Schlussbericht – Teil I: Kurzbericht

Zuwendungsempfänger:	Prof. Dr. Nicole Skoetz
Förderkennzeichen:	01KG2104
Vorhabenbezeichnung:	Impfungen bei Krebspatienten: Eine Cochrane systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen (VACCAP)
Laufzeit des Vorhabens:	01.07.2021 – 31.12.2024
Berichtszeitraum:	01.05.2023 – 19.03.2025

Verfasser*innen des Berichts: Caroline Hirsch, Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ana-Mihaela Zorger

Inhaltsverzeichnis

I. KURZBERICHT 3

1. Aufgabenstellung sowie wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde 3

2. Ablauf des Vorhabens..... 3

3. Wesentliche Ergebnisse sowie Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen 4

II. LITERATUR 5

I. KURZBERICHT

1. Aufgabenstellung sowie wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Impfungen die dazu dienen Infektionen zu verhindern, werden bei Krebspatient*innen nicht immer eingesetzt. Dabei sind Infektionen eine der häufigsten zusätzlichen und potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen bei Menschen mit Krebs. Generell können Infektionen bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem und somit auch bei Krebspatient*innen, die sich einer Chemotherapie, Immuntherapie oder einer Stammzelltransplantation unterziehen, ernsthafte gesundheitliche Probleme verursachen. Diese können zu längeren Krankenhausaufenthalten und einem höheren Risiko für schwerwiegende Komplikationen führen. Bei Projektbeginn war es allerdings unklar, ob zusätzliche Impfungen oder Impfauffrischungen bei Krebspatient*innen wirksam sind, um Infektionen zu verhindern. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat daher der Forschung zu impfpräventablen Infektionen eine hohe Priorität eingeräumt. Das Hauptziel dieses Projektes war es, den Nutzen und die Risiken von Impfungen bei erwachsenen Krebspatient*innen zu untersuchen. Dazu wurden separate systematische Übersichtsarbeiten (nachfolgend: Systematic Reviews bzw. Cochrane Reviews) mit Meta-Analysen für Erwachsene mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren erstellt.

2. Ablauf des Vorhabens

Zu Beginn des Projektes war es besonders wichtig, Informationen über COVID-19-Impfungen zu sammeln, insbesondere für Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien. Deshalb wurde ein separates Systematic Review zu COVID-19-Impfungen in dieser Gruppe als Non-Cochrane Review durchgeführt (Piechotta et al. 2022). Danach wurden Protokolle für Cochrane Reviews in der Cochrane Library veröffentlicht (Hirsch et al. 2023; Bora et al. 2023), die die Methodik zur Erstellung der Cochrane Reviews detailliert beschreiben. Die Cochrane Reviews zu Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren wurden im März bzw. Februar 2024 zur Veröffentlichung eingereicht, wobei das Cochrane Review zu soliden Tumoren zur Veröffentlichung angenommen (Hirsch et al.) und das Cochrane Review zu hämatologischen Neoplasien mit Minor Revision wieder eingereicht wurde (Zorger et al.). Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse der Systematic Reviews für die Patient*innen von großer Bedeutung sind, wurden die Kriterien, anhand derer der Nutzen und die Risiken der Impfungen bewertet wurden, sowie die zu untersuchenden Impfungen, von Betroffenen priorisiert.

3. Wesentliche Ergebnisse sowie Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Die zentralen Ergebnisse des Projektes werden in einem Non-Cochrane Review und zwei Cochrane Reviews beschrieben. Das Non-Cochrane Review zu COVID-19-Impfungen bei Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien umfasst 57 Studien (7.300 Teilnehmende) und zeigt, dass diese Population eine eingeschränkte Immunantwort aufweist, wobei die Reaktionen je nach Erkrankung und Behandlung variieren können. Das Cochrane Reviews zu Impfungen bei Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien, schließt sechs Studien (25.886 Teilnehmende) ein und deutet darauf hin, dass Impfungen gegen Herpes Zoster (Gürtelrose) das Risiko einer Infektion senken, jedoch wahrscheinlich nur einen geringen bis gar keinen Einfluss auf die Sterblichkeit haben. Kurzfristige Nebenwirkungen sind möglich, während langfristige Auswirkungen unklar bleiben. Schwere Nebenwirkungen traten in den ersten 12 Monaten nach der Impfung nicht vermehrt auf. Bei COVID-19- und Grippe-Impfungen ist die Evidenz zum Auftreten von Infektionen sehr unsicher. Nebenwirkungen wurden nur unzureichend berichtet. Auf Basis des Cochrane Reviews zu Impfungen bei Erwachsenen mit soliden Tumoren wurden zehn Studien (81.823 Teilnehmende) eingeschlossen. Hier zeigen Herpes Zoster Impfungen eine Reduktion des Auftretens von Gürtelrose, während unerwünschte Wirkungen wie Schmerzen oder Rötungen an der Injektionsstelle zunehmen können. Die Evidenz zu Grippe-Impfungen hinsichtlich Sterblichkeit und unerwünschten Wirkungen bleibt unsicher. COVID-19 Impfungen verringern wahrscheinlich das Auftreten von COVID-19 und erhöhen wahrscheinlich unerwünschte Wirkungen jeglicher Schwere. In beiden Cochrane Reviews konnten keine Studien zu weiteren Impfungen identifiziert werden. Zudem wurden keine Daten zur Lebensqualität berichtet. Erste Forschungsergebnisse wurden im Rahmen eines Workshops mit Patientenvertreter*innen diskutiert und sind bereits in eine evidenzbasierte klinische Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2024) eingeflossen und werden somit dazu beitragen, die Versorgung von Menschen mit Krebs zu verbessern. Im Rahmen des Projektes erfolgte eine enge, interdisziplinäre Kooperation von Mitarbeiter*innen verschiedener Forschungseinrichtungen (u.a. das Institut für Öffentliches Gesundheitswesen | Cochrane Evidence Synthesis Unit Germany/UK | Cochrane Haematology und die Klinik Innere Medizin I – Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin der Uniklinik Köln), die die Grundlage für die gemeinsame Entwicklung und Durchführung zukünftiger Vorhaben von hoher klinischer Relevanz bildet.

II. LITERATUR

Piechotta V, Mellinghoff SC, Hirsch C, Brinkmann A, Iannizzi C, Kreuzberger N, Adams A, Monsef I, Stemler J, Cornely OA, Bröckelmann PJ, Skoetz N. Effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines for individuals with hematological malignancies: a systematic review. Blood Cancer J. 2022 May 31;12(5):86. doi: 10.1038/s41408-022-00684-8.

Hirsch C, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Bora A-M, Kreuzberger N, Monsef I, Skoetz N. Vaccines for the prevention of infections in adults with haematological malignancies (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 2. Art. No.: CD015530. DOI: 10.1002/14651858.CD015530.

Bora A-M, Hirsch C, Kreuzberger N, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Monsef I, Skoetz N. Vaccines for the prevention of infections in adults with solid tumors (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 5. Art. No.: CD015551. DOI: 10.1002/14651858.CD015551.

Zorger AM, Hirsch C, Baumann M, Feldmann M, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Monsef I, Skoetz N, Kreuzberger N. Vaccines for the prevention of infections in adults with haematological malignancies. Cochrane Database of Systematic Reviews; Status: Minor Revision (wieder eingereicht).

Hirsch C, Zorger AM, Baumann M, Park YS, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Monsef I, Skoetz N, Kreuzberger N. Vaccines for the prevention of infections in adults with solid tumors. Cochrane Database of Systematic Reviews; Status: zur Veröffentlichung angenommen.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 018-032OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/

Schlussbericht – Teil II: Eingehende Darstellung

Zuwendungsempfänger:	Prof. Dr. Nicole Skoetz
Förderkennzeichen:	01KG2104
Vorhabenbezeichnung:	Impfungen bei Krebspatienten: Eine Cochrane systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen (VACCAP)
Laufzeit des Vorhabens:	01.07.2021 – 31.12.2024
Berichtszeitraum:	01.05.2023 – 19.03.2025
Verfasser*innen des Berichts:	Caroline Hirsch, Prof. Dr. Nicole Skoetz, Ana-Mihaela Zorger

Inhaltsverzeichnis

I. EINGEHENDE DARSTELLUNG 3

1. Eingehende Darstellung der Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele 3

2. Eingehende Darstellung der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises. 8

3. Eingehende Darstellung der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit 9

4. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans 9

5. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen . 10

6. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 6. 10

II. LITERATUR 13

I. EINGEHENDE DARSTELLUNG

1. Eingehende Darstellung der Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Die bewilligten Zuwendungen wurden plangemäß für das beantragte Projekt verwendet. Das Hauptziel des vorliegenden Projektes war es, den Nutzen und die Risiken von Impfungen bei erwachsenen Krebspatient*innen zu bewerten. Hierzu wurden separate systematische Übersichtsarbeiten (nachfolgend: Systematic Reviews bzw. Cochrane Reviews) mit Meta-Analysen für Erwachsene mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren erstellt (Piechotta et al. 2022; Zorger et al.; Hirsch et al.). Aufgrund des plangemäß durchgeführten ersten Workshops mit Patient*innen und Patientenvertreter*innen wurden die PICO Fragen, die beantwortet werden sollen, spezifiziert. Angesichts der Pandemie zu Beginn der Projektlaufzeit, gaben alle Patientenvertreter*innen übereinstimmend an, zunächst den Stellenwert der COVID-19 Impfung für Menschen mit hämatologischen Neoplasien zu untersuchen. Daher wurde ein separates Systematic Review zu COVID-19-Impfungen in dieser Patient*innengruppe als Non-Cochrane Review durchgeführt und publiziert. Wie dem Förderer bereits während der Projektlaufzeit mitgeteilt, kam es zu Verzögerungen bei der Publikation der Protokolle zur Erstellung der Cochrane Reviews. Diese Verzögerungen sind auf langwierige editorielle Prozesse seitens des zuständigen Cochrane Central Editorial Service zurückzuführen, was auch die Veröffentlichung der Cochrane Reviews selbst erheblich verzögert hat.

COVID-19-Impfungen bei Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien

In das Non-Cochrane Review zu COVID-19-Impfungen bei Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien konnten 57 prospektive Studien mit über 7.300 Teilnehmenden eingeschlossen werden (Piechotta et al.2022). In diesen Studien wurden klinische Endpunkte nur selten berichtet und die Raten für SARS-CoV-2-Infektionen lagen zwischen 0 und 11,9%, für symptomatische Erkrankungen zwischen 0 und 2,7%, für Krankenhausaufenthalte zwischen 0 und 2,8% sowie für Todesfälle zwischen 0 und 0,5%. Die Serokonversionsraten variierten in den Studien zwischen 38,1% und 99,1%, wobei die höchste Antwortquote bei myeloproliferativen Erkrankungen und die niedrigste bei Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie zu verzeichnen war. Patient*innen die eine B-Zell-depletierende Therapie erhielten, wiesen niedrigere Serokonversionsraten im Vergleich zu anderen zielgerichteten Therapien oder Chemotherapien auf. Die durch die Impfung induzierte T-Zell-Antwort wurde selten und uneinheitlich berichtet (26,5 bis 85,9%). Ähnlich wurden unerwünschte Ereignisse nur selten

dokumentiert (0 bis 50,9% ≥1 unerwünschtes Ereignis, 0 bis 7,5% ≥1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis).

Impfungen bei Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien

In das Cochrane Review zu Impfungen bei Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien konnten sechs Studien eingeschlossen werden, darunter vier randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und zwei prospektive kontrollierte nicht-randomisierte Studien (NRSIs), mit insgesamt 25.886 Teilnehmenden (Zorger et al.). In drei RCTs und zwei NRSIs wurden Impfungen gegen Herpes Zoster, COVID-19 und Influenza mit Placebo oder keiner Impfung verglichen. In einer RCT fand ein Vergleich von Impfungen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata statt, wobei zwei Dosen einer Influenza-Impfung einer einzigen Standarddosis gegenübergestellt wurden. Die RCTs wurden mit einem geringen oder mäßigen Biasrisiko eingestuft, während die meisten NRSIs aufgrund von Confounding ein kritisches Biasrisiko aufwiesen.

<u>Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung</u>

- Wir haben niedriges Vertrauen in die Evidenz, dass Herpes Zoster Impfungen die Inzidenz von Herpes Zoster bis zu 21 Monate nach der letzten Dosis im Vergleich zu Placebo verringern (RR 0,40; 95 % CI 0,07 bis 2,23; 2 RCTs, 3.067 Teilnehmende [Abbildung 1]).

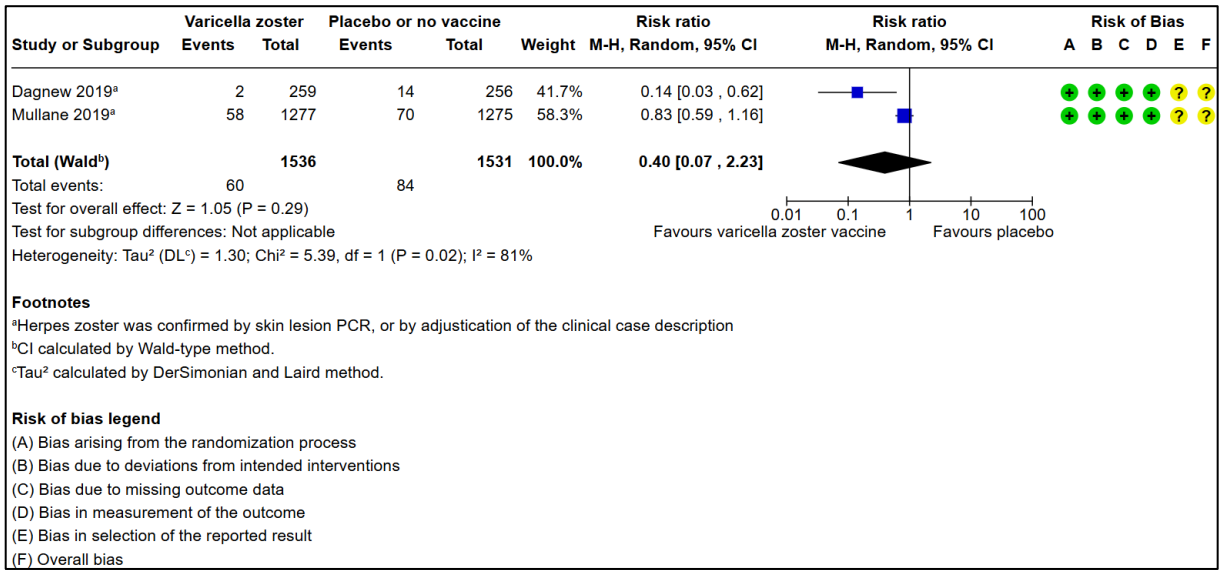

Abbildung 1: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, Inzidenz von Herpes Zoster (bis zu 21 Monate nach der letzten Dosis)

- Wir haben moderates Vertrauen in die Evidenz, dass Herpes Zoster Impfungen wahrscheinlich wenig bis keinen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit bis zu 28 Tage

nach der Impfung haben (RR 1,03; 95 % CI 0,65 bis 1,64; 1 RCT, 2.548 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

- Herpes Zoster Impfungen erhöhen leicht das Risiko von unerwünschten Ereignissen jeglicher Schwere innerhalb von 30 Tagen (RR 1,12; 95 % CI 1,07 bis 1,18; 2 RCTs, 3.110 Teilnehmende; Vertrauen: hoch [Abbildung 2]), erhöhen jedoch wahrscheinlich nicht das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse innerhalb von 12 Monaten nach der Impfung (23 % vs. 29 %; RR 0,79; 95 % CI 0,60 bis 1,05; 1 RCT, 562 Teilnehmende; Vertrauen: moderat [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

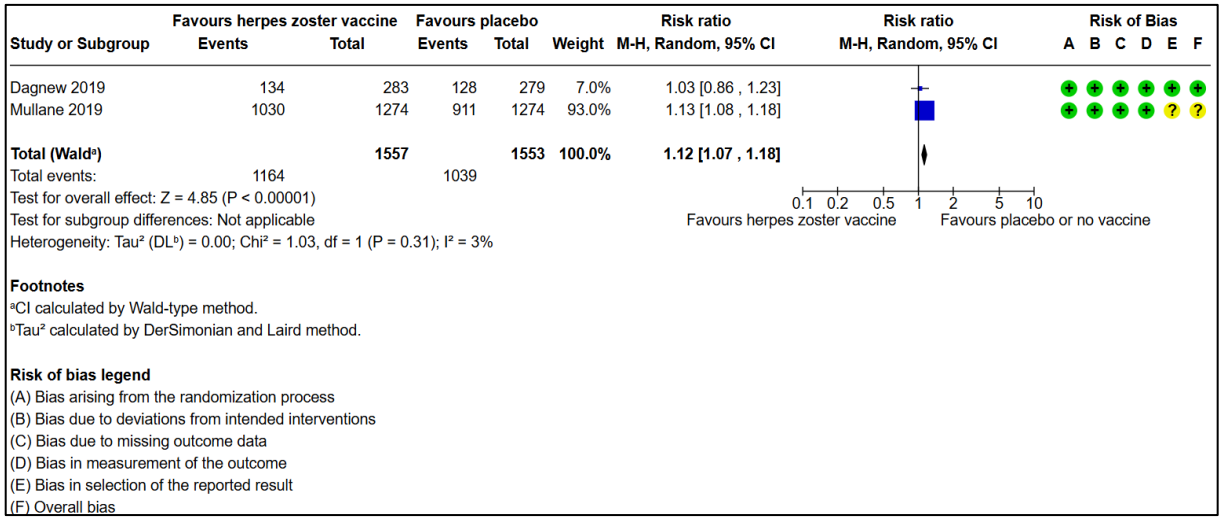

Abbildung 2: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, unerwünschte Ereignisse jeglicher Schwere (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis)

- Wir haben hohes Vertrauen in die Evidenz, dass Herpes Zoster Impfungen erheblich das Risiko von lokalen Ereignissen an der Injektionsstelle erhöhen (RR 3,07; 95 % CI 2,62 bis 3,59; 1 RCT; 2.548 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]) und auch das Risiko systemischer Ereignisse erhöhen (RR 1,82; 95 % CI 1,38 bis 2,40; 1 RCT, 2.548 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]) innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung.

<u>Impfungen zur Prävention von COVID-19 im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung</u>

- Der Effekt des BNT162b2-Impfstoffs auf die Inzidenz von COVID-19 bis zu sechs Monate nach der zweiten Dosis im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung bleibt unsicher (RR 1,11; 95 % CI 0,07 bis 17,25; 1 RCT, 95 Teilnehmende; Vertrauen: sehr niedrig [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde])
- Wir haben moderates Vertrauen in die Evidenz, dass der BNT162b2-Impfstoff wahrscheinlich die Anzahl der Teilnehmenden mit unerwünschten Ereignissen jeglicher Schwere erhöht (RR 1,99; 95 % CI 1,71 bis 2,30; 1 RCT, 2.328 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

- Wir haben niedriges Vertrauen in die Evidenz, dass der BNT162b2-Impfstoff einen geringen oder keinen Unterschied in der Anzahl der Teilnehmenden bewirkt, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfahren (RR 1,43; 95 % CI 0,80 bis 2,54; 1 RCT, 2.328 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

Impfungen zur Prävention von Influenza im Vergleich zu einem alternativen Dosierungsschema

- Die Evidenz ist sehr unsicher hinsichtlich des Effekts von zwei Dosen des hochdosierten trivalenten inaktivierten Influenza-Impfstoffs im Vergleich zu einer altersabhängigen Influenza-Impfung auf die Inzidenz von Influenza während der Grippesaison 2015-2016 (RR 0,49; 95 % CI 0,11 bis 2,08; 1 RCT, 122 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

Impfungen bei Erwachsenen mit soliden Tumoren

In das Cochrane Review zu Impfungen bei Erwachsenen mit soliden Tumoren konnten zehn Studien, darunter fünf RCTs und fünf NRSIs mit insgesamt 81.823 Teilnehmenden eingeschlossen werden (Hirsch et al.). Es wurden Impfungen zur Prävention von Infektionen mit Herpes Zoster, Influenza und COVID-19 im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung untersucht. Sechs Studien schlossen Teilnehmende mit verschiedenen soliden Tumoren ein, während sich zwei auf Hals- und Speiseröhrenkrebs oder Lungenkrebs konzentrierten. Die RCTs wurden mit einem geringen oder mäßigen Biasrisiko eingestuft, während die meisten NRSIs aufgrund von Confounding ein kritisches Biasrisiko aufwiesen.

Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung

- Wir haben hohes Vertrauen in die Evidenz, dass Herpes Zoster Impfungen die Inzidenz von Herpes Zoster bis zu 29,4 Monate nach der letzten Dosis im Vergleich zu Placebo reduzieren (RR 0,37, 95 % CI 0,23 bis 0,59; 1 RCT, 2.678 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).
- Wir haben moderates Vertrauen in die Evidenz, dass Herpes Zoster Impfungen wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied in der Gesamtsterblichkeit bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis aufweisen (RR 1,17, 95 % CI 0,91 bis 1,50; 2 RCTs, 2.744 Teilnehmende [Abbildung 3]).

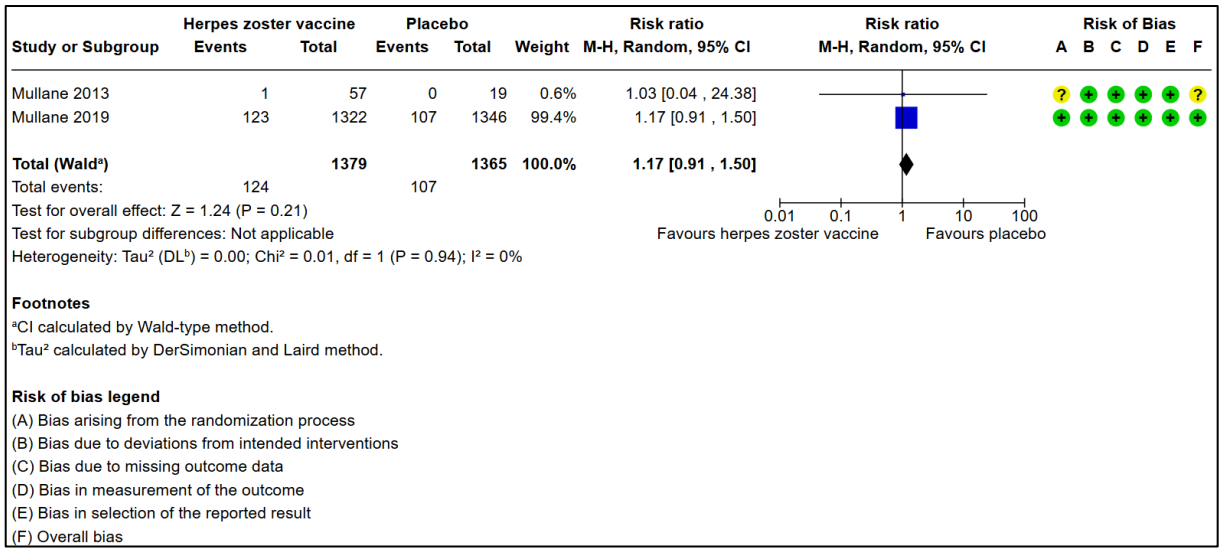

Abbildung 3: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, Gesamtsterblichkeit (bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis)

- Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster weisen wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied bei unerwünschten Ereignissen jeglicher Schwere (RR 1,02, 95 % CI 0,98 bis 1,05; 3 RCTs, 2.976 Teilnehmende; Vertrauen: hoch [Abbildung 4]) sowie bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR 1,08, 95 % CI 0,93 bis 1,24; I^2 = 0 %; 3 RCTs, 2.976 Teilnehmende; Vertrauen: moderat [Abbildung 5]) bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auf.

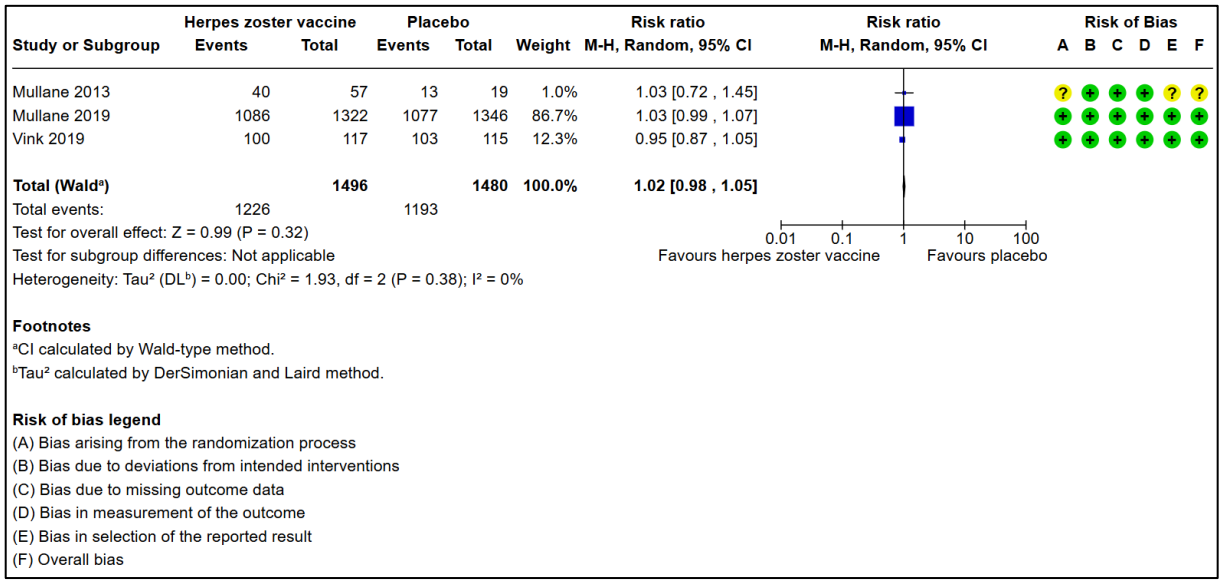

Abbildung 4: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, unerwünschte Ereignisse jeglicher Schwere (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis)

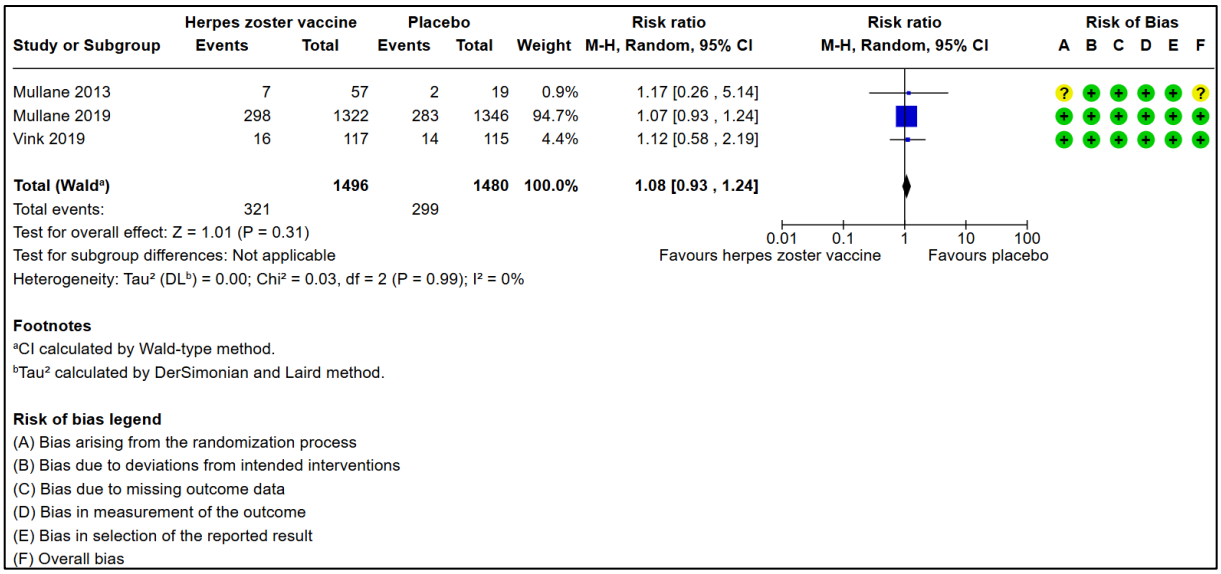

Abbildung 5: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis)

- Wir haben hohes Vertrauen in die Evidenz, dass Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster die Anzahl der Teilnehmenden mit lokalen Ereignissen an der Injektionsstelle erhöhen (RR 6,81, 95 % CI 2,52 bis 18,40; 3 RCTs, 2.966 Teilnehmende [Abbildung 6]), und moderates Vertrauen in die Evidenz, dass sie möglicherweise keinen oder nur einen geringen Unterschied in der Anzahl der Teilnehmenden mit systemischen Ereignissen bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis aufweisen (RR 1,08, 95 % CI 0,77 bis 1,50; 3 RCTs, 2.966 Teilnehmende [Abbildung 7]).

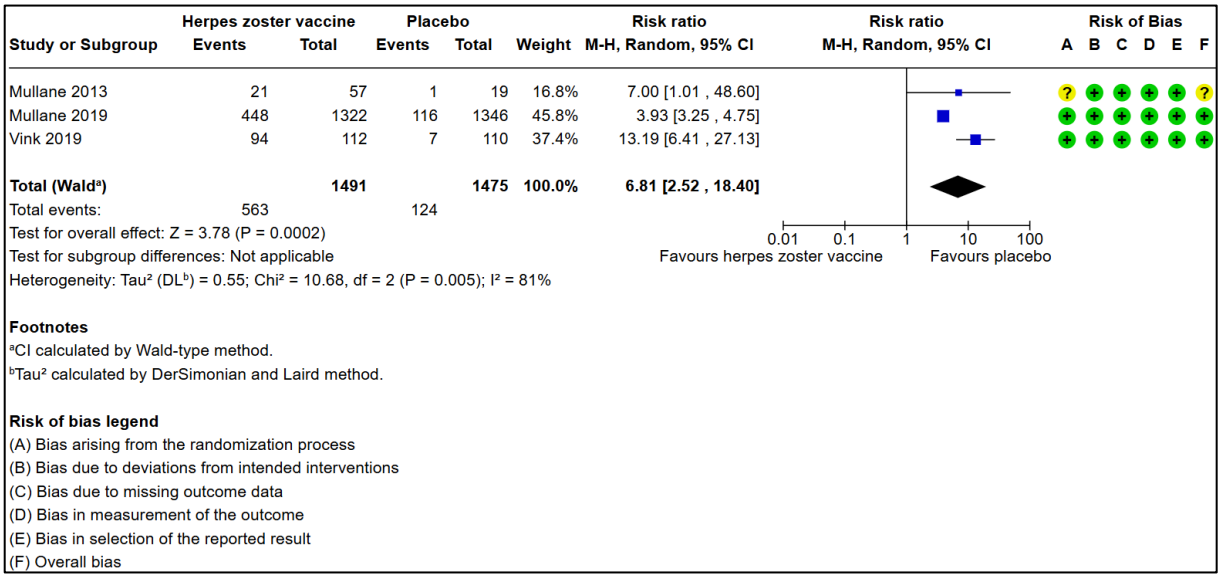

Abbildung 6: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, lokale Ereignisse an der Injektionsstelle (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis)

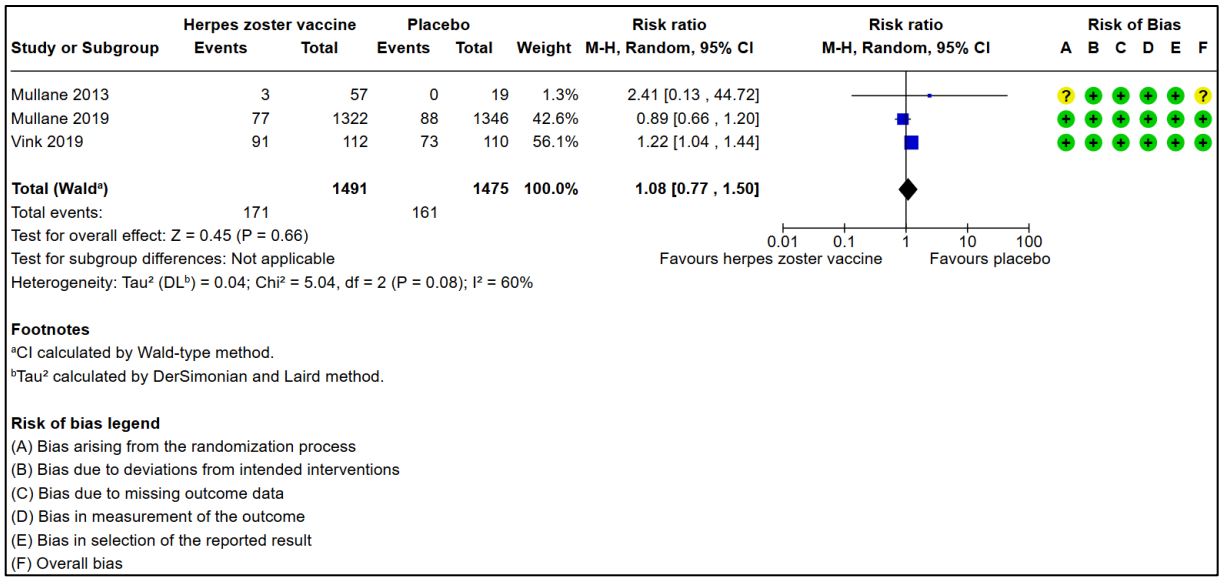

Abbildung 7: Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung, systemische Ereignisse (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis)

Impfungen zur Prävention von Influenza im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung

- Wir sind unsicher über den Effekt von Influenza Impfungen, die vor einer Operation verabreicht werden, auf die Gesamtsterblichkeit (RR 1,00, 95 % CI 0,07 bis 15,33; 1 RCT, 66 Teilnehmende; Vertrauen: sehr niedrig [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]), unerwünschte Ereignisse jeglicher Schwere (RR 1,17, 95 % CI 0,89 bis 1,54; 1 RCT, 75 Teilnehmende; Vertrauen: sehr niedrig [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR 1,46, 95 % CI 0,76 bis 2,83; 1 RCT, 75 Teilnehmende; Vertrauen: sehr niedrig [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]) bis zu 15 Tage nach der Operation.

Impfungen zur Prävention von COVID-19 im Vergleich zu Placebo oder keiner Impfung

- Wir haben moderates Vertrauen in die Evidenz, dass Impfungen zur Prävention von COVID-19 wahrscheinlich die Inzidenz von COVID-19 bis zu 6 Monate nach der zweiten Dosis verringern (RR 0,08; 95 % CI 0,02 bis 0,25; 1 RCT, 2.100 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).
- Wir haben moderates Vertrauen in die Evidenz, dass Impfungen zur Prävention von COVID-19 wahrscheinlich das Auftreten von unerwünschten Ereignissen jeglicher Schwere bis zu 6 Monate nach der zweiten Dosis erhöhen (RR 1,99; 95 % CI 1,71 bis 2,30; 1 RCT, 2.328 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

- Wir haben niedriges Vertrauen in die Evidenz, dass Impfungen zur Prävention von COVID-19 wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten bis zu 6 Monate nach der zweiten Dosis aufweisen (RR 1,43; 95 % CI 0,80 bis 2,54; 1 RCT, 2.328 Teilnehmende [ohne Darstellung, da nur eine Studie eingeschlossen wurde]).

2. Eingehende Darstellung der wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Dieses Projekt hatte zum Ziel, die beste verfügbare Evidenz zu Nutzen und Risiken von Impfungen bei erwachsenen Krebspatient*innen zusammenzufassen und zu bewerten. Die verantwortlichen Wissenschaftler*innen, deren Positionen in dem hier vorliegenden Projekt finanziell gefördert wurden, waren federführend für die konzeptionelle Projektplanung und -ausgestaltung nach den Vorgaben und Methoden von Cochrane verantwortlich. In Zusammenarbeit mit weiteren Co-Autor*innen der Systematic Reviews identifizierten sie relevante Studien, extrahierten die wesentlichen Studiendaten, bewerteten das Biasrisiko, führten die Meta-Analysen durch und beurteilten das Vertrauen in die zugrundeliegenden Daten. Zudem erstellten sie Publikationen im Rahmen des Projektes. Eine Publikation liegt bereits vor, während eine weitere zur Veröffentlichung angenommen und eine dritte mit Minor Revision wieder eingereicht wurde. Die Fördersumme wurde gemäß dem Antrag und den rechnerischen Schlussnachweisen für qualifiziertes Personal, Reisekosten und die Vergabe von Aufträgen zur patient*innenorientierten Beratung durch Expert*innen aufgewendet.

3. Eingehende Darstellung der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die Arbeit im Rahmen des vorliegenden Projektes war notwendig, um den Nutzen und die Risiken von Impfungen systematisch zu bewerten. Der Fokus lag dabei auf Impfungen zur Prävention von COVID-19, sowie Infektionen durch Herpes Zoster, Influenza, Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ b, Meningokokken, Pertussis, Hepatitis B, Tetanus, Polio, Diphtherie bei erwachsenen Krebspatient*innen.

4. Eingehende Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Vor dem Hintergrund des Projektziels, den Nutzen und die Risiken von Impfungen zu bewerten, ist eine wirtschaftliche Verwertung der Projektergebnisse nicht Bestandteil des Vorhabens. Allerdings werden die Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit die Versorgungsqualität verbessern, etwa durch Verwendung für die Entwicklung klinischer Entscheidungsalgorithmen

und Erstellung bzw. Aktualisierung evidenzbasierter klinischer Leitlinien, und somit einen volkswirtschaftlich relevanten Beitrag zum Abbau von Unter-, Fehl- und ggf. Überversorgung leisten. Dazu trägt insbesondere die Kooperation mit den Koordinator*innen der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) von denen Vertreter*innen als (Co-)Autor*innen an der Erstellung der Systematic Reviews mitwirkt haben, bei.

Ebenso gewährleistet die Kooperation mit Patientenvertreter*innen der Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH), sowie der Frauenselbsthilfe nach Krebs NRW e.V. (FSH) nicht nur die Relevanz der Systematic Reviews für Patient*innen, sondern fördert auch den Transfer der Projektergebnisse.

Auch durch Erstellung von Beiträgen vor Fachpublikum sowie Publikationen in hochrangigen Fachzeitschriften wird gewährleistet, dass die Ergebnisse des Projektes in der Versorgung Gehör finden.

Zudem steigerte die Erstellung der Systematic Reviews innerhalb dieses Projektes die methodologische Expertise der Mitarbeiter*innen (v.a. der Nachwuchswissenschaftler*innen) enorm, da hier auch NRSIs einbezogen und systematisch bewertet und analysiert wurden. Darüber hinaus bildet die enge, interdisziplinäre Kooperation von Mitarbeiter*innen verschiedener Forschungseinrichtungen (u.a. das Institut für Öffentliches Gesundheitswesen | Cochrane Evidence Synthesis Unit Germany/UK | Cochrane Haematology und die Klinik Innere Medizin I – Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie, Internistische Intensivmedizin der Uniklinik Köln) die Grundlage für die gemeinsame Entwicklung und Durchführung zukünftiger Vorhaben von hoher klinischer Relevanz.

5. Eingehende Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Zu Projektbeginn wurde eine initiale Suche nach bestehenden Forschungsergebnissen mit Relevanz zur im Rahmen des Projektes zu bearbeitenden Forschungsfrage durchgeführt. Dabei wurden vier systematische Reviews zur Influenza-Impfung bei Erwachsenen mit Krebs identifiziert, darunter ein Cochrane-Review (mit einer Aktualisierung im Jahr 2018), das auch Patient*innen mit Stammzelltransplantationen einbezieht. Zudem existiert ein Cochrane Review zu Impfungen gegen Virusinfektionen bei Krebspatient*innen, das jedoch

ausschließlich hämatologische Neoplasien berücksichtigt und im Jahr 2011 durchgeführt wurde, ohne seitdem aktualisiert worden zu sein. Schließlich gibt es ein Review zur Pneumokokken-Impfung (durchgeführt im Jahr 2016), das jedoch keine angemessene Bias-Bewertung und Sensitivitätsanalyse enthält und Ergebnisse aus randomisierten sowie nicht-randomisierten Studien vermischt. Darüber hinaus sind im Projektverlauf keine Ergebnisse von Bedeutung für das Vorhaben bekannt geworden.

6. Eingehende Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 6.

Publikation der Ergebnisse

Zu Beginn der Projektlaufzeit war die Evidenzaufbereitung für COVID-19-Impfungen besonders relevant, insbesondere für Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien. Daher wurde ein separates Systematic Review zu COVID-19-Impfungen in dieser Patient*innengruppe als Non-Cochrane Review durchgeführt und publiziert. Anschließend wurden Cochrane Protokolle in der Cochrane Library veröffentlicht, die die Methodik zur Erstellung der Cochrane Reviews detailliert beschreiben. Die Cochrane Reviews zu Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren wurden im März bzw. Februar 2024 zur Publikation eingereicht, wobei das Cochrane Review zu soliden Tumoren zur Veröffentlichung angenommen und das Cochrane Review zu hämatologischen Neoplasien mit Minor Revision wieder eingereicht wurde.

- Systematische Übersichtsarbeit zu COVID-19-Impfungen bei Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien (Effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines for individuals with hematological malignancies: a systematic review; Blood Cancer Journal; DOI: 10.1038/s41408-022-00684-8. Siehe Eingehende Darstellung/Anhang 1)
- Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen zu Impfungen zur Prävention von Infektionen bei Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien (Vaccines for the prevention of infections in adults with haematological malignancies (protocol); Cochrane Library; DOI: 10.1002/14651858.CD015530)
- Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen zu Impfungen zur Prävention von Infektionen bei Erwachsenen mit soliden Tumoren (Vaccines for the prevention of infections in adults with solid tumors (protocol); Cochrane Library; DOI: 10.1002/14651858.CD015551)

- Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen zu Impfungen zur Prävention von Infektionen bei Erwachsenen mit hämatologischen Neoplasien (Vaccines for the prevention of infections in adults with haematological malignancies; Cochrane Library; Status: Minor revision (wieder eingereicht); siehe Eingehende Darstellung/Anhang 2 – vertraulich)
- Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen zu Impfungen zur Prävention von Infektionen bei Erwachsenen mit soliden Tumoren (Vaccines for the prevention of infections in adults with solid tumors; Cochrane Library; Status: zur Veröffentlichung angenommen; siehe Eingehende Darstellung/Anhang 3 – vertraulich)

Kongressbeiträge

Während der Projektlaufzeit wurde folgender Kongressbeitrag zu den vorläufigen Ergebnissen des Projektes erstellt:

- Oktober 2024 Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 11. bis 14. Oktober 2024, Basel. (“Vaccines for the prevention of infections in adults with cancer: two Cochrane systematic reviews”) [Vortrag]

Workshop mit Patientenvertreter*innen

Die vorläufigen Ergebnisse des Projektes wurden zusätzlich im Rahmen eines Workshops im April 2024 mit Patientenvertreter*innen präsentiert und diskutiert.

II. LITERATUR

Piechotta V, Mellinghoff SC, Hirsch C, Brinkmann A, Iannizzi C, Kreuzberger N, Adams A, Monsef I, Stemler J, Cornely OA, Bröckelmann PJ, Skoetz N. Effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines for individuals with hematological malignancies: a systematic review. Blood Cancer J. 2022 May 31;12(5):86. doi: 10.1038/s41408-022-00684-8.

Zorger AM, Hirsch C, Baumann M, Feldmann M, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Monsef I, Skoetz N, Kreuzberger N. Vaccines for the prevention of infections in adults with haematological malignancies. Cochrane Database of Systematic Reviews; Status: Minor Revision (wieder eingereicht).

Hirsch C, Zorger AM, Baumann M, Park YS, Bröckelmann PJ, Mellinghoff S, Monsef I, Skoetz N, Kreuzberger N. Vaccines for the prevention of infections in adults with solid tumors. Cochrane Database of Systematic Reviews; Status: zur Veröffentlichung angenommen.