

## Tätigkeitsbericht 2022

Die Kommission Transplantation der Sächsischen Landesärztekammer hat im Jahr 2022 viermal getagt. Vorherrschendes Thema war, wie auch bereits im Vorjahr, die Corona-Pandemie und ihre Auswirkungen auf die Organspenden und Organtransplantationen in Sachsen. Hierzu wurden als regelhafter Tagespunkt Ergebnisse der Covid-19-Impfstudie (DiaVacc) für Dialysepatienten und Transplantierte im Vergleich zum medizinischen Personal in Sachsen von Prof. Hugo berichtet:

Zu Beginn der Corona-Pandemie im März 2020 schlossen sich von Dresden ausgehend alle Dialyseeinrichtungen in Sachsen zu einem Netzwerk zusammen, um Covid-19-Inzidenzen und Krankheitsverläufe der Dialysepatienten, Transplantierten und des medizinischen Personals zentral zu erfassen und wöchentlich auszutauschen. Diese Datenerfassung dokumentierte, dass in der zweiten Corona-Welle im Herbst/Winter 2020/2021 mindestens jeder fünfte Dialysepatient in Sachsen symptomatisch erkrankte und wiederum jeder fünfte von diesen Erkrankten an Covid-19 starb. Mit Unterstützung der Sächsischen Landesärztekammer (SLÄK, Ärztliche Geschäftsführerin Dr. Patricia Klein) und der Sächsischen Impfkommission (SIKO, Vorsitzender Dr. Thomas Grünewald) sowie dem Sächsischen Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt (Staatsministerin Petra Köpping) wurde aufgrund dieser schweren Lebensgefährdung eine separate Impfkampagne für die vulnerablen Dialysepatienten, Organtransplantierten und ihr betreuendes Personal in allen Dialyseeinrichtungen in Sachsen bereits ab Januar 2021 mit Verfügbarkeit der ersten mRNA-Impfstoffe etabliert. Diese lebensrettende Maßnahme war einzigartig in Deutschland und konnte binnen weniger Wochen von einer großen Beobachtungsstudie (Dia-Vacc) mit vierteljährlichem Immunmonitoring der mehr als 3.100 eingeschlossenen Personen begleitet werden. In engem Austausch mit Dr. Grünewald von der SIKO half diese Studie, die bestmögliche Impfstrategie für diese vulnerablen Gruppen zu entwickeln.

Die nebenstehende Abbildung zeigt den Ablauf der begleitenden Beobachtungsstudie DiaVacc für geimpfte Patientinnen und Patienten. Bei möglichst allen Patientinnen und Patienten wurde der humorale Immunstatus bereits vor erster Impfung erhoben, um eine auch unbemerkt vorausgegangene Covid-19-Infektion erfassen zu können. Danach wurden in Monat 2, 6, 9 und dann weiter in vierteljährlichen Abständen bis zu Monat 24 Anti-SARS IgA-, IgG- oder sog. Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD)-Antikörper bestimmt, die nach Impfung oder Infektion gebildet werden. Die gegen das SARS-Nukleokapsidprotein gerichteten Antikörper sind covidkrankungsspezifisch und erlauben somit bestmöglich auch die Detektion einer asymptomatischen Erkrankung. In Untergruppen wurden zu allen Zeitpunkten auch Bestimmungen der T-Zellimmunität mittels Interferon-Gamma-Rezeptor-Assays (IGRA) oder mittels noch aufwendigerer FACS-Analysen durchgeführt. Zu Beginn der Studie stand zufällig der BNT162b2mRNA-Impfstoff nur für die Patientinnen und Patienten von vier Dialyseeinrichtungen zur Verfügung, während alle anderen 35 Zentren mit dem mRNA-1273-Impfstoff versorgt wurden, wobei immer der gleiche Impfstoff für die beiden ersten Impfungen bereitgestellt wurde. Im Folgenden sind zusammenfassend Teile der Ergebnisse dieser Studie geschildert:

Nach zweimaliger Impfung zeigte das medizinische Personal zum Zweimonats-Messpunkt (T2) eine nahezu hundertprozentige Serokonversionsrate (positive Anti-SARS-S1 IgA- oder IgG-Antikörper) unabhängig vom zugeteilten mRNA-Impfstoff. Die

generellen Serokonversionraten der Dialysepatienten nach zweimaliger Impfung waren zum Zweimonats-Messpunkt überraschend hoch, aber statistisch unterschiedlich in Abhängigkeit des mRNA-Impftyps – 97 Prozent bei mRNA-1273 und 88 Prozent bei BNT162b2mRNA. Im Gegensatz hierzu war die Ausbildung einer humoralen Immunität nach Impfung bei immunsupprimierten Transplantierten dramatisch eingeschränkt. Der Unterschied in den Serokonversionraten in Abhängigkeit vom mRNA-Impftyp war bei immunsupprimierten, transplantierten Patienten in der DiaVacc-Studie im Vergleich zu den Dialysepatienten noch ausgeprägter – 49 Prozent mit mRNA-1273-Impfstoff versus nur 26 Prozent mit dem BNT162b2mRNA-Impfstoff zum Zweimonatsmesspunkt. Dies konnte in Studien von anderen Gruppen bestätigt werden, sodass transplantierte Patientinnen und Patienten unter BNT-162b2mRNA nach der zweiten Impfung maximal zu einem Drittel eine Serokonversion erreichen, während mit dem mRNA-1273-Impfstoff ca. jeder Zweite serokonvertiert. Für den Impferfolg einer Drittimpfung nach erfolgloser Grundimmunisierung (zweimalige Impfung) scheint dann auch wieder die Art der Grundimmunisierung eine wichtige Rolle zu spielen: Bei der Anwendung unterschiedlicher Kombinationen von Impfstoffen zeigte sich nach einer erfolglosen Grundimmunisierung mit mRNA-1273 ein weiterer fünfzigprozentiger Impferfolg (positive Serokonversion) nach Drittimpfung, während dies nach BNT-162b2mRNA-Grundimmunisierung nur zu einem Drittel gelang. Hierbei schien der bei Drittimpfung verwendete mRNA-Impfstoff (mRNA-1273 oder BNT162b2mRNA) für den Serokonversionserfolg keine Rolle zu spielen. Somit erreicht man nach Drittimpfung Erfolgsquoten von 75 Prozent nach einer Grundimmunisierung mit mRNA-1273 im Gegensatz zu ca. 55 Prozent nach BNT162b2mRNA-Grundimmunisierung. Andere Studien (Charité) zeigen, dass diese Quote mittels Viert- und Fünftimpfung von sog. **bisherigen „Impfversagern“ bei Organtransplantierten** weiter auf Erfolgsraten > 90 Prozent gesteigert werden kann. Für die Verhinderung eines Immunitätsaufbaus nach Impfung sind Ausmaß, Anzahl und insbesondere Typ der verwendeten Immunsuppressiva wichtig. Besonders ungünstig für einen Impferfolg bei Transplantierten wirken sich die Verwendung der Kostimulationsblocker Belatacept und der Antimetabolite vom Mycophenolattyp (MMF/MPA) aus. Die vorübergehende Pausierung der Mycophenolate verbessert den Impferfolg deutlich, birgt aber auch eine gewisse Gefahr einer Abstoßungsreaktion. Möglicherweise ist hier der Ersatz der Mycophenolate durch sog. mTOR-Inhibitoren ein alternativer/besserer Weg zu einer erfolgreichen Serokonversion. Veränderungen der immunsuppressiven Therapie zum Zwecke eines verbesserten Impferfolgs müssen natürlich von erfahrenen Transplantationsmedizinern genau abgewogen und überwacht werden. Für die Ausbildung eines ausreichenden Impfschutzes vor schwerer Covid-Erkrankung beziehungsweise Tod waren in unserer Studie mindestens zwei Impfungen notwendig, da die covidbedingte Mortalität von Dialysepatienten zwischen Erhalt der ersten und zweiten Impfung unverändert bei ca. 20 Prozent lag, aber nach der zweiten Impfung in unserer Studie im Winter/Frühjahr 2021 auf Null Prozent absank.

**Neben der Serokonversion als generelle „humorale“** Immunitätsausbildung erfasst die Studie zusätzlich T-Zellimmunitätsparameter und mit der Fraktion der sogenannten RBD-Antikörper einen Faktor, der mit der Virusneutralisation korreliert. Deshalb ist die RBD-Antikörperbildung und deren Erhalt im Verlauf nach Impfungen von besonderer Bedeutung für den potentiellen Impfschutz der Patienten/Personen. Mit der erfolgreichen IgA- oder IgG-Serokonversion bilden nahezu alle Personal/Dialysepatientinnen und -patienten auch RBD-Antikörper, aber nur zwei Drittel der Transplantierten zeigen auch eine RBD-Antikörperpositivität. Analog verhält es sich mit der Ausbildung der T-Zellimmunität, die sich bei Serokonversion zu mindestens 80

Prozent beim Personal und den Dialysepatientinnen und -patienten, aber nur zu einem Drittel bei Transplantierten ausbilden. Diese Ergebnisse sind allerdings beschränkt auf die Verwendung der IGRAs zur T-Zellimmunitätsbestimmung und zeigen bei Verwendung der FACS-Methodik eher vergleichbare Häufigkeiten und Qualitäten der T-Zellimmunität zwischen Personal/Dialyse- und Transplantationspatienten.

Neben der Entstehung der impfungsvermittelten Virusimmunität erlaubt die Studie, durch das vierteljährliche Monitoring auch den weiteren Verlauf (Erhalt/Verschwinden/Fading) der Immunitätsparameter zu beurteilen. Bei den Evaluationen im Verlauf nach erfolgter Impfung wurde der Fokus aufgrund der neutralisierenden Kapazität auf die RBD-Antikörper gelegt. Die Verlaufsergebnisse der RBD-Antikörper in den ersten neun Monaten nach Impfbeginn zeigen, dass das medizinische Personal in den sieben Monaten nach erfolgreicher Serokonversion zum Zweimonats-Zeitpunkt relativ wenig abfiel, während die Dialysepatientinnen und -patienten unerwarteter Weise am steilsten abfielen. Warum genau die Dialysepatientinnen und -patienten so einen starken Abfall zeigen, ist unklar, jedoch ist der Abfall besonders ausgeprägt bei BNT162b2mRNA-geimpften Dialysepatientinnen und -patienten. Bei mRNA-1273-geimpften Dialysepatientinnen und -patienten ist dieser steile Immunitätsverlust deutlich weniger prominent. Nach positiver Grundimmunisierung weisen zum Neunmonats-Zeitpunkt (T4) ca. die Hälfte aller Dialysepatientinnen und -patienten keinen positiven RBD-Impferfolg mehr auf beziehungsweise waren in den Negativbereich gefallen und hätten also möglichst früher geboostert werden sollen. Beim medizinischen Personal hingegen lag die positive RBD-Antikörperquote auch nach neun Monaten noch bei 90 Prozent. Transplantierte haben bereits zum Zweimonatszeitpunkt eine eingeschränkte Positivität an RBD-Antikörpern (zwei Drittel) trotz Serokonversion, fallen aber weniger stark im Vergleich zu den Dialysepatientinnen und -patienten ab, sodass ebenfalls ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten nach neun Monaten negativ für RBD-Antikörper sind. Eine frühzeitigere Boosterung zur Verbesserung der RBD-Positivitätsrate generell und im Verlauf erscheint auch für diese vulnerable Patientengruppe sinnvoll.

Nachdem Sachsen und insbesondere die sächsischen Dialysepatientinnen und -patienten im Herbst/Winter 2020/21 besonders von der Coronainfektion betroffen waren, wurden auch viele Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, die vor Beginn/Verfügbarkeit der Impfungen bereits an Covid-19 erkrankt waren. Viele dieser Infektionen waren auch unbemerkt verlaufen, konnten aber zu Studienbeginn noch spezifisch nachgewiesen werden. Unsere Studie erlaubt nun den Vergleich des Immunitätsaufbaus und -verlaufs nach Impfung von Patientinnen und Patienten ohne oder nach Covid-19-Erkrankung. Erwartungsgemäß lagen die Serokonversionsraten nach Impfung bei allen Personal/Dialysepatientinnen und -patienten bei nahezu 100 Prozent unabhängig von einer vorherigen Covid-Erkrankung. Im Gegensatz dazu kamen Transplantierte nach zweimaliger mRNA-Impfung trotz vorheriger Covid-Infektion nicht über eine positive Serokonversionsrate von knapp 80 Prozent hinaus, was vergleichbar zu den zuvor geschilderten Ergebnissen bei Nicht-Covid-Erkrankten nach dreimaliger Impfung, insbesondere nach mRNA-1273-Grundimmunisierung (75 Prozent), ist. Die größere Antigenbreite der Covid-19-Infektion allein scheint also nicht ausreichend zu sein, die durch Immunsuppressiva eingeschränkte Reaktionsfähigkeit des Immunsystems deutlich besser als die Impfung zu überwinden. Im Gegensatz dazu fielen die Unterschiede der Patientinnen und Patienten mit versus ohne Covid-Infektion im weiteren Zeitverlauf nach Impfung auf. In allen Patientengruppen (Personal/Dialyse/Transplantation) verringerte sich mit

vorausgegangener Covid-Infektion der RBD-Antikörperabfall über den Neunmonats-Zeitraum nach Impfung deutlich. Ganz besonders ausgeprägt war dieser antikörperstabilisierende Vorerkrankungseffekt bei den ansonsten steil abfallenden Dialysepatientinnen und -patienten und in Zusammenhang mit einer mRNA-1273-Grundimmunisierung zu sehen. Während ca. 20 Prozent/50 Prozent/40 Prozent der nichtvorerkrankten Personal/Dialysepatienten/Transplantierten einen mehr als fünfzigprozentigen Titerabfall ihrer RBD-Antikörper bis zum Neunmonats-Zeitpunkt erfahren, ist dieser Abfall in Covid-Vorerkrankten quasi ausradiert mit nur vier Prozent/acht Prozent/null Prozent der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Gruppe. Diese Daten zeigen durch die Covid-Vorerkrankung v. a. eine ausgeprägte Stabilisierung des weiteren Immunitätsverlaufs nach Impfung, die den Zyklus von Booster-Impfungen im Vergleich zu Nichtvorerkrankten in die Länge ziehen lassen könnte.

#### Weiterer Verlauf der Pandemie in Sachsen

Wie oben gezeigt, verstarb jeder fünfte an Covid-19 erkrankte Dialysepatient in den frühen ersten beiden Coronawellen, in denen noch keine Impfung zur Verfügung stand. Im Winter/Frühjahr 2021 erfolgreich geimpfte Patientinnen und Patienten waren gegen schwere Verläufe und Tod offensichtlich zunächst sehr gut geschützt. Unsere Immunmonitoring-Daten zeigen, dass insbesondere Dialysepatientinnen und -patienten nach zweimaliger Impfung schneller ihren Antikörperschutz verlieren und jeder zweite nach neun Monaten (entsprechend im Herbst/Winter 2021) keine RBD-Antikörper mehr besitzt. Dazu passend zeigten unsere Netzwerkdaten unter Berücksichtigung aller sächsischen Zentren, dass mit der Deltawelle im Herbst/Winter 2021/2022 die zweifache mRNA-Impfung im Frühjahr 2021 nicht mehr ausreichend vor schweren Verläufen schützte. Bis zu zweimal geimpfte Dialysepatientinnen und -patienten zeigten ähnliche covidbedingte Mortalitäten wie Ungeimpfte mit erneut nahezu 20 Prozent. Im Gegensatz dazu war die Mortalität nach erfolgter Boosterung (Drittimpfung) bei vergleichsweise niedrigen 3,7 Prozent.

Ganz ähnlich verhielt es sich mit der ab Frühjahr 2022 übernehmenden Omikronwelle, bei der ebenfalls bis zu zweimal geimpfte Dialysepatientinnen und -patienten eine hohe Mortalität bis zu 15 Prozent erlitten, vergleichbar mit Ungeimpften. Dialysepatientinnen und -patienten, die drei- oder sogar viermal geimpft waren, starben an Covid-19 lediglich zu 1,7 Prozent. Dazu passend stabilisiert gerade die Drittimpfung ähnlich wie die Coronavorerkrankung (siehe oben) die humorale Immunantwort auf hohem Niveau über eine längere Zeit.

Diese sehr umfassenden Immunmonitoring-Daten dokumentieren an überaus vulnerablen Patientengruppen eine erfolgreiche Pandemiebekämpfung und den Wert der offiziellen Impfpfehlungen inklusive der Boosterungen. Die Nebenwirkungsraten der Impfungen waren niedrig, die Verhinderung von Todesfällen offensichtlich.

DSO-Bericht: Die katastrophalen Organspendezahlen in Deutschland bessern sich trotz **aller „Bemühungen“** seit Jahren nicht und befanden sich gerade in diesem Jahr lange Zeit auf Negativrekordniveau. Im Zeitraum von Januar bis November 2022 gab es 796 postmortale Organspender deutschlandweit (sieben Prozent weniger zum Vorjahreszeitraum). Von den ganz schlechten Zahlen zu Jahresbeginn, mit einem Einbruch von 30–35 Prozent, konnte man sich erholen. Dieser enorme Einbruch zu Jahresbeginn ist möglicherweise auf die Kombination aus dramatischen Personalengpässen auf den Intensivstationen und zunehmende Covid-Positivität bei potentiellen Spendern zurückzuführen, die in den ersten Jahresmonaten noch zum Ausschluss einer Organspende führte. In der Region Ost gab es im gleichen Zeitraum über 100 Spenden, was auch hier ein Rückgang von sieben Prozent zum Vorjahr

bedeutet. In Sachsen waren es 58, in Thüringen 27 und in Sachsen-Anhalt lediglich 21 Spender (ca. 1/3 weniger als im Vorjahr). Deutschlandweit war der Einbruch der Organspenden bis April sichtbar. Seit Mai erreichte man ungefähr wieder das Niveau der Vorjahre. Im Gegensatz dazu steigen die organspendebezogenen Kontakte, seit 2018 bessere Bedingungen für die Transplantationsbeauftragten geschaffen wurden, jedes Jahr an. So gab es in diesem Jahr bereits 2.963 Spendermeldungen (vier Prozent Steigerung zu 2021). In der Region Ost allerdings sind die Spendermeldungen im Vergleich zum Vorjahr um 5,6 Prozent rückläufig (2022: 391 organspendebezogene Kontakte). In den nicht universitären Häusern sieht man allerdings ganz deutlich einen Rückgang der Spendermeldungen. Deutschlandweit werden nur ca. 26 Prozent aller organspendebezogenen Kontakte auch zu Organspendern, eine besonders niedrige Quote. Bei acht Prozent aller Kontakte konnte kein IHA festgestellt werden und in 29 Prozent aller Fälle weisen die Patienten medizinische Kontraindikationen auf. Die Zahl der Ablehnungen hat sich allerdings deutlich erhöht, auf nunmehr 34 Prozent (29 Prozent im Vorjahr) deutschlandweit. Bei erfolgten Ablehnungen liegt der Anteil eines mündlichen oder schriftlichen Willens des Verstorbenen gerade einmal bei 25 Prozent. In 75 Prozent aller Fälle entscheiden die Angehörigen über den mutmaßlichen Willen des Patienten oder nach ihren eigenen Wertvorstellungen.

Das Projekt INITIATIVE ORGANSPENDE geht weiter gut voran. Man ist bemüht, das DETECT-System möglichst vielen Krankenhäusern, welche ein PDM-System auf Intensivstationen haben, zur Verfügung zu stellen. Dieses Tool ist für alle Krankenhäuser kostenfrei. Mittlerweile zeigen 26 Universitätskliniken Interesse an einer Implementierung. Davon haben sich bereits 13 Universitätskliniken entschlossen, DETECT einzuführen. Auch die Charité Berlin mit ihren drei Standorten und Hamburg Eppendorf haben sich kürzlich dazu entschieden. 45 weitere Krankenhäuser möchten DETECT einführen, darunter auch Klinikverbünde. Bisher realisieren drei PDMS-Hersteller eine „DETECT-Fähigkeit“ (ICM, LOWteq, Copra), wodurch eine unproblematische Anbindung von DETECT an bis zu 180 Klinikstandorten möglich wäre.

Anfang des Jahres ging eine Broschüre zur Organspende in den Druck. Diese wurde an alle Hausärzte und Apotheken Sachsens verschickt. Sie fand sehr guten Anklang und wird von vielen Praxen regelmäßig nachbestellt.

Prof. Dr. Christian Hugo, Dresden, Vorsitzender  
(veröffentlicht in der Broschüre „Tätigkeitsbericht 2022“)