



Prof. Dr. Haifa Kathrin Al-Ali, Halle (Saale)

COVID-19-Impfung bei MPN – Einfluss von Ruxolitinib

Interview mit Prof. Dr. med. Haifa Kathrin Al-Ali, Universitätsklinikum Halle (Saale).

Die Internistin, Hämatologin und Onkologin Prof. Dr. Haifa Kathrin Al-Ali ist Direktorin des Krukenberg-Krebszentrums am Universitätsklinikum Halle (Saale). Als Expertin für Myeloproliferative Neoplasien (MPN) ordnet sie im Interview mit JOURNAL ONKOLOGIE aktuelle Studiendaten zu den Risiken von COVID-19 und den Stellenwert einer Impfung für Patient:innen mit MPN ein.

» Frau Prof. Al-Ali, Menschen mit MPN gehören zu den Risikogruppen für einen schweren COVID-19-Verlauf. Wie hoch sind die COVID-19-assoziierten Risiken?

Wir wissen aus Daten des MPN-COVID ELN-Registers, dass sich die COVID-19-assoziierten Risiken für Patient:innen mit MPN im Pandemie-Verlauf verändert haben [1]. In der ersten Welle von Februar bis Mai 2020 wurde eine hohe COVID-19-assoziierte Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit MPN im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beobachtet [1]: Die Hospitalisierungsrate lag bei 77%, und 11% dieser Patient:innen mussten intensivmedizinisch behandelt werden. 50 von 175 Patient:innen verstarben, also mehr als jede:r Vierte. Ein erhöhtes Morbiditätsrisiko bestand insbesondere bei Patient:innen ab 70 Jahren und bei Patient:innen mit einer Myelofibrose. Dagegen zeigte sich in der zweiten Welle zwischen Juli 2020 und Juni 2021 eine signifikante Reduktion der Sterblichkeitsrate von 28,6% auf 8,6% [2]. Für diese positive Entwicklung gibt es mehrere Gründe: Die Patient:innen profitierten unter anderem von einer früheren Diagnose, einem effizienteren Therapiemanagement sowie von verbesserten Schutzmaßnahmen für Risikogruppen.

» Wie beeinflusst eine Therapie mit immunmodulierenden Substanzen wie z.B. JAK-Inhibitoren den COVID-19-Verlauf bei dieser Patientengruppe?

Auch zu dieser Frage liefert die bereits genannte Registerstudie wichtige Erkenntnisse aus der ersten COVID-19-Welle. Dazu wurden die Überlebensraten von 3 Patientenkohorten mit MPN und einer SARS-CoV-2-Infektion verglichen [1]: (1.) Patient:innen, die keine Therapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib* erhalten hatten, (2.) Patient:innen, die ihre Ruxolitinib-Therapie auch während ihrer COVID-19-Erkrankung einnahmen und (3.) Patient:innen, die die Ruxolitinib-Einnahme bei der COVID-19-Diagnose abrupt beendeten [1]. Es zeigte sich, dass ein plötzliches Absetzen von Ruxolitinib im Vergleich zur Therapiefortführung mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert ist.

» Seit Ende 2020 stehen Impfstoffe gegen COVID-19 zur Verfügung. Welche Immunantwort zeigen Menschen mit MPN nach einer COVID-19-Impfung?

Wichtig ist, bei der Antwort auf diese Frage zwischen der humoralen und zellulären Immunantwort zu differenzieren. Es ist zwar richtig, dass Menschen mit hämatologischen Neoplasien – darunter auch Patient:innen mit MPN – eine geringere humorale Immunogenität gegen SARS-CoV-2 entwickeln als Gesunde

oder Patient:innen mit soliden Tumoren [3]. Allerdings stützen sich diese Erkenntnisse auf die Messung von Immunglobulin G (IgG) gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 [4-10]. Diese IgG sind nicht identisch mit den SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern [4-10]. Zudem gibt es noch keine etablierten optimalen Schwellenwerte, ab wann eine neutralisierende Wirkung besteht, und auch der Zeitpunkt für die Bestimmung der IgG spielt eine sehr wichtige Rolle [4-10]. So zeigen neue Daten der deutschen ImV-HOng-Studie einen deutlichen Anstieg der IgG-Titer im Zeitverlauf nach der Impfung [11]. Demnach erreichten Patient:innen mit MPN am Tag 120 nach der ersten COVID-19-Impfung ähnlich hohe IgG-Titer gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein wie die gesunde Kontrollgruppe [11].

» Und wie sieht es dagegen mit der zellulären Immunantwort aus?

Im Rahmen der ImV-HOng-Studie wurde die zelluläre Immunantwort am Tag 120 nach der ersten COVID-19-Impfung untersucht [11]. Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei Menschen mit hämatologischen Neoplasien eine COVID-19 spezifische zelluläre Immunantwort induziert werden kann [11].

» Welche weiteren Beobachtungen zur Impfung gegen SARS-CoV-2 gibt es für Menschen mit MPN?

* Ruxolitinib ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Darüber hinaus ist Ruxolitinib angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Es gibt eine sehr interessante Beobachtung: Nach jüngsten Ergebnissen des MPN-COVID-EPN-Registers traten sog. Durchbruchinfektionen bei geimpften MPN-Patient:innen, die vorher eine COVID-19-Infektion durchgemacht hatten, seltener auf, als bei jenen ohne frühere Infektion [12].

» Wie beeinflusst eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) die Wirkung von COVID-19-Impfstoffen?

Die Daten der ImV-HOng-Studie zeigen bei MPN-Patient:innen mit und ohne Therapie eine vergleichbare humorale wie auch CovCD4- und CovCD8-spezifische zelluläre Immunantwort [11]. Es sind jedoch weitere Studien mit größeren Kohorten erforderlich, um die langfristige Entwicklung dieser Immunantwort besser zu verstehen.

Vielen Dank für das Gespräch!



Literatur

1. Barbui T et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia* 2021;35(2):485-493.
2. Barbui T et al. Second versus first wave of COVID-19 in patients with MPN. *Leukemia* 2022;36(3):897-900.
3. Gagelmann N et al. Antibody response after vaccination against SARS-CoV-2 in adults with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2022;107(8):1840-1849.
4. Khoury DS et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27(7):1205-1211.
5. Jung K et al. Performance evaluation of three automated quantitative immunoassays and their correlation with a surrogate virus neutralization test in coronavirus disease 19 patients and pre-pandemic controls. *J Clin Lab Anal* 2021;35(9):e23921.
6. Hall VG et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021;385(13):1244-1246.
7. Dimeglio C et al. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect* 2022;84(2):248-288.
8. Feng S et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27(11):2032-2040.
9. Patel EU et al. Comparative Performance of Five Commercially Available Serologic Assays To Detect Antibodies to SARS-CoV-2 and Identify Individuals with High Neutralizing Titers. *J Clin Microbiol* 2021;59(2):e02257-20.
10. Benning L et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 Prime-Boost Vaccination Induces Strong Humoral Responses among Health Care Workers. *Vaccines (Basel)* 2021;9(8):857.
11. Jotschke S et al. Longitudinal Humoral and Cellular Immune Responses Following SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms Compared to a Reference Cohort: Results of a Prospective Trial of the East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1544.
12. Barbui T et al. Breakthrough infections in MPN-COVID vaccinated patients. *Blood Cancer J* 2022;12(11):154.