Schlechte Impfantwort bei CLL-Patienten

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) sind ebenso wie andere Tumorkrankheiten in besonderem Maße durch COVID-19 bedroht. Eine Impfung wäre für sie also besonders wichtig. Aber bauen sie nach der Vakzinierung auch genügend Impfschutz auf? Eine Fallkontrollstudie bringt ernüchternde Ergebnisse zutage.

Patienten mit CLL haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nach Infektion mit Sars-CoV-2 und tragen auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Aber wie gut sprechen sie eigentlich auf die Vakzinierung an? Eine multizentrische Studie aus Europa, Israel und den USA hat deshalb die Wirksamkeit der COVID-19-Impfung bei Patienten mit CLL untersucht. Dazu wurde die humorale Immunantwort, also die Bildung von Antikörpern, als Reaktion auf die Vakzinierung mit dem Biontech-Vakzin analysiert und mit gesunden Kontrollpersonen gleichen Alters abgeglichen.

167 Patienten erhielten zwei Impfdosen im Abstand von 21 Tagen. Ihre Antikör-

pertiter wurden nach der zweiten Impfdosis mit Hilfe des kommerziellen Assays Elecsys bestimmt. Die Ansprechrate lag in diesem Kollektiv lediglich bei 39,5 %. Ein Vergleich von 52 CLL-Patienten mit 52 gesunden Kontrollpersonen gleichen Alters und gleichen Geschlechts ergab eine signifikant verminderte Ansprechrate unter den Patienten (52 vs. 100 %; $p < 0,001$).

Am höchsten war die Ansprechrate mit 79,2 % unter den Patienten, die nach einer Leukämiebehandlung eine klinische Remission erreicht hatten; am zweithöchsten war sie mit 55,2 % bei behandlungsnaiven Patienten und am dritthöchsten mit 16 % bei Patienten während einer Behandlung zum Zeitpunkt der Impfung.

Unter Patienten, die entweder mit BTK-Inhibitoren oder dem Bcl-2-Hemmer Venetoclax ± Anti-CD20-Antikörpern behandelt wurden, waren die Ansprechraten besonders niedrig (16,0 % bzw. 13,6 %). Von den Patienten, die in den 12 Monaten vor der Impfung Anti-CD20-Antikörper erhalten hatte, sprach sogar keiner auf die Impfung an. Einer Multivariationsanalyse zufolge waren unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Immunantwort gegen Sars-CoV-2 ein jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, Fehlen einer aktiven Behandlung, IgG-Spiegel von ≥ 550 mg/dl und IgM-Spiegel von ≥ 40 mg/d.

Fazit: Die Antikörper-vermittelte Antwort auf die COVID-19-Impfung mit dem Biontech-Vakzin ist bei Patienten mit CLL erheblich verschlechtert und wird sowohl durch die Aktivität der Krankheit als auch durch die Behandlung beeinflusst. *Christian Behrend*

Herishanu Y et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. **Blood.** 2021;137(23):3165-73

Nivolumab im zweiten Versuch

Der Immuncheckpointinhibitor (ICI) Nivolumab ist wirksam in der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms. Ob er noch einmal genutzt werden kann, wenn Patienten bereits erfolgreich damit therapiert wurden, aber die Behandlung abbrechen, hat ein russisches Team untersucht.

ICI haben sowohl beim rezidivierenden als auch beim refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom (r/r cHL) eine hohe therapeutische Wirksamkeit bewiesen. Womöglich könnten sie auch nach erfolgreicher, aber unterbrochener First-Line-Therapie in einer zweiten Behandlung noch erfolgreich sein. Eine russische Arbeitsgruppe hat dies für Nivolumab getestet. Denn bei diesem hat sich bereits in früheren Studien bei soliden Tumoren gezeigt, dass er auch nach einer Therapieunterbrechung noch effektiv ist.

In einer retrospektiven Studie der Pawlow-Universität in St. Petersburg wurden 23 erwachsene Patienten mit einem r/r cHL behandelt. Sie alle hatten in einer früheren Behandlung vollstän-

dig auf Nivolumab angesprochen, hatten das Medikament dann aber aus jeweils unterschiedlichen Gründen abgesetzt.

In der neuen Studie beendeten 20 Patienten (87 %) die Therapie nach Plan, die übrigen 3 (13 %) wegen schwerer Nebenwirkungen. Bei 2 Probanden war dies eine Colitis vom Grad 3, beim dritten eine Arthritis. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Stadium IV befunden, ein weiteres Drittel in Stadium II.

Es zeigte sich, dass zahlreiche Patienten erneut ansprachen. 48 % erlitten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 11 Monate. Das progressionsfreie Überleben

(PFS) nach 2 Jahren betrug 55,1 %. Die Gesamtansprechrate lag bei 67 %, vollständige Remission trat bei 33 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse waren alle Patienten am Leben, das mediane PFS betrug 16,5 Monate. Nebenwirkungen vom Grad 3/4 traten bei 36 % der Patienten auf, es zeigten sich keine Komplikationen, die auf die wiederholte Nivolumab-Behandlung zurückzuführen waren.

Fazit: Patienten mit r/r cHL, die zuvor nach vollständiger Remission eine Therapie mit Nivolumab abgebrochen haben, können erneut mit diesem ICI behandelt werden. Das Nebenwirkungsprofil ist überschaubar, die Wirksamkeit hoch. Dies könnte vor allem für Patienten eine Option sein, die nicht auf eine Chemotherapie ansprechen oder bei denen eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. *Christian Behrend*

Fedorova LV et al. Nivolumab discontinuation and retreatment in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. **Ann Hematol.** 2021;100(3):691-8