

Bepalen effectiviteit en veiligheid van COVID-19 vaccinatie in nierpatiënten

Het RECOVAC consortium

(REnal patients COVID-19 VACcination consortium)

Achtergrond

Het door SARS-CoV-2 veroorzaakte ziektebeeld COVID-19 is geassocieerd met een aanzienlijke kans op sterfte. Daarbij zijn er verschillende groepen patiënten aan te geven die een nog hogere kans op sterfte hebben. Aanvankelijk ging de aandacht daarbij met name uit naar overgewicht, hypertensie, diabetes en een voorgeschiedenis met hart- en vaatziekten of COPD. Later bleken echter met name nierpatiënten kwetsbaar. Een studie die in Nature gepubliceerd werd beschreef de kans op sterfte aan COVID-19 in de algemene bevolking in het Verenigd Koninkrijk (Williamson 2020). Daarbij werden meer dan 17 miljoen mensen ingesloten, waarvan 11.000 overleden aan COVID-19. Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (<30%), en patiënten met een niertransplantatie of in dialyse bleken zeer kwetsbaar. Hun kans op overlijden is 3 tot 4-voudig verhoogd ten opzichte van de gezonde algemene bevolking (Williamson 2020). Deze kans is aanzienlijk hoger dan de 1.5 tot 2-voudig verhoogde kans op overlijden aan COVID-19 voor de reeds langer bekend zijnde hoogrisico groepen, zoals overgewicht, hypertensie en diabetes (Gansevoort 2020). Patiënten met nierinsufficiëntie worden dan ook terecht geprioriteerd in het advies van de Gezondheidsraad wie als eersten te vaccineren (Gezondheidsraad). Voor deze groepen is het beschikbaar komen van een werkzaam en veilig vaccin dan ook zeer urgent.

Er zijn op dit moment verschillende vaccins tegen SARS-CoV-2 in ontwikkeling en de resultaten wat betreft werkzaamheid zijn hoopgevend (Gezondheidsraad). De lopende vaccin studies worden echter uitgevoerd in best-case scenario's van vaccinatie effectiviteit onder geïdealiseerde omstandigheden (Hodgson 2020). In deze studies worden daarbij slechts beperkt hoogrisico groepen op een ernstiger beloop meegenomen. Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, na niertransplantatie of in dialyse zijn in vrijwel alle onderzoeken uitgesloten van deelname (ClinicalTrials.gov). Dit is extra te betreuren omdat het bekend is dat juist in deze groepen vaccinaties minder effectief zijn. Dat is in het verleden aangetoond voor onder andere vaccinaties voor influenza, hepatitis B en pneumococci (Reddy 2019). Door de stapeling van toxische afvalstoffen in geval van nierfalen is er een minder werkzaam immuunsysteem (Reddy 2019). In geval van een niertransplantatie is door het gebruik van afstoting onderdrukkende geneesmiddelen de kans op een succesvolle vaccinatie nog verder onderdrukt (Schoot 2020). Of de huidige COVID-19 vaccins ook effectief zullen zijn in nierpatiënten is de vraag.

Tot slot zijn er nog specifiek aspecten aan COVID-19 vaccinatie in nierpatiënten wat betreft veiligheid. Sommige type vaccins worden bijvoorbeeld geproduceerd met behulp van een humane cellijn. Als dergelijke vaccins gebruikt worden in nierpatiënten is er een kans op antistofvorming tegen antilichamen op deze cellijn. Deze antistoffen kunnen een toekomstige niertransplantatie in de weg staan en theoretisch zelfs tot afstoting van een niertransplantaat leiden (Katerinis 2011, Kotton 2014).

De bovenstaande overwegingen wat betreft kwetsbaarheid van nierpatiënten, en de kans op verminderde effectiviteit en specifieke bijwerkingen, maken dat aanvullend onderzoek in specifiek deze doelgroep noodzakelijk is. De Europese beroepsgroep heeft dit onderkend, en heeft dit punt benadrukt in een recent editorial waarin opgeroepen werd tot actie (ERA-EDTA 2020).

Centrale vraag

Het is voor de beoordeling van toepasbaarheid van een SARS-CoV-2 vaccin in patiënten met nierinsufficiëntie van groot belang om de effectiviteit en veiligheid van dit vaccin in specifiek deze hoogrisico groep te bepalen.

Methode

Wij stellen voor om deze aspecten te onderzoeken in 2 studies. Daarbij zullen wij gebruik maken van bestaande netwerken, onderzoeksdatabases en inmiddels beschikbare assays, waarmee ervaring is.

1. Onderzoek naar effectiviteit vaccinatie op immuunrespons in niertransplantatie en hemodialyse patiënten

Doelstelling: vaststellen van korte termijn effectiviteit na vaccinatie tegen SARS-CoV-2 gemeten mbv immunologische respons

Secundaire doelstellingen: effect op IgG-, T-cel respons

Methode: prospectieve vaccinatie studie van 100 patiënten met nierinsufficiëntie stadium 4 en 5 (nierfunctie $<30 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$), 300 niertransplantatie patiënten (verschillende immuun-suppressieve regimes), 100 hemodialyse patiënten, en 100 gezonde controles met monitoring van immuunrespons en klinisch beloop gedurende een jaar na vaccinatie. De aantallen te includeren patiënten zijn gekozen om voldoende variatie te hebben om effect van verschillende patiëntkarakteristieken te kunnen beoordelen (o.a. geslacht, leeftijd, nierfunctie en comorbiditeit).

2. Onderzoek naar veiligheid/effectiviteit vaccinatie in een nationaal cohort van niertransplantatie en hemodialyse patiënten

Doelstelling: monitoring van lange termijn effectiviteit en veiligheid van vaccinatie tegen SARS-CoV-2 op klinische uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

Vaststellen van vaccinatie-graad, bepalen veiligheid/effectiviteit t.o.v. niet gevaccineerden, vergelijking veiligheid/effectiviteit tussen verschillende vaccins, vergelijking ziekte-ernst na vaccinatie
Methode: vastleggen van datum, type vaccin, en uitkomst waaronder voorkomen COVID-19 in bestaande landelijke databases voor niertransplantatie patiënten (NOTR), dialyse patiënten (RENINE) en patiënten met nierfalen en COVID-19 (ERACODA), en evaluatie van uitkomsten in eerste jaar na vaccinatie.

Overwegingen

De voorgestelde studies zullen worden uitgevoerd door een projectgroep met een track record in immunologisch en epidemiologisch nefrologisch onderzoek, welke bovendien ervaring hebben op het gebied van COVID-19 onderzoek (zie onder). Deze projectgroep heeft de steun van de betrokken beroeps- en patiëntenvereniging (de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, de European Renal Association en Nierpatiënten Vereniging Nederland, respectievelijk).

Projectgroep

Dr J. [redacted] 5.1.2e
 Prof dr Ron Gansevoort, nefroloog UMCG en bestuurslid European Renal Association
 Prof dr [redacted] 5.1.2e
 Dr. [redacted] 5.1.2e
 Prof dr [redacted] 5.1.2e
 Dr [redacted] 5.1.2e
 Prof dr [redacted] 5.1.2e
 Prof dr [redacted] 5.1.2e
 Prof dr [redacted] 5.1.2e

Ondersteund door

5.1.2e, 5.1.2e
 Prof dr 5.1.2e hoogleraar epidemiologie Amsterdam UMC, 5.1.2e
 Dr 5.1.2e nefroloog CWZ Nijmegen, 5.1.2e
 Prof dr 5.1.2e nefroloog Amsterdam UMC, 5.1.2e Nederlandse Federatie voor
 Nefrologie
 Prof dr 5.1.2e
 5.1.2e Nierpatiënten Vereniging Nederland

Referenties voor het huidige project

Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:705-706.
 Gezondheidsraad. Strategieën voor COVID-19-vaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/23.
 Hilbrands L et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020;35:1973-1983
 Hodgson SH. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct 27:S1473-3099(20)30773-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8.
 On behalf of the ERA-EDTA Council and the ERACODA Working Group: Chronic kidney disease is the key risk factor for severe COVID-19. A call to action by the European Renal Association. *Nephrology Dialysis Transplantation in press*
 Katerinis I et al. De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 11, 1727-1733 (2011).
 Kotton CN. Immunization after kidney transplantation-what is necessary and what is safe? *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:555-62.
 Mahase E. Covid-19: Vaccine candidate may be more than 90% effective, interim results indicate. *BMJ.* 2020 Nov 9;371:m4347. doi: 10.1136/bmj.m4347
 Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:72-78.
 Schoot TS, Kerckhoffs APM, Hilbrands LB, van Marum RJ. Immunosuppressive Drugs and COVID-19: A Review. *Front Pharmacol.* 2020;11:1333.
 Williamson EJ et al, Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-436

Gebroken ervaring projectgroep met COVID-19 onderzoek

Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:705-706.
 Goffin E, Candellier A, Vart P, Noordzij M, Jager KJ, Gansevoort RT on behalf of the ERACODA Working Group: COVID-19 related mortality in kidney transplant and dialysis patients. A comparative, prospective registry based study (in preparation).
 Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, Kieneker LM, Noordzij M, Pena MJ, Vries H, Arroyo D, Covic A, Crespo M, Goffin E, Islam M, Massy ZA, Montero N, Oliveira JP, Roca Muñoz A, Sanchez JE, Sridharan S, Winzeler R, Gansevoort RT; ERACODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1973-1983.
 Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, Peruzzi L, Sever MS, Oniscu GC, Hilbrands L, Watschinger B. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:899-904.
 Meijers B, Hilbrands LB. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1279-1281.
 Noordzij M, Duivenvoorden R, Pena MJ, de Vries H, Kieneker LM on behalf of the ERACODA Working Group. ERACODA: the European database collecting clinical information of patients on kidney replacement therapy with COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 (Epub ahead of print) PMID: 32785669.

Noordzij M, Vart P, Duivenvoorden R, Fransen CFM, Hemmelder M, Jager KJ, Hilbrands LB, **5.1.2e** : Pitfalls of comparing COVID-19 related outcomes across study populations. Lessons learnt from the ERACODA Collaboration. *Clinical Kidney Journal* (submitted)

Soler MJ, Noordzij M, de Arriba de la Fuente G, van Buren M, Duivenvoorden R, Ortiz A, Stevens K, Vart P, **5.1.2e** on behalf of the ERACODA Working Group: Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the risk of COVID-19 related mortality in patients with kidney failure (submitted).

de Vries APJ, Alwayn IPJ, Hoek RAS, van den Berg AP, Ultee FCW, Vogelaar SM, Haase-Kromwijk BIJM, Heerskerk MBA, Hemke AC, Nijboer WN, Schaefer BS, Kuiper MA, de Jonge J, van der Kaaij NP, Reinders MEJ. Immediate impact of COVID-19 on transplant activity in the Netherlands. *Transpl Immunol.* 2020;61:101304.