

AdHoc-Empfehlung der AGIHO zur Herpes-Zoster-Subunit-Vakzine (Shingrix®) nach autologer Blutstammzelltransplantation

C. T. Rieger, N. Giesen

Zusammenfassung:

Herpes zoster und postzosterische Neuralgie stellen relevante Komplikationen nach autologer Blutstammzelltransplantation da. Die bisher verfügbaren Lebendimpfstoffe gegen Varicella-zoster-Virus sind im Falle persistierender Immunsuppression kontraindiziert und können daher nicht frühzeitig nach autologer Transplantation verabreicht werden. Seit 2018 ist ein Subunit-Totimpfstoff gegen Varicella-zoster-Virus (Shingrix®) für immunkompromittierte Erwachsene älter als 50 Jahre zugelassen. Aktuelle Phase-III-Studiendaten zum frühzeitigen Einsatz von Shingrix® nach autologer Blutstammzelltransplantation zeigen auch bei diesen Patienten eine adäquate Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie spricht sich daher für den Einsatz von Shingrix® nach autologer Blutstammzelltransplantation aus.

Hintergrund:

Herpes zoster (HZ) und postzosterische Neuralgie (PZN) treten mit zunehmendem Alter gehäuft auf (Yawn et al. 2007) und sind beim immunsupprimierten Patienten, insbesondere nach Blutstammzelltransplantation (HSCT) mit einer hohen Morbidität verbunden (Hata et al. 2002). Der attenuierte Varicella-zoster-Virus (VZV)-Lebendimpfstoff Zostavax® ist in Europa zur Prävention von HZ/PZN zugelassen, zeigt jedoch mit zunehmendem Alter des Patienten sowie Abstand zur Impfung eine deutlich abnehmende Wirksamkeit (Oxman et al. 2005, Morrison et al. 2015). Nach Lebend-Impfung immunsupprimierter Patienten sind lebensbedrohliche, disseminierte VZV-Infektionen beschrieben (Alexander et al. 2018).

Shingrix® ist ein Totimpfstoff bestehend aus dem rekombinanten VZV-Oberflächenmolekül Glykoprotein E sowie einem Adjuvans und wurde 2018 auf Basis zweier randomisierter, placebo-kontrollierter Phase-III-Studien (ZOE-50 und ZOE-70) zur Prävention von HZ/PZN bei Erwachsenen älter 50 Jahre in Europa zugelassen. Das Immunisierungsschema besteht aus zwei Impfungen im Abstand von 2-6 Monaten. In ZOE-50/ZOE-70 wurden insgesamt > 30.000 Studienteilnehmer ≥ 50 bzw. ≥ 70 Jahre ohne relevante Immunsuppression eingeschlossen. Es konnte eine hohe Effektivität des Impfstoffs gezeigt werden, welche hinsichtlich Prävention von HZ in der Alterskohorte 50-69 Jahre 97% und bei Patienten ≥ 70 Jahre 91% betrug (Lal et al. 2015, Cunningham et al. 2016). Die Abnahme der Wirksamkeit über den Beobachtungszeitraum war gering, die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Impfstoff- und Placebo-Arm vergleichbar.

Wirksamkeit und Sicherheit von Shingrix® nach autologer HSCT wurde in der randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ZOE-HSCT evaluiert, deren erste Ergebnisse kürzlich publiziert wurden (de la Serna et al. 2018). In dieser Studie erhielten 1846 Patienten 50-70 Tage nach autologer HSCT jeweils zwei Impfungen im Abstand von 1-2 Monaten. Der primäre Endpunkt, Effektivität in Prävention von HZ gegenüber Placebo, wurde erreicht betrug ca. 68%, nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten lag die Inzidenz von HZ in der Impfkohorte bei 30,0/1000 Personen-Jahren vs 94,3/1000 Personen-Jahre im Placeboarm. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war zwischen

beiden Armen vergleichbar. Hinsichtlich unterschiedlichen Impfansprechens verschiedener Krankheitsentitäten wurden in der dazugehörigen Phase-I/II-Studie niedrigere Impftiter bei Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom berichtet, vermutlich aufgrund vorheriger B-Zell-depletierender Therapie mit Rituximab (Stadtmauer et al. 2014).

Ein weiterer VZV-Totimpfstoff, V212, ist ebenfalls in fortgeschrittener klinischer Entwicklung. In einer kürzlich publizierten, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie erhielten Patienten mit geplanter autologer HSCT insgesamt vier Impfungen mit V212 oder Placebo: vor HSCT sowie 30, 60 und 90 Tage nach HSCT. Auch hier wurde der primäre Endpunkt, die Prävention von HZ, erreicht mit einer Effektivität des Impfstoffes von 64% (Winston et al. 2018).

Empfehlung:

Auf Grundlage der vorgestellten Studien wird zur Prävention von HZ für Patienten nach autologer HSCT die Impfung mit Shingrix® empfohlen. Die bisher zur Verfügung stehenden Studien empfehlen eine Impfung ab drei Monate nach HSCT; dabei wurden im Falle von Shingrix® zwei Impfungen im Abstand von jeweils zwei Monaten gegeben. Zu einer vorhergehenden anti-CD20-Antikörper-Therapie sollte ein Abstand von mindestens sechs Monaten eingehalten werden.

Referenzen:

Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov; 82(11):1341-9.

Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, Arvin AM. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med.* 2002 Jul 4; 347(1):26-34.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL, Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2; 352(22):2271-84.

Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, Betts R, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, Pachucki C, Keay S, Menzies B, Griffin MR, Kauffman CA, Marques A, Toney J, Boardman K, Su SC, Li X, Chan IS, Parrino J, Annunziato P, Oxman MN, Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 15; 60(6):900-9.

Alexander KE, Tong PL, Macartney K, Beresford R, Sheppard V, Gupta M. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccine.* 2018 Jun 22;36(27):3890-3893.

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC, ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015 May 28; 372(22):2087-96.

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhane J, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC, ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15; 375(11):1019-32.

De la Serna J, Campora L, Chandrasekar P, El Idrissi M, Gaidano G, Fauqued ML, Oostvogels L, Schwartz S, Sullivan K, Szer J, Bastidas A. Efficacy and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients 18 Years of Age or Older: First Results of the Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled ZOE-HSCT Clinical Trial. LBA2. BMT Tandem Scientific Meeting, 2018.

Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi FK, El Idrissi M, Heineman TC, Berkowitz EM. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2014 Nov 6;124(19):2921-9.

Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, Boeckh MJ, Brown JW, Pergam SA, Trociukas I, Žák P, Craig MD, Papanicolaou GA, Velez JD, Panse J, Hurtado K, Fernsler DA, Stek JE, Pang L, Su SC, Zhao Y, Chan ISF, Kaplan SS, Parrino J, Lee I, Popmihajlov Z, Annunziato PW, Arvin A; V212 Protocol 001 Trial Team. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 May 26;391(10135):2116-2127.

