



## Samenvatting proefschrift S.R.K. Malahe

“COVID-19 Vaccination Responses and Disease Burden in Patients with Chronic Kidney Disease, Dialysis Patients and Transplant Recipients”

**Promotie: 17 december 2024**  
**Erasmus Universiteit Rotterdam**

**Promotors:**  
Prof. dr. M.E.J. Reinders

**Co-promotors:**  
Prof. dr. C.C. Baan  
Dr. R.D. de Vries

### SAMENVATTING

Luchtweginfecties veroorzaakt door virussen zijn een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte bij patiënten met chronische nierschade (CNS), dialysepatiënten en niertransplantatiepatiënten. Dit werd duidelijk tijdens de eerste fase van de COVID-19-pandemie in 2020. In deze periode hadden deze patiënten een 3- tot 4-voudig verhoogd risico om te overlijden aan COVID-19 vergeleken met de algemene bevolking. Vaccinatie is een cruciale maatregel om ernstige infectieziekten te voorkomen. Eerder onderzoek met andere vaccinaties heeft echter aangetoond dat patiënten met een nierziekte en na transplantatie minder goed in staat zijn om afweerreacties, zoals antistoffen en geheugen T- en B-cellen (witte bloedcellen), op te bouwen.

#### Deel 1. Immunologie van vaccins

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de ontwikkeling van SARS-CoV-2-specifieke geheugen T-cellen en B-cellen na primaire COVID-19-vaccinatie (twee doses van mRNA-1273). We bestudeerden deze geheugen T-cellen door het meten van een cytokine (signaalstof) genaamd IL-21, dat door deze cellen wordt geproduceerd. Onze resultaten toonden aan dat primaire COVID-19-vaccinatie leidde tot een duidelijke toename van geheugen T- en B-cellen in patiënten met CNS stadium 4/5, dialysepatiënten en niertransplantatiepatiënten. Een belangrijke bevinding was dat het aantal IL-21-producerende geheugen T-cellen en geheugen B-cellen in het bloed van niertransplantatiepatiënten lager was dan in het bloed van gezonde mensen. Het gebruik van afweeronderdrukkende medicijnen kan de ontwikkeling van geheugen T- en B-cellen na COVID-19-vaccinatie belemmeren bij niertransplantatiepatiënten. Dit wordt ondersteund door onze bevinding dat de dalspiegels van een afweeronderdrukkend medicijn (tacrolimus) vóór COVID-19-vaccinatie correleerden met het aantal IL-21 producerende geheugen T-cellen ná vaccinatie. Naast IL-21 zijn er tal van andere cytokines (signaalstoffen) die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van geheugen B-cellen en antistoffen bij patiënten met niertransplantatiepatiënten. In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van 12 aanvullende cytokines die worden geproduceerd na primaire COVID-19-vaccinatie. Bij niertransplantatiepatiënten werd een disbalans in de cytokineproductie waargenomen, in tegenstelling tot een goede balans bij gezonde mensen. Hoewel vaccinatie alleen minder effectief leek te zijn in het



opwekken van afweerreacties bij patiënten met CNS stadium 4/5, dialysepatiënten en niertransplantatiepatiënten, observeerden we in **hoofdstuk 4** dat COVID-19-vaccinatie het potentieel had om vergelijkbare of zelfs sterkere afweerreacties op te wekken bij patiënten met een eerdere SARS-CoV-2-infectie dan bij gezonde mensen met hybride immuniteit. In **hoofdstuk 5** onderzochten we SARS-CoV-2-specifieke geheugen T-cellen (opnieuw door het meten van de cytokine IL-21) en B-cellen bij niertransplantatiepatiënten die na een 2e of 3e mRNA-COVID-19-vaccinatie weinig hoeveelheden antistoffen tegen het virus hadden ontwikkeld. De patiënten werden willekeurig toegewezen om een 3e of 4e herhaalde COVID-19-vaccinatie te ontvangen volgens één van de drie alternatieve strategieën, waarbij de uitkomsten werden vergeleken met de standaard enkele dosis mRNA-1273-vaccinatie: 1) een dubbele dosis van mRNA-1273, 2) een ander type (heterologe) vaccinatie met Ad26.COVS.2, en 3) de standaard enkele dosis mRNA-1273-vaccinatie mét het tijdelijk stopzetten van het afweersonderdrukkende medicijn mycofenolaatmofetil/mycofenolzuur gedurende twee weken. We toonden aan dat herhaalde COVID-19-vaccinatie een succesvolle strategie is om zowel het aantal geheugen T- en B-cellen als de hoeveelheid antistoffen te verhogen bij niertransplantatiepatiënten die aanvankelijk weinig antistoffen hadden aangemaakt na eerdere vaccinaties. De drie alternatieve vaccinatiestrategieën waren niet superieur aan de standaard enkele dosis mRNA-1273. In **hoofdstuk 6** onderstrepen de bevindingen het belang van het meten van meerdere cytokines die door geheugen T-cellen worden geproduceerd, naast IFN- $\gamma$ , voor het beoordelen van de SARS-CoV-2-specifieke geheugen T-celreactie na herhaald vaccineren.

## Deel 2. Ziektebelasting

Ondanks dat de COVID-19-vaccinatiecampagne succesvol was en er een minder ziekmakende coronavariant heerste, bleven patiënten met CNS, dialysepatiënten en mensen met een verzwakt afweersysteem kwetsbaar. In **hoofdstuk 7** namen patiënten deel die een solide orgaantransplantatie (nier, long, lever, hart, meerdere organen tegelijk) hadden ondergaan, stamcellen van een donor hadden ontvangen (allogene stamceltransplantatie), of behandeld werden met anti-CD20 therapie (een B-cel afweersonderdrukkende behandeling). Deze patiënten liepen vervolgens een infectie op met de Omicron-variant (BA.1/BA.2). Van de 114 patiënten met een verzwakt afweersysteem die de diagnose COVID-19 kregen, overleed 1%, wat een lager sterftecijfer is in vergelijking met eerdere coronavarianten (14-20%). Daarnaast toonden we aan dat de ziektebelasting door COVID-19 nog steeds aanzienlijk was, ondanks dat 89% van de patiënten eerder drie mRNA-COVID-19-vaccinaties had ontvangen en dus als volledig gevaccineerd werden beschouwd. Het percentage patiënten dat in het ziekenhuis werd opgenomen, was 20% (23/114), en zelfs 69% (11/16) bij longtransplantatiepatiënten, met een gemiddelde opnameduur van 11 dagen. Opmerkelijk genoeg ervaarde 25% (28/114) van de patiënten aanhoudende klachten één maand na de diagnose. In **hoofdstuk 8** onderzochten we verder hoe vaak aanhoudende klachten ná COVID-19 voorkwamen en hoe ernstig deze waren bij patiënten met CNS, dialysepatiënten en niertransplantatiepatiënten. In deze studie namen 216 patiënten met CNS stadium 4/5, 375 dialysepatiënten en 2005 niertransplantatiepatiënten deel. Uit onze resultaten bleek dat patiënten die eerder COVID-19 hadden doorgemaakt, 1,45 keer meer kans hadden op langdurige klachten. Bovendien kwam het post-COVID syndroom voor bij ongeveer 25% van deze patiënten, waarbij 69% een hoog tot zeer hoge ziektebelasting hiervan ervaarde. De kans op het post-COVID-syndroom nam af als patiënten een hogere hoeveelheid antistoffen tegen het virus hadden ontwikkeld na vaccinatie, terwijl de kans op het syndroom toenam als patiënten vanwege COVID-19 in het ziekenhuis waren opgenomen.