

Aus der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Borkhardt

**Immunogenität und Verträglichkeit des hexavalenten
Kombinationsimpfstoffs Infanrix hexa™ und des 7-valenten
Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs Prevenar™ bei Kindern nach
allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Lisa Christine Puyn

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Roland Meisel

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Auflistung der Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, Beutel K, Groll AH, Duffner U, Blütters-Sawatzki R, Holter W, Feuchtinger T, Grüttner HP, Schrotten H, Zielen S, Ohmann C, Laws HJ, Dilloo D; Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation (IKAST) Study Group. Blood. 2007; 109:2322-2326.

Zusammenfassung

Kinder, die eine Hochdosistherapie mit nachfolgender allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) erhalten, verlieren ihren zuvor erworbenen Impfschutz. Darüber hinaus sind diese Patienten durch die aufgrund der Behandlung vorliegende profunde Immundefizienz erheblich infektionsgefährdet. Bisher lagen jedoch speziell für Kinder keine prospektiven Studien vor, in denen ein umfassendes Impfschema zur Reimmunisierung nach SZT untersucht wurde. Im Rahmen der dieser Promotionsarbeit zu Grunde liegenden IKAST-Studie wurde erstmals die Immunogenität und Verträglichkeit des Sechsfach-Kombinationsimpfstoffs Infanrix hexa™, der gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B sowie invasive Infektionen mit *Hämophilus influenzae* Typ B (Hib) schützen soll, sowie des 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs Prevenar™, der bei Patienten mit unreifem Immunsystem bessere Immunantworten erzielt als konventionelle Polysaccharid-Impfstoffe, bei Kindern nach SZT untersucht. Aufgrund klinischer Daten, die nahelegen, dass die Immunrekonstitution nach der SZT funktionell der Immunreifung von Säuglingen ähnelt, wurden die Transplantationsempfänger im Rahmen der Studie bereits ab sechs Monaten nach SZT und unabhängig von ihrem kalendarischen Alter mit den für Säuglinge entwickelten Impfstoffen vakziniert. Ziel war es herauszufinden, ob durch das im Rahmen der IKAST-Studie verwendete Impfschema ein umfassender Impfschutz bei guter Verträglichkeit erzielt werden kann und welche Faktoren den Impferfolg sowie die Verträglichkeit gegebenenfalls beeinflussen. Die immunologische Wirksamkeit des IKAST-Impfschemas wurde bei insgesamt 77 Kindern und Jugendlichen anhand der Bestimmung antigen-spezifischer Antikörperkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt. Zudem wurden lokale und systemische Reaktionen auf die Impfung systematisch erfasst und ausgewertet. Die Schutzrate gegenüber allen fünf mit einer Schutzwelle belegten Infanrix-hexa™-Antigenen lag nach der Grundimmunisierung bei nahezu 90 %. Gegen alle sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen betrug sie nach der dritten Impfung fast 80 %. Damit erreichte die Mehrzahl aller Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres nach SZT einen weitreichenden Impfschutz. Zwischen Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfung neun Monate später zeigte sich nur ein geringer Abfall dieser Schutzraten und nach der Booster-Impfung erzielten nahezu 90 % der Patienten einen umfassenden Schutz. Die Analysen ausgewählter Einflussfaktoren zeigten, dass lediglich das Vorhandensein einer GvHD (*graft-versus-host-disease*) zum Zeitpunkt des Impfbeginns einen negativen Einfluss auf die Immunogenität der Studienimpfstoffe hatte, wobei auch Patienten mit GvHD eindeutig von der IKAST-Impfung profitierten. Alle übrigen untersuchten Einflussfaktoren wie z. B. das Patientenalter, der Spendertyp, das Konditionierungsregime oder die Stammzellquelle hatten keinen Einfluss, so dass sich die IKAST-Impfung für ein breites Patientenkollektiv als wirksam und sicher erwies. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der IKAST-Studie erstmalig, dass eine frühzeitige Impfung von Kindern nach SZT hoch immunogen ist und dabei eine ausreichend gute Verträglichkeit aufweist. Die Impfung nach dem IKAST-Impfschema schützt einen Großteil der Kinder frühzeitig effektiv gegen relevante Krankheitserreger und ist inzwischen in die Routine-Nachsorge von Kindern nach SZT integriert worden.

Abkürzungsverzeichnis

7vPC	7-valentes Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugat
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (engl.: <i>absolute neutrophil count</i>)
ATG	Antithymozytenglobulin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA
D	Diphtherievakzine-Komponente mit hohem Toxoidgehalt (30 IE)
E. coli	Escherichia coli
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EIA	Enzymimmunoassay
EL.U	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> -Einheit (engl.: <i>enzyme-linked immunosorbent assay unit</i>)
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FHA	filamentöses Hämagglutinin von Bordetella pertussis
GMC	geometrische, mittlere Antikörperkonzentrationen (engl.: <i>geometric mean concentration</i>)
GvHD	Spender-gegen-Empfänger-Krankheit (engl.: <i>graft-versus-host-disease</i>)
GvL-Reaktion	Spender-gegen-Leukämie-Reaktion (engl.: <i>graft-versus-leukemia-reaction</i>)
HBs	Hepatitis B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Vakzine-Komponente
Hib	Hämophilus influenzae Typ B-Vakzine-Komponente
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPV	Humanes Papillomavirus
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IKAST	Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation
IPV	Inaktivierte Poliovakzine-Komponente
IVIG	Intravenöses Immunglobulinpräparat
mIU	<i>Milli International Units</i>
N-Test	Neutralisationstest
Pa	Azelluläre Pertussisvakzine-Komponente
PRP	Polyribosylribitolphosphat von Hämophilus influenzae Typ B
PT	Pertussistoxoid
PTN	Pertactin von Bordetella pertussis
RKI	Robert Koch-Institut
SZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
T	Tetanusvakzine-Komponente
TM	<i>Trademark</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i>)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergründe	1
1.2	Bisherige Untersuchungen zu Impfungen nach Stammzelltransplantation.....	4
1.3	Studienimpfstoffe.....	7
1.4	Fragestellung.....	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Die IKAST-Studie.....	12
2.2	Patientenauswahl.....	14
2.2.1	Einschlusskriterien.....	14
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	14
2.3	Erfassung von Wirksamkeit und Verträglichkeit.....	16
2.3.1	Kriterien der Wirksamkeit	16
2.3.2	Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Wirksamkeit.....	16
2.3.3	Untersuchung der Verträglichkeit.....	17
2.4	Validierung der Daten	19
2.5	Statistische Methoden	19
2.5.1	Statistische Hypothesen für die konfirmatorische Auswertung der Hauptziele	20
2.5.2	Definition des serologischen Ansprechens	20
2.5.3	Definition des schützenden Titers	22
2.5.4	Auswertung der Hauptziele	23
2.5.5	Auswertung der Nebenziele.....	24
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Studienablauf und Charakterisierung der Studienkohorte	27
3.2	Primäre Studienfrage.....	30
3.3	Immunologische Wirksamkeit von Prevenar™	31
3.4	Immunologische Wirksamkeit von Infanrix hexa™	36
3.5	Einfluss verschiedener Faktoren auf den Impferfolg mit Prevenar™ und Infanrix hexa™	41
3.5.1	Einfluss des Alters auf die Schutzrate	43
3.5.2	Einfluss des Spendertyps auf die Schutzrate	45
3.5.3	Einfluss einer GvHD auf die Schutzrate.....	47
3.6	Verträglichkeit.....	51
3.6.1	Lokalreaktionen auf die Impfung mit Infanrix hexa™	52
3.6.2	Lokalreaktionen auf die Impfung mit Prevenar™	55
3.6.3	Fieberreaktionen auf die Impfung mit Infanrix hexa™ und Prevenar™	57
4	Diskussion.....	60
4.1	Klinische Bedeutung der Fragestellung	60
4.2	Diskussion der in der IKAST-Studie erzielten Ergebnisse mit Einordnung in die aktuelle Literatur	61
4.2.1	Einfluss der Zeitdauer zwischen Stammzelltransplantation und Impfbeginn auf die Immunogenität der Impfungen.....	61

4.2.2	Einfluss des Patientenalters auf die Immunogenität der Impfungen.....	66
4.2.3	Möglicher Einfluss weiterer klinischer Parameter und Faktoren auf die Immunogenität der Impfungen	68
4.2.4	Verträglichkeit der Impfungen und mögliche Einflussfaktoren.....	73
4.3	Limitationen der IKAST-Studie.....	76
4.4	Perspektiven für die weitere Forschung.....	77
4.5	Bedeutung der Ergebnisse der IKAST-Studie für die klinische Routine-Versorgung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation.....	81

1 Einleitung

Die Grundlage der folgenden Dissertation bildet die Studie zur Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation (IKAST-Studie), in der erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Sechsfachimpfstoffs Infanrix hexa™ sowie des Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs Prevenar™ bei Kindern nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) untersucht wurden. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie soll die Nachsorge von Kindern nach SZT durch die Entwicklung konkreter, evidenzbasierter Impfeempfehlungen optimiert werden.

1.1 Hintergründe

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Zahl hämatopoetischer Stammzelltransplantationen bei Kindern und Jugendlichen kontinuierlich gestiegen, nachdem sie sich bei verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen der Blutbildung, des Immunsystems und einigen soliden Tumoren als entscheidendes Therapieverfahren etabliert hat. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation unter Verwendung patienteneigener, autologer Stammzellen kommt im Kindesalter primär bei metastasierten, soliden Tumoren, z. B. dem Neuroblastom oder dem Ewing-Sarkom zum Einsatz. Die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation, bei der Stammzellen eines anderen, bezüglich der Übereinstimmung wichtiger Gewebemerkmale ausgewählten, Individuums übertragen werden, findet bei malignen hämatologischen Erkrankungen wie beispielsweise Hochrisiko-Leukämien, Leukämieerzidiven, Lymphomen und dem myelodysplastischen Syndrom Anwendung. Darüber hinaus stellen angeborene oder erworbene Störungen der Blutbildung wie die Aplastische Anämie und die Thalassämie, verschiedene primäre Immundefekte sowie spezielle Stoffwechseldefekte typische Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation im Kindesalter dar.

Die allogene Stammzelltransplantation, auf die sich alle weiteren Ausführungen in dieser Dissertation primär beziehen, geht mit einem erheblichen Risiko für verschiedene, teilweise auch lebensbedrohlich verlaufende Komplikationen einher. Hierbei stehen während der akuten Transplantationsphase, aber auch in

den Monaten danach, besonders Infektionen im Vordergrund. (1,2) Um dieses besondere Infektionsrisiko nachvollziehen und hieraus wirksame Präventionsstrategien ableiten zu können, ist eine Betrachtung der Abläufe und Wirkprinzipien der SZT erforderlich.

Zur Vorbereitung auf die nachfolgende Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen wird durch eine Hochdosistherapie in Form einer Chemo- und/oder Strahlentherapie eine irreversible Zerstörung des hämatopoetischen Systems herbeigeführt. Diese Konditionierungstherapie verfolgt das Ziel, im Fall einer malignen Erkrankung bösartige Zellen so effektiv wie möglich zu eradizieren sowie das empfängereigene blutbildende System inklusive des Immunsystems vollständig zu zerstören. Dies bildet die Grundlage für die anschließende Übertragung hämatopoetischer Stammzellen, die eine vollständige Rekonstitution des blutbildenden und immunologischen Systems ermöglicht. Als weiteres Wirkprinzip der SZT soll - im Fall maligner Erkrankungen - durch mit der Transplantation übertragene Spenderimmunzellen ein immunologisch-vermittelter Angriff auf verbliebene Leukämiezellen induziert werden. Im Rahmen dieser sogenannten Spender-gegen-Leukämie-Reaktion (engl.: *graft-versus-leukemia-reaction*; GvL-Reaktion) erkennen allogene Spenderimmunzellen Fremdantigene des Transplantations-Empfängers auch auf malignen Zellen und tragen so neben der Hochdosistherapie zur effektiven Behandlung bösartiger Grunderkrankungen bei.

Mit der vollständigen Zerstörung des hämatopoetischen und lymphatischen Systems im Rahmen der Konditionierungstherapie geht ein erhebliches Infektionsrisiko einher, das bis zur vollständigen Rekonstitution des Immunsystems andauert.

Mit dem Anwachsen des Stammzelltransplantates beginnt die schrittweise Rekonstitution der Abwehrfunktionen. Die zellulären Elemente der unspezifischen Immunität, zu denen Granulozyten, natürliche Killerzellen, Monozyten und Makrophagen zählen, erholen sich üblicher Weise innerhalb weniger Wochen, während sich die funktionelle Rekonstitution der komplizierter strukturierten, spezifischen zellulären Immunität mit intaktem B-Zell- und T-Zell-

System über einen wesentlich längeren Zeitraum von Monaten bis zu wenigen Jahren vollzieht. (3)

Darüber hinaus kann eine Spender-gegen-Empfänger-Krankheit [engl.: *graft-versus-host-disease*; GvHD] (4) und die zu deren Prophylaxe oder Behandlung notwendige immunsuppressive Therapie die Etablierung eines voll funktions-tüchtigen Immunsystems beeinträchtigen und dadurch Infektionen begünstigen.

Eine GvHD entsteht dadurch, dass - ähnlich wie bei der oben beschriebenen GvL-Reaktion - mit dem allogenen Transplantat übertragene, reife Immunzellen des Spenders Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und immunologisch attackieren. Das resultierende Krankheitsbild der GvHD, das in der akuten Phase nach einer Transplantation primär die Haut, die Leber und den Gastrointestinaltrakt betreffen kann, erfordert häufig eine intensive und prolongierte immunsuppressive Therapie, die mit einem substanziellen Infektionsrisiko assoziiert ist.

Ein weiteres Infektionsrisiko entsteht nach den Ergebnissen verschiedener klinischer Untersuchungen durch den infolge der Konditionierungstherapie entstandenen Verlust der vor der Stammzelltransplantation bestehenden Immunität z. B. gegenüber Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis und *Hämophilus influenzae*, die zuvor durch Impfungen oder natürliche Infektionen erworben wurde. (5,6) Dies zeigten auch exemplarisch Ljungman et al. in einer Studie, in der zwei Jahre nach der SZT alle Patienten ihren Antikörperschutz gegenüber Tetanustoxoid verloren hatten, wenn sie nach der SZT nicht erneut geimpft worden waren. (7)

Zusammenfassend liegt nach der SZT mit dem Verlust des hämatopoetischen und lymphatischen Systems durch die Konditionierungstherapie und damit auch dem Verlust des Impfschutzes, mit der im Anschluss nur schrittweise ablaufenden Immunrekonstitution sowie der immunsuppressiven Medikation zur GvHD-Prophylaxe und evtl. auch Therapie der GvHD regelhaft eine klinisch relevante Immundefizienz vor.

Somit ist von einem erhöhten Infektionsrisiko der SZT-Patienten auch durch impfpräventable Erkrankungen auszugehen.

Für die Entwicklung der Kinder nach SZT und deren Lebensqualität ist es zudem äußerst wichtig, dass sie frühzeitig wieder in ihr gewohntes soziales Umfeld reintegriert werden, wobei sie insbesondere in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten oder Schulen einem besonderen Infektionsrisiko ausgesetzt sind.

Nach epidemiologischen Untersuchungen sind insbesondere Infektionen mit bekapselten Bakterien wie *Hämophilus influenzae* Typ B und Pneumokokken bei Patienten nach Stammzelltransplantationen häufiger und schwerwiegender als in der übrigen Normalbevölkerung und können in den ersten Monaten nach einer Transplantation lebensbedrohlich verlaufen. (2)

Zusammenfassend bedeutet dies, dass eine frühzeitige und umfassende Reimmunisierung ein integraler Bestandteil in der Betreuung von Kindern nach SZT sein muss, um durch einen breiten Impfschutz das Risiko impfpräventabler Erkrankungen zu minimieren.

Nationale und internationale Fachgesellschaften wie die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und das Robert Koch-Institut (RKI) empfehlen grundsätzlich zur Reimmunisierung nach Stammzelltransplantation bei Kindern routinemäßige Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken, Poliomyelitis, Hepatitis B und Influenzavirus sowie Lebendimpfungen gegen Masern, Mumps und Röteln. (8,9) Ein differenzierter Impfplan hinsichtlich der zu verwendenden Impfstoffe und deren zeitlicher Verabreichung existiert jedoch nicht.

1.2 Bisherige Untersuchungen zu Impfungen nach Stammzelltransplantation

Die Aufstellung eines evidenzbasierten Impfplans gestaltet sich als schwierig bis unmöglich, da es in der Literatur nur unzureichende Daten aus klinischen Studien zur Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation gibt.

Bei den bisher publizierten Studien handelt es sich fast ausschließlich um retrospektive Analysen. Bisher liegt insbesondere bei Kindern keine prospektive

Studie vor, in der ein umfassendes Impfschema nach allogener Stammzelltransplantation untersucht wurde.

Die vorhandenen retrospektiven Daten beziehen sich zudem überwiegend auf gemischte Kollektive von Patienten, die entweder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Solche Daten über gemischte Kollektive sind jedoch wenig belastbar, weil die Immunrekonstitution nach autologer und allogener Stammzelltransplantation z. B. aufgrund der immunsuppressiven Therapie, die bei Transplantatempfängern nach allogener Stammzelltransplantation zur Prophylaxe einer GvHD notwendig ist, erheblich different ist. Zudem finden sich häufig Untersuchungen mit erwachsenen Patienten und nur selten solche unter Einschluss von Kindern, obwohl sich die Geschwindigkeit der funktionellen Immunrekonstitution und damit vermutlich auch das Ansprechen auf eine Vakzinierung in den beiden Patientengruppen erheblich unterscheidet. Ein weiteres Problem in der Beurteilung der bisherigen Daten stellt die Tatsache dar, dass bei den meisten Studien Patienten mit GvHD ausgeschlossen wurden und somit kaum Ergebnisse zu Impfungen von Patienten vorliegen, die zum Zeitpunkt der Impfung unter einer GvHD litten und infolge dessen eine immunsuppressive Therapie erhalten mussten. Doch gerade diese Patientengruppe ist, wie schon erwähnt, aufgrund der medikamentösbedingten Immundefizienz besonders infektionsgefährdet.

Trotz der insgesamt unbefriedigenden und sehr heterogenen Datenlage lässt sich aber basierend auf den publizierten Daten postulieren, dass mit einem frühen Impfbeginn z. B. sechs Monate nach SZT vermutlich ähnlich gute Schutzraten erzielt werden wie bei Impfungen zu einem späteren Termin.

So zeigten Parkkali et al. in einer Reihe von Studien, die bei Transplantatempfängern zwischen 16 und 49 Jahren zwischen frühem (ab dem sechsten Monat nach allogener Stammzelltransplantation) und spätem (ab dem 18. Monat nach allogener Stammzelltransplantation) Impfbeginn mit Tetanustoxoid, Poliovirus bzw. *Hämophilus influenzae* Typ B verglichen, dass - gemessen an den mittleren Antikörperkonzentrationen im Beobachtungszeitraum bis 22 Monate nach den Impfungen - vergleichbare Immunantworten erreicht werden. (10,11,12)

Aus der vor Beginn der IKAST-Studie vorhandenen Literatur ist zudem abzuleiten, dass bei einem unreifen Immunsystem, wie es in der frühen Phase nach der SZT vorliegt, reine Polysaccharidimpfstoffe gegen bekapselte Bakterien wie Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* Typ B wenig immunogen sind. Polysaccharidimpfstoffe sind bei der Mehrzahl der pädiatrischen Stammzellempfänger nicht dazu in der Lage, eine schützende Immunität hervorzurufen. Eine Studie mit dem Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff von Avanzini et al. ergab Antwortraten ($\geq$ 2facher Anstieg der Antikörperkonzentration) zwischen 20 % und 30 % bei Impfung zwischen sechs und zwölf Monaten nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation sowie 50 % bei Impfung im zweiten Jahr nach Stammzelltransplantation. (13)

Dies ist dadurch zu erklären, dass Polysaccharidimpfstoffe nur eine T-Zell-unabhängige Immunantwort hervorrufen und ein reifes B-Zell-System erfordern, das bei Kindern nach SZT jedoch noch nicht voll entwickelt ist. Hier zeigen sich Parallelen zur Entwicklung des Immunsystems von gesunden Neugeborenen und Säuglingen, bei denen ebenfalls ein unreifes B-Zell-System vorliegt. Die Immunrekonstitution von Kindern nach SZT ähnelt funktionell der von gesunden Säuglingen. (14,15,16) Daher sind reine Polysaccharid-Impfstoffe bei Neugeborenen und Säuglingen sowie bei Kindern nach SZT nur wenig immunogen und hinterlassen kein immunologisches Gedächtnis, so dass auch wiederholte Auffrischungs-Impfungen keine erfolgsversprechende Option darstellen.

Um dieses Problem zu adressieren, stehen seit einigen Jahren für Impfungen mit bekapselten Bakterien wie Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* neu entwickelte Impfstoffe zur Verfügung. Diese sogenannten Polysaccharid-Protein-Konjugatimpfstoffe bewirken eine T-Zell-abhängige Immunantwort und die Bildung von T-Gedächtniszellen. Die serotypspezifischen Polysaccharide sind hierbei an ein immunogenes Protein gekoppelt (CRM197) und ermöglichen eine zusätzliche T-Zell-Erkennung und der Impferfolg ist somit nicht abhängig von einem reifen B-Zell-System.

Dementsprechend konnten mit einem Polysaccharid-Protein-Konjugatimpfstoff gegen *Hämophilus influenzae* in einer Studie von Guinan et al. bei Impfungen zwölf und 24 Monate nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation nach der zweiten Dosis Schutzraten von 80% erzielt werden. (17) Auch in

weiteren Studien sowohl mit Gesunden als auch mit Transplantatempfängern konnte die Wirksamkeit von Konjugatimpfstoffen gegen Pneumokokken- und *Hämophilus influenzae*-Infektionen gezeigt werden. (18,19,20)

Bei Infektionen mit Pneumokokken ist von Bedeutung, dass viele verschiedene Serotypen existieren. Ein theoretischer Vorteil der konventionellen Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffe ist, dass eine hohe Anzahl an serotyp-spezifischen Pneumokokken-Antigenen eingeschlossen werden kann, was bei den Konjugatimpfstoffen herstellungsbedingt bisher nur limitiert möglich ist. Jedoch spricht die oben beschriebene geringe Immunogenität der Polysaccharidimpfstoffe auch hier für den Einsatz der neuen Konjugatimpfstoffe.

Aufgrund der bisherigen Darstellungen erscheint es dringend notwendig, die Immunogenität und Verträglichkeit von Impfstoffen bei Kindern nach SZT in einer prospektiven Studie zu untersuchen, um für Kinder nach SZT einen möglichst effektiven Impfplan zu entwickeln. Dies wird im nächsten Abschnitt ausführlicher erläutert.

1.3 Studienimpfstoffe

Im vorherigen Abschnitt wurde dargelegt, dass nach den vor Studienbeginn vorliegenden Daten Anlass zu der Annahme bestand, dass bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation eine frühe Impfung ab sechs Monate nach der SZT zu guten Ansprechraten führen kann. Die Zeitspanne zwischen SZT und erster Impfung sollte gering gehalten werden, damit die infektionsgefährdete Periode kurz ist und frühzeitig ein umfassender Schutz gegen häufige Erreger erreicht wird.

Da zudem Ergebnisse bisheriger Studien zeigen, dass Konjugatimpfstoffe bei einem unreifen Immunsystem bessere Immunantworten erzielen als Polysaccharid-Impfstoffe und basierend auf dem Argument, dass das Immunsystem von Patienten nach SZT wie das eines Säuglings ausgebildet ist, macht es Sinn, gegen bekapselte Bakterien Konjugatimpfstoffe zu verwenden und unabhängig vom chronologischen Alter zu impfen.

Aufgrund der oben beschriebenen Gesichtspunkte war es sinnvoll, in der IKAST-Studie die bereits bei Säuglingen etablierten Routineimpfstoffe zu verwenden und ein solches Impfschema für Kinder nach allogener Stammzelltransplantation zu evaluieren.

Da es vor Beginn der IKAST-Studie auch keine eindeutigen Hinweise darauf gab, dass Kinder mit einer GvHD schlechter auf eine Impfung ansprechen oder mehr Nebenwirkungen erleiden, sollten auch diese Kinder in eine solche prospektive Studie eingeschlossen werden.

Im Folgenden werden die im Rahmen der IKAST-Studie verwendeten Impfstoffe näher erläutert. Das genaue Ablaufschema der Studie wird im Material- und Methodenteil beschrieben.

Im Rahmen der IKAST-Studie kamen zwei Impfstoffe zur Anwendung. Zum einen war dies der DTPa-IPV-HBV/Hib-Kombinationsimpfstoff Infanrix hexa™ (Hersteller: GlaxoSmithKline Pharma), zum anderen der 7-valente Pneumokokkenkonjugatimpfstoff Prevenar™ (Hersteller: Wyeth Pharma).

Der Injektionsimpfstoff Infanrix hexa™ umfasst die Antigene von den sechs verschiedenen Krankheitserregern Diphtherietoxoid (D), Tetanustoxoid (T), die drei Antigene azelluläres Pertussistoxin (Pa), Pertactin (PTN) und filamentöses Hämagglutinin (FHA) von Bordetella Pertussis, inaktiviertes Poliovirus (IPV) der drei verschiedenen Virusstämme Typ I, II und III, HBs-Antigen des Hepatitis B-Virus (HBV) sowie das Antigen Hämophilus influenzae Typ B (Hib) und hat sich bei Säuglingen und Kleinkindern als sehr wirksam erwiesen. So erzielten in einer Studie von Schmitt et al. knapp 80 % der Studienteilnehmer, die den Sechsfachimpfstoff erhielten, nach drei Impfungen eine Hib-Antikörpertiterkonzentration von mindestens 1,0 µg/ml. (21) Diese Konzentration wurde auch in der IKAST-Studie als Schutzwelle gefordert. In der Fachinformation des Herstellers von Infanrix hexa™ finden sich aus klinischen Studien mit gesunden Säuglingen gewonnene Daten zur Immunogenität mit auch in der IKAST-Studie als schützend angesehenen Antikörpertitern von $\geq 0,1$ IE/ml gegenüber Tetanus

und Diphtherie bei 98,5 % bis 100 % der geimpften Kinder nach der Grundimmunisierung mit drei Impfungen. (22)

Daher scheint dieser Impfstoff auch für Kinder nach SZT, deren Immunsystem ähnlich wie das eines Säuglings ausgebildet ist, geeignet zu sein, eine schützende Impfantwort zu induzieren und zwar sowohl bereits sechs bis neun Monate nach der allogenen Stammzelltransplantation als auch bei älteren Kindern, obwohl er nur bis zum vollendeten fünften Lebensjahr zugelassen ist. Bei Verwendung der für die Altersgruppe zugelassenen Impfstoffe müssten bei den über fünfjährigen Patienten fünf simultane Injektionen pro Impftermin erfolgen, so dass der Mehrfachimpfstoff ein vielversprechender Lösungsansatz ist.

Inwieweit Impfungen mit Kombinationsimpfstoffen jedoch insbesondere bei älteren Kindern nach SZT zu mehr Nebenwirkungen führen, ist aus der derzeitigen Datenlage nicht ableitbar und sollte im Rahmen der Studie untersucht werden.

Wie bereits beschrieben sollten die Impfstoffe in der vorliegenden Studie unabhängig vom chronologischen Alter der Patienten eingesetzt werden. Der in den Säuglingsimpfstoffen enthaltene hohe Antigengehalt beispielsweise der Diphtherie-Komponente könnte bei Älteren und Jugendlichen zu mehr Lokalreaktionen führen. Doch aufgrund der bereits erwähnten Tatsache, dass das Immunsystem nach einer SZT dem eines Säuglings ähnelt, schien der Einsatz gerechtfertigt.

Mit dem Einsatz von modernen Kombinationsimpfstoffen könnte eine bessere Compliance erzielt und die Belastung der Transplantatempfänger nach der ohnehin schon äußerst stark belastenden Therapie im Rahmen der SZT gering gehalten werden.

Der zweite Impfstoff ist der neu entwickelte 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff Prevenar™, der in Deutschland für die Impfung von Säuglingen und Kleinkindern bis zum Ende des zweiten Lebensjahres zugelassen ist.

Der Aufbau von Konjugatimpfstoffen erschwert es, eine große Anzahl von Serotypen einzuschließen. Prevenar™ enthält die sieben am häufigsten bei invasiven Pneumokokkeninfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern nach-

gewiesenen Pneumokokkensertypen (Sertypen 4, 6B, 9V, 14, 19F und 23F sowie das Oligosaccharid von 18C). In der Kaiser-Permanente-Studie in Nordkalifornien mit über 18.000 Säuglingen und Kleinkindern betrug die Wirksamkeit gegenüber den im Impfstoff enthaltenen Sertypen in der *Intention-to-treat*-Analyse 94 % (95 % Konfidenzintervall: 80 % bis 98,5 %). (23)

Im Rahmen der IKAST-Studie sollte nun untersucht werden, inwieweit dieser Impfstoff in der Lage ist, frühzeitig einen effektiven Schutz gegen invasive Erkrankungen bei Kleinkindern und Schulkindern hervor zu rufen, die nach allogener Stammzelltransplantation aufgrund der Unreife ihres Immunsystems nur schlecht auf Polysaccharidimpfstoffe ansprechen.

1.4 Fragestellung

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, dass Kinder und Jugendliche nach einer SZT erheblich infektionsgefährdet sind, da sich das Immunsystem nach der akuten Transplantationsphase nur schrittweise rekonstituiert und zudem die vor der Transplantation erworbene Immunität, auch gegen impfpräventable Erkrankungen, verloren geht. Aktuell existiert jedoch keine auf Evidenz aus klinischen Studien gründende Empfehlung zur Immunisierung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation, so dass es dringend erforderlich ist, eine möglichst umfassende Impfstrategie prospektiv zu evaluieren.

Basierend auf Daten, die zeigen, dass das Immunsystem von pädiatrischen Transplantationsempfängern funktionell dem Immunsystem von Säuglingen ähnelt, soll in der vorliegenden Arbeit die Wirksamkeit und Sicherheit der für die Impfung von Säuglingen entwickelten Impfstoffe Infanrix hexaTM und PrevenarTM untersucht werden.

Somit ergab sich die primäre Fragestellung, ob durch die frühzeitige Impfung mit dem Sechsfach-Kombinationsimpfstoff Infanrix hexaTM und dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PrevenarTM ab sechs Monaten nach der allogenen Stammzelltransplantation in einem typischen pädiatrischen Transplantationskollektiv ein umfassender und verträglicher Impfschutz erzielt werden kann. Zudem sollte untersucht werden, welche Faktoren den Impferfolg, aber auch die

Verträglichkeit gegebenenfalls beeinflussen. Ein besonderes Augenmerk sollte auf das Alter der Patienten, den Spendertyp (Geschwisterspender oder Fremdspender) und das Vorhandensein einer GvHD gelegt werden.

2 Material und Methoden

Im Kapitel Material und Methoden werden wichtige Eckdaten der IKAST-Studie insbesondere bezüglich des Studiendesigns, der Patientenauswahl, der Studienbehandlung, der Methoden zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie des Vorgehens bei der statistischen Auswertung dieser beiden Zielgrößen dargestellt.

Teile der Ausführungen sind dem IKAST-Studienprotokoll in der Version 1.16 vom 17.03.2003 entnommen. Wörtliche Zitate sind durch Anführungsstriche gekennzeichnet. Bei Tabellen, die in Anlehnung an das IKAST-Studienprotokoll erstellt wurden, wird im Text an entsprechender Stelle der Bezug zum Protokoll hergestellt.

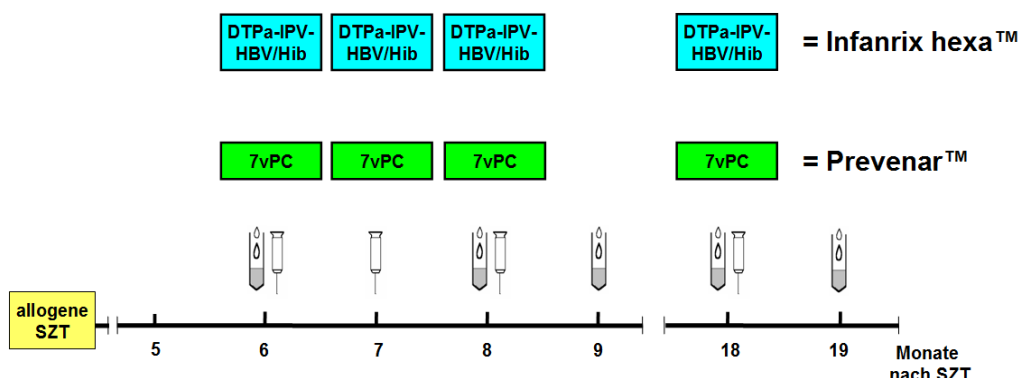
2.1 Die IKAST-Studie

Bei der IKAST-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene, prospektive multizentrische Studie.

Die Studie wurde am 15.10.2002 unter der Studiennummer 2074 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt.

Das im Folgenden (Abbildung 1) abgebildete Ablaufschema gibt einen Überblick über den Behandlungsplan und die Untersuchungen zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfungen.

IKAST-Studie



- Verwendung des Impfschemas für Neugeborene
- Früher Impfbeginn 6 Monate nach SZT
- unabhängig von GvHD / immunsuppressiver Therapie

Abb. 1: Ablaufschema zur IKAST-Studie

Dargestellt ist der zeitliche Ablauf der IKAST-Studie mit den einzelnen Impf- und Blutentnahmezeitpunkten nach der allogenen Stammzelltransplantation (SZT)

DTPa-IPV-HBV/Hib: D = Diphtherietoxoid, T = Tetanustoxoid, Pa = azelluläres Pertussis-toxin, IPV = inaktiviertes Poliovirus, HBV = Hepatitis B-Virus, Hib = Hämophilus influenzae Typ B; 7vPC = 7-valentes Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugat; GvHD = Spender-gegen-Empfänger-Krankheit (engl.: *graft-versus-host-disease*)

Blutentnahme

Vakzinierung

Im Rahmen der IKAST-Studie erhielten die Studienteilnehmer sechs (bis maximal neun) Monate nach ihrer allogenen Stammzelltransplantation die erste Impfung mit **Infanrix hexa™** und **Prevenar™**.

Der IKAST-Studienplan gab vor, jeweils im Abstand von vier bis maximal sechs Wochen eine Grundimmunisierung bestehend aus drei Vakzinierungen mit den beiden Studienimpfstoffen durchzuführen. Im weiteren Verlauf erhielten die Transplantationspatienten zwölf bis höchstens 13 Monate nach der ersten Impfung eine Auffrischungsimpfung (sog. Boosterimpfung). Unmittelbar vor der ersten, vier Wochen nach der zweiten und dritten sowie unmittelbar vor und vier Wochen nach der vierten Impfung erfolgten serologische Untersuchungen zur Bestimmung der Antikörperkonzentrationen gegen die eingesetzten Impfantigene. Zur systematischen Erfassung der Verträglichkeit erfolgte im Anschluss an die jeweiligen Impfungen eine kurzzeitige ärztliche/pflegerische Beobachtung und

anschließend eine strukturierte Erfassung von Nebenwirkungen mittels sogenannter Elterntagebücher ergänzt durch eine ärztliche Dokumentation. Näheres hierzu wird im Abschnitt 2.3.3 „Untersuchung der Verträglichkeit“ erläutert.

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Einschlusskriterien

Patienten, die die nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen:

- „Patienten nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation (Knochenmarktransplantation, peripherer Blutstammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation) mit myeloablativer Konditionierung
- Stammzelltransplantation zum Impfbeginn sechs Monate (maximal neun Monate) zurückliegend
- Vorliegen einer kompletten Remission (bei maligner Grunderkrankung)
- Vorliegen eines stabilen hämatopoetischen *Engraftments* (ANC > 1000/ μ l, Thrombozytenzahl > 50.000/ μ l)
- Alter zum Zeitpunkt des Impfbeginns $\leq$ 16 Jahre
- Lansky-/Karnofsky-Status $\geq$ 60 %
- Lebenserwartung mindestens sechs Monate zu Beginn der Impfung
- Behandlung in einer an dem IKAST-Protokoll teilnehmenden Klinik
- Vorliegen der von allen Erziehungsberechtigten unterschriebenen Einverständniserklärung zum IKAST-Protokoll“

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die nachfolgende Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- „Erste Impfung später als neun Monate nach Transplantation
- Primärer Immundefekt als Grunderkrankung
- Hepatitis B- oder C-Infektion, HIV-Infektion

- Radio- oder Chemotherapie seit der Stammzelltransplantation (Ausnahme: protokollgemäße intrathekale Chemotherapie)
- Gabe eines Blutproduktes/Immunglobulinpräparates innerhalb acht Wochen vor der ersten geplanten Impfung
- Ausgedehnte chronische GvHD (*extensive disease* mit Karnofsky-Index < 60 %)
- Blutgerinnungsstörung
- Auftreten einer Erkrankung seit der Transplantation, gegen die durch die Impfung mit den Protokollimpfstoffen immunisiert werden soll
- Impfung mit einem Impfstoff, der Bestandteile der Protokollimpfstoffe enthielt, seit Durchführung der Stammzelltransplantation
- Verwendung anderer Impfstoffe als der Protokollimpfstoffe während der Protokollteilnahme außer Influenza
- Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Protokollimpfstoffe
- Krampfleiden oder fortgeschrittene neurologische Erkrankung
- Schwere Unverträglichkeitsreaktion auf vorhergehende Impfungen mit einem Impfstoff, der Bestandteile der Protokollimpfstoffe enthielt, z. B.:
 - Enzephalopathie innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen nach früherer Gabe eines Impfstoffes mit Pertussis-Antigenen
 - Kollaps oder Schock oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode) innerhalb von 48 Stunden nach vorhergehender Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussis-Komponente
 - Schwellung einer gesamten Gliedmaße nach früherer Impfung
 - anhaltendes, nicht zu beruhigendes Schreien über drei Stunden und länger innerhalb von 48 Stunden nach einer vorhergehenden Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussis-Komponente
 - Temperaturerhöhung $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 48 Stunden nach vorhergehender Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussis-Komponente unter Antipyrese
 - Krampfanfälle mit oder ohne Fieber innerhalb von drei Tagen nach vorhergehender Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussis-Komponente
- Schwangerschaft

Die Durchführung einer immunsuppressiven Therapie stellt[e] grundsätzlich kein Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die IKAST-Studie dar.“

2.3 Erfassung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

2.3.1 Kriterien der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand des serologischen Impfstatus ermittelt. Zu den im Abschnitt 2.1 genannten Zeitpunkten wurden Blutuntersuchungen zur Bestimmung der spezifischen Antikörperkonzentrationen gegen die eingesetzten Impfantigene durchgeführt.

2.3.2 Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Wirksamkeit

Zur Erzielung einer höchstmöglichen Validität der erhobenen Wirksamkeitsdaten wurden alle serologischen Untersuchungen zentral in folgenden zertifizierten Referenzlaboratorien durchgeführt:

Prof. Dr. Ch. Wirsing von König
Institut für Hygiene und Labormedizin
Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld

- anti-Tetanustoxoid-Titer
- anti-Diphtherietoxoid-Titer
- anti-HBs-Titer
- anti-Pertussis-Toxoid-Titer
- anti-Pertussis-FHA-Titer
- anti-Pertussis-Pertactin-Titer

Prof. Dr. S. Zielen
Klinik für Kinderheilkunde I
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

- anti-Hib-PRP-Titer
- IgG-Titer gegen folgende
Pneumokokkenpolysaccharide:
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

Prof. Dr. E. Schreier
Molekulare Epidemiologie/Virologie
Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

- Poliovirus-N-Test-Titer gegen
Poliovirus Typ I, II und III

Bei der Bestimmung der Wirksamkeit kamen die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Untersuchungsverfahren zum Einsatz, die angewandten Methoden sind in den jeweils genannten Referenzen ausführlich dargestellt.

Die Tabelle wurde in Anlehnung an das Studienprotokoll erstellt.

Impfantigen	Abk.	Messmethode	Referenz
Tetanustoxoid	T	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Reder et al. (24)
Diphtherietoxoid	D	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Reder et al. (24)
<u>Azelluläre Pertussisantigene</u>	Pa	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Wirsing von König et al. (25)
<u>Hepatitis B-Surface- Antigen</u>	HBs	Enzymimmunoassay (EIA)	Huzly et al. (26)
<u>Inaktivierte Poliovakzine</u>	IPV	Neutralisationstest	WHO (27)
<u>Hib-PRP-Protein- Konjugat</u>	Hib-PRP	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Zielen et al. (28)
<u>7 valentes Pneumokokken-PS- Konjugat</u>	7vPC	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Zielen et al. (28,29)

Tabelle 1: Untersuchungsverfahren

Dargestellt sind die Impfantigene mit der jeweiligen Abkürzung, Messmethode und Referenz.

PRP = Polyribosylribitolphosphat; 7 valentes Pneumokokken-PS-Konjugat = 7 valentes Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugat

2.3.3 Untersuchung der Verträglichkeit

Die systematische Erfassung unerwünschter Ereignisse zur Ermittlung der Verträglichkeit erfolgte in einem Zeitraum von jeweils einem Monat nach Verabreichung der Impfstoffe. Einerseits erfolgte eine ärztliche klinische Untersuchung und andererseits eine Bewertung durch die Eltern.

Akute Reaktionen innerhalb von 30 Minuten nach der Impfung wurden auf dem sogenannten Impfdokumentationsbogen dokumentiert. Auf diesem wurden auch mit überwiegend geschlossenen Fragen Informationen über die Erfüllung der aktuellen Voraussetzungen, die zur weiteren Teilnahme an der Studienbehandlung qualifizierten, außerdem über die aktuelle Medikation, den aktuellen GvHD-

Status und die Durchführung der Impfung gesammelt. Im Anschluss wurde den Eltern ein Elterntagebuch übergeben, in dem die auftretenden Ereignisse nach der Impfung in der ambulanten Phase zwischen den Behandlungen systematisch erfasst wurden und das Aufschlüsse über den Gesundheitszustand der Patienten bis zum nächsten Impftermin gab.

Die Elterntagebücher und Impfdokumentationsbögen enthielten Auswahllisten, Tabellen, graphische Eingabeelemente sowie Freitexte.

Im Elterntagebuch erfolgte einerseits eine aktive Erfassung der Nebenwirkungen, indem das Auftreten der Lokalsymptome Rötung, Schwellung und Schmerz an den Injektionsstellen und der Allgemeinsymptome Fieber, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit und Schläfrigkeit in verschiedenen Ausprägungen konkret abgefragt wurde. Hierzu gab es im Elterntagebuch konkrete Erläuterungen, mit deren Hilfe die Ausprägung der Nebenwirkungen Schmerz, Reizbarkeit, Schläfrigkeit und Appetitlosigkeit von den Eltern in verschiedene Schweregrade (von 0 = keine Symptomatik bis 3 = schwere Symptomatik) eingeteilt werden musste.

Die Impfreaktionen in Form von Rötung und Schwellung wurden anhand einer im Elterntagebuch enthaltenen Skala in Zentimetern bestimmt. Die gemessene Temperatur wurde von den Eltern als Wert erfasst. Alle Lokal- und Allgemeinreaktionen wurden nach der Impfung für den Impftag sowie für die darauf folgenden drei Tage dokumentiert. Näheres zur Kategorisierung der Nebenwirkungen findet sich im Abschnitt 2.5.5.

Andererseits gab es für nicht an der Studie beteiligte Ärzte und Eltern die Möglichkeit, im Freitext ggf. auftretende andere allgemeine oder örtliche Symptome oder nicht abgefragte bzw. über die Beobachtungszeit von drei Tagen nach der Impfung hinausgehende unerwünschte Ereignisse zu notieren.

Abgeschlossen wurde die Untersuchung der Verträglichkeit dadurch, dass die zurückgegebenen Elterntagebücher vom Prüfarzt gesichtet und im Hinblick auf das Auftreten eines unerwünschten oder unerwarteten Ereignisses bewertet wurden und ein solches Ereignis ggf. im ärztlichen Teil des Elterntagebuches dokumentiert wurde.

2.4 Validierung der Daten

Die IKAST-Daten wurden mittels elektronischer Datenverarbeitung erfasst und die Richtigkeit der Daten durch Validitäts- und Konsistenzchecks mit Kontrolle ausgewählter Datenfelder im Vier-Augen-Prinzip überprüft.

Die validierten Daten wurden in einer Datenbank abgelegt. Die Dateien wurden dort durch ein Passwort vor unberechtigtem Zugriff geschützt, so dass nur die Doktorandin und das für das Monitoring und die Auswertung der Studie verantwortliche Studienpersonal Zugriff darauf hatten. Sämtliche für die IKAST-Studie erstellten Dateien wurden nach jeder Aktualisierung durch ein Backup auf einem externen Datenträger gesichert. Am Ende der Behandlung wurde die Datenbank nach Eingabe aller Eintragungen und nach Klärung aller offenen Fragen (*Queries*) sowie Durchführung der Validitätskontrolle geschlossen.

2.5 Statistische Methoden

Im nachfolgenden Abschnitt werden die statistischen Verfahren zur Auswertung der primären Studienziele näher beschrieben.

Primäre Studienziele waren 1.) die „Prüfung des serologischen Ansprechens auf die Grundimmunisierung mit dem [...] Kombinationsimpfstoff Infanrix hexaTM definiert als Nachweis eines schützenden Titers bzw. eines mehr als zweifachen Titeranstiegs gegen mindestens zwei von sechs der in Infanrix hexaTM enthaltenen Antigene“ und 2.) die „Prüfung des serologischen Ansprechens auf die Grundimmunisierung mit dem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PrevenarTM definiert als Nachweis eines schützenden Antikörpertiters bzw. eines mehr als zweifachen Titeranstiegs gegen mindestens drei von sieben der in PrevenarTM enthaltenen Pneumokokkenantigene.“

Für die weiteren Analysen wurden die Antigene der drei Poliomyelitis-Virustypen I, II und III sowie die Pertussisantigene Pertussistoxoid (PT), filamentöses Hämagglutinin (FHA) und Pertactin (PTN) als jeweils ein Antigen zusammengefasst.

2.5.1 Statistische Hypothesen für die konfirmatorische Auswertung der Hauptziele

Zur Untersuchung der o. g. primären Studienziele wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

„Nullhypothese:

Es zeigen $\leq 60\%$ der Patienten nach der Grundimmunisierung der IKAST-Behandlung ein serologisches Ansprechen gegenüber $\geq 2/6$ der in Infanrix hexaTM enthaltenen Antigene.

Alternativhypothese:

Ein serologisches Ansprechen gegenüber $\geq 2/6$ der in Infanrix hexaTM enthaltenen Antigene ist bei $> 60\%$ der Patienten nach der Grundimmunisierung nachweisbar.

Nullhypothese:

Es zeigen $\leq 60\%$ der Patienten nach der Grundimmunisierung der IKAST-Behandlung ein serologisches Ansprechen gegenüber $\geq 3/7$ Pneumokokkenantigenen.

Alternativhypothese:

Ein serologisches Ansprechen gegenüber $\geq 3/7$ Pneumokokkenantigenen ist bei $> 60\%$ der Patienten nach der Grundimmunisierung nachweisbar.“

2.5.2 Definition des serologischen Ansprechens

Das serologische Ansprechen auf ein Impfantigen nach Durchführung der Grundimmunisierung bzw. Auffrischungsimpfung wurde definiert als „Nachweis eines schützenden Titers oder Nachweis eines mehr als zweifachen Titeranstiegs“ im Vergleich zum Titer vor der ersten Impfung. „Falls bereits vor der Grundimmunisierung bzw. Auffrischungsimpfung ein schützender Titer [vorlag,

konnte] zur Beurteilung des Ansprechens lediglich das Kriterium des Titeranstiegs herangezogen werden.“

Die drei Pertussis-Antigene sowie die drei Poliomyelitis-Virustypen I, II und III wurden zu jeweils einem Antigen zusammengefasst und nur ein Ansprechen auf jeweils alle drei Impfstoffkomponenten als erfolgreiches Ansprechen auf die Pertussisimpfung bzw. die Polioimpfung bewertet.

2.5.3 Definition des schützenden Titers

Impfantigen	Abk.	Einheit	Detektionslimit	schützender Titer
Tetanustoxoid	T	IE/ml	0,1	$\geq 0,1$
Diphtherietoxoid	D	IE/ml	0,05	$\geq 0,1$
<u>Azelluläre Pertussisantigene</u>	Pa			
Pertussistoxoid	PT	EL.U/ml	8	nicht definiert
filamentöses Hämagglutinin	FHA	EL.U/ml	8	nicht definiert
Pertactin	PTN	EL.U/ml	8	nicht definiert
<u>Hepatitis B-Surface-Antigen</u>	HBs	mIU/ml	5	≥ 10
<u>Inaktivierte Poliovakzine</u>	IPV			
-Typ I		N-Test-Titer	(1:4)	$\geq 1:4$
-Typ II		N-Test-Titer	(1:4)	$\geq 1:4$
-Typ III		N-Test-Titer	(1:4)	$\geq 1:4$
<u>Hib-PRP-Protein-Konjugat</u>	Hib-PRP	$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 1,0$
<u>7 valentes Pneumokokken-PS-Konjugat</u>	7vPC			
Serotyp-4		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$
Serotyp-6B		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$
Serotyp-9V		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$
Serotyp-14		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$
Serotyp-18C		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$
Serotyp-19F		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$
Serotyp-23F		$\mu\text{g/ml}$	0,1	$\geq 0,5$

Tabelle 2: Übersicht über die Impfantigene und Definition des schützenden Titers

Dargestellt sind die Impfantigene mit der jeweiligen Abkürzung, der Messeinheit, dem Detektionslimit und dem schützenden Titer (falls definiert).

Hib = *Hämophilus influenzae* Typ B; PRP = Polyribosylribitolphosphat; 7vPC = 7 valentes Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugat

Wie in der obigen Tabelle, die zum Teil dem IKAST-Studienprotokoll entnommen ist, dargestellt, wurde bei Hepatitis B eine Konzentration von Anti-HBs ≥ 10 mIU/ml als schützender Titer definiert, bei Tetanusantitoxin sowie Diphtherieantitoxin jeweils eine Konzentration von $\geq 0,1$ IE/ml als schützender

Titer gewertet und bei *Hämophilus influenzae* Typ B-Antigen eine Antikörperkonzentration von $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$. Beim Poliomyelitis N-Test-Titer lag der schützende Titer bei $\geq 1:4$.

Allerdings wurde ein schützender Titer für die Poliomyelitis nur dann als solcher gewertet, wenn die Titer für die jeweiligen Poliomyelitis-Virustypen I, II und III bei allen drei Typen oberhalb der genannten Schutzgrenze lagen.

Für die azellulären Pertussisantigene ist aktuell kein schützender Titer definiert. Daher konnte hier nur das serologische Ansprechen als Kriterium zur Wirksamkeit herangezogen werden.

Bei den Pneumokokkenantigenen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F lag die schützende Antikörperkonzentration bei $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$, da sich dieser Grenzwert in einer großen Impfstudie mit 7-valentem Pneumokokkenimpfstoff an gesunden Kindern als *in vitro*-Korrelat für eine klinische Schutzwirkung herausgestellt hatte. (23)

Werte unterhalb des Detektionslimits der einzelnen Tests wurden mit dem halben Wert des unteren Detektionslimits, Werte oberhalb des Detektionslimits wurden mit dem Wert des oberen Detektionslimits in die Analyse einbezogen.

2.5.4 Auswertung der Hauptziele

Zur Untersuchung der primären Studienfrage wurde das serologische Ansprechen zunächst für die einzelnen Impfantigene getrennt analysiert. Aus diesen Daten wurde der Anteil der Patienten berechnet, der nach der dritten Impfung auf mindestens zwei der in Infanrix hexa™ bzw. drei der in Prevenar™ enthaltenen Antigene angesprochen hatte. Im Fall von Infanrix hexa™ wurden - wie oben bereits erwähnt - die drei Pertussis-Antigene sowie die drei Poliomyelitis-Virustypen I, II und III zu jeweils einem Antigen zusammengefasst und nur ein Ansprechen auf jeweils alle drei Impfstoffkomponenten als erfolgreiches Ansprechen gewertet. Das Erreichen des primären Studienziels wurde unter Zugrundelegung einer Binominalverteilung für eine vorgegebene

Erfolgswahrscheinlichkeit von 60 % (Nullhypothese: Erfolgswahrscheinlichkeit ≤ 60 %, einseitiger Test) mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ mittels des Chi-Quadrat-Tests überprüft.

2.5.5 Auswertung der Nebenziele

Die Wirksamkeit wurde darüber hinaus durch die Bestimmung des Anteils der Patienten, der eine schützende Antikörperkonzentration gegen die verschiedenen Impfantigene aufwies, ermittelt. Außerdem wurden die geometrischen Mittelwerte der Antikörperkonzentrationen in der Studienkohorte sowie in vorab spezifizierten Subgruppen (z. B. Altersklasse (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre) und Spendertyp (verwandt und unverwandt)) berechnet.

Die Verträglichkeit der Behandlung wurde deskriptiv ausgewertet. Zur Untersuchung potentieller Einflussfaktoren auf Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung wurde eine explorative Analyse unter Anwendung eines univariaten, logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Somit konnte eine Abschätzung des Therapieeffektes unter Berücksichtigung verschiedener Variablen wie Alter, Geschlecht, Vorbehandlung, Art der Grunderkrankung, Immunglobulingabe zwischen SZT und erster Impfung, Vorhandensein oder prophylaktische Therapie einer chronischen GvHD, Stammzellquelle, Spendertyp und T-Zell-Depletion erfolgen.

Alle potentiellen Einflussfaktoren, z. B. Diagnose, Alter, Geschlecht etc. wurden in Kategorien eingeteilt (z. B. Alter < 6 Jahre und ≥ 6 Jahre). Der Einfluss dieser Variablen auf die kategorialen Zielparameter Ansprechrate und Schutzrate wurde mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests überprüft.

Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Diese Auswertungen wurden mittels des Statistikprogramms SPSS durchgeführt.

Lokale und systemische Reaktionen wurden wie oben beschrieben in einem standardisierten Elterntagebuch und einem Ärztedokumentationsbogen für die Dauer eines Monats nach jeder Impfung erfasst.

Zur Erfassung des Lokalsymptoms Schmerz wurde dieser für die Dokumentation in den Elterntagebüchern in vier Schweregrad-Kategorien unterteilt:

- „Grad 0: keine Schmerzen
- Grad 1: leichter Schmerz, Empfindlichkeit bei Berührung
- Grad 2: Schreien bzw. Schmerzäußerung bei Berührung
- Grad 3: Bewegungseinschränkung, spontaner Schmerz“

Die Kategorisierung der in der Einheit Zentimeter dokumentierten Angaben zu den Lokalsymptomen Rötung und Schwellung erfolgte für die Auswertung in den drei folgenden Schweregraden:

- Grad 0: keine Rötung bzw. Schwellung
- Grad 1: Rötung bzw. Schwellung > 0 bis 5 cm
- Grad 2: Rötung bzw. Schwellung > 5 bis 10 cm
- Grad 3: Rötung bzw. Schwellung > 10 cm.

Die Angaben zur Körpertemperatur wurden folgendermaßen klassifiziert:

- Grad 0: Temperatur < 38°C
- Grad 1: Temperatur 38°C bis < 38,5°C
- Grad 2: Temperatur 38,5°C bis < 39,5°C
- Grad 3: Temperatur $\geq$ 39,5°C.

Aus diesen Angaben wurden bei der Erfassung der Daten der maximale Grad einer möglichen Impfreaktion, der Tag des Maximums sowie deren Dauer und ggf. die über drei Tage hinausgehende Dauer ermittelt.

Die Auswertung der systematisch erfassten Nebenwirkungen erfolgte einerseits für die Gesamtkohorte, andererseits getrennt für die beiden Altersgruppen 1 bis < 6 Jahre (bzgl. Infanrix hexa™ innerhalb der zugelassenen Indikation Geimpfte) und 6 bis 17 Jahre (bzgl. Infanrix hexa™ außerhalb der zugelassenen Indikation Geimpfte). Die Häufigkeit des Auftretens von Symptomen mit einem Schweregrad > 2 in den beiden Altersgruppen wurde mittels des exakten,

zweiseitigen Fisher-Tests gegenübergestellt und bei einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienablauf und Charakterisierung der Studienkohorte

Zwischen September 2003 und September 2005 konnten insgesamt 77 Kinder- und Jugendliche aus zehn pädiatrischen Transplantationszentren in der Bundesrepublik Deutschland in die IKAST-Studie rekrutiert werden. Diese pädiatrischen Patienten wurden zwischen Oktober 2003 und November 2006 nach dem in Abschnitt 2.1 erläuterten Behandlungsplan vakziniert.

Bereits zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll vorgesehenen Zwischenanalyse mit 53 Patienten im Jahr 2005 konnte die primäre Studienfrage sowohl für die Immunogenität von Prevenar™ als auch von Infanrix hexa™ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ positiv beantwortet werden. Vor dem Hintergrund dieses vorzeitigen Erreichens des primären Studienziels in der Zwischenanalyse wurde die Patientenrekrutierung für die Studie nach Aufnahme von 77 anstatt der ursprünglich geplanten 100 Patienten beendet.

Diese Dissertationsschrift berichtet über die Daten der gesamten Studienkohorte, deren demographische und klinische Charakteristika in Tabelle 3 dargestellt sind.

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 1,4 und 17 Jahren¹ (Median 8,3 Jahre), und umfasste mit 64% einen beachtlichen Anteil von Schulkindern und Jugendlichen, für die die Vakzinierung mit den Studienimpfstoffen außerhalb der zugelassenen Altersindikation erfolgte. Das Verhältnis der Geschlechter war mit 58 % männlichen und 42 % weiblichen Teilnehmern etwas zugunsten der Jungen verschoben.

Nahezu zwei Drittel der Patienten erhielt Stammzellen aus Knochenmark und ein Drittel periphere Blutstammzellen. Im Einklang mit dem allgemeinen Trend bei pädiatrischen allogenen Stammzelltransplantationen erhielt die Mehrzahl (55 %) der Patienten Stammzellen von einem unverwandten Fremdspender.

¹ Ein Patient, der zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 16 Jahre alt war und bei dem die zu diesem Zeitpunkt geplante IKAST-Impfung aus klinischen Gründen verschoben werden musste, erhielt die erste Impfung im IKAST-Konzept im Alter von 17 Jahren und fünf Tagen; die hierbei erzielten Daten wurden in die Auswertung einbezogen, obwohl das Einschlusskriterium "Alter zum Zeitpunkt des Impfbeginns ≤ 16 Jahre" formell nicht erfüllt war.

	Anzahl [n]	Anteil [%]
Patientenzahl	77	100
Medianes Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten Impfung, Jahre (Spannweite)	8,3 (1,4-17,0) ¹⁾	
Altersgruppe < 6 Jahre	28	36
Altersgruppe ≥ 6 Jahre	49	64
Geschlecht, männlich	45	58
Stammzellquelle		
Knochenmark	50	65
Periphere Blutstammzellen	25	32
Knochenmark und periphere Blutstammzellen	1	1
Stammzellen aus Nabelschnurblut	1	1
Spendertyp		
Verwandter Spender	35	45
Unverwandter Fremdspender	42	55
Diagnosen		
Akute lymphatische Leukämie	33	43
Akute myeloische Leukämie	11	14
Myelodysplastisches Syndrom/ Juvenile myelomonozytäre Leukämie	11	14
Chronische myeloische Leukämie	6	8
Schwere aplastische Anämie	4	5
β-Thalassaemie	4	5
Andere	8	10
Konditionierungsbehandlung		
<i>Total body-irradiation</i> (Ganzkörperbestrahlungs)-basiert	37	48
Busulfan-basiert	36	47
Cyclophosphamid	4	5
<i>In vivo</i>-T-Zell-Depletion		
Keine	28	36
Gabe von Anti-Thymozyten-Globulin	49	64
IVIg-Gabe nach Transplantation	67	87
GvHD-Prophylaxe		
Keine	1	1
Cyclosporin A	22	29
Cyclosporin A + Methotrexat	52	67
Cyclosporin A + Methotrexat + Mycophenolatmofetil	2	3
Medianer Abstand zwischen SZT und 1. Impfung, Monate (Spannweite)	8,2 (6 - 9)	
GvHD / Immunsuppression bei 1. Impfung	15	19
Auswertbare Patienten bzgl. der primären Studienfrage		
Nach drei Impfungen mit Prevenar TM	67	87
Nach drei Impfungen mit Infanrix hexa TM	68	88

Tabelle 3: Charakteristika der Studienkohorte

Dargestellt sind die Charakteristika der Studienkohorte mit der jeweils absoluten Anzahl sowie dem prozentualen Anteil bezogen auf die Gesamtkohorte von 77 Patienten.

IVIg = Intravenöses Immunglobulinpräparat; GvHD = Spender-gegen-Empfänger-Krankheit (engl.: *graft-versus-host-disease*); SZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. 1) vgl. Fußnote Seite 27

Die Diagnosen der Studienteilnehmer wiesen ein breites Spektrum vorwiegend maligner, aber auch einiger nicht-maligner Erkrankungen auf, so dass in der IKAST-Studie ein typisches, pädiatrisches Stammzelltransplantationskollektiv abgebildet ist. Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmer erhielt eine bestrahlungsbasierte Konditionierungstherapie, während bei der anderen Hälfte eine ausschließlich Chemotherapie-basierte Konditionierung verabreicht wurde. Entsprechend des hohen Anteils von Fremdspendertransplantationen erfolgte bei mehr als der Hälfte der Patienten vor der Transplantation eine Serotherapie in Form einer *in vivo*-T-Zell-Depletion mittels Anti-Thymozyten-Globulin (ATG).

15 Patienten standen bei Beginn der Impfungen, in der Regel aufgrund des Auftretens einer GvHD nach der Transplantation, unter dem Einfluss einer medikamentösen immunsuppressiven Therapie oder litten an einer solchen GvHD ohne immunsuppressive Therapie, so dass die IKAST-Studie auch eine explorative Analyse der Immunogenität und Wirksamkeit der Studienimpfstoffe in dieser besonders infektionsgefährdeten und damit klinisch besonders relevanten Subgruppe ermöglicht.

Nach der Grundimmunisierung mit drei Impfungen erwiesen sich hinsichtlich der primären Studienfrage „Serologisches Ansprechen“ für die Impfung mit Prevenar™ 67 Patienten und für die Impfung mit Infanrix hexa™ 68 Patienten und damit mehr als 85% der Studienkohorte als auswertbar.

Insgesamt erlaubte die Breite der IKAST-Studienkohorte eine Analyse einer Reihe potentieller Einflussfaktoren auf den Impferfolg, wie z. B. Patientenalter, Spendertyp, Art der Konditionierung, Gabe von ATG zur *in vivo*-T-Zell-Depletion sowie Vorhandensein einer chronischen GvHD bei Impfbeginn.

3.2 Primäre Studienfrage

Abbildung 2 veranschaulicht die Ergebnisse der Analyse der primären Studienfrage: Zeigen mehr als 60 % der geimpften Patienten nach der aus drei Impfungen bestehenden Grundimmunisierung ein serologisches Ansprechen auf mindestens drei der sieben Pneumokokkenantigene bzw. mindestens zwei der sechs in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene?

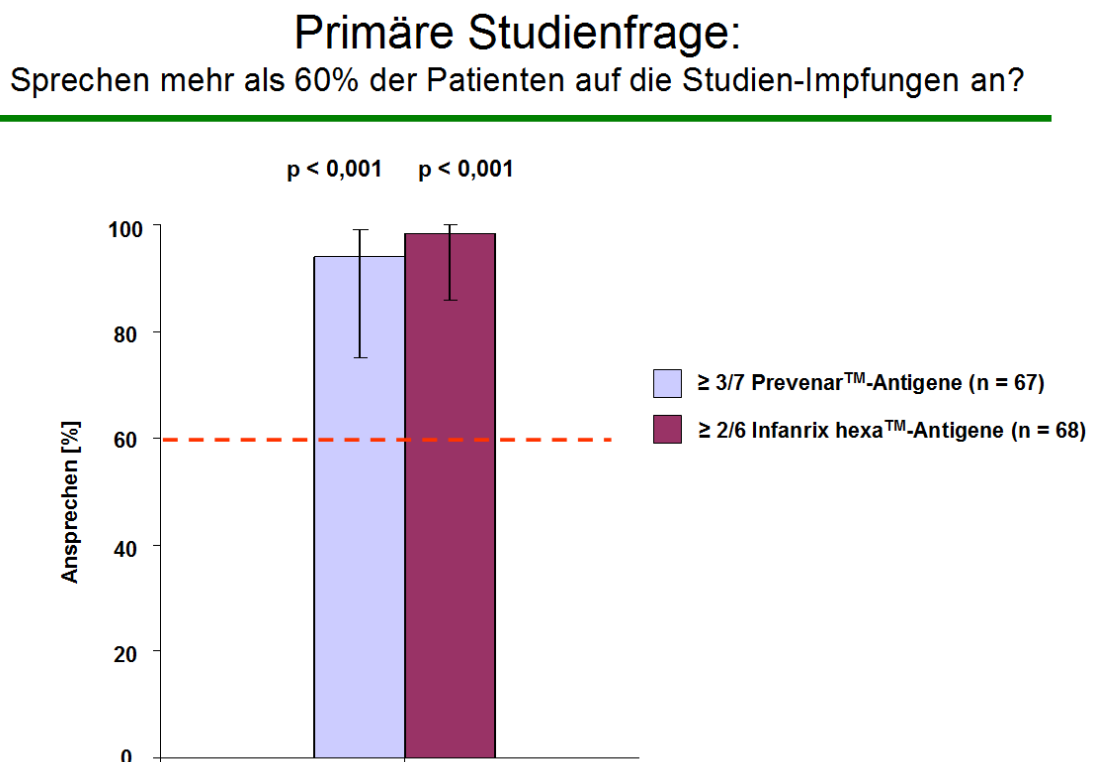


Abb. 2: Primäre Studienfrage

Dargestellt ist das serologische Ansprechen der Patienten auf die Grundimmunisierung mit Prevenar™ bzw. Infanrix hexa™ im Hinblick auf die primäre Studienfrage mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Nach der Grundimmunisierung zeigten 63 von 67 bzgl. der primären Studienfrage auswertbaren Patienten und damit 94 % ein serologisches Ansprechen auf mindestens drei der sieben in Prevenar™ enthaltenen Antigene. Zudem hatten nach der Grundimmunisierung 67 von 68 Patienten und damit 99 % serologisch auf mindestens zwei der sechs in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene

angesprochen. Somit konnte die primäre Studienfrage für beide Studienimpfstoffe mit einer extrem niedrigen Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,001$) positiv beantwortet werden.

3.3 Immunologische Wirksamkeit von Prevenar™

Neben dem in der primären Studienfrage abgebildeten, kombinierten Endpunkt wurde das serologische Ansprechen auf die einzelnen, in Prevenar™ enthaltenen serotyp-spezifischen Pneumokokken-Antigene untersucht.

Ansprechen auf Prevenar™-Impfung

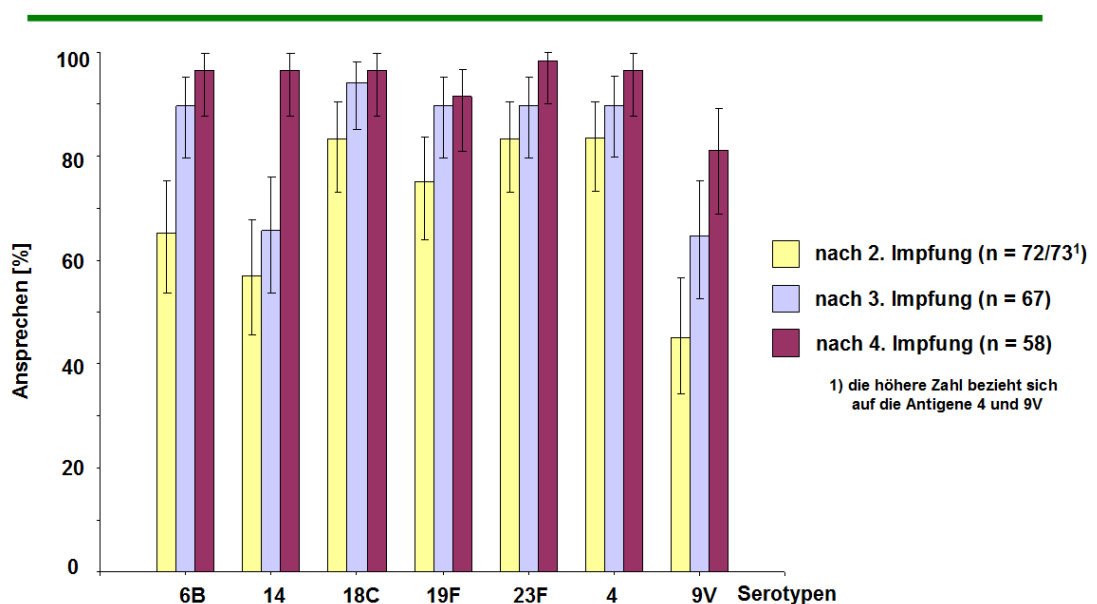


Abb. 3: Serologisches Ansprechen auf die Prevenar™-Impfung

Dargestellt ist das serologische Ansprechen auf die in Prevenar™ enthaltenen serotyp-spezifischen Pneumokokken-Antigene gemäß der Definition in Abschnitt 2.5.2 zu den verschiedenen Impfzeitpunkten. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an. n = Anzahl evaluierbarer Patienten ¹⁾ die höhere Zahl bezieht sich auf die Pneumokokken-Serotypen 9V und 4

Wie in Abbildung 3 gezeigt, lagen die serologischen Ansprechraten nach der zweiten Impfung für die verschiedenen Pneumokokkenantigene zwischen 45 % und 84 %. Die niedrigste Ansprechrates zeigte sich dabei für das Antigen des Serotyps 9V, die höchste Ansprechrates verzeichnete das Antigen des Serotyps 4.

Nach Abschluss der Grundimmunisierung mit der dritten Impfung sprachen zwischen 65 % und 94 % der Patienten auf die unterschiedlichen Pneumokokken-serotypen an. Auch hier zeigte sich beim Antigen des Serotyps 9V das niedrigste Ansprechen.

Nach der dritten Impfung ergab sich im Vergleich zu den Ansprechraten nach der zweiten Impfung für die einzelnen serotyp-spezifischen Antigene ein Anstieg der Ansprechraten zwischen 7 % und 43 % (Median 15 %). Dieser Anstieg der Ansprechraten durch die dritte Impfung ist ein Hinweis darauf, dass ein erheblicher Anteil der Patienten von der dritten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung profitiert.

Mit Ausnahme des Antigens des Serotyps 9V (81 %) zeigten sich nach der vierten Impfung (Boosterimpfung) für alle in Prevenar™ enthaltenen Antigene Ansprechraten von mehr als 90 %.

Das insgesamt gute serologische Ansprechen auf die in Prevenar™ enthaltenen serotyp-spezifischen Antigene spiegelte sich auch in den in der gesamten Studienkohorte erzielten, mittleren Antikörperkonzentrationen für die verschiedenen Pneumokokken-Serotypen wider. Die Analyse der mittleren Antikörperkonzentrationen (GMC) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten in Abbildung 4 zeigt, dass es bereits nach zwei Impfungen zu einem signifikanten Anstieg der vor Impfbeginn lediglich im Bereich der Schutzwelle liegenden Antikörperkonzentrationen kam und dass nach der dritten und vierten Impfung ein weiterer substantieller und statistisch signifikanter Anstieg der Antikörperkonzentrationen zu verzeichnen war.

Antikörperspiegel nach Prevenar™-Impfung

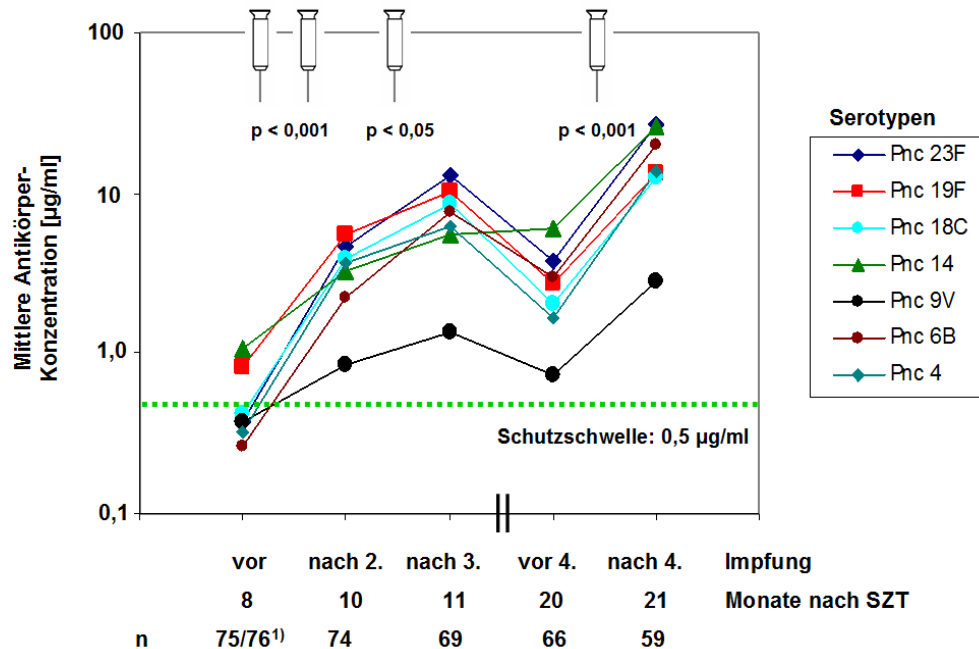


Abb. 4: Antikörperspiegel nach Prevenar™-Impfung

Dargestellt sind die mittleren Antikörperkonzentrationen gegen die in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen zu den verschiedenen Zeitpunkten mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit bzgl. des Vergleichs zweier Zeitpunkte (vor erster versus nach zweiter Impfung; vor dritter versus nach dritter Impfung; vor vierter versus nach vierter Impfung). Eine schützende Antikörperkonzentration liegt ab 0,5 µg/ml vor und definiert die Schutzwelle.

Pnc = Pneumokokken-Serotyp; n = Anzahl evaluierbarer Patienten ¹⁾ die höhere Zahl bezieht sich auf die Pneumokokken-Serotypen 9V und 4

Abbildung 4 zeigt darüber hinaus, dass es in den neun Monaten zwischen der Grundimmunisierung und der Booster-Impfung zu einem Abfall der Antikörperkonzentrationen bei allen Serotypen außer Pnc 14 kam, wobei die definierte Schutzwelle für keinen Serotypen unterschritten wurde.

Nach der einmaligen Boosterimpfung (4. Impfung) war für alle Serotypen ein erheblicher Anstieg der Antikörperkonzentrationen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis gibt einen indirekten Hinweis auf die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses durch die Grundimmunisierung mit Prevenar™.

Als klinisch relevantesten Parameter analysierten wir abschließend den Anteil der Patienten, der zu den verschiedenen Zeitpunkten schützende Antikörperkonzentrationen aufwies.

trationen gegenüber allen in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Antigenen aufwies (Abbildung 5).

Schutzrate nach Prevenar™-Impfung

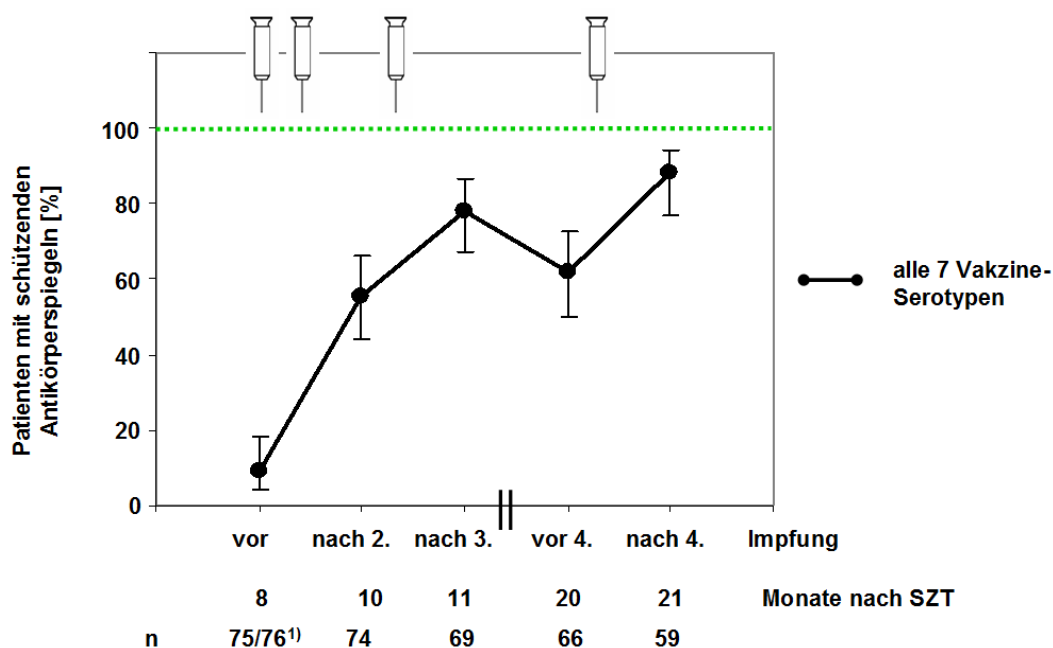


Abb. 5: Schutzrate nach Prevenar™-Impfung

Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten mit schützenden Antikörperkonzentrationen gegen alle sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an. n = Anzahl evaluierbarer Patienten; ¹⁾ die höhere Zahl bezieht sich auf die Pneumokokken-Serotypen 9V und 4

Während die Schutzrate gegen alle sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen vor der ersten Impfung unter 10 % lag, betrug sie nach zwei Impfungen 55 % und nach der dritten Impfung - und damit bereits elf Monate nach SZT - nahezu 80 %. Zwischen der dritten und vierten Impfung war trotz des in Abbildung 4 dargestellten Abfalls der mittleren Antikörperkonzentrationen nur ein moderater Abfall der Schutzrate auf 62 % zu verzeichnen. Nach der vierten Impfung ergab sich eine Schutzrate gegen alle Prevenar™-Serotypen von nahezu 90 %.

Zusammenfassend weisen die hier dargestellten Daten zur Immunogenität von Prevenar™ darauf hin, dass bereits durch die ersten beiden Impfungen bei der Mehrzahl der Patienten schützende Antikörperspiegel erzielt werden und die dritte Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung einen substantiellen zusätzlichen Effekt bewirkt. Darüber hinaus ergeben sich aufgrund der Ergebnisse zur vierten Impfung klare Hinweise auf die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses durch die Grundimmunisierung mit Prevenar™.

3.4 Immunologische Wirksamkeit von Infanrix hexa™

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zur Immunogenität von Infanrix hexa™ dargestellt.

Zunächst wurde das serologische Ansprechen auf die einzelnen in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene bzw. Impfstoffkomponenten untersucht, welches in Abbildung 6 dargestellt ist.

Ansprechen auf Infanrix hexa™-Impfung

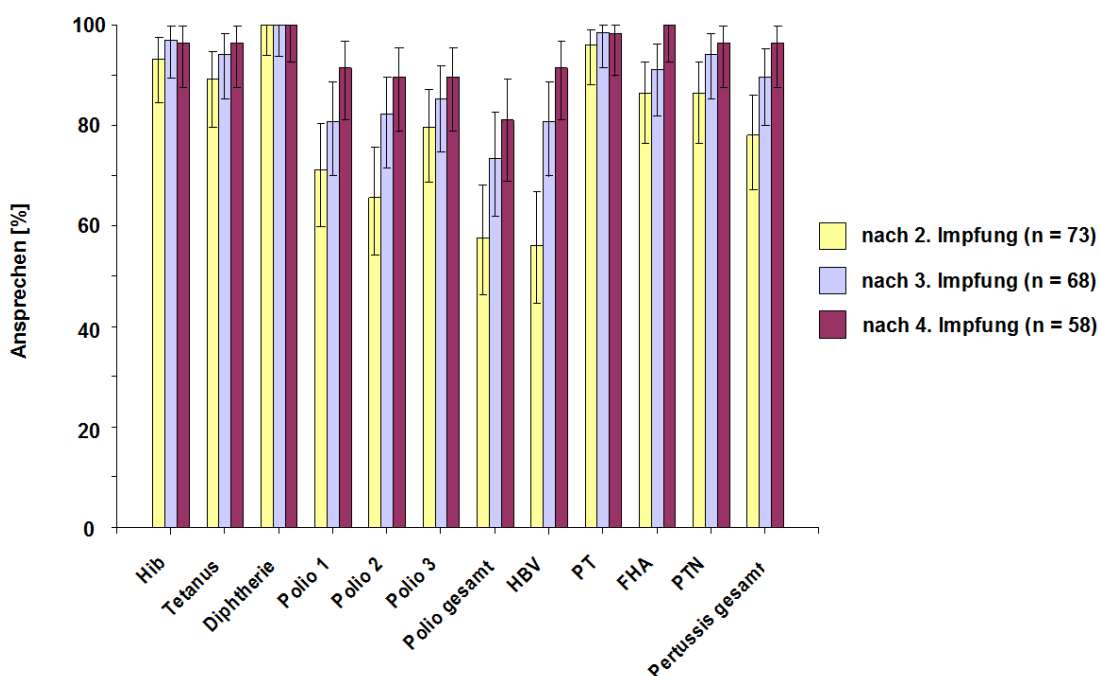


Abb. 6: Ansprechen auf die Infanrix hexa™-Impfung

Dargestellt ist das serologische Ansprechen auf die in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene bzw. Impfstoffkomponenten gemäß der Definition in Abschnitt 2.5.2 zu den verschiedenen Impfzeitpunkten. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an. Hib = *Hämophilus influenzae* Typ B; Tetanus = Tetanustoxoid; Diphtherie = Diphtherietoxoid; Polio 1 = Inaktivierte Poliovakzine Typ I; Polio 2 = Inaktivierte Poliovakzine Typ II; Polio 3 = Inaktivierte Poliovakzine Typ III; HBV = Hepatitis B-Virus; PT = Pertussistoxoid von *Bordetella pertussis*; FHA = filamentöses Hämagglutinin von *Bordetella pertussis*; PTN = Pertactin von *Bordetella pertussis*; n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Wie in Abbildung 6 gezeigt lagen die serologischen Ansprechraten nach der zweiten Impfung für die verschiedenen Antigene zwischen 56 % und 100 % und nach Abschluss der Grundimmunisierung mit der dritten Impfung zwischen 74 % und 100 %. Nach der Grundimmunisierung zeigte das Ansprechen auf alle drei

untersuchten Poliovakzinetypen die niedrigste Rate, die höchste Ansprechrate verzeichnete das Antigen Diphtherietoxoid, welche bereits nach der zweiten Impfung 100 % betrug.

Durch die dritte Impfung ergab sich für die einzelnen Antigene ein Anstieg der Ansprechraten zwischen 0 % und 44 % (Median 8 %). Der Anstieg der Ansprechraten nach der dritten Impfung ist auch hier - wie bereits bei den Untersuchungen zum Ansprechen auf die Prevenar™-Impfung in Abschnitt 3.3 dargestellt - ein Hinweis darauf, dass ein erheblicher Anteil der Patienten von der dritten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung profitiert.

Mit Ausnahme des gleichzeitigen serologischen Ansprechens auf alle drei Poliovakzinetypen (81 %) zeigten sich nach der vierten Impfung bei allen anderen der in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene bzw. Impfstoffkomponenten Ansprechraten von mindestens 90 %.

Das insgesamt gute serologische Ansprechen auf die in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf der mittleren Antikörperkonzentration für die verschiedenen Impfantigene wider (Abbildung 7).

Antikörperspiegel nach Infanrix hexa™-Impfung

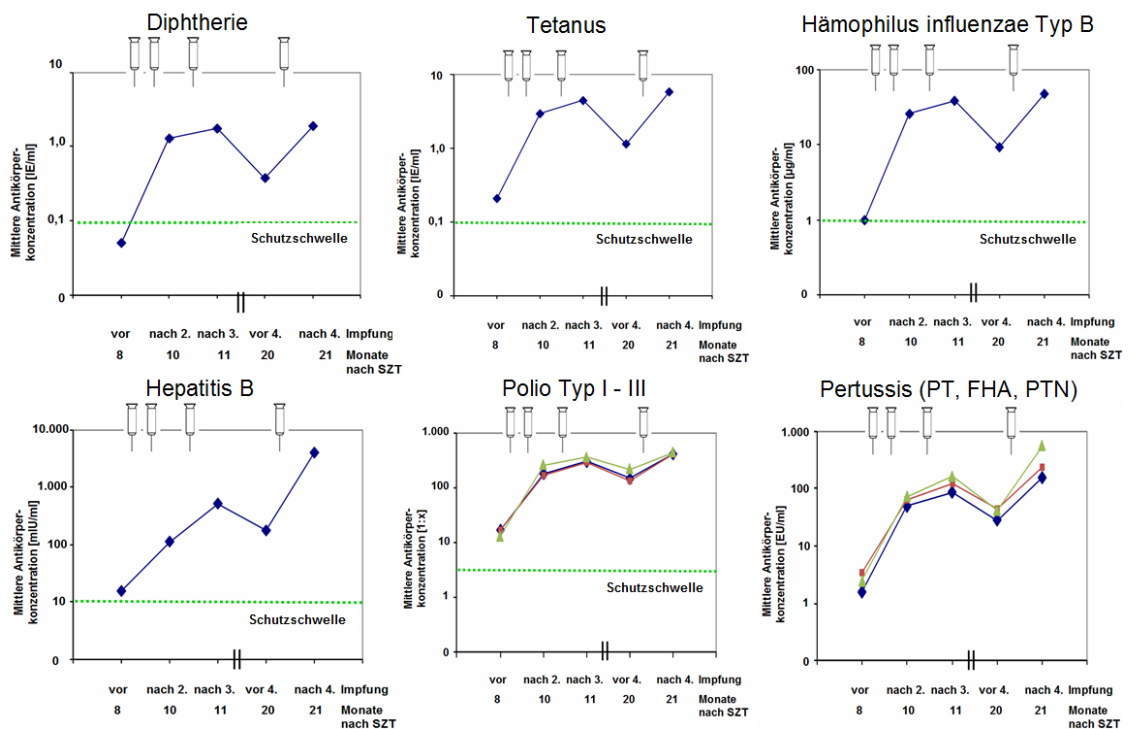


Abb. 7: Antikörperkonzentrationen nach Infanrix hexa™-Impfung

Dargestellt sind die mittleren Antikörperkonzentrationen für die in Infanrix hexa™ enthaltenen Impfstoffkomponenten zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die jeweils schützende Antikörperkonzentration ist durch die grün gestrichelte Linie („Schutzschwelle“) gekennzeichnet, eine schützende Antikörperkonzentration für die verschiedenen Pertussiskomponenten ist nicht definiert.

Polio 1 = Inaktivierte Poliovakzine Typ I (blaue Linie); Polio 2 = Inaktivierte Poliovakzine Typ II (rote Linie); Polio 3 = Inaktivierte Poliovakzine Typ III (grüne Linie); PT = Pertussistoxoid von Bordetella pertussis (blaue Linie); FHA = filamentöses Hämagglutinin von Bordetella pertussis (rote Linie); PTN = Pertactin von Bordetella pertussis (grüne Linie)

Die Analyse der mittleren Antikörperkonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten zeigt, dass es bereits nach zwei Impfungen zu einem signifikanten Anstieg der vor Impfbeginn für die meisten Antigene nur im Bereich der Schutzschwelle liegenden Antikörperspiegel kam und dass nach der dritten Impfung ein weiterer Anstieg der Antikörperkonzentrationen zu verzeichnen war. Deutlich zu erkennen ist - wie schon bei den Analysen zu den Pneumokokkenantigenen - der Abfall der Antikörperkonzentrationen in den neun Monaten zwischen der Grundimmunisierung und der Booster-Impfung, wobei die Schutzschwelle bei den Impfstoffkomponenten für Hepatitis B, Diphtherie, Tetanus, Polio und Hämophilus influenzae Typ B nach Impfbeginn nicht mehr unterschritten wurde. Wie bereits erläutert, existiert für die Pertussisantigene

keine etablierte Schutzwelle, daher war bzgl. der Pertussisantigene zu diesem Parameter keine Analyse möglich.

Darüber hinaus ist für alle in Infanrix hexa™ enthaltenen Impfantigene nach der einzelnen Booster-Impfung (vierte Impfung) ein substantieller Anstieg der Antikörperkonzentrationen zu erkennen, der sich für die Hepatitis B-Komponente am deutlichsten und klinisch bedeutsamsten darstellt. Damit ergibt sich - wie zuvor für Prevenar™ beschrieben - auch hier ein Hinweis auf die Induktion eines soliden immunologischen Gedächtnisses durch die aus drei Impfungen bestehende Grundimmunisierung.

Abschließend analysierten wir als klinisch relevantesten Parameter den Anteil der Patienten, der zu den verschiedenen Zeitpunkten schützende Antikörperkonzentrationen gegenüber allen fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigenen, für die ein schützender Titer definiert ist, aufwies (Abbildung 8).

Schutzrate nach Infanrix hexa™-Impfung

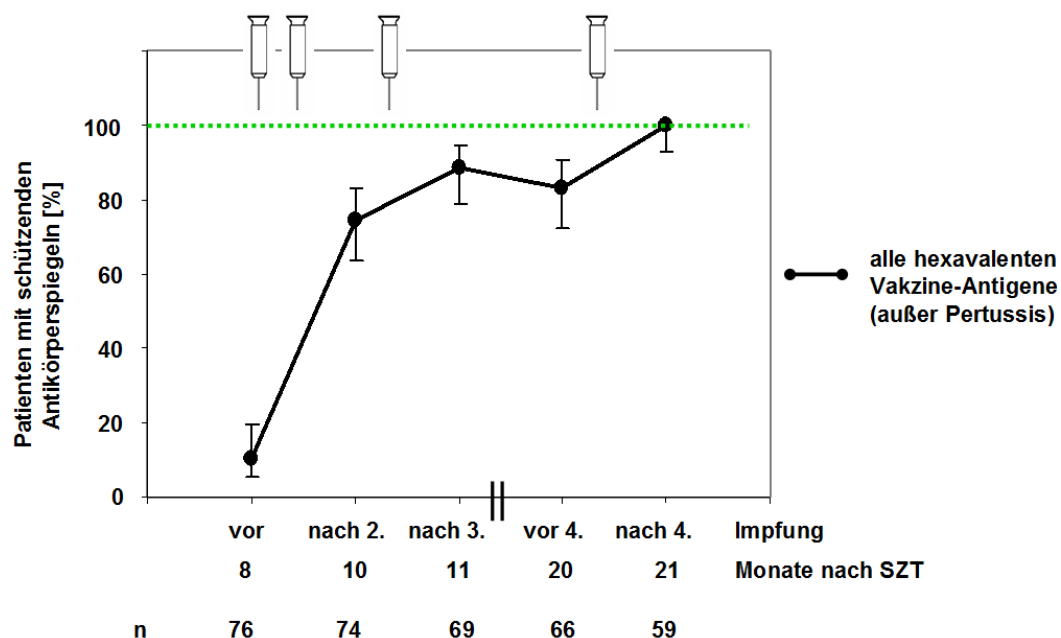


Abb. 8: Schutzrate bei der Infanrix hexa™-Impfung

Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten mit schützenden Antikörperkonzentrationen gegen alle fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene, für die eine Schutzwelle definiert ist, zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Nach der zweiten Impfung lag die Schutzrate gegen alle fünf mit einer Schutzwelle belegten Infanrix-hexa™-Antigene bereits bei 74 %, nach der dritten Impfung wiesen nahezu 90 % der Patienten schützende Antikörperkonzentrationen auf. Dies bedeutet, dass bereits elf Monate nach SZT fast 90 % der pädiatrischen Transplantatempfänger gegen Tetanus, Diphtherie, Hepatitis B, Poliomyelitis und Infektionen mit *Haemophilus influenzae* Typ B geschützt waren. Zwischen der Grundimmunisierung und Boosterimpfung kam es nur zu einem geringen Abfall der Schutzraten. Nach der vierten Impfung ergab sich im evaluierbaren Patientenkollektiv eine Schutzrate von 100 % gegen alle fünf Infanrix-hexa™-Antigene.

Zusammenfassend deuten die hier dargestellten Daten zur Immunogenität von Infanrix hexa™ darauf hin, dass schon durch die ersten beiden Impfungen bei der

Mehrzahl der Patienten schützende Antikörperspiegel erzielt werden und die dritte Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung einen substantiellen zusätzlichen Effekt aufweist. Darüber hinaus ergeben sich aufgrund der Ergebnisse zur vierten Impfung klare Hinweise auf die Induktion eines immunologischen Gedächtnisses durch die Grundimmunisierung mit Infanrix hexa™.

3.5 Einfluss verschiedener Faktoren auf den Impferfolg mit Prevenar™ und Infanrix hexa™

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse zu den Analysen des Einflusses verschiedener demographischer und klinischer Parameter auf den Impferfolg mit Prevenar™ und Infanrix hexa™ dargestellt.

Folgende potentielle Einflussfaktoren wurden im Rahmen der Analysen des Impferfolgs von Prevenar™ bzw. Infanrix hexa™ mittels der im Material- und Methodenteil dargestellten statistischen Verfahren als kategoriale Variablen untersucht: Grunderkrankung, Konditionierungstherapie, Stammzellquelle, Spendertyp, *in vivo*-T-Zell-Depletion, GvHD-Prophylaxe, intravenöse Immunglobulingabe zwischen SZT und Impfbeginn, vergangene Zeitdauer zwischen SZT und erster Impfung ($<$ versus $\geq$ Median), Vorhandensein einer GvHD, Geschlecht, medianes Patientenalter und Altersgruppen (< 6 Jahre/ ≥ 6 Jahre).

Der Impferfolg von Prevenar™ sowie Infanrix hexa™ gemessen anhand der Schutzrate nach der Grundimmunisierung und nach der Boosterimpfung zeigte sich bei den Untersuchungen als klinisch nicht relevant bzw. nicht signifikant abhängig von der Grunderkrankung, der Konditionierungstherapie, der Stammzellquelle, der GvHD-Prophylaxe, einer intravenösen Immunglobulingabe zwischen SZT und Impfbeginn, der Zeit zwischen SZT und erster Impfung, dem Geschlecht, dem medianem Patientenalter und den Altersgruppen (< 6 Jahre/ ≥ 6 Jahre).

Zusätzlich waren die Schutzraten nach Prevenar™-Impfung unabhängig vom Spendertyp (verwandt / unverwandt) und der *in vivo*-T-Zell-Depletion, während

sich bei den beiden letztgenannten Faktoren nach der Impfung mit Infanrix hexa™ signifikante Unterschiede zeigten.

Die Schutzraten nach Infanrix hexa™-Impfung zeigten sich außerdem unabhängig vom Vorliegen einer GvHD, wohingegen die Schutzraten nach der Impfung mit Prevenar™ hier signifikante Unterschiede aufwiesen.

Nachfolgend werden einige ausgewählte Einflussfaktoren eingehender dargestellt. Zum einen werden aufgrund der klinischen Relevanz für ältere Kinder und Jugendliche, für die die Impfungen mit Prevenar™ bzw. Infanrix hexa™ bisher nicht zugelassen sind, die Impferfolge nach Altersgruppen näher betrachtet. Des Weiteren erfolgt eine ausführlichere Darstellung der Analysen zum Stammzellspendertyp, da sich hier ein signifikanter Unterschied zeigte und die Zahl an Fremdspender-Transplantationen mit bekanntermaßen späterer Immunrekonstitution tendenziell zunimmt, so dass die Schutzraten in diesem Patientenkollektiv von besonderer klinischer Relevanz sind. Als letztes wird der Einfluss einer vorhandenen GvHD auf die Schutzraten genauer dargestellt, weil durch die GvHD und deren Therapie eine zusätzliche Immundefizienz vorliegt und damit ggf. ein schlechteres Ansprechen auf die Impfung zu erwarten war, es sich gleichzeitig bei Patienten mit GvHD aber um ein besonders infektionsgefährdetes Risikokollektiv handelt.

Bei den Untersuchungen zum Einfluss der *in vivo*-T-Zell-Depletion auf den Impferfolg mit Infanrix hexa™ ergab sich lediglich zu einem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Da die Erfordernis einer *in vivo*-T-Zell-Depletion in hohem Maß mit der Verwendung eines unverwandten Spenders korreliert, wird sie hier nicht explizit dargestellt, sondern nur der Einfluss des Spendertyps (verwandt / unverwandt) detaillierter erläutert.

3.5.1 Einfluss des Alters auf die Schutzrate

Zunächst wurde der Einfluss des Alters der Patienten auf die Schutzraten näher betrachtet, insbesondere, um die Ergebnisse bzgl. des Impfstoffs Infanrix hexa™ für die innerhalb und außerhalb der Zulassung Geimpften vergleichen zu können. Die hierbei erzielten Ergebnisse sind in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt.

Immunantwort auf Infanrix hexa™-Impfung

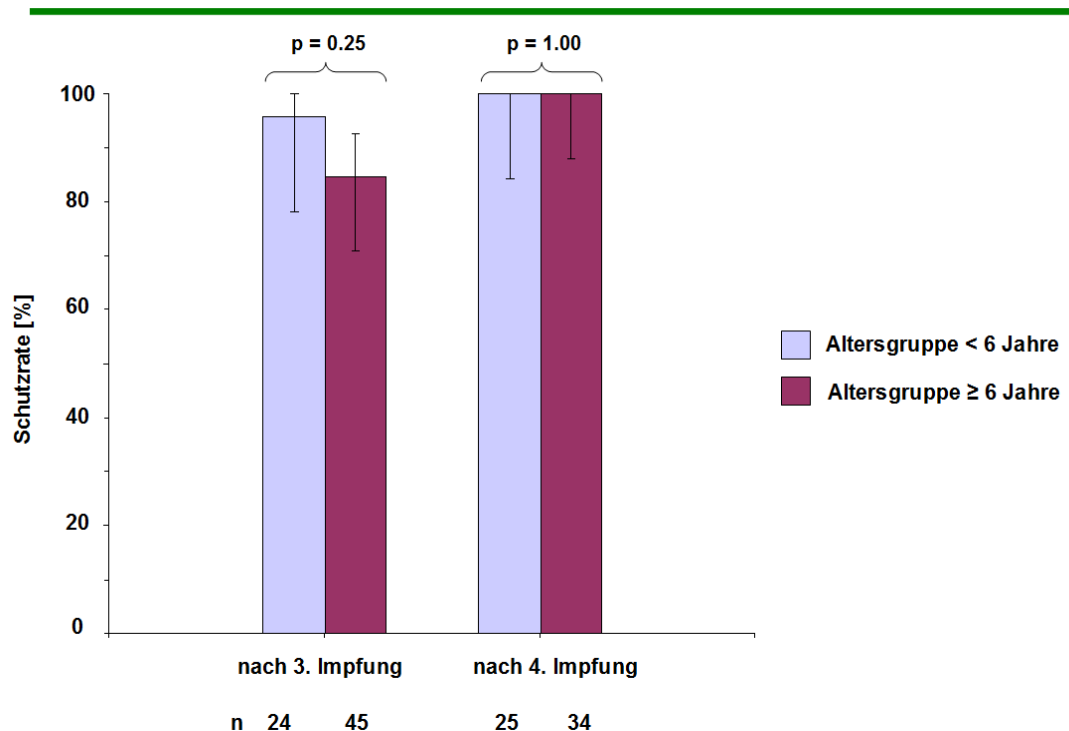


Abb. 9: Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung nach Altersgruppen

Dargestellt ist die Schutzrate gegen alle fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene, für die eine Schutzwelle definiert ist, nach der dritten bzw. vierten Infanrix hexa™-Impfung für die jeweiligen Altersgruppen (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre) mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit des Vergleichs zwischen den Altersgruppen. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Immunantwort auf Prevenar™-Impfung

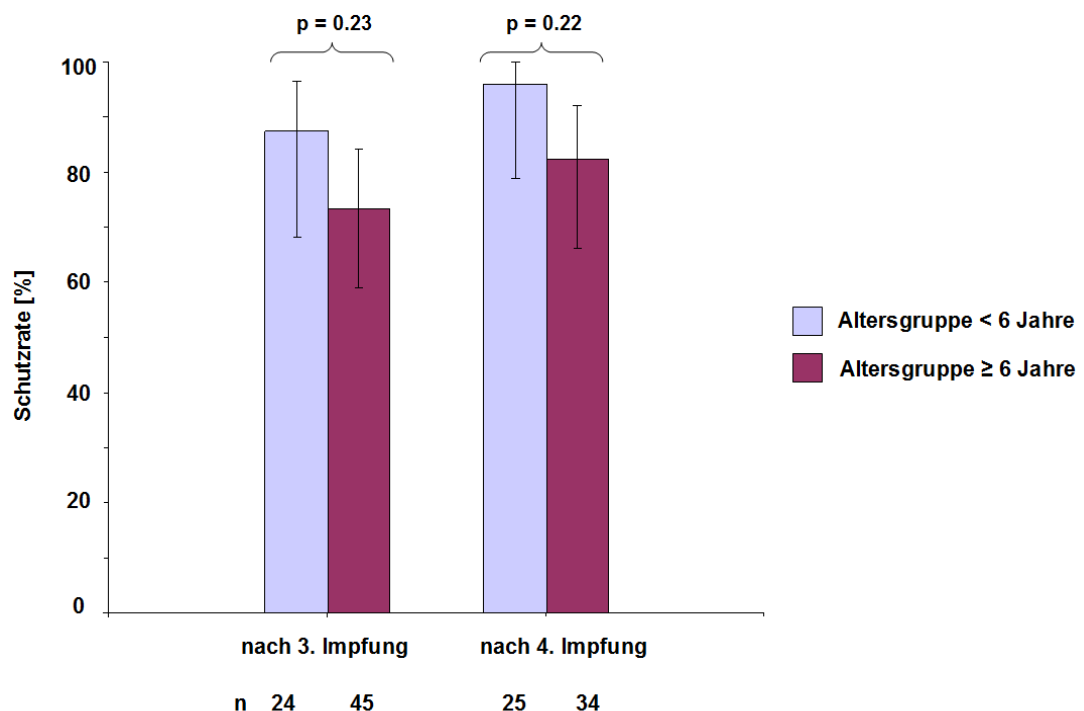


Abb. 10: Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung nach Altersgruppen

Dargestellt ist die Schutzrate gegen alle in Prevenar™ enthaltenen Antigene nach der dritten bzw. vierten Prevenar™-Impfung für die jeweiligen Altersgruppen (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre) mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit des Vergleichs zwischen den Altersgruppen. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.
n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Die Analyse der Impfung mit Infanrix hexa™ ergab, dass sich der Anteil der Patienten, der nach der dritten und vierten Impfung schützende Antikörperkonzentrationen gegen alle fünf mit einer Schutzwelle belegten Antigene aufwies, zwischen den beiden untersuchten Altersgruppen und damit zwischen den innerhalb und außerhalb der Zulassung Geimpften (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre) nicht signifikant unterschied (Abbildung 9).

Auch bei der Auswertung zum Impfstoff Prevenar™ zeigte die Schutzrate gegen alle in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Antigene nach der dritten und vierten Impfung zwischen den unter sechsjährigen und den mindestens sechsjährigen Patienten keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 10).

3.5.2 Einfluss des Spendertyps auf die Schutzrate

Patienten, die aufgrund einer Fremdspendertransplantation eine intensivere prophylaktische Immunsuppression inklusive einer *in vivo*-T-Zell-Depletion mit ATG benötigen und dadurch in der Regel eine langsamere Immunrekonstruktion aufweisen, könnten hierdurch ein schlechteres Ansprechen auf die Vakzinierungen nach dem IKAST-Impfschema aufweisen. Um dieser Frage nachzugehen, wurde der Einfluss des Spendertyps auf die Schutzraten nach Impfung mit Prevenar™ bzw. Infanrix hexa™ analysiert.

Wie in Abbildung 11 dargestellt konnte im Vergleich zu Empfängern einer HLA-identischen Geschwistertransplantation bei von einem Fremdspender Transplantierten nach der dritten und vierten Impfung mit Prevenar™ kein signifikanter Unterschied in der Schutzrate nachgewiesen werden.

Bei der Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung zeigte sich überraschender Weise nach der dritten Impfung eine höhere Schutzrate für die Transplantatempfänger von unverwandten Spendern, jedoch konnte dieser signifikante Unterschied nach der vierten Impfung nicht mehr nachgewiesen werden (Abbildung 12). Diese Differenz ist jedoch am ehesten als statistisch zufällig zu bewerten, da sich vor dem Hintergrund des weiter oben Gesagten keine biologisch plausible Erklärung dafür ergibt, dass Empfänger einer Familienspender-Transplantation schlechter auf die Infanrix hexa™-Impfung ansprechen.

Immunantwort auf Prevenar™-Impfung

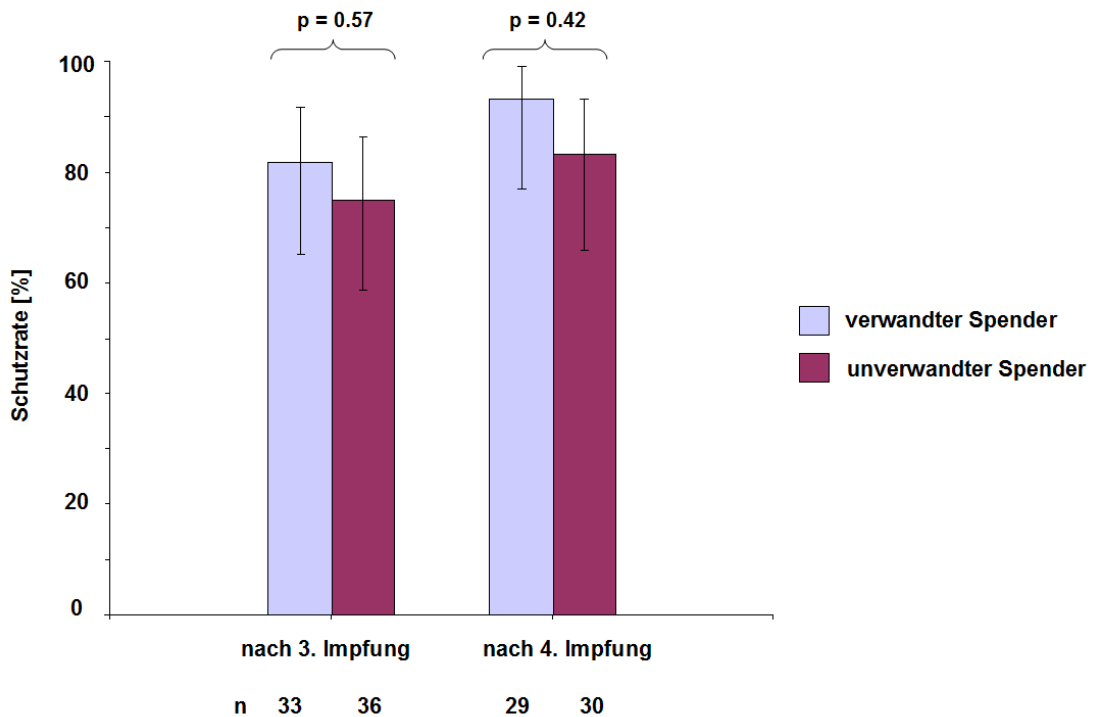


Abb. 11: Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung in Abhängigkeit vom Spendertyp

Dargestellt ist die Schutzrate gegen alle in Prevenar™ enthaltenen Antigene nach der dritten bzw. vierten Prevenar™-Impfung für die jeweiligen Gruppen (verwandter bzw. unverwandter Spender) mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit des Vergleichs zwischen den Spendertypen. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Immunantwort auf Infanrix hexa™-Impfung

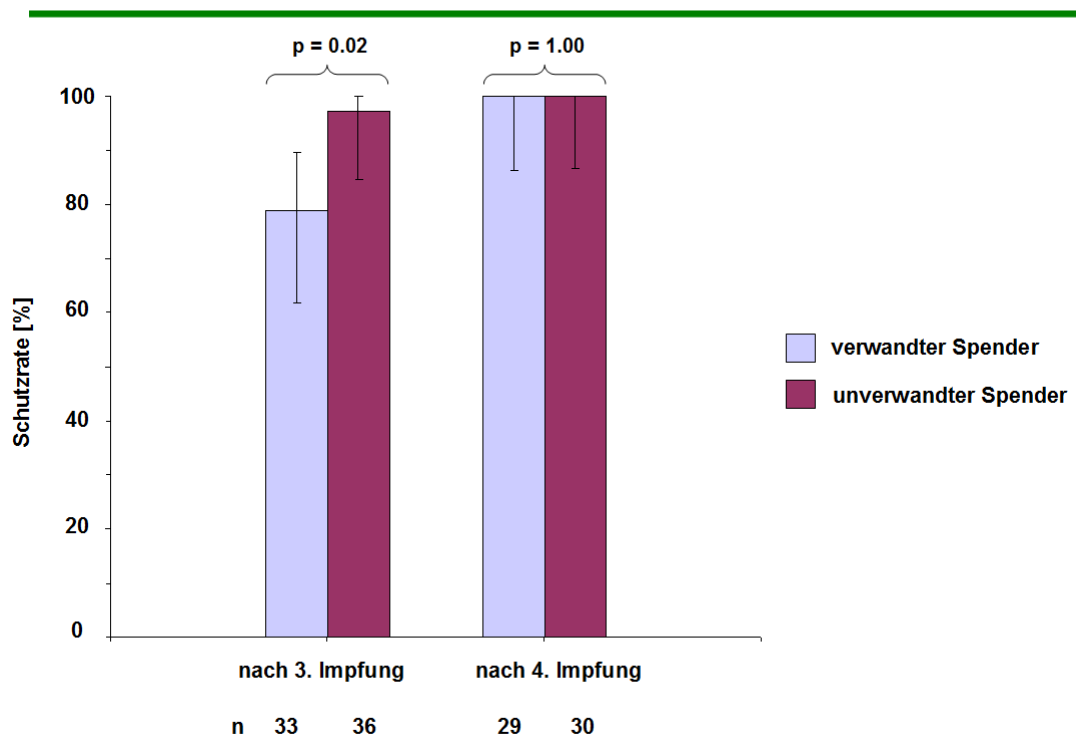


Abb. 12: Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung in Abhängigkeit vom Spendertyp

Dargestellt ist die Schutzrate gegen alle fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene, für die eine Schutzwelle definiert ist, nach der dritten bzw. vierten Infanrix hexa™-Impfung für die jeweiligen Gruppen (verwandter bzw. unverwandter Spender) mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit des Vergleichs zwischen den Spendertypen. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

3.5.3 Einfluss einer GvHD auf die Schutzrate

Patienten, die aufgrund des Auftretens einer GvHD nach der SZT eine immunsuppressive Therapie erhalten, könnten ein schlechteres Ansprechen auf die Impfungen nach dem IKAST-Impfschema aufweisen. Um dieser Hypothese nachzugehen, wurden die Schutzraten getrennt für die Patientengruppen mit und ohne GvHD analysiert.

Die Untersuchung des Einflusses einer GvHD zum Zeitpunkt des Impfbeginns auf schützende Antikörperspiegel gegen die in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene ergab bezüglich des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens einer GvHD weder nach der

dritten noch nach der vierten Impfung statistische signifikante Unterschiede (Abbildung 13). In Abbildung 13 ist allerdings auch zu erkennen, dass sich ein deutlicher Trend zu einer niedrigeren Schutzrate für Patienten mit GvHD versus ohne GvHD nach der dritten Impfung zeigte (73% versus 91%; $p = 0.11$) und diese klinisch durchaus relevante Differenz vermutlich nur vor dem Hintergrund der niedrigen Zahl von GvHD-Patienten ($n=11$) das Signifikanzniveau verfehlte.

Beim Vergleich der Schutzraten bezüglich des Einflusses einer GvHD zeigte sich bei der Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung, dass Patienten, die nicht unter einer GvHD litten, nach der dritten Impfung mit 83 % eine nahezu signifikant höhere Schutzrate ($p = 0,05$) aufwiesen als die Patienten, die unter einer GvHD litten (55 %); dieser Unterschied war jedoch nach der vierten Impfung nicht mehr nachweisbar (Abbildung 14).

Aufgrund der niedrigeren Schutzrate gegen die Prevenar™-Antigene bei Patienten mit GvHD analysierten wir zusätzlich die Schutzrate gegen mindestens sechs der sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen nach Abschluss der Grundimmunisierung. Hierbei zeigte sich eine Schutzrate nach der dritten Impfung von immerhin 73 % für Patienten mit einer GvHD, was darauf hinweist, dass auch die Mehrzahl der GvHD-Patienten erheblich von einer Prevenar™-Impfung profitierte, auch wenn diese Studienteilnehmer keinen Schutz gegen alle in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen erreichten.

Immunantwort auf Infanrix hexa™-Impfung

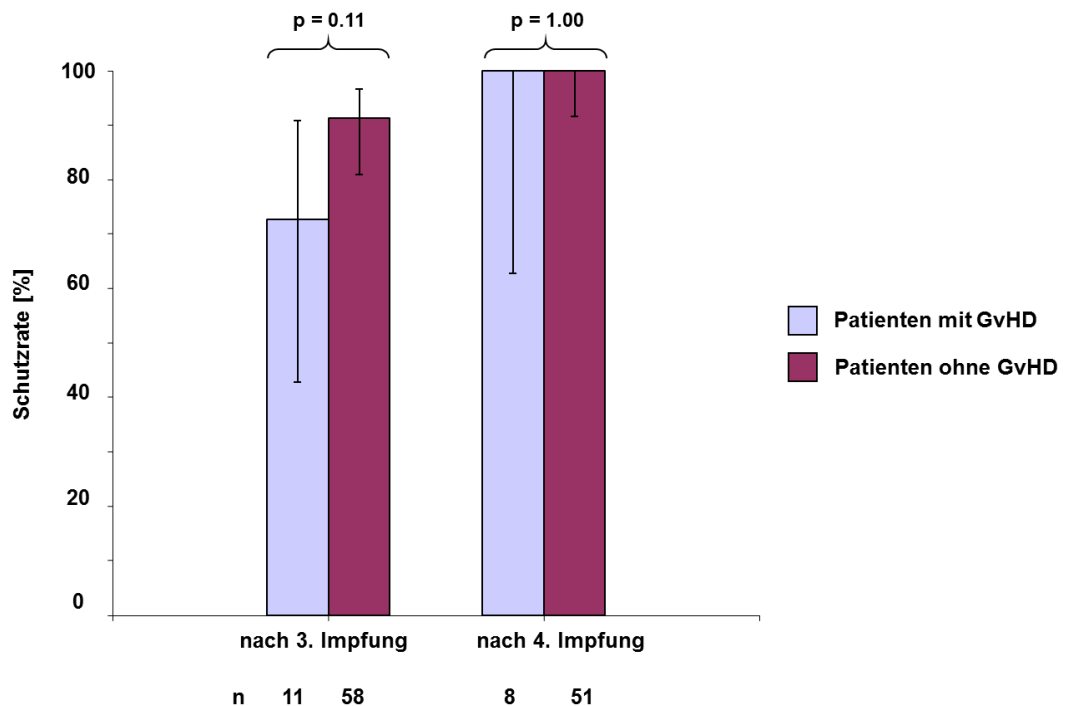


Abb. 13: Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung in Abhängigkeit einer GvHD

Dargestellt ist die Schutzrate gegen alle fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene, für die eine Schutzwelle definiert ist, nach der dritten bzw. vierten Infanrix hexa™-Impfung für die jeweiligen Gruppen (Vorliegen einer GvHD und Nichtvorliegen einer GvHD zum Zeitpunkt der ersten Impfung) mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit des Vergleichs zwischen den Patienten mit und ohne GvHD. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten; GvHD = Spender-gegen-Empfänger-Krankheit (engl.: *graft-versus-host-disease*)

Immunantwort auf Prevenar™-Impfung

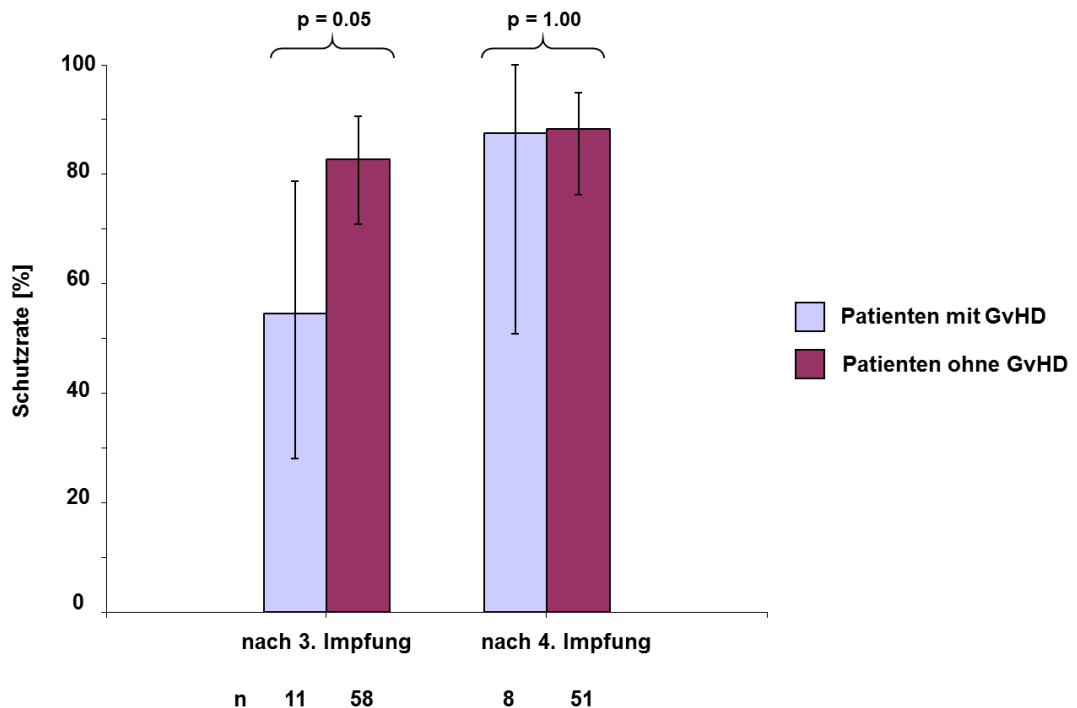


Abb. 14: Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung in Abhängigkeit einer GvHD

Dargestellt ist die Schutzrate gegen alle in Prevenar™ enthaltenen Antigene nach der dritten bzw. vierten Prevenar™-Impfung für die jeweiligen Gruppen (Vorliegen einer GvHD und Nichtvorliegen einer GvHD zum Zeitpunkt der ersten Impfung) mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit des Vergleichs zwischen den Patienten mit und ohne GvHD. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten; GvHD = Spender-gegen-Empfänger-Krankheit (engl.: *graft-versus-host-disease*)

Zusammenfassend zeigen die dargestellten Analysen ausgewählter Einflussfaktoren auf, dass lediglich das Vorhandensein einer GvHD zum Zeitpunkt des Impfbeginns einen negativen Einfluss auf die anhand der erzielten Schutzraten bewertete Immunogenität der Studienimpfstoffe hatte. Alle übrigen untersuchten Einflussfaktoren, gerade auch solche, die nicht oder nur schwerlich beeinflussbar sind wie das Patientenalter, der Spendertyp, die Stammzellquelle, die Notwendigkeit einer *in vivo*-T-Zell-Depletion oder die von der Grunderkrankung bestimmte Konditionierungstherapie hatten keinen Einfluss.

Zudem profitierten trotz der beobachteten niedrigeren Schutzraten auch Patienten mit einer GvHD von der Impfung nach dem IKAST-Schema. Dies wurde insbesondere in der Analyse der Schutzraten gegenüber mindestens sechs von sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen deutlich.

3.6 Verträglichkeit

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit der Studienimpfstoffe zusammenfassend dargestellt. Zunächst erfolgt eine Übersicht über die aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die weiteren spontan gemeldeten unerwünschten Ereignisse während der Studienbehandlung. Anschließend werden die innerhalb der IKAST-Studie systematisch erfassten Lokalreaktionen auf die Impfungen mit Infanrix hexa™ und Prevenar™ sowie die Allgemeinreaktion Fieber veranschaulicht und erläutert.

Insgesamt traten unter der Behandlung mit den Studienimpfstoffen acht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, von denen nach Einschätzung der Prüfarzte und der Studienleitung keines ursächlich mit der Studienbehandlung zusammenhing. Darunter waren zwei Rezidive der Grunderkrankung, eine Bronchopneumonie, eine *E.coli*-Sepsis und vier als Herpes Zoster imponierende Reaktivierungen des Varizella-Zoster-Virus. Darüber hinaus wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse und/oder Nebenwirkungen beobachtet. In einem Fall führte ein nicht-schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Studienbehandlung. Hier wies ein Patient, bei dem die Transplantation aufgrund einer schweren aplastischen Anämie durchgeführt worden war, nach der zweiten Impfung einen Abfall des Thrombozytenwertes von 191.000/ μ l auf 94.000/ μ l auf. Mit Blick auf die Grunderkrankung und der daraus resultierenden besonderen Problematik eines weiteren Abfalls der Thrombozytenwerte wurde die Studienbehandlung vom Prüfarzt beendet und keine weitere Impfung durchgeführt.

Andere dokumentierte Ereignisse aus der Spontanerfassung waren 20 unspezifische respiratorische Reaktionen bzw. Infekte der oberen Luftwege einschließlich Otitis media und eine Tonsillitis mit Streptokokkennachweis. Zudem fanden sich drei Fälle von Kopfschmerzen, ein Bericht über Irritabilität mit Unruhe, ein Fall von erhöhtem Trinkbedarf, vier Exantheme bzw. Pruritus, drei Gastro-/Enteritiden, ein Bericht über Fieber mit Schüttelfrost und ein Fall von Herpes labialis. Des Weiteren wurden ein Sportunfall und eine Gehörgangsverletzung gemeldet, allesamt ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Studienmedikation.

3.6.1 Lokalreaktionen auf die Impfung mit Infanrix hexa™

Im folgenden Abschnitt werden die Lokalreaktionen auf die Impfung mit Infanrix hexa™ in Form von Rötung, Schwellung und Schmerz beschrieben.

Lokalreaktionen - Infanrix hexa™

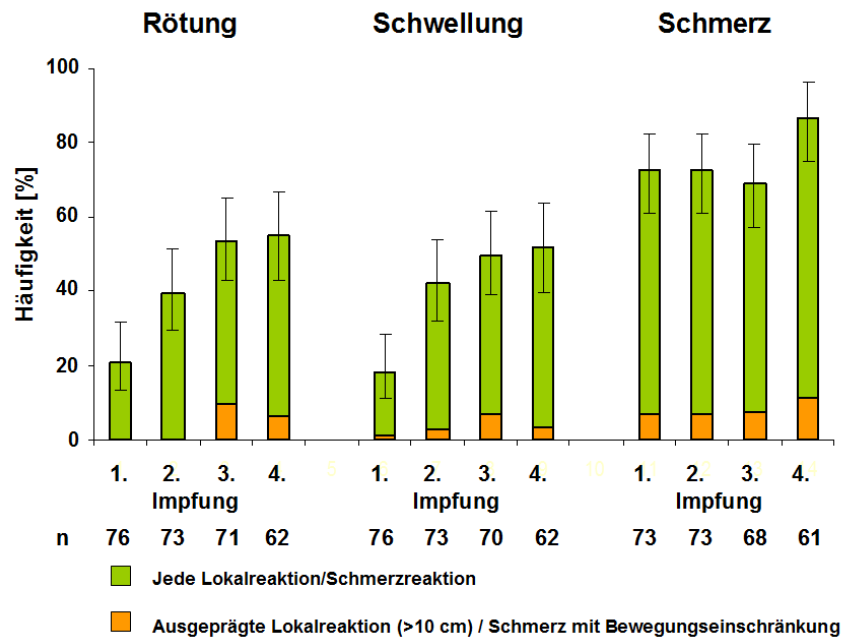


Abb. 15: Lokalreaktionen nach der Infanrix hexa™-Impfung

Dargestellt sind die Häufigkeiten der Lokalreaktionen Rötung, Schwellung und Schmerz zu verschiedenen Zeitpunkten nach der jeweiligen Infanrix hexa™-Impfung. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.
n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Aus Abbildung 15 wird deutlich, dass die Häufigkeit von Reaktionen an der Einstichstelle in Form von Rötungen zu den einzelnen Impfzeitpunkten zwischen 21 % und 55 % lag. Bei sieben von 71 Patienten kam es nach der dritten Impfung zu einer ausgeprägten Rötung (> 10 cm), nach der vierten Impfung trat diese ausgeprägte Reaktion noch bei vier von 62 Patienten auf.

Schwellungen traten bei 18 % bis ca. 50 % der Patienten nach den jeweiligen Impfungen auf. Hier berichteten zwischen einem Patienten (erste Impfung) und fünf Patienten (dritte Impfung) über ausgeprägte Schwellungen (> 10 cm). Dies entspricht einer Rate von maximal 7,1 % und liegt somit deutlich im einstelligen Bereich.

Über Schmerzen berichteten etwa 70 % der Patienten nach der ersten, zweiten und dritten Impfung sowie ca. 85 % nach der vierten Impfung. Ausgeprägte Schmerzen, die eine Bewegungseinschränkung bewirkten, waren seltene Ereignisse. So beklagten zu den verschiedenen Impfzeitpunkten zwischen fünf und sieben Patienten und damit maximal knapp über 10 % eine solch ausgeprägte Schmerzreaktion.

Abbildung 16 zeigt die lokale Verträglichkeit der Impfung mit Infanrix hexa™ getrennt für die beiden Altersgruppen < 6 Jahre und ≥ 6 Jahre und damit für innerhalb und außerhalb der zugelassenen Altersindikation geimpfte Studienpatienten. Untersucht man die Lokalreaktionen getrennt für die jüngeren (< 6 Jahre) und älteren Patienten (≥ 6 Jahre), wird deutlich, dass keinerlei signifikante Unterschiede in der Verträglichkeit feststellbar sind.

Erwartungsgemäß traten jedoch bei den mindestens sechs Jahre alten Patienten im Trend etwas häufiger Schwellungen größeren Ausmaßes (> 10 cm) auf, aber auch hier lag die Rate unter 10 %. Auch dies ist in der folgenden Abbildung 16 zu erkennen.

Schwellung – Infanrix hexa™

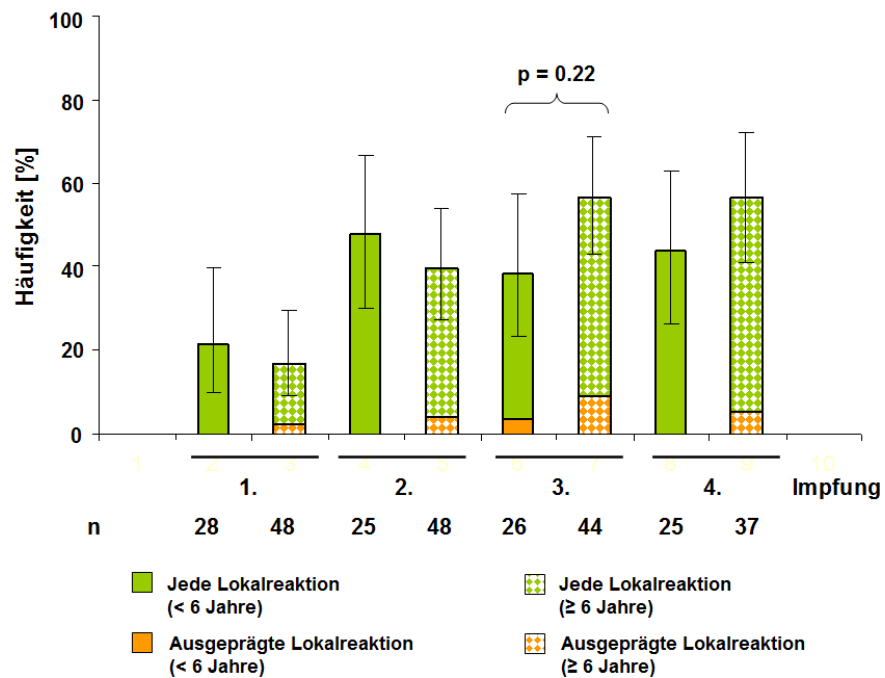


Abb. 16: Lokalreaktion Schwellung nach der Infanrix hexa™-Impfung nach Altersgruppen

Dargestellt sind die Häufigkeiten der Lokalreaktion Schwellung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der jeweiligen Infanrix hexa™-Impfung jeweils getrennt für die Altersgruppen (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre). Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an. Bei der dritten Impfung ist die Irrtumswahrscheinlichkeit ($p = 0,22$) bzgl. des Vergleichs der Lokalreaktionen der Altersgruppen beispielhaft dargestellt. Auch alle anderen Vergleiche zwischen den Altersgruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede - sowohl für den Parameter „jede Lokalreaktion“ als auch den Parameter „ausgeprägte Lokalreaktionen“.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

3.6.2 Lokalreaktionen auf die Impfung mit Prevenar™

Dieser Abschnitt erläutert die Lokalreaktionen auf die Impfung mit Prevenar™.

Lokalreaktionen – Prevenar™

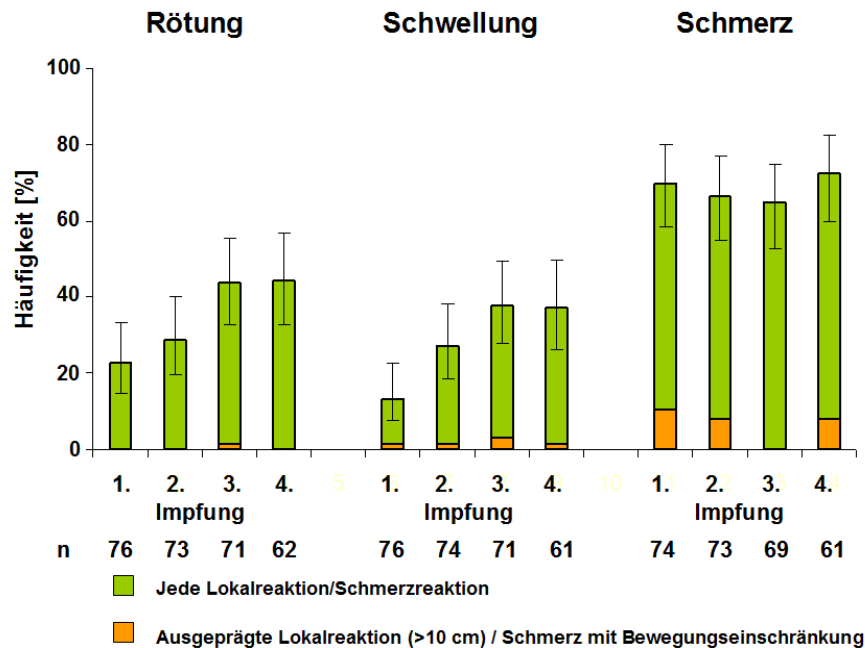


Abb. 17: Lokalreaktionen nach der Prevenar™-Impfung nach Altersgruppen

Dargestellt sind die Häufigkeiten der Lokalreaktionen Rötung, Schwellung und Schmerz zu verschiedenen Zeitpunkten nach der jeweiligen Prevenar™-Impfung. Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Wie in Abbildung 17 dargestellt lag die Häufigkeit von Reaktionen an der Einstichstelle in Form von Rötungen zu den einzelnen Impfzeitpunkten bei der Prevenar™-Impfung zwischen 22 % und 46 %. Über alle Impftermine gesehen kam es nur bei einem Patienten nach der Impfung zu einer ausgeprägten Rötung (> 10 cm).

Schwellungen traten bei 13 % bis etwa 40 % der Patienten nach den jeweiligen Impfungen auf. Über ausgeprägte Schwellungen (> 10 cm) berichteten zu verschiedenen Impfzeitpunkten nur ein bis zwei Patienten.

Der Anteil der Patienten mit Schmerzen nach der jeweiligen Impfung lag zwischen etwa 65 % und 75 %. Starke Schmerzen, die eine Bewegungsein-

schränkung bewirkten, traten bei maximal sechs Patienten auf. Damit lag die Rate der ausgeprägten Schmerzreaktionen insgesamt unter 10 %.

Wie schon bei der Auswertung der Verträglichkeit der Infanrix hexaTM-Impfung wurden auch bzgl. der Impfung mit PrevenarTM die Lokalreaktionen getrennt für die jüngeren Patienten (< 6 Jahre) und die älteren Transplantatempfänger (≥ 6 Jahre) untersucht. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit ermittelt werden. Abbildung 18 zeigt beispielhaft die Häufigkeit von Schwellungen in den beiden Altersgruppen.

Schwellung – PrevenarTM

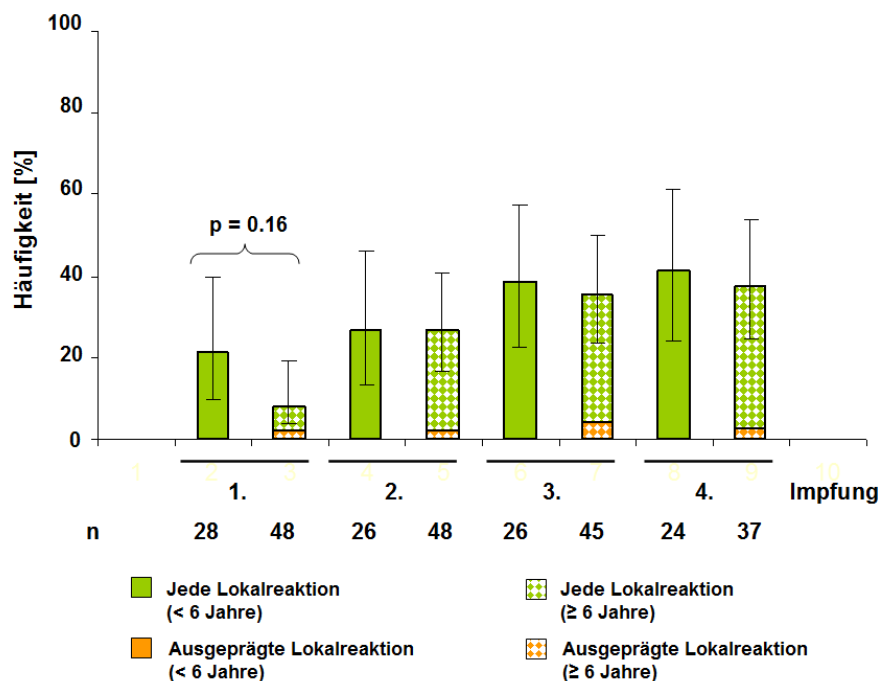


Abb. 18: Lokalreaktion Schwellung nach der PrevenarTM-Impfung nach Altersgruppen

Dargestellt sind die Häufigkeiten der Lokalreaktion Schwellung zu verschiedenen Zeitpunkten nach der jeweiligen PrevenarTM-Impfung jeweils getrennt für die Altersgruppen (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre). Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an. Bei der ersten Impfung ist die Irrtumswahrscheinlichkeit ($p = 0,16$) bzgl. des Vergleichs der Lokalreaktionen der Altersgruppen beispielhaft dargestellt. Auch alle anderen Vergleiche zwischen den Altersgruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede - sowohl für den Parameter „jede Lokalreaktion“ als auch den Parameter „ausgeprägte Lokalreaktionen“.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Ein erkennbarer Unterschied zeigte sich nur bei der ersten Impfung. Während sechs von 28 Patienten (21 %) unter sechs Jahren über eine Schwellung klagten, waren es bei den Älteren nur vier von 48 (8 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor, auch klinisch ist diese Differenz wenig bedeutsam.

3.6.3 Fieberreaktionen auf die Impfung mit Infanrix hexa™ und Prevenar™

Fieberreaktionen auf die Impfungen mit Infanrix hexa™ und Prevenar™ mit Temperaturen $\geq 38^{\circ}\text{C}$ zeigten zu den verschiedenen Impfzeitpunkten zwischen 11 % und 17 % der Patienten. Darunter befanden sich nur drei Fälle oder insgesamt 1 %, in denen das Fieber $39,5^{\circ}\text{C}$ oder mehr betrug.

Zu erkennen ist jedoch in Abbildung 19, dass Fieberreaktionen häufiger in der jüngeren Patientengruppe auftraten. So entwickelten Kinder, die jünger als sechs Jahre alt waren, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ häufiger Temperaturen von mindestens 38°C nach der zweiten Impfung als die mindestens sechsjährigen Studienteilnehmer. Aber auch in der Gruppe der Klein- und Kindergartenkinder waren hochfebrile Episoden mit Temperaturen $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ mit einer Häufigkeit von maximal 4 % insgesamt sehr seltene Ereignisse.

Fieberreaktionen

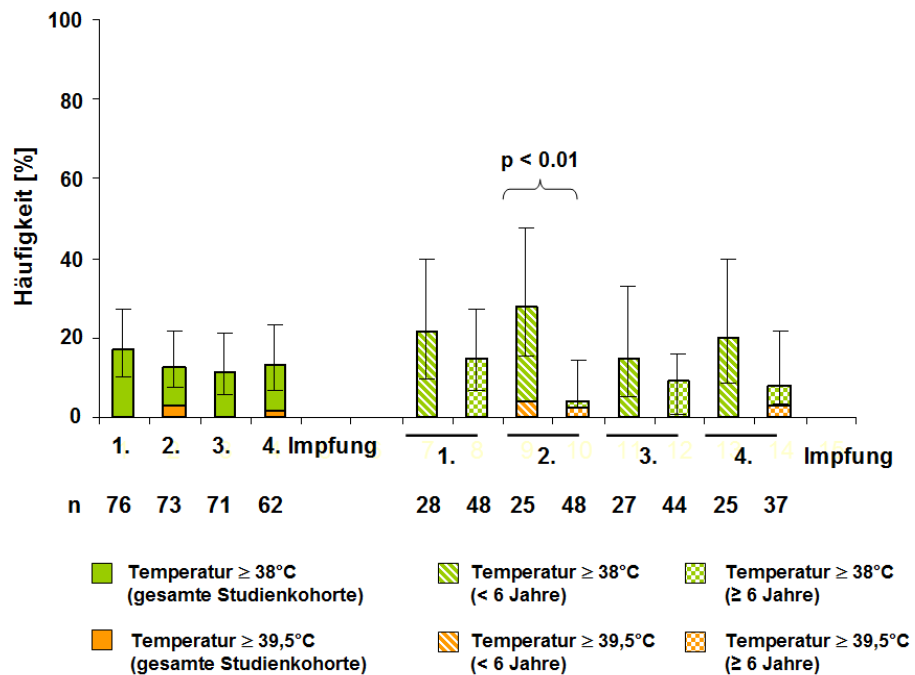


Abb. 19: Fieberreaktionen

Dargestellt sind die Häufigkeiten von Fieberreaktionen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der jeweiligen Impfung, links für die gesamte Studienkohorte, rechts jeweils getrennt für die Altersgruppen (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre). Die Fehlerbalken zeigen das 95 %-Konfidenzintervall an. Bei der zweiten Impfung ist die Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,01$) bzgl. des Vergleichs der Fieberreaktionen in den Altersgruppen dargestellt. Alle anderen Vergleiche zwischen den Altersgruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede - sowohl für den Parameter „Temperatur ≥ 38°C“ als auch den Parameter „Temperatur ≥ 39,5°C“.

n = Anzahl evaluierbarer Patienten

Insgesamt zeigen sowohl die dargelegten Daten zu den Lokalreaktionen auf die beiden Impfstoffe als auch die Daten zu Fieberreaktionen und sonstigen unerwünschten Ereignissen, dass die Impfungen nach dem IKAST-Impfschema ausreichend gut verträglich sind und insbesondere auch die älteren, außerhalb der Altersindikation geimpften Kinder (≥ 6 Jahre) keine relevant stärkeren Reaktionen auf die Impfung zeigen als die jüngeren Studienteilnehmer (< 6 Jahre). Dieser Gesamteindruck wird auch durch die Ergebnisse einer Befragung der Eltern und Studienteilnehmer im Anschluss an die Impfbehandlung bestätigt. Nach Abschluss der Grundimmunisierung sowie nach der Booster-Impfung wurden Patienten bzw. ihre Eltern zur Gesamtzufriedenheit mit der Impfbehandlung

befragt. Dabei gaben alle Befragten an, sich bzw. ihre Kinder nach ihren bisherigen Erfahrungen erneut mit diesen Impfstoffen behandeln zu lassen.

4 Diskussion

4.1 Klinische Bedeutung der Fragestellung

Die allogene Stammzelltransplantation ist assoziiert mit einem Zeitraum von immunologischer Dysfunktion, die je nach Transplantationsmodalität und klinischem Verlauf bis zu einem Jahr und länger andauern kann. Daher sind infektiologische Komplikationen, die durch Bakterien, Viren und Pilze hervorgerufen werden, in der frühen und späten Posttransplantationsphase eine typische und häufige Ursache von Morbidität und Mortalität. Transplantationspatienten verlieren zudem durch die Konditionierungstherapie vor der Transplantation ihre gesamte, vorbestehende antimikrobielle Immunität, die durch natürliche Infektionen oder Impfungen erworben wurde. Demnach ist die Prävention von Infektionen bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem wie nach einer allogenen Stammzelltransplantation ein entscheidender Faktor für eine erfolgreiche Therapie. Dies trifft ganz besonders auf Kinder und Jugendliche zu, die in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten und Schulen vielfältigen Infektionserregern ausgesetzt sind.

Dies bedeutet auch, dass nach einer SZT eine systematische Reimmunisierung nach einem auf seine Effizienz hin untersuchten Impfschema notwendig ist, um die Immunität gegen wichtige impräventable Krankheiten wieder aufzubauen. Bis heute herrscht jedoch große Unsicherheit und Uneinigkeit bezüglich der Gestaltung eines solchen Impfplanes, da bisher gerade für Kinder und Jugendliche nur begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Impfung nach SZT vorliegen. Dies betrifft insbesondere auch Fragen zum optimalen Zeitpunkt des Impfbeginns nach SZT sowie zu den zu verwendenden Impfstoffen.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der hier vorgelegten IKAST-Studie die Etablierung eines effizienten Vorgehens zur Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation. Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals die Immunogenität und Verträglichkeit des Sechsfachimpfstoffs Infanrix hexa™, der gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B sowie invasive Infektionen mit *Hämophilus influenzae* Typ B (Hib) schützen soll, sowie des

7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs Prevenar™ bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation untersucht. Konkret ging es um die Frage, inwieweit eine frühzeitige Impfung von Kindern nach SZT mit den o. g. Impfstoffen zu einem umfassenden Impfschutz führt und ausreichend gut verträglich ist. Primäre Studienziele waren somit die Prüfung des serologischen Ansprechens auf die Grundimmunisierung mit dem Kombinationsimpfstoff Infanrix hexa™ sowie mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff Prevenar™. Zudem sollte in der Studie die Verträglichkeit der Grundimmunisierungen und der Auffrischimpfungen mit Infanrix hexa™ und Prevenar™ überprüft werden. Schließlich sollten mögliche Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Studienimpfstoffe analysiert werden.

4.2 Diskussion der in der IKAST-Studie erzielten Ergebnisse mit Einordnung in die aktuelle Literatur

4.2.1 Einfluss der Zeitdauer zwischen Stammzelltransplantation und Impfbeginn auf die Immunogenität der Impfungen

Um infektionsgefährdete Transplantatempfänger nach einer SZT gegen impfpräventable Krankheiten zu schützen, ist eine frühzeitige Reimmunisierung sinnvoll. In der IKAST-Studie wurde im Median acht Monate nach SZT mit Prevenar™ und Infanrix hexa™ geimpft und damit früher als dies bisher übliche klinische Praxis war.

Um die Frage der Immunogenität der Impfstoffe bei früher Reimmunisierung zu beleuchten, werden daher im Folgenden das Ergebnis der IKAST-Studie sowie die Datenlage aus der Literatur zu verschiedenen Zeitpunkten des Impfbeginns vergleichend dargestellt.

In der IKAST-Studie wurde die erste Impfung mit Prevenar™ und Infanrix hexa™ im Median acht Monate nach SZT durchgeführt, zwei weitere Impfungen folgten im Abstand von vier Wochen.

Nach der zweiten Impfung betrug die Schutzrate gegen alle sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen 55 %, nach der dritten Impfung und damit bereits elf Monate nach SZT nahezu 80 %. Zwölf bis höchstens 13 Monate nach der ersten Impfung erhielten die Transplantatempfänger eine Boosterimpfung. Nach dieser Impfung ergab sich im Median 21 Monate nach SZT eine Schutzrate von nahezu 90 %.

In einer Studie von Patel et al. (30) wurden Kinder im Alter von ein bis 18 Jahren beginnend frühestens 15 Monate nach autologer Stammzelltransplantation oder HLA-identischer Geschwisterspende bzw. 21 Monate nach unverwandter allogener Stammzelltransplantation mit Prevenar™ geimpft. Insgesamt wurden in die Studie 30 Patienten nach allogener sowie acht Patienten nach autologer Stammzelltransplantation eingeschlossen. Nach vier Wochen erfolgte die zweite Impfung. Weitere zwei bis vier Wochen später wurden bei 85 % der Patienten schützende Antikörperspiegel ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) gegen alle sieben Pneumokokkenantigene gemessen.

In der randomisierten Studie von Cordonnier et al. (31) wurde die Immunogenität des 7-valenten Pneumokokkenimpfstoffes bei frühem und spätem Impfbeginn bei Transplantatempfängern im Alter von sieben bis 59 Jahren miteinander verglichen. Hier waren über 90 % der Teilnehmer zum Zeitpunkt der SZT bereits älter als 16 Jahre. Die Gruppe mit frühem Impfbeginn erhielt die erste von drei Dosen im vierwöchigen Abstand im Median schon 101 Tage (86 – 117 Tage) nach allogener Stammzelltransplantation, die späte Gruppe erst nach 272 Tagen (252 – 342 Tage). Beide Gruppen erhielten jeweils sieben Monate nach der dritten Impfung eine Impfung mit einem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff, um eine möglicherweise durch die bereits durchgeführte Impfung mit dem Konjugatimpfstoff verbesserte Ansprechrate auf Polysaccharidimpfstoffe zu untersuchen. Nach der dritten Impfung - und damit im Median 185 und 356 Tage nach SZT - wiesen 56 % der Patienten der frühen Gruppe und 54 % der späten Gruppe einen schützenden Antikörperspiegel von $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ gegen alle sieben Pneumokokkenantigene auf. 24 Monate nach SZT waren in der Studie von Cordonnier et al. die Schutzraten der frühen Gruppe wieder auf 34 % abgefallen.

Vergleicht man die Ergebnisse der IKAST-Studie mit denen der Studien von Patel et al. (30) und Cordonnier et al. (31) so ist zu erkennen, dass die Transplantatempfänger, die nach dem IKAST-Impfschema vakziniert wurden, mit einer Schutzrate von nahezu 80 % elf Monate nach Stammzelltransplantation zu diesem frühen Zeitpunkt bereits eine Schutzrate erzielten, die der in der Studie von Patel et al. erst frühestens nach etwa 17 Monaten erreichten Schutzrate nahe kommt und die die in der Studie von Cordonnier et al. erreichten Schutzraten deutlich übertrifft. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Patel et al. mit $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ eine niedrigere Antikörperkonzentration als Schutzrate definiert wurde als in der IKAST-Studie ($\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$).

21 Monate nach SZT lag in der IKAST-Studie die Schutzrate gegen alle sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen bei nahezu 90 %, dies wurde in der Studie von Cordonnier et al. zu keinem Zeitpunkt erreicht.

An der Studie von Patel et al. (30) ist der sehr variable Impfbeginn zwischen einem Jahr und viereinhalb Jahren nach Stammzelltransplantation zu kritisieren. Außerdem gab es letztendlich nur wenig auswertbare Blutproben mit Antikörperkonzentrationen (nur 13 Proben nach der zweiten Impfung), so dass die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich limitiert ist.

In die Studie von Cordonnier et al. (31) wurden überwiegend erwachsene Transplantationsempfänger eingeschlossen, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation bei Kindern eingeschränkt ist. Ein weiterer wichtiger Punkt in der Studie von Cordonnier et al. ist, dass im Gegensatz zum allgemeinen Trend der Zunahme von Fremd Spendern ein weit überwiegend von verwandten Spendern transplantiertes Kollektiv untersucht wurde.

Im Vergleich zu den beiden zitierten Studien ist in der IKAST-Studie ein typisches, pädiatrisches Stammzelltransplantationskollektiv abgebildet, es wurden nur Kinder und Jugendliche im Alter von ein bis 17 Jahren geimpft, der Impfbeginn variierte zudem relativ wenig (zwischen sechs und neun Monaten nach allogener Stammzelltransplantation) und der Anteil der Fremdspender lag mit 55 % höher als der der verwandten Spender.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass der Impfbeginn der IKAST-Studie klinisch geeigneter erscheint als der in den Studien von Patel et al. (30) und

Cordonnier et al. (31) gewählte. Patel et al. erreichten bei deutlich späterem Impfbeginn ähnliche Schutzraten wie in der IKAST-Studie, so dass ein früherer Impfbeginn sinnvoll erscheint.

Eine sehr frühe Impfung nach SZT scheint nach den Daten von Cordonnier et al. sowohl für die frühe Impfantwort als auch für eine lange Aufrechterhaltung der Immunantwort nicht so erfolgversprechend zu sein und der in der IKAST-Studie durchgeführte Impfbeginn sechs bis neun Monate nach SZT zum aktuellen Zeitpunkt vielversprechender. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass Infektionen durch Pneumokokken gehäuft in der frühen Posttransplantationsphase auftreten. In einer EBMT-Studie zur Epidemiologie der Pneumokokkeninfektionen nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation (2) traten vier von zehn Todesfällen im Zeitraum bis zu sechs Monaten nach Stammzelltransplantation auf.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass weitere Untersuchungen darauf abzielen sollten, einen Impfbeginn zwischen drei Monaten, wie in der Studie von Cordonnier et al., und im Median acht Monaten, wie in unserer IKAST-Studie gewählt, zu untersuchen, um den bestmöglichen Zeitpunkt des Impfbeginns zu ermitteln. Weitere Studien zu einem früheren Impfbeginn schlägt auch Chisholm in ihrem Kommentar zur Studie von Patel et al. vor. (32)

Dieser Impfbeginn sollte möglichst bald nach einer SZT sein, um früh gegen die Erreger zu schützen, aber eben nicht zu früh, damit schützende Antikörperspiegel erreicht werden können.

Der zweite im Rahmen der IKAST-Studie verwendete Impfstoff Infanrix hexa™ erzielte Schutzraten gegenüber Tetanustoxoid von 100 % schon nach der zweiten Impfung.

Gegenüber Poliovirus waren nach der zweiten Impfung 99 % der Transplantatempfänger geschützt, nach der dritten Impfung sogar 100 %.

Annähernd 90 % hatten nach der dritten Impfung schon elf Monate nach SZT schützende Antikörperspiegel gegenüber allen fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Impfstoffkomponenten, für die ein schützender Antikörperspiegel definiert ist.

In einer Studie von Parkkali et al. (11) wurden 45 Transplantatempfänger im Alter von 16 bis 49 Jahren nach allogener Stammzelltransplantation entweder im

sechsten, achten und 14. Monat oder im 18., 20. und 26. Monat nach SZT gegen Tetanustoxoid geimpft. Nach der zweiten Impfung ergaben sich Schutzraten gegenüber Tetanustoxoid von 95 % in der früh geimpften Gruppe sowie 94 % in der spät geimpften Gruppe. Nach der dritten Impfung waren alle Patienten aus beiden Gruppen gegenüber Tetanustoxoid geschützt. Außerdem ergaben sich 36 Monate nach SZT bei den mittleren Antikörperkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den früh und spät Geimpften.

In einer Parallelstudie von Parkkali et al. (10) zu Impfungen mit Poliovirus wurde gezeigt, dass alle Patienten der frühen Gruppe einen Monat nach der dritten Impfung schützende Antikörperspiegel gegenüber allen drei Poliovirustypen hatten.

Vergleicht man die Ergebnisse der IKAST-Studie mit denen der Studien von Parkkali et al., so ist zu erkennen, dass mit dem Impfschema der IKAST-Studie nach der dritten Impfung im Median elf Monate nach SZT früher als in der Studie von Parkkali et al., hier nämlich gegenüber Tetanustoxoid erst ca. 15 Monate in der frühen und 27 Monate nach SZT in der späten Gruppe, ein schützender Titer gegen Tetanustoxoid und Poliovirus für alle Patienten erzielt wird. Parkkali et al. erreichten gegenüber Poliovirus in ihrer Studie ebenfalls erst nach 15 Monaten schützende Antikörperspiegel bei allen Studienteilnehmern der frühen Gruppe.

An den Studien von Parkkali et al. ist wichtig hervorzuheben, dass mit einem medianen Alter von 31 Jahren in der frühen Gruppe und 30 Jahren in der späten Gruppe überwiegend Erwachsene geimpft wurden und damit die Ergebnisse für Impfungen bei Kindern nach SZT nicht direkt vergleichbar sind. Zudem wurden hier ausschließlich Patienten mit Geschwisterspendern untersucht, eine Konstellation, die bei zurückgehenden Geburtenraten immer seltener der Fall ist. Hier wird daher kein typisches pädiatrisches Transplantationskollektiv abgebildet, im Gegensatz zur IKAST-Studie, in der die Mehrzahl der Patienten Fremdspender-Transplantationen erhalten hatte und ein rein pädiatrisches Patientenkollektiv analysiert wurde.

Zusammenfassend zeigt dies, dass frühzeitige Impfungen mit Infanrix hexa™ und Prevenar™ immunogen sind und die Transplantatempfänger in der Phase, in der sie besonders infektionsgefährdet sind, gegen relevante Erreger schützen können.

Mit Blick auf die Studie von Cordonnier et al. liegen Hinweise darauf vor, dass eine zu frühe Impfung nach SZT den Langzeitschutz negativ beeinflussen kann und daher ein Impfbeginn ca. sechs bis neun Monate nach SZT derzeit sinnvoller erscheint. Um den optimalen Zeitpunkt der ersten Impfung nach SZT genauer einzuengen, sind weitere Untersuchungen mit Impfbeginn zwischen dem dritten und dem in der IKAST-Studie im Median erreichten, achten Monat nach allogener Stammzelltransplantation sinnvoll.

4.2.2 Einfluss des Patientenalters auf die Immunogenität der Impfungen

Ein weiterer, kritisch zu beleuchtender Punkt ist die Beurteilung der Immunogenität der Impfung mit Infanrix hexaTM und PrevenarTM bei Impfungen der pädiatrischen Transplantationsempfänger unabhängig von ihrem kalendarischen Alter, da die Impfstoffe zum Zeitpunkt der Durchführung der IKAST-Studie formal lediglich bis zum Ende des zweiten (PrevenarTM) bzw. fünften Lebensjahres (Infanrix hexaTM) zugelassen waren. Bei Verwendung von für die Altersgruppe der über Fünfjährigen zugelassenen Impfstoffe hätten alternativ fünf simultane Injektionen pro Impftermin erfolgen müssen. Im Folgenden werden daher die erzielten Ergebnisse der IKAST-Studie dargestellt und in die Datenlage aus der aktuellen Literatur eingeordnet.

Die Analyse der IKAST-Impfung mit Infanrix hexaTM ergab, dass sich der Anteil der Patienten, der nach der dritten und vierten Impfung schützende Antikörperkonzentrationen gegen alle fünf mit einer Schutzwelle belegten Antigene aufwies, zwischen den beiden untersuchten Altersgruppen und damit zwischen den innerhalb und außerhalb der Zulassung Geimpften (< 6 Jahre und ≥ 6 Jahre) nicht signifikant unterschied (siehe Abb. 9). Auch bei der Auswertung zum Impfstoff PrevenarTM zeigte die Schutzrate gegen alle in PrevenarTM enthaltenen Pneumokokken-Antigene nach der dritten und vierten Impfung zwischen den unter sechsjährigen und den mindestens sechsjährigen Patienten keinen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 10).

In einer Studie von Patel et al. (30) wurden Kinder im Alter von ein bis 18 Jahren beginnend frühestens 15 Monate nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation im vierwöchigen Abstand mit insgesamt zwei Dosen Prevenar™ geimpft. Bei der Untersuchung des Einflusses auf die Antikörperspiegel gegenüber Pneumokokken wurde nach den jeweiligen Impfungen im Hinblick auf das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Impfung keine Korrelation gefunden.

Untersuchungen zur Immunogenität des Kombinationsimpfstoffes Infanrix hexa™ bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation liegen nicht vor. Ein Vergleich mit anderen Studien bei Kindern nach SZT ist daher nicht möglich, so dass auf eine Studie mit einem Einzelimpfstoff, dessen Komponenten auch in Infanrix hexa™ enthalten sind, eingegangen wird.

In einer Studie von Pao et al. (33) wurden 127 Studienteilnehmer mit dem medianen Alter von 23 Jahren (0,1 - 64 Jahre) im Median 1,1 Jahre nach allogener Stammzelltransplantation mit dem 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff und 115 Teilnehmer mit einem Konjugatimpfstoff gegen *Hämophilus influenzae* Typ B geimpft und im Hinblick auf Immunogenität untersucht. Die Patienten erhielten jeweils drei Impfungen im Abstand von vier bis acht Wochen. Drei Monate nach den erfolgten drei Impfungen wurde die Immunogenität der Impfstoffe anhand der Antikörperkonzentrationen bewertet. In dieser Studie ergaben sich signifikante Unterschiede in der Antwortrate (schützender Titer oder mehr als dreifacher Anstieg der Antikörperkonzentration) gegenüber den Pneumokokkenserotypen zwischen Kindern bis 17,9 Jahre und den erwachsenen Studienteilnehmern. Bei den Kindern lag die Antwortrate bei 88 % nach drei Impfungen, bei den Erwachsenen lediglich bei 44 % ($p < 0,001$). Auch bei der Analyse der Antwortraten gegenüber *Hämophilus influenzae* Typ B war die Rate bei den jüngeren Studienteilnehmern signifikant höher ($p = 0,006$) als bei den älteren Studienteilnehmern.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass es Hinweise dafür gibt, dass Transplantatempfänger im Kindes- und Jugendalter höhere Schutzraten erzielen als Erwachsene und daher Daten aus Studien im Erwachsenenbereich nicht ungeprüft auf Kinder übertragen werden sollten. Mit Blick auf unsere IKAST-

Studie und die Studie von Patel et al. zeigt sich aber bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren kein altersabhängiger Unterschied hinsichtlich der Immunogenität der untersuchten Impfstoffe, so dass die Impfungen auch bei älteren pädiatrischen Patienten, die außerhalb der Zulassung der Impfstoffe geimpft werden, erfolgversprechend sind.

4.2.3 Möglicher Einfluss weiterer klinischer Parameter und Faktoren auf die Immunogenität der Impfungen

Grundsätzlich würde eine generelle Impfung mit einem uniformen und fixen Zeitpunkt des Impfbeginns nach SZT sowie ohne besondere Variationen des Impfschemas in Abhängigkeit von klinischen Parametern die Arbeit in der klinischen Praxis deutlich erleichtern. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass nachgewiesen werden kann, dass wesentliche klinische Parameter keinen substanziellen Einfluss auf die Immunogenität und Verträglichkeit haben. Um diese Frage zu beleuchten, werden daher im Folgenden das Ergebnis der IKAST-Studie sowie die Datenlage aus der Literatur zu möglichen Einflussfaktoren auf den Impferfolg diskutiert.

Bisher wurde die Abhängigkeit des Impferfolges vom Zeitraum zwischen Stammzelltransplantation und Impfbeginn sowie vom kalendarischen Alter der Patienten dargestellt. Im Folgenden soll darüber hinaus noch die mögliche Abhängigkeit des Impferfolges von weiteren klinischen Faktoren beleuchtet werden.

In der IKAST-Studie erwies sich der Impferfolg von Prevenar™ und Infanrix hexa™ gemessen anhand der Schutzraten als unabhängig von der Grunderkrankung, der Konditionierungstherapie, der Stammzellquelle, der GvHD-Prophylaxe, einer intravenösen Immunglobulingabe zwischen SZT und Impfbeginn, der Zeit zwischen SZT und erster Impfung, dem Geschlecht, dem medianen Patientenalter und den Altersgruppen (< 6 Jahre/ ≥ 6 Jahre).

Die Schutzraten nach Infanrix hexa™-Impfung waren außerdem unabhängig von einer vorhandenen GvHD, wohingegen die Schutzraten nach der Impfung mit Prevenar™ signifikante Unterschiede aufwiesen.

Zusätzlich erwiesen sich die Schutzraten nach der Impfung mit Prevenar™ unabhängig vom Spendertyp (verwandt / unverwandt) und der *in vivo*-T-Zell-Depletion. Nach der Impfung mit Infanrix hexa™ zeigten sich diesbezüglich jedoch signifikante Unterschiede. Nach der dritten Impfung ergab sich eine höhere Schutzrate für die Transplantatempfänger von unverwandten Spendern. Wie im Ergebnisteil bereits ausführlich dargestellt, wurden diese signifikanten Unterschiede im Impferfolg abhängig vom Spendertyp und der *in vivo*-T-Zell-Depletion, deren Anwendung in hohem Maß mit der Verwendung einer Fremdspende korreliert, jedoch als statistisch zufällig bewertet, da es keine nachvollziehbare Erklärung für ein besseres Ansprechen von Transplantatempfängern von unverwandten Spendern gibt. Die weitere Klärung eines möglichen Zusammenhangs bleibt daher weiteren Forschungsarbeiten vorbehalten.

Im Folgenden soll insbesondere auf den aus klinischer Sicht bedeutsamen Aspekt des Einflusses einer vorhandenen chronischen GvHD auf den Impferfolg näher eingegangen werden.

In der IKAST-Studie ergab sich bei Patienten mit einer chronischen GvHD gegenüber den in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigenen eine Schutzrate von 73 % nach der dritten Impfung. Bei den Patienten ohne GvHD lag sie hingegen bei 91 %. Es bleibt zu vermuten, dass diese klinisch durchaus relevante Differenz von 18% lediglich aufgrund der niedrigen Anzahl analysierbarer GvHD-Patienten (n=11) das Signifikanzniveau verfehlt. Mit einer Schutzrate von 100 % bei Kindern mit einer chronischen GvHD nach der vierten Impfung gegen alle fünf in Infanrix hexa™ enthaltenen Antigene, für die eine Schutzwelle definiert ist, zeigt sich allerdings dennoch eine exzellente Schutzrate zu diesem späteren Zeitpunkt, deren Aussagekraft aber aufgrund der geringen Patientenzahl (n=8) ebenfalls nur eingeschränkt bewertbar ist.

Bei einem Vergleich der Schutzraten bezüglich einer vorhandenen GvHD zeigte sich bei der Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung, dass Patienten, die nicht unter einer GvHD litten, nach der dritten Impfung mit 83 % eine mit einem p-Wert von 0,05 grenzwertig signifikant höhere Schutzrate aufwiesen als die

Patienten, die unter einer GvHD litten (55 %). Aufgrund dieser deutlich niedrigeren Schutzrate gegen die Prevenar™-Antigene bei Patienten mit GvHD analysierten wir zusätzlich die Schutzrate gegenüber mindestens sechs der sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen nach der Grundimmunisierung. Hierbei zeigte sich, dass neben den 55 % der GvHD-Patienten mit Schutz gegen alle in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen weitere 18 % der GvHD-Patienten, und damit insgesamt 73%, gegen mindestens sechs der sieben in Prevenar™ enthaltenen Pneumokokken-Serotypen geschützt waren. Somit profitierte trotz der insgesamt niedrigeren Ansprechrate eine deutliche Mehrzahl der GvHD-Patienten von der Pneumokokkenimpfung.

Welche Ergebnisse zum Einfluss der chronischen GvHD oder anderer klinischer Parameter auf den Impferfolg nach allogener Stammzelltransplantation finden sich in der aktuellen Literatur?

Parkkali et al. (11) haben in einer Studie 45 überwiegend Erwachsene nach allogener Stammzelltransplantation gegen Tetanustoxoid geimpft. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt ihre Impfungen bereits sechs, acht und 14 Monate nach SZT, die andere nach 18, 20 und 26 Monaten. Dabei unterschieden sich die mittleren Antikörperkonzentrationen der Studienteilnehmer mit chronischer GvHD vor Beginn der Impfung und nach Immunisierung mit drei Impfdosen in beiden Gruppen nicht signifikant von denjenigen ohne GvHD. Die Anzahl der Patienten mit einem vierfachen Antikörperspiegelanstieg war jedoch in der später geimpften Gruppe bei den Patienten ohne chronische GvHD höher, wobei das Signifikanzniveau knapp verpasst wurde.

Auch konnte von Parkkali et al. (10) in einer Parallelstudie mit den gleichen Patienten und gleichen Impfzeitpunkten gezeigt werden, dass die mittleren Antikörperkonzentrationen gegenüber Polio bei Studienteilnehmern mit chronischer GvHD und ohne GvHD sechs und zehn Monate nach Immunisierung mit drei Impfdosen keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Ljungman et al. (34) haben in einer Studie 55 Studienteilnehmer im medianen Alter von 20 Jahren (1,6 – 51,5 Jahre) gegen Poliovirus geimpft. Die Patienten erhielten zwölf Monate nach SZT ihre erste Impfung. Ein Teil der Patienten bekam weitere zwei Impfdosen zwischen 24 und 36 Monaten nach SZT. Ein anderer Teil der Patienten wurde mit 13 und 14 Monaten zum zweiten und dritten Mal geimpft. In der Patientengruppe, die drei Impfungen erhalten hatte, zeigte sich nach drei Impfungen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,049$) in den Antwortraten (mindestens vierfacher Anstieg der Antikörperkonzentration) zwischen Patienten mit GvHD und ohne GvHD, wobei die Transplantatempfänger mit GvHD niedrigere Raten aufwiesen.

In der bereits erwähnten Studie von Cordonnier et al. (31) ergaben sich Unterschiede bei einer Impfung der Patienten mit dem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff Prevenar™. Bei Patienten mit chronischer GvHD war die Schutzrate (Antikörperkonzentration $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$) einen Monat nach der dritten Impfung signifikant ($p = 0,002$) niedriger als bei Patienten ohne GvHD. Die Analysen wurden für die beiden oben bereits beschriebenen Gruppen (früh und spät Geimpfte) gemeinsam durchgeführt, da sich in den beiden Gruppen keine Unterschiede in den Schutzraten gezeigt hatten.

In der schon beschriebenen Studie von Patel et al. (30) wurden Kinder im Alter von ein bis 18 Jahren beginnend frühestens zwölf Monate nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation im vierwöchigen Abstand mit insgesamt drei Dosen gegen Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid, Poliovirus und *Hämophilus influenzae* Typ B geimpft sowie frühestens beginnend 15 Monate nach Stammzelltransplantation im vierwöchigen Abstand mit insgesamt zwei Dosen Prevenar™. Ein möglicher Einfluss auf die Antikörperspiegel gegenüber Tetanustoxoid, Poliovirus, *Hämophilus influenzae* Typ B und Pneumokokken wurde nach den jeweiligen Impfungen im Hinblick auf das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation und der Impfung, die zugrunde liegende Diagnose, die Art der Konditionierungstherapie, die Art der Spende (verwandt oder unverwandt) und eine chronische GvHD untersucht und es wurde keinerlei Korrelation gefunden.

Die Ergebnisse der IKAST-Studie fügen sich insgesamt also sehr gut in die Beobachtungen und Befunde aus den vorgenannten Studien ein. Lediglich das Vorhandensein einer GvHD zum Zeitpunkt des Impfbeginns hatte in der IKAST-Studie einen möglichen, negativen Effekt auf die anhand der erzielten Schutzraten bewertete Immunogenität der Studienimpfstoffe, insbesondere Prevenar™. Für die übrigen untersuchten Faktoren konnte kein Einfluss auf den Impferfolg nachgewiesen werden.

Zusammenfassend weist die derzeitige Studienlage darauf hin, dass der Impferfolg bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Impfbeginns eine chronische GvHD aufweisen, geringer sein kann als bei Patienten ohne diese für eine allogene Stammzelltransplantation typische Komplikation. Doch viele Arbeiten - wie auch die Daten unserer IKAST-Studie bei Kindern und Jugendlichen - ergeben deutliche Hinweise darauf, dass Patienten mit einer chronischen GvHD trotzdem von der Impfung profitieren, so dass es äußerst sinnvoll erscheint, gerade auch diese immungeschwächten und damit besonders infektionsgefährdeten Patienten zeitgerecht zu impfen. Jedoch sollte dieser Aspekt sicherlich in weiteren Studien eingehender untersucht werden, weil in bisherigen Studien inklusive unserer IKAST-Studie nur limitierte Patientenkollektive mit GvHD untersucht wurden.

Die dargelegten Daten zeigen zudem, dass es für eine effiziente Vakzinierung nach dem IKAST-Konzept nicht notwendig ist, Variationen des Impfschemas abhängig von klinischen Parametern vorzunehmen, sondern dass es sinnvoll ist, alle Patienten uniform zu impfen. Dies vereinfacht die tägliche klinische Arbeit, birgt jedoch das prinzipielle Risiko, einzelne Impfversager zu übersehen und Kinder im Rahmen der sozialen Reintegration ohne Impfschutz einer erhöhten Infektionsgefahr auszusetzen. In der IKAST-Studie gab es Hinweise auf ein schlechteres Ansprechen der Kinder mit einer chronischen GvHD, doch kann durch die IKAST-Studie aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einer GvHD keine abschließende Beurteilung des Impferfolges in dieser Hochrisikogruppe stattfinden. Hier besteht sicher weiterer Forschungsbedarf und bis zum Vorliegen dieser Ergebnisse erscheint es sinnvoll, in der besonderen

Risikogruppe der GvHD-Patienten den Impferfolg durch serologische Kontrolle zu überprüfen.

4.2.4 Verträglichkeit der Impfungen und mögliche Einflussfaktoren

Neben der Wirksamkeit ist die Verträglichkeit der Impfungen mit Infanrix hexa™ und Prevenar™, speziell auch ein möglicher Unterschied bei den innerhalb versus außerhalb der Zulassung geimpften Kindern, ein wesentlicher Bestandteil für die umfassende Bewertung des IKAST-Impfkonzeptes. Dies soll im Folgenden mit einem besonderen Fokus auf die lokale Verträglichkeit, Fieberreaktionen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt werden.

In der IKAST-Studie zeigte sich nach der Impfung mit Infanrix hexa™ ein Trend von etwas häufigeren Schwellungen größeren Ausmaßes bei den mindestens sechs Jahre alten Patienten (9,1 % bei den mindestens sechs Jahre alten Patienten versus 3,8 % bei den unter sechsjährigen), jedoch fanden sich bei den Untersuchungen der Lokalreaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerz nach Impfung mit Infanrix hexa™ getrennt für die jüngeren (< 6 Jahre) und älteren (≥ 6 Jahre) Patienten keine signifikanten Unterschiede. Rötungen traten zu den verschiedenen Impfzeitpunkten mit Frequenzen zwischen 21 % und 55 % auf, Schwellungen zwischen 18 % und 50 %, Schmerzen zwischen 70 % und 85 %. Ausgeprägte Schmerzreaktionen mit einer durch Schmerzen bedingten Bewegungseinschränkung lagen zwischen 7 % und 12 %.

Wie auch bei der Auswertung der Verträglichkeit der Infanrix hexa™-Impfung wurden bzgl. der Impfung mit Prevenar™ keine signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit bezogen auf Lokalreaktionen zwischen den untersuchten Altersgruppen ermittelt. Zu den Impfzeitpunkten entwickelten zwischen 22 % und 46 % der Kinder Rötungen, zwischen 13 % und 40 % Schwellungen und zwischen 65 % und 75 % Schmerzen auf der mit Prevenar™ geimpften Seite. Die Rate der ausgeprägten Schmerzreaktionen lag unter 10 %.

Nach den Impfungen mit Infanrix hexa™ und Prevenar™ zeigten Kinder, die jünger als sechs Jahre alt waren, häufiger Fieberreaktionen mit Temperaturen von mindestens 38°C (nach der zweiten Impfung war dies mit einem $p < 0,01$ signifikant: 28,0 % bei Patienten < 6 Jahre versus 4,2 % bei Patienten ≥ 6 Jahre). Während des gesamten Beobachtungszeitraumes gab es insgesamt aber nur drei Fälle, in denen das Fieber 39,5°C oder mehr betrug. Insgesamt traten unter der Behandlung mit den Studienimpfstoffen acht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie beispielsweise ein Rezidiv der Grunderkrankung oder Herpes zoster-Reaktivierungen auf, wobei in keinem Fall ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung hergestellt wurde.

In einer Studie von Kumar et al. (35) wurden 22 Studienteilnehmer mit dem medianen Alter von 38,7 Jahren ($\pm 12,2$ Jahre) sechs Monate nach SZT mit Prevenar™ geimpft. Eine weitere Gruppe von 22 Studienteilnehmern mit einem medianen Alter von 40,7 Jahren ($\pm 12,0$ Jahre) wurde sechs Monate nach SZT mit einem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff geimpft. Bei beiden Gruppen wurde der Spender mindestens zwei Wochen vor der Stammzelltransplantation mit dem jeweiligen Impfstoff geimpft, den auch der Transplantatempfänger sechs Monate nach SZT erhielt. 36,4 % der Patienten, die mit Prevenar™ geimpft wurden, zeigten innerhalb von 24 Stunden keine impfassozierten Reaktionen. Die übrigen Patienten hatten lediglich milde Lokalreaktionen, genaue Zahlen wurden jedoch nicht genannt, so dass ein direkter Vergleich mit den Daten aus der IKAST-Studie auch mit Blick auf den kurzen Beobachtungszeitraum von 24 Stunden nicht möglich ist.

In der bereits erwähnten Studie zur Impfung mit dem 7-valenten Pneumokokken-konjugatimpfstoff von Cordonnier et al. (31) ergaben sich in den Analysen insgesamt 80 Fälle von Schmerzen oder Hautveränderungen an der Einstichstelle und acht Fälle von Fieber innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung.

Kein schwerwiegendes Ereignis wie z. B. Rezidiv der Grunderkrankung hatte einen kausalen Zusammenhang mit der erfolgten Impfung. Konkretere Angaben wurden nicht gemacht, so dass auch hier ein Vergleich mit der IKAST-Studie nur bedingt möglich ist.

Insgesamt liegen in der Literatur – auch aus den oben bezüglich der Wirksamkeitsdaten zitierten Studien – nur wenige Daten zur Verträglichkeit der Impfung nach allogener Stammzelltransplantation vor.

Zum Abschluss soll daher noch ein Vergleich der Verträglichkeit beider Impfstoffe der IKAST-Studie mit einer Studie an gesunden Kindern erfolgen.

In einer Studie von Knuf et al. (36) wurden 252 gesunde Kinder im Alter von zwei, drei und vier Monaten sowie mit 12 bis 15 Monaten mit Infanrix hexa™ geimpft. Außerdem erhielt die Hälfte der Patienten zu den gleichen Impfzeitpunkten jeweils eine Impfung mit Prevenar™.

In der Gruppe der Studienteilnehmer, die beide Impfstoffe erhielten, entwickelten zwischen 22 % und 32 % der Kinder zu den verschiedenen Impfzeitpunkten eine Rötung auf der Seite der Prevenar™-Impfung, zwischen 6 % und 12 % eine Schwellung und zwischen 13 % und 26 % Schmerzen/Druckempfindlichkeit.

Auf der Seite der Impfung mit Infanrix hexa™ zeigten zwischen 21 % und 38 % der Kinder zu den unterschiedlichen Impfzeitpunkten eine Rötung, zwischen 7 % und 18 % eine Schwellung und zwischen 14 % und 24 % Schmerzen/Druckempfindlichkeit.

Fieberreaktionen mit Temperaturen von mindestens 39,1°C zeigten zwischen 0,8 % und 2,7 % der Studienteilnehmer, die beide Impfstoffe erhalten hatten. In dieser Studie wurde mit einer Krankenhausaufnahme wegen Fieber nur eines der insgesamt zwölf schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung mit Infanrix hexa™ gebracht.

Trotz aller Limitationen von Vergleichen zwischen zwei verschiedenen Studien legen diese Daten nahe, dass bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation die Rate an Lokalreaktionen höher liegen könnte als bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern.

Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen zur Verträglichkeit beider Impfstoffe, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die auf die Impfungen zurückgeführt werden können, äußerst selten bzw. bei Patienten nach SZT gar nicht eingetreten sind. Stärkere lokale Reaktionen oder hohes Fieber waren ebenfalls selten, so dass die Verträglichkeit beider Impfstoffe als sehr gut beurteilt

werden kann. Wesentlich dabei ist, dass es in der IKAST-Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit bei den innerhalb und außerhalb der Zulassung Geimpften gab. Bezüglich der Lokalreaktionen gibt es Hinweise darauf, dass diese bei gesunden Kindern seltener auftreten als bei den Kindern nach SZT, ohne dass dadurch die insgesamt gute Verträglichkeit bei Kindern nach SZT in Frage gestellt würde.

4.3 Limitationen der IKAST-Studie

In den vorherigen Abschnitten wurden erste Limitationen der IKAST-Studie deutlich. Im Folgenden sollen diese noch einmal vervollständigt werden und in einem weiteren Abschnitt die sich dadurch ergebenden Perspektiven für die weitere Forschung dargelegt werden.

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten in der IKAST-Studie ist mit 77 Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu anderen Impfstudien nach allogener Stammzelltransplantation, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, sicher eine beträchtlich hohe Patientenzahl. Sie ist für die Analyse möglicher Einflussfaktoren in multivariablen Analysen dennoch limitiert. Auch war die Anzahl der untersuchten Patienten mit einer GvHD zum Zeitpunkt des Impfbeginns zu niedrig, um den Impferfolg in dieser kritischen Patientengruppe abschließend beurteilen zu können. Zudem wird die IKAST-Studie der seit einiger Zeit steigenden Anzahl an haploidentischen Stammzelltransplantationen, bei denen die Kinder aufgrund des Mangels an passenden Spendern Stammzellen eines Elternteils erhalten, die mittels einer sogenannten *in vitro*-T-Zell-Depletion aufbereitet wurden, nicht gerecht. Da diese haploidentisch-transplantierten Kinder ein besonderes Muster der Immunrekonstitution nach der allogenen Stammzelltransplantation aufweisen und damit die Ergebnisse der IKAST-Studie nicht ohne weiteres auf diese klinische Situation übertragen werden können, sollte diese Patientengruppe in weiteren Studien näher untersucht werden.

Auch konnte aufgrund der Dauer der IKAST-Studie mit einer letzten Antikörperspiegelmessung 21 Monate nach SZT der Langzeitverlauf noch nicht ausreichend untersucht werden. Ein weiterer kritischer Aspekt in der Bewertung unserer IKAST-Studie ist die Verwendung von Antikörperspiegeln als Surrogatparameter für Schutz vor Infektionen. Eine randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten, wie z. B. der Inzidenz einer definierten Infektion, gegen die in der Studie geimpft wurde, ist aufgrund der limitierten verfügbaren Patientenzahlen und der trotz des besonderen Infektionsrisikos geringen Prävalenzen der jeweiligen Erkrankungen unrealistisch. Daher musste – wie in vielen Impfstudien auch an gesunden Probanden üblich – in der IKAST-Studie der Impfschutz anhand des etablierten Surrogatparameters Antikörperkonzentration beurteilt werden. Eine Wirksamkeit der Impfung im Falle einer Infektion mit dem Erreger kann durch die Höhe der Antikörperspiegel jedoch nicht eindeutig bewiesen werden.

4.4 Perspektiven für die weitere Forschung

Die oben beschriebenen Limitationen der IKAST-Studie und die Ergebnisse der dargestellten Studienlage ergeben wichtige Aspekte, die Gegenstand zukünftiger Studien sein sollten. Bereits diskutiert wurde die genauere Eingrenzung eines optimalen Impfzeitpunktes nach SZT, der vermutlich zwischen drei Monaten, wie in der Studie von Cordonnier et al. (31) für die Pneumokokken-Konjugatimpfung untersucht, und im Median acht Monaten, wie in unserer IKAST-Studie analysiert, liegen wird. Im Folgenden soll auf weitere Aspekte eingegangen werden, die Gegenstand zukünftiger Forschung sein könnten.

Wie unter 4.2.3 dargestellt, stellt sich die Frage, ob es notwendig ist, routinemäßige Antikörperspiegelkontrollen nach Impfungen vorzunehmen, um mögliche Impfversager zu identifizieren und diese zeitnah erneut zu impfen. Ist dieser Aufwand gerechtfertigt oder produziert er nur unnötige Kosten und Verunsicherung? Die hohen Schutzraten nach der Grundimmunisierung und der Auffrischimpfung sprechen aktuell eher gegen teure und auch für die Kinder

belastende Antikörperspiegelkontrollen - mit Ausnahme der oben genannten besonderen Risikogruppe der GvHD-Patienten. Der Anteil dieser Patienten an den Studienteilnehmern war gering. Es sollten daher Studien angestrebt werden, die eine größere Anzahl von GvHD-Patienten einschließen.

Einen interessanten Aspekt stellt der Langzeitverlauf der Antikörperspiegel dar. Aufgrund der nur 21-monatigen Beobachtungszeit konnte der Langzeitverlauf der Antikörperspiegel in der IKAST-Studie nicht ausreichend untersucht werden. Die IKAST-Studie hat gezeigt, dass frühzeitig ein umfassender serologischer Impfschutz ausgebildet werden kann, aber wie lange dieser Schutz anhält, ist bisher unklar und sollte Teil einer weiteren Untersuchung sein. Deutlich wurde in den Untersuchungen auf jeden Fall, dass die überwiegende Anzahl der Probanden funktionelle, immunologische Gedächtniszellen auf die Grundimmunisierung nach dem IKAST-Schema gebildet hat, was an den sprunghaften Antikörperspiegelanstiegen nach der einmaligen Boosterimpfung zu erkennen ist, die immunologischen Gedächtnisantworten entsprechen. Wie lange diese jedoch anhalten, ist bisher nicht bekannt.

Inzwischen sind auch in der Herstellung von Konjugatvakzinen Fortschritte erzielt worden, so dass es seit einiger Zeit möglich ist, mehr als sieben Pneumokokkenserotypen mit einzuschließen. Durch den Einschluss von mehr Serotypen wird ein breiterer Impfschutz erreicht. Inwieweit diese Impfstoffe auch bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation – wie allseits erwartet – immunogen sind, wird derzeit in einer internationalen prospektiven Studie für den Impfstoff Prevenar13™ bei Kindern und Erwachsenen nach Stammzelltransplantation untersucht.

Unter den Untersuchungen in der IKAST-Studie befinden sich derzeit keine Funktionsanalysen der erregerspezifischen Antikörper. Hierzu und auch für Untersuchungen zu erregerspezifischen, zellulären Immunantworten wurden weitere Serumproben sowie Zellproben der IKAST-Studienteilnehmer zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten asserviert und werden Gegenstand weitergehender immunologischer Analysen sein.

Darüber hinaus wurde in der IKAST-Studie kein Impfschema zu weiteren sinnvollen Vakzinierungen wie zur Lebendimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen oder zur Impfung gegen Meningokokken sowie humane Papillomaviren (HPV) untersucht. Auch hier wird es gelten, neben einem wirksamen und gut verträglichen Impfschema den optimalen Zeitpunkt für die Verabreichung der Impfstoffe zu evaluieren.

Abschließend stellt in diesem Zusammenhang noch der Einfluss einer Impfung des Spenders sowie des Empfängers vor der Transplantation und damit auch die Übertragung von immunkompetenten Zellen einen interessanten Aspekt dar. Die Forschungsgruppe um Storek (37) hat sich ausführlicher mit Impfungen des Spenders und Empfängers beschäftigt. Ergebnisse ihrer Arbeiten sind, dass spezifische Antikörperkonzentrationen nach der Transplantation bei Impfungen gegen *Hämophilus influenzae* und Tetanus im Vergleich zu einer Impfung erst 365 Tage nach SZT erhöht werden können, indem der Empfänger einen Tag vor und 50 Tage nach der SZT geimpft wird. Weitere Erhöhungen der Antikörperkonzentrationen können durch zusätzliche Impfung des Spenders 20 Tage vor der Stammzelltransplantation erzielt werden. Für Impfungen mit Hepatitis-B-Antigen und die Pneumokokkenpolysaccharidimpfung konnten diese Vorteile nicht gezeigt werden. Aufgrund von Unsicherheiten über unerwartete Ereignisse, wie z. B. Infektionen an der Injektionsstelle der Impfung am Tag vor der Transplantation, gilt es, in weiteren klinischen Studien zunächst die Wirksamkeit und insbesondere Sicherheit zu überprüfen.

Molrine et al. (38) haben in einer Studie mit Studienteilnehmern zwischen zwei und 64 Jahren zwei Gruppen gebildet, von denen in einer Gruppe sowohl Spender als auch Empfänger sieben bis zehn Tage vor der allogenen Stammzelltransplantation mit dem 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff Prevenar™ vakziniert wurden, während in der anderen Gruppe vor der Transplantation keine Impfung erfolgte. Das mediane Alter der Transplantatempfänger der Gruppe, die vor der SZT geimpft wurde, lag bei 41 Jahren und das mediane Alter der anderen Gruppe bei 39 Jahren.

Die Empfänger beider Gruppen wurden drei, sechs und zwölf Monate nach der Transplantation erneut geimpft. Im Ergebnis zeigten sich nach der ersten Impfung

nach der Transplantation in der Gruppe, in der Spender und Empfänger vor der SZT geimpft worden waren, signifikant höhere mittlere Antikörperkonzentrationen gegenüber fünf von sieben Pneumokokken-Serotypen und nach der zweiten Impfung gegenüber vier von sieben Pneumokokken-Serotypen. Unter den Patienten, die selbst und deren Spender vorab immunisiert worden waren, wiesen nach der ersten Impfung 67 % schützende Antikörperspiegel gegen alle sieben Antigene auf, während dies nur bei 36 % der anderen Gruppe der Fall war ($p = 0,05$). Nach der dritten Impfung waren in der Gruppe der Studienteilnehmer, die vorab keine Impfung erhalten hatten, 64 % gegen alle Vakzinserotypen geschützt, in der anderen Gruppe 75 % ($p = 0,53$). Dies könnte bedeuten, dass die Impfung des Spenders und des Empfängers vor der Transplantation die frühe Antikörperbildung fördert und immunkompetente Zellen übertragen werden. 13 Monate nach SZT unterschieden sich die beiden Impfschemata bzgl. der mittleren Antikörperkonzentrationen mit Ausnahme eines Serotyps nicht mehr.

In einer weiteren Studie von Molrine et al. (39) mit Studienteilnehmern im Alter von zwei bis 52 Jahren wurden genau wie in der vorgenannten Studie zwei Gruppen von Patienten untersucht. In der ersten Gruppe wurden Transplantatempfänger und Spender sieben bis zehn Tage vor der SZT mit einem Konjugatimpfstoff gegen *Hämophilus influenzae*, außerdem gegen Tetanustoxoid und mit einem 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff geimpft, in der zweiten Gruppe erfolgte vor der SZT keine Impfung. Die Empfänger beider Gruppen wurden drei, sechs, zwölf und 24 Monate nach der Transplantation erneut gegen *Hämophilus influenzae* und Tetanustoxoid und zwölf und 24 Monate nach der SZT mit dem 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff vakziniert. Es ergaben sich bei den Transplantatempfängern ohne Impfung vor SZT und ohne Impfung des Spenders vor der dritten Impfung zwölf Monate nach SZT Schutzraten (Antikörperkonzentration $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) von 37 % gegenüber *Hämophilus influenzae*, während durch die Impfung des Spenders und Empfängers vor SZT Schutzraten von 92 % erreicht werden konnten ($p < 0,0001$). Der positive Effekt der Empfänger- und Spenderimpfung vor SZT zeigte sich auch bei der Antikörperantwort auf die Tetanustoxoidimpfung, jedoch nicht bei der Impfung mit dem Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff. Die Antikörperkonzentrationen gegenüber Pneumokokkenserotypen waren in beiden

Gruppen drei Monate nach SZT gleich und fielen im Verlauf weiter ab. Nach der ersten Impfung zwölf Monate nach SZT zeigte sich in beiden Gruppen keine Immunantwort. Nach der Impfung 24 Monate nach SZT stiegen die Antikörperkonzentrationen an, unterschieden sich aber zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Insgesamt sollten mögliche Verbesserungen des Impferfolges durch eine Spender- und Empfängerimpfung vor SZT – gerade bezüglich solcher Erreger, die ein besonderes klinisches Problem in der Frühphase nach der Stammzelltransplantation darstellen – in weiteren Studien untersucht werden. Allerdings bleibt beim Konzept der Spenderimpfung zu berücksichtigen, dass aufgrund globaler Trends die große Mehrzahl der allogenen Stammzelltransplantationen von einem unverwandten Fremdspender, der aus allen Ländern der Welt stammen kann, erfolgt. Dessen spezifische Impfung vor einer Stammzellspende würde sicher eine besondere logistische Herausforderung darstellen – und ist zudem in prospektiven klinischen Studien nur begrenzt untersuchbar.

4.5 Bedeutung der Ergebnisse der IKAST-Studie für die klinische Routine-Versorgung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation

Insgesamt zeigt die IKAST-Studie erstmalig, dass durch gleichzeitige Applikation des hexavalenten Impfstoffs Infanrix hexa™ gegen Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid, azelluläres Pertussistoxin, Poliovirus, Hämophilus influenzae Typ B und Hepatitis B-Antigen und des 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs Prevenar™ frühzeitig schützende Immunantworten hervorgerufen werden. Bei der Mehrzahl der Patienten führte die Impfung innerhalb des ersten Jahres nach allogener Stammzelltransplantation zu sehr guten Impferfolgen, ohne dabei schwerwiegende Nebenwirkungen hervorzurufen. Die Daten geben deutliche Hinweise darauf, dass das Immunsystem bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach der SZT auf aktive Immunisierung reagiert und außerdem ein immunologisches Gedächtnis induziert wird. Das Impfschema ist effektiv, unabhängig von der Grunderkrankung, der Konditionierungstherapie, der

Stammzellquelle, dem Spendertyp, der GvHD-Prophylaxe, einer intravenösen Immunglobulingabe zwischen SZT und Impfbeginn, der Zeit zwischen SZT und erster Impfung, dem Geschlecht, dem medianen Patientenalter und den Altersgruppen (< 6 Jahre / ≥ 6 Jahre), so dass es für ein breites pädiatrisches Transplantationskollektiv einsetzbar ist.

Eine generelle Impfung von Kindern nach SZT nach dem IKAST-Schema ohne vorherige Beurteilungen der Immunkompetenz und der hier untersuchten möglichen Einflussfaktoren ist erfolgversprechend und schützt einen Großteil der Kinder effektiv gegen relevante Erreger. Außerdem ist dieses Impfschema einfach anwendbar, erleichtert somit die tägliche klinische Arbeit und ist daher vielerorts in die Routine-Nachsorge von Kindern nach SZT integriert worden. Dies bildet sich auch in einer Empfehlung der „*International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD*“ (40) ab, in der für Kinder und Jugendliche basierend auf den Ergebnissen der IKAST-Studie ein genereller, frühzeitiger Impfbeginn sechs Monate nach Transplantation gemäß dem IKAST-Impfschema empfohlen wird und besonders darauf hingewiesen wird, dass auch Kinder mit GvHD zeitgerecht geimpft werden sollen.

Literaturverzeichnis

1. Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, Miller W, Weisdorf D. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood*. 1995; 86:3979-3986.
2. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkkali T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P; Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002; 117:444-450.
3. C Mackall, T Fry, R Gress, K Peggs, J Storek and A Toubert. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44:457-462.
4. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. (2000) Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk of pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 95: 3683-3686.
5. Prager J, Baumert A, Hermann J, et al. Untersuchungen zur Kinetik der Impfantikörper gegen Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid, Masern-Virus, Poliomyelitis-Virus und Pneumokokken nach allogener und autologer Knochenmarktransplantation und Wiederholungsimpfung. *Kinderärztl. Praxis*. 1992; 60:124-130.
6. Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, Kuronen T, Käyhty H, Hovi T, Olander RM, Volin L, Ruutu P. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and *Haemophilus influenzae* type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS*. 1996; 104:383-388.

7. Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, Hammarström L, Lönnqvist B, Paulin T, Ringdén O, Pepe MS, Gahrton G. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1990; 162:496-500.
8. Robert Koch-Institut. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; 39:353-364.
9. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:521–526.
10. Parkkali T, Stenvik M, Ruutu T, Hovi T, Volin L, Ruutu P. Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20:663-668.
11. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J, Ruutu P. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19:933-938.
12. Parkkali T, Käyhty H, Ruutu T, Volin L, Eskola J, Ruutu P. A comparison of early and late vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18:961-967.

13. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, Comoli P, Bonetti F, De Stefano P, Locatelli F. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol*. 1995; 15:137-144.
14. Dumont-Girard F, Roux E, van Lier RA, Hale G, Helg C, Chapuis B, Starobinski M, Roosnek E. Reconstitution of the T-cell compartment after bone marrow transplantation: restoration of the repertoire by thymic emigrants. *Blood*. 1998; 92:4464-4471.
15. Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist CA, Helg C, Chapuis B, Roosnek E. *Blood*. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. 2000; 96:2299-2303.
16. Aucouturier P, Barra A, Intrator L, Cordonnier C, Schulz D, Duarte F, Vernant JP, Preud'homme JL. Long lasting IgG subclass and antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987; 70:779-785.
17. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, Parsons SK, Wheeler C, Gross W, McGarigle C, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation*. 1994; 57:677-684.
18. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP, Intrator L, Hessel L, Fritzell B, Preud'homme JL. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis* 1992; 166:1021-1028.

19. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, Hackell J, Paradiso PR, Siber G, Kohberger R, Madore DV, Malinowski FJ, Kimura A, Le C, Landaw I, Aguilar J, Hansen J. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18:757-763.
20. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, Chang I, Paradiso PR, Malinoski FJ, Kimura A. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics*. 1998; 101:604-611.
21. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr*. 2000; 137:304-312.
22. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinfo Infanrix hexa. 2003.
23. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:187-195.
24. Reder S, Riffelmann M, Becker C, Wirsing von Konig CH. Measuring immunoglobulin g antibodies to tetanus toxin, diphtheria toxin, and pertussis toxin with single-antigen enzyme-linked immunosorbent assays and a bead-based multiplex assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2008; 15:744-749.
25. Wirsing von Konig CH, Gounis D, Laukamp S, Bogaerts H, Schmitt HJ. Evaluation of a single-sample serological technique for diagnosing pertussis in unvaccinated children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18:341-345.

26. Huzly D, Schenk T, Jilg W, Neumann-Haefelin D. Comparison of nine commercially available assays for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:1298-1306.
27. WHO: Manual for the virological investigation of polio. WHO/EPI/GEN/97.01. 44-51. 1997.
28. Zielen S, Bröker M, Strnad N, Schwenen L, Schön P, Gottwald G, Hofmann D. Simple determination of polysaccharide specific antibodies by means of chemically modified ELISA plates. *J Immunol Methods.* 1996; 193:1-7.
29. Zielen S, Buhning I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun.* 2000; 68:1435–1440.
30. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:625-634.
31. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, Ullmann AJ, Parkkali T, Locasciulli A, Yakouben K, Pauksens K, Einsele H, Niederwieser D, Apperley J, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1392-1401.
32. Chisholm JC. Reimmunization after therapy for childhood cancer. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:643-645.

33. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, Glenn H, Castro-Malaspina H, Jakubowski AA, Kernan NA, Perales MA, Prokop S, Scaradavou A, VanDenBrink MR, Young JW, O'Reilly RJ, Small TN. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:1022-1030.
34. Ljungman P, Duraj V, Magnus L. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7:89-93.
35. Kumar D, Chen MH, Welsh B, Siegal D, Cobos I, Messner HA, Lipton J, Humar A. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1576-1582.
36. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2006; 24:4727-4736.
37. Storek J, Dawson MA, Lim LC, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, Herremans MM, Flowers ME, Witherspoon RP, Maloney DG, Boeckh M. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33:337-346.
38. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, Malinoski F, Trocciola S, Wilson M, Ambrosino DM. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2003; 101:831-836.

39. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parsons SK, Weinstein HJ, Wheeler C, McGarigle C, Blanding P, Phillips NR, Kinsella K, Deans K, Ciamarra A, Goorin A, George S, Ambrosino DM. Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1996; 87:3012-3018.
40. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, Halter J, Lawitschka A, Wolff D, Meisel R. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Vaccine. 2011; 29:2825-2833.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ablaufschema zur IKAST-Studie	13
Abb. 2: Primäre Studienfrage	30
Abb. 3: Serologisches Ansprechen auf die Prevenar™-Impfung	31
Abb. 4: Antikörperspiegel nach Prevenar™-Impfung	33
Abb. 5: Schutzrate nach Prevenar™-Impfung	34
Abb. 6: Ansprechen auf die Infanrix hexa™-Impfung	36
Abb. 7: Antikörperkonzentrationen nach Infanrix hexa™-Impfung.....	38
Abb. 8: Schutzrate bei der Infanrix hexa™-Impfung.....	40
Abb. 9: Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung nach Altersgruppen	43
Abb. 10: Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung nach Altersgruppen.....	44
Abb. 11: Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung in Abhängigkeit vom Spendertyp.....	46
Abb. 12: Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung in Abhängigkeit vom Spendertyp.....	47
Abb. 13: Immunantwort auf die Infanrix hexa™-Impfung in Abhängigkeit einer GvHD	49
Abb. 14: Immunantwort auf die Prevenar™-Impfung in Abhängigkeit einer GvHD	50
Abb. 15: Lokalreaktionen nach der Infanrix hexa™-Impfung.....	52
Abb. 16: Lokalreaktion Schwellung nach der Infanrix hexa™-Impfung nach Altersgruppen	54
Abb. 17: Lokalreaktionen nach der Prevenar™-Impfung nach Altersgruppen	55
Abb. 18: Lokalreaktion Schwellung nach der Prevenar™-Impfung nach Altersgruppen	56
Abb. 19: Fieberreaktionen	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchungsverfahren.....	17
Tabelle 2: Übersicht über die Impfantigene und Definition des schützenden Titers	22
Tabelle 3: Charakteristika der Studienkohorte	28

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

16.07.2015, Lisa Puyn