

# COVID-19-vaccinatie bij immuun-gecompromitteerde patiënten met hematologische aandoeningen

COVID-19 vaccination in immunocompromised patients with hematologic diseases

drs. S. Haggenburg<sup>1</sup>, drs. Q. Hofsink<sup>1</sup>, dr. A. Broers<sup>2</sup>, drs. J. van Doesum<sup>3</sup>, dr. C. van Elssen<sup>4</sup>, dr. R. van Binnendijk<sup>5</sup>, dr. G. den Hartog<sup>6</sup>, dr. J. Heijmans<sup>7</sup>, dr. P. Mutsaers<sup>2</sup>, dr. T. van Meerten<sup>3</sup>, dr. S. Halkes<sup>8</sup>, prof. dr. M. Heemskerk<sup>9</sup>, dr. B. Goorhuis<sup>10</sup>, dr. C. Rutten<sup>7</sup>, prof. dr. M. Hazenberg<sup>7,11</sup>, dr. I. Nijhof<sup>12</sup>

## SAMENVATTING

Patiënten met een hematologische aandoening hebben een verhoogd risico op een ernstig beloop van en overlijden aan een infectie met 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' (SARS-CoV-2). Begin 2021 werden deze patiënten in Nederland daarom met voorrang gevaccineerd tegen SARS-CoV-2. Het was echter onduidelijk of SARS-CoV-2-vaccinaties bij deze patiënten bescherming zouden bieden tegen het 'coronavirus disease 19' (COVID-19), gezien de immunodeficiënties die worden veroorzaakt door hematologische aandoeningen of de behandeling ervan. Inmiddels hebben de meeste patiënten met een hematologische aandoening ten minste drie vaccinaties gekregen. Cohortstudies in binnen- en buitenland hebben laten zien dat een substantieel deel van de immuungecompromitteerde patiënten met een hematologische aandoening toch een antistofconcentratie boven de veronderstelde beschermingsgrens weet te bereiken na een basisschema van twee mRNA-vaccinaties. Een derde vaccinatie bracht bij het merendeel van de

patiënten de antistofconcentraties zelfs tot een niveau vergelijkbaar met dat van gezonde volwassenen na twee vaccinaties. Het basisschema voor COVID-19-vaccinatie moet daarom voor patiënten met hematologische aandoeningen bestaan uit drie in plaats van twee mRNA-vaccinaties. Patiënten na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HCT) en andere B-celgedepleteerde patiënten dienen gerevaccineerd te worden na voldoende herstel van het immuunsysteem. Het aantal doses en de exacte timing van revaccinatie moeten nog worden vastgesteld. De observaties dat redelijk tot goede antistofconcentraties worden bereikt bij patiënten met verlaagde B-cel-aantallen of andere immunodeficiënties (bijvoorbeeld als gevolg van ruxolitinib of ibrutinib) en het feit dat goede T-celimmunitet wordt opgebouwd ook in afwezigheid van B-cellen, geeft aan dat SARS-CoV-2-vaccinaties niet moeten worden uitgesteld bij patiënten tijdens of kort na behandeling in verband met een hematologische aandoening.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2022;19:217-23)

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Groningen, <sup>4</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht UMC, <sup>5</sup>postdoctoraal onderzoeker Virologie en Immunologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), <sup>6</sup>postdoctoraal onderzoeker mucosale immuniteit van infectieziekten en vaccinaties, RIVM, <sup>7</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, <sup>8</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, LUMC, <sup>9</sup>professor immunotherapie en hoofd van het Experimentele Immunologie Laboratorium, LUMC, <sup>10</sup>internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, Amsterdam UMC, <sup>11</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematopoiesis, Sanquin Research, <sup>12</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, St. Antonius Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. M.D. Hazenberg, professor in de hematologie, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: m.d.hazenberg@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** COVID-19, hematologie, immunogeniciteit, immuungecompromitteerd, mRNA-vaccins, SARS-CoV-2, vaccinatie

**Keywords:** COVID-19, hematology, immunocompromised, immunogenicity, mRNA vaccines, SARS-CoV-2, vaccination

ONTVANGEN 5 MEI 2022, GEACCEPTEERD 15 JUNI 2022.

## SUMMARY

Patients with hematologic diseases are at high risk for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and COVID-19-related death. In early 2021, hematology patients were therefore prioritized for SARS-CoV-2 vaccination by the Dutch government. It was however not known whether they would be able to generate a protective immune response to SARS-CoV-2 vaccines, given the immunodeficiencies that often accompany hematologic conditions and the therapy thereof. National and international cohort studies demonstrated an adequate antibody response after a standard 2-dose mRNA vaccination schedule in a larger number of patients than expected. After the third dose, the major-

ity of immunocompromised hematology patients obtained SARS-CoV-2 antibody concentrations similar to the antibody concentrations obtained by healthy individuals after the standard 2-dose mRNA-1273 schedule. The primary COVID-19 vaccination schedule for hematology patients should therefore consist of three instead of two mRNA vaccinations. B cell depleted patients and patients who received allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation (HCT) should be revaccinated. The number and the exact timing of revaccination remains to be determined. In conclusion, SARS-CoV-2 vaccination should not be postponed in patients on or shortly after therapy for hematologic conditions.

## INLEIDING

Patiënten met een hematologische aandoening hebben een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19 en COVID-19-gerelateerd overlijden.<sup>1-3</sup> Dit is het gevolg van immuundeficiënties door de hematologische aandoening zelf, of de behandeling ervan. In maart 2021 startte de landelijke geprioriteerde COVID-19-vaccinatie voor immuungecompromitteerde patiënten. Het feit dat alle patiënten werden gevaccineerd, ongeacht hun onderliggende ziekte of behandeling, bracht de unieke mogelijkheid met zich mee om onderzoek te doen naar het effect van vaccinatie bij patiënten die over het algemeen als te immuungecompromitteerd worden beschouwd om vaccinatie zinvol te achten. Er werden in Nederland in korte tijd twee studies opgezet naar het effect van COVID-19-mRNA-vaccinaties in deze patiëntengroep: de COBRA-KAI-studie, een prospectieve cohortstudie in 17 vooraf gedefinieerde hematologische cohorten (n=723), en de CoVvhaem-studie, een retrospectieve cohortstudie bij 160 patiënten met B-celmaligniteiten.<sup>4,5</sup> In dit artikel wordt ingegaan op het werkingsmechanisme van mRNA-vaccins, worden de resultaten van deze en andere internationaal verrichtte studies naar COVID-19-vaccinatie respons bij hematologische patiënten besproken en wordt ingegaan op de veelgestelde vraag of het zinvol is om buiten studieverband antistofconcentraties in serum te meten als maat voor bescherming tegen COVID-19.

## ‘MESSENGER’-RNA-VACCINS

Eind 2020 werd duidelijk dat de SARS-CoV-2-vectorvaccins van AstraZeneca (ChAdOx1) en Janssen (Ad26.COV2.S), en de ‘messenger’-RNA (mRNA)-vaccins BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en mRNA-1273 (Moderna) zeer effectief zijn

in het voorkomen van ziekenhuisopname en overlijden ten gevolge van COVID-19 bij gezonde volwassenen.<sup>6-10</sup> Aangezien de mRNA-vaccins tot de hoogste antistofconcentraties leidden, werd door de Gezondheidsraad besloten immuungecompromitteerde patiënten bij voorkeur een mRNA-vaccin aan te bieden, bij gebrek aan andere parameters voor vaccinimmunogeniciteit en vaccineffectiviteit.<sup>11-13</sup>

SARS-CoV-2-mRNA-vaccins bestaan uit SARS-CoV-2-specifiek mRNA verpakt in oplosbare nanopartikels dat codeert voor het SARS-CoV-2-spike-eiwit. Spike-eiwit geproduceerd door spiercellen rondom de injectieplaats induceert via antigeenpresenterende cellen in regionale lymfeklieren een SARS-CoV-2-specifieke T- en B-celrespons met de productie van spike-eiwit-specifieke immunoglobulines G en A (IgG en IgA) en de opbouw van T- en B-celgeheugen. Samen zorgen antistoffen, fagocyterende aangeboren cellen en T-, B- en NK-cellen voor een robuuste immuniteit tegen COVID-19.<sup>14</sup>

## IMMUNOGENICITEIT VAN COVID-19-VACCINATIE BIJ PATIËNTEN MET EEN HEMATOLOGISCHE AANDOENING

Kort na de introductie van de SARS-CoV-2-vaccins bleek, zoals verwacht, dat lang niet alle patiënten met een hematologische maligniteit een meetbare antistofrespons genereren (seroconverteren) na vaccinatie. Antistofresponsen waren vrijwel afwezig bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) en B-cel-non-hodgkinlymfom (B-NHL), terwijl patiënten met hodgkinlymfom, myelodysplastisch syndroom (MDS), chronische myeloïde leukemie (CML) en multipel myeloom wel een meetbare antistofconcentratie bereikten.<sup>4,5,15</sup>

Seroconversie geeft echter geen informatie over de hoeveelheid geproduceerde antistoffen. Voor een internationaal vergelijkbare kwantificering van antistofresponsen adviseerde de WHO begin 2021 het gebruik van een serumstandaard.<sup>16</sup> In de Nederlandse samenwerking tussen het RIVM en acht cohortstudies bij immuungecompromitteerden, waaronder de COBRA-KAI-studie, wordt deze WHO-standaard toegepast. Een spike 1-eiwit (S1) IgG-serumconcentratie van meer dan 10 'binding antibody units' per milliliter (BAU/ml) werd gedefinieerd als de specifieke grens voor seroconversie (positieve antistofdetectie). Een S1-IgG-concentratie van 300 BAU/ml of meer werd beschouwd als een adequate vaccinatierespons, op basis van bevindingen dat de meeste gezonde volwassenen dit niveau bereiken na twee COVID-19-vaccinaties en deze grens correleerde met goede neutralisatie van wild-type SARS-CoV-2.<sup>17-19</sup>

Bij deelnemers aan de COBRA-KAI-studie was de antistofrespons tijdens of kort (<12 maanden) na afronden van B-celdepleterende therapie zeer matig tot afwezig. Ook CLL-patiënten die ibrutinib gebruikten en patiënten die minder dan vier maanden eerder een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HCT) hadden ondergaan, bereikten gemiddeld lage antistofconcentraties. Patiënten die werden behandeld voor myeloïde maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie (AML) (na hoge dosis chemotherapie) en CML, en patiënten met sikkcelziekte lieten juist een kwantitatief vergelijkbare respons ten opzichte van gezonde individuen zien. Een aantal patiëntengroepen bereikte hogere antistofconcentraties dan verwacht, waaronder patiënten onder behandeling voor multipel myeloom en patiënten met chronische graft-versus-host-ziekte (GvHD) die werden behandeld met één of meer immuunsuppressiva. Patiënten met hoogrisico-MDS of AML onder behandeling met hypomethylerende middelen behaalden echter een minder hoge antistofconcentratie.<sup>4,20</sup> Opvallend was het verschil in antistofrespons dat werd geobserveerd tussen patiënten die een autologe HCT hadden ondergaan voor multipel myeloom of voor B-NHL.

Patiënten die hoge dosis melfalan (HDM) gevolgd door autologe HCT hadden ondergaan, bereikten gemiddeld een adequate S1-IgG-concentratie (>300 BAU/ml), terwijl patiënten met B-NHL die BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan) en autologe HCT hadden ondergaan gemiddeld onvoldoende S1-IgG-concentraties behaalden (<300 BAU/ml), meest waarschijnlijk door eerder ontvangen B-celdepleterende therapie.<sup>4</sup>

Biologische factoren die in multivariate analyses voorspellend waren voor het ontwikkelen van een adequate SARS-CoV-2-specifieke antistofconcentratie (>300 BAU/ml) zijn leeftijd en het aantal circulerende B- en NK-cellen.<sup>4</sup>

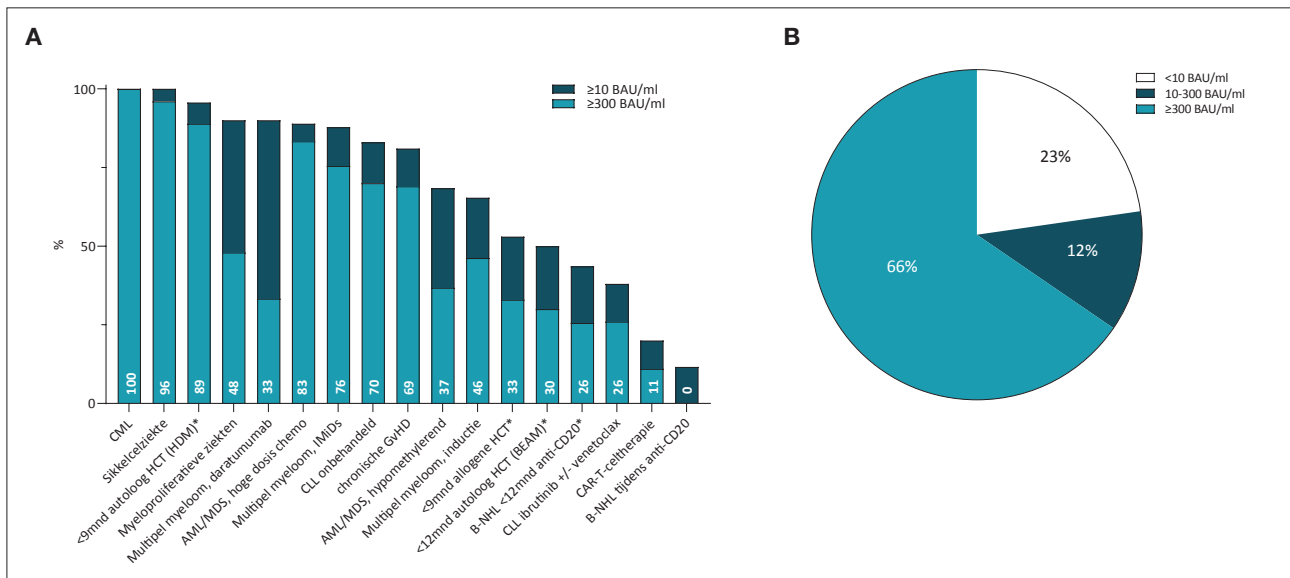
NK-cellen produceren interferon (IFN) $\gamma$ , een cytokine nodig voor de opbouw van goede vaccin-geïnduceerde immuniteit.<sup>21</sup> Bij de afwezigheid van B-cellen kunnen geen antistoffen worden geproduceerd, maar het is belangrijk te benadrukken dat in geval van lager-dan-normale B-celaantallen vaak normale antistofconcentraties werden gegenereerd. Onbehandelde CLL-patiënten hebben hoger-dan-normale B-celaantallen, wat geassocieerd was met een verlaagde oddsratio voor het genereren van adequate SARS-CoV-2-specifieke antistofconcentratie.<sup>4</sup>

Therapeutische factoren geassocieerd met onvoldoende antistofrespons zijn het gebruik van twee of meer immuunsuppressiva, B-celdepleterende therapie (rituximab, obinutuzumab, CD19-gerichte CAR-T-celtherapie) en behandeling met venetoclax. Ibrutinib-gebruik door CLL-patiënten, hypomethylerende therapie bij AML-patiënten en daratumumab-gebruik door patiënten met multipel myeloom waren tevens geassocieerd met een lagere antistofconcentratie na vaccinatie, maar het is moeilijk om onderscheid te maken tussen de bijdrage van het middel en de ziekte zelf.<sup>4</sup>

Tijd na HCT is ook een factor die moet worden meegewogen in de inschatting van vaccinimmunogeniciteit, maar uit de COBRA-KAI-studie blijkt dat deze factor wel wat nuancering behoeft. Het merendeel van de patiënten die vier tot zes maanden na allogene HCT werd gevaccineerd, bereikte een S1-IgG-concentratie >300 BAU/ml, waarbij het gebruik van twee of meer immuunsuppressiva geassocieerd was met lagere S1-IgG-concentraties. Autologe HCT vormde geen enkele belemmering voor goede antistofrespons bij patiënten met multipel myeloom, die zelfs in geval van vaccinatie binnen één maand na HDM en autologe HCT een adequate S1-IgG-concentratie genereerden. B-NHL-patiënten hadden daarentegen gemiddeld acht maanden nodig om na autologe HCT voldoende B-celrestitutie te bereiken om een adequate antistofrespons te genereren, meest waarschijnlijk ten gevolge van de eerder toegediende B-celdepleterende behandeling.<sup>4</sup>

## T-CELLIMMUNITEIT NA VACCINATIE

Voor het opbouwen van goede en duurzame immuniteit zijn T-cellen onmisbaar. Reeds voorafgaand aan het beschikbaar komen van vaccinaties werd al aangetoond dat bij SARS-CoV-2-geïnfecteerde, B-celgedepleteerde patiënten met een hematologische aandoening de overleving afhankelijk was van de aanwezigheid van robuuste T-celimmuniteit.<sup>22,23</sup> Daarnaast wordt een opvallende dissociatie tussen humorale en cellulaire responsen bij B-celgedepleteerde patiënten waargenomen, waarbij ruim 70% van deze patiënten wel een goede T-celimmuniteit ontwikkelde.<sup>20,24</sup>



**FIGUUR 1.** Vaccin-geïnduceerde antistofrespons gestratificeerd naar hematologische aandoening. Samenvatting van de resultaten van de COBRA-KAI-studie. **A.** Humorale respons vier weken na de tweede mRNA-1273-vaccinatie bij SARS-CoV-2-naïeve patiënten (n=662) gestratificeerd per cohort. Op de y-as het percentage patiënten dat seroconversie (≥10 BAU/ml) bereikt en percentage patiënten met een antistofconcentratie ≥300 BAU/ml weergegeven. In wit percentage patiënten dat ≥300 BAU/ml heeft behaald na twee mRNA-1273-vaccinaties.<sup>4</sup> **B.** Humorale respons vier weken na derde mRNA-1273-vaccinatie bij SARS-CoV-2-naïeve patiënten (n=584) gestratificeerd per responscategorie.<sup>33</sup> Van de cohorten weergegeven in A hebben alleen B-celgedepleteerde patiënten en patiënten met CLL die met ibrutinib worden behandeld gemiddeld nog steeds een hele lage antistofconcentratie na derde vaccinatie.

\* Aantal maanden na aangegeven therapie op het moment van de eerste vaccinatie.

AML=acute myeloïde leukemie, BAU='binding antibody units', BEAM=carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan, B-NHL=B-cel-non-hodgkinlymfoom, CAR-T-celtherapie='chimeric' antigeenreceptor T-celtherapie, CLL=chronische lymfatische leukemie, CML=chronische myeloïde leukemie, GvHD='graft versus host disease', HCT=hematopoëtische stamceltransplantatie, HDM=hoge dosis melfalan, IMiDs='immunomodulatory drugs', MDS=myelodysplastisch syndroom.

Er zijn 'case reports' en kleine patiëntenseries die suggereren dat in afwezigheid van een goede antistofrespons de rest van het immuunsysteem voldoende bescherming zou kunnen bieden tegen een ernstig beloop van COVID-19.<sup>22,23,25,26-31</sup> Desalniettemin hebben patiënten met een hematologische maligniteit en in het bijzonder B-NHL-patiënten ondanks SARS-CoV-2-vaccinatie een verhoogd risico op COVID-19-gerelateerde mortaliteit.<sup>32</sup>

## ANTISTOFRESPONS NA DERDE mRNA-VACCINATIE

Na een piek ongeveer een maand na de tweede vaccinatie dalen antistofconcentraties in het bloed, zowel na vaccinatie als na infectie.<sup>5,33</sup> In verband met het toch al verhoogde risico op ernstige COVID-19 bij immuungecompromiteerde patiënten en de lagere antistofconcentraties die werden bereikt in vergelijking met gezonde individuen werd medio 2021 besloten deze patiënten te prioriteren voor een derde COVID-19-vaccinatie. Dit bracht de mediane antistofcon-

centratie bij het merendeel van de COBRA-KAI-studie-deelnemers naar het niveau van gezonde personen na twee vaccinaties (zie Figuur 1).<sup>33</sup> Na de derde vaccinatie werd ook een toename van de neutralisatiecapaciteit per antistof gezien. Dit duidt op antistofmaturing en is geassocieerd met een betere aviditeit, een maat voor de sterkte van antistofbinding aan een antigeen.<sup>34</sup>

De sterkste toename in antistofconcentratie na de derde vaccinatie was zichtbaar bij patiënten met een herstellend immuunsysteem, zoals na allogene HCT, en bij B-NHL-patiënten na autologe HCT. Opvallend is dat ook het merendeel van de patiënten met een blijvende immuungecompromiteerde status, zoals patiënten die een JAK-2-remmer gebruiken in verband met myelofibrose, onbehandelde CLL-patiënten of patiënten met chronische GvHD met gebruik van één of meerdere immuunsuppressiva, na elke vaccinatie een duidelijke toename in antistofconcentratie lieten zien.<sup>33</sup> De enige negatief voorspellende factor voor het bereiken van een adequate antistofconcentratie die na

de derde vaccinatie overbleef was het aantal circulerende B-cellen: 85% van de patiënten met onvoldoende antistofconcentratie na de derde vaccinatie had een B-celdeficiëntie. Deze resultaten werden bevestigd in onafhankelijke cohorten en liggen ten grondslag aan het advies om patiënten met een hematologische maligniteit standaard te vaccineren met een basisserie bestaande uit drie mRNA-vaccinaties in plaats van twee.<sup>33,35,36</sup>

## REVACCINATIE NA TRANSPLANTATIE OF B-CELDEPLETERENDE THERAPIE

Er is een groeiende groep patiënten die na de eerste twee COVID-19-vaccinaties celtherapie hebben ondergaan. Preliminaire gegevens laten zien dat deze patiënten de door vaccinatie opgebouwde immuniteit mogelijk gedeeltelijk behouden.<sup>33</sup> Het effect van een derde vaccinatie na intercurrente celtherapie is sterk afhankelijk van het type celtherapie en de onderliggende aandoening. Allogene HCT-patiënten die een derde vaccinatie kort na transplantatie (<3 maanden) ondergingen, lieten geen uitgesproken verlies van antistofrespons zien, maar waren (nog) niet in staat een toename in antistofconcentratie te genereren.<sup>33</sup> Dit wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door onvoldoende herstel van de immuniteit in combinatie met de immuunsuppressieve middelen die deze patiënten op dat moment nog gebruikten.<sup>33,37</sup> De vaccinatiestatus van de donor speelt mogelijk ook een rol: allogene HCT patiënten die stamcellen ontvingen van een SARS-CoV-2-gevaccineerde donor bereikten hogere antistofconcentraties dan patiënten die een transplantaat van een ongevaccineerde donor hadden ontvangen.<sup>38</sup> Bij patiënten die celtherapie (CD19-gerichte CAR-T-celtherapie of autologe HCT) in verband met B-NHL ondergingen tussen de tweede en derde vaccinatie was de toename van antistofrespons na de derde vaccinatie ook slecht, waarschijnlijk als gevolg van de B-celdepletie bij deze patiënten.<sup>33,39</sup> Bij multipel myeloom-patiënten die HDM en autologe HCT hadden ondergaan tussen de tweede en derde vaccinatie was de derde vaccinatie daarentegen even effectief als bij niet-ge-transplanteerde multipel myeloom-patiënten.<sup>33</sup> Tezamen suggereren deze gegevens dat revaccineren van patiënten na allogene HCT en na B-celdepleterende behandeling zinvol lijkt, maar dat de optimale schema's hiervoor nog moeten worden vastgesteld. Een goede antistofrespons kan bij allogene HCT-patiënten vanaf 4-6 maanden na transplantatie worden verwacht, bij B-NHL-patiënten pas vanaf acht maanden na afronding van B-celdepleterende therapie en bij multipel myeloom-patiënten zijn er geen tijdrestricties.<sup>13,40</sup>

## ANTISTOFMETING ALS MAAT VOOR BESCHERMING VAN HET INDIVIDU

Ondanks de uitkomsten in bovenbeschreven studies is het voor een individuele patiënt vaak lastig in te schatten in hoeverre deze nu daadwerkelijk beschermd is tegen een ernstig beloop van COVID-19, ook na vaccinatie en boostervaccinatie(s). Er bestaat een grote behoefte antistofconcentraties te bepalen, zowel bij de patiënt zelf als bij de behandelaren. De makkelijkste en meest gebruikte manier om de vaccinimmunogeniciteit per patiënt in kaart te brengen is door het meten van antigeen-specifieke antistofconcentraties in het bloed. Goede interpretatie van het resultaat van zo'n meting is echter op dit moment helaas (nog) niet mogelijk.

Ten eerste zijn de verschillende testen die beschikbaar zijn niet makkelijk met elkaar te vergelijken. Testen zoals de Wantai-test zijn niet gevalideerd voor kwantitatieve beoordeling, maken vaak geen onderscheid tussen IgG- en IgM-antistoffen en maken ook geen onderscheid tussen antistoffen ontstaan na infectie of na vaccinatie. Testen zoals de LIAISON-SARS-CoV-2-TrimericS-IgG-assay en de fluorescente 'bead-based multiplex immunoassay' (MIA) zijn weliswaar wel kwantitatief, maar het is onduidelijk hoe de gemeten antistofconcentraties zich tot elkaar verhouden.<sup>41</sup> Een ander belangrijk probleem is dat het onduidelijk is hoe hoog de antistofconcentratie moet zijn om bescherming tegen COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname en mortaliteit te bieden. Daarnaast is het de vraag of een universele antistofgrenswaarde, die als beschermend zou mogen worden geacht, zal kunnen worden geïdentificeerd aangezien deze varieert per SARS-CoV-2 'variant of concern'. Bovendien nemen antistofconcentraties na verloop van tijd af, terwijl de bindingsterkte en de functionaliteit van de antistoffen juist toeneemt. Daarmee kunnen antistofconcentraties die op een willekeurig tijdstip na vaccinatie zijn gemeten niet goed worden geïnterpreteerd. Tot slot is ook al dan niet opgebouwde T- en NK-celimmuniteit van belang, maar is dit niet met een simpele test betrouwbaar vast te stellen.<sup>42,43</sup>

Samenvattend wordt het daarom afgeraden buiten studieverband antistofconcentraties te gebruiken als maat voor bescherming na COVID-19-vaccinatie. De enige huidige indicatie voor SARS-CoV-2-antistofbepaling is wanneer een SARS-CoV-2-infectie wordt vastgesteld bij een patiënt van wie wordt vermoed dat hij of zij geen antistofbescherming heeft. Seronegatieve patiënten komen in aanmerking voor behandeling met monoklonale antistoffen, convalescent plasma of antivirale therapie volgens de op dat moment geldende richtlijn.<sup>40</sup>



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Stel COVID-19-vaccinatie niet uit bij patiënten met een hematologische ziekte en/of behandeling.
- 2** B-celdepleterende therapie verhindert niet de opbouw van cellulaire immuniteit.
- 3** De immunogeniciteit van vaccinatie na autologe HCT is sterk afhankelijk van het type transplantatie en de onderliggende aandoening.
- 4** Het heeft geen zin B-celdepleterende therapie kortdurend te staken ten behoeve van antistofrespons na vaccinatie aangezien pas vanaf ongeveer acht maanden na staken van B-celdepleterende therapie een volwaardige antistofrespons wordt opgebouwd.
- 5** De basisserie COVID-19-vaccinaties bestaat voor patiënten met een hematologische maligniteit uit drie mRNA-vaccinaties.
- 6** Bepaling van antistofconcentratie ter beoordeling van de mate van bescherming na infectie of vaccinatie wordt afgeraden.
- 7** Patiënten na allogene HCT en B-celgedepleteerde patiënten dienen te worden gerevaccineerd. Het aantal doses en de exacte timing van revaccinatie moeten nog worden vastgesteld.

## CONCLUSIE

Patiënten met een hematologische aandoening zijn vaak immuuncompromitteerd door de ziekte zelf of door de therapie die ze (recentelijk) ondergaan (hebben). Met een basisserie van drie mRNA-vaccinaties bereikt een groot deel van de patiënten echter dezelfde antistofconcentraties als gezonde individuen na twee vaccinaties. Het basisschema voor COVID-19-vaccinatie moet daarom voor patiënten met hematologische aandoeningen bestaan uit drie in plaats van twee mRNA-vaccinaties. De observaties dat redelijk tot goede antistofconcentraties worden bereikt bij patiënten met verlaagde B-celaantallen of andere immuundeficiënties (bijvoorbeeld als gevolg van ruxolitinib of ibrutinib) en het feit dat goede T-celimmuniteit kan worden opgebouwd ook in afwezigheid van B-cellen, geeft aan dat SARS-CoV-2-vaccinaties niet moeten worden uitgesteld bij patiënten tijdens of kort na behandeling in verband met een hematologische aandoening.

Patiënten na intercurrente allogene hematopoëtische HCT en andere B-celgedepleteerde patiënten dienen te worden gerevaccineerd na voldoende herstel van het immuunsysteem. Het aantal doses en de exacte timing van revaccinatie moeten nog worden vastgesteld. Na vaccinatie wordt een (humorale) antistofrespons, maar daarnaast ook (een cellulaire) T- en NK-celimmuniteit opgebouwd. In hoeverre dit

bescherming biedt tegen een ernstig beloop van COVID-19 zal moeten blijken uit observationele studies naar vaccin-effectiviteit.

## REFERENTIES

1. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, et al. J Med Virol 2021;93:1099-104.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Nature 2020;584:430-6.
3. Boga C, Asma S, Leblebisatan G, et al. Ann Hematol 2021;100:2195-202.
4. Haggenburg S, Lissenberg-Witte BI, Van Binnendijk RS, et al. Blood Adv 2022;6:1537-46.
5. Boerenkamp LS. SARS-CoV-2 vaccination response in patients with hematological disease: The Maastricht – Leiden Cohort 2nd Virtual Dutch Hematology Congress hematologiecongres.nl; 2022 [updated 20-01-2022].
6. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, et al. Lancet Reg Health Am 2022;6:100134.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. N Engl J Med 2021;384:403-16.
8. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, et al. Nat Med 2021;27:2136-43.
9. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. N Engl J Med 2021;384:1885-98.
10. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. N Engl J Med 2022;386:847-60.
11. Steensels D, Pierlet N, Penders J, et al. JAMA 2021;326:1533-5.
12. Naranbhai V, Garcia-Beltran WF, Chang CC, et al. medRxiv 2021; 2021.07.18.21260732.
13. RIVM. <https://ici.rivm.nl/handleiding-covid-19-vaccinatie-van-immuuncompromitteerde-patiënten>.
14. Bettini E, Locci M. Vaccines (Basel) 2021;9:147.
15. Herzog Tzarfaty K, Gutwein O, Apel A, et al. Am J Hematol 2021;96:1195-203.

16. Knezevic I, Mattiuzzo G, Page M, et al. *Lancet Microbe* 2022;3:e235-40.
17. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. *Nat Med* 2021;27:2032-40.
18. Den Hartog G, Schepp RM, Kuijter M, et al. *J Infect Dis* 2020;222:1452-61.
19. Geers D, Shamier MC, Bogers S, et al. *Sci Immunol* 2021;6:eabj1750.
20. Jiménez M, Roldán E, Fernández-Naval C, et al. *Blood Adv* 2022;6:774-84.
21. Li C, Lee A, Grigoryan L, et al. *Nat Immunol* 2022;23:543-55.
22. Bange EM, Han NA, Wileyto P, et al. *Nat Med* 2021;27:1280-9.
23. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:565-9.
24. Lim SH, Stuart B, Joseph-Pietras D, et al. *Nat Cancer* 2022;3:552-64.
25. Aleman A, Upadhyaya B, Tuballes K, et al. *Cancer Cell* 2021;39:1442-4.
26. Castano-Jaramillo LM, Yamazaki-Nakashimada MA, O'Farrill-Romanillos PM, et al. *J Clin Immunol* 2021;41:1463-78.
27. Esenboga S, Ocak M, Akarsu A, et al. *J Clin Immunol* 2021;41:1515-22.
28. Ho HE, Mathew S, Peluso MJ, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:490-3.e2.
29. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, et al. *Front Immunol* 2020;11:614086.
30. Milito C, Lougaris V, Giardino G, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2904-6.e2.
31. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:211-3.e4.
32. Mittelman M, Magen O, Barda N, et al. *Blood* 2022;139:1439-51.
33. Haggenburg S, Hofsink Q, Lissenberg-Witte BI, et al. *medRxiv* 2022:2022.04.08.22273602.
34. Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. *Nat Med* 2022;28:477-80.
35. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, et al. *Blood* 2022;139:678-85.
36. Aleman A, Van Oekelen O, Upadhyaya B, et al. *Cancer Cell* 2022;40:441-3.
37. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, et al. *Front Immunol* 2016;7:507.
38. Leclerc M, Redjoul R, Le Bouter A, et al. *Lancet Haematol* 2022;9:e318-21.
39. Tamari R, Politikos I, Knorr DA, et al. *Blood Cancer Discov* 2021;2:577-85.
40. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, et al. *Leukemia* 2022;36:1467-80.
41. Geurts-van Kessel CH, Okba NMA, Igloi Z, et al. *Nat Commun* 2020;11:3436.
42. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. *Lancet* 2021;398:1407-16.
43. Geurts-van Kessel CH, Geers D, Schmitz KS, et al. *Sci Immunol* 2022;7:eabo2202.