

Aktualisierte Empfehlungen zur COVID-19 Schutzimpfung bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen

1. Daten

Zahlreiche, sehr unterschiedliche Ansätze werden derzeit zur raschen Produktion wirksamer Vakzine verfolgt [1]. Bisher haben drei Hersteller bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) Zulassungsdaten für Impfstoffe eingereicht. Die Daten dieser Zulassungsstudien sind publiziert [2, 3, 4]. Charakteristika der Impfstoffe und Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: COVID-19 Vakzine

Hersteller / Studie	Typ	Impfschema Applikation	Kontrolle	Impfstoff	N ¹	COVID-19	
						Häufigkeit ²	schwerer Verlauf ³
BioNTech Pfizer C4591001 [2]	mRNA + LNP ⁴	Tag 0, 21 i.m. ⁵	Placebo	BNT162b2	43.548	162 vs 8 ^{6,7} 95,0 ⁸	9 vs 1 ^{6,7}
Moderna COVE [3]	mRNA + LNP	Tag 0, 28 i.m.	Placebo	mRNA-1273	30.420	185 vs 11 ^{6,7} 94,1 ⁸	30 vs 0 ^{6,7}
AstraZeneca Oxford COV002, COV003 [4]	viraler Vektor	Tag 0, 28 i.m.	Placebo	AZD1222	11.636	101 vs 30 ^{6,7} 70,4 ⁸	10 vs 0 ^{6,7}

¹ N - Anzahl Probanden; ² Häufigkeit – Anzahl infizierter Personen mit Symptomen; ³ schwerer Verlauf – Anzahl Patienten mit schwerer Verlaufsform von COVID-19, Anzahl hospitalisierter Patienten; ⁴ Typ: mRNA – Messenger RNA; LNP – Lipid Nanopartikel; ⁵ i.m. – intramuskulär; ⁶ Anzahl infizierter Personen; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ Wirksamkeit der Vakzine, in %;

Als erster Impfstoff erhielt Comirnaty® (BNT162b2, Tozinameran) am 21. Dezember 2020 eine Conditional Marketing Authorisation der EMA und wurde unmittelbar danach in Deutschland auf den Markt gebracht. Die Wirksamkeit von BNT162b2 liegt bei 95%, gemessen ab dem Zeitpunkt 7 Tage nach der zweiten Impfung bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten. In die Zulassungsstudie wurden Erwachsene ≥ 16 Jahre eingeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von COVID-19, mit einer immunsuppressiven Erkrankung oder unter einer immunsuppressiven Behandlung waren ausgeschlossen [2]. 3% der eingeschlossenen Personen hatte eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. Häufigste Nebenwirkung war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Schmerzen wurden von 83% der Patienten <55 Jahre nach der ersten Injektion und von 78% nach der zweiten Injektion angegeben. Die Rate war niedriger bei älteren Patienten (71 bzw. 66%). Häufigste systemische Reaktionen waren Fatigue (59%) und Kopfschmerzen (51%). Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) trat bei 16% der jüngeren und bei 11% der älteren Patienten auf. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3 waren Fatigue (3,8%) und Kopfschmerzen (2,0%). Beim Einsatz von BNT162b2 in der Versorgung wurden bisher 4 schwere anaphylaktische Reaktionen aus Großbritannien und aus Alaska berichtet. Drei der Patienten hatten eine entsprechende Vorgeschichte.

7. Januar 2021

Der mRNA-basierte Impfstoff mRNA-1273 von Moderna erhielt am 18. Dezember 2020 eine Notfallzulassung (Emergency Use Authorisation) der Food and Drug Administration der USA (FDA), und am 6. Januar 2021 die Conditional Marketing Authorisation der EMA. Die Wirksamkeit von mRNA-1273 beträgt 94,1%, gemessen ab dem Zeitpunkt 14 Tage nach der zweiten Injektion bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten. In die Zulassungsstudie wurden Erwachsene ≥ 18 Jahre eingeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von COVID-19 waren ausgeschlossen [3]. 27,2% der Studienteilnehmer hatten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (chronische Lungenerkrankung, kardiale Erkrankung, Adipositas, Diabetes, Lebererkrankung, HIV-Infektion). Häufigste Nebenwirkung war eine Lokalreaktion an der Injektionsstelle. Schmerzen wurden von 87% der Patienten < 65 Jahre nach der ersten Injektion und von 90% nach der zweiten Injektion angegeben. Die Rate war niedriger bei älteren Patienten (74 bzw. 83%). Häufigste systemische Reaktionen waren Fatigue (37%) und Kopfschmerzen (33%). Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) trat bei 0,9% der jüngeren und bei 0,3% der älteren Patienten auf. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3 traten bei 1,5% in der Verum- und bei 1,3% in der Placebo-Gruppe auf.

Der Impfstoff AZD1222 wurde an der Oxford University entwickelt und wird von AstraZeneca vermarktet. Er basiert auf einem replikationsdefizienten, adenoviralen Vektor von Schimpansen (ChAdOx1) und enthält das Gen für das Spike-Protein. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen von zwei randomisierten Studien (COV002 in Großbritannien, COV003 in Brasilien [4]). Die Wirksamkeit ist mit 70% ab dem Zeitpunkt 14 Tage nach der zweiten Dosis und medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 2,5 Monaten etwas geringer als bei den mRNA-basierten Impfstoffen. Eingeschlossen wurden Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einem hohen Expositionsrisiko für SARS-CoV-2, vor allem aus der Gesundheitsversorgung und der Sozialarbeit. Nur 12,2% der Studienteilnehmer waren älter als 55 Jahre. 24,7% der Studienteilnehmer hatten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (Lungenerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) war in den beiden Studienarmen gleich. Bei 3 SUE wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Vakzine gesehen: hämolytische Anämie, transverse Myelitis, Fieber $> 40^{\circ}\text{C}$.

2. Empfehlungen

Die Wirksamkeit der beiden mRNA-basierten Impfstoffe ist etwa gleich hoch. Unterschiede finden sich vor allem in der Lagerung, der Applikation und im Nebenwirkungsspektrum. Der Vektor-basierte Impfstoff zeigt eine etwas geringere Wirksamkeit und ist mit weniger Akutnebenwirkungen belastet. Langzeitergebnisse zur Dauer der Wirksamkeit der Impfung und zur Sicherheit liegen für keinen der Impfstoffe vor. Bei den Empfehlungen für eine COVID-19 Schutzimpfung sind sowohl Patienten als auch das Gesundheitspersonal zu berücksichtigen. Unsere Empfehlungen sind:

- Die Schutzimpfung soll präferentiell Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko, Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19, Personen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie deren engen Kontaktpersonen angeboten werden. Dazu gehören:
 - o Gesundheitspersonal im Bereich der Onkologie sowie der Transplantationsmedizin; diese Personen gehören auch nach der aktuellen Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit zur Gruppe mit der höchsten Priorität (Gruppe 1) [5].
 - o Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, insbesondere akuten und chronischen Leukämien, malignen Lymphomen und Multiplem Myelom; Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, deren Erkrankung nicht in Remission ist oder deren Remissionsdauer < 5 Jahre beträgt, sowie Patienten unter aktueller systemischer Therapie (ausgenommen Patienten mit ausschließlich antihormoneller Monotherapie). Allerdings hat diese gesamte Gruppe der Krebspatienten nach der aktuellen Rechtsverordnung der Bundesregierung nur eine erhöhte Priorität (Gruppe 3) beim Zugang zur Schutzimpfung [5].

7. Januar 2021

- Der Schutz einer COVID-19-Impfung kann bei immunsupprimierten Patienten geringer sein. Konkrete Daten liegen dazu nicht vor, auch nicht zu einer schädlichen Wirkung der Impfstoffe. Angesichts der erhöhten, COVID-19-assoziierten Sterblichkeit der oben beschriebenen Krebspatienten empfehlen wir die Schutzimpfung auch bei Patienten vor, unter oder nach einer Chemotherapie, einer gezielten Therapie und/oder einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Eine Ausnahme können Patienten nach B-Zell-Depletion oder nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) bilden, bei denen - in Analogie zur Influenza-Schutzimpfung - die Impfantwort wahrscheinlich deutlich reduziert ist. Daher kann ein zeitlicher Abstand von mindestens 3 oder sogar >6 Monaten zur letzten Therapie erwogen werden [6]. Allerdings beruht diese Empfehlung auf der Annahme, dass möglicherweise kein wirksamer Schutz aufgebaut wird und nicht auf einer schädlichen Wirkung. Da der Schutz durch die COVID-19 Vakzine vor allem T-Zell-vermittelt ist, stellen weder B-Zell-Depletion noch Hochdosistherapie mit hämatopoetischer SZT an sich eine absolute Kontraindikation für die COVID-19-Schutzimpfung dar, und es kann im Einzelfall sinnvoll sein, trotz fehlender B-Zellen in der Hochrisikokonstellation zu impfen [7].
- Bei der patientenindividuellen Entscheidungsfindung über die Durchführung einer COVID-19-Impfung gelten die Grundsätze des Shared Decision Making zwischen Arzt und Patient unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Risikosituation.
- Möglicherweise ist nach stattgehabter Impfung eines ausgeprägt immunsupprimierten Patienten nach Regeneration eine spätere, erneute Impfung sinnvoll. Eine Empfehlung zu dieser Indikation wird erst nach Vorliegen weiterer Daten möglich sein.
- Die bisher zugelassenen Impfstoffe werden intramuskulär appliziert. Eine subkutane Applikation kann die Wirksamkeit beeinträchtigen. Bei Patienten mit klinischer manifester Blutungsneigung (Thrombozytopenie, Antikoagulation o. a.) wird gegebenenfalls das Anliegen eines Stauschlauchs für 2 – 3 Minuten nach der Injektion empfohlen.
- Bei Patienten mit der Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion soll das Risiko einer schweren Nebenwirkung besonders sorgfältig gegenüber dem erwarteten Nutzen abgewogen werden.

Literatur

1. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.html
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al.: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020 Dec 10. Online ahead of print. DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine N Engl J Med 2020 Dec 30. DOI: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389)
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2020 Dec 8. Online ahead of print. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
5. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Verordnungen/CoronaImpfV_-_De_Buette.pdf
6. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/grippeschutzimpfung_anti-cd20-antikoeper/agiho_vakzinierung_saisonale_influenza_anti_b_zell_20201031.pdf/viewhttps://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/ad-hoc-statement-dexamethason-bei-krebspatienten-covid-19_final_20200625.pdf
7. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-12/COVID%20vaccines%20version%202.03%20with%20table.pdf>