

- **Impfungen in der Hämatologie und Onkologie: aktuelle Standardempfehlungen und wichtige Neuerungen**
- DGHO Webinar, 09.02.2024
- PD Dr. med. Michael Sandherr & Prof. Dr. med. Christina T. Rieger

## Offenlegung Interessenskonflikte CR:

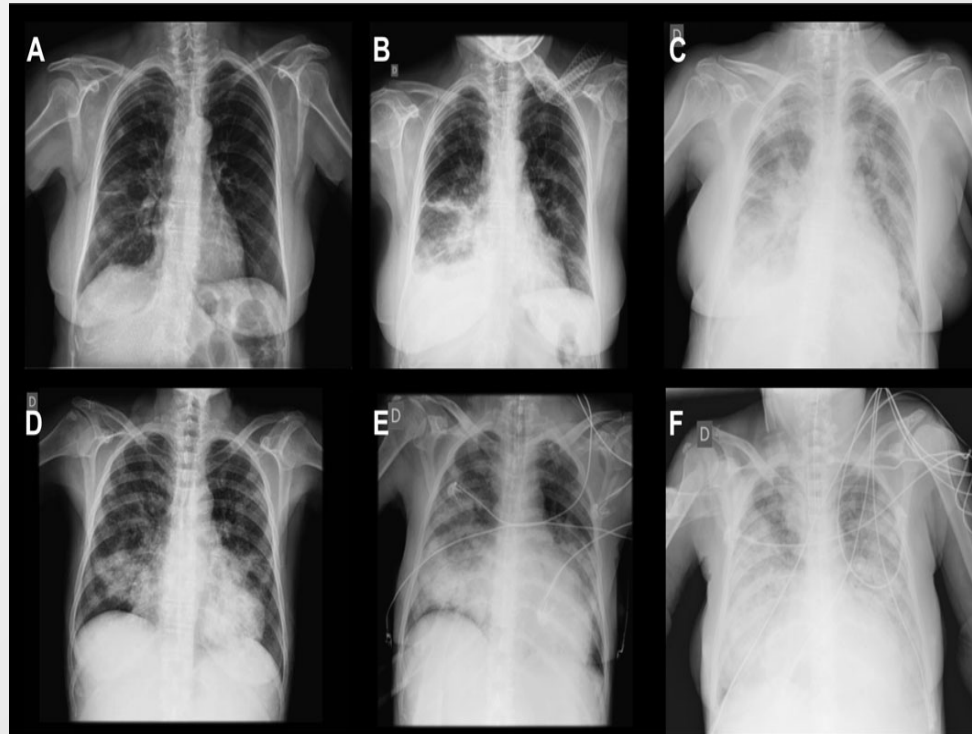
1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: keine
2. Beratungs-bzw. Gutachtertätigkeit: LMU München
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: keine
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: keine
5. Honorare für Referenten-/ Beratertätigkeit: AbbVie, AstraZeneca, Basilea, BioNTech, Bristol Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag GmbH, Pfizer Pharma International, Moderna, Merck Sharp & Dohme, Roche Pharma AG, Sanofi Pasteur AG, Shire

## Offenlegung Interessenskonflikte MS:

1. Ärztlicher Leiter MVZ Penzberg
2. Gutachten: Bayerische Landesärztekammer, Kassenärztliche Vereinigung
3. Vortragshonorar, Advisory Board: GSK, Astra Zeneca, Pfizer, Novartis, Gilead, Roche, Sanofi, BeiGene, BMS
4. Generalsekretär, Bayerische Krebsgesellschaft
5. Onkopedia: Koordinator der Leitlinien zur supportiven Therapie

# Severe novel influenza A (H1N1) infection in cancer patients

L. A. Hajjar<sup>1</sup>, T. Mauad<sup>2</sup>, F. R. B. G. Galas<sup>1</sup>, A. Kumar<sup>3</sup>, L. F. F. da Silva<sup>2</sup>, M. Dolhnikoff<sup>2</sup>, T. Trielli<sup>1</sup>,



**Figure 1.** Radiographic findings in patients admitted in intensive care unit with swine-origin influenza A virus infection. The first panel shows a radiological sequence of three X-rays at admission (A), 12 h (B) and 24 h (C) after admission of a patient who developed progressively respiratory failure needing mechanical ventilation. The second panel shows X-rays at admission (D), 4 h (E) and 12 h (F) after admission of a patient who developed respiratory failure, needing mechanical ventilation.

**Table 4.** Pathological and microbiological findings in patients with neoplasm who died with H1N1 infection

Patient/age	Gender	Neoplasm	Metastasis	Lung pathology	Bronchopneumonia	Bacterial culture	Lung PCR for bacteria	Extrapulmonary findings
01/58 years	F	Myelofibrosis	Absent	DAD and alveolar hemorrhage	Present	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Positive	Acute tubular necrosis, bone marrow fibrosis, liver hemosiderosis, white pulp depletion in spleen
02/56 years	F	Rectal melanoma	Pleura, lung, liver, heart, lymph nodes, adrenal glands	Exudative DAD	Present	<i>S. pneumoniae</i>	Positive	Acute tubular necrosis, liver necrosis, white pulp depletion in spleen
03/56 years	F	Breast carcinoma	Brain, lung, lymph nodes, diaphragm	Exudative DAD	Absent	Negative	Negative	Acute tubular necrosis, brain necrosis, hypocellular bone marrow, white pulp depletion in spleen
04/60 years	M	Esophagus cancer	Neck lymph nodes	No virus-related pulmonary changes	Present	<i>S. pneumoniae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negative	Acute tubular necrosis, white pulp depletion in spleen, hypocellular bone marrow, lung thromboembolism
05/55 years	M	Esophagus cancer	Liver, kidney, thoracic lymph nodes	DAD and necrotizing bronchiolitis	Present	<i>S. pneumoniae</i>	Negative	Liver necrosis, hypocellular bone marrow, white pulp depletion in spleen, lung thromboembolism

# Susanne, 58 Jahre

- 05/20 seit einigen Wochen Unterbauchschmerzen, deshalb die Vorstellung beim Gynäkologen
- Sono: freie Flüssigkeit im Abdomen
- CT - Abdomen: Raumforderung im Dünndarm
- -> stationäre Aufnahme im Ileus
- -> Dünndarmteilresektion:
- Schlecht differenziertes **Adenokarzinom** - CUP

# Susanne, 58 Jahre - Staging

- CT Thorax: große Raumforderung im linken Lungenoberlappen
- MRT Schädel: singuläre ZNS Folia
- Bronchoskopie: endobronchialer Tumor linker OL Bronchus
  
- -> **Adenokarzinom**, schlecht differenziert, TTF+
- PD-L1, Cologne Score 4 (40% der Tumorzellen +)
- EGFR und BRAF Wildtyp
- ALK/ROS negativ
  
- **Therapieplan: Carboplatin/Pemetrexed + Pembrolizumab**

Susanne, 58 Jahre

Welche präventiven Maßnahmen empfehlen Sie?

- 1. keine
- 2. antibakterielle Prophylaxe mit Ciprofloxacin
- 3. Hepatitis Serologie
- 4. Impfung gegen Pneumokokken und COVID
- 5. Prophylaxe mit G-CSF
- 6. selektive Darmdekontamination mit Colistin und Cotrimoxazol

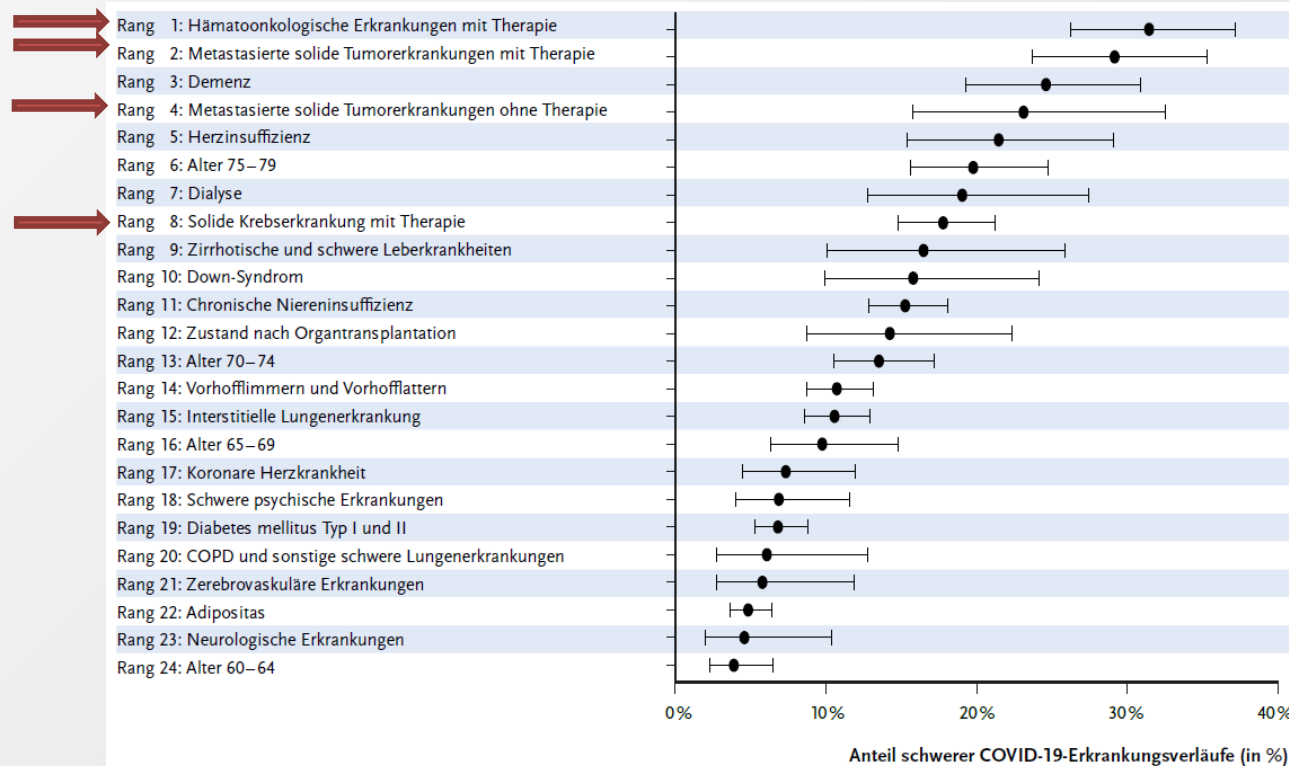
# Impfungen gegen impfpräventable Infektionserkrankungen



Herzlichen Dank an Frau PD Dr. med. N. Giesen (Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart) für die Abbildung



# Warum sind Impfungen für Patienten mit Tumorerkrankungen besonders wichtig?

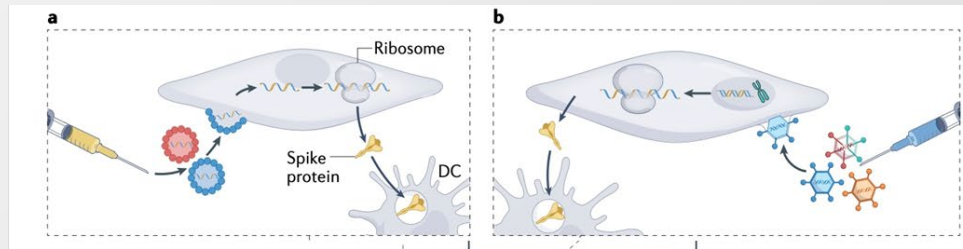


**Tumorpatienten, v.a. unter Therapie, haben ein erhöhtes Risiko für Morbidität/ Mortalität durch impfpräventable Erkrankungen (hier Bsp. COVID-19)**

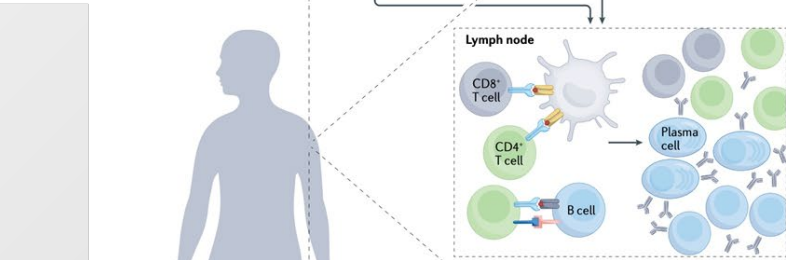
# Weiterhin ein „Hot Topic“: Covid-Impfung

- mRNA-Impfstoffe
- Vektorimpfstoffe
- Protein-basierter Impfstoff

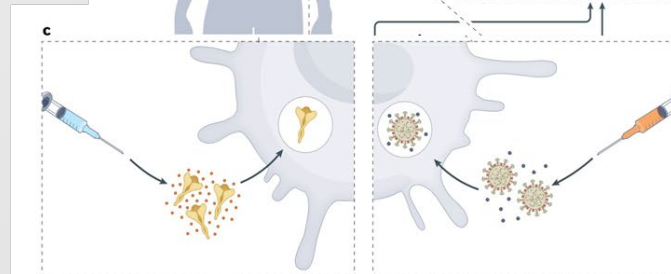
mRNA-  
Vaccine



Vector-Vaccine



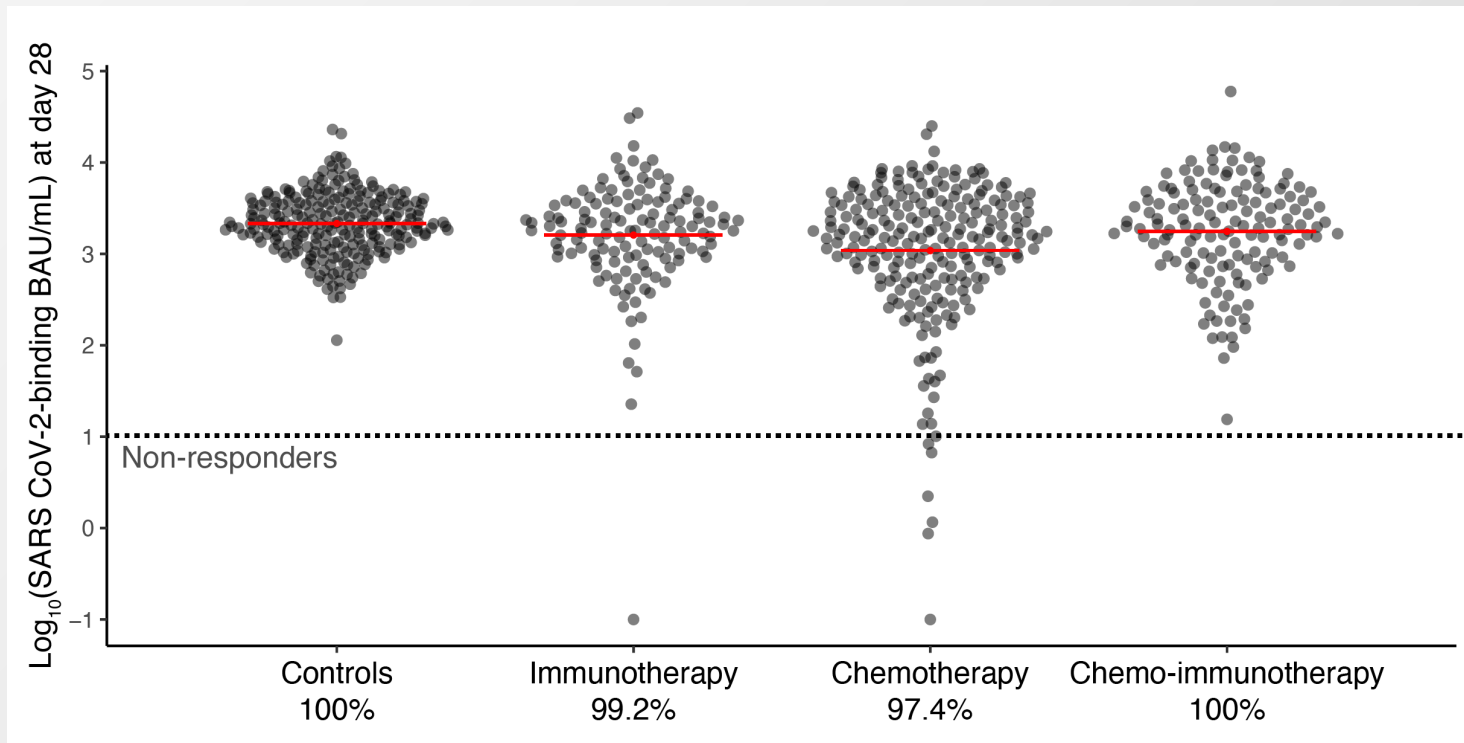
Protein-  
Vaccine



Inactivated Virus  
Vaccine

Fig. 1 | Induction of immune responses by currently available COVID-19 vaccines. a | mRNA vaccines (including

# Patient\*innen mit soliden Tumoren haben ein sehr gutes serologisches Ansprechen



# Pat. mit häm. Neoplasien: reduziertes serologisches Ansprechen

Prospektive Analyse von 885 Patient\*innen mit häm. Neoplasien nach 2 Dosen BNT162b2

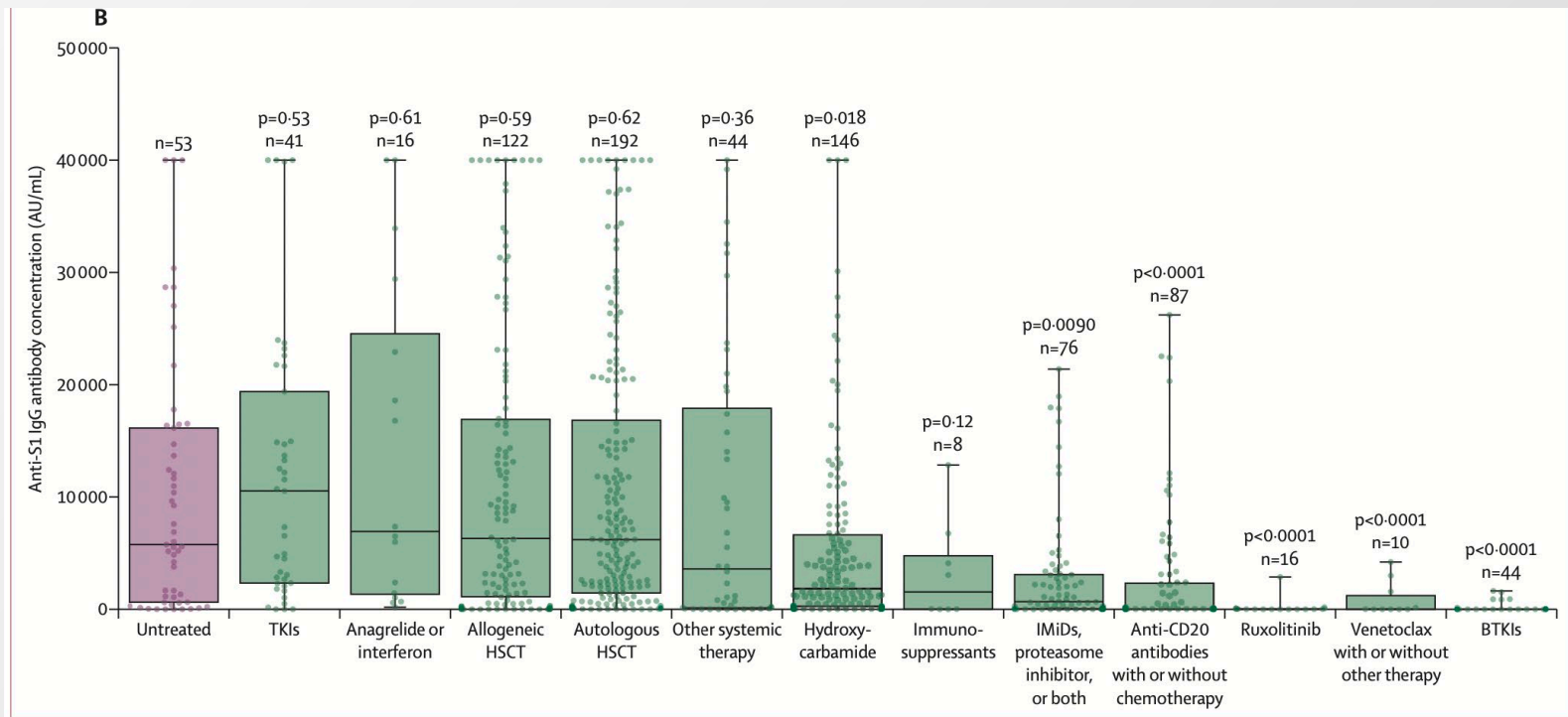


Figure 2: Serological response to two doses of BNT162b2 mRNA vaccine

# Aktuelle Empfehlungen der DGHO



## **Booster-Impfung gegen SARS-CoV2 in der Hämatologie und Onkologie in Deutschland Aktuelle Empfehlung 15. September 2023**

Während die Infektionszahlen im ersten Halbjahr 2023 deutlich gefallen waren, ist aktuell wieder ein deutlicher Anstieg von SARS-CoV-2-Infektionen in der Bevölkerung zu beobachten.

SARS-CoV-2-Infektionen sind für Patientinnen und Patienten (Pat.) in der Hämatologie und Onkologie weiterhin mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Deswegen wird für diese Pat. eine Aufrechterhaltung eines guten Impfschutzes als wichtigste Präventivstrategie empfohlen (Onkopedia LL, Stand 04/2023).

Auch die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt für alle Pat. mit erhöhtem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf (darunter Pat. mit onkologischen Erkrankungen und/ oder Immunsuppression) eine Auffrischimpfung (Epid. Bulletin 21/2023 [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/21\\_23.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/21_23.pdf)).

Für die derzeit dominanten Virusstämme von SARS-CoV2 steht ab Mitte September 2023 ein erneut adaptierter mRNA-Impfstoff zur Verfügung (Comirnaty® Omicron XBB.1.5). Dieser Impfstoff hat im August die Zulassung für die Anwendung in der europäischen Union erhalten und soll wie bisher als i. m.- oder s. c. -Applikation mit 30 µg Injektionsdispersion pro Dosis erfolgen.

Wir empfehlen die Auffrischimpfung für Pat. mit aktiver Tumorerkrankung oder unter antineoplastischer Therapie sowie unter Immunsuppression mit dem o. g. Impfstoff durchzuführen. Die Auffrischimpfung soll spätestens 12 Monate nach der letzten Impfung oder Infektion mit SARS-CoV-2 erfolgen. Bei erst kürzlich durchgeführter Impfung/ Infektion soll ein Abstand von 3 Monaten zur letzten Impfdosis oder Infektion nicht unterschritten werden (Epid. Bulletin 21/2023).

- **Boosterimpfung den Patienten anbieten und ggf.**
- **Koadministration mit weiterer saisonaler Impfung(en) applizieren**

# Aktueller STIKO-Impfkalender 2024

## IMPFKALENDER

Sprache: Deutsch

Die Impfungen sollten zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen. Die Überprüfung des Impfstatus ist in jedem Lebensalter sinnvoll. Fehlende Impfungen sollten sofort, entsprechend den Empfehlungen für das jeweilige Lebensalter, nachgeholt werden.

Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO), 2024. [www.stiko.de](http://www.stiko.de)

ROBERT KOCH INSTITUT



IMPFUNG	ALTER	in Wochen										in Monaten										in Jahren																							
		6	2	3	4	5-10	11*	12	13-14	15	16-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60	U4	U5	U6	U7	U7a/U8	U9	U10	U11/J1	J2																	
Rotaviren		G1 <sup>a</sup>		G2	(G3)																																								
Tetanus <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N				A1	N	A2	N	A <sup>f</sup>																											
Diphtherie <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N				A1	N	A2	N	A <sup>f</sup>																											
Pertussis <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N				A1	N	A2	N	A3 <sup>f</sup>	N																										
Haemophilus influenzae Typ b <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N																																			
Poliomyelitis <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N				A1			N																												
Hepatitis B <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N																																			
Pneumokokken <sup>b</sup>		G1	N	G2	N	G3 <sup>c</sup>				N														S <sup>h</sup>																					
Meningokokken-B <sup>d</sup>		G1	N	G2	N				G3 <sup>d</sup>				N																																
Masern							G1	N	G2																					S <sup>e</sup>															
Mumps, Röteln							G1	N	G2																																				
Varizellen							G1	N	G2																																				
Meningokokken C										G1	N																																		
Humane Papillomviren															G1 G2 <sup>e</sup>	N																													
COVID 19																									G <sup>i</sup>	S <sup>i</sup>																			
Herpes zoster																																			G1 G2 <sup>j</sup>										
Influenza																																			S										

### Nächste Impftermine



### ERLÄUTERUNGEN

- G** GRUNDIMMUNISIERUNG  
*(in bis zu 3 Teilimpfungen G1 – G3)*
- S** STANDARDIMPFUNG
- A** AUFFRISCHIMPFUNG
- N** NACHHOLIMPFUNG  
*(Grundimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. Komplettierung einer unvollständigen Impfserie)*
- U** Früherkennungsuntersuchung
- J** Jugenduntersuchung  
*(J1 im Alter von 12–14 Jahren)*

- <sup>a</sup> Erste Impfstoffdosis bereits ab dem Alter von 6 Wochen, je nach verwendetem Impfstoff 2 bzw. 3 Impfstoffdosen im Abstand von mind. 4 Wochen.
- <sup>b</sup> Frühgeborene: zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Impfstoffdosen.
- <sup>c</sup> Mindestabstand zur vorangegangenen Dosis: 6 Monate.
- <sup>d</sup> 3 Dosen im Alter von 2 bis 23 Monaten, ab 24 Monaten besteht die Impfserie aus 2 Dosen
- <sup>e</sup> Zwei Impfstoffdosen im Abstand von mind. 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter ≥ 15 Jahren oder bei Impfabstand von < 5 Monaten zwischen 1. und 2. Dosis ist eine 3. Dosis erforderlich.
- <sup>f</sup> Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Nächste fällige Td-Impfung 1-malig als Tdap- bzw. bei

- entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung.
- <sup>g</sup> Eine Impfstoffdosis eines MMR-Impfstoffs für alle nach 1970 geborenen Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit
- <sup>h</sup> Impfung mit PCV20.
- <sup>i</sup> Für den Schutz von Personen ohne Grunderkrankung sind (mindestens) 3 Antigen-Kontakte nötig, davon mindestens 1 als Impfung.
- <sup>j</sup> Zwei Impfstoffdosen des adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoff im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten.

\* Impfungen können auf mehrere Impftermine verteilt werden. MMR und V können am selben Termin oder in 4-wöchigem Abstand gegeben werden.

# Impfungen in der Hämatologie

## Mehr als nur SARS-CoV-2...

### Impfpräventable Viren

- Varizella-Zoster-Virus
- Hepatitis A/B Virus
- Mumps
- Masern
- Röteln
- Influenza
- FSME Virus
- HPV
- RSV

### Ausserdem impfpräventabel:

- Bordetella pertussis
- Clostridium tetani
- Diphtherie
- Polio
- Pneumokokken
- Meningokokken
- Hämophilus Influenzae Typ B



### Nicht - Impfpräventable Viren

- Hepatitis C
- Herpes simplex
- HIV
- CMV
- EBV

# Supportivstrategie: Impfen

- Wichtigste Maßnahme zur Vermeidung impfpräventabler Erkrankungen – IMMER
- Seit Dezember 2020 hohe Impfbereitschaft in der Bevölkerung; auch bei Tumorpatienten
- CAVE: ggf. verminderter Impferfolg bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien



# STIKO-Empfehlungen bei Tumorpatient\*innen

- **Vor Beginn** einer antineoplastischen Therapie sollten wenn möglich alle **Impflücken** bezüglich Standard- und Indikationsimpfungen **geschlossen** werden
- In Folge einer antineoplastischen Therapie **verlieren Patienten unter Umständen ihren Impfschutz/** nach Ende der Therapie ggf. prüfen
- Nicht-grundimmunisierte Patienten können **nach definitivem Abschluss der antineoplastischen Therapie** fehlende **Grundimmunisierungen** mit zeitlichem Abstand erhalten.

# STIKO-Empfehlungen bei Tumorpatient\*innen

## Totimpfstoffe

- **Totimpfstoffe können** prinzipiell auch **unter onkologischer Therapie verabreicht werden**, die **Immunogenität kann jedoch eingeschränkt sein**. Daher empfiehlt es sich, die Impfung vor Beginn einer antineoplastischen Therapie durchzuführen

## Lebendimpfstoffe

- **Lebendimpfstoffe sind** unter antineoplastischer Therapie **kontraindiziert**. Sie können frühestens ab 6 Monate nach Abschluss der neoplastischen Therapie eingesetzt werden.

**Impfungen in Absprache mit Patient\*innen & betreuenden Onkolog\*innen durchführen!**

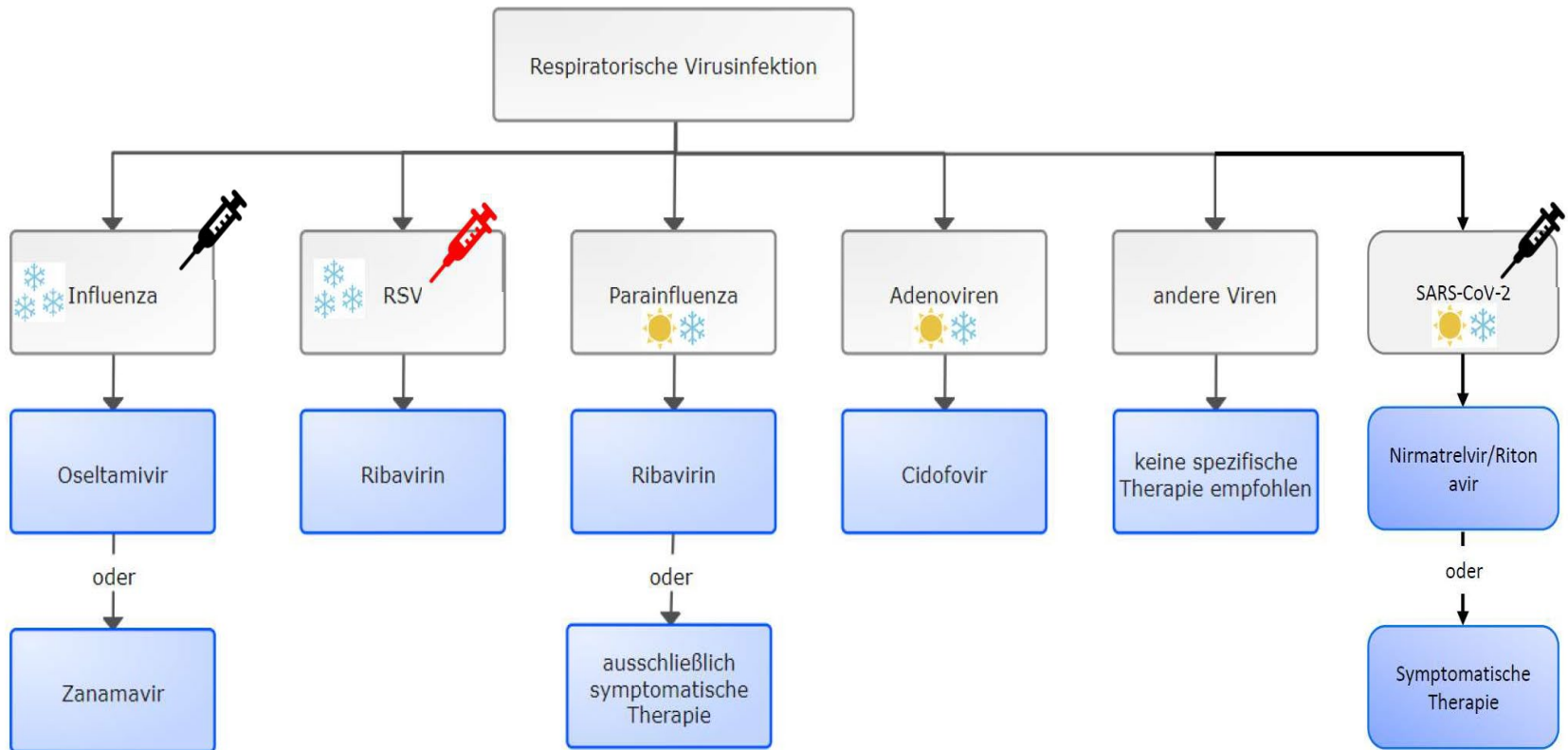
# Vermeidung von Koinfektionen in der SARS-CoV-2-Pandemie

Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger von besonderer Relevanz

**RKI: Impfungen gegen pulmonale Infektionen (Pneumokokken, Influenza, Keuchhusten & RSV)**

- Personen ab 60 Jahren
- Personen mit chronischen Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD); chronischen Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten; Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten; chronischen neurologische Krankheiten, z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben
- **Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, mit eingeschränkter T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression; HIV-Infektion**
- Bewohner\*innen von Alters- oder Pflegeheimen

# Respiratorische Viren

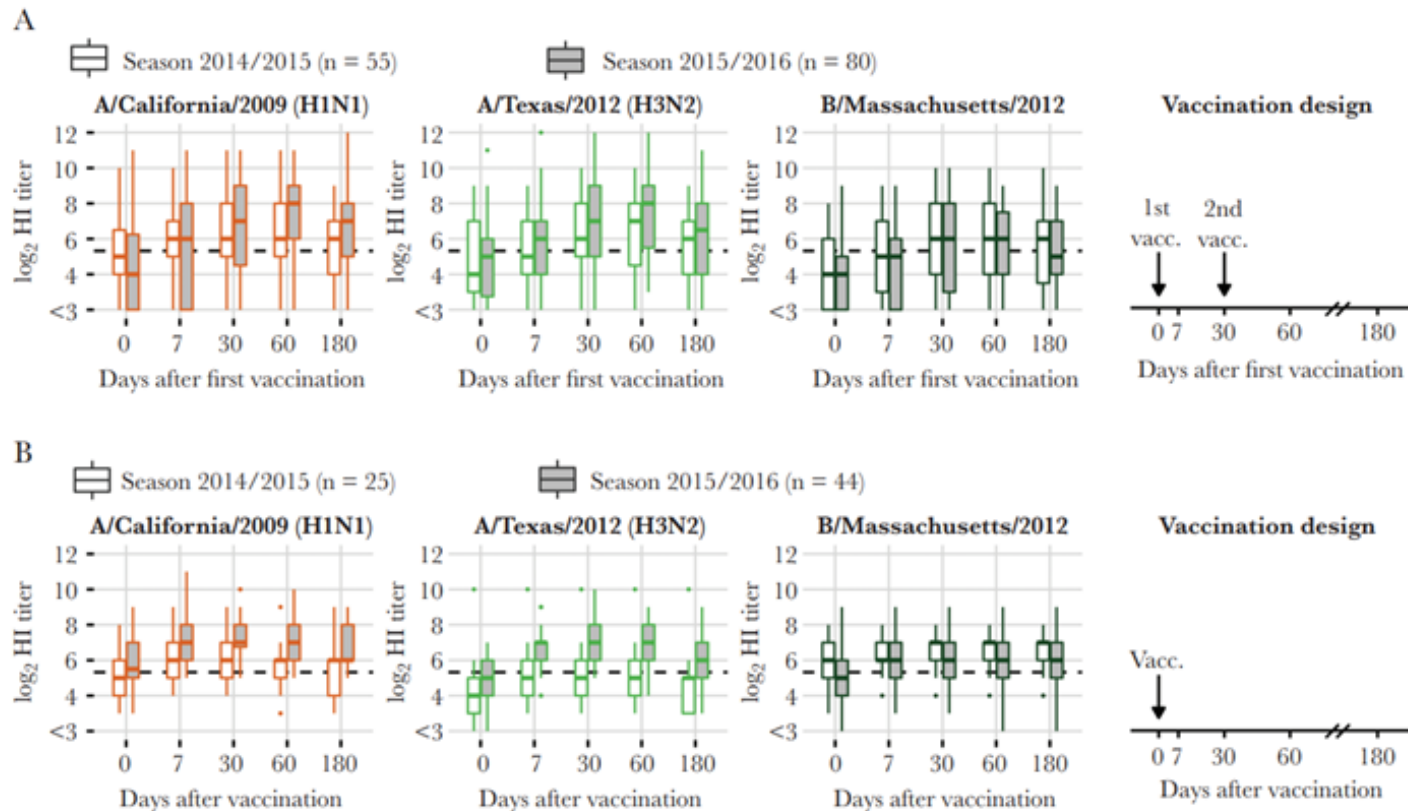


Quelle: Onkopedia LL respiratorische Virusinfektionen

# Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger: Influenza

- **Influenza-Impfung soll jährlich** durchgeführt werden zur Verringerung von schweren Verläufen und Reduktion der Hospitalisierungsrate
  - Cheuk DK, Cochrane Database Syst Rev. 2011
  - de Lavallade H, Haematologica 2011
  - Eliakim-Raz N et al., Cochrane Database Syst Rev 2013
  - Hahn M, Haematologica. 2015
  - Mazza JJ, Clin Med Res 2005
  - Meerveld-Eggink A et al., Ann Oncol 2011
- **2. Influenza-Impfung verbessert die Impfantwort**
- empfohlen wird ein ca. 4wöchiger Abstand zur 1. Impfung bei antineoplastischer Therapie.
  - Wumkes ML et al., Vaccine 2013
  - Meerveld-Eggink A et al., Ann Oncol 2011
  - Laws H-J et al. 2020. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63(5):588–644.

# Impfung bei Häm-Onk Patienten: two-step Influenza-Immunsisierung nach allogener SZT

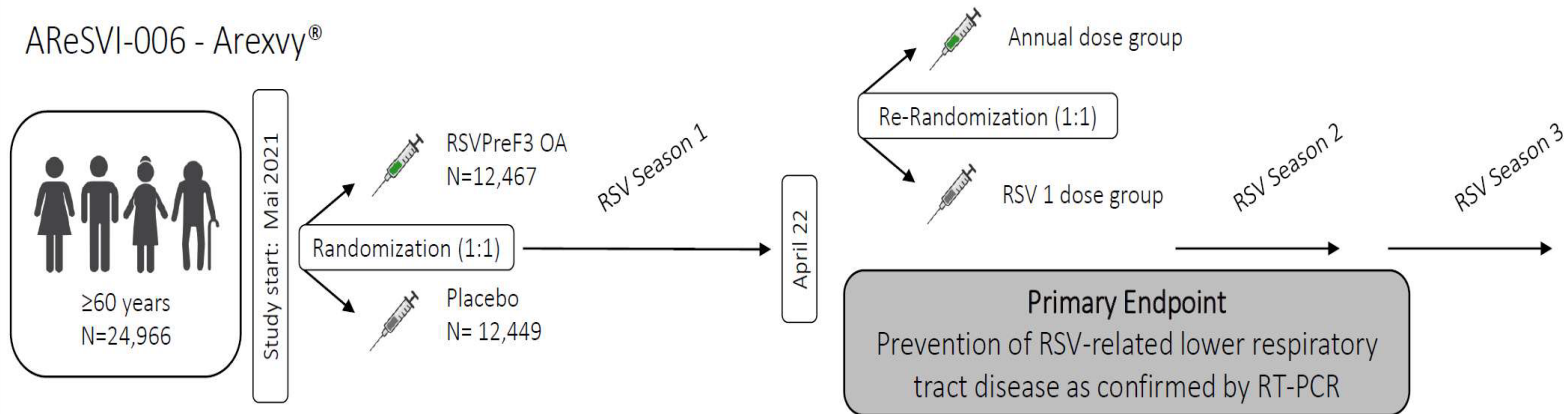


**Figure 2.** Ar  
3 different influ  
strain- and sea  
180 compared  
titer increase t  
and B/Massac

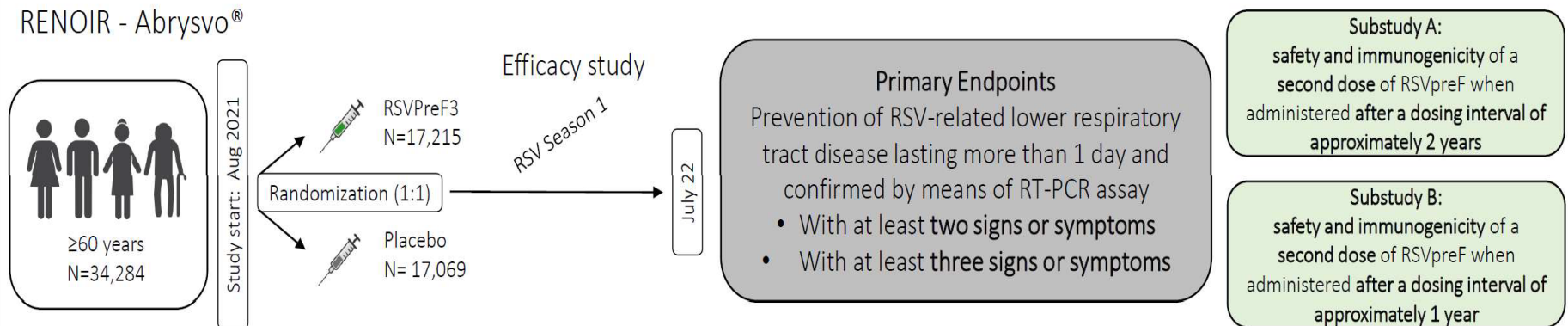
# Impfung gegen respiratorische Erkrankungen: RSV

## RSV Impfstoffe - Phase 3 Studien

AResVI-006 - Arexvy®



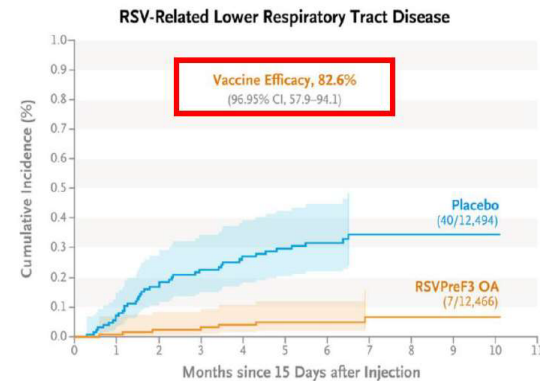
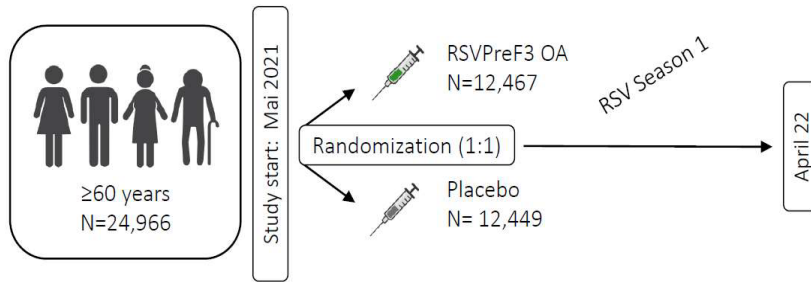
RENOIR - Abrysvo®



# Impfung gegen respiratorische Erkrankungen: RSV

## RSV Impfstoffe - Phase 3 Studien

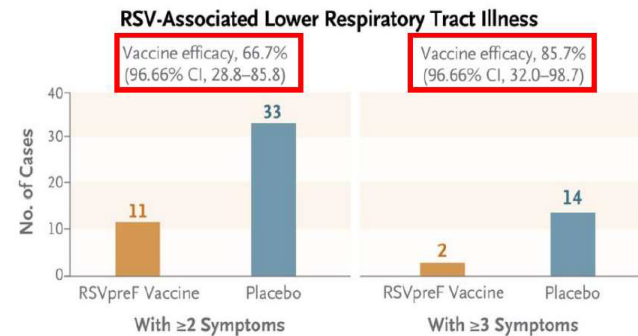
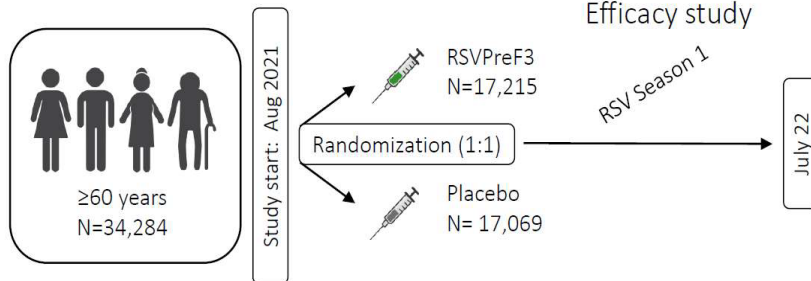
### AResVI-006 - Arexvy®



### Vaccine effectiveness



### RENOIR - Abrysvo®

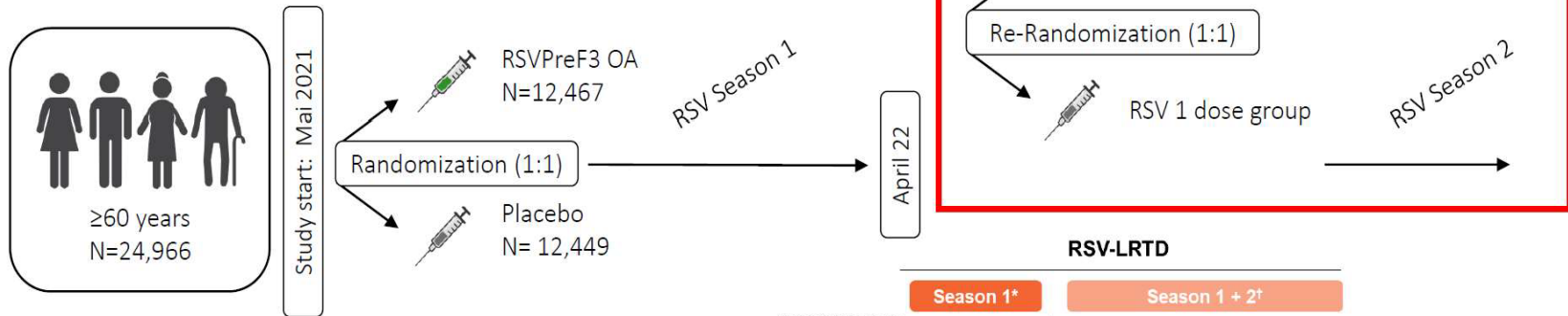




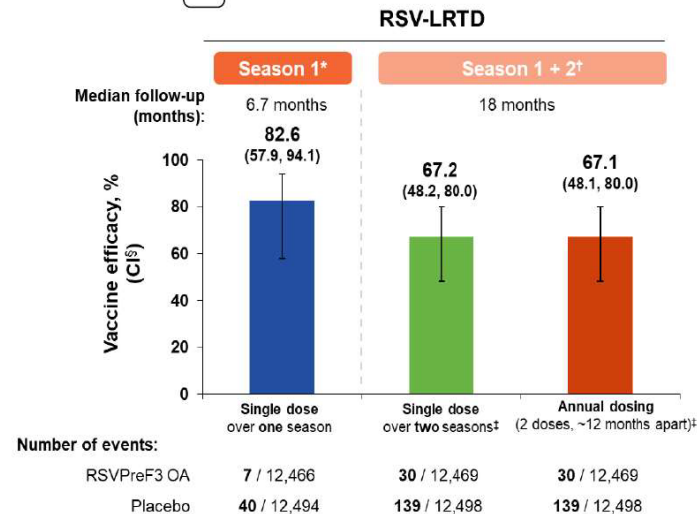
# Impfung gegen respiratorische Erkrankungen: RSV

## RSV Impfstoffe - Phase 3 Studien

AReSVI-006 - Arexvy®



*Revaccination after 12 months does not appear to confer additional efficacy benefit against RSV-LRTD for the overall population;*



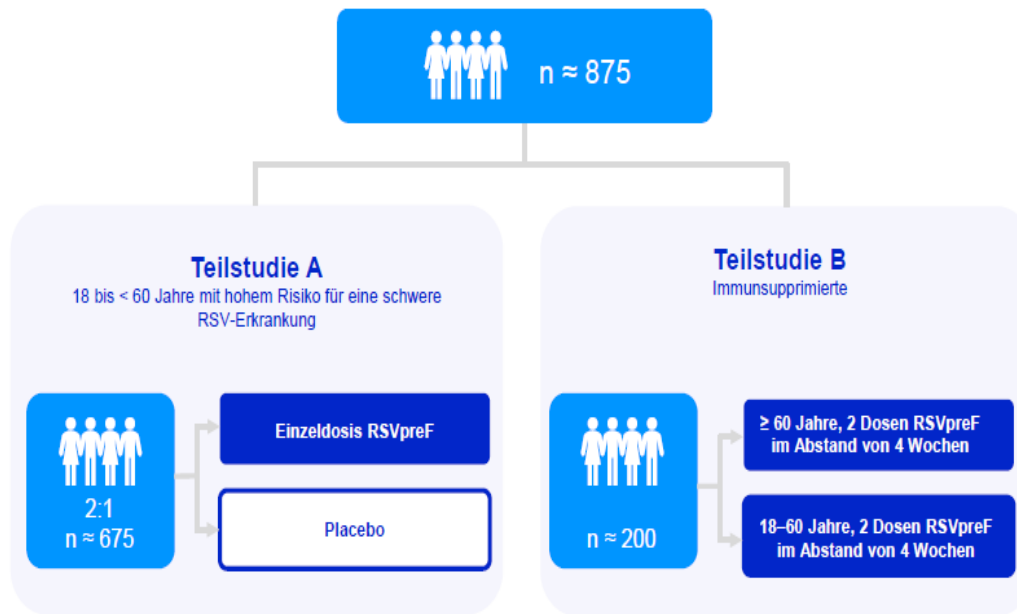
**GSK**

Papi A et al. *N Engl J Med* 2023;388(7):595–608

Data from GSK Press release, <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-shares-positive-data-for-arexvy-its-respiratory-syncytial-virus-older-adult-vaccine-indicating-protection-over-two-rsv-seasons/#:~:text=Cumulative%20efficacy%20over%20two%20seasons,benefit%20for%20the%20overall%20population.>

# Impfung bei Häm-Onk Patienten: RSV

## MONET Studie: Erwachsene mit hohem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung



### Primäre Endpunkte

- Anteil der Proband\*innen, die über lokale Reaktionen, systemische Reaktionen, AEs, SAEs oder NDCMCs berichten
- **Nur Teilstudie A:** primäre Immunogenität (GMT-Verhältnis)
- **Nur Teilstudie B:** primäre Immunogenität (GMT oder GMFR von NTs für RSV A und RSV B)

### Sekundäre Endpunkte

- **Nur Teilstudie A:** sekundäre Immunogenität (GMT oder GMFR von NTs für RSV A und RSV B)

### Studienort:

USA

### Voraussichtlicher Abschluss der Studie:

März 2024

# Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger: RSV

15. August 2023

## Empfehlung zur RSV-Schutzimpfung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und/oder onkologischen Erkrankungen

Klinische Situation	Intention	Empfehlung	Stärke der Empfehlung <sup>2</sup>	Evidenz <sup>3</sup>	Referenz
Maligne hämatologische Grundkrankheit mit Immunsuppression	Schutz vor RSV-Infektion und schweren Krankheitsverläufen	Impfung	Stark (A)	II <sub>t</sub>	Papi et al. [1]
Immunsuppressive Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukokortikoide (Steroide)</li> <li>• Myelosuppressive Therapie bei maligner Erkrankung</li> <li>• Z. n. HSZ<sup>2</sup></li> </ul>			Stark (A)	II <sub>t</sub>	
Hereditäre Immundefekte			Stark (A)	II <sub>t</sub>	

<sup>1</sup> HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation; <sup>2</sup> SoR =Strength of recommendation; <sup>3</sup> QoE = quality of evidence;

<sup>3</sup> I – Ergebnisse aus ≥1 gut geplanten, randomisierten klinischen Studie; II - Ergebnisse aus ≥1 gut geplanten klinischen Studie, ohne Randomisierung, oder aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus >1 Zentrum); oder dramatische Ergebnisse aus nicht-kontrollierten Studien; III - basierend auf Meinungen angesehener Experten, auf klinischer Erfahrung, auf deskriptiven Fallstudien oder auf Berichten von Expertengruppen; r - Metaanalyse oder systematische Übersicht kontrollierter, randomisierter Studien; t - Evidenztransfer, d. h. Ergebnisse unterschiedlicher Patientenkohorten oder von Patienten mit ähnlichem Immunstatus.

**Cave:**  
Zulassung Arexvy® erst für Erwachsene ab 60 Jahren!

Ggf. Kostenübernahmeantrag für Off-Label-Einsatz stellen!

# Weitere relevante Impfung (Saison-unabhängig) inaktivierte Herpes Zoster Vakzine („Shingrix“)

Seit 2019 zugelassen für alle Patienten >18 Jahre  
zur Verminderung von Zoster-Reaktivierung und PZN

Impfschema: 2 Impfungen im Abstand von 2-6 Monaten i. m.

**Daten** zur Effektivität/ Sicherheit der Impfung **unter Therapie**

Ergebnisse legen eine hohe Sicherheit und Effektivität des  
Impfstoffs auch bei hämatologischem Pat. nahe\*

\*Brady M *et al.* *Am. J. Hematol.* 2023; in press. <https://doi.org/10.1002/ajh.27038>

Fachinformation Herpes-Zoster-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert), Stand September 2023

# Herpes zoster-Impfung nach autologer SZT

Research

JAMA | Original Investigation

## Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial

Adriana Bastidas, MD; Javier de la Serna, MD; Mohamed El Idrissi, MSc; Lidia Oostvogels, MD; Philippe Quittet, MD; Javier López-Jiménez, MD, PhD; Filiz Vural, MD; David Pohlreich, MD; Tala Zuckerman, MD; Nicolas C. Issa, MD; Gianluca Gaidano, MD, PhD; Je-Jung Lee, MD; Sunil Abhyankar, MD; Carlos Solano, MD, PhD; Jaime Perez de Oteiza, MD, PhD; Michael J. Satlin, MD; Stefan Schwartz, MD; Magda Campins, MD, PhD; Alberto Rocci, MD, PhD; Carlos Vallejo Llamas, MD, PhD; Dong-Gun Lee, MD, PhD; Sen-Mui Tan, MD; Anna M. Johnston, MBBS; Andrew Grigg, MBBS, FRACP, MD; Michael J. Boeckh, MD, PhD; Laura Campora, MD; Marta Lopez-Fauqued, PhD; Thomas C. Heineman, MD, PhD; Edward A. Stadtmauer, MD; Keith M. Sullivan, MD; for the ZOE-HSCT Study Group Collaborators

**IMPORTANCE** Herpes zoster, a frequent complication following autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), is associated with significant morbidity. A nonlive adjuvanted recombinant zoster vaccine has been developed to prevent posttransplantation zoster.

**OBJECTIVE** To assess the efficacy and adverse event profile of the recombinant zoster vaccine in immunocompromised autologous HSCT recipients.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Phase 3, randomized, observer-blinded study conducted in 167 centers in 28 countries between July 13, 2012, and February 1, 2017, among 1846 patients aged 18 years or older who had undergone recent autologous HSCT.

**INTERVENTIONS** Participants were randomized to receive 2 doses of either recombinant zoster vaccine (n = 922) or placebo (n = 924) administered into the deltoid muscle; the first dose was given 50 to 70 days after transplantation and the second dose 1 to 2 months thereafter.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary end point was occurrence of confirmed herpes zoster cases.

**RESULTS** Among 1846 autologous HSCT recipients (mean age, 55 years; 688 [37%] women) who received 1 vaccine or placebo dose, 1735 (94%) received a second dose and 1366 (74%) completed the study. During the 21-month median follow-up, at least 1 herpes zoster episode was confirmed in 49 vaccine and 135 placebo recipients (incidence, 30 and 94 per 1000 person-years, respectively), an incidence rate ratio (IRR) of 0.32 (95% CI, 0.22-0.44;  $P < .001$ ), equivalent to 68.2% vaccine efficacy. Of 8 secondary end points, 3 showed significant reductions in incidence of postherpetic neuralgia (vaccine, n=1; placebo, n=9; IRR, 0.1; 95% CI, 0.00-0.78;  $P = .02$ ) and of other prespecified herpes zoster-related complications (vaccine, n=3; placebo, n=13; IRR, 0.22; 95% CI, 0.04-0.81;  $P = .02$ ) and in duration of severe worst herpes zoster-associated pain (vaccine, 892.0 days; placebo, 6275.0 days; hazard ratio, 0.62; 95% CI, 0.42-0.89;  $P = .01$ ). Five secondary objectives were descriptive. Injection site reactions were recorded in 86% of vaccine and 10% of placebo recipients, of which pain was the most common, occurring in 84% of vaccine recipients (grade 3: 11%). Unsolicited and serious adverse events, potentially immune-mediated diseases, and underlying disease relapses were similar between groups at all time points.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among adults who had undergone autologous HSCT, a 2-dose course of recombinant zoster vaccine compared with placebo significantly reduced the incidence of herpes zoster over a median follow-up of 21 months.

**TRIAL REGISTRATION** ClinicalTrials.gov identifier: NCT01610414

JAMA. 2019;322(2):123-133. doi:10.1001/jama.2019.9053  
Corrected on August 27, 2019.

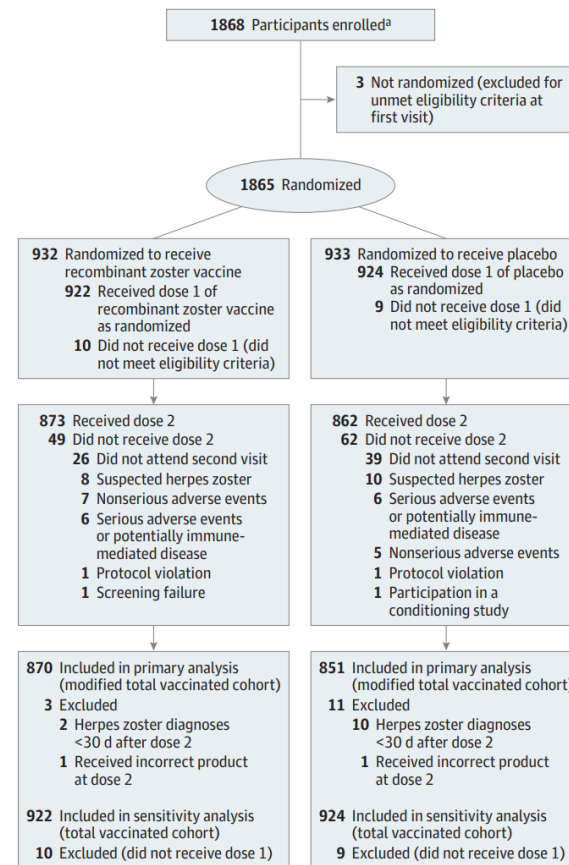
Supplemental content

**Author Affiliations:** Author affiliations are listed at the end of this article.

**Group Information:** The ZOE-HSCT Study Group Collaborators are listed at the end of the article.

**Corresponding Author:** Keith M. Sullivan, MD, Division of Hematologic Malignancies and Cellular Therapy, Duke University Medical Center, 2400 Pratt St, Ste 5011, Durham, NC 27705 (keeth.sullivan@duke.edu).

Figure 1. Participant Flow in the Zoster Efficacy Study in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation



<sup>a</sup> The total number of persons screened for eligibility was not recorded.

Bastidas A et al.: Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of Herpes zoster reactivation after autologous stem cell transplantation.

JAMA. 2019 Jul 9; 322(2): 123–133

# Herpes zoster-Impfung nach autologer SZT

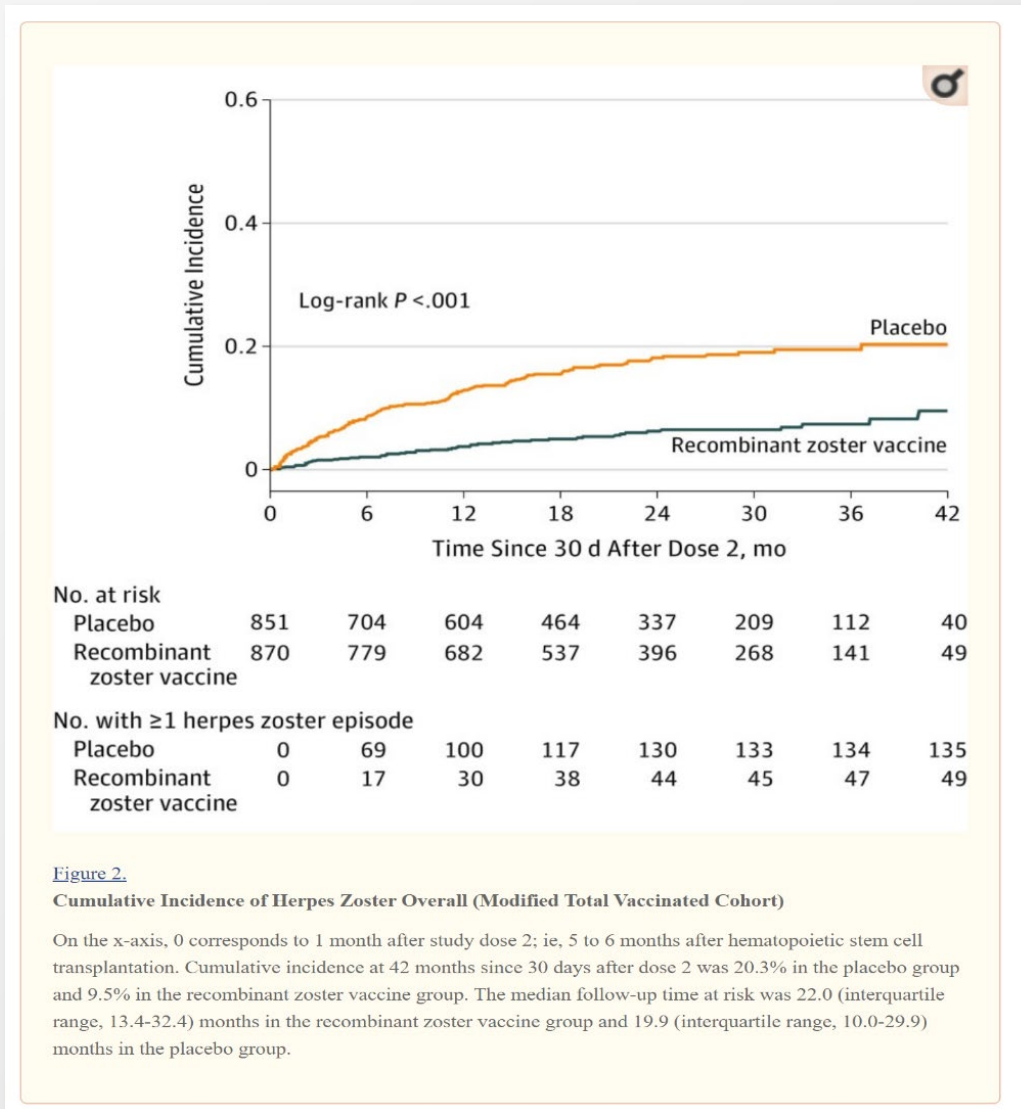


Figure 2.

## Cumulative Incidence of Herpes Zoster Overall (Modified Total Vaccinated Cohort)

On the x-axis, 0 corresponds to 1 month after study dose 2; ie, 5 to 6 months after hematopoietic stem cell transplantation. Cumulative incidence at 42 months since 30 days after dose 2 was 20.3% in the placebo group and 9.5% in the recombinant zoster vaccine group. The median follow-up time at risk was 22.0 (interquartile range, 13.4-32.4) months in the recombinant zoster vaccine group and 19.9 (interquartile range, 10.0-29.9) months in the placebo group.

# Herpes zoster-Impfung nach autologer SZT

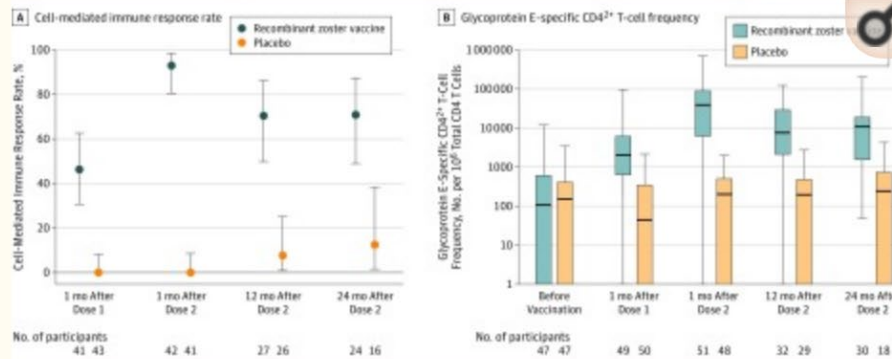


Figure 4.

## Cell-Mediated Immunogenicity Results (Per-Protocol Cohort for Cell-Mediated Immunity/Persistence)

In panel A, error bars indicate 95% confidence intervals. In panel B, error bars indicate ranges; bar tops and bottoms, interquartile ranges; and horizontal middle lines, medians. Panel B data are for CD4 T cells expressing at least 2 of 4 assessed activation markers (interferon  $\gamma$ , interleukin 2, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and CD40 ligand).

# T-Zell-Immunität essentiell

- Neben „klassischer humoraler“ Immunantwort mit AK-Bildung spielt die T-Zell-vermittelte Immunität eine wichtige Rolle
- Aktuelle Daten legen nahe, dass dies auch für Patienten nach B-Zell-Depletion relevant ist\*
- Besondere Rolle des T-Zell-Rearrangements auch für Patienten mit hämatologischen Neoplasien (z.B. NHL, MM) beschrieben



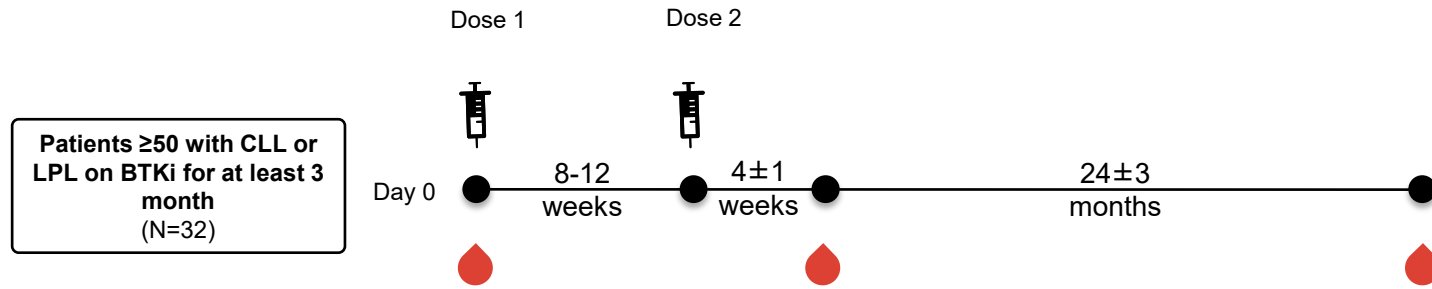
# Rekombinante Zoster Vakzine in B-Zell-Erkrankungen: Studien Design


- Single-arm Pilot Studie in Pat. mit CLL und LPL



Zoster-088

Long-term immunogenicity of RZV in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or lymphoplasmacytic lymphoma (LPL), who were on treatment with Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi).



 Vaccination

 Blood sampling to examine humoral (VZgE-specific serum IgG) and cellular (CD-4 T cells) responses

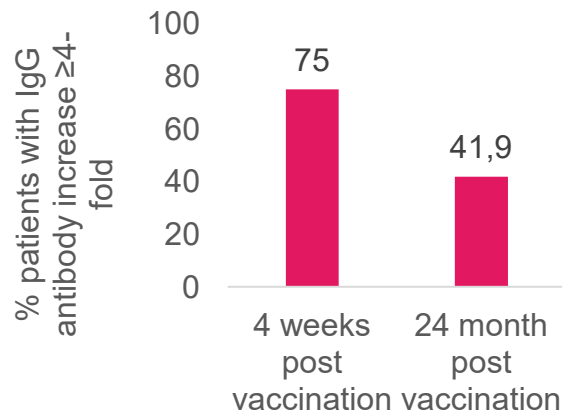


CLL, chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia

- Brady M et al. *Am. J. Hematol.* 2023; in press. <https://doi.org/10.1002/ajh.27038>

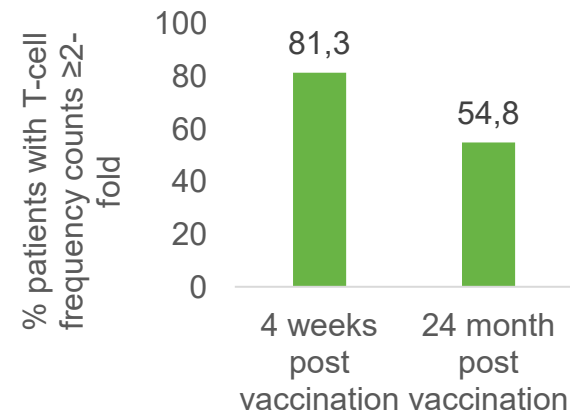
# Humorale and T-Zell-Immunantwort nach 1 und 24 Monaten

**% of patients meeting or sustaining humoral immunogenicity threshold after vaccination**



41.9% of all study patients maintained  $\geq 4$ -fold increase in IgG antibodies 24 month after vaccination, accounting for 56.5% of patient who met this threshold 4 weeks after vaccination

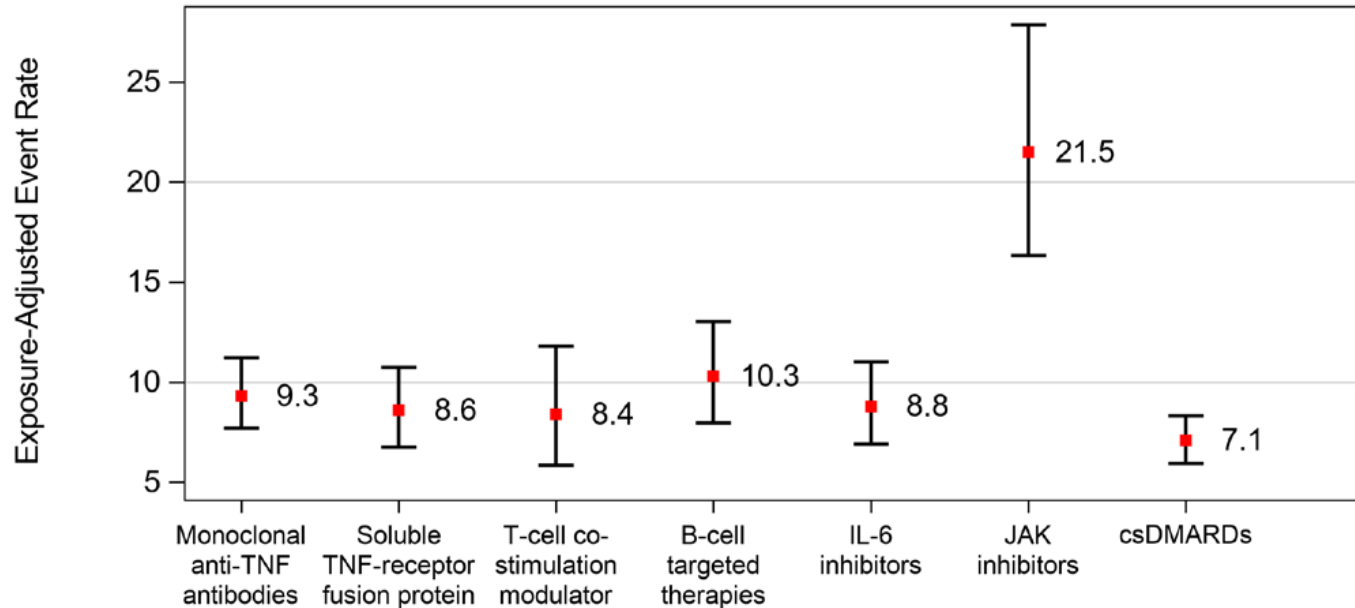
**% of patients meeting or sustaining cellular immunogenicity threshold after vaccination**



54.8% of all study patients maintained  $\geq 2$ -fold increase in IgG antibodies 24 month after vaccination, accounting for 65.4% of patient who met this threshold 4 weeks after vaccination

- CLL, chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. Brady M *et al.* *Am. J. Hematol.* 2023; in press. <https://doi.org/10.1002/ajh.27038>

# Erhöhtes Risiko für Herpes zoster bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) unter immunmodulierender Therapie mit *JAK-Inhibitoren*



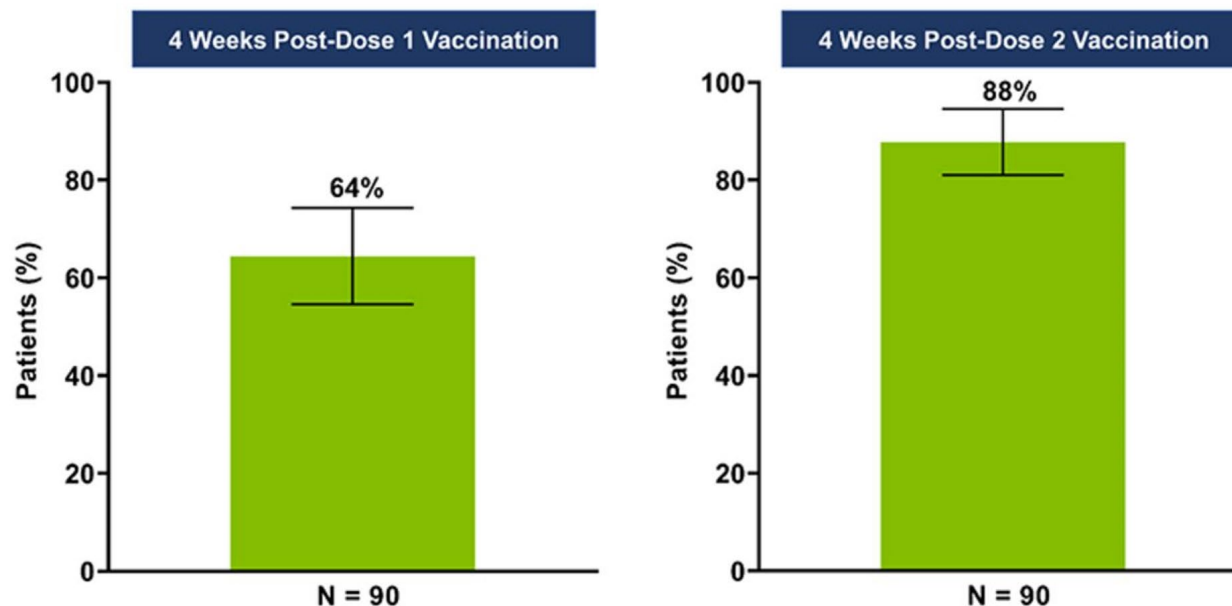
DMARDs und v.a. JAK Inhibitoren erhöhen das Risiko für Herpes zoster .

- DMARDs = Disease-modifying antirheumatic drugs; JAK = Janus Kinase.  
Redeker et al. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):41-47.

# Patients under JAK inhibitor therapy: Immune response to RZV

- Abstract/Talk at EULAR congress 2023

**Figure. Proportion of Patients Treated With UPA 15 mg QD and Background MTX Achieving a Humoral Response to RZV 4 Weeks Post-Dose 1 and Post-Dose 2 Vaccination**



CI, confidence interval; QD, once daily; RZV, adjuvanted recombinant zoster vaccine; UPA, upadacitinib. Error bars indicate 95% CI. Number of patients (N = 90) was based on the availability of blood samples collected at the baseline and study visits. Humoral response to RZV was defined as a  $\geq 4$ -fold increase in pre-vaccination concentration of anti-glycoprotein E titer levels at week 16.

- [OP0225 EVALUATION OF RESPONSE TO ADJUVANTED RECOMBINANT ZOSTER VACCINATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING UPADACITINIB: RESULTS FROM A RANDOMIZED TRIAL SUB-STUDY | Annals of the Rheumatic Diseases \(bmj.com\)](#)



# Klinischer Tipp: Koadministration von Impfstoffen bei Erwachsenen Mögliche Kombinationen mit rekombinanter Zoster-Impfung<sup>1</sup>

<b>Tetravalenter Influenzaimpfstoff</b>	Keine Einschränkungen der Immunantwort <sup>2</sup>
<b>23-valenter Pneumokokken- Polysaccharidimpfstoff</b>	Keine Einschränkung der Immunantwort, häufiger Fieber und Schüttelfrost <sup>3</sup>
<b>Tdap-Impfstoff</b>	Keine Einschränkungen der Immunantwort, allerdings niedrigere GMC bei Pertactin <sup>4</sup>
<b>13-valenter Pneumokokken- Konjugatimpfstoff</b>	Keine Einschränkungen der Immunantwort <sup>5</sup>

1: Fachinformation Herpes zoster-Totimpfstoff, Stand März 2023;

2. Schwarz T et al., JID 2017;

3. Marechal et al. Vaccine. 2018 Jul 5;36(29):4278-4286;

4. Strezova A;Vaccine;2019;37;5877-5885

5. Min et al. J Infect. 2022 Apr;84(4):490-498.

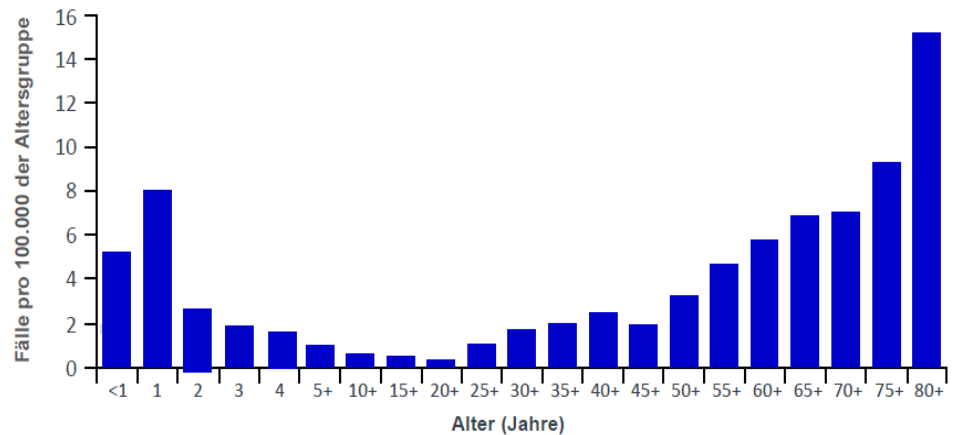
# Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger: Pneumokokken

## Krankheitslast

### Risikofaktoren für Pneumokokken Erkrankungen

- Kinder < 2 Jahre und Senioren ≥ 65 Jahre
- immunkompetente Erwachsene mit Grunderkrankungen beispielsweise:
  - chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung
  - chronische Lungenerkrankung
  - Diabetes mellitus
  - funktionelle oder anatomische **Asplenie** (z.B. Sichelzellanämie oder Zustand nach Splenektomie)
- immunsupprimierte Personen

Meldeinzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) in Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Mecklenburg-Vorpommern, Mittelwert der Jahre 2011 – 2015, nach Alter



# Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger: Pneumokokken

## Die Geschichte der Verwendung von PCV & PPSV in Deutschland (1998 – 2023)

Woher wir kommen und wo wir aktuell stehen

Pneumokokken-  
Polysaccharidimpfstoff  
(**PPSV23**) wird  
für alle Erwachsenen ab  
60 Jahren empfohlen



**PCV7** Empfehlung wird  
durch die neu lizenzierten  
Impfstoffe **PCV10** und  
**PCV13** bei Kindern ersetzt



Sequenzielle Impfung  
(**PCV13** gefolgt von  
**PPSV23**) für  
Hochrisikopatienten



**PCV20** sowohl als  
Standardimpfung ab 60  
Jahren und als  
Indikationsimpfung ab  
18 Jahren als **einzigster**  
Impfstoff empfohlen

1998



2006

**PCV7** wird für  
alle Kinder unter  
2 Jahren  
empfohlen

2009



2015

**PCV13** Zulassung für  
alle Altersklassen

2016



2022

Zulassung der  
höherwertigen  
Konjugatimpfstoffe  
**PCV15** und **PCV20**

2023



# Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger: Pneumokokken

## STIKO-Empfehlung



Wichtigste aktuelle  
Änderung für unsere  
Patientinnen & Patienten!

Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
<b>S</b>	Personen $\geq 60$ Jahre.	Impfung mit dem 20-valenten Konjugatimpfstoff (PCV20).  Personen, die bereits mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PPSV23) geimpft wurden, sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten.
<b>I</b>	<p>Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit:</p> <p><b>1. Angeborene oder erworbene Immundefekte,</b> wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ T-Zell-Defizienz bzw. gestörte T-Zell-Funktion</li> <li>▸ B-Zell- oder Antikörperdefizienz (z. B. Hypogammaglobulinämie)</li> <li>▸ Defizienz oder Funktionsstörung von myeloischen Zellen (z. B. Neutropenie, chronische Granulomatose, Leukozyten-adhäsionsdefekte, Signaltransduktionsdefekte)</li> <li>▸ Komplement- oder Properdinefizienz</li> <li>▸ funktionelle Hyposplenie (z. B. bei Sichelzellerkrankheit), Z. n. Splenektomie* oder anatomische Asplenie</li> <li>▸ neoplastische Krankheiten</li> <li>▸ HIV-Infektion</li> <li>▸ nach Knochenmarktransplantation</li> <li>▸ immunsuppressive Therapie* (z. B. wegen Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung)</li> <li>▸ bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz</li> </ul> <p><b>2. Sonstige chronische Krankheiten,</b> wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Erkrankungen der Atmungsorgane, z. B. Asthma bronchiale, Lungemphysem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</li> <li>▸ Stoffwechselerkrankungen, z. B. mit oralen Medikamenten oder Insulin behandelte Diabetes mellitus</li> <li>▸ neurologische Krankheiten, z. B. Zerebralparese oder Anfallsleiden</li> </ul> <p><b>3. Anatomische oder fremdkörperassoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis,</b> wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Liquorfistel</li> <li>▸ Cochlea-Implantat*</li> </ul>	<p><b>Kinder ab dem Alter von 2 Jahren, Jugendliche:</b> Sequenzielle Impfung mit PCV13 oder PCV15, gefolgt von PPSV23 nach 6–12 Monaten.**</p> <p><b>Personen ab <math>\geq 18</math> Jahre:</b> Impfung mit PCV20. Personen ab <math>\geq 18</math> Jahre, die in der Vergangenheit bereits eine sequenzielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erhalten haben, sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.</p>
	<p>* Impfung möglichst vor der Intervention ** Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen 3 Risikogruppen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden.</p>	
<b>B</b>	Berufliche Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen.	Impfung mit PCV20. Personen dieser Gruppe, die bereits mit PPSV23 geimpft wurden, sollen bei anhaltender Exposition in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten.



# Impfungen gegen respiratorische Krankheitserreger: Pneumokokken

## STIKO-Empfehlung

Empfehlung bei bereits mit Pneumokokken-Impfstoffen geimpften Personen

Indikationsgruppe	Vorimpfung	Impfung mit PCV20 im Abstand von
Personen $\geq$ 60 Jahre	PPSV23	6 Jahre
Personen $\geq$ 18 Jahre mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten oder anatomischen und fremdkörperassoziierten Risiken für Pneumokokken-Meningitis	PCV13 + PPSV23	6 Jahre*
	PCV13	1 Jahr
	PCV15	1 Jahr
Personen $\geq$ 18 Jahre mit sonstigen chronischen Krankheiten	PPSV23	6 Jahre
Personen mit beruflicher Indikation bei anhaltender Exposition	PPSV23	6 Jahre

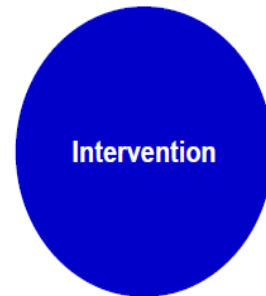
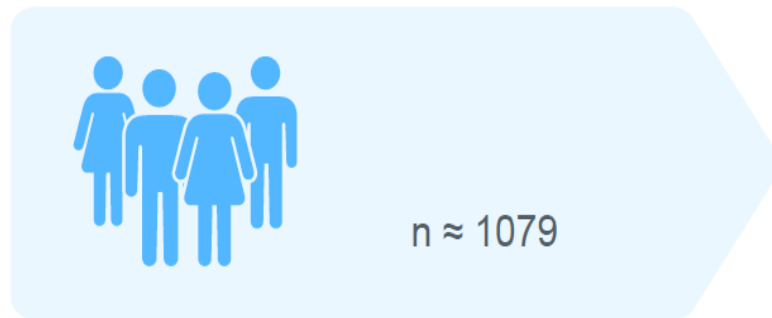
\* Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen.  
Adaptiert nach: Robert Koch-Institut. STIKO: Aktualisierung der Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung. Epidemiologisches Bulletin 39/2023.

# Welche Neuerungen sind zu erwarten? Kombinationsimpfstoffe in der Pipeline...

## Phase 2 Studie: Kombinationsimpfung [RSV+COVID-19] + Flu

Sicherheit und Wirksamkeit eines kombinierten Impfstoffs [RSV+COVID-19] bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff

Erwachsene, 65 Jahre oder älter



Kombination  
[RSVpreF+BNTb162b2]

Bivalent BNT162b2  
(original/Omi BA.4/BA.5)

RSVpreF

QIV

0,9 %ige Kochsalzlösung  
(Placebo)

Voraus. Abschluss der Studie  
Dezember 2023

# Welche Neuerungen sind zu erwarten? Kombinationsimpfstoffe in der Pipeline...

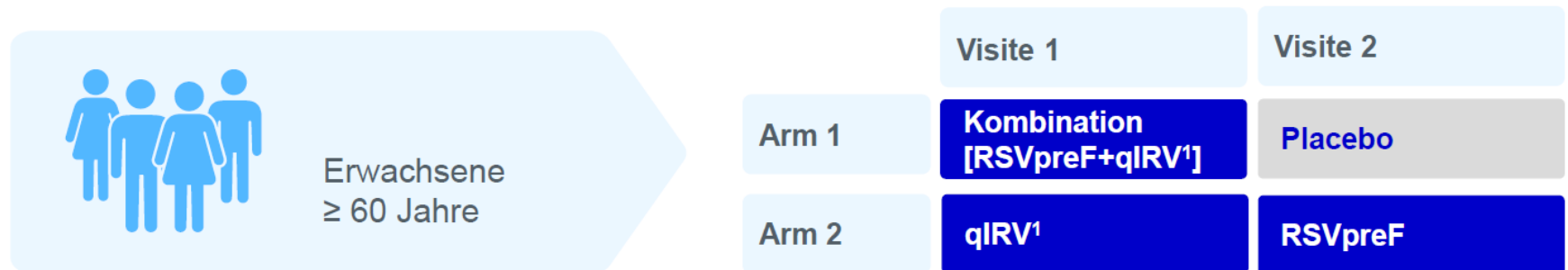
## Phase 1 Studie: Kombinationsimpfung [Influenza+RSV]

### Substudie A

Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität von Kombinationsimpfung

**Gruppe 1:** Kombinationsimpfung, gefolgt von Placebo

**Gruppe 2:** Sequenzielle Verabreichung von qRIV<sup>1</sup> gefolgt von RSVpreF im Abstand von einem Monat



#### Abschluss der Studie

September 2023 (No publication and no data available)

# Weitere Empfehlungen – Beispiele zu Standardimpfungen in der Hämatologie

- Haemophilus influenzae-Impfung für alle ungeimpften Pat. so früh wie möglich
- CAVE: Sondersituation Asplenie...!
  - Hartkamp A et al., Vaccine 2001
  - Robertson JD et al., Br J Cancer 2000
- TdP-Impfung durchführen, falls Impfstatus inkomplett oder Auffrischung notwendig
  - Ercan, J Pediatr Hematol Oncol 2005
  - Sinisalo, M et al, Br. J. Haematol., 2001
  - Reinhardt, Scand J Infect Dis 2003
- Pneumokokkenimpfung für alle ungeimpften Tumorpat.: PCV 20 als Einzelimpfung\*
- für sequentiell Vorgeimpfte Tumorpat.: Auffrischung mit PCV20 nach frühestens einem Jahr
  - EssinkB et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. Clin Infect Dis. 2022 Aug 31;75(3):390-398.

# Zusammenfassung:

## Impfungen in der Wintersaison 2023/ 2024

- Für alle Patienten mit Immunsuppression Influenza und Covid-Booster empfehlen
  - derzeit 1 zugelassener Booster-Impfstoff an XBB 1.5 angepasst (Comirnaty® Omicron XBB 1.5)
  - Booster-Impfung ca. 12 Monate nach letzter Impfung/ Infektion empfohlen; Mindestabstand 3 Monate
- RSV-Impfung aktiv mit Pat. Besprechen
- Neue 20valente Pneumokokkenimpfung einsetzen
- Und: Standardimpfungen nicht vergessen

# Was ist sonst wichtig?

## 20. AgIHO-Trainingskurs 28./29.06.2024 !!!

### Programmübersicht

#### Freitag, 28.06.2024

- 13:30 – 13:45 **Einführung, Begrüßung**  
*C. Rieger, München*  
*D. Teschner, Würzburg*
- 13:45 – 14:15 **Mikrobiologische Grundlagen:**  
Erreger, Resistenzen, Diagnostik  
*H. Wispflinghoff, Köln*
- 14:15 – 14:45 **State-of-the-art:**  
Hygiene  
*B. Grabein, München*
- 14:45 – 15:00 **State-of-the-art:**  
Diagnostik bakterieller Infektionen  
*D. Teschner, Würzburg*
- 15:00 – 15:15 **State-of-the-art:**  
Diagnostik invasiver Mykosen  
*D. Teschner, Würzburg*
- 15:15 – 15:45 **Radiologie Quiz & wichtige Befunde**  
*lba*
- 15:45 – 16:15 Kaffeepause
- 16:15 – 17:15 **State-of-the-art:**  
Diagnostik viraler Infektionen  
*N. Giesen, Stuttgart*
- 17:15 – 18:00 **Gruppenarbeit zur Diagnostik**  
*alle Referenten*
- 18:00 – 18:20 **State-of-the-art:**  
Antibakterielle Prophylaxe  
*W. Heinz, Bad Mergentheim*
- 18:20 – 18:40 **State-of-the-art:**  
Antivirale Prophylaxe  
*N. Giesen, Stuttgart*

- 18:40 – 19:00 **State-of-the-art:**  
Antimykotische Prophylaxe  
*O. Cornely, Köln*
- 19:00 – 19:30 **Keynote-Lecture**  
*L. Pagano, Rom*
- 19:30 -19:45 Zusammenfassung Tag 1
- Ab 20:00 Abendessen/ gemeinsamer Austausch

#### Samstag, 29.06.2024

- Bis 08:45 Frühstück / „Check-out“
- 08:45 – 09:15 **State-of-the-art:**  
Therapie Pilzinfektionen  
*O. Cornely, Köln*
- 09:15 – 09:40 **State-of-the-art:**  
Therapie FUO  
*tba*
- 09:40 – 10:00 **State-of-the-art:**  
Katheter-assoziierte Infektionen  
*E. Schalk, Magdeburg*
- 10:00 – 10:20 **State-of-the-art:**  
Impfungen  
*C. Rieger, München*
- 10:20 -11:05 **Gruppenarbeit zu Therapie und Prophylaxemaßnahmen**
- 11:05 – 11:30 **State-of-the-art:**  
Sepsis  
*M. Kiehrl, Frankfurt (Oder)*
- 11:30 – 11:45 Kaffeepause/ „Check-out“
- 11:45 – 12:15 **Infektionen unter neuen Therapien**  
*G. Maschmeyer, Berlin*
- 12:15 – 12:45 **Résumé und Feedback**  
*C. Rieger, München*



### Infektiologie

#### 20. Trainingskurs für Klinische Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie

28. – 29. Juni 2024  
in Frankfurt

**Kursleiter:**  
Prof. Dr. med. Christina Rieger

#### Organisation



DGHO Service GmbH  
Bauhofstr.12.  
10117 Berlin  
E-Mail: [j.westfahl@dgho-service.de](mailto:j.westfahl@dgho-service.de)  
Tel.: 030 / 27 87 60 89- 14



- Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!