

# Wirksamkeit der 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung bei splenektomierten Patienten mit soliden Tumoren

R. Gattringer<sup>1</sup>, M. Greitbauer<sup>2</sup>, H. Burgmann<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Impfberatungsambulanz für immunsupprimierte Patienten, Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Univ.-Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien

\* (Korrespondierender Autor: a. Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann)

## Schlüsselwörter:

Splenektomie, Tumor, Trauma, 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine, Effektivität, Antikörper-Serumkonzentration

## Zusammenfassung

Patienten nach Milzexstirpation oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko für das so genannte Overwhelming-Postsplenectomie-Infektionssyndrom (OPSI). Der häufigste Erreger ist mit 50 - 60% *Streptococcus pneumoniae*. Es wird daher empfohlen, diese Risikopatienten unter anderem gegen Pneumokokken zu impfen. Die Effektivität der Impfung bei Patienten mit Splenektomie und maligner Grunderkrankung ist allerdings nicht bekannt.

Ziel der Studie war es, die Ansprechrate des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes bei splenektomierten Patienten mit maligner Grunderkrankung zu evaluieren.

Zwischen 1993 und 1999 wurden 37 splenektomierte Patienten in die Studie inkludiert (16 Patienten hatten zusätzlich einen Tumor; bei 21 Patienten erfolgte die Splenektomie nach einem Trauma). Jeder Patient erhielt 0,5 ml eines Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes in den M. deltoideus.

Die Studie zeigte, dass die Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff eine adäquate Immunantwort hervorrufen kann. Da der Impferfolg nicht vorhergesagt werden kann, ist die Messung der Antikörper-Konzentration bei Risikopatienten unerlässlich.

## Key-words:

Splenektomy, malignancy, trauma, pneumococcal-polysaccharide vaccination, efficacy, serum antibody concentration

## Summary

In the present study we addressed the question whether an underlying malignancy affects the response to vaccination against bacterial polysaccharide antigens (e.g. *Streptococcus pneumoniae*) in splenectomized patients. We included 37 splenectomized adult patients from our outpatient clinic for infectious diseases, who attended for vaccination between 1993 and 1999. 16 patients suffered from malignancies and splenectomy; 21 patients had traumatic splenectomy (and served as control group). Each subject received an intradeltoid injection with 0.5 ml of a single lot of Pneumo 23 vaccine. Blood samples for determination of pneumococcal antibodies were taken prior to vaccination and 6-8 weeks afterwards. Patients with malignancies and splenectomy may respond adequately to the vaccination. In these risk patients antibody determination after the vaccination is mandatory.

## Einleitung

Patienten nach Milzexstirpation oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko für das so genannte Overwhelming-Postsplenectomy-Infektionssyndrom (OPSI). In einer Studie aus Westaustralien fand sich bei 1.490 Splenektomien ohne folgende Prophylaxe eine Infektionsrate von

0,42 auf 100 Personenjahre, das bedeutet 1 splenektomierter Patient erleidet eine schwere Sepsis in 200 Jahren. Das entspricht einer ungefähr 12,6fach höheren Inzidenz verglichen mit dem Normalkollektiv. Das Risiko für die Infektion ist aber korreliert mit dem Grund der Splenektomie und dem Alter. Milzentfernungen nach

Trauma haben das geringste Risiko (1,4%), während bei Thallasämie mit einem beträchtlich erhöhten Risiko zu rechnen ist (24,8%). Junge Patienten scheinen am gefährdetsten zu sein, die Mortalität bei Kindern unter 16 Jahren war 2,2% im Vergleich zu 0,8% bei Erwachsenen. Die Mehrzahl der Infektionen findet in den Jahren nach

der Splenektomie statt. Pimpl et al. beschreiben 202 Post-Splenektomie-Patienten, die an Sepsis verstorben sind: 50% starben innerhalb der ersten drei Monate, weitere 28,2% in den

ersten drei Jahren nach dem Eingriff. Der häufigste Erreger ist *Streptococcus pneumoniae* (50 - 60%), es finden sich aber auch zu einem geringeren Prozentsatz *Haemophilus influenzae*,

*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Neisseria meningitidis*.

*S. pneumoniae* Serotyp 23 ist wahrscheinlich der häufigste verantwortliche Keim, aber Infektionen mit 14

**Tabelle 1:** Impfantwort auf die 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung bei 21 splenektomierten Traumatopatienten

Pat.Nr.	Alter	Zugrunde liegende Erkrankung	Pneumo-IgG vV	Pneumo-IgG nV	Anstieg	Pneumo-IgM vV	Pneumo-IgM nV	Anstieg
1	25	T	67	52	0,8	123	301	2,44
2	41	T	417	813	1,9	1361	811	0,59
3	55	T	62	264	4,25	270	1118	4,1
4	59	T	202	5391	26,6	48	357	7,4
5	52	T	623	1320	2,1	137	258	1,88
6	39	T	276	1441	5,2	474	1349	2,8
7	55	T	41	811	19,7	257	373	1,45
8	33	T	370	304	0,82	246	495	2,01
9	40	T	669	2336	3,49	165	1157	7,01
10	76	T	735	1928	2,6	148	435	2,9
11	58	T	39	792	20,3	152	836	5,5
12	75	T	541	4241	7,8	426	7389	17,3
13	36	T	123	2511	20,4	159	1423	8,9
14	41	T	711	1353	1,9	170	1693	9,96
15	33	T	251	561	2,23	377		
16	33	T	192	3008	15,6	172	2279	13,2
17	61	T	38	10292	271	20	1029	51,45
18	49	T	351	1354	3,9	96	487	5
19	27	T	193	401	2,1	307	1720	5,6
20	63	T	871	13411	15,4	381	2085	5,5
21	74	T	71	123	1,7	95	156	1,6

vV – vor Vakzination  
nV – nach Vakzination

**Tabelle 2:** Impfantwort auf die 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung bei 16 splenektomierten Tumorpatienten

Pat.Nr.	Alter	Zugrunde liegende Erkrankung	Pneumo-IgG vV	Pneumo-IgG nV	Anstieg	Pneumo-IgM vV	Pneumo-IgM nV	Anstieg
1	44	N. ventriculi	444	1977	4,45	85	237	2,9
2	46	N. ventriculi	102	289	2,8	175	590	3,37
3	84	N. ventriculi	46	211	4,6	165		
4	48	N. mammae	193	12880	66,7	756	24882	32,9
5	50	N. ventriculi	208	210	1	231	240	1,01
6	70	N. coli	2199	8350	3,8	117	2734	23,4
7	46	N. ventriculi	652	670	1,02	152	342	2,25
8	63	N. pancreas	177	1397	7,9	341	1998	5,9
9	57	Hemangio- karzinom	1836	2304	1,25	119	88	0,74
10	39	N. ventriculi	253	1724	6,8	119	826	6,9
11	56	N. coli	20	69	3,45	155	967	6,24
12	63	N. ventriculi	1557	5311	3,4	96	357	3,7
13	44	N. pancreaticus	20	561	28	20	2214	110,7
14	35	N. ventriculi	384	634	1,65	161	1393	8,65
15	54	N. ventriculi	5375	4758	0,89	1739	979	0,56
16	57	Hypernephrom	464	7563	16,3	73	408	5,6

vV – vor Vakzination  
nV – nach Vakzination

anderen Serotypen wurden beobachtet. Der derzeit verwendete Pneumokokken-Impfstoff hat eine Effektivität von wahrscheinlich 80%. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass durch Impfung gegen die Pneumokokken die Inzidenz an OPSI in splenektomierten dänischen Kindern vermindert werden konnte, allerdings wurden Septikämien auch in geimpften Kindern beobachtet. Da die Inzidenz der OPSI nicht sehr hoch ist,

ist es schwer, signifikante Reduktionen der Inzidenz und Mortalität zu bestimmen. Groß angelegte Studien sind dafür notwendig. Somit wird heute die Empfehlung gegeben, bei geplanter Splenektomie zumindest 2 Wochen vor dem geplanten Eingriff die Impfung durchzuführen. Bei posttraumatischen Milzentfernungen sollte kurz nach der Operation, am besten gleich im Krankenhaus, die Impfung durchgeführt werden. Es ist

allerdings bis heute nicht bekannt, bei welchen Antikörperkonzentrationen Impfschutz besteht. Weiters wird empfohlen, zumindest nach 6 Jahren eine Auffrischungsimpfung durchzuführen. Allerdings sind diese Empfehlungen kontroversiell diskutiert.

Weiters ist nicht bekannt, wie gut splenektomierte Patienten mit einer malignen Grunderkrankung auf die

Vakzination mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff ansprechen.

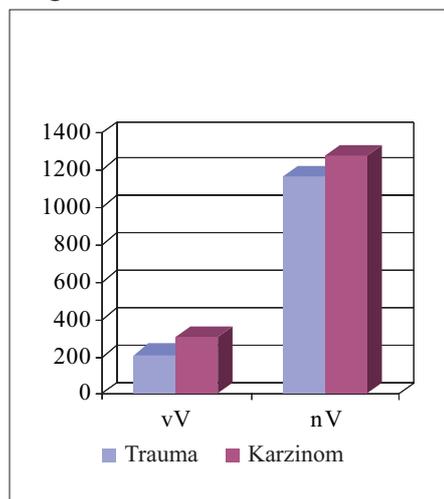
Ziel der vorliegenden Studie war es, die Ansprechrate des 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes bei splenektomierten Patienten mit maligner Grunderkrankung zu evaluieren.

## Material und Methode

Zwischen 1993 und 1999 wurden 37 splenektomierte Patienten in die Studie inkludiert. Sechzehn Patienten hatten zusätzlich einen Tumor als Grunderkrankung, bei 21 Patienten erfolgte die Splenektomie wegen eines Traumas. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 und 2 angeführt.

Jeder der Patienten erhielt eine Impfung mit 0,5 ml eines Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (Pneumo-23, Sanofi-Pasteur-MSD) intramuskulär in den M. deltoideus. Blutproben zur Bestimmung der Serumantikörper gegen den verwendeten Impfstoff wurden vor und 6 Wochen nach der Impfung abgenommen.

**Abbildung 1:** Geometrischer Mittelwert der IgG-Pneumokokken-Antikörper-Titer vor und nach der Impfung



Die Serum-Antikörper gegen den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden mittels eines Inhouse-ELISA bestimmt (Daten werden als Serum-Titer angegeben).

## Resultate und Diskussion

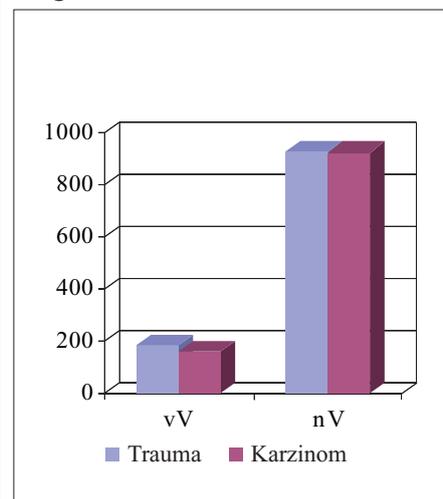
Die Impfantworten der Trauma- und Karzinompatienten finden Sie in Tabelle 1 und 2 bzw. in Abbildung 1 und 2.

Betreffend Impfantwort auf den 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass keiner der Tumorpatienten 3 Monate vor der Impfung eine Chemotherapie erhielt. Somit scheinen solide Tumore kein zusätzlicher Faktor für Immunsuppression betreffend Impfantwort nach Splenektomie zu sein.

Wichtig ist es allerdings, dass auch nur die Hälfte der splenektomierten Traumapatienten einen zumindest 4-

**Abbildung 2:** Geometrischer Mittelwert der IgM-Pneumokokken-Antikörper-Titer vor und nach der Impfung



fachen Titeranstieg zeigten. Das unterstreicht die Wichtigkeit, den Impferfolg bei diesen Patienten zu messen. Allerdings war es bisher nicht möglich, die Impfantwort zu boostern, denn Nachteil des 23-valenten Polysaccharid-Impfstoffes ist, dass Polysaccharide hauptsächlich von T-Zell-unabhängigen Mechanismen erkannt werden, und der Proband entwickelt somit kein T-Zell-Gedächtnis.

Seit einigen Jahren gibt es nun einen konjugierten Pneumokokken-Impfstoff, der auch geboostert werden kann. Dieser Impfstoff ist derzeit aber nur für Kinder zugelassen. Nachteil dieses Impfstoffes ist, dass nur 7 Antigene erhalten sind. Es werden aber Anstrengungen unternommen, in näherer Zukunft zusätzliche wichtige Antigene zu inkludieren.

Es laufen derzeit Untersuchungen, die die Effektivität dieses konjugierten Impfstoffes bei Erwachsenen mit Splenektomie demonstrieren sollen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff eine adäquate Immunantwort hervorrufen kann. Da der Impferfolg nicht vorhergesagt werden kann, ist die Messung der Antikörper-Konzentrationen bei Risikopatienten unerlässlich. Weitere Studien werden den Stellenwert des konjugierten Pneumokokken-Impfstoffes zeigen.

### Literatur:

- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR: Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA. 1993 Oct 20;270(15):1826-31.
- Konradsen HB: Humoral immune response to pneumococcal vaccination. Prevention of infections with *Streptococcus pneumoniae* by immunization. APMIS Suppl. 1996;60:1-28.

3. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325(21):1453-60.
4. Bruyn GA, van Furth R: Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991 Nov;10(11): 897-910.
5. Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2000; 54(3):214-8.
6. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ, Rooney J, Hoyt NJ, Schiffman G, Cowley RA: Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma.* 1983 Sep;23(9):801-5.
7. Sullivan J, Ochs HD, Schiffmann G, Hammerschlag MR, Miser J, Vichinsky E, Wedgewood RJ: Immune Response after Splenectomy. *Lancet.*
8. Spoulou V, Victoratos P, Ioannidis JPA, Grafakos S: Kinetics of Antibody Concentration and Avidity for the Assessment of Immune Response to Pneumococcal Vaccine among Children with Bone Marrow Transplants. *JID* 2000; 182: 965-9.
9. Addiego JE, Amman AJ, Schiffmann G, Baehner R, Higgins G, Hammond D: Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with untreated Hodgkin's disease. *Lancet.* 1980 Aug 30; 2(8192):450-2.
10. Hartkamp A, Mulder AHL, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH: Antibody response to pneumococcal and haemophilus vaccination in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001; 19:1671-77.
11. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ, Offord KP: Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982; 248(18): 2279-83.
12. Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L, Neuberg K, Schamberger RC, Anderson EL, Phillips NR, Kinsella K, Ambrosino DM: Antibody response to Polysaccharide and Polysaccharide-conjugate Vaccine after Treatment of Hodgkin Disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 828-34.
13. Petrasch S, Kuhnemund O, Reinacher A, Uppenkamp M, Reinert R, Schmiegel W, Lutticken R, Brittinger G.: Antibody responses of splenectomized patients with non-Hodgkin's lymphoma to immunization with polyvalent pneumococcal vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997 Nov; 4(6):635-8.
14. Rao SP, Rajkumar K, Schiffman G, Desai N, Unger C, Miller ST: Anti-pneumococcal antibody levels three to seven years after first booster immunization in children with sickle cell disease, and after a second booster. *J Pediatr.* 1995 Oct; 127(4):590-2.
15. Weintrub PS, Schiffman G, Addiego JE Jr, Matthay KK, Vichinsky E, Johnson R, Lubin B, Mentzer WC, Ammann AJ: Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 1984 Aug;105(2):261-3.
16. Chan CY, Molrine DC, George S, Tarbell NJ, Mauch P, Diller L, Schamberger RC, Phillips NR, Goorin A, Ambrosino DM.: Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis.* 1996 Jan; 173(1):256-8.

**Korrespondierender Autor:**

a.Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.  
für Infektionen und Chemotherapie  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail:  
heinz.burgmann@meduniwien.ac.at