

Immunvermittelte Hepatitis mit dem Moderna-Impfstoff – kein Zufall mehr, sondern bestätigt

An die Redaktion:

Wir haben mit Interesse die jüngsten Fälle gelesen, die auf die Möglichkeit einer impfstoffinduzierten immunvermittelten Hepatitis mit den Impfstoffen Pfizer-BioNTech und Moderna mRNA-1273 gegen das SARS-CoV-2-Virus hindeuten.¹⁻⁷ Da die Kohorte der gegen COVID-19 geimpften Personen jedoch zunimmt, konnten die zuvor gemeldeten Fälle eine zufällige Entwicklung einer Autoimmunhepatitis nicht ausschließen, die eine Inzidenz von 3/100.000 Personen pro Jahr aufweist.⁸ Unser Fall zeigt schlüssige Beweise für eine impfinduzierte immunvermittelte Hepatitis mit einer schnell einsetzenden Leberschädigung nach der ersten Moderna-Dosis, die bei erneuter Exposition zu einer akuten schweren Autoimmunhepatitis führte.

Fallbeschreibung

Ein 47-jähriger kaukasischer Mann, der zuvor völlig gesund war, erhielt am 26. April 2021 seine erste Moderna-Impfdosis. Er bemerkte 3 Tage danach Unwohlsein und Gelbsucht. Untersuchungen am 30. April ergaben Serumbilirubin 190 $\mu\text{mol/L}$ (normal 0-20), Alanin-Aminotransferase (ALT) 1.048 U/L (normal 10-49), alkalische Phosphatase (ALP) 229 U/L (normal 30-130), Albumin 41 g/L (normal 35-50). Blutbild, Nierenfunktion und internationales normalisiertes Verhältnis (INR) waren normal. Die zuletzt vor 4 Jahren durchgeführten Leberfunktionstests (LFTs) waren normal. Er verneinte die Einnahme von Paracetamol und gab an, nur wenig Alkohol zu trinken. Eine Ultraschalluntersuchung, ein CT von Thorax, Abdomen und Becken sowie ein MRT der Bauchspeicheldrüse, die zum Ausschluss einer bösartigen Erkrankung durchgeführt wurden, ergaben keine signifikanten Befunde. Das Serum-IgG war mit 25,1 g/L (normal 6-16) erhöht, das IgM mit 2,2 g/L (0,5-2) und das Serum war positiv für antinukleäre Antikörper. Die serologischen Tests auf HAV, HBV, HCV, HEV, EBV und CMV waren negativ.

Die Gelbsucht ging zurück und die LFT-Werte verbesserten sich: das Bilirubin fiel am 25. Juni auf 69 $\mu\text{mol/L}$ und die ALT auf 332 U/L. Der Patient erhielt seine zweite Moderna-Impfdosis am 6. Juli 2021 (obwohl er der Impfstelle die Gelbsucht gemeldet hatte), und die Gelbsucht kehrte einige Tage später zurück. Eine Blutuntersuchung am 20. Juli ergab einen Bilirubinwert von 355 $\mu\text{mol/L}$, eine ALT von 1.084 U/L und eine erhöhte Prothrombinzeit (PT) von 18,4 Sekunden. Nach einer Leberbiopsie am 21. Juli 2021 wurde mit der Gabe von Prednisolon 40 mg/Tag begonnen und er wurde in unsere Abteilung verlegt.

Bei der Untersuchung war er wach, stark ikterisch, mit Hepatomegalie, aber ohne Aszites. Eine erneute abdominale Ultraschalluntersuchung ergab eine leicht verfettete Leber, einen ungehinderten Pfortader- und Lebervenenfluss und keinen Aszites. Die Überprüfung der Leberbiopsie ergab eine akute aktive Hepatitis: ausgedehnte Bereiche mit überbrückender Nekrose, ausgeprägte Interface-Hepatitis, lymphoplasmatische Entzündung mit Eosinophilen, ballonierten Hepatozyten, vielkernigen Riesenzellen und Emperipolesis (Abb. 1). Es bestand eine minimale Fibrose, Ishak-Stadium 1. Das Verletzungsmuster in der Histologie stimmte mit einer akuten Hepatitis überein, mit Merkmalen einer Autoimmunhepatitis oder einer möglichen medikamenteninduzierten Leberschädigung (DILI), die eine autoimmunähnliche Hepatitis auslöste.

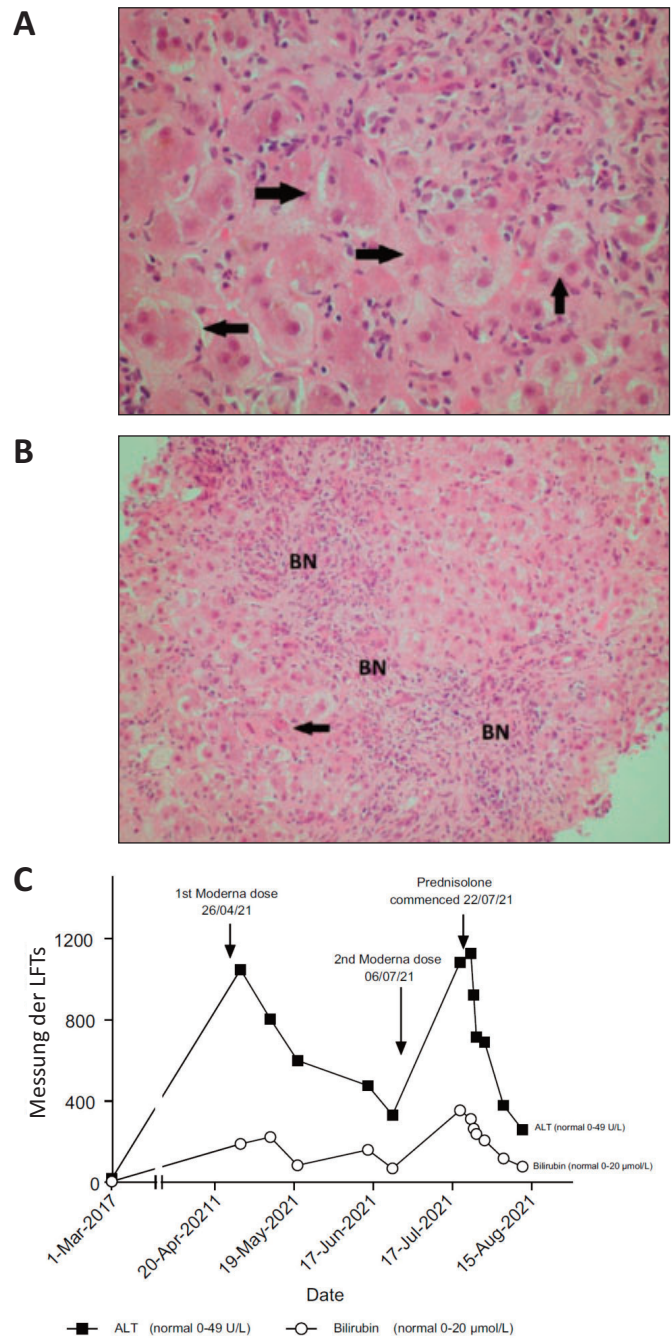


Abb. 1. Histologische und biochemische Befunde.

Der H&E-gefärbte Schnitt einer Leberbiopsie zeigt eine akute Hepatitis. (A) Die parenchymatösen Hepatozyten sind in Rosettenform angeordnet (mit Pfeilen markiert) mit Cholestase. (B) BN aus Hepatozytenverlust, einige durch Apoptose (Pfeil). (C) Diagramm, das den Trend von Bilirubin und ALT nach Moderna-Impfstoffdosis 1 und 2 und die Reaktion auf Prednisolon zeigt. ALT, Alanin-Aminotransferase; BN, überbrückende Nekrose.

Prednisolon 40 mg/Tag wurde fortgesetzt und die LFT-Werte verbesserten sich (Abb. 1). Er wurde unter Prednisolon entlassen, und bei der Nachuntersuchung verbesserten sich die Blutwerte weiter, und der PT normalisierte sich innerhalb von zwei Wochen.

Diskussion

Dieser Fall zeigt eine immunvermittelte Hepatitis als Folge des Moderna-Impfstoffs, die bei versehentlicher erneuter Exposition zu einer Verschlimmerung der Leberschädigung mit gestörter synthetischer Funktion führte. Dies geschah bei einem gesunden Mann, der keine anderen medizinischen Probleme hatte. Das Auftreten der Gelbsucht im Zusammenhang mit dem mRNA-Impfstoff war ungewöhnlich schnell. Dies zeigte sich auch in den anderen Fällen, in denen sich die Symptome im Median innerhalb von 7 Tagen entwickelten (Spanne 4-35). Bei anderen Ursachen von DILI ist die Latenzzeit in der Regel länger, kann aber je nach Art der Verletzung variieren.

Der mRNA-Impfstoffweg löst proinflammatorische Zytokine einschließlich Interferon aus, und es wurde eine Kreuzreaktivität zwischen den Antikörpern gegen das Spike-Protein und Selbstantigenen nachgewiesen.^{9,10}

Sieben Fälle von vermuteter immunvermittelter Hepatitis wurden mit SARS-2-COV-mRNA-Impfstoffen gemeldet (3 mit Pfizer und 4 mit Moderna).¹⁻⁷ Die Leberhistologie wurde in allen Fällen untersucht, und die Befunde waren ähnlich wie bei uns, was auf eine akute Hepatitis mit Schnittstellenhepatitis, lymphoplasmatischem Infiltrat und fehlender Fibrose hinweist. Eosinophile als Teil des Infiltrats, das bei DILI festgestellt werden kann, waren in 3 Fällen vorhanden. Alle 7 Patienten sprachen gut auf Steroide an (n = 5 Prednisolon, n = 1 Budesonid und n = 1 Methylprednisolon). In drei Fällen gab es Merkmale, die auf eine zufällige Autoimmunhepatitis hindeuteten: eine 35-jährige Frau im dritten Schwangerschaftstrimester mit positiver doppelsträngiger DNA, eine 80-jährige Frau mit einer Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen und eine 41-jährige Frau mit stark positivem Autoantikörper-Panel nach beiden Impfdosen. In den anderen 4 Fällen wurde ein erhöhtes IgG festgestellt, wobei in 3 Fällen mindestens ein positiver Antikörper festgestellt wurde.⁴⁻⁷

In diesem Fall wurde eine immunvermittelte Hepatitis als Folge des Moderna-Impfstoffs bestätigt, die bei versehentlicher Reexposition zu einer akuten schweren Hepatitis führte. Die Behandlung mit einer Kortikosteroidtherapie scheint günstig zu sein. Wir möchten betonen, dass immunvermittelte Reaktionen auf die SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe sehr selten sind und dass das Impfprogramm während der COVID-Pandemie weiterhin von entscheidender Bedeutung ist. Wir berichten über diesen Fall, um die Wachsamkeit in Bezug auf arzneimittelbedingte Reaktionen zu fördern und die Impfzentren zu sensibilisieren, dies in ihre Routinekontrollen vor der Verabreichung der zweiten Dosis einzubeziehen. Eine langfristige Nachbeobachtung der identifizierten Personen ist für die Bestimmung der Prognose dieser immunvermittelten Leberschädigung von entscheidender Bedeutung.

Finanzielle Unterstützung

Die Autoren erhielten keine finanzielle Unterstützung für die Erstellung dieses Manuskripts.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dieser Arbeit haben.

Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte den beigefügten ICMJE-Offenlegungsformularen.

Beiträge der Autoren

DG und AAJ erstellten das Konzept für die Arbeit. GT schrieb den ersten Entwurf und alle Autoren trugen zum endgültigen Manuskript bei und genehmigten es.

Ergänzende Daten

Ergänzende Daten zu diesem Artikel können online unter <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.031> abgerufen werden.

Referenzen

- [1] Bril F, Al Diffalha S, Dean M, Fettig DM, et al. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: causality or casualty? *J Hepatol* 2021;75(1):222–224.
- [2] Rocco A, Sgamato C, Compare D, Nardone G, et al. Autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccine: may not be a casualty. *J Hepatol* 2021;75(3):728–729.
- [3] Londono MC, Gratacos-Gines J, Saez-Penataro J. Another case of autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccination. Still casualty? *J Hepatol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.004>.
- [4] Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, Cerny A, et al. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: a novel clinical entity? *J Autoimmun* 2021;123:102706.
- [5] McShane C, Kiat C, Rigby J, Crosbie O, et al. The mRNA COVID-19 vaccine - a rare trigger of Autoimmune Hepatitis? *J Hepatol* 2021. S0168-8278(21) 01896-1.
- [6] Tan CK, Wong YJ, Wang LM, Ang TL, et al. Autoimmune hepatitis following COVID-19 Vaccination: true causality or mere association? *J Hepatol* 2021;18. S0168-8278(21)00424-4.
- [7] Lodato F, Larocca A, D'Errico A, et al. An unusual case of cholestatic hepatitis after m-RNABNT162b2 (Comirnaty) SARS-CoV-2 vaccine: coincidence, autoimmunity or drug related liver injury? *J Hepatol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.005>.
- [8] Grønbaek L, Otete H, Ban L, Crooks C, et al. Incidence, prevalence and mortality of autoimmune hepatitis in England 1997-2015. A populationbased cohort study. *Liver Int* 2020;40(7):1634–1644.
- [9] Vojdani A, Kharratian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020;217:108480.
- [10] Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol* 2021;21:195–197.

Gloria Shwe Zin Tun*

Dermot Gleeson

Amer Al-Joudeh

Asha Dube

Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Vereinigtes Königreich

*Korrespondierender Autor. Anschrift: Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust,

Herries Rd, Sheffield, S5 7AU Vereinigtes Königreich;

Tel.: 0114 2715414, Fax: 0114 3052843.

E-Mail-Adresse: g.tun@nhs.net (G.S. Zin Tun)