

Empfehlungen der DAG-HSZT zur Vakzinierung von Patient*innen nach autologer und allogener Blutstammzelltransplantation, sowie nach CAR-T Zelltherapie gegen SARS-CoV2



Update 12-2021

Hintergrund

Die Pandemie mit SARS-CoV2 stellt aktuell trotz Fortschritten in der Therapie weiterhin für Patienten mit einer Immunschwäche eine reale Bedrohung dar. Patienten nach einer Zelltherapie gehören zu einem besonderen Risikokollektiv im Hinblick auf einen schweren Verlauf einer Infektion mit SARS-CoV2. Schwere Verläufe von COVID-19 mit hoher Letalität wurden insbesondere bei Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation in Abhängigkeit vom Ausmaß der Immunsuppression beschrieben. Es gilt deshalb diese besonders vulnerable Gruppe von Patienten nach Möglichkeit durch eine Impfung zu schützen.

Da bisher nur begrenzt Studien zu Impfstoffen gegen SARS-COV 2 mit Patienten nach Zelltherapie vorliegen, müssen neben diesen aktuellen Daten aufgrund der weiterhin bestehenden Notsituation auch Analogschlüsse zur bisher empfohlenen Impfstrategie bei Transplantationspatienten gezogen werden.

Empfehlung

- Eine Impfung von Patient nach allogener und autologer Blutstammzelltransplantation oder CAR-T Zelltherapie wird generell empfohlen. Aufgrund ihrer Potenz sollten die neuartigen mRNA Impfstoffe bei Patienten nach Zelltherapien bevorzugt eingesetzt werden. Der Abstand zwischen den ersten beiden Impfstoffen sollte 3-4 Wochen betragen. Eine dritte Impfung (Booster) sollte bei allen Patienten angestrebt werden, da durch diese Maßnahme ein rasches Abfallen der Antikörpertiter verhindert und bei vielen Patienten eine starke Steigerung der Immunantwort erreicht werden kann. Der Booster sollte nicht zu früh nach der zweiten

Impfung verabreicht werden, wahrscheinlich ist ein Intervall zwischen 3 und 6 Monaten nach der 2. Impfung ideal.

- Analog zu den Erfahrungen mit anderen Totimpfstoffen sollte die Impfung frühestens 2-3 Monate nach CAR-T-Zelltherapie oder autologer, und 4-6 Monate nach allogener Blutstammzelltransplantation erfolgen. Wenn die Impfung zu früh durchgeführt wird, steigt das Risiko einer nicht ausreichenden Impfantwort. Bei Patienten nach autologer Transplantation kann die Regeneration der B-Zellen einen Anhalt geben, wann eine Impfung sinnvoll ist; nach allogener Blutstammzelltransplantation sind weitere Faktoren wie die Regeneration der T-Helferzellen und die Einnahme von Immunsuppressiva von Bedeutung. Eine milde oder moderate chronische GvHD ist keine Kontraindikation gegen eine Impfung gegen SARS-CoV2, lediglich während einer Behandlung mit hochdosierten Steroiden (>1mg Prednison /kg Körpergewicht pro Tag) sollte nicht geimpft werden. Es muss hier allerdings mit dem Risiko einer Aggravation oder Re-Induktion der GVHD gerechnet werden. Andere Kontraindikationen sollten gemäß der Fachinformation der Impfstoffe und den aktuellen Impfpfehlungen für immunsupprimierte Patienten beachtet werden.
- Im Vergleich zu Gesunden kann die Impfantwort bei Patienten nach allogener und autologer Blutstammzelltransplantation oder CAR-T Zelltherapie geringer ausfallen, dies gilt insbesondere im ersten Jahr nach der Therapie, sowie bei Patienten, die nach der Transplantation oder Zelltherapie langfristig B-Zell depletiert sind oder Immunsuppressiva einnehmen bzw. eine gestörte T-Zell-Funktion aufweisen. Deshalb sollte eine Kontrolle der Antikörpertiter 2-6 Wochen nach der zweiten und nach der dritten Impfung regelhaft erfolgen.
- Patienten, die auch nach einer Booster-Impfung mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe keine, oder nur niedrige Antikörpertiter erreichen, qualifizieren für eine prophylaktische, passive Immunisierung mit Casirivimab und Imdevimab. Dies gilt auch für Patienten, bei denen aufgrund der erst kurz zurückliegenden Zelltherapie eine aktive Impfung aussichtslos erscheint (s.o.). Zu beachten ist, dass unmittelbar nach einer passiven Immunisierung mit Casirivimab und Imdevimab keine Impfantwort auf eine Impfung zu erwarten ist und dass nach aktuellen Daten durch die passive Immunisierung kein Schutz gegen die Omikron-Variante besteht. Möglicherweise kann in Zukunft gegen die Omikron Variante statt Casirivimab/Imdevimab der neue Antikörper Sotrovimab eingesetzt werden. Für alle Empfehlungen zur passiven Immunisierung im Sinne einer Präexpositionsprophylaxe gibt es keine Evidenz aus Studien an immunsupprimierten Patienten, sondern lediglich

Evidenztransfer aus einer Studie an Immungesunden, die in einem Haushalt mit SARS-CoV2-Exponierten lebten.

- Das medizinische Personal, welches Zelltherapiepatienten betreut, sollte geimpft und geboostert sein. Dies gilt ebenso für alles Personal, welches auf den entsprechenden Stationen eingesetzt wird (Handwerker, Reinigungskräfte).
- Enge Haushaltskontakte der Patienten sollten geimpft und geboostert sein.
- Für Kinder < 5 Jahre existieren derzeit noch zu wenig Daten für eine eindeutige Empfehlung; für Kinder >5 Jahren, Jugendliche und adoleszente transplantierte Patienten gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene.
- Auch nach einer Impfung oder passiven Immunisierung sollten weiterhin maximale Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe strikt eingehalten werden. Darüber hinaus werden regelmäßige, niederschwellige Tests empfohlen um Infektionen frühzeitig zu erkennen, da in deren Frühphase bessere Möglichkeiten für eine Intervention bestehen.

Der Vorstand der DAG-HSZT

Literatur

Attolico I, Tarantini F, Carluccio P et al. Serological response following BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination in haematopoietic stem cell transplantation patients. *Br J Haematol.* 2021 Oct 18;10.1111/bjh.17873. doi: 10.1111/bjh.17873.

Bergman P, Blennow O, Hansson L, et al; COVAXID-collaborator group (shown separately). Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine.* 2021 Nov 29;74:103705. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103705.

Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant.* 2020 Oct 23.

Dhakar B, Abedin S, Fenske T, Chhabra S, Ledebner N, Hari P, Hamadani M. Response to SARS-CoV-2 vaccination in patients after hematopoietic cell transplantation and CAR T-cell therapy. *Blood.* 2021 Oct 7;138(14):1278-1281. doi: 10.1182/blood.2021012769.

Gagelmann N, Passamonti F, Wolschke C, Massoud R, Niederwieser C, Adjallé R, Mora B, Ayuk F, Kröger N. Antibody response after vaccination against SARS-CoV-2 in adults with haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2021 Dec 16. doi: 10.3324/haematol.2021.280163.

Harrington P, Doores KJ, Saha C, et al. Repeated vaccination against SARS-CoV-2 elicits robust polyfunctional T cell response in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Cancer Cell*. 2021 Nov 8;39(11):1448-1449. doi: 10.1016/j.ccell.2021.10.002. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34717827

Janssen MJM, Bruns AHW, Verduyn Lunel FM, et al. Predictive factors for vaccine failure to guide vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Dec;56(12):2922-2928. doi: 10.1038/s41409-021-01437-0.

Laws HJ, Baumann U, Bogdan C, et al. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheits-schutz*. 2020 May;63(5):588-644.

Lindemann M, Klisanin V, Thümmler L, et al. Humoral and Cellular Vaccination Responses against SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2021 Sep 25;9(10):1075. doi: 10.3390/vaccines9101075.

Mamez AC, Pradier A, Giannotti F, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Dec;56(12):3094-3096. doi: 10.1038/s41409-021-01466-9.

Matkowska-Kocjan A, Owoc-Lempach J, Chruszcz J, et al. The COVID-19 mRNA BNT163b2 Vaccine Was Well Tolerated and Highly Immunogenic in Young Adults in Long Follow-Up after Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Vaccines (Basel)*. 2021 Oct 19;9(10):1209. doi: 10.3390/vaccines9101209.

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al; Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1184-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2109682.

Piñana JL, Martino R, García-García I, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Aug 25;9:21.

Piñana JL, López-Corral L, Martino R, et al; Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH-TC). SARS-CoV-2-reactive antibody detection after SARS-CoV-2 vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prospective survey from the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group. *Am J Hematol*. 2022 Jan 1;97(1):30-42. doi: 10.1002/ajh.26385.

Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6656-6667. Varma A, Kosuri S, Ustun C, et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: age, time from transplant and steroids matter. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2809-2812.

Shem-Tov N, Yerushalmi R, Danylesko I, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Br J Haematol*. 2021 Oct 28;10.1111/bjh.17918. doi: 10.1111/bjh.17918.