

Pneumokokkenimpfung bei hämatologischen und onkologischen Patienten im Erwachsenenalter

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese - Charakterisierung des Impfstoffes	2
6 Therapie	4
6.1 Therapiestruktur	4
6.1.1 Pneumokokkenimpfung bei hämatologischen und onkologischen Patienten	5
6.1.2 Stammzelltransplantationspatienten (allogen und autolog)	5
9 Literatur	5
15 Anschriften der Verfasser (für die AGIHO)	7
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	7

Pneumokokkenimpfung bei hämatologischen und onkologischen Patienten im Erwachsenenalter

Stand: August 2014

Autoren: Georg Maschmeyer

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der DGHO

1 Zusammenfassung

Schwere Verläufe von Pneumokokken-Infektionen stellen in Deutschland eine Bedrohung für immungeschwächte Patienten dar. Ein neuerer, seit 2009 zugelassener Impfstoff PCV13 induziert eine nachhaltige Immunität. Obwohl bislang keine Daten spezifischer klinischer Studien zu PCV13 bei hämatologischen und onkologischen Patienten vorliegen, spricht sich die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie für eine Impfung dieser Patienten aus. Diese Empfehlung ist in guter Übereinstimmung mit anderen internationalen Fachgesellschaften und Organisationen.

Gleichzeitig empfiehlt die AGIHO, Studien zur Effektivität bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen zu forcieren.

2 Grundlagen

2.2 Epidemiologie

Die hohe Anzahl und die nicht selten schweren Verläufe von Pneumokokken-Infektionen stellen in Deutschland nach wie vor eine erhebliche Bedrohung für ältere und/oder immungeschwächte Patienten dar. Dem webbasierten Laborsentinel des Robert-Koch-Instituts (PneumoWeb) wurden von 2007 bis 2013 insgesamt 10.356 Fälle an invasiven Pneumokokkeninfektionen (IPD) gemeldet, wobei im letzten voll erfassten Jahr 2012 alleine 859 Infektionen die Altersgruppe der ≥ 60 -Jährigen betrafen [1]. Neben den IPD (v.a. Pneumokokken-Bakteriämien und Meningitiden) ist der Großteil der Krankheitslast auf die durch Pneumokokken verursachte ambulant erworbene Pneumonie (CAP) zurückzuführen. Schätzungen zur Fallzahl der CAP in Deutschland – 400.000-680.000 neue Fälle pro Jahr [2] – werden als konservative Schätzungen angesehen, wobei Pneumokokken die mit Abstand häufigsten CAP-Erreger in Deutschland darstellen [3]. Das „AQUA“-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen berichtete für das Jahr 2012 von über 242.000 stationär behandelten, erwachsenen Patienten mit CAP (>89% davon ≥ 50 Jahre). Die Letalität im Krankenhaus betrug hier insgesamt 12,9% [4].

2.3 Pathogenese - Charakterisierung des Impfstoffes

Die Limitationen des seit über 20 Jahren standardmäßig eingesetzten Pneumokokkenimpfstoffs (PPV23, Pneumovax^R) sind überwiegend darauf zurückzuführen, dass es sich hier um einen Polysaccharidimpfstoff handelt, bei dem die Kapselpolysaccharide nicht an ein Protein konjugiert sind. Bei der Impfung mit PPV23 wird eine T-Zell-unabhängige B-Zell-Antwort ausgelöst. Dies führt zu einer qualitativ und quantitativ reduzierten Antikörperbildung, fehlender Boosterfähigkeit und nicht zur Induktion eines immunologischen Langzeitgedächtnisses [5]. Die klinische Effektivität der Polysaccharid-Vakzine bei immunsupprimierten Patienten wurde als

enttäuschend bewertet [6, 7]. Metaanalysen zur Effektivität dieser Vakzine kommen zu unterschiedlichen Schlußfolgerungen. In kontrollierten Studien von adäquatem Evidenzgrad konnte keine substanzielle Wirksamkeit der Vakzinierung mit einem Polysaccharidimpfstoff im Sinne einer signifikanten Reduktion von Pneumokokken-Pneumonien nachgewiesen werden [8]. Eine aktuelle Cochrane-Analyse von Moberley et al. [9] zeigt bei Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen keine überzeugende Effektivität der Polysaccharid-Vakzine. Auch nach einer Folgeimpfung nach Vorimmunisierung mit PPV23 ist eine deutlich verminderte Antikörperbildung beobachtet worden [10], ebenso wie eine relativ geringe und heterogene Immunantwort bei Risikogruppen.

PCV13 ist als Pneumokokken-Konjugatimpfstoff seit Dezember 2009 zugelassen, mittlerweile für alle Altersgruppen ab der 6. Lebenswoche [11]. In klinischen Studien waren mehr als 6000 über 50-jährige Personen eingeschlossen, darunter Personen mit und ohne PPV23-Vorimmunisierung, unterschiedliche Altersgruppen sowie Personen mit Begleiterkrankungen [11, 12]. Bei allen untersuchten Personen, unabhängig von Alter, Vorimpfung oder Begleiterkrankung war die Immunantwort, gemessen mittels Opsonophagocytic Activity Assay, auf PCV13 im Vergleich zu PPV23 nicht unterlegen und bei der Mehrzahl der gemeinsamen 12 Serotypen war PCV13 dem Polysaccharid-Impfstoff signifikant überlegen [13, 14]. Auch bezüglich des nur in PCV enthaltenen Serotyps 6A wurde eine effektive Immunantwort beobachtet [14]. Nach einmaliger Impfung bei Erwachsenen wurden funktionale Antikörpertiter in vergleichbarer Größenordnung induziert wie bei Kindern nach der Grundimmunisierung mit 3 Impfungen [15]. Verträglichkeitsprobleme wurden nicht beobachtet, auch nicht bei gleichzeitiger Impfung mit PCV13 und einer Influenza-Vakzine [16].

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat in ihrem European Public Assessment Report (EPAR) die derzeitige Datenlage als vorteilhaft für die konjugierte Vakzine gewertet [11]:

„Bislang verfügbare Studien deuten darauf hin, dass der Pneumokokken-Konjugatimpfstoff auch bei Erwachsenen wirksam, sicher und gut verträglich sein wird, wie es bei Kindern bereits überzeugend belegt ist. (...) Von einem Konjugatimpfstoff dürfen bezüglich Boosterfähigkeit, immunologischem Gedächtnis und generell bezüglich der verbesserten Immunantwort aufgrund der T-Zell-abhängigen Charakteristika der Immunantwort Vorteile gegenüber einem Polysaccharidimpfstoff erwartet werden. PCV13 hat all diese Charakteristika bei Kindern zeigen können und fundamentale Unterschiede bei Erwachsenen werden nicht erwartet.“

Das „Advisory Committee on Immunization“ der Centers for Disease Control and Prevention (ACIP/CDC) hat zur Prävention von Pneumokokkeninfektionen für immunsupprimierte Kinder und Jugendliche im Alter von 6-18 Jahren eine Immunisierung mit PCV13 empfohlen. Eine Impfung mit PCV13 soll bei mit PPV23-vorgeimpften Patienten mit einem Abstand von mindestens 8 Wochen erfolgen [17, 27]. Eine weitere Impfung mit PPV23 ist dann in einem Abstand von 5 Jahren empfohlen [17, 27]. Für immunsupprimierte Patienten ohne vorherige Pneumokokkenimpfung ab einem Alter von 19 (-64) Jahren wird zuerst eine Dosis PCV13 und dann mit einem zeitlichen Abstand von >8 Wochen eine Dosis PPV23 empfohlen. Eine zweite PPV23-Dosis ist dann auch hier mit einem Abstand von 5 Jahren für immunsupprimierte und asplenische Patienten empfohlen. Bei mit mindestens einer Dosis PPV23 vorgeimpften, immunsupprimierten Patienten sollte eine PCV13-Dosis in einem Mindestabstand von einem Jahr zur PPV23-Impfung verabreicht werden [22].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

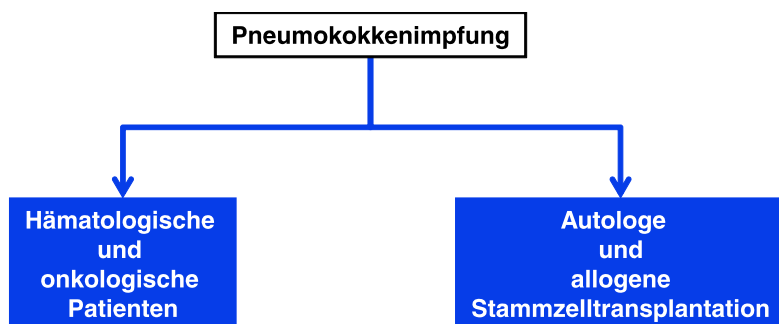
Obwohl bislang noch keine spezifischen klinischen Studien zu PCV13 bei hämatologischen/onkologischen Patienten vorliegen, sprechen sich auch internationale Transplantationsgesellschaften einschließlich der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) in ihren aktuellen Leitlinien für eine Impfung zur Prävention von Pneumokokkeninfektionen mit konjugierter Pneumokokkenvakzine aus [18, 19]. PCV13 sollte bevorzugt bei von Hämatologen/Onkologen behandelten, immunsupprimierten Patienten eingesetzt werden. Für die Empfehlungen wurden klinische Studien bei HIV-Patienten zugrunde gelegt, die den verbesserten Schutz vor IPD durch Konjugatimpfstoffe bei immunsupprimierten Patienten zeigten [20, 21]. Die mit dem opsonophagozytischen Assay gemessenen Titer zeigen - nicht speziell für stammzelltransplantierte Patienten (SZT), aber für vergleichbare Risikogruppen - einen deutlich erhöhten AK-Titer nach einer Impfung mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff gegenüber dem Polysaccharid-Impfstoff [12, 13, 14, 15]. Diese Daten zusätzlich zu den vorliegenden Antikörpertitern waren für die EBMT im Zusammenhang mit 4 weiteren Studien bei SZT-Patienten [23, 24, 25, 26] die Grundlage dafür, sich für die konjugierte Vakzine auszusprechen.

Die AGIHO schließt sich der Empfehlung der EBMT und der ACIP/CDC an und empfiehlt als primäre Pneumokokkenimpfung für SZT-Patienten den 13-valenten Konjugatimpfstoff. SZT-Patienten sollten 3 Dosen von PCV13, beginnend 3-6 Monate nach SZT, erhalten [18]. PPV23 wird im Anschluß mit einem zeitlichen Mindestabstand von 8 Wochen zur möglichen Immunisierung gegen weitere Serotypen, die in PCV13 nicht enthalten sind, empfohlen [18]. Für SZT-Patienten mit einer chronischen GvHD wird statt PPV23 eine 4. Dosis PCV13 empfohlen.

Weitere immunsupprimierte Patienten (Patienten mit Leukämien, Lymphomen, multiplen Myelom etc.) sollten, wie von der ACIP/CDC empfohlen, entsprechend ihrem Impfstatus entweder primär einen Konjugatimpfstoff oder im Abstand von 8 Wochen (6-18 Jahre) bzw. mindestens einem Jahr (> 19 Jahre) nach Impfung mit einem Polysaccharidimpfstoff (PPV23) eine Dosis Konjugatimpfstoff (PCV13) erhalten. Nach 5 Jahren sollte bei allen Immunsupprimierten die Impfung mit PPV23 wiederholt werden [17, 22, 27].

Die Empfehlungen für Stammzelltransplantationspatienten unterscheiden sich von denen für Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen ohne Transplantation, siehe [Abbildung 1](#), sowie [Tabelle 1](#) und [Tabelle 2](#).

Abbildung 1: Indikationen zur Pneumokokkenimpfung



6.1.1 Pneumokokkenimpfung bei hämatologischen und onkologischen Patienten

Tabelle 1: Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei erwachsenen hämatologischen und onkologischen Patienten

Empfehlungen
<ul style="list-style-type: none">• ohne vorherige Impfung<ul style="list-style-type: none">◦ 1 x PCV13◦ nach >8 Wochen PPV23◦ nach 5 Jahren einmalige Auffrischung mit PPV23 (bei persistierender Immunsuppression oder Asplenie)• nach vorheriger Impfung<ul style="list-style-type: none">◦ 1 x PCV13◦ dann ggf. nach 5 Jahren Auffrischung mit PPV23 (bislang keine gesicherten Daten)• möglichst nicht unter laufender immunsuppressiver Chemotherapie impfen; bei kontinuierlicher palliativer Chemotherapie oder chronischer Immunsuppression wird aber auch unter laufender Therapie eine Impfung empfohlen.• detaillierte Vorgaben zum Abstand zwischen Chemotherapie und Impfung oder einer mindestens erforderlichen Zahl CD4-positiver T-Helferzellen sind nicht verfügbar.• Die Impfung kann auch zusammen mit anderen Schutzimpfungen, z.B. der saisonalen Gripeschutzimpfung, vorgenommen werden.

6.1.2 Stammzelltransplantationspatienten (allogen und autolog)

Tabelle 2: Empfehlungen zur Pneumokokkenimpfung bei Stammzelltransplantationspatienten (allogen und autolog)

Empfehlungen
<ul style="list-style-type: none">• 3-6 Monate nach SZT: 3 x PCV13 im Abstand von 4-6 Wochen• nach mindestens weiteren 8 Wochen 1 x PPV23; bei chronischer GvHD stattdessen eine weitere Gabe PCV13

9 Literatur

1. RKI, PneumoWeb (Datenstand 25.07.2013), http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html;jsessionid=789C441C638ADF9B1153BD9C0CD9728F.2_cid363#doc2378878bodyText3
2. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K et al.: Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. J Infect 55:233-239, 2007. DOI: [10.1016/j.jinf.2007.04.355](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.04.355)
3. <http://capnetz.de/html/docs/marre-berlin06.pdf>
4. Aqua Qualitätsreport 2012: <http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2012/AQUA-Qualitaetsreport-2012.pdf>
5. Pollard AJ, Perrett K, Beverley P et al.: Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev Immunol 9:213-220, 2009. DOI: [10.1038/nri2494](https://doi.org/10.1038/nri2494)
6. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN et al.: Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer 82:1261-1265, 2000. DOI: [10.1054/bjoc.1999.1088](https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1088)
7. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M: Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. Vaccine 24:75-81, 2006. DOI: [10.1016/j.vaccine.2005.07.054](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.054)

8. Huss A, Scott M, Stuck A et al.: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta analysis. *CMAJ* 180:48-58, 2009. DOI: [10.1503/cmaj.080734](https://doi.org/10.1503/cmaj.080734)
9. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000422, 2013. DOI: [10.1002/14651858.CD000422.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3)
10. Törling J, Hedlund J, Konradson H et al.: Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 22:96-103, 2003. DOI: [10.1016/S0264-410X\(03\)00521-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00521-8)
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf
12. Schmoele-Thoma B, Jackson L, Greenberg R et al.: The immunogenicity of Prevenar 13 in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions is comparable to that in healthy older adults. Inaugural IDweek, San Diego (CA), 17-20 Oct 2012. <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper36522.html>
13. Jackson L, Gurtman A, Van Cleef M et al.: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 31:3577- 3584, 2013. DOI: [10.1016/j.vaccine.2013.04.085](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.085)
14. Jackson L, Gurtman A, Rice K et al.: Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 31:3585- 3593, 2013. DOI: [10.1016/j.vaccine.2013.05.010](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.010)
15. Paradiso PR: Pneumococcal conjugate vaccine for adults: A new paradigm. *Clin Infect Dis* 55:259-264, 2012. DOI: [10.1093/cid/cis359](https://doi.org/10.1093/cid/cis359)
16. Schwarz TF, Flamaing J, Rümke HC et al.: [A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥65 years.](#) *Vaccine* 29:5195-5202, 2011. DOI: [10.1016/j.vaccine.2011.05.031](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.031)
17. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): [Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\).](#) *MMWR Recomm Rep* 59:RR-11:1-18, 2010. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5911a1.htm>
18. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H et al.: Guidelines: Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 44: 521-526, 2009. DOI: [10.1038/bmt.2009.263](https://doi.org/10.1038/bmt.2009.263)
19. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al.: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1143-1238, 2009. DOI: [10.1016/j.bbmt.2009.06.019](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019)
20. French N, Nakiyingi J, Carpenter L et al.: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double blind randomized and placebo controlled trial. *Lancet* 355: 2106-2111, 2000. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)02377-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02377-1)
21. French N, Gordon S, Mwalukomo T et al.: A Trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med* 362:812-822, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa0903029](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903029)

22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:816-819, 2012. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm>
23. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al.: Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. Vaccine 28:2730-2734, 2010. DOI: [10.1016/j.vaccine.2010.01.025](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.025)
24. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, et al.: Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 109: 2322-2326, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-06-032284](https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-032284)
25. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, et al.: Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 101: 831-836, 2003. DOI: [10.1182/blood-2002-03-0832](https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0832)
26. Kumar D, Chen MH, Welsh B, et al.: A randomized, double blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. Clin Infect Dis 45:1576-1582, 2007. DOI: [10.1086/523583](https://doi.org/10.1086/523583)
27. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 Years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62: 521-4, 2013. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6225a3.htm>

15 Anschriften der Verfasser (für die AGIHO)

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Palliativmedizin
Charlottenstr. 72
14467 Potsdam
Tel: 0331 2416001
Fax: 0331 2416000
gmaschmeyer@klinikumebv.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen