

Prophylaxe von Infektionen und Impfungen bei Patienten mit NHL und MM

Univ. Prof. Dr. Felix Keil
LKH Leoben-Eisenerz

Die Immunabwehr Hauptbestandteile

	Angeboren	Erworben
Humoral	Komplementsystem, Lysozyme, Akut-Phasen-Proteine	Antikörper
Zellulär	Makrophagen/Monozyte, Granulozyten, Natürliche Killerzellen	T- und B- Lymphozyten

Es gibt 2 Arten von Immunität

- Angeborene Immunität mit einer nicht spezifischen Immunantwort, die rasch ist (innerhalb von Minuten), und aus natürlichen Körperbarrieren sowie dem unspezifischen Entzündungssystem (Phagozyten, Granulozyten, C reaktives Protein) besteht

- Die zielgerichtete erworbene Immunität, die Zweitlinienabwehr beruht auf einer Erinnerung des Immunsystems, das bedeutet dass Lymphozyten (T- und B-Zellen) eine spezifische Abwehr gegen eine stattgefundenen Infektion erlauben.

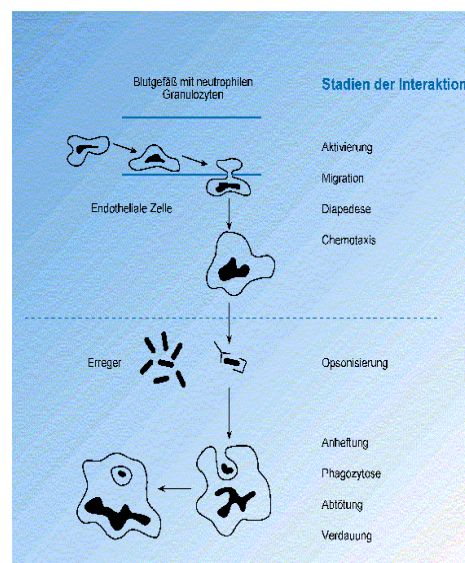
Die Zellen der Immunabwehr

- Zusammengefaßt unter dem Begriff „Leukozyten“
- Rund $4,0 - 10,0 \times 10^9/l$ bzw. G/l
(4000-10000 pro 1 mm^3 bzw. 1 ml Blut)
- Unterteilt in...
 - **Granulozyten:**
 - neutrophile Granulozyten (60-70%)
 - eosinophile Granulozyten (1-5%)
 - Basophile Granulozyten (1%)
 - **Monozyten (2-6%)**
 - **Lymphozyten (20-30%)**

Die Neutrophilen

die erste Staffel der zellulären Immunantwort

- **Rasche Aktivierung**
- **Anheften an Gefäßwände**
(Margination)
- **Durchwandern infizierte oder verletzte Gewebe**
(Diapedese, Chemotaxis)
- **Aufnahme und Verdauung des Erregers**
(Phagozytose und Lyse)



Effekt der Chemotherapie auf das Immunsystem

- Die Chemotherapie schädigt die unspezifische Abwehr indem sie die Körperbarrieren schädigt (Schleimhautschäden, Abfall von Granulozyten, Reduktion von Makrophagen).

Effekt der Chemotherapie auf das Immunsystem

- Die meisten Chemotherapien attackieren schnell teilende Zellen, daher werden die blutbildenden Zellen im Knochenmark in deren Funktion eingeschränkt.

Effekt der Chemotherapie auf das Immunsystem

- Dies betrifft sowohl die unspezifische als auch die spezifische Abwehr, die Granulozyten, die B- und T-Zellen sowie die Antigen repräsentierenden Zellen (Makrophagen).

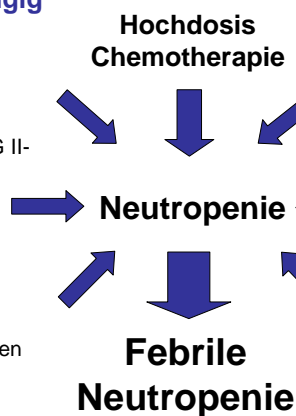
Risikofaktoren für das Auftreten einer Neutropenie

Unabhängige und Erkrankungs-abhängig Risikofaktoren

- Fortgeschrittenes Alter > 65 Jahre
- Allgemeinzustand (ECOG II-IV)
- Fortgeschrittene Tumorerkrankung
- Schädigung des Knochenmarks
- Infektionen, offene Wunden
- Renale Erkrankung*
Erhöhtes LDH*
Serumalbumin > 3,5 g/dl*

Vorangegangene, therapie-bezogene Risikofaktoren

- Niedriger ANC-Nadir im 1. Zyklus**
- Vorangegangene, wiederkehrende chemotherapie-induzierte Neutropenie
- Bestehende Neutropenie wegen:
 - Extensiver myelosuppressiver Therapie
 - Strahlentherapie des Beckens oder andere großer Areale des Knochenmarks



Basis der Neutropenie

Chemotherapie-induzierte Neutropenie (CIN)

- Myelosuppression als Folge der CT
→ Reduktion der Neutrophilenanzahl im Blut
- Neutropenie-Grade (WHO)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
$\geq 1,5 \times 10^9$ bis $< 2,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9$ bis $< 1,5 \times 10^9/l$	$\geq 0,5 \times 10^9$ bis $< 1,0 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$

- **Febrile Neutropenie**

– $< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l und Fieber > 38 bzw.

Myelosuppression einer CT

Ausmaß ist abhängig von ...

- *Wirkmechanismus*
- *Applikationsweise*
- **Dosis der eingesetzten Zytostatika**
- *Allgemeinzustand (Alter) des Patienten*

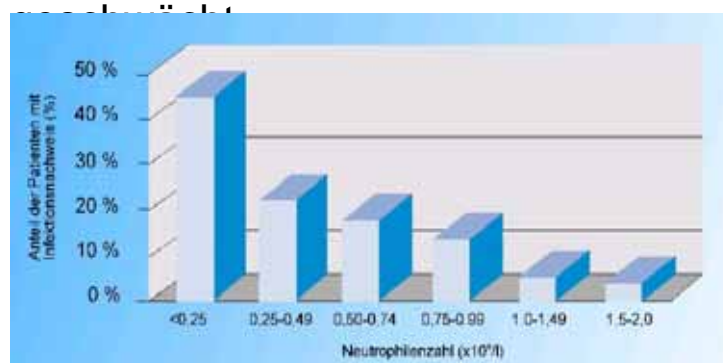
CT-Schemata und das Risiko für eine Grad III/IV Neutropenie oder FN

Karzinom	Therapieschema	Grad III/IV Neutropenie (%)	FN (%)
NHL	CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	18-73	31

Basis der Neutropenie

Neutropenie und Infektionsrisiko

- Bei einer Neutropenie ist ein wesentlicher Teil des Immunsystems ausgeschaltet / geschwächt

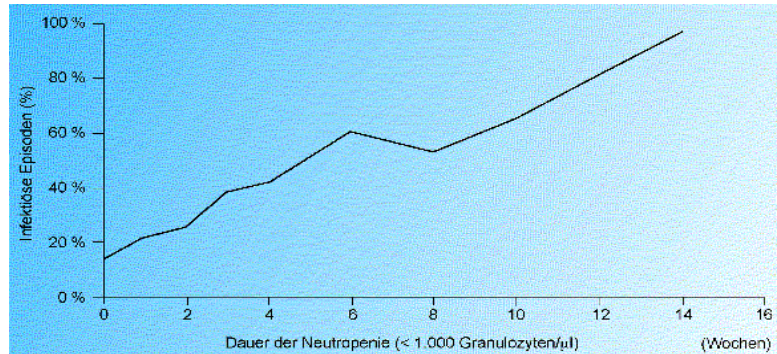


Wilkinson TJ, Robinson BA. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) 1992;4(6):355-61

Basis der Neutropenie

Neutrophile – wesentlich für
zelluläre Immunabwehr

- Das Infektionsrisiko steigt mit der **Dauer** und dem **Schweregrad** der Neutropenie



Bodey GP, et al. Ann Intern Med. 1966;64:328-340.

Febrile Neutropenie (FN)

Definition

Neutrophile Granulozyten < 1,0 x 10⁹/l

und

Fieber > 38° C oder > 38,2° C

- **Die klassischen Symptome einer Infektion wie Entzündung, Hautrötung oder Schüttelfrost fehlen meist.**

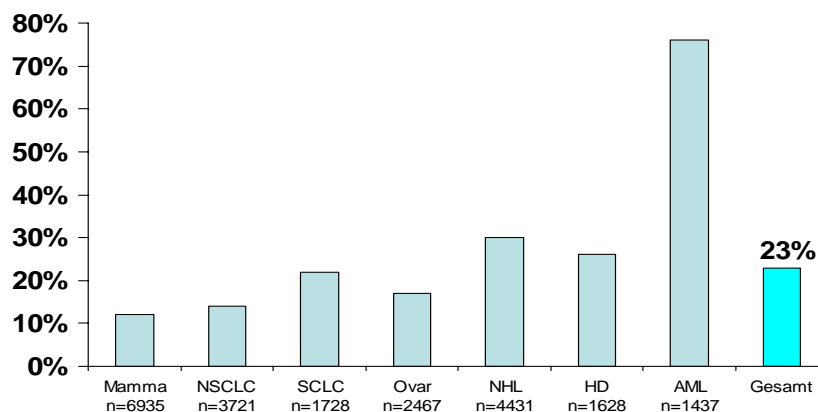
FN und ihr Risiko

Die FN weist eine **Mortalitätsrate** von **10%** auf

Bei Vorliegen von **zusätzlichen Risikofaktoren**

(z.B. Alter > 65 Jahre, Komplikationen wie Lungeninfiltrate) besteht für Patienten mit febriler Neutropenie ein **signifikantes Letalitätsrisiko (15-57%)**

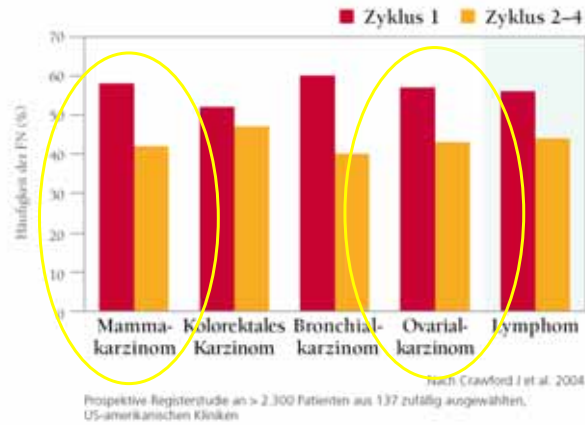
Ø 23% (12-76%) FN bei Standard-CT¹



Febrile Neutropenie (FN): absolute Neutrophilenzahl (ANC) < $1,0 \times 10^9/l$ und orale Temperatur von > 38.2°C
1... Adelpi Datenbank: 1997-2002, n = 30753 Patienten; Deutschland, Italien, Spanien, Frankreich

Mehr als die Hälfte der Fälle von FN tritt im ersten
Chemotherapiezyklus auf

Häufigkeit von FN-Episoden in Zyklus 1 bzw. Zyklus 2-4

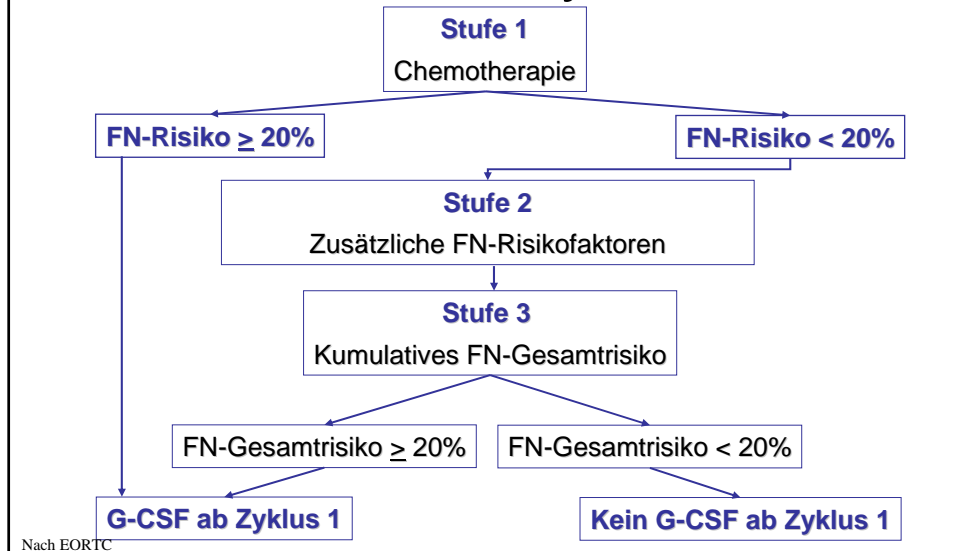


Crawford J et al. (ANC Study Group). Blood. 2004;104:Abstract 2210.

ASCO und EORTC Guidelines für den Einsatz von G-CSF Update 2006

ASCO: American Society of Clinical Oncology; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Entscheidungsbaum für G-CSF ab Zyklus 1



Minckwitz et al., EBCC 2006

- Retrospektive Analysis einer Kohortenstudie Phase III
- 915 Patientinnen mit Mammakarzinom
- TAC Chemotherapie über 6-8 Zyklen
- (FN-Risiko 23-34 %)

	6x G-CSF (n=385)	1x peg G-CSF (n=311)	1x Neulasta + Ciprofloxacin (1g/d über 10 d) (n=219)
Inzidenz FN	17 %	6%	5%
Inzidenz FN im 1. Zyklus	9%	2%	0%
Anzahl Hospitalisierungen	391	210	161
Antibiota Verabreichg.	88	44	25

**ASCO + EORTC:
G-CSF ab dem 2. / Folgezyklus**

G-CSF ab Zyklus 2 bei:

- **Neutropenische Komplikationen im vorangegangenen Chemotherapiezyklus**
- **Notwendigkeit einer Dosisreduktion / Zyklusverschiebung mit möglicherweise negativer Auswirkung auf Therapieerfolg (palliativ, kurativ?)**

Impfungen bei Patienten mit Tumoren, welche myelosuppressive Chemotherapien erhalten

ERWORBENES IMMUNSYSTEM:

- B-Lymphozyten (bilden Antikörper!!!)
- T-Lymphozyten

- Die zielgerichtete Immunantwort, das adaptive Immunsystem braucht bei Erstkontakt mit einem Virus oder Bakterium in der Regel 7-10 Tage um zu reagieren. Bei wiederholter Exposition auf das selbe Antigen kann eine Akutantwort erfolgen.

Wirkungsweise der Lymphozyten

- Nach einem Antikontakt gibt es Memory Cells, sogenannte Erinnerungszellen, die sich an den stattgehabten Kontakt erinnern und bei Bedarf sehr schnell wieder proliferieren.

Wirkungsweise der Lymphozyten

- Die B Lymphozyten bilden Antikörper, sogenannte Immunglobuline die an spezifischen Oberflächen Eiweiße der Pathogene andocken. T-Zell-Antigenrezeptoren bilden sich ebenfalls an die entsprechenden Antigene der Pathogene.

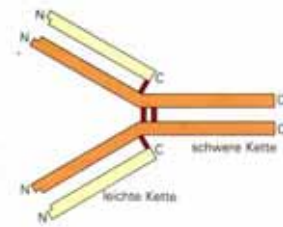
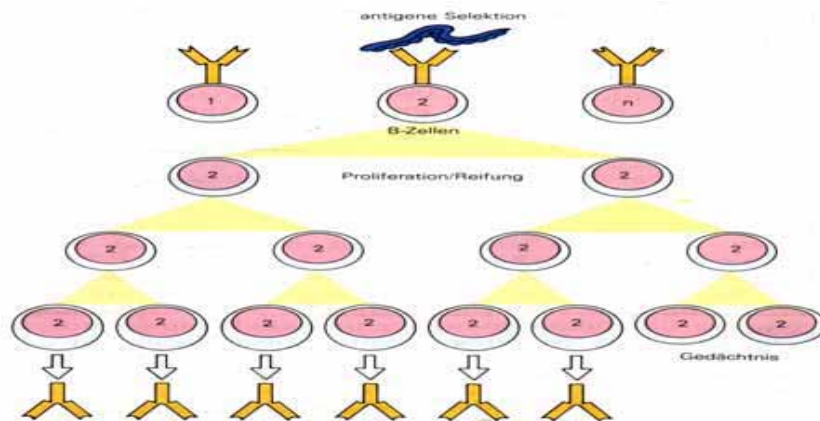
Wirkungsweise der Lymphozyten

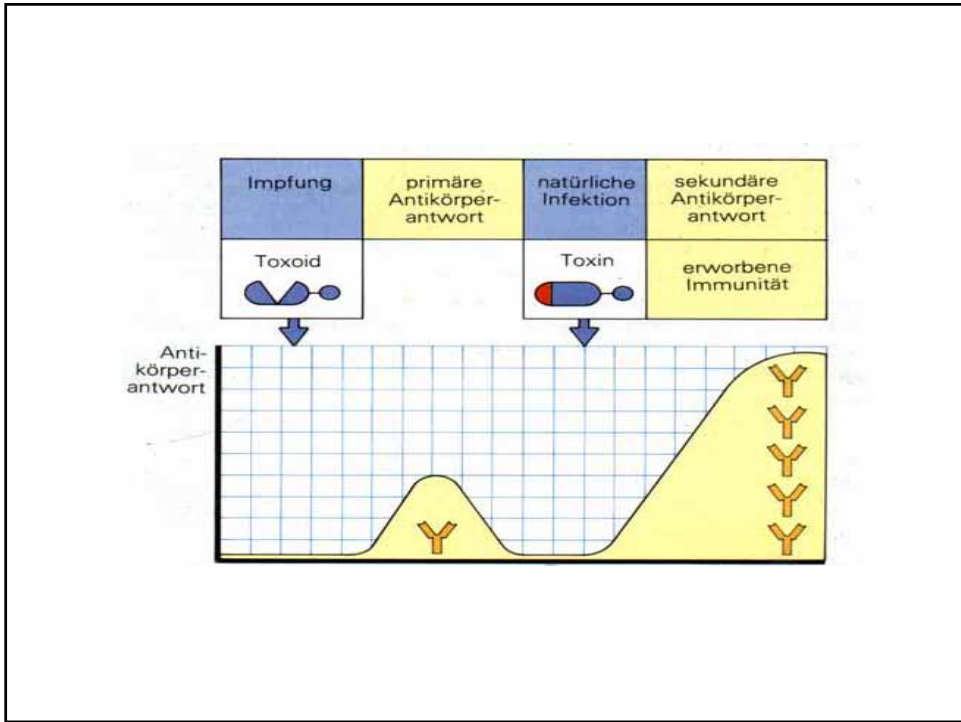
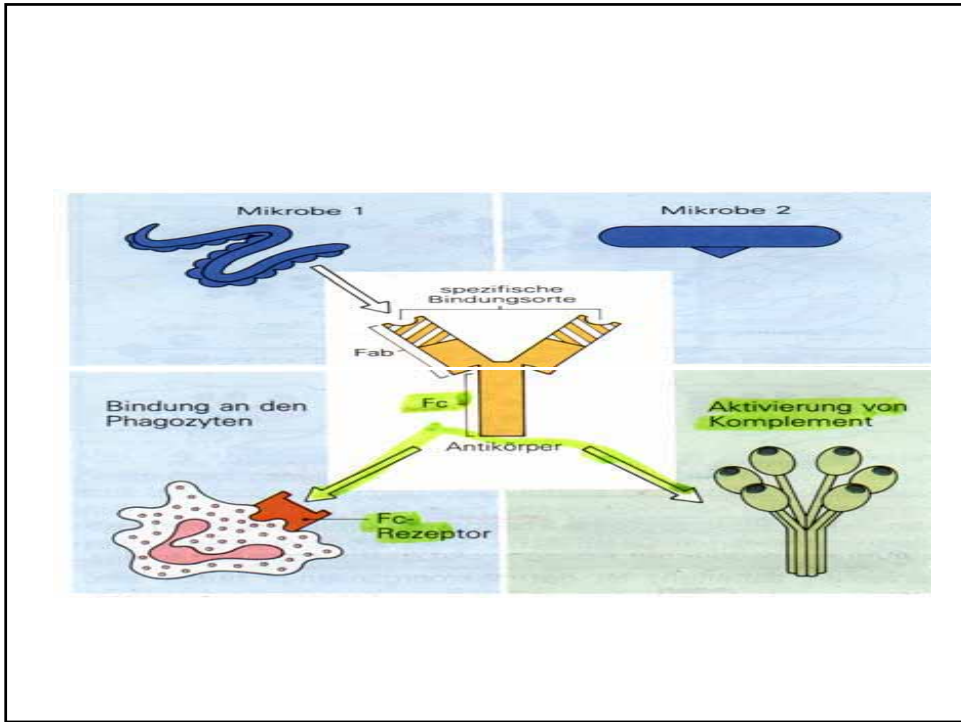
- Die B Lymphozyten bilden Antikörper, sogenannte Immunglobuline die an spezifischen Oberflächen Eiweiße der Pathogene andocken.

Wirkungsweise der Lymphozyten

- T-Zell-Antigenrezeptoren bilden sich ebenfalls an die entsprechenden Antigene der Pathogene.

Klonale Selektion der Immunabwehr





Impfung

Lebendvakzine sind

- BCG-Impfungen
- Masern-Mumps-Röteln
- orale Polioimpfung
- Typhoidvakzine
- Gelbfiebertvakzine
- Varzellenvakzine

- Die Lebendvaccine entwickeln eine subklinische Infektion. Speziell immunsupprimierte Patienten können unfähig sein, mit den Lebendvakzinen fertig zu werden und es könnte dann zu einer vollen Ausbruch der Infektionskrankheit kommen.

- Daher sollen Patienten die eine Chemotherapie erhalten zumindest 3 Monate keine Chemotherapie erhalten haben, ehe sie mit Lebendvakzinen geimpft werden..

Inaktivierte Vakzine sind

- Diphtherie-Tetanus-Pertussis
- verstärkt inaktiviertes Poliovakzin
- Haemophilus Influenzae B
- Hepatitis B
- Influenza
- Meningokokken- u. Pneumokokken-Vakzine

- Inaktivierte Vakzine schaffen eine Memoryresponse ohne eine subklinische Infektion zu verursachen. Sie können also auch bei immunsupprimierten Patienten keine klinische Infektion verursachen

Klinische Erfahrung mit Grippeimpfung bei onkologischen Patienten

- Die Influenza ist ein inaktiviertes Virus. Dies bedeutet, dass durch die Impfung des Patienten mit dem Virus keine Influenza verursacht werden kann. Weniger als 15% der Patienten die eine Chemotherapie erhalten, erhalten eine Influenzaimpfung.

- Die Effektivität der **Influenzaimpfung** bei Tumorpatienten die myelosuppressive Chemotherapie erhalten, ist etwas geringer als bei gesunden Patienten. Es scheint zwischen 50% und 80% der Patienten die Chemotherapie erhalten, eine ausreichende Immunantwort auf Influenzavakzine zu entwickeln

- Stimulierung der Granulozyten oder Makrophagen während der Chemotherapie scheinen nicht die Wirksamkeit der Impfung zu erhöhen (Anderson et al.). Zum Zeitpunkt der Chemotherapie selbst sollte keine Impfung durchgeführt werden.

- Nur 15% der Patienten die während einer Chemotherapie geimpft werden, scheinen Immunantwort entwickeln zu können, währenddessen Patienten eine Woche nach Chemotherapie eine befriedigende Immunantwort erreichen können.

- Die Anzahl der Granulozyten zum Zeitpunkt der Impfung ist nicht relevant. Die Immunantwort der Patienten wird allerdings in allen Studien nur auf Grund der serologischen Antwort beurteilt.

- Es gibt wenig Daten, die die Effektivität der Impfung nach Chemotherapie beurteilen. Eine konsequente Impfung von Patienten die unter Chemotherapie stehen, scheinen die aktive Influenzainfektion zu reduzieren und auch Verzögerungen der Chemotherapie durch Influenza bedingt zu verhindern.

- Da es geringe Nebenwirkungen durch die Influenzaimpfung gibt, scheint eine Impfung unter Chemotherapie durchaus möglich und sinnvoll zu sein. Da sehr viele Chemotherapien in 3-wöchentlichem Zyklus gegeben werden sollen, ist eine Impfung 1 Woche nach Chemotherapie als sinnvoll anzusehen. Die Immunantwort beträgt in der Regel 2 Wochen.

- **Pneumokokkenvakzine** erzielen eine sehr unbefriedigende Immunantwort, während myelosuppressiver Therapie und es sollten zumindest 3 Monate abgewartet werden bevor eine Pneumokokkenimpfung durchgeführt wird.

- **Meningokokkenvakzine** sind nur für Patienten die Hochrisikofaktoren ausgesetzt werden (Komplementfaktorendefizienz, Menschen mit sehr hohen Expositionsrisiko [Mikrobiologen, extreme Reisetätigkeit, Rekruten in Bunkeranlagen] etc.).

- Die Antikörperreaktion bei Patienten die Chemotherapie erhalten, scheint etwas niedriger zu sein, als in einer Kontrollgruppe von Menschen die keine Chemotherapie erhalten. Es wird empfohlen, dass Patienten 2 Wochen bevor sie eine aktive myelosuppressive Chemotherapie erhalten, geimpft werden sollten.

- **Haemophilus Influenzae** wird meist zusammen mit Pneumokokken verabreicht und auch mit Meningokokkenvakzinen. Die Impfung sollte ebenfalls zumindest 2 Wochen vor einer Chemotherapie gegeben werden oder zumindest 3 Monate nach Ende einer vorangegangenen Chemotherapie.

- Es ist zu erwähnen, dass die meisten Erwachsenen bereits immun gegen *Haemophilus Influenzae* sind.

- **Hepatitis B Vakzine**: Weniger als 20% Immunantwort wird bei Patienten erzielt die eine Chemotherapie erhalten. Hier sollten 1-2 Booster Dosen 2 Monate nach der Beendigung der Chemotherapie gegeben werden. Es gibt für Patienten unter Chemotherapie eine Speziellformulation, die 40µg/L enthält (20µg/mL).

- **Inaktivierte Poliovakzine**: Das Risiko einer Polioinfektion ist extrem gering. Nur Patienten mit extrem hohen Expositionsrisiko sind Kandidaten für diese Impfung. Diese Impfung sollte ausschließlich 3 Monate nach Beendigung der Chemotherapie gegeben werden.

Zusammenfassung

- Attenuierte Vakzine (Diphtherie-Tetanus-Pertussis, EIPV, Haemophilus Influenzae, Hepatitis B, Influenzavakzine, Meningokokken- und Pneumokokkenvakzine) haben keine Nebenwirkungen und sind während der Chemotherapie nicht gefährlich.

Zusammenfassung

- Um allerdings einen suffizienten Immunstatus zu erreichen, sollten die Impfungen zumindest 2 Wochen vor Beginn einer myelosuppressiven Therapie gegeben werden. Speziell Patienten bei denen ein Beginn einer Chemotherapie initiiert ist, ist dies hier mit Sicherheit die sinnvollste Variante.

- Bei Patienten unter einem 3-Wochenregime wo eine Impfung indiziert ist, sollte diese Impfung 1 Woche nach Ende der Chemotherapie gegeben werden, aber dies wirklich nur auf individuell basierte Indikationsentscheidungen.

- Nach Abschluss einer systemischen Chemotherapie sollte 3 Monate später ein allgemeiner Immunstatus erhoben werden und zwischen 3 Monaten und 1 Jahr nach Beendigung der Chemotherapie neu geimpft werden.

- Der Zeitpunkt 3 Monate bis 1 Jahr ist bedingt durch die unterschiedlichen Immunsuppressionen der verschiedenen Therapien (Standardchemotherapie, Radioimmuntherapie, Immuntherapie, autologe Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation) in aufsteigender immunsuppressiver Wirkung.

Speziell Impfung und Stammzelltransplantation

- Prinzipiell werden Impfungen 1 Jahr nach Stammzelltransplantation empfohlen. Ausgenommen sind Patienten die weiterhin unter immunsuppressiver Therapie wegen einer Graft vs. Host Erkrankung stehen.

-

Speziell Impfung und Stammzelltransplantation

- Hier muss individuell nach Risiko entschieden werden. In der Regel ist die Immunantwort unter Immunsuppression schwächer, sodass speziell die B-Zellimmunität bei Patienten mit chron. GVDH verzögert.

Zusammenfassung der konkreten Empfehlungen

Vakzine	Wann nach Stammzelltransplantation
Diphtherie-Tetanus-Pertussis	12/14/24 Monate
inaktivierte Polio	12/14/24 Monate
Haemophilus Influenzae	12/14/24 Monate
Pneumokokken	12/24 Monate
Influenza	jährlich, 6 Monate
Masern-Mumps-Röteln	24 Monate nach Transplantation, nur wenn immunkompetent und keine aktive Immunsuppression