4-positiven T-Zellen nach Stimulation mit SEB deutlich erhöht, durch die RSV-Impfung im longitudinalen Vergleich jedoch unbeeinträchtigt. Hieraus folgt, dass der Anstieg der antigenspezifisch nachweisbaren CD4-positiven T-Zellen infolge der Impfung deren Immunogenität widerspiegelt und sich möglicherweise auf einen zellulären Infektionsschutz übertragen lässt. Neben dem F-Fusionsprotein-basierten impfinduzierten Anstieg der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen lässt sich ein weiterer Effekt der Impfung mittels Arexvy auf deren Adjuvans AS01_E zurückführen. Es wurde gezeigt, dass das Liposom-basierte AS01-System die Impfreaktion auf das zugeführte Peptid verstärkt, indem es das angeborene Immunsystem in primär drainierenden Lymphknoten verstärkt und somit eine adaptive Immunantwort präkonditioniert

DISKUSSION

[115]. Konkret konnte gezeigt werden, dass in den an den Lymphknotensinus angelagerten Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen AS01 aufgenommen wird und eine Reifung und Sekretion proinflammatorischer Zytokine und hierdurch eine lokale Proliferation der CD4-positiven T-Zellen vermittelt [133]. Ferner bewirken die Inhaltsstoffe des AS01_E-Systems, dass die zytotoxische Aktivität von CD8-positiven T-Zellen gesteigert wird und die Interferon- γ -Sekretion mononukleärer Zellen stimuliert [93]. Neben den direkten Effekten auf die Entwicklung von RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfektionen gibt es außerdem erste Berichte über pleiotrope Effekte der proteinbasierten Impfung. So wurde kürzlich ein Bericht publiziert, welcher ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer demenziellen Erkrankung infolge der RSV- oder der VZV-Impfung beobachtet hat und diesen Effekt auf das Adjuvans-System AS01 zurückführt [138].

6.3 Keine Induktion der CD8-positiven RSV-spezifischen T-Zellen

Anders als bei der Reaktion der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen fand sich kein signifikanter Effekt auf die aktivierte RSV-spezifische CD8-positiven T-Zellen durch die Impfung mit Arexvy. Hinsichtlich des Anteils an PatientInnen mit RSV-spezifischen CD8-positiven T-Zellen fand sich kein Unterschied vor und nach Impfung bei einem Hintergrund-Detektionslimit von 0,06% aller CD8-positiven T-Zellen. Dies ist übereinstimmend mit Berichten der Immunogenität von Arexvy aus den Zulassungsstudien sowohl in adjuvantiertem als auch nicht-adjuvantiertem Form [78,122]. Vergleichbar fand sich kein Effekt auf das Ausmaß der SARS-CoV-2-spezifischen CD8-positiven T-Zellen nach einer Impfung mit NVX-CoV2373, einem proteinbasierten Impfstoff gegen das Spike-Protein [55,154] sowie kein Ansprechen der VZV-spezifischen CD8-positiven T-Zellen nach Impfung mit HZ/su, einem proteinbasierten Impfstoff gegen das Glykoprotein E (gE) von VZV [28,77]. Dieser bei proteinbasierten Impfstoffen bekannte und in den vorliegenden Daten reproduzierbare Effekt ist damit erklärbar, dass die verabreichten Protein-Einheiten von antigenpräsentierenden Zellen phagozytiert und nachfolgend Peptidsequenzen über den MHC-Klasse-II-Rezeptor präsentiert werden, welche primär über CD4-positive T-Zellen zu einer Immunreaktion führen. Die für eine CD8-positive T-Zell-Reaktion notwendige intrinsische Präsentation über den MHC-Klasse-I-Komplex wird hierdurch weniger stark induziert, während dies beispielsweise bei Vektor- oder mRNA-basierten Impfstoffen, bei denen eine endogene zelluläre Proteinsynthese stattfindet, deutlich stärker ausfällt [81]. Analog zur Messung der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen

DISKUSSION

erfolgte eine interne Positivkontrolle mittels Zugabe von SEB in der Kurzzeitstimulation, welche eine adäquate CD8-Antwort ohne unterschiedliche Effekte durch die Impfung zeigte.

6.4 Signifikante quantitative humorale Impfinduktion gegen RSV ohne Änderung der Seropositivität

Neben der zellulären Komponente der Immunogenität der RSV-Impfung wurde bei den PatientInnen mit CKD eine humorale Charakterisierung des Impfansprechens vorgenommen. Hierbei fand sich bereits vor der Impfung bei 100% aller PatientInnen ein seropositiver RSV-pan-spezifischer IgG-Spiegel von im Median 110 RU/ml. Dieses hohe Maß an Seropositiven innerhalb der CKD-Kohorte spiegelt eine frühere Exposition mit RSV wider und steht im Einklang mit anderen Berichten einer sehr hohen Seroprävalenz bei erwachsenen PatientInnen [101,141] Durch die Gabe von Arexvy fand sich zwei Wochen nach Impfung der Anteil an IgG-Seropositiven bei 100% erwartungsgemäß unverändert hoch, während die quantitative Betrachtung eine Steigerung der relativen Spiegel um durchschnittlich 24% bewirkten. Begleitend fand sich bei der Bestimmung der RSV-pan-spezifischen IgA-Ratio ein Anstieg von im Median 0,8 auf 1,1 relativ zum Kalibratorserum – gleichzeitig fand sich hier der Anteil der Seropositiven jedoch bei 47% deutlich niedriger und nach Impfung bei 64% ohne signifikanten Anstieg in der Seropositivität. Dies ist im Einklang mit früheren Berichten über die Serokinetik bei RSV-Infektionen [35]. In einem humanen RSV-Infektions-Modell durch intranasale Inokulation konnte gezeigt werden, dass der nasale Titer an IgA infolge einer Infektion ansteigt, binnen 6 Monaten wieder auf seinen Ausgangswert absinkt und der Basistiter signifikant mit einem Infektionsschutz korreliert, während sich durch die lokale Inokulation kein relevanter Anstieg der Serum-IgA-Titer beobachten ließ [48]. In einer älteren Beobachtungsstudie wurde außerdem eine Assoziation zwischen der Antikörpertiterhöhe gegen RSV und dem klinischen Auftreten einer RSV-Bronchiolitis bei Säuglingen festgestellt, sodass bei symptomatischen RSV-Infektionen eine Tendenz zu einem höheren Antikörperaufbau beobachtet werden konnte [132]. Zusammenfassend deuten die humoralen Daten im Querschnitt auf eine hohe Seroprävalenz und das longitudinale Ansprechen durch die RSV-Impfung auf eine adäquate Stimulation mit daraus inferierbar besserer Immunität gegen schwere klinische Verläufe hin.

6.5 Impfspezifischer Anstieg der F-Immunglobuline bei allen Gruppen

In den letzten Jahren ist zunehmend der Fokus einer RSV-Impfstrategie auf das Präfusions-F-Protein als immunogenes Epitop gesetzt worden [90]. Dementsprechend erfolgte bei dem Patientenkollektiv mit CKD eine Einschätzung der RSV-F-spezifischen IgG-Titer vor und nach Impfung. Hierbei fand sich bei 64% der PatientInnen eine Seropositivität vor Impfung, welche nach der Impfung signifikant auf 89% anstieg. Die quantitative Betrachtung ergab ähnlich wie die Daten zu den pan-spezifischen Immunglobulinen einen mittleren Anstieg der RSV-F-IgG-Spiegel um das 11,8-fache durch die RSV-Impfung. Aus Beobachtungsdaten zum Serostatus gegen F-IgG zeigt sich ein vergleichbares Bild mit einem Infektions-assoziierten Anstieg der F-Antikörpertiter und der saisonalen Natur eines RSV-Infektion [107,116]. Gleichermaßen konnte in einer Querschnittsstudie aus den Niederlanden gezeigt werden, dass die Serum-F-IgG-Spiegel innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zunächst binnen der ersten Lebensmonate abfallen infolge des Absinkens der maternalen Antikörper, nachfolgend infektionsassoziiert ansteigen und über das Leben hinweg stabil bleiben [12]. Es wurde außerdem gezeigt, dass die Serum-F-IgA-Spiegel gegen RSV bei Kindern innerhalb der ersten zwei Lebensjahre als Biomarker für eine stattgefundene RSV-Infektion dienen können [94]. In einer kleinen Kohorte aus PatientInnen mit Zustand nach Organtransplantation fand sich ferner ein Anstieg der RSV-F-spezifischen IgG- und IgA-Spiegel innerhalb von 4 Wochen nach der RSV-Impfung und ließ sich signifikant an die neutralisierende Antikörperaktivität korrelieren [74]. Der Anstieg der F-IgG-Titer fand sich bei einem Großteil einer weiteren Kohorte an transplantierten PatientInnen durch eine Impfung signifikant induziert und über 6 Monate hinweg stabil, während Ältere und PatientInnen mit höherer Immunsuppression eine Tendenz zu weniger hohen Titern boten [49]. In einem experimentellen Modell zur Testung der Evolution des F-Proteins als Maß der Adaptabilität von RSV gegen eine humorale Immunantwort konnte gezeigt werden, dass trotz einer gewissen Kaschierung gegenüber monoklonalen Antikörperepitopen die Zugabe von humanen Serumproben mit darin enthaltenen polyklonalen RSV-Antikörpern die neutralisierende Antikörperaktivität erhalten bleibt [128]. Genauso konnte gezeigt werden, dass eine Coadministration der Impfung gegen RSV mit einer Impfung gegen SARS-CoV-2 und/oder Influenza eine gleiche humorale Immunogenität hinsichtlich der Aktivität neutralisierender Antikörper bot [97].

6.6 Schwächere immunologische Impfreaktion mit zunehmendem CKD-Stadium

Neben der Betrachtung der zellulären und humoralen Impfantwort über die gesamte Kohorte an PatientInnen mit CKD erfolgte eine weitere Unterteilung anhand der klinischen Stadien. So findet sich in der vorliegenden Kohorte sowohl beim zellulären als auch beim humoralen Impfansprechen eine Tendenz zu einer geringeren Immunantwort, ohne statistische Signifikanz zu erreichen mit einem am stärksten ausgeprägten Effekt bei den fortgeschrittenen CKD-Stadien. Der Effekt einer eingeschränkten Immunantwort auf Impfungen bei CKD-PatientInnen ist bereits in anderen Arbeiten charakterisiert worden, insbesondere mit Augenmerk auf die Impfungen gegen SARS-CoV-2, Hepatitis B, Influenza, Herpes Zoster und Pneumokokken [8,65,73,88,155]. So fand sich beispielsweise bei PatientInnen mit einer fortgeschrittenen CKD eine signifikant schwächere Antikörperbildung infolge einer Hepatitis B-Impfung [36,75]. Ebenso fand sich bei PatientInnen mit CKD nach einer Pneumokokkenimpfung ein schnelleres Abfallen der Antikörpertiter, einhergehend mit einer signifikant gesteigerten Mortalität bei CKD-PatientInnen mit Pneumonie [111,134,145]. Für die jährliche Influenza-Impfung wurde bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 und begleitender CKD gezeigt, dass die humorale Impfantwort im Vergleich zu Diabetikern ohne CKD etwas geringer ausfällt und die Antikörpertiter ebenfalls rascher abfallen [53]. Aus den Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie wurde gezeigt, dass PatientInnen mit CKD sowie HämodialysepatientInnen und Nierentransplantierte ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren oder lebensbedrohlichen Verlaufs von COVID-19 haben und zeitgleich deren humorales Ansprechen auf einen der verfügbaren mRNA-Impfstoffe weniger lang und robust nachweisbar sind [105]. Hinsichtlich dem zellulären Impfansprechen fand sich ebenfalls mit zunehmendem Fortschreiten der CKD sowie bei PatientInnen nach Nierentransplantation eine verringerte IFN- γ -produzierende T-Zell-Antwort begleitend mit einer späteren und geringeren Serokonversionsrate gegenüber gesunden Kontrollen [118]. Zusammenfassend findet sich bei PatientInnen mit CKD ein eingeschränktes Impfansprechen, insbesondere hinsichtlich der Robustheit von Antikörperantworten auf verschiedene virale Erreger-

6.7 Eingeschränktes Ansprechen bei intermittierender Hämodialyse bei höheren Basisnachweisen

Analog zur Charakterisierung der Immunogenität von Arexvy bei ambulanten CKD-PatientInnen erfolgte die Messung des zellulären und humoralen Impfansprechens bei

DISKUSSION

PatientInnen unter einer intermittierenden Hämodialysetherapie. Hierbei fand sich – deutlicher als in der ambulanten CKD-Kohorte – eine signifikante Reduktion im zellulären Ansprechen gegenüber den NichtdialysepatientInnen ($p= 0,04$). Dies war begleitet von einer signifikant geringeren Steigerung des RSV-spezifischen IgG-Spiegels bei jedoch unverändert hoher Seropositivität. Zusätzlich fand sich bei den HämodialysepatientInnen bereits vor der Impfung ein signifikant gesteigerter RSV-IgG-Titer sowie ein höherer Basisnachweis an RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen als Zeichen einer früheren RSV-Exposition. Dies unterstreicht das erhöhte Infektionsrisiko bei DialysepatientInnen allein aufgrund der räumlichen Nähe zu multimorbidem MitpatientInnen während der Dialysebehandlung. Da die Rekrutierung der PatientInnen während der RSV-Saison erfolgte und die DialysepatientInnen monozentrisch am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg eingeschlossen wurden, können hier subklinische RSV-Infektionen, welche bei StudienteilnehmerInnen zu einer vermehrten Basisinduktion des Immunsystems geführt haben, nicht ausgeschlossen werden. Ein ähnliches Ergebnis eines verringerten impfspezifischen Effekts zeigt sich bei früheren Betrachtungen anderer Impfstoffe. Das eingeschränkte humorale Impfansprechen gegenüber beispielsweise Hepatitis B bei DialysepatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit einhergehend höheren Infektionsraten ist seit Jahren bekannt und hat dementsprechende Hygienestandards mit Boosterimpfungen hervorgebracht [26,27,156]. Es konnte ferner für die Tetanusimmunisierung gezeigt werden, dass es eine schlechtere Serokonversionsrate bei PatientInnen mit fortgeschrittenem CKD gibt sowie bei HämodialysepatientInnen [41]. Selbiges konnte bei HämodialysepatientInnen nach einer Influenza-Impfung bestätigt werden [14]. Auf zellulärer Ebene fand sich bei HämodialysepatientInnen nach Impfung ein rascherer Abfall der Influenza-spezifischen CD4-positiven T-Zellen als Zeichen der relativen zellulären Immundefizienz in dieser Gruppe [126]. Es konnte ferner gezeigt werden, dass CKD-PatientInnen gegenüber einer Vergleichskohorte eine höhere Inzidenz für die Entwicklung eines Herpes Zoster aufweisen mit weiter erhöhtem Risiko für DialysepatientInnen und Nierentransplantierte [81]. Begleitend findet sich eine geringere Antikörperantwort zusammen mit einem schnelleren Abfallen der Antikörpertiter bei HämodialysepatientInnen infolge der VZV-Impfung [56]. Ebenso konnte ein vermindertes Ansprechen der zellulären Immunität anhand einer geringeren Induktion an IFN- γ -produzierenden CD4-positiven T-Zellen infolge einer Impfung gegen SARS-CoV-2 bei PatientInnen unter einer intermittierenden Hämodialysetherapie beobachtet werden [34].

6.8 Eingeschränktes Ansprechen durch medikamentöse Immunsuppression

Zahlreiche PatientInnen mit CKD sind von autoimmunologischen Grunderkrankungen betroffen und erhalten daher eine anhaltende medikamentöse Immunsuppression – allen voran PatientInnen mit einem Zustand nach Nierentransplantation [66]. So bestand auch in dieser Arbeit eine Kohorte aus PatientInnen mit CKD unter einer medikamentösen Immunsuppression, für die sich ein signifikant geringeres zelluläres Ansprechen der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen fand ($p=0,048$) mit einer nicht-signifikanten Tendenz hin zu einem geringeren quantitativen Ansteigen der RSV-spezifischen IgG. Dies ist beispielsweise der Heterogenität der medikamentösen Immunsuppressiva zuzuordnen, da es sich zum Teil um klassische B-Zell-depletierende Antikörpertherapien handelt, von welchen eine stark eingeschränkte humorale Immunantwort bekannt ist [144]. Insbesondere findet sich diese reduzierte humorale Immunantwort mit geringeren Serokonversionsraten auch bei Impfungen wie beispielsweise bei der SARS-CoV-2-Impfung, für welche sich bei nierentransplantierten PatientInnen ein besseres humorales Ansprechen beispielsweise durch vorübergehendes Pausieren der Antimetabolit-Therapie gezeigt hat [7,10,30,63,120]. Eine weitere Subgruppe der PatientInnen mit medikamentöser Immunsuppression erhielt eine Therapie mit Komplementinhibitoren. Deren Effekte auf die zelluläre und humorale Immunogenität von Impfstoffen sind bislang kaum charakterisiert; Aus ersten grundlagenwissenschaftlichen Studien ist bekannt, dass beispielsweise die Gabe eines C3b-Inhibitors die Komplementaktivierung und humorale Immunreaktion auf Adenovirus-Vektoren reduziert, was als mögliche Impfplattform Folgen im Impfansprechen haben kann [92,129]. Gleichzeitig kann die neutralisierende Aktivität von Antikörpern unter einer Therapie mit Komplementinhibitoren reduziert werden und so spielt das Komplementsystem im Verlauf zahlreicher Viruserkrankungen wie beispielsweise Influenza eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer entsprechenden T-Zell- und Gedächtnis-T-Zell-Antwort [43,69]. Die Immunogenität des RSV-Impfstoffs auf humoraler und zellulärer Ebene wurde bereits bei PatientInnen mit Zustand nach Nierentransplantation charakterisiert und fand hierbei eine signifikante Induktion von RSV-spezifischen CD4-positivn T-Zellen und Immunglobulinen nach der Impfung [58]. Begleitend fand sich jedoch in einer ersten Neigungswert-Kopplung (engl. Propensity-score matching) aus einer retrospektiven amerikanischen Kohorte daraus kein Nachweis signifikanter Unterschiede in der Inzidenz einer RSV-Infektion bei transplantierten PatientInnen [23]. Eine eingeschränkte

DISKUSSION

humorale oder zelluläre Immunantwort lässt dadurch nicht à priori auf einen klinischen Benefit schließen, sodass das kritische Abwegen eines eingeschränkten zellulären und/oder humoralen Ansprechens auf Impfungen gegenüber der erhöhten Infektanfälligkeit mit hoher infektassozierter Mortalität daher abhängig von klinischen Einzelverläufen und einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung ist.

6.9 Nicht-signifikant unterschiedliche Effekte bei fortgeschrittener CKD

Beim Vergleich des Impfansprechens auf die RSV-Impfung auf zellulärer und humoraler Ebene fand sich in der vorliegenden Kohorte bei der Stratifizierung nach fortgeschrittener, d.h. im Stadium CKD G4 oder G5 nach KDIGO, chronischer Nierenkrankheit im Vergleich zu den weniger fortgeschrittenen Stadien G3a und G3b bei beiden Gruppen eine signifikante Induktion der RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen sowie der RSV-spezifischen IgG. Zwischen den Gruppen zeigte sich eine nichtsignifikante Tendenz hin zu einem geringeren zellulären und humoralen Ansprechen mit Fortschreiten der CKD, ähnlich wie es für die PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression oder unter intermittierender Hämodialysetherapie beschrieben wurde. Dies ist im Einklang mit Berichten über die angeborene und adaptive Immunantwort und reduzierte Immunogenität von Impfungen bei PatientInnen mit fortgeschrittener CKD. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass mit zunehmender Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion auch die Population an B-Lymphozyten und dendritischen Zellen abnimmt [54,153]. Ferner fand sich bei PatientInnen mit fortgeschrittener CKD eine vermehrte Expression von Apoptosemarkern in aktivierten T-Lymphozyten, welche durch eine intermittierende Dialysetherapie weiter verstärkt wurde [85,91]. Zusammenfassend besteht mit Zunehmen der CKD ein dysreguliertes adaptives Immunsystem, welches eine Voralterung des T-Zell-Systems abbildet [13,33].

6.10 Signifikant reduzierte basale impfspezifische F-IgG-Nachweise in den CKD Subgruppen

Nachdem die Impfung mit Arexvy auf das Präfusions-F-Protein gerichtet ist, erfolgte eine Bestimmung der F-spezifischen Immunglobuline mit Einteilung nach den klinischen Subgruppen. Hierbei fand sich bereits vor Impfung ein signifikant niedrigerer Titer an F-IgG bei den PatientInnen unter intermittierender Hämodialysetherapie sowie bei den PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen

DISKUSSION

begleitend mit einer niedrigeren Rate an Seropositiven als Korrelat für eine eingeschränkte Basisimmunität mit erhöhter Infektfälligkeit gegenüber RSV. Aus einer longitudinalen Kohortenstudie fand sich, dass die Höhe an Präfusions-F-IgG ein robustes Surrogat für den Schutz vor einer RSV-Infektion darstellt [116]. Aus einer weiteren Beobachtungsstudie fand sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Höhe der Serum-F-IgG-Titer und dem klinischen Schweregrad einer RSV-Bronchiolitis bei Kindern [80]. Ferner wurde in einer Nachbeobachtungsstudie zur Zulassungsstudie vom RSV-Impfstoff Abrysvo die humorale Immunogenität bei immunsupprimierten PatientInnen mit malignen Tumorerkrankungen und PatientInnen unter einer Dialysetherapie gemessen. Hierbei fand sich ein signifikanter Anstieg der neutralisierenden Antikörperaktivität gegenüber RSV [2].

6.11 Keine Unterschiede bei Diabetes oder Autoimmunität

Um eventuell differenziell-additive Effekte auf die Immunogenität der RSV-Impfung durch einen zugrundeliegenden Diabetes mellitus oder eine Autoimmunerkrankung zu betrachten, erfolgte eine separate Einteilung der zellulären und humoralen Messungen. Hierin zeigte sich kein signifikanter Unterschied im zellulären Impfansprechen zwischen den Gruppen mit und ohne Diabetes sowie mit und ohne renal zugrundeliegender Autoimmunerkrankung. Analog zu oben genannten Ergebnissen fand sich in einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie kein unterschiedliches Ansprechen in der humoralen Immunantwort bei einer Impfung gegen SARS-CoV-2 in Abhängigkeit des glykämischen Zustands [17,130]. Ähnlich fand sich die zelluläre Immunantwort bei DiabetikerInnen infolge der mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2 vergleichbar mit der von gesunden KontrollpatientInnen [76]. Die funktionelle Immunsuppression und erhöhte Infektsuszeptibilität von PatientInnen mit Diabetes scheint hier vor allem im Bereich der angeborenen zellulären und humoralen Immunantwort zu liegen und einen weniger ausgeprägten Effekt auf das adaptive Immunsystem zu bewirken [9,40]. Ebenfalls aus Daten zur Immunogenität der SARS-CoV-2-Impfung fand sich bei PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen wie einer multiplen Sklerose, einem systemischen Lupus erythematoses oder einer rheumatoiden Arthritis eine reduzierte humorale Impfantwort mit geringeren Serokonversionsraten und niedrigeren Impftitern [3,31,151]. Dieser Effekt ist jedoch stark davon beeinflusst, inwieweit eine immunsuppressive und/oder B-Zell-depletierende Medikation vorliegt. Hinsichtlich der zellulären Effekte auf die SARS-CoV-2-Impfung findet sich

DISKUSSION

bei PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen eine weitgehend erhaltene T-zelluläre Impfantwort [72,104,121,137].

6.12 Korrelation mit Proteinurie und anderen klinisch-prognostischen Parametern

Um das Ausmaß des RSV-Impfansprechens an prognostische Parameter der CKD zu knüpfen und eine individuelle Abschätzung des Impfansprechens zu ermöglichen, wurden verschiedene klinische Parameter mit der zellulären und humoralen Immunogenität korreliert. Es fand sich hierbei ein statistisch signifikanter, inverser linearer Zusammenhang zwischen dem zellulären und humoralen Impfansprechen und der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) mit einer geringen bis moderaten Effektstärke. Ebenso fand sich eine signifikante negative Korrelation der zellulären Impfantwort mit dem Serum-CRP. In Assoziation an die Immundysfunktion durch eine subklinische Urämie findet sich ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen dem Serumharnstoff als Surrogatparameter der renalen Retention und dem humoralen Impfansprechen ebenso wie eine signifikante positive Korrelation zwischen der errechneten Kreatinin-GFR und dem humoralen Impfansprechen. Es gibt nur sehr wenige Daten zum humoralen und zellulären Impfansprechen in Abhängigkeit der Proteinurie und bei spezifischen nephrologischen Krankheitsbildern wie Erkrankungen mit einem nephrotischen Syndrom. In einer kleinen japanischen Kohortenstudie fand sich bei PatientInnen mit nephrotischem Syndrom unter medikamentöser Immunsuppression ein signifikanter Anstieg der Spike-Immunglobulintiter nach Impfung gegen SARS-CoV-2, obwohl diese niedriger ausfielen als in anderen Berichten. Ebenso fand sich eine schwache aber signifikante Korrelation zwischen dem gesamten Serum-IgG und der Höhe der Antikörpertiter nach Impfung [60]. In einer weiteren Kohortenstudie fand sich bei 7 pädiatrischen PatientInnen mit nephrotischer Proteinurie ein weitgehend erhaltenes humorales Impfansprechen auf routinemäßige Kinderschutzimpfungen wie Masern, Mumps, Röteln (MMR), Pneumokokken und Hepatitis B [119]. Ferner konnten in einer kleinen pädiatrischen Kohorte mit idiopathischem nephrotischen Syndrom ohne Immunsuppression reduzierte Antikörpertiter gegen Hepatitis B und Tetanus beobachtet werden bei gleichzeitig im Vergleich zu Kontrollen unveränderter Anzahl an antigenspezifischen B-Zellen [22]. Eine der möglichen Erklärungen für eine geringere zelluläre Impfantwort bei steigender Proteinurie ist der zunehmende Verlust von Immunglobulinen über den Urin. Auch der Impfstoff selbst ist auf Proteinbasis und kann damit prinzipiell bei Gelangen in die systemische Zirkulation sowie bei Verlust der renalen Barrierefunktion eine reduzierte

Immunogenität erreichen. Jedoch ist bei intramuskulärer Injektion der primäre Transport über das lymphatische System in einen drainierenden Lymphknoten, sodass die systemischen Verluste gering sein sollten.

6.13 Nebenwirkungen

Neben den Daten zur Immunogenität der RSV-Impfung bei PatientInnen mit CKD erfolgte eine standardisierte Erhebung der Reaktogenität mittels Fragebogen über selbstberichtete unerwünschte Ereignisse binnen der ersten 7 Tage. Der überwiegende Anteil aller PatientInnen berichtete über keine (35%) oder nur transiente lokale (60%) Symptome. Am häufigsten wurden hierbei Schmerzen oder eine Schwellung an der Einstichstelle berichtet, welche binnen weniger Tage sistierten. Systemische Beschwerden waren selten und überwiegend arthralgischer oder myalgischer Natur. Es fand sich kein unterschiedliches zelluläres Impfansprechen auf die RSV-Impfung in Abhängigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen, wobei sich eine nichtsignifikante Tendenz zu einer erhöhten Immunogenität bei PatientInnen mit systemischen Nebenwirkungen ergab ($p = 0,07$). Bei einer über das lokale System aus Muskulatur und des drainierenden Lymphknotens hinausgehenden systemischen Reaktion auf die Impfung ist möglicherweise eine vermehrte Antigenexposition zugrundeliegend und daraus folgend auch eine verstärkte systemisch gemessene zelluläre Immunität. Nachdem bei keinem der Fälle die Symptome länger als 7 Tage persistierten, lässt sich somit im Einklang mit anderen Berichten aus der Literatur die RSV-Impfung mittels Arexvy als gut verträglich und sicher deklarieren [45,100]. Mögliche pathophysiologisch zugrundeliegende Erklärung für lokale Impfreaktionen liegen in den beigefügten Adjuvanzien, welche eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen können. Die Reaktogenität der RSV-Impfung fand sich auch bei anderen Kohorten wie PatientInnen mit Zustand nach Organtransplantation auf einem ähnlichen Niveau [50]. Hinsichtlich seltener und bedrohlicher Nebenwirkungen der RSV-Impfung fand sich in der Zulassungsstudie kein zur Placebogruppe unterschiedliches Signal [100] bei jedoch einem ersten Fallbericht zu einer möglichen Assoziation der RSV-Impfung zum Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie [123]. In dem vorgestellten Fallbericht handelte es sich jedoch um einen 91-jährigen, gebrechlichen Patienten mit multiplen Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie einer genetischen Variante im Komplementsystem, sodass hieraus keine direkte Kausalität des Auftretens einer thrombotischen Mikroangiopathie zur RSV-Impfung gezogen werden kann.

6.14 Ausblick

Mit Zulassung der proteinbasierten Impfstoffe gegen das Präfusions-F-Protein von RSV in den Jahren 2023 und 2024 erfolgte eine breit verfügbare Plattform zur Prävention RSV-assozierter unterer Atemwegsinfektionen mittels einmaliger Impfung. Erste systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von randomisiert-kontrollierten Studien fanden, dass die Impfung gegen RSV eine hohe Vakzineffektivität bei gutem Sicherheitsprofil innerhalb einer RSV-Saison zeigt. Gleichzeitig gibt es noch unterschiedliche Daten hinsichtlich der Robustheit des Impfschutzes über eine RSV-Saison hinaus [108]. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten zellulären und humoralen Mechanismen der Immunogenität der RSV-Impfung mit Arexvy bei PatientInnen über alle Stadien der chronischen Nierenkrankheit hinweg fand eine rasche und robuste Induktion von RSV-spezifischen CD4-positiven T-Zellen sowie einen quantitativen Anstieg der RSV-spezifischen IgG und einen Anstieg der Seropositivitätsrate der impfspezifischen F-IgG. Eine Stratifizierung nach den klinisch relevanten Subgruppen der CKD fand, dass diese zellulären und humoralen Impfsignale mit Fortschreiten der CKD absinken und auch durch eine medikamentöse Immunsuppression eingeschränkt werden. Aus den Daten zur Reaktogenität zeigt sich im vorliegenden Kollektiv ein günstiges Sicherheitsprofil. Unklar ist, inwieweit immunologische Effekte der RSV-Impfung klinische Auswirkungen haben werden im Sinne einer niedrigeren Infektionsrate oder eines milderenden Verlaufs. Ebenso lässt sich aus den vorliegenden Daten keine Aussage darüber generieren, wie langanhaltend die entsprechenden humoralen und zellulären Effekte bei PatientInnen mit CKD sind. In Zukunft bedarf es randomisiert-prospektiver Studien zur Klärung des longitudinalen Verlaufs mit Korrelation der beobachteten Immunogenität an klinische Verläufe in dieser exponierten und vulnerablen Gruppe. Die Analysen der vorliegenden Arbeit dienen dazu, Erkenntnisse über die grundlagenwissenschaftlichen Aspekte der RSV-Impfung bei PatientInnen mit CKD zu liefern und könnten in Zukunft dazu herangezogen werden, Strategien zur Impfcharakterisierung und zur Klärung der Notwendigkeit einer saisonalen Folgeimpfung in dieser Kohorte zu formulieren.

6.15 Limitierungen

Die vorliegende Arbeit hat Limitationen. Zunächst handelt es sich um eine prospektive Single-Center-Studie zur Querschnitts- und longitudinalen Charakterisierung von humoralen und zellulären Effekten der RSV-Impfung mittels Arexvy auf PatientInnen mit CKD. Für die Studie

DISKUSSION

gab es keine Randomisierung, keine Placebokontrolle oder Verblindung, woraus sich verschiedene Verzerrungen der Daten (engl. biases) ergeben. Ferner ist die Probandenzahl innerhalb der Subgruppen relativ klein ($n = 17$ bis 21 PatientInnen) und bietet eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich der Komorbiditäten und medikamentösen Begleittherapie einschließlich der immunsuppressiven Medikation, sodass sich die vorliegenden Daten nur zur Hypothesengenerierung zukünftiger Fragestellungen verwenden lassen. Eine multivariate Analyse zur Berechnung von prädiktiven Risikofaktoren für eine eingeschränkte Immunogenität war daher nicht sinnvoll möglich. Die Bestimmung der zellulären Impfeffektivität erfolgt anhand der RSV-spezifischen, das heißt CD69-positiven und IFN- γ -sezernierenden, CD4-positiven T-Zellen und lässt eine Betrachtung und Charakterisierung der entsprechenden Gedächtniszellen, B-Zellen oder Plasmablasten außer Acht. Eine entsprechende immunologische zelluläre Basisdarstellung mit Oberflächenfärbungen liegt nicht vor. Die humorale Immunogenität wurde als das quantitative Ansprechen der bindenden Antikörper gegen RSV oder das RSV-F-Fusionsprotein gewertet und lässt keine differenzierte Aussage über eine neutralisierende Aktivität zu. Genauso liegen in dieser Arbeit keine Langzeitdaten vor, um über die Persistenz der entsprechenden Impfeffekte zu berichten. Innerhalb der berichteten Vergleichsgruppen besteht keine Aussage über die Größenordnung zellulärer und humoraler Effekte auf gleichaltrige gesunde KontrollpatientInnen sowie keine Aussage über PatientInnen mit aktiver RSV-Infektion. Zu guter Letzt muss eine differenzierte Betrachtung der berichteten Ergebnisse im klinischen Kontext einer Patientenkohorte vorgenommen werden. So lassen sich aus in vitro Messungen mittels Kurzzeitstimulation und daraus generierter zellulärer und humoraler Immunogenität keine Daten zur Impfeffektivität inferieren, sodass Vorteile im klinischen Kontext im Sinne eines niedrigeren Infektionsrisikos oder milderer Infektionsverläufe nur gemutmaßt werden können. Aus historischen Daten zu einem Formalin-inaktivierten RSV-Impfstoff aus den 1960er Jahren ist beispielsweise bekannt, dass dieser bei Kindern zu paradox schwereren Infektionsverläufen mit zum Teil letalen Ausgang geführt hat [64]. Eine molekulare Aufarbeitung dieses Impfversagens fand einen Aufbau nicht protektiver Antikörper sowie ein Priming der zellulären Impfantwort hin zu einer Th2-Antwort als ursächlich mit der nachfolgend pathologischen Ausbildung von Immunkomplexen in der Lunge [1,44].

6.16 Fazit

Um das erhöhte Risiko für Infektionen und die damit einhergehend erhöhte Mortalität durch Infektionen bei PatientInnen mit CKD zu reduzieren, sind Impfstoffe gegen häufige bakterielle und virale Erreger eine effektive und kostengünstige Maßnahme zur Krankheitsprävention. Manche Impfstoffarten wie Lebendimpfstoffe sind für PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression in der Regel kontraindiziert, sodass gerade in diesen besonders vulnerablen Gruppen proteinbasierte Impfstoffe eine wertvolle Alternative darstellen. Eine Ansteckung mit RSV stellt insbesondere bei vorerkrankten und älteren PatientInnen ein erhebliches Risiko dar, an einer hospitalisationspflichtigen unteren Atemwegsinfektion mit möglicherweise letalem Ausgang zu erkranken, sodass klinische und grundlagenwissenschaftliche Studien zur gezielten Prävention schwerer Verläufe entscheidend sind. In der vorliegenden Arbeit konnte die Immunogenität der RSV-Impfung bei CKD-PatientInnen in verschiedenen Stadien auf zellulärer und humoraler Ebene nachgewiesen werden. Auch PatientInnen unter medikamentöser Immunsuppression oder intermittierender Hämodialyse zeigten eine signifikante immunologische Impfantwort binnen 2 Wochen nach Impfung, wenngleich diese weniger ausgeprägt war als bei den jeweiligen Kontrollgruppen. Ferner fand sich eine gute Verträglichkeit des Impfstoffs bei CKD-PatientInnen, sodass - je nach Validierung der klinischen Verläufe - anhand der in dieser Arbeit gezeigten Daten eine Auffrischungsimpfung für entsprechende Risikogruppen sinnvoll sein kann. Dies bildet die Basis für klinisch und immunologisch optimierte Impfempfehlungen zur adäquaten Risikoreduktion bei CKD-PatientInnen.

7 Literaturverzeichnis

1. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP (2016) Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clin Vaccine Immunol* 23:189–195
2. Almeida NC, Parameswaran L, DeHaan EN, Wyper H, Rahman F, Jiang Q, Li W, Patton M, Lino MM, Majid-Mahomed Z, Malkin E, Davis M, Towner WJ, Saharia K, Ilangovan K, Kalinina E, Cooper D, Swanson KA, Anderson AS, Gurtman A, Munjal I (2025) Immunogenicity and Safety of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Subunit Vaccine in Immunocompromised or Renally Impaired Adults. *Vaccines* 13:328
3. Ammitzbøll C, Bartels LE, Bøgh Andersen J, Risbøl Vils S, Elbæk Mistegård C, Dahl Johannsen A, From Hermansen M, Kragh Thomsen M, Erikstrup C, Hauge E, Troldborg A (2021) Impaired Antibody Response to the BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* 3:622–628
4. Anders H-J, Kitching AR, Leung N, Romagnani P (2023) Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 23:453–471
5. Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K (2006) Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int* 70:358–362
6. Asseri AA (2025) Respiratory Syncytial Virus: A Narrative Review of Updates and Recent Advances in Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Management and Prevention. *J Clin Med* 14:3880
7. Avouac J, Miceli-Richard C, Combier A, Steelandt A, Fogel O, Mariaggi AA, Meritet J-F, Rozenberg F, Molto A, Allanore Y (2022) Risk factors of impaired humoral response to COVID-19 vaccination in rituximab-treated patients. *Rheumatology* 61:SI163–SI168
8. Babel N, Hugo C, Westhoff TH (2022) Vaccination in patients with kidney failure: lessons from COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 18:708–723
9. Beam TR (1980) Antibody Response to Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Diabetics. *JAMA J Am Med Assoc* 244:2621
10. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, Zanardi E, Zupo S, Bruzzone A, Sertoli MR, Balleari E, Racchi O, Messina M, Caltabiano G, Icardi G, Durando P, Marincola FM, Boccardo F, Ferrarini M, Ansaldi F, De Maria A (2011) Impaired Response to Influenza Vaccine Associated with Persistent Memory B Cell Depletion in Non-Hodgkin's Lymphoma Patients Treated with Rituximab-Containing Regimens. *J Immunol* 186:6044–6055
11. Begley KM, Monto AS, Lamerato LE, Malani AN, Lauring AS, Talbot HK, Gaglani M, McNeal T, Silveira FP, Zimmerman RK, Middleton DB, Ghamande S, Murthy K, Kim L, Ferdinand JM, Patel MM, Martin ET (2023) Prevalence and Clinical Outcomes of Respiratory Syncytial Virus vs Influenza in Adults Hospitalized With Acute Respiratory Illness From a Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 76:1980–1988

LITERATURVERZEICHNIS

12. Berbers G, Mollema L, Van Der Klis F, Den Hartog G, Schepp R (2021) Antibody Responses to Respiratory Syncytial Virus: A Cross-Sectional Serosurveillance Study in the Dutch Population Focusing on Infants Younger Than 2 Years. *J Infect Dis* 224:269–278
 13. Betjes MGH, Langerak AW, Van Der Spek A, De Wit EA, Litjens NHR (2011) Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 80:208–217
 14. Beyer WEP, Versluis DJ, Kramer P, Diderich PhPMN, Weimar W, Masurel N (1987) Trivalent influenza vaccine in patients on haemodialysis: Impaired seroresponse with differences for A-H3N2 and A-H1N1 vaccine components. *Vaccine* 5:43–48
 15. Bieber S, Muczynski KA, Lood C (2020) Neutrophil Activation and Neutrophil Extracellular Trap Formation in Dialysis Patients. *Kidney Med* 2:692–698.e1
 16. Borges A, Borges M, Fernandes J, Nascimento H, Sameiro-Faria M, Miranda V, Reis F, Belo L, Costa E, Santos-Silva A (2011) Apoptosis of Peripheral CD4⁺ T-Lymphocytes in End-Stage Renal Disease Patients Under Hemodialysis and rhEPO Therapies. *Ren Fail* 33:138–143
 17. Boroumand AB, Forouhi M, Karimi F, Moghadam AS, Naeini LG, Kokabian P, Naderi D (2022) Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Front Immunol* 13:940357
 18. Campo S, Lacquaniti A, Trombetta D, Smeriglio A, Monardo P (2022) Immune System Dysfunction and Inflammation in Hemodialysis Patients: Two Sides of the Same Coin. *J Clin Med* 11:3759
 19. Chadban S, Atkins R (2005) Glomerulonephritis. *The Lancet* 365:1797–1806
 20. Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW (1983) Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 24:764–769
 21. Claudel SE, Verma A (2025) Albuminuria in Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Disorders: A State-of-the-Art Review. *Circulation* 151:716–732
 22. Colucci M, Piano Mortari E, Zotta F, Corrente F, Concato C, Carsotti R, Emma F, Vivarelli M (2021) Evaluation of Immune and Vaccine Competence in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome Pediatric Patients. *Front Immunol* 12:602826
 23. Contreras G, Golovko G (2025) Risk of RSV Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Real-World, Propensity Score-Matched Analysis of RSV Vaccination. *Am J Transplant* 25:S98
 24. Cortinovis M, Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi A, Remuzzi G (2022) Glomerular hyperfiltration. *Nat Rev Nephrol* 18:435–451
 25. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS (1977) Complement and Leukocyte-Mediated Pulmonary Dysfunction in Hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769–774
-

LITERATURVERZEICHNIS

26. Crosnier J, Jungers P, Couroucé A-M, Laplanche A, Benhamou E, Degos F, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guesry P (1981) RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN VACCINE IN FRENCH HAEMODIALYSIS UNITS: I, MEDICAL STAFF. *The Lancet* 317:455–459
 27. Crosnier J, Jungers P, Couroucé A, Laplanche A, Benhamou E, Degos F, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guesry P (1981) RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN VACCINE IN FRENCH HAEMODIALYSIS UNITS: II, HAEMODIALYSIS PATIENTS. *The Lancet* 317:797–800
 28. Cunningham AL, Levin MJ (2018) Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis* 218:S127–S133
 29. Danovitch GM, Ovid Technologies, Inc, Herausgeber (2017) Handbook of kidney transplantation. Sixt edition edition. Wolters Kluwer, Philadelphia
 30. De Santis M, Motta F, Isailovic N, Clementi M, Criscuolo E, Clementi N, Tonutti A, Rodolfi S, Barone E, Colapietro F, Ceribelli A, Vecellio M, Luciano N, Guidelli G, Caprioli M, Rezk C, Canziani L, Azzolini E, Germagnoli L, Mancini N, Lleo A, Selmi C (2022) Dose-Dependent Impairment of the Immune Response to the Moderna-1273 mRNA Vaccine by Mycophenolate Mofetil in Patients with Rheumatic and Autoimmune Liver Diseases. *Vaccines* 10:801
 31. Dreyer-Alster S, Menascu S, Mandel M, Shirbint E, Magalashvili D, Dolev M, Flechter S, Givon U, Guber D, Stern Y, Miron S, Polliack M, Falb R, Sonis P, Gurevich M, Achiron A (2022) COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: Safety and humoral efficacy of the third booster dose. *J Neurol Sci* 434:120155
 32. Dunkelberger JR, Song W-C (2010) Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res* 20:34–50
 33. Espi M, Koppe L, Fouque D, Thaunat O (2020) Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins* 12:300
 34. Espi M, Charmant X, Barba T, Mathieu C, Pelletier C, Koppe L, Chalencon E, Kalbacher E, Mathias V, Ovize A, Cart-Tanneur E, Bouz C, Pellegrina L, Morelon E, Juillard L, Fouque D, Couchoud C, Thaunat O, François C, Mathilde R, Aurélien T, Clémence B, Abdelkader B, Cécile V, Bénédicte S, Isabelle K, Cécile C, Jean-Marc G, Stéphane E, Lucile M, Olivier M, Fatouma T, Emmanuel L, Alex R, Nathalie L, François G, Jean-Michel T, Philippe B, Frédéric L, Etienne B, Ayman S, Marc B, Pascale T, Henri VC, Roula G, Nicole S, Louis - Rachid S, Damiano C, Anaïs T-F, Sahar B, Michel HJ, Aurore W, Stéphanie G, Bénédicte D, Elisabeth M, Denis BM, Mathieu N, Véronique M, Jean-Philippe J, Jean-Pierre D, Alain V, Carole L-A, Sylvie M, Marc H, Shirley G, Jean-Michel N, Silvia I (2022) A prospective observational study for justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 101:390–402
 35. Falsey AR, Singh HK, Walsh EE (2006) Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol* 78:1493–1497
-

LITERATURVERZEICHNIS

36. Faser GM, Ochana N, Fenyes D, Neumann L, Chazan R, Niv Y, Chaimovitch S (1994) Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol* 21:450–454
 37. Fenta ET, Eshetu HB, Kebede N, Bogale EK, Zewdie A, Kassie TD, Anagaw TF, Mazengia EM, Gelaw SS (2023) Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 15:245
 38. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan C-W, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goetsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL (2018) Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet* 392:2052–2090
 39. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummala Palli SL, Ortiz A, Fogo AB, Fliser D, Roy-Chaudhury P, Fontana M, Nangaku M, Wanner C, Malik C, Hradsky A, Adu D, Bavanandan S, Cusumano A, Sola L, Ulasi I, Jha V, American Society of Nephrology, European Renal Association, International Society of Nephrology (2024) Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 20:473–485
 40. Geerlings SE, Hoepelman AIM (1999) Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 26:259–265
 41. Girndt M, Pietsch M, Köhler H (1995) Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 26:454–460
 42. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H (2001) Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. *Kidney Int* 59:1382–1389
 43. Gonzalez SF, Jayasekera JP, Carroll MC (2008) Complement and natural antibody are required in the long-term memory response to influenza virus. *Vaccine* 26:186–193
 44. Graham BS, Henderson GS, Tang YW, Lu X, Neuzil KM, Colley DG (1993) Priming immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus. *J Immunol Baltim Md* 151:2032–2040
 45. Green X, Hage C, Gallo W, Chahoud M, Karaba A, Werbel W (2025) Long-Term Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 25:S618–S619
 46. Guimarães De Oliveira D, Grande A, Belchior F, Costa R, Francisco R, Oliveira N, Calle M (2025) Severe respiratory syncytial virus infection in older adults – burden, clinical outcomes and implications for care. *Respir Med Res* 88:101173
-

LITERATURVERZEICHNIS

47. Guvenel A, Jozwik A, Ascough S, Ung SK, Paterson S, Kalyan M, Gardener Z, Bergstrom E, Kar S, Habibi MS, Paras A, Zhu J, Park M, Dhariwal J, Almond M, Wong EHC, Sykes A, Del Rosario J, Trujillo-Torralbo M-B, Mallia P, Sidney J, Peters B, Kon OM, Sette A, Johnston SL, Openshaw PJ, Chiu C (2019) Epitope-specific airway-resident CD4+ T cell dynamics during experimental human RSV infection. *J Clin Invest* 130:523–538
48. Habibi MS, Jozwik A, Makris S, Dunning J, Paras A, DeVincenzo JP, De Haan CAM, Wrammert J, Openshaw PJM, Chiu C (2015) Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B-Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1040–1049
49. Hage C, Sengsouk I, Balasubramanian P, Green X, Gallo W, Xue J, Chahoud M, Segev D, Tobian A, Werbel W, Karaba A (2025) Durability of RSV Antibodies Following RSV Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 25:S98–S99
50. Havlin J, Skotnicova A, Dvorackova E, Palavandishvili N, Smetanova J, Svorcova M, Vaculova M, Hubacek P, Fila L, Trojanek M, Lischke R, Milota T, Kalina T (2025) Respiratory syncytial virus prefusion F3 vaccine in lung transplant recipients elicits CD4+ T cell response in all vaccinees. *Am J Transplant* 25:1452–1460
51. Hellemans R (2025) Exploring the Margins of Survival Benefit in Deceased Donor Kidney Transplantation: An International Target Trial Emulation. Wien
52. Heppe-Montero M, Gil-Prieto R, Del Diego Salas J, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel Á (2022) Impact of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Infection in the Adult Population in Spain between 2012 and 2020. *Int J Environ Res Public Health* 19:14680
53. Heryaman H, Juli C, Nazir A, Syamsunarno MRAA, Yahaya BH, Turbawaty DK, Sari RM, Permana H, Supriyadi R, Atik N (2024) Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Influenza Vaccine in T2DM and T2DM with Chronic Kidney Disease. *Vaccines* 12:227
54. Hesselink DA, Betjes MGH, Verkade MA, Athanassopoulos P, Baan CC, Weimar W (2005) The effects of chronic kidney disease and renal replacement therapy on circulating dendritic cells. *Nephrol Dial Transplant* 20:1868–1873
55. Hielscher F, Schmidt T, Klemis V, Wilhelm A, Marx S, Abu-Omar A, Ziegler L, Guckelmuß C, Urschel R, Sester U, Widera M, Sester M (2022) NVX-CoV2373-induced cellular and humoral immunity towards parental SARS-CoV-2 and VOCs compared to BNT162b2 and mRNA-1273-regimens. *J Clin Virol* 157:105321
56. Hielscher F, Schmidt T, Enders M, Leyking S, Gerhart M, Van Bentum K, Mihm J, Schub D, Sester U, Sester M (2024) The inactivated herpes zoster vaccine HZ/su induces a varicella zoster virus specific cellular and humoral immune response in patients on dialysis. *eBioMedicine* 108:105335
57. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, Van Zyl-Smit RN, Verheust C, Dezutter N, Gruselle O, Fissette L, David M-P, Kostanyan L, Hulstrøm V, Olivier A, Van Der Wielen M, Descamps D, for the AReSVi-006 Study Group, Adams M, Adams M, Agutu C, Akite EJ, Alt I, Andrews C,

- Antonelli-Incalzi R, Asatryan A, Bahrami G, Bargagli E, Bhorat Q, Bird P, Borowy P, Boutry C, Brotons Cuixart C, Browder D, Brown J, Buntinx E, Cameron D, Campora L, Cartier C, Chinsky K, Choi M, Choo E-J, Collete D, Corral Carrillo M, Cuadripani S, Davis MG, De Heusch M, De Looze F, De Meulemeester M, De Negri F, De Schrevel N, DeAtkine D, Dedkova V, Dzongowski P, Eckermann T, Essink B, Faulkner K, Ferguson M, Fuller G, Galan Melendez IM, Gentile I, Ghesquiere W, Grimard D, Halperin S, Heer A, Helman L, Hotermans A, Jelinek T, Kamerbeek J, Kim HY, Kimmel M, Koch M, Kokko S, Koski S, Kotb S, Lalueza A, Lee J-S, Lins M, Lombaard J, Mahomed A, Malerba M, Marechal C, Marion S, Martinot J-B, Masuet-Aumatell C, McNally D, Medina Pech CE, Mendez Galvan J, Mercati L, Mesaros NE, Mesotten D, Mitha E, Mgadi K, Moeckesch B, Montgomery B, Murray L, Nally R, Narejos Perez S, Newberg J, Nugent P, Ochoa Mazarro D, Oda H, Orso M, Ortiz Molina J, Pak T, Park DW, Patel M, Patel M, Pedro Pijoan AM, Perez AB, Perez-Breva L, Perez Vera M, Pileggi C, Pregliasco F, Pretswell C, Quinn D, Reynolds M, Romanenko V, Rosen J, Roy N, Ruiz Antoran B, Sahakyan V, Sakata H, Sauter J, Schaefer A, Sein Anand I, Serra Rexach JA, Shu D, Siig A, Simon W, Smakotina S, Steenackers K, Stephan B, Tafuri S, Takazawa K, Tellier G, Terryn W, Tharenos L, Thomas N, Toursarkissian N, Ukkonen B, Vale N, Van Landegem P-J, Vanden Abeele C, Vermeersch L, Vitale F, Voloshyna O, White J, Wie S-H, Wilson J, Ylisastigui P, Zocco M (2024) Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis* 78:1732–1744
58. Jairam N, Xue J, Hage C, Chahoud M, Green X, Gallo W, Sengsouk I, Balasubramanian P, Segev D, Tobian A, Werbel W, Cox A, Karaba A (2025) RSV Vaccination Increases CD4 T-Cell Response, but Not CD8, in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 25:S807–S808
59. Kakuta T, Komaba H, Takagi N, Takahashi Y, Suzuki H, Hyodo T, Nagaoka M, Tanaka R, Iwao S, Ishida M, Kobayashi H, Saito A, Fukagawa M (2016) A Prospective Multicenter Randomized Controlled Study on Interleukin-6 Removal and Induction by a new Hemodialyzer With Improved Biocompatibility in Hemodialysis Patients: A Pilot Study. *Ther Apher Dial* 20:569–578
60. Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S (2023) Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol* 38:1099–1106
61. Kamińska J, Stopiński M, Mucha K, Jędrzejczak A, Gołębiowski M, Niewczas MA, Pączek L, Foroncewicz B (2019) IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Cytokine* 120:9–14
62. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang L-M, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A (2023) Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 388:1451–1464

LITERATURVERZEICHNIS

63. Kantauskaite M, Müller L, Hillebrandt J, Lamberti J, Fischer S, Kolb T, Ivens K, Koch M, Andree M, Lübke N, Schmitz M, Luedde T, Orth HM, Feldt T, Schaal H, Adams O, Schmidt C, Kittel M, Königshausen E, Rump LC, Timm J, Stegbauer J (2022) Immune response to third SARS-CoV-2 vaccination in seronegative kidney transplant recipients: Possible improvement by mycophenolate mofetil reduction. *Clin Transplant* 36:e14790
64. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE (1969) AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF ALTERED CLINICAL REACTIVITY TO RESPIRATORY Syncytial (RS) VIRUS INFECTION IN CHILDREN PREVIOUSLY VACCINATED WITH AN INACTIVATED RS VIRUS VACCINE. *Am J Epidemiol* 89:405–421
65. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B (2008) Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1526–1533
66. Khan MA, Hanna A, Sridhara S, Chaudhari H, Me HM, Attieh RM, Abu Jawdeh BG (2025) Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplantation: A Review of the Current Status and Future Directions. *J Clin Med* 14:1821
67. Klingele M, Brodmann D, Breit M (2017) Einführung in Die Nephrologie und Nierenersatzverfahren: Für Pflegende, Medizinstudenten und Assistenzärzte. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin, Heidelberg
68. Kolbrink B, Kakavand N, Voran JC, Zacharias HU, Rahmel A, Vogelaar S, Schicktanz S, Braun F, Schmitt R, Von Samson-Himmelstjerna FA, Schulte K (2024) Allocation rules and age-dependent waiting times for kidney transplantation. *Dtsch Ärztebl Int*
69. Kopf M, Abel B, Gallimore A, Carroll M, Bachmann MF (2002) Complement component C3 promotes T-cell priming and lung migration to control acute influenza virus infection. *Nat Med* 8:373–378
70. Kopp JB, Anders H-J, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, Romagnani P (2020) Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primer* 6:68
71. Kovesdy CP (2022) Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 12:7–11
72. Krasselt M, Wagner U, Nguyen P, Pietsch C, Boldt A, Baerwald C, Pierer M, Seifert O (2022) Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology* 61:SI180–SI188
73. Krueger KM, Ison MG, Ghossein C (2020) Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 75:417–425
74. Kuhn K, Xue J, Hage C, Chahoud M, Green X, Gallo W, Sengsouk I, Sinnis-Bourozikas A, Balasubramanian P, Tobian A, Werbel W, Cox A, Karaba A, Bailey JR (2025) Equivalent

LITERATURVERZEICHNIS

- RSV Specific IgG and IgA Increases After Vaccination in Transplant Recipients. Am J Transplant 25:S616–S617
75. Lacson E, Teng M, Ong J, Vienneau L, Ofsthun N, Lazarus JM (2005) Antibody response to Engerix-B® and Recombivax-HB® hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. Hemodial Int 9:367–375
76. Lee CM, Choe PG, Kang CK, Lee E, Song K-H, Bang JH, Kim ES, Kim HB, Kim NJ, Kim H-R, Kim Y, Lee C-H, Shin HM, Park S-W, Park WB, Oh M (2023) Low humoral and cellular immune responses early after breakthrough infection may contribute to severe COVID-19. Front Immunol 14:1106664
77. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC (2012) A Phase 1/2 Clinical Trial Evaluating Safety and Immunogenicity of a Varicella Zoster Glycoprotein E Subunit Vaccine Candidate in Young and Older Adults. J Infect Dis 206:1280–1290
78. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, Andrews CP, Kerwin E, David M-P, Fissette L, Vanden Abeele C, Collette D, De Heusch M, Salaun B, De Schrevel N, Koch J, Verheust C, Dezutter N, Struyf F, Mesaros N, Tica J, Hulstrøm V (2023) Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. J Infect Dis 227:761–772
79. Li P, Schmidt IM, Sabbisetti V, Tio MC, Opotowsky AR, Waikar SS (2020) Plasma Endothelin-1 and Risk of Death and Hospitalization in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 15:784–793
80. Li S, Mei C, Chen S, Wang C, Gao Y, Ma J, Zhong L, Luo T, Zhao X, Bu H, Lyu Y, Kuang X, Jia Z, Wang X, Wang Y, Tian D (2025) Protective or limited? Maternal antibodies and RSV-associated lower respiratory tract infection in hospitalized infants aged 28–90 days. Front Immunol 15:1437616
81. Lin S-Y, Liu J-H, Lin C-L, Tsai I-J, Chen P-C, Chung C-J, Liu Y-L, Wang I-K, Lin H-H, Huang C-C (2012) A Comparison of Herpes Zoster Incidence across the Spectrum of Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation. Am J Nephrol 36:27–33
82. Lines SW, Carter AM (2016) Complement and Cardiovascular Disease - The Missing Link in Haemodialysis Patients? Nephron 134:104–104
83. Lisowska KA, Dębska-Ślizień A, Jasiulewicz A, Heleniak Z, Bryl E, Witkowski JM (2012) Hemodialysis Affects Phenotype and Proliferation of CD4-Positive T Lymphocytes. J Clin Immunol 32:189–200
84. Lisowska KA, Pindel M, Pietruczuk K, Kuźmiuk-Glembin I, Storoniak H, Dębska-Ślizień A, Witkowski JM (2019) The influence of a single hemodialysis procedure on human T lymphocytes. Sci Rep 9:5041

LITERATURVERZEICHNIS

85. Litjens NHR, Van Druningen CJ, Betjes MGH (2006) Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clin Immunol* 118:83–91
86. Liu P, Quinn RR, Lam NN, Al-Wahsh H, Sood MM, Tangri N, Tonelli M, Ravani P (2021) Progression and Regression of Chronic Kidney Disease by Age Among Adults in a Population-Based Cohort in Alberta, Canada. *JAMA Netw Open* 4:e2112828
87. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJL, Johnson DW, Liu Z-H, Massy ZA, Moe O, Nelson RG, Sola L, Wheeler DC, White SL (2017) Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 7:71–87
88. Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN, Tang SCW, Chan TM (2021) Vaccination in patients with chronic kidney disease—Review of current recommendations and recent advances. *Nephrology* 26:5–11
89. Mansouri L, Nopp A, Jacobson SH, Hylander B, Lundahl J (2017) Hemodialysis Patients Display a Declined Proportion of Th2 and Regulatory T Cells in Parallel with a High Interferon-γ Profile. *Nephron* 136:254–260
90. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, Cohen C, Crowe JE, Cutland CL, Eckert L, Feikin D, Fitzpatrick T, Fong Y, Graham BS, Heikkinen T, Higgins D, Hirve S, Klugman KP, Kragten-Tabatabaie L, Lemey P, Libster R, Löwenstein Y, Mejias A, Munoz FM, Munywoki PK, Mwananyanda L, Nair H, Nunes MC, Ramilo O, Richmond P, Ruckwardt TJ, Sande C, Srikanth P, Thacker N, Waldstein KA, Weinberger D, Wildenbeest J, Wiseman D, Zar HJ, Zambon M, Bont L (2023) Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis* 23:e2–e21
91. Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters J-P (2002) Early T Cell Activation Correlates with Expression of Apoptosis Markers in Patients with End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 13:204–212
92. Mellors J, Tipton T, Longet S, Carroll M (2020) Viral Evasion of the Complement System and Its Importance for Vaccines and Therapeutics. *Front Immunol* 11:1450
93. Mikloska Z, Rückholdt M, Ghadiminejad I, Dunckley H, Denis M, Cunningham AL (2000) Monophosphoryl Lipid A and QS21 Increase CD8 T Lymphocyte Cytotoxicity to Herpes Simplex Virus-2 Infected Cell Proteins 4 and 27 Through IFN- γ and IL-12 Production. *J Immunol* 164:5167–5176
94. Moureau A, Mikolajczyk R, Gottschick C, Klee B, Van Binnendijk R, Schepp R, Thwaites RS, Zhang D, Jia Y, Vernhes C (2025) Serum immunoglobulin A (IgA) as a biomarker for respiratory syncytial virus (RSV) infection in children aged below 2 years. *ERJ Open Res* 01288–02024
95. Murphy K, Weaver C (2018) Janeway Immunologie. 9. Aufl. 2018 edition. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

LITERATURVERZEICHNIS

96. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H (2010) Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 375:1545–1555
97. Neutel JM, Erdem R, Jiang Q, Cannon K, Stacey H, Newton R, Gomme E, Li W, Mensa FJ, Türeci Ö, Şahin U, Swanson KA, Munjal I, Cooper D, Koury K, Anderson AS, Gurtman A, Kitchin N (2025) Safety and Immunogenicity of Concomitant Administration and Combined Administration of Bivalent BNT162b2 COVID-19 Vaccine and Bivalent RSVpreF Respiratory Syncytial Virus Vaccine with or Without Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults ≥ 65 Years of Age. *Vaccines* 13:158
98. Nockher WA, Scherberich JE (1998) Expanded CD14⁺ CD16⁺ Monocyte Subpopulation in Patients with Acute and Chronic Infections Undergoing Hemodialysis. *Infect Immun* 66:2782–2790
99. Onwuchekwa C, Moreo LM, Menon S, Machado B, Curcio D, Kalina W, Atwell JE, Gessner BD, Siapka M, Agarwal N, Rubbrecht M, Nair H, Rozenbaum M, Aponte-Torres Z, Vroeling H, Begier E (2023) Underascertainment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults Due to Diagnostic Testing Limitations: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 228:173–184
100. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, Van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, De Schrevel N, Fissette L, David M-P, Van Der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V (2023) Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 388:595–608
101. Poniedziałek B, Majewska W, Kondratiuk K, Masny A, Poznańska A, Szymański K, Łuniewska K, Czajkowska E, Mańkowski B, Brydak LB, Tomasiewicz K, Flisiak R, Rzymski P (2025) Seroprevalence of RSV IgG Antibodies Across Age Groups in Poland After the COVID-19 Pandemic: Data from the 2023/2024 Epidemic Season. *Vaccines* 13:741
102. Poppelaars F, Gaya Da Costa M, Berger SP, Assa S, Meter-Arkema AH, Daha MR, Van Son WJ, Franssen CFM, Seelen MAJ (2016) Strong predictive value of mannose-binding lectin levels for cardiovascular risk of hemodialysis patients. *J Transl Med* 14:236
103. Poppelaars F, Gaya Da Costa M, Faria B, Berger SP, Assa S, Daha MR, Medina Pestana JO, Van Son WJ, Franssen CFM, Seelen MA (2018) Intradialytic Complement Activation Precedes the Development of Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Front Immunol* 9:2070
104. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, Martin P, Thomson T, Randell P, Shah A, Singanayagam A, Lightstone L, Cox A, Kelleher P, Willicombe M, McAdoo SP (2021) Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 80:1322–1329
105. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Orero E, Tejedor S, Mantecón CJ, Gómez Pérez VO, Marín Franco AJ, Alfaro Sánchez C, Puerta Carretero M, Jalde Rodríguez MT, Carnerero Di Riso

- MA, Martínez S, González CC, Cervienka M, Macías Carmona N, Arroyo D, Pérez Del Valle KM, De Arriba G, Mazuecos A, Cazorla JM, Pereira M, González Parra E, Sánchez Márquez MG, Lancho Novillo C, Toyos Ruiz C, Aguilar Cervera MC, Muñoz Ramos P, Sánchez Horrillo A, Jimeno Martín I, Toapanta N, Cigarrán Guldris S, Folgueiras López M, Valero San Cecilio R, Villacorta Linaza B, Minguela Pesquera I, Santana Estupiñán R, Zamora R, Soriano S, Muñoz De Bustillo E, Pizarro Sánchez MS, Martínez Puerto Al, Yugueros A, Muñiz Pacios L, Leyva A, Rojas J, Gansevoort RT, De Sequera P (2022) Humoral Response to Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccines in the CKD Spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol* 17:872–876
106. Raiden S, Sananez I, Remes-Lenicov F, Pandolfi J, Romero C, De Lillo L, Ceballos A, Geffner J, Arruvito L (2017) Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infects CD4+ T Cells: Frequency of Circulating CD4+ RSV+ T Cells as a Marker of Disease Severity in Young Children. *J Infect Dis* 215:1049–1058
107. Reicherz F, Viñeta Paramo M, Bone JN, Lavoie A, Li S, Golding L, Jassem A, Watts A, Abu-Raya B, Lavoie PM (2025) Recovery of Antibody Immunity After a Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections. *J Infect Dis* 231:e840–e845
108. Riccò M, Abu-Raya B, Icardi G, Spoulou V, Greenberg D, Pecurariu OF, Hung IF-N, Osterhaus A, Sambri V, Esposito S (2024) Respiratory Syncytial Virus: A WAidid Consensus Document on New Preventive Options. *Vaccines* 12:1317
109. Robert Koch-Institut (2025) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2025.
110. Robert-Koch-Institut (2024) Beschluss und Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO für eine Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen \geq 75 Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren.
111. Robinson J (2004) Efficacy of Pneumococcal Immunization in Patients with Renal Disease – What Is the Data? *Am J Nephrol* 24:402–409
112. Rödström KEJ, Elbing K, Lindkvist-Petersson K (2014) Structure of the Superantigen Staphylococcal Enterotoxin B in Complex with TCR and Peptide–MHC Demonstrates Absence of TCR–Peptide Contacts. *J Immunol* 193:1998–2004
113. Rogacev KS, Ziegelin M, Ulrich C, Seiler S, Girndt M, Fliser D, Heine GH (2009) Haemodialysis-induced transient CD16+ monocytopenia and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 24:3480–3486
114. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, Levin A, Kalyesubula R, Karam S, Nangaku M, Rodríguez-Iturbe B, Anders H-J (2025) Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer* 11:8
115. Roman F, Burny W, Ceregido MA, Laupèze B, Temmerman ST, Warter L, Coccia M (2024) Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines. *Expert Rev Vaccines* 23:715–729

LITERATURVERZEICHNIS

116. Rumfelt KE, Juntila C, Smith M, Callear A, Yang Y, Monto AS, Lauring AS, Martin ET (2025) Strength and Durability of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Immunoglobulin G Following Infection and Exposure in a Household Cohort, 2014–2022. *J Infect Dis* 231:e1138–e1145
117. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Olszewski R, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A (2021) The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins* 13:252
118. Sanders J-SF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, Baan CC, Van Baarle D, Van Binnendijk R, Diavatopoulos DA, Frölke SC, Geers D, GeurtsvanKessel CH, Den Hartog G, Van Der Heiden M, Imhof C, Kho MML, Koopmans MPG, Malahe SRK, Mattheussens WB, Van Der Molen R, Van Mourik D, Remmerswaal EBM, Rots N, Vart P, De Vries RD, Gansevoort RT, Hilbrands LB, Reinders MEJ, RECOVAC Collaborators (2022) The RECOVAC Immune-response Study: The Immunogenicity, Tolerability, and Safety of COVID-19 Vaccination in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis, or Living With a Kidney Transplant. *Transplantation* 106:821–834
119. Savonius O, Kaskinen A, Hölttä T, Ylinen E, Tainio J, Nieminen T, Jahnukainen T (2024) Serological responses to immunization during nephrosis in infants with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Front Pediatr* 12:1392873
120. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, Stefanski A-L, Hammett C, Osmanodja B, Koch N, Zukunft B, Beck J, Oellerich M, Proß V, Stahl C, Choi M, Bachmann F, Liefeldt L, Glander P, Schütz E, Bornemann-Kolatzki K, López Del Moral C, Schrezenmeier H, Ludwig C, Jahrasdörfer B, Eckardt K-U, Lachmann N, Kotsch K, Dörner T, Halleck F, Sattler A, Budde K (2022) Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight* 7:e157836
121. Schwarz T, Otto C, Jones TC, Pache F, Schindler P, Niederschweiberer M, Schmidt FA, Drosten C, Corman VM, Ruprecht K (2022) Preserved T cell responses to SARS-CoV-2 in anti-CD20 treated multiple sclerosis. *Mult Scler J* 28:1041–1050
122. Schwarz TF, Hwang S-J, Ylisastigui P, Liu C-S, Takazawa K, Yono M, Ervin JE, Andrews CP, Fogarty C, Eckermann T, Collete D, De Heusch M, De Schrevel N, Salaun B, Lambert A, Maréchal C, Olivier A, Nakanwagi P, Lievens M, Hulstrøm V (2024) Immunogenicity and Safety Following 1 Dose of AS01E-Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Trial. *J Infect Dis* 230:e102–e110
123. Seby R, McCormick B, Wolf E, Kuhlman J, Jhawar N, Oman S, Kase A, Christenson C, Shaikh M (2025) Respiratory Syncytial Virus Vaccine Induced Thrombotic Microangiopathy. *J Blood Med Volume* 16:331–335
124. Segerer K, Wanner C (2014) Niere und Ableitende Harnwege. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
125. Sester M, Sester U, Gartner B, Heine G, Girndt M, Mueller-Lantzsch N, Meyerhans A, Kohler H (2001) LEVELS OF VIRUS-SPECIFIC CD4 T CELLS CORRELATE WITH

LITERATURVERZEICHNIS

- CYTOMEGALOVIRUS CONTROL AND PREDICT VIRUS-INDUCED DISEASE AFTER RENAL TRANSPLANTATION1: *Transplantation* 71:1287–1294
126. Sester U, Schmidt T, Kuhlmann MK, Gärtner BC, Uhlmann-Schiffler H, Sester M (2013) Serial influenza-vaccination reveals impaired maintenance of specific T-cell memory in patients with end-stage renal failure. *Vaccine* 31:4111–4120
 127. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, Bajema IM, Alpers CE, Chang A, Cornell LD, Cosio FG, Fogo AB, Glasscock RJ, Hariharan S, Kambham N, Lager DJ, Leung N, Mengel M, Nath KA, Roberts IS, Rovin BH, Seshan SV, Smith RJH, Walker PD, Winearls CG, Appel GB, Alexander MP, Cattran DC, Casado CA, Cook HT, De Vries AS, Radhakrishnan J, Racusen LC, Ronco P, Fervenza FC (2016) Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 27:1278–1287
 128. Simonich CAL, McMahon TE, Ju X, Yu TC, Brunette N, Stevens-Ayers T, Boeckh MJ, King NP, Greninger AL, Bloom JD (2025) RSV F evolution escapes some monoclonal antibodies but does not strongly erode neutralization by human polyclonal sera. *J Virol* 99:e00531-25
 129. Smith CJ, Ross N, Kamal A, Kim KY, Kropf E, Deschatelets P, Francois C, Quinn WJ, Singh I, Majowicz A, Mingozi F, Kuranda K (2022) Pre-existing humoral immunity and complement pathway contribute to immunogenicity of adeno-associated virus (AAV) vector in human blood. *Front Immunol* 13:999021
 130. Sourij C, Tripolt NJ, Aziz F, Aberer F, Forstner P, Obermayer AM, Kojzar H, Kleinhappl B, Pferschy PN, Mader JK, Cvirn G, Goswami N, Wachsmuth N, Eckstein ML, Müller A, Abbas F, Lenz J, Steinberger M, Knoll L, Krause R, Stradner M, Schlenke P, Sareban N, Prietl B, Kaser S, Moser O, Steinmetz I, Sourij H, COVAC-DM study group (2022) Humoral immune response to COVID-19 vaccination in diabetes is age-dependent but independent of type of diabetes and glycaemic control: The prospective COVAC-DM cohort study. *Diabetes Obes Metab* 24:849–858
 131. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, Herrington WG, Hill G, Inker LA, Kazancioğlu R, Lamb E, Lin P, Madero M, McIntyre N, Morrow K, Roberts G, Sabanayagam D, Schaeffner E, Shlipak M, Shroff R, Tangri N, Thanachayanont T, Ulasi I, Wong G, Yang C-W, Zhang L, Levin A (2024) KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 105:S117–S314
 132. Strannegård Ö, Cello J, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Sigurs N (1997) Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 8:1–6
 133. Stylianou VV, Bertram KM, Vo VA, Dunn EB, Baharlou H, Terre DJ, Elhindi J, Elder E, French J, Meybodi F, Temmerman ST, Didierlaurent AM, Coccia M, Sandgren KJ, Cunningham AL (2024) Innate immune cell activation by adjuvant AS01 in human lymph node explants is age independent. *J Clin Invest* 134:e174144

LITERATURVERZEICHNIS

134. Su G, Iwagami M, Qin X, McDonald H, Liu X, Carrero JJ, Stålsby Lundborg C, Nitsch D (2021) Kidney disease and mortality in patients with respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 14:602–611
 135. Suzuki I, Fink PJ (2000) The dual functions of Fas ligand in the regulation of peripheral CD8⁺ and CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci* 97:1707–1712
 136. Syed-Ahmed M, Narayanan M (2019) Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 26:8–15
 137. Szebeni GJ, Gémes N, Honfi D, Szabó E, Neuperger P, Balog JÁ, Nagy LI, Szekanecz Z, Puskás LG, Toldi G, Balog A (2022) Humoral and Cellular Immunogenicity and Safety of Five Different SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Autoimmune Rheumatic and Musculoskeletal Diseases in Remission or With Low Disease Activity and in Healthy Controls: A Single Center Study. *Front Immunol* 13:846248
 138. Taquet M, Todd JA, Harrison PJ (2025) Lower risk of dementia with AS01-adjuvanted vaccination against shingles and respiratory syncytial virus infections. *Npj Vaccines* 10:130
 139. Teitelbaum I (2021) Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med* 385:1786–1795
 140. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J (2022) Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 39:4037–4051
 141. Teodoro LI, Ovsyannikova IG, Grill DE, Poland GA, Kennedy RB (2025) Seroprevalence of RSV antibodies in a contemporary (2022–2023) cohort of adults. *Int J Infect Dis* 158:107964
 142. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J (2011) Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant* 11:2093–2109
 143. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G (2023) Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens* 12:1259
 144. Van Der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, Van Oers MHJ (2002) Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 100:2257–2259
 145. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumenthal S, Peetermans WE (2015) The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease: Table 1. *Clin Kidney J* 8:318–324
 146. Vandenborre K, Van Gool SW, Kasran A, Ceuppens JL, Boogaerts MA, Vandenberghe P (1999) Interaction of CTLA-4 (CD152) with CD80 or CD86 inhibits human T-cell activation. *Immunology* 98:413–421
 147. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ (2008) How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 8:523–532
-

LITERATURVERZEICHNIS

148. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Ilangoan K, Rämet M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, Cardona J, DeHaan E, Castillo Villa G, Ingilizova M, Eiras D, Mikati T, Shah RN, Schneider K, Cooper D, Koury K, Lino M-M, Anderson AS, Jansen KU, Swanson KA, Gurtman A, Gruber WC, Schmoele-Thoma B (2023) Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 388:1465–1477
149. Wang X, Yang S, Li S, Zhao L, Hao Y, Qin J, Zhang L, Zhang C, Bian W, Zuo L, Gao X, Zhu B, Lei XG, Gu Z, Cui W, Xu X, Li Z, Zhu B, Li Y, Chen S, Guo H, Zhang H, Sun J, Zhang M, Hui Y, Zhang X, Liu X, Sun B, Wang L, Qiu Q, Zhang Y, Li X, Liu W, Xue R, Wu H, Shao D, Li J, Zhou Y, Li S, Yang R, Pedersen OB, Yu Z, Ehrlich SD, Ren F (2020) Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut* 69:2131–2142
150. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT (2016) The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int* 90:853–860
151. Widhani A, Hasibuan AS, Rismawati R, Maria S, Koesnoe S, Hermanadi MI, Ophinni Y, Yamada C, Harimurti K, Sari ANL, Yunihastuti E, Djauzi S (2023) Efficacy, Immunogenicity, and Safety of COVID-19 Vaccines in Patients with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* 11:1456
152. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, Monroy J, Duncan CJA, Ujie M, Rämet M, Pérez-Breva L, Falsey AR, Walsh EE, Dhar R, Wilson L, Du J, Ghaswalla P, Kapoor A, Lan L, Mehta S, Mithani R, Panizzo CA, Simorellis AK, Kuter BJ, Schödel F, Huang W, Reuter C, Slobod K, Stoszek SK, Shaw CA, Miller JM, Das R, Chen GL (2023) Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 389:2233–2244
153. Xiang F, Zhu J, Cao X, Shen B, Zou J, Liu Z, Zhang H, Teng J, Liu H, Ding X (2016) Lymphocyte depletion and subset alteration correlate to renal function in chronic kidney disease patients. *Ren Fail* 38:7–14
154. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, Cortes FH, Grifoni A, Tarke A, Chang J, Escarregá EA, Kim C, Goodwin B, Bloom NI, Frazier A, Weiskopf D, Sette A, Crotty S (2022) Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell* 185:2434-2451.e17
155. (2006) Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease: summarized from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). United States, Advisory Committee on Immunization Practices.;Centers for Disease Control and Prevention (U.S.);URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/30597>
156. (2019) Leitlinie zu Infektionsprävention und Hygiene als Ergänzung zum Dialysestandard (2019). Deutsche Gesellschaft für Nephrologie URL: <https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html>

8 Publikationen und Kongressbeiträge

8.1 Publikationen

1. Bronder S, Abu-Omar A, Lennartz S, Tschausowsky D, **Radun R**, Fliser D, Schmidt T, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Cellular and humoral immunogenicity of respiratory syncytial virus vaccination in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2025 Oct 6:S1600-6135(25)03003-5
2. **Radun R**, Bronder S, Abu-Omar A, Fliser D, Sester M, Schmit D. Immunogenicity and reactogenicity of the adjuvanted respiratory syncytial virus vaccine in patients with chronic kidney disease. (2026) Clin Kidney J (*under revision*)

8.2 Kongressbeiträge

17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Berlin, 2025

Radun R, Bronder S, Abu-Omar A, Neuhaus S, Fliser D, Schmit D, Sester M. Sicherheit und Immunogenität der Respiratorische Synzytial-Virus-Impfung bei chronisch nierenkranken Patienten

Abu-Omar A, Bronder S, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Respiratory syncytial virus immunity in solid transplant recipients compared to healthy controls

Bronder S, Abu-Omar A, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Immunogenicity of respiratory syncytial virus vaccination in solid organ transplant recipients

22. Kongress der European Society for Organ Transplantation (ESOT), London, 2025

Abu-Omar A, Bronder S, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Respiratory syncytial virus immunity in solid transplant recipients compared to healthy controls

Bronder S, Abu-Omar A, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Immunogenicity of respiratory syncytial virus vaccination in solid organ transplant recipients

PUBLIKATIONEN

19. Kongress der International Union of Immunological Societies (IUIS), Wien, 2025

Abu-Omar A, Bronder S, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Respiratory syncytial virus immunity in solid transplant recipients compared to healthy controls

Bronder S, Abu-Omar A, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Immunogenicity of respiratory syncytial virus vaccination in solid organ transplant recipients

34. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Essen, 2025

Abu-Omar A, Bronder S, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Respiratory syncytial virus immunity in solid transplant recipients compared to healthy controls

Bronder S, Abu-Omar A, Lennartz S, Tschausovsky D, **Radun R**, Schmidt T, Fliser D, Wilkens H, Schmit D, Sester M. Immunogenicity of respiratory syncytial virus vaccination in solid organ transplant recipients

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die mich während der Entstehung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Fliser, meinem Doktorvater, für die Möglichkeit, diese Arbeit anzufertigen zu dürfen, sowie für seine wertvolle wissenschaftliche Begleitung, sein Vertrauen und seine stetige Unterstützung. Ohne sein Engagement wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. David Schmit, der mich mit fachlicher Expertise und konstruktivem Feedback während der gesamten Zeit unterstützt hat.

Ein großer Dank geht insbesondere an Frau Ellen Becker sowie an Frau Caroline Abbosh und Frau Claudia Noll für ihre tatkräftige technische Unterstützung und ihre zuverlässige Hilfe und sorgfältige Arbeit beim praktischen Teil dieser Arbeit.

Meiner Familie und Partnerin danke ich von Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Ermutigung – nicht nur während dieser Dissertation, sondern auf meinem gesamten bisherigen und noch folgenden Weg.

Ich danke außerdem Frau Prof. Dr. Sester für ihre wissenschaftlichen Impulse und die Möglichkeit zur Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projekts.

Zum Schluss möchte ich Frau Candida Guckelmus und Frau Saskia Bronder für ihre technische Unterstützung danken, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.