

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie und Hämostasiologie
Leiter: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher

**Der Einfluss von Chemotherapie bei malignen pädiatrischen
Erkrankungen auf kindliche Impftiter**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Rebecca Bartsch, geb. Langer

aus Clausthal-Zellerfeld

Frankfurt am Main, 2021

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: PD Dr. Konrad Bochennek
Korreferentin: Prof. Dr. Daniela Krause
Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Grundlagen	4
2.1. Impfungen.....	4
2.1.1. Aktive Impfung	5
2.1.2. Passive Impfung	6
2.1.3. Impfung bei Immunsupprimierten.....	7
2.2. Epidemiologie.....	9
2.2.1. Masern	9
2.2.2. Mumps.....	10
2.2.3. Röteln	10
2.2.4. Varizella zoster.....	11
2.3. Impfquoten in Deutschland	11
2.3.1. Masern/Mumps/Röteln	12
2.3.2. Varizella zoster.....	13
2.4. Grundlagen des Immunsystems.....	13
2.5. Inzidenz der untersuchten malignen Erkrankungen	16
2.5.1. Leukämien	16
2.5.2 Lymphome.....	16
2.5.3. ZNS-Tumore.....	17
2.5.4. Weitere solide Tumore	18
3. Fragestellung.....	20
4. Methoden.....	21
4.1. Durchführung der Studie und Datenerhebung.....	21
4.2. Statistische Methoden.....	25
4.2.1 Verwendete Statistik.....	25
4.2.2 Fisher Exakt Test	25
4.2.3 Fisher-Freeman-Halton Test.....	26
4.2.4 P-Wert.....	26
4.2.5 Hypothesen	26
5. Ergebnis.....	28
5.1. Patientencharakteristika.....	29
5.1.1. Geschlechtsverteilung der Patienten.....	29
5.1.2. Altersverteilung der Patienten	30
5.1.3. Verteilung/Anzahl maligner Erkrankungen.....	32
5.2. Ergebnisse der einzelnen Vergleichsgruppen.....	33
5.2.1. Geschlechtsabhängigkeit	33
5.2.2. Altersabhängigkeit.....	34
5.2.3. Vergleich des Impftiterverlustes im Falle der hämatologischen malignen	

Erkrankungen vs. M. Hodgkin vs. solide Tumore.....	35
5.2.4. Vergleich des Impftiterverlustes im Falle der unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen	36
5.2.5. Vergleich Impftiterverlust der ALL- Patienten vs. der Gesamtpopulation aller weiteren Testgruppen	37
5.2.6. Vergleich der ALL-Risikogruppen.....	37
5.3. Zugewinn eines Titterschutzes	37
6. Diskussion.....	39
6.1. Chemotherapie hat negativen Einfluss auf kindliche Impftiter impfpräventabler Erkrankungen	43
6.2. Sonderstellung Varizellentiter	45
6.3. Das Alter zum Erkrankungszeitpunkt hat einen Einfluss auf den Impftiterverlust	46
6.4. ALL-Erkrankte sind besonders gefährdet ihren Impfstatus zu verlieren	47
6.5. Auffrischungsimpfungen sind bei nachgewiesener Wirksamkeit empfehlenswert.....	49
6.6. Neu erworbene Titer unter der Behandlung	51
6.7. Zukünftige Empfehlung aufgrund unserer erhobenen Daten: Re-Impfung nach Abschluss der onkologischen Therapie	51
7. Zusammenfassung	53
Abstract	55
8. Abkürzungsverzeichnis	56
9. Abbildungsverzeichnis	57
10 . Literaturverzeichnis	58
11. Schriftliche Erklärung	65

1. Einleitung

Jährlich erkranken etwa 2200 Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr an einer malignen Erkrankung. Die 15-Jahres- Überlebensraten dieser Betroffenen liegt dank multizentrischer Studien, einer durch die GPOH vereinheitlichten Behandlungsstrategie, sowie durch verbesserte unterstützende Behandlungsmaßnahmen (Supportivtherapie) mittlerweile in Industrieländern bei 82%, bzw. im Falle einer Leukämieerkrankung sogar bei 90% [1, 2].

Trotz der guten Überlebenschancen haben die Kinder und Jugendlichen aber durch die chemotherapeutische Behandlung ein erhöhtes Risiko für Früh- und Spätfolgen wie Zweitcarcinome (6,8%), Funktionseinschränkungen von Nerven, Herz, Niere oder Leber, sowie für eine Beeinflussung des Immunsystems inklusive dem Verlust des prätherapeutisch vorhandenen Impfschutzes [2]. Gerade unter laufender Chemotherapie sowie zeitnah nach Beendigung der Therapie sind die körpereigenen Abwehrsysteme nicht voll funktionsfähig. Neben der leicht nachweisbaren Neutropenie unter zytostatischer Chemotherapie, sind häufig auch die zellulären funktionellen Abwehrmechanismen gestört, was sich z.B. durch gestörte Phagozytosefähigkeit der Makrophagen oder reduzierte Funktion der Plasmazellen, B-Lymphozyten und T-Lymphozyten zeigt [3, 4]. Die Vermutung liegt daher nahe, dass durch die Funktionseinschränkung des Immunsystems die Gefahr einer Infektion mit gängigen Viren bei fehlendem Impfschutz erhöht ist. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl der Kinderkrebserkrankungen kann bei der aktuellen Datenlage aber nicht sicher nachgewiesen werden, dass der fehlende Impfschutz wirklich zu einer erhöhten Erkrankungsrate führt bzw. dass die erneute Impfung die Prävalenz der viralen Erkrankungen senkt.

Um den durch Chemotherapie immunsupprimierten Kindern höchstmögliche Sicherheit zu geben, ist daher der Herdenschutz durch ausreichende Impfung im familiären und sozialen Umfeld von hoher Wichtigkeit.

2. Grundlagen

2.1. Impfungen

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Vermeidung bestimmter viraler und bakterieller Infektionskrankheiten. Die Ständige Impfkommision (STIKO) des Robert Koch Institutes entwickelt unter Berücksichtigung der evidenzbasierten Medizin sowie dem Nutzen-Risiko-Verhältnis die Impfeempfehlung für Deutschland.

Bereits seit 2001 empfiehlt die STIKO die zweifache Grundimmunisierung aller Kinder gegen Masern, Mumps und Röteln. Die erste Impfung sollte zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat durchgeführt werden, die Zweite dann um den 15.-23. Lebensmonat herum, so dass zum 2. Lebensjahr eine ausreichende Immunität gegen Masern, Mumps und Röteln vorliegen sollte [5]. Die Empfehlung zur Varizella zoster Impfung hingegen wurde erst im Jahr 2004 ausgesprochen. Bis 2009 wurde diese nur als Einmalimpfung im 11.-14. Lebensmonat durchgeführt. Erst seit 2009 wird auch der Varizellenimpfstoff analog zur MMR-Impfung zweimalig (11.-14. LM sowie 15.-23. LM) verabreicht.

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten										Alter in Jahren							
		6	2	3	4	5-10	11*	12	13-14	15	16-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60
				U4		U5	U6				U7	U7a/U8	U9	U10	U11/J1		J2		
Rotaviren		G1*		G2	(G3)														
Tetanus ^a			G1		G2			G3*					A1		A2			A*	
Diphtherie ^a			G1		G2			G3*					A1		A2			A*	
Pertussis ^b			G1		G2			G3*					A1		A2			A3*	
Hib ^b <i>H. influenzae</i> Typ b			G1		G2			G3*											
Poliomyelitis ^b			G1		G2			G3*						A1					
Hepatitis B ^a			G1		G2			G3*											
Pneumokokken ^b			G1		G2			G3*										S*	
Meningokokken C								G1											
Masern								G1										S*	
Mumps, Röteln								G1											
Varizellen								G1											
HPV Humane Papillomviren														G1*	G2*				
Herpes zoster																		G1* G*	
Influenza																		S (jährlich)	

Abbildung 1: Aktueller Impfkalendar der STIKO 2020 [5]

Obwohl schon mehrfach nachgewiesen wurde, dass Impfstoffe unterschiedlichste Immunreaktionen wie die Proliferation der T-Zellen oder auch die Herstellung von Interferon Gamma auslösen, gelten auch heute noch die spezifischen Antikörper als Marker eines ausreichenden oder mangelhaften Impfschutzes [6, 7]. Dies basiert sowohl auf Tierversuchen als auch klinischen Studien, welche beweisen konnten, dass ausreichend hohe AK-Titerwerte (AK-Schwellenwerte), welche nach durchgeführter Impfung nachweisbar sind, auch einen ausreichenden Schutz vor Erkrankung bieten [8, 9]. Eine routinemäßige Kontrolle des Impferfolges ist in Deutschland allerdings nicht empfohlen. Zum einen kann es bei den Laboruntersuchungen sowohl zu falsch negativen als auch zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Zum anderen gibt es zum Beispiel keinen Labortest, welcher nach durchgeführter Pertussisimpfung eine Korrelation zwischen dem gemessenen Titer und dem Schutz vor Erkrankung abbildet [10].

Sowohl äußere als auch innere Faktoren haben einen Einfluss auf die Immunreaktion in Folge einer Impfung. Hierbei können sowohl der verwendete Impfstoff, als auch die Durchführung der Impfung zu unterschiedlichen Reaktionen führen. Die persönliche Immunogenität kann abhängig sein von z.B. Geschlecht, Alter, Psyche, Begleiterkrankungen und Genetik, aber auch von Faktoren wie Geographie, Ernährung und Life Style [8].

2.1.1. Aktive Impfung

Ziel dieser Impfung ist es, dem Körper durch Kontakt mit Virusanteilen die Möglichkeit zu geben sich mit einem Mikroorganismus auseinanderzusetzen, selbst aktiv Antikörper zu bilden und den Kontakt im Immungedächtnis zu speichern. Man unterscheidet zwischen einer Lebend- und einer Totimpfung. Während bei der Lebendimpfung abgeschwächte Mikroben oder deren Toxine verabreicht werden, enthalten Totimpfstoffe abgetötete Mikroorganismusteile. Ein wirksamer Impftiter wird erst nach 7-14 Tagen erreicht, da der Körper die entsprechenden Antikörper nach Kontakt mit dem Virus zunächst herstellen muss. Zudem müssen viele Impfstoffe mehrfach appliziert werden um einen jahrelangen bzw. lebenslangen Schutz zu erwirken. Nach kompletter

Grundimmunisierung empfiehlt die STIKO für manche Erkrankungen zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Impfschutzes die sogenannte Auffrischungsimpfung. Hier wird durch erneute einmalige Gabe des Impfstoffes ein erneuter ausreichender Schutz für die nächsten Jahre erzielt. Generell dürfen mehrere Impfstoffe gleichzeitig verabreicht werden. Eine zu zeitnahe Gabe der gleichen Impfung allerdings sollte vermieden werden, da ggf. ein abgeschwächter Impferfolg die Folge sein kann. Nebenwirkungen sind heute kaum noch zu verzeichnen. Am ehesten zeigen sich lokale Hautreaktionen, Kopf- und Gliederschmerzen oder allergische Reaktionen. Aufgrund der Tatsache das Virusanteile verabreicht werden kann es auch zur tatsächlichen Erkrankung kommen, welche allerdings generell deutlich schwächer ausgeprägt ist, als die Erkrankung welche durch Kontakt mit dem vollständig aggressiven Erreger ausgelöst werden würde. Bei der MMR- und Varizellenimpfung handelt es sich um einen Lebendimpfstoff.

2.1.2. Passive Impfung

Hier werden den Patienten direkt Antikörper injiziert. Diese Antikörper können sowohl aus tierischem (heterologe Immunisierung) als auch aus menschlichem (homologe Immunisierung) Serum gewonnen werden. Ein entsprechender Schutz gegen die jeweilige Erkrankung liegt innerhalb von 1-2 Tagen vor, hält allerdings nur für etwa 8 Wochen an. Aus diesem Grund hat diese Art der Impfung an Bedeutung verloren, und wird heutzutage vor allem als Expositionsprophylaxe eingesetzt. Angewandt wird sie z.B. noch zur Hepatitisvorsorge bei Reisen, welche innerhalb der nächsten 2 Wochen beginnen soll und somit eine sichere aktive Impfung nicht mehr möglich ist. Auch in der Neonatologie finden die passiven Impfstoffe noch regelmäßig Verwendung. So erhalten Neugeborenen von mit Hepatitis-B-Viren infizierten Müttern postpartal den passiven Hepatitisimpfstoff. Bei fehlendem Tetanusschutz erhalten zudem sowohl Erwachsene als auch Kinder nach Verletzungen oder z.B. Tierbissen auch heute noch die passive Immunisierung, wobei die Patienten zeitgleich auch eine aktive Impfung erhalten. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte Simultanimpfung.

Eine Form der natürlichen passiven Immunisierung ist die in der Schwangerschaft stattfindende Übertragung von mütterlichen Antikörpern über die Plazenta zum Fetus. Dies ist der sogenannte Nestschutz, welcher Neugeborene in den ersten Lebenswochen vor Infektionen schützt.

2.1.3. Impfung bei Immunsupprimierten

Immunsupprimierte Patienten haben generell ein erhöhtes Infektionsrisiko durch impfpräventable Erkrankungen, welche durchaus auch vitale Bedrohung darstellen können [3]. In Deutschland rät sowohl die STIKO als auch die DGPI die bei Erstdiagnose noch ausstehende Grundimmunisierung zeitnah zum Therapiebeginn bei noch erhaltener Immunfunktion durchzuführen, um die Kinder in der folgenden Zeit der Immunsuppression vor impfpräventablen Erkrankungen zu schützen. Doch auch im weiteren Verlauf der Therapie ist die Gabe von Totimpfstoffen mittlerweile nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung als unproblematisch eingestuft und durchaus empfehlenswert, da eine Restfunktion des Immunsystems vorliegt. Es ist allerdings zu beachten, dass hierbei die vorliegende Immundefizienz zu einer erhöhten Rate an Impfkomplicationen führen kann. Auch kann die zu erwartende Immunantwort deutlich von der bei Gesunden abweichen [11].

Trotzdem empfiehlt das RKI die jährliche Durchführung der Influenzaimpfung und ggf. Pneumokokkenimpfung aller immunsupprimierter pädiatrischer Patienten. Desweiteren wird die Durchführung von Auffrischungsimpfungen nach abgeschlossener Therapie empfohlen, welche bei Totimpfstoffen am ehesten 3-6 Monate nach Therapieende durchgeführt werden sollten. Zu diesem Zeitpunkt sind die meisten Immunzellen wieder funktionsfähig, und es ist mit einer adäquaten Immunantwort durch die Impfung zu rechnen [4, 12].

Nach Abschluss der Therapie regeneriert sich das Immunsystem und die Zellen des Abwehrsystems wieder. Bereits zeitnah sind wieder normwertige Neutrophilenzahlen nachweisbar. Während auch die natürlichen Killerzellen bereits nach etwa 4 Wochen wieder funktionsfähig sind, brauchen die B- und T-Lymphozyten bis zu 12 Monaten um wieder ausreichende Funktion und Zellzahlen zu zeigen [12]. Bei einer zu früh durchgeführten Impfung kann es ggf.

weiterhin zu einer nicht ausreichenden Impfreaktion kommen, da der Körper noch nicht in der Lage ist mit entsprechender Immunantwort zu reagieren [13]. Lange Zeit galt die Durchführung von Lebendimpfungen bei gestörter Immunabwehr als absolut kontraindiziert, da es durch die Gabe von lebenden viralen Anteilen und deren Replikation zu teils lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann. Heute allerdings ist unter Berücksichtigung der angewandten Medikamente und der Kenntnis der entsprechenden Restfunktion des Immunsystems eine Lebendimpfung durchaus indiziert. In diesem Falle ist die Kenntnis der speziellen immunologischen Restfunktion von enormer Bedeutung, um so lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern, welche durch die Virusreplikation im menschlichen Körper und fehlender T-Zell Antwort auftreten können [11]. Da für die protektive Antwort sowohl humorale als auch zelluläre Reaktionsmechanismen eine Rolle spielen, ist zumindest eine Teilimmunität zu erwarten. Zu beachten ist, dass abhängig von der Funktionsstörung des Immunsystems, die spezifische Immunantwort und der protektive Erfolg eingeschränkt und ggf. nicht ausreichend vorhanden sein können. Eine Kontrolle der Immunantwort sollte 4-8 Wochen nach Beendigung des Impfzyklus erfolgen. Auch wenn in dieser Kontrolle kein ausreichender Titeranstieg nachgewiesen werden kann, kann es aufgrund der Stimulation der T-Zellen zur Bildung von spezifischen T-Zellen kommen, welche dafür sorgen, dass der Patient bei einem späteren Kontakt mit der Krankheit keine klinischen Symptome zeigt, das Virus aber trotzdem, aufgrund fehlender T-Helferzellen, lange im Körper verweilt. Diese Reaktion ist z.B. im Falle der Pertussisimpfung durchaus bekannt, so dass hier eine Titerbestimmung nach Impfung meist keine Aussage über den vorhandenen Schutz macht [10].

Impfungen mit den entsprechenden Impftiterkontrollen können zudem eine diagnostische Bedeutung haben, denn der positive Nachweis von Antikörpern zeigt, dass der Körper sich mit dem Antigen auseinandergesetzt hat, und ist ein Marker für die vorhandene immunologische Funktion.

Generell sollten auch bei Immunsupprimierten die vorhandenen Kombinationsimpfstoffe verwendet werden.

2.2. Epidemiologie

2.2.1. Masern

Das Masern-Virus ist ein hoch ansteckendes Virus. Trotz zur Verfügung stehender effektiver Impfstoffe, ist die Erkrankung weiterhin ursächlich für eine hohe weltweite Kindersterblichkeit.

Jährlich versterben etwa 140 000 Kinder weltweit an einer Maserninfektion oder deren Folgen bzw. Komplikationen. In Deutschland liegt die Mortalität bei 1-3/1000 Erkrankungen.

Seit 2001 besteht in Deutschland die Meldepflicht für Masernerkrankungen.

Im Jahr 2001 wurden 6037 Fälle gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von 75/1 Millionen Einwohner. In den darauffolgenden Jahren sank die Zahl gemeldeter Erkrankungsfälle deutlich und hatte ihren Tiefpunkt im Jahr 2004 mit nur 123 Fällen deutschlandweit (1,5 Fälle/1 Millionen Einwohner). Trotz einer jährlich steigenden Impfquote wurde diese niedrige Erkrankungszahl bis 2018 nicht wieder erreicht. Im Gegenteil zeigten sich etwa alle 2-3 Jahre größere Ausbrüche in Deutschland. Bereits in den ersten Monaten des Jahres 2017 wurden mit über 400 Masernerkrankungen mehr gemeldet als im gesamten Jahr 2016 (325 Fälle). Die Gesamtzahl der Masernerkrankungen zeigte sich 2018 im Vergleich zu 2017 wieder etwas rückläufig (543 vs. 929 Erkrankungsfälle). Im Jahr 2019 zeigte sich mit 514 gemeldeten Fällen ein weiterer leichter Rückgang. Dies entspricht einer Inzidenz von 6,2/1 Millionen Einwohner. Auffällig ist, dass wieder zunehmend Kinder im 1. Lebensjahr erkranken. Man geht davon aus, dass die Mütter durch durchgeführte Impfungen deutlich geringere Antikörperwerte erreichen und somit auch nur geringeren Nestschutz an die Neugeborenen weitergeben als Mütter die eine Maserninfektion durchgemacht haben. Die erste Impfung sollte also dringend zum empfohlenen Zeitpunkt (11. LM) durchgeführt werden um das Erkrankungsrisiko zu senken. Komplikationen einer Maserninfektion sind zum Beispiel Pneumonie oder Enzephalitis, bis hin zur tödlich verlaufenden subakuten sklerosierenden Panenzephalitis.

Ein weiterer Grund für den Anstieg an gemeldeten Erkrankungen im Jahr 2017 ist dem steigenden Anteil an Geflüchteten/Asylsuchenden zu schulden, die oftmals keinen ausreichenden Impfschutz besitzen.

Die Hospitalisation aufgrund einer Maserninfektion oder deren Komplikationen ist von 2001 (9%) bis 2019 (37%) deutlich angestiegen [14, 15, 16, 17].

2.2.2. Mumps

Eine generelle Meldepflicht für Mumps gibt es in Deutschland erst seit 2013. In den Jahren zuvor mussten lediglich größere Mumpsausbrüche in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten, Schulen, Sportvereinen oder Universitäten gemeldet werden. In den Jahren 2001-2011 wurden insgesamt 52 Ausbrüche gemeldet, davon waren in 34 Fällen weniger als 10 Personen und in den restlichen 20 Fällen mehr als 10 Personen infiziert. Von den 20 Grossausbrüchen (> 10 Patienten) waren 7 in den Jahren 2001-2005 und 13 in den Jahren 2006-2011. Der letzte größere Ausbruch wurde im Jahr 2011 in Bayern mit etwa 300 Erkrankten beschrieben.

Komplikationen betreffen v.a. Männer im Sinne einer Orchitis und testikulären Atrophie bis hin zur Sterilität. Weitere Komplikation wie Taubheit, Meningitis und Enzephalitis sind selten beschrieben und betreffen beide Geschlechter gleichermaßen [18].

2.2.3. Röteln

Für die Infektion mit Röteln besteht in Deutschland erst seit 2013 eine Meldepflicht. In den Jahren 2001-2012 wurden in den östlichen Bundesländern (Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Thüringen) 147 postnatale Rötelninfektionen verzeichnet. Davon alleine 40 Fälle im Jahr 2006 (3 Fälle/1 Millionen Einwohner) sowie 32 Fälle im Jahr 2012 (2,5 Fälle/1 Millionen Einwohner). Deutschlandweite epidemiologische Daten zu aufgetretenen Rötelnfällen werden seit März 2013 erhoben. Im Jahr 2016 wurden dem RKI 95 postnatale Rötelninfektionen gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,2 /1 Millionen Einwohner. 2019 zeigt sich die postnatale Rötelninfektion mit gemeldeten 58 Fällen gut rückläufig (Inzidenz von 0,7/1 Millionen Einwohner). Es ist dabei zu beachten, dass aber nur 15 der 58 gemeldeten Fälle laborchemisch bestätigt wurden. Die weiteren Fälle wurden als

klinische Verdachtsfälle ohne laborchemische Bestätigung übermittelt.

Es ist davon auszugehen das die tatsächlichen Fallzahlen deutlich unterschätzt sind. Das unspezifische Krankheitsbild der Rötelninfektion führt häufig zur Verwechslung mit anderen exanthematischen Erkrankungen wie Masern, Ringelröteln oder Scharlach. Zur Eindeutigen Klärung fehlt es an einer adäquaten Labordiagnostik, welche auch zirkulierende Varianten des Rötelnvirus nachweisen kann. Zudem verlaufen bis zu 90% aller Infektionen subklinisch [14, 17].

2.2.4. Varizella zoster

Auch die Infektion mit dem Varizella zoster Virus ist erst seit 2013 meldepflichtig. Eine genaue Datenlage zur Inzidenz ist daher auch in diesem Falle schwierig. Daten liegen v.a. aus 1400 kinderärztlichen Praxen vor. Von April 2005 bis März 2012 zeichnete sich ein Rückgang der Erkrankungen um 85% ab. Traten im Jahr 2005 noch 3,6 Neuerkrankungen pro Monat pro Praxis auf, so war im Jahr 2012 nur noch von 0,6 Infektionen pro Monat pro Praxis die Rede. Der Rückgang der Fallzahlen zeigte sich in allen Altersgruppen, war jedoch mit einem Rückgang von 91% bei den 1-4-jährigen Kindern am größten. Auch schwerwiegende Komplikationen wie die Varizellenpneumonie oder ZNS-Manifestationen gingen um 93% zurück (142 vs. 10). Analog dazu sank die Hospitalisationsrate bei Kindern < 15 Jahren von 12/100 000 Einwohnern (2004) auf 3/100 000 Einwohner (2010), während sie aber bei den > 15-jährigen stabil blieb (1/100 000 Einwohner) [19, 20].

2.3. Impfquoten in Deutschland

Die Erhebung von Impfquoten ist essentiell wichtig, um bestehende Impflücken aufzudecken, und zu evaluieren wie die Akzeptanz der Impfeempfehlungen sowohl durch die Bevölkerung als auch durch die Ärzte angenommen und umgesetzt wird. Regionale und demographische Unterschiede können aufgezeigt

und Strategien zur Verbesserung von Impfprogrammen und deren Formulierung entwickelt werden.

Ein großes Problem ist, dass es in Deutschland bis heute kein einheitliches System zur Erfassung der durchgeführten Impfungen gibt. Zur Ermittlung der Impfquoten werden Stichprobenuntersuchungen und Querschnittuntersuchungen herangezogen, welche überwiegend regional durchgeführt werden.

Nur die zur Schuleingangsuntersuchung deutschlandweit erhobenen Daten bzgl. des vorliegenden Impfstatus werden regelmäßig erhoben. Bei der Betrachtung dieser Daten liegen allerdings zwei Probleme vor:

1. Da in allen Bundesländern sowohl der Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung als auch das Alter der Einschulung variiert, variiert auch das Alter der untersuchten Kinder deutlich und liegt zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr.
2. In der Datenerhebung wird kein Augenmerk darauf gelegt, ob die Impfungen den STIKO-Zeitempfehlungen zufolge stattgefunden haben.

Seit dem Geburtsjahrgang 2004 gibt es daher eine Zusammenarbeit des RKI mit allen 17 kassenärztlichen Vereinigungen, die sogenannte KV-Impfsurveillance, welche ebenfalls Daten bzgl. durchgeführter Impfungen, aber auch Erkrankungsfälle anonym sammelt und an das RKI weiterleitet [21, 22, 23].

2.3.1. Masern/Mumps/Röteln

Zur Eliminierung von Masern gibt die WHO eine Ziel-Impfquote von 95% an. Auch wenn in den Jahren von 2005 bis 2015 die Durchführung beider empfohlenen Masernimpfungen teils deutlich angestiegen ist, so wurde diese 95%-Empfehlung im Jahr 2017 wie auch schon in den Jahren davor nur für die Erstimpfung erreicht. Diese lag bundesweit bei 97,1%, während nur 92,8% aller einzuschulenden Kinder im Jahr 2017 die zweite Masernimpfung erhalten hatten. Lediglich in Mecklenburg-Vorpommern und Brandenburg wurde die 95%-ige Impfquote auch für die zweite Masernimpfung erreicht. Betrachtet man die Daten der KV-Impfsurveillance, zeigt sich zudem, dass vor allem die zweite Masernimpfung oftmals nicht zeitgerecht verabreicht wurde.

Die Impfquoten für Mumps und Röteln entsprechen annähernd denen der Masern, da heute zumeist Kombinationsimpfstoffe verwendet werden [23, 24].

2.3.2. Varizella zoster

Die erst seit 2004 empfohlene Varizellenimpfung hatte von allen 2017 eingeschulerten Kindern deutschlandweit 87,3% erhalten. Die Quote schwankt dabei zwischen 75% und über 94%, wobei hier die besten Impfquoten in Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und im Saarland erzielt wurden. Die seit 2009 empfohlene Durchführung einer zweiten Varizellenimpfung hatten 83,7% der Schulanfänger 2017 bereits nachgeholt [24].

2.4. Grundlagen des Immunsystems

Das menschliche Immunsystem besteht aus mehreren Verteidigungslinien. Man unterscheidet zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem. Beide arbeiten aber nicht getrennt voneinander, sondern sind an vielen Stellen miteinander vernetzt, um eine bestmögliche Immunabwehr zu ermöglichen.

Das angeborene Immunsystem ist ein ererbtes, unspezifisches System, welches bereits nach Geburt die erste Verteidigungslinie des menschlichen Körpers bildet. Das adaptive Immunsystem im Gegensatz, entwickelt sich erst durch Auseinandersetzungen des Körpers mit der Umwelt, um sich dann spezifisch gegen einen Fremdstoff zu richten. Zudem bildet sich hierbei ein immunologisches Gedächtnis aus, was bedeutet, dass die Erkrankung eine lebenslange Immunität des Körpers gegen diesen spezifischen Erreger auslöst.

Den ersten wirksamen Schutz bilden physikalische und chemische Barrieren, die versuchen das Eindringen der Bakterien oder Viren zu verhindern. Haut und Schleimhaut gelten hier als physikalische Effektoren. Die Milchsäure aus Talg- und Schweißdrüsen, die Magensäure sowie Enzyme in Tränenflüssigkeit und Speichel bilden als chemische Barrieren ein erregerfeindliches Milieu. Gelingt es dem Fremdkörper trotzdem in den menschlichen Körper einzudringen, so werden unterschiedliche Abwehrreaktionen des Körpers ausgelöst um den Eindringling zu bekämpfen.

Zunächst greifen die angeborenen Abwehrmechanismen, welche auf eine rasche Eliminierung des Fremdkörpers ausgerichtet sind, und bereits Minuten nach dem Eindringen wirksam sind. Hauptbestandteil dieser ersten Immunantwort ist das Komplementsystem sowie die Fresszellen, den sogenannten Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (Phagozyten).

Die Komplementkaskade kann direkt durch Polysaccharide der Bakterienwand als auch durch Antikörper, welche die Fremdkörperwand markieren, ausgelöst werden. Bei dem System handelt es sich um eine proteolytische Kaskade mit mehreren Effekten. Das System kann die Erreger zum einen selber lysieren. Zudem markieren sie aber auch die Oberfläche des Fremdkörpers für z.B. Makrophagen. Dies nennt man Opsonierung. Nebenprodukte, welche während der ablaufenden Kaskade entstehen, wirken zudem als Chemotaktoren, locken also weitere Immunzellen an den Ort des Geschehens.

Die Makrophagen und neutrophilen Granulozyten besitzen auf Ihrer Oberfläche TLR, welche auf bakterielle Proteoglykane und LPS reagieren. Bei Kontakt mit einem bakteriellen LPS kommt es in den Phagozyten ebenfalls zum Ablauf einer Enzymkaskade. Über mehrere Schritte gelangen letztlich Transkriptionsfaktoren in den Zellkern der Abwehrzellen und sorgen damit für die Produktion von Cytokinen, welche die Bakterien zerlegen.

Desweiteren besitzen die Phagozyten auf Ihrer Oberfläche die sogenannten Fc-Rezeptoren, welche die mit Antikörpern bespickten Fremdkörper erkennen und binden können. Nach der ersten Bindung kommt es zur Internalisierung des Bakteriums. Haben die Makrophagen ein Bakterium aufgenommen, kommt es ebenfalls zur Ausschüttung von Cytokinen und somit zur Zerlegung des Bakteriums.

Beide beschriebenen Wege bedeuten die Zerstörung des Fremdkörpers, bietet aber dem Körper auch die Möglichkeit mittels der nun freigelegten bakteriellen Antigene die zweite Linie des Immunsystems, das adaptive Immunsystem, zu aktivieren.

Hierzu besitzen die Zellen die Möglichkeit die freigelegten bakteriellen Antigene im endoplasmatischen Retikulum an die sogenannten MHC-Proteine zu binden. Dieser mit dem Antigen beladene MHC-Rezeptor wird über Vesikel nun an die Zelloberfläche transportiert, wo die bakteriellen Gene den sogenannten Lymphozyten präsentiert werden. Man unterscheidet hierbei B-Lymphozyten und

T-Lymphozyten. Generell besitzen die Lymphozyten ein vielfältiges Repertoire an T-Zell- Oberflächenrezeptoren, welche viele verschiedene Fremdstrukturen erkennen und binden können. Hierbei gilt allerdings, dass nur an MHC gebundene Antigene erkannt und die nachfolgende Vermehrung der Lymphozyten ausgelöst werden kann. Frei im Körper befindliche Antigene können von den Lymphozyten nicht erkannt und bekämpft werden.

T-Lymphozyten werden unterschieden in T-Helferzellen und cytotoxische T-Zellen, auch Killerzellen genannt. Diese cytotoxischen Zellen schütten bei Kontakt mit den MHC-präsentierten Fremdanthigenen direkt lytische Granula aus, welche die Zellwand der befallenen Körperzelle zerstört und somit den programmierten Zelltod einleiten. Der Weg der T-Helferzellen ist weitaus diffiziler. Bei der Bindung zwischen einem MHC –Rezeptor und einem T-Zell-Rezeptor einer T-Helferzelle, braucht es zunächst einen weiteren Aktivator. Hierzu sezerniert die antigenpräsentierende Zelle sogenanntes Interleukin-1. Erst dieser zweite Anstoß aktiviert die T-Helferzelle und es kommt zur klonalen Vermehrung. Hier kommt es nun zur Vernetzung mit den B-Lymphozyten, welche von den T-Helferzellen aktiviert werden. Diese reifen nach Aktivierung zu den sogenannten Plasmazellen heran, welche im Knochenmark in wenigen Tagen Milliarden spezifischer Antikörper bilden. Die Antikörper lagern sich an die Außenwände der Erreger an. Es kommt zur verminderten Teilungsfähigkeit der Bakterien. Zudem wird die Beweglichkeit und somit auch Ausbreitung des Erregers im Körper minimiert. Es kommt zur Verklumpung der Antikörper-beladenen Erreger, welche nun vermehrt von den Phagozyten erkannt und zerstört werden kann.

Ein kleiner Teil der der aktivierten B-Zellen wandelt sich zudem in Gedächtniszellen um, welche für die lebenslange Immunität gegen den speziellen Erreger verantwortlich sind. Bei erneutem Kontakt mit dem spezifischen Antigen kann der menschliche Körper dank dieser Gedächtniszellen sofort mit der Bildung der bekannten Antikörper beginnen, den Eindringling so rasch zerstören und den Krankheitsausbruch verhindern [25].

2.5. Inzidenz der untersuchten malignen Erkrankungen

[1, 2, 26]

2.5.1. Leukämien

Leukämien kommen mit 30% aller malignen Grunderkrankungen bei Kindern und Jugendlichen am Häufigsten vor.

Die ALL macht 1/3 aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus und ist mit 80% die häufigste Leukämieform in diesem Lebensabschnitt. Jährlich erkranken etwa 450 Kinder unter dem 15. Lebensjahr neu an ALL. Bei den unter 18-jährigen gibt es insgesamt 550-600 Neuerkrankungen pro Jahr. Vor allem betroffen sind Kinder zwischen dem 1-5 Lebensjahr. Jungen erkranken häufiger als Mädchen. Die Prognose ist mit einer 15-Jahres-Überlebensrate von 90% sehr gut.

Die AML macht etwa 20% der Leukämiefälle aus. Etwa 80 Kinder unter dem 15. Lebensjahr erkranken jedes Jahr neu. Bis zum 18. Lebensjahr erhöht sich die Zahl der Neuerkrankungen auf 100 Fälle/Jahr. Besonders betroffen sind Kinder in den ersten 2 Lebensjahren. Die AML tritt, genau wie die ALL, häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf. Die 15-Jahres-Überlebensrate liegt hier bei über 70%, und ist somit schlechter als bei der ALL.

2.5.2 Lymphome

Lymphome sind mit 11% die dritthäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter.

Das Non Hodgkin Lymphom hat eine Inzidenz von 110 Fällen pro Jahr bei den unter 15-jährigen. Kinder unter dem 4. Lebensjahr sind dabei selten betroffen. Die Anzahl der Neuerkrankungen steigt ab dem 5. Lebensjahr und zeigt eine deutlich erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Jugendlichen ab dem 14. Lebensjahr. Jungen und männliche Jugendliche sind häufiger betroffen als

Mädchen. Mit einer Langzeitüberlebensrate von 90% ist die Prognose der Betroffenen gut. Bei Auftreten eines Rezidives sind die Heilungschancen allerdings eher ungünstig, und die Langzeitüberlebensrate mit 40-60% deutlich verringert.

Der M. Hodgkin ist vor allem eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Hier tritt er 10-mal häufiger auf als bei Kindern und Jugendlichen. Bei den unter 18-jährigen gibt es jährlich etwa 180 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei unter 3-jährige fast nie an einem M. Hodgkin erkranken. Genau wie beim NHL erkranken deutlich mehr männliche Kinder am M. Hodgkin als Weibliche. Die Prognose ist mit einer Überlebensrate von 95% sehr gut. Etwa 11% der unter 18-jährigen erleiden ein Rezidiv bzw. eine Krankheitsprogression. Die Prognose bei einem Rezidiv später als 1 Jahr nach Therapieende ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von über 90% weiterhin sehr gut. Bei einem Frührezidiv oder einer Krankheitsprogression unter laufender Therapie ist die Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 50-75% deutlich vermindert.

2.5.3. ZNS-Tumore

ZNS Tumore machen mit 24% aller Krebserkrankungen im Kindes-/Jugendalter die zweithäufigste Krebserkrankung aus. Insgesamt gibt es jährlich etwa 450 Neuerkrankungen im Jahr.

2.5.3.1. Medulloblastom

Das Medulloblastom gehört zu den soliden Tumoren und macht mit 12% die häufigste Krebsform dieser Gruppe aus. Zusammen mit dem ZNS-PNET werden bei den 0-15-jährigen jährlich etwa 70 Neuerkrankungen registriert, wobei es sich davon in 85-95% der Fälle um Medulloblastome handelt. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei knapp 70%. Im Falle eines Rezidivs zeigt sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von unter 2 Jahren.

2.5.3.2. Gliome z.B. Astrozytom

Hierbei unterscheidet man die niedrigmalignen Gliome Grad I und Grad II, welche mit 50% die häufigste Form der ZNS-Tumore ausmachen. Ihre Prognose ist mit einem Langzeitüberleben von 90% sehr gut. Die hochmalignen Gliome Grad III, welche 15-20% aller ZNS-Tumore ausmachen, zeigen dagegen insgesamt eine sehr schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von gerade einmal 10-19%.

Im Jahr erkranken etwa 250 Kinder unter 18 Jahren an einem niedrigmalignen Gliom, sowie 60-80 Kinder an einer hochmalignen Gliomform. Jungen erkranken häufiger als Mädchen.

2.5.4. Weitere solide Tumore

2.5.4.1. Neuroblastom

Mit 7 % die die zweithäufigste Krebsform im Formenkreis der soliden Tumore. Etwa 120 Kinder und Jugendliche unter dem 15. Lebensjahr erkranken jährlich neu. Da es sich bei dem Neuroblastom um einen embryonalen Tumor handelt, treten 90% der Krankheit bei Kindern unter dem 6. Lebensjahr auf. In 46% der Fälle handelt es sich um Neugeborene und Säuglinge. Auch hier sind vor allem Jungen betroffen. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 90%.

2.5.4.2. Nephroblastom

Die häufigste Form des Nephroblastoms ist der Wilms-Tumor. Hierbei handelt es sich, genau wie bei dem Neuroblastom, um einen embryonalen Tumor, so dass von den 100 Neuerkrankungen pro Jahr 17% im Säuglingsalter und 68% vor dem 6. Lebensjahr diagnostiziert werden. Das Nephroblastom tritt als einzige der in unserer Studie untersuchten Erkrankungen häufiger bei Mädchen als bei Jungen auf. Die Prognose ist mit über 90% Langzeitüberlebenden sehr gut.

2.5.4.3. Ewing Sarkom

Mit insgesamt 35 Neuerkrankungen bei Kindern unter dem 15. Lebensjahr handelt es sich bei dem Ewing Sarkom um eine eher seltene Tumorerkrankung. 50% aller Neuerkrankungen treten bei männlichen Jugendlichen zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr auf. Die Langzeitüberlebensrate liegt nach lokaler Therapie und erfolgter Chemotherapie bei etwa 70%.

2.5.4.4. Osteosarkom

Das Osteosarkom ist der häufigste Knochenkrebs, welcher zumeist im zweiten Lebensjahrzehnt während der pubertären Wachstumsphase auftritt. Jährlich werden etwa 40 Neuerkrankungen vor allem bei männlichen Jugendlichen zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr registriert. Die Gesamt-Überlebensrate liegt wie auch beim Ewing-Sarkom bei etwa 70%

3. Fragestellung

Das Hauptaugenmerk unserer Untersuchung liegt auf der Frage wie sich der Titer der Impfantikörper im Rahmen der Therapie unterschiedlicher Malignome und entsprechender standardisierter Therapieschemata im Kindesalter verändert.

Zudem befassten wir uns mit der Frage welche Patientenparameter wie Alter, Geschlecht und weitere demographische Parameter, Einfluss auf die Veränderung der Impftiter unter Chemotherapie bei Kindern haben.

Die meisten bisher veröffentlichten Studien, welche sich mit Impftitern nach erfolgter Chemotherapie bei Kindern beschäftigten, haben sich zumeist auf die am häufigsten auftretende ALL konzentriert. Auch wurde nur selten der tatsächliche Verlust der Impftiterwerte untersucht. Tatsächlich wurden die präexistenten Impftiter von Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster vor Chemotherapie bei Kindern nur selten systematisch erhoben und veröffentlicht. Als Einschlusskriterium reichte zumeist die Tatsache aus, dass die Kinder nach der länderspezifischen Impfempfehlung geimpft worden waren. Die meisten der von mir recherchierten Studien zum Thema des Impftiterverlustes erhoben nur posttherapeutisch den Impfschutz, und konnten daher zwar eine Aussage über die Höhe des fehlenden Impfschutzes nach Abschluss der Therapie, aber nicht über den tatsächlichen Verlust der Immunität geben [27,28]. Lediglich in einer Studie aus Italien welche im Jahr 2004 veröffentlicht wurde, erhoben die Autoren auch prätherapeutische Impftiter für Masern, Mumps, Röteln, Tetanus, Polio und Hepatitis B [29].

In unserer Studie sammelten wir daher gezielt Impftiterwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nach Abschluss der Chemotherapie. So ist es uns möglich den tatsächlichen Verlust, Erhalt oder Zugewinn eines entsprechenden Impfschutzes nachzuweisen.

4. Methoden

4.1. Durchführung der Studie und Datenerhebung

In dieser retrospektiven Studie wurden die Impftiter für Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster von Kindern und jungen Erwachsenen analysiert, bei denen zwischen Januar 2001 und Dezember 2010 eine maligne Erkrankung erstdiagnostiziert und an der Kinderklinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main mittels Chemotherapie behandelt wurden. Das Zentrum ist ein führendes Zentrum und behandelt alle Arten maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen.

Als Einschlusskriterien galten ein Alter von 0-21 Jahren bei Diagnosestellung, eine maligne Ersterkrankung, in unserem Falle ALL, AML, NHL, M. Hogkin sowie solide Tumore wie Ewing Sarkom, Osteosarkom, Nephroblastom, Neuroblastom, Medulloblastom und Astrozytom. Impftiter für Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster mussten sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch nach Therapieende erhoben worden sein. Auch die Rezidivfreiheit und ein guter Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Bestimmung der Impftiter nach Beendigung der Chemotherapie war Voraussetzung für die Einschleusung der Daten in die Studie.

Ausschlusskriterien waren eine maligne Zweiterkrankung, ein Rezidiv sowie eine nach Therapieende bereits erfolgte Auffrischungsimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen vor Abnahme der entsprechende Titer. Auch Patienten, die im Verlauf der Behandlung verstorben waren, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

Die Kinder und jungen Erwachsenen wurden zunächst in unterschiedliche Altersgruppen eingeteilt:

0-12 Monate , 12-24 Monate , 2-6 Jahre , 7-12 Jahre, 13-18 Jahre , >18 Jahre .

Die Einteilung der Altersgruppen beruht auf den gängigen Behandlungsgruppen der kideronkologischen Therapieoptimierungsstudien.

Aufgrund der geringen Falldaten der unter 1-jährigen und der über 18-jährigen fassten wir in der endgültigen Auswertung die jeweils beiden unteren und oberen Altersgruppen zu einer zusammen.

Über den Erhebungszeitraum von 10 Jahren erhielten die Kinder und Jugendliche unterschiedliche Chemotherapieprotokolle, welche sich aber in ihrer Aggressivität nicht relevant unterscheiden.

Folgende Protokolle flossen in die Untersuchung ein.

ALL: Interfant 98 (1), Interfant 99 (2), ALL-BFM 95 (6),

ALL-BFM 99 (2), ALL-BFM 2000 (69)

AML: AML-BFM 98 (7), AML-BFM 2002 (2), AML-BFM 2004 (6)

NHL: NHL-BFM 95 (2) EURO-LB 02 (5), NHL-BFM 04 (11)

M. Hodgkin: GPOH HD 95 (4), GPOH 2002 (13), EuroNet-PHL-C1 (5)

Ewing Sarkom: EURO E.W.I.N.G. 99 (9)

Osteosarkom: COSS 96 (7), EURAMOS 1 (6), COSS interim (1)

Nephroblastom: SIOP 93 (1), SIOP 2009 (7)

Neuroblastom: NB 97 (9), NB 2004 (6)

Medulloblastom: CWS 96 (2), HIT 2000 (4), CWS 02 (5)

Astrozytom: SIOP-LGG (2), SIOP-LGG 2004 (1)

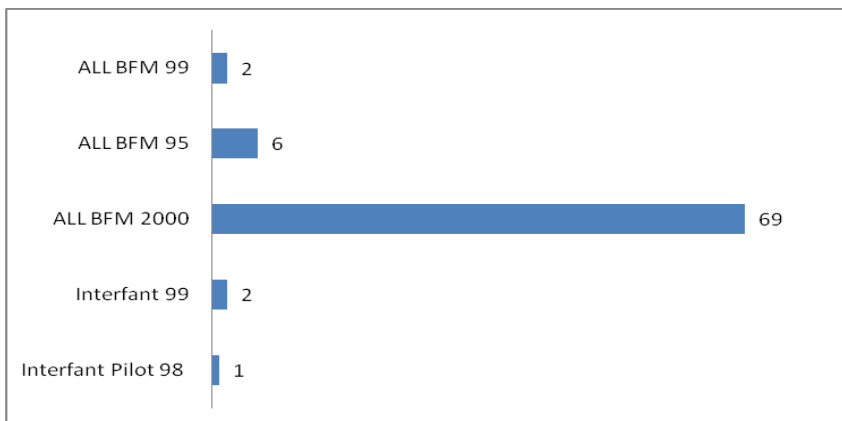


Abbildung 2: Verteilung der Patienten in den in den ALL- Studienprotokollen

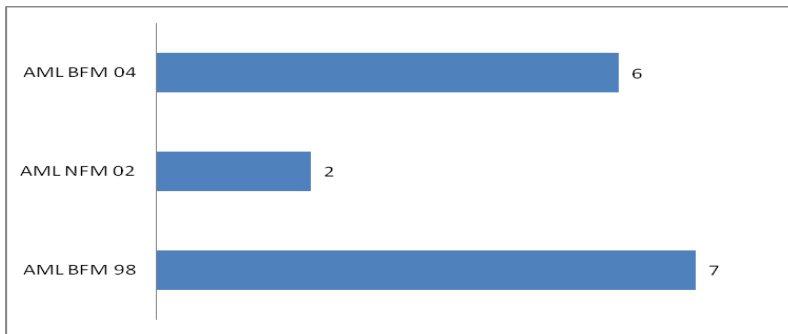


Abbildung 3: Verteilung der Patienten in den AML-Studienprotokollen

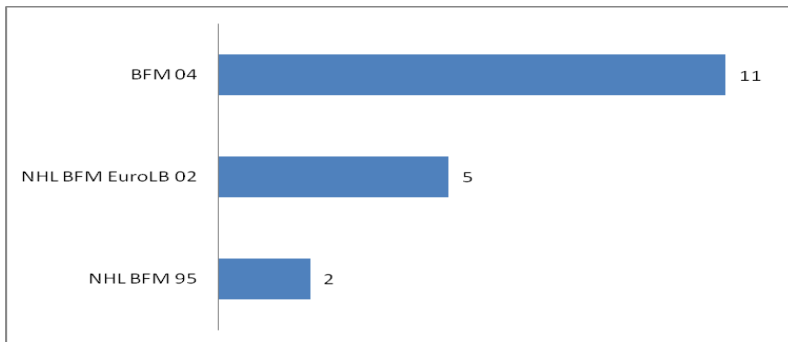


Abbildung 4: Verteilung der Patienten in den NHL-Studienprotokollen

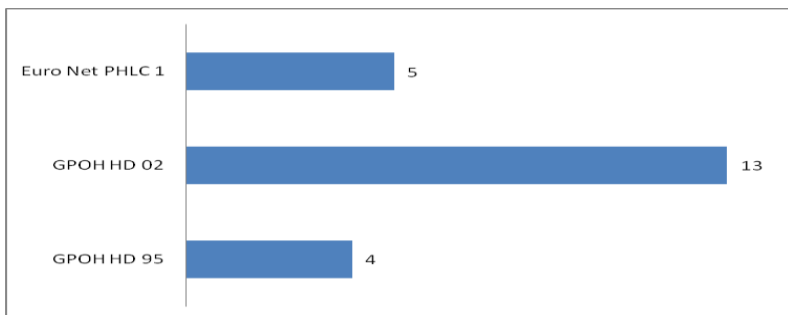


Abbildung 5: Verteilung der Patienten in den M. Hodgkin-Studienprotokollen

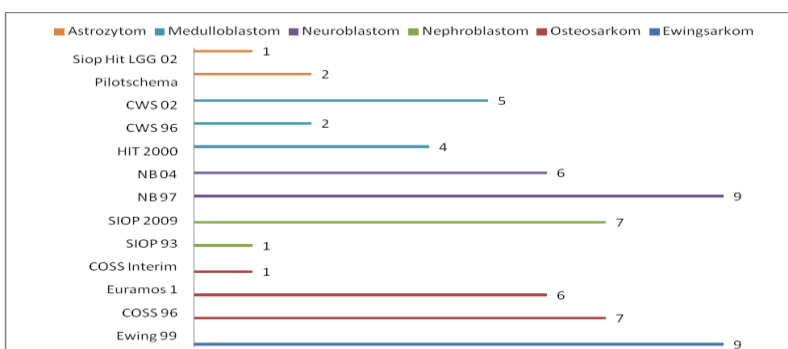


Abbildung 6: Verteilung der Patienten in den Studienprotokoll der soliden Tumore

Bestimmt wurden die Impftiter für Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster vor und nach der jeweiligen Chemotherapie.

Die verwendeten ausgewerteten Titer wurden alle im Institut der Mikrobiologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main erhoben.

Zur Bestimmung der Masern-, Mumps-, und Varizellentiter wurden der Enzygnost, ein ELISA Test der Firma Siemens, sowie der ELISA processor BEP 2000 der Firma Behring verwendet.

Zur Röteltiterbestimmung wurde ein Hämagglutininhemmtest der Firma Behring verwendet.

Nach Aussage der Herstellerfirmen liegen die Sensitivität und Spezifität aller verwendeten Testverfahren bei > 90%.

Masern IgG: 99,6% Sensitivität/ 100% Spezifität

Mumps IgG: 95,4% Sensitivität/ 93,7% Spezifität

Röteln IgG: 100% Sensitivität/100% Spezifität

Varizella zoster IgG: 99,3% Sensitivität/100% Spezifität

Alle Proben wurden negativen und positiven Kontrollen sowie der internen Qualitätskontrolle unterzogen.

Klar positive Titerwerte für Masern, Mumps und Varizellen wurden von uns als ausreichender Impfschutz klassifiziert. Fragwürdige, grenzwertige oder zu niedrige Titerwerte als nicht ausreichender Impfschutz gewertet.

Bei den Röteltitern galten eine Verdünnung von $\geq 1:32$ als hinreichender Impfschutz, während niedrigere Werte als fehlender Impfschutz eingestuft wurden.

Als Verlust des Impfschutzes galt das Vorliegen eines ausreichend schützenden Titerwertes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und ein nicht mehr ausreichender Titerwert bis zu 12 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Die Untersuchung der Impftiter wurde nicht durch die Autorin dieser Arbeit durchgeführt sondern erfolgte durch die Mitarbeiter des Zentrums der Hygiene im Rahmen der Routinetiterbestimmung.

Die Bedingungen der Studie wurden durch die Ethikkommission geprüft und zugelassen.

4.2. Statistische Methoden

4.2.1 Verwendete Statistik

Zur Analyse wurde die Version 5.04 der GraphPad Prism Software sowie die Version 9.02 des BiAS Programmes benutzt. Durch Verwendung des Fisher Exakt Tests sowie des erweiterten Fisher-Freeman-Halton Tests werteten wir die gesammelten Daten bzgl. des Titerverlustes für Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster in Zusammenhang mit dem Alter, dem Geschlecht sowie der zugrundeliegende malignen Erkrankung und der dazugehörigen chemotherapeutischen Therapie aus. Als signifikant wurde hierbei ein zweiseitiger P-Wert $< 0,05$ für alle statistischen Tests angesehen.

4.2.2 Fisher Exakt Test

Bei diesem Test handelt es sich um einen Signifikantstest auf Unabhängigkeit in der 2x2 Kontingenztafel. Dieser Test liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Das Ergebnis spiegelt hierbei eine bedingte Wahrscheinlichkeit wieder. Es können insgesamt 2 P-Werte berechnet werden. Ein einseitiger Test ergibt dabei Aussagen darüber, ob sich die Merkmale gegenseitig negativ beeinflussen, wohingegen der zweiseitige Test die allgemeine Abhängigkeit untersucht.

4.2.3 Fisher-Freeman-Halton Test

Hierbei handelt es sich um eine erweiterte Form des Fisher Exakt Tests. Es können hier, durch eine größere Kontingenztafel, mehr Faktoren gleichzeitig untersucht werden.

4.2.4 P-Wert

Entspricht dem Signifikanzwert oder auch der Überschreitungswahrscheinlichkeit. Der P-Wert gibt eine Wahrscheinlichkeit an. Sie liegt zwischen 0-1. Ziel ist es, die angenommene Nullhypothese zu widerlegen oder aber zu bekräftigen. Je kleiner der P-Wert, desto mehr spricht das Ergebnis gegen die Nullhypothese und das Testergebnis als signifikant. In unserer Studie wurde, wie allgemein üblich, ein P-Wert $<0,05$ als signifikant festgelegt.

4.2.5 Hypothesen

Als Hypothese bezeichnet man in der Statistik eine Annahme, welche mittels Methoden der mathematischen Statistik auf Basis gesammelter Daten widerlegt oder bestätigt wird.

Man unterscheidet hierbei eine Nullhypothese, welche zumeist besagt, dass zwischen den zu vergleichenden Gruppen keinerlei Unterschied vorliegt, bzw. es keinerlei Zusammenhang gibt.

Als Formel bedeutet dies:

$$H_0: X_1 = X_2$$

(H_0 = Nullhypothese; X_1 = Erwartungswert Gruppe 1; X_2 = Erwartungswert Gruppe 2)

Ziel eines statistischen Tests ist es, diese Nullhypothese mithilfe der gesammelten Daten zu widerlegen. Bei einem P-Wert $<0,05$ ist dies der Fall. Sollte es anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich sein die Nullhypothese zu verwerfen, gilt diese trotzdem nicht als bewiesen, sondern lediglich als anzunehmen.

Dem gegenüber steht die Alternativhypothese, welche durch Beobachtungen oder Überlegungen der Nullhypothese gegenübersteht, und durch entsprechende Datenauswertung bestätigt werden soll. Die Nullhypothese und die Alternativhypothese dürfen sich nicht überschneiden.

In unserem Falle entspricht die Nullhypothese der Annahme, dass die Impftiter für Masern, Mumps, Röteln und Varizellen bei allen Kindern und Jugendlichen unabhängig vom Geschlecht, Alter, malignen Grunderkrankung und der durchgeführten Therapie unverändert bleiben.

5. Ergebnis

In dieser retrospektiven Studie wurden die Impftiter für Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster von insgesamt 195 Kindern und jungen Erwachsenen analysiert, bei denen zwischen Januar 2001 und Dezember 2010 eine maligne Erkrankung erstdiagnostiziert und an der Kinderklinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main mittels Chemotherapie behandelt wurde.

Die Kinder und jungen Erwachsenen wurden in unterschiedliche Altersgruppen eingeteilt: 0-12 Monate (6 Kinder), 12-24 Monate (16 Kinder), 2-6 Jahre (74 Kinder), 7-12 Jahre (40 Kinder), 13-18 Jahre (55 Jugendliche), >18 Jahre (4 junge Erwachsene).

Aufgrund der geringen Falldaten der unter 1-jährigen und der über 18-jährigen fassten wir in der endgültigen Auswertung die jeweils beiden unteren und oberen Altersgruppen zu einer zusammen.

Ausgewertet wurden nur die Ergebnisse maligner Erkrankungen und Impftiter bei denen ausreichende Daten erhoben werden konnten. So konnten 80 Fälle von ALL , 15 Fälle AML, 18 Patienten mit NHL und 22 mit M. Hogkin sowie insgesamt 60 Fälle solider Tumore, davon 9 Ewing Sarkome, 14 Osteosarkome, 8 Nephroblastome, 15 Neuroblastome, 11 Medulloblastome und 3 Astrozytome in die Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht prozentual gesehen 45,9% Leukämiefälle, 21,6% Lymphomerkrankungen, 7,6% ZNS-Tumorerkrankungen, 4,3% Nierentumore, 12,4% Knochentumore und 8,1% periphere Nervenzelltumore. Diese Verteilung entspricht, mit Ausnahme der ZNS-Tumoranzahl, prozentual gesehen auch der Verteilung der relativen Häufigkeit der einzelnen malignen Erkrankungen im Kindesalter. Diese wurden in der Zeit von 2009-2018 mit einer Häufigkeit von 29,7% (Leukämie), 15,3% (Lymphome), 23,6% (ZNS-Tumore), 4,5% (Nierentumore), 5,1% (Knochentumore) , 5,5% (periphere Nervenzelltumore) und 16,3% (weitere Tumore) an das Kinderkrebsregister Mainz gemeldet [2] .

Bei der akuten lymphatischen Leukämie handelte es sich in den ausgewerteten Fällen um 31 low risk, 40 medium risk und 9 high risk Fälle.

Die Non Hogkin Lymphome teilten sich auf in 12 B-Zell Lymphome und 6 T-Zell Lymphome.

5.1. Patientencharakteristika

5.1.1. Geschlechtsverteilung der Patienten

Insgesamt wurden 122 männliche (62,5%) und 73 weibliche (37,5%) Kinder und Jugendliche in die Studie aufgenommen. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 195 Patientinnen und Patientin. Diese Anzahl teilt sich genauer wie folgt auf:

ALL: 35 weibliche und 45 männliche Patienten

AML: 10 weibliche und 5 männliche Patienten

NHL: 1 weibliche und 17 männliche Patienten

M. Hodgkin: 8 weibliche und 14 männliche Patienten

Solide Tumore insg.: 23 weibliche und 37 männliche Patienten unterteilt in:

Ewing Sarkom: 3 weibliche und 6 männliche Patienten

Osteosarkom: 3 weibliche und 11 männliche Patienten

Nephroblastom: 5 weibliche und 3 männliche Patienten

Neuroblastom: 5 weibliche und 10 männliche Patienten

Medulloblastom: 7 weibliche und 4 männliche Patienten

Astrozytom: keine weiblichen und 3 männliche Patienten

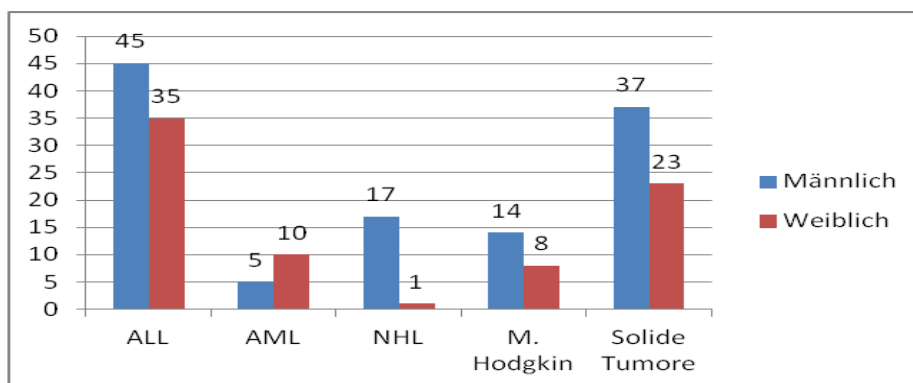


Abbildung 7: Geschlechterverteilung in den malignen Grunderkrankungsgruppen

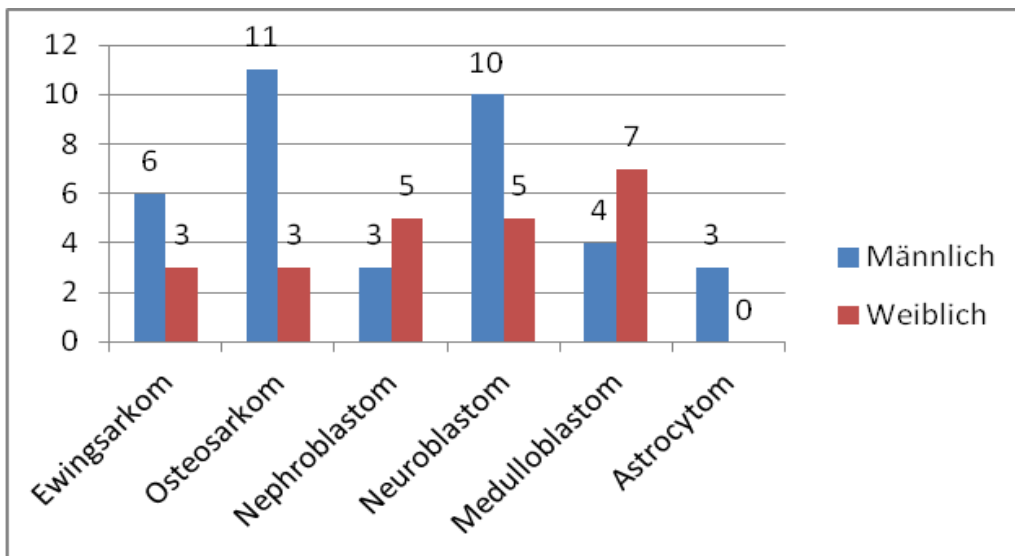


Abbildung 8: Geschlechterverteilung bei den Patienten mit soliden Tumore

5.1.2. Altersverteilung der Patienten

3% (6 Kinder) aller Untersuchten waren Kinder unter 12 Monaten, 8% (16 Kinder) waren zwischen 13 und 24 Monaten alt, 38% (74 Patienten) zwischen 2 und 6 Jahren, 21% (40 Patienten) zwischen 7 und 12 Jahren, 28% (55 Patientin) zwischen 13 und 18 Jahren und 2% (4 junge Erwachsene) älter als 18 Jahre alt.

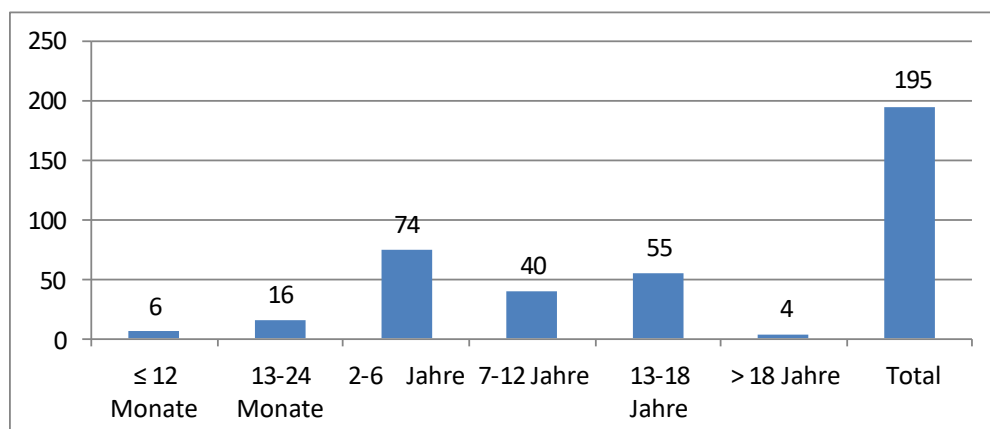


Abbildung 9: Altersverteilung aller in die Auswertung eingeflossener Kinder und Jungendlicher

Aufgrund der geringen Falldaten der unter 1-jährigen und der über 18-jährigen fassten wir in der endgültigen Auswertung die jeweils beiden unteren und oberen Altersgruppen zu einer zusammen.

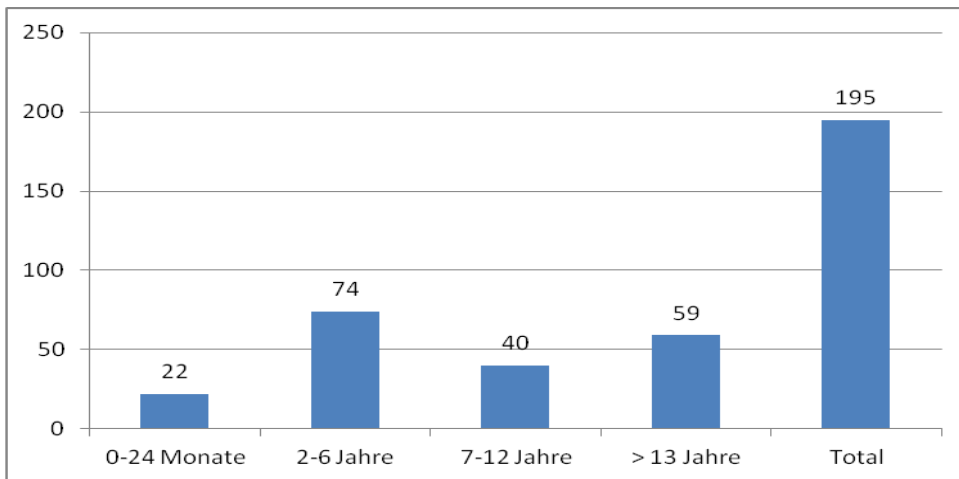


Abbildung 10: Altersverteilung der Auswertungsgruppen

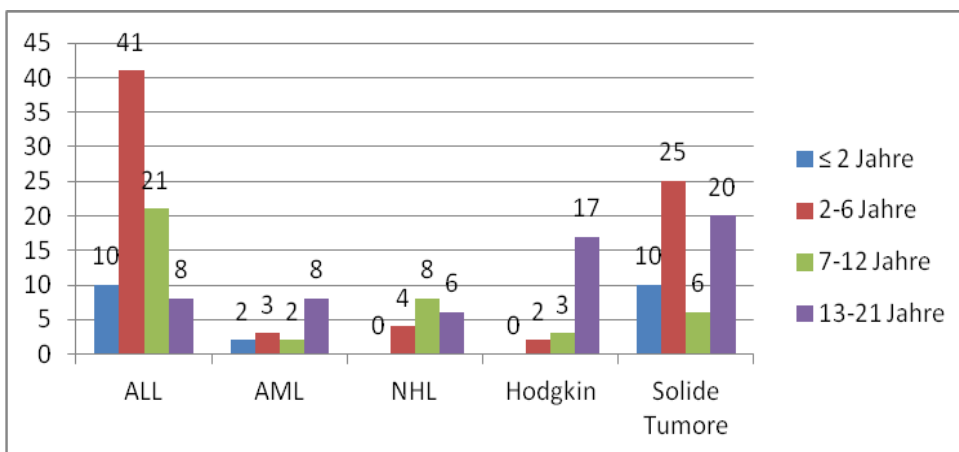


Abbildung 11: Altersverteilung in den malignen Grunderkrankungsgruppen

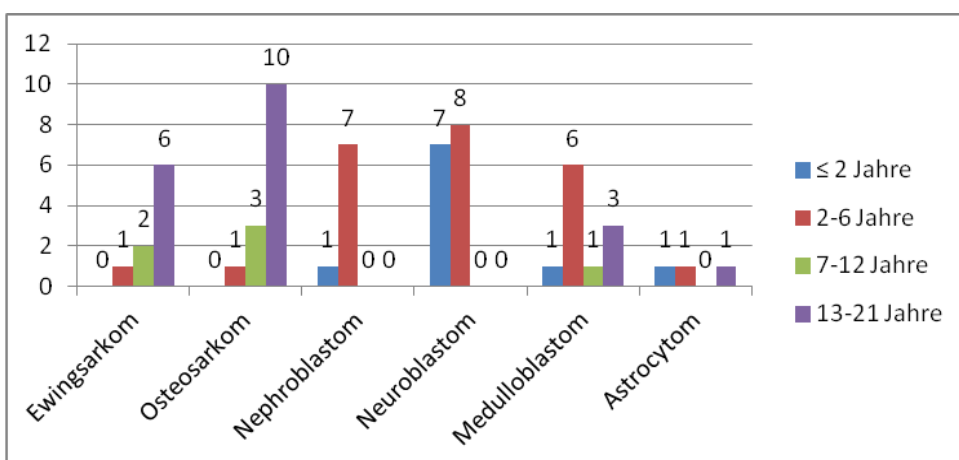


Abbildung 12: Altersverteilung bei den Patienten mit soliden Tumoren

5.1.3. Verteilung/Anzahl maligner Erkrankungen

Insgesamt waren 80 (41%) Patienten an ALL erkrankt, wobei es sich in 38,75% um small risk, in 50% um medium risk und in 11,25% um high risk Fälle handelte. 15 (7,7%) Kinder und Jugendliche litten an AML, 18 (9,2%) am Non Hodgkin Lymphom, hierbei 66,6% am B-Zell Typ und 33,3% am T-Zell Typ. 20 (10,2%) Kinder erkrankten an der Hodgkin Disease. Bei den soliden Tumoren waren 9 (4,6%) Patienten am Ewing Sarkom, 14 (7,2%) am Osteosarkom, 8 (4,1%) am Nephroblastom, 15 (7,7%) am Neuroblastom, 11 (5,6%) am Medulloblastom und 3 (1,5%) am Astrozytom erkrankt. Das ergibt eine Gesamtanzahl von 60 (30,8%) Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren.

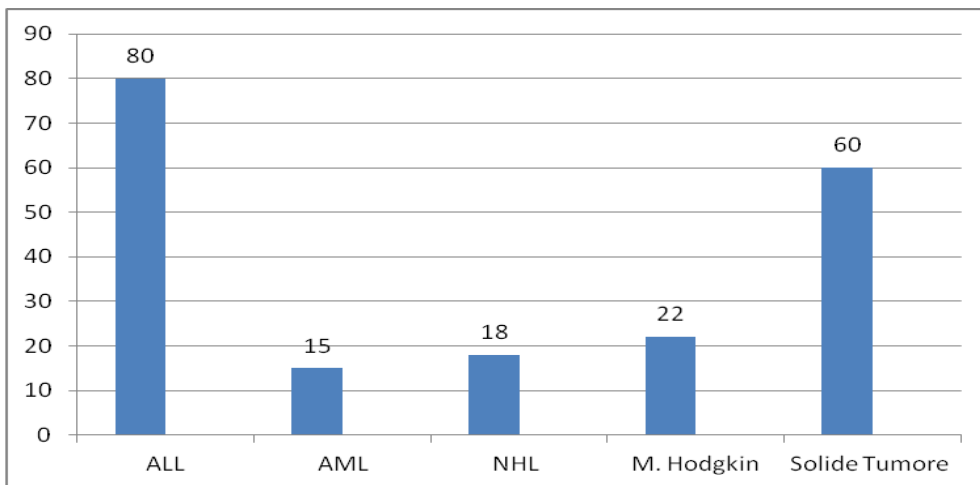


Abbildung 13: Anzahl/Verteilung der malignen Erkrankungen

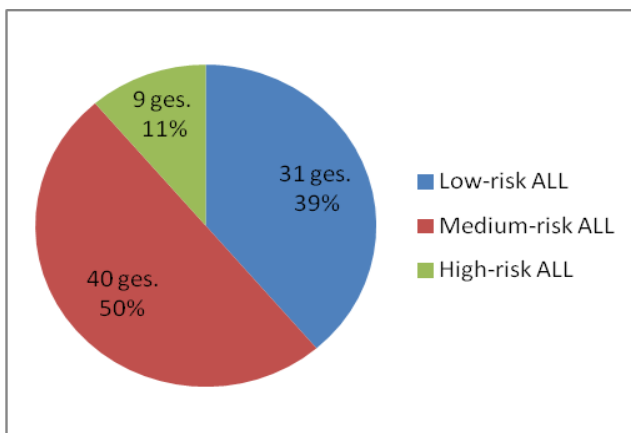


Abbildung 14: Aufteilung der ALL Risikogruppen

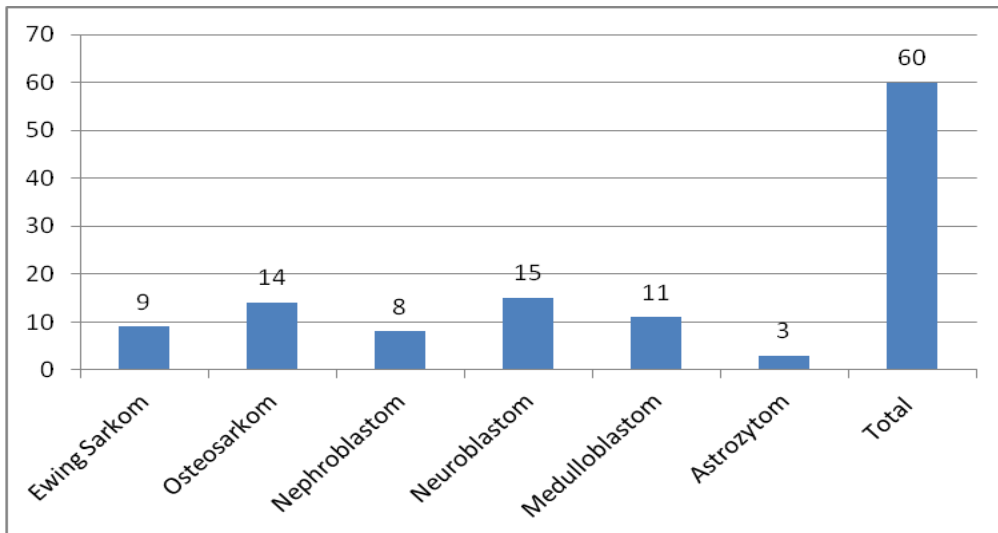


Abbildung 15: Anzahl/Verteilung der Patienten mit soliden Tumoren

5.2. Ergebnisse der einzelnen Vergleichsgruppen

Insgesamt verloren 21%, 33%, 15% und 14% der Untersuchten ihren Impfschutz gegen Masern, Mumps, Röteln bzw. Varizella zoster.

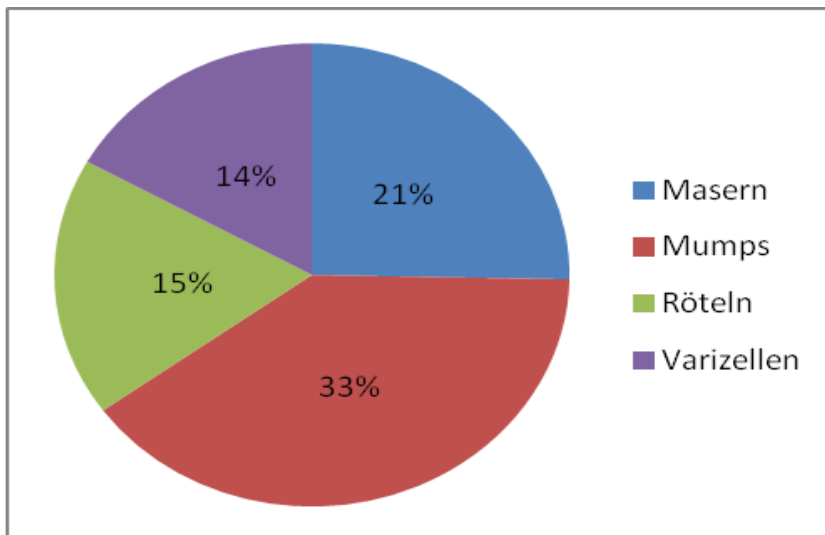


Abbildung 16: Prozentualer Impftiterverlust insgesamt

5.2.1. Geschlechtsabhängigkeit

Hierbei zeigte sich für Masern, Mumps und Röteln kein signifikanter Geschlechterunterschied. Bei Verlust des Impfschutzes gegen Varizella zoster

allerdings zeigte sich ein Unterschied. 8 von 32 Mädchen (25%) verloren unter der Therapie ihren Schutz gegen das Varizella zoster Virus. Bei den Jungen hingegen verloren nur 2 von 40 (5%) ihren Impfschutz. ($p = 0,019$) Dies bestätigte auch der Multivarianttest mit einem P-Wert von 0,013.

5.2.2. Altersabhängigkeit

Die Auswertung zeigte in allen Fällen einen Zusammenhang zwischen dem Alter der erkrankten bzw. therapierten Kinder und dem Impftiterverlust. Hierbei zeigte sich, dass Kinder unter 7 Jahren ein deutlich höheres Risiko haben ihren Impfschutz gegen alle getesteten Erkrankungen zu verlieren.

Genauer gesagt verloren 19 von 65 (29,2%) Kindern unter 7 Jahren versus 9 von 66 (13,6%) der älteren Untersuchten ihren Masernschutz ($p=0,03$). Gegen Mumps verloren 25 von 52 (48,1%) bzw. 11 von 56 (19,6%) ihren Schutz ($p = 0,002$). 10 von 36 (27,8%) der unter 7-jährigen verloren im Vergleich zu nur 3 von 48 (6,25%) älteren Kindern und Jugendlichen ihren Rötelnschutz ($p = 0,012$). Und 9 von 33 (27,3%) versus 1 von 39 (2,6%) ihren Schutz gegen das Varizella zoster Virus ($p= 0,014$).

Ein signifikanter Impftiterverlust in Abhängigkeit vom Alter konnte allerdings in der multivarianten Testung nur für Mumps bestätigt werden ($p=0,008$).

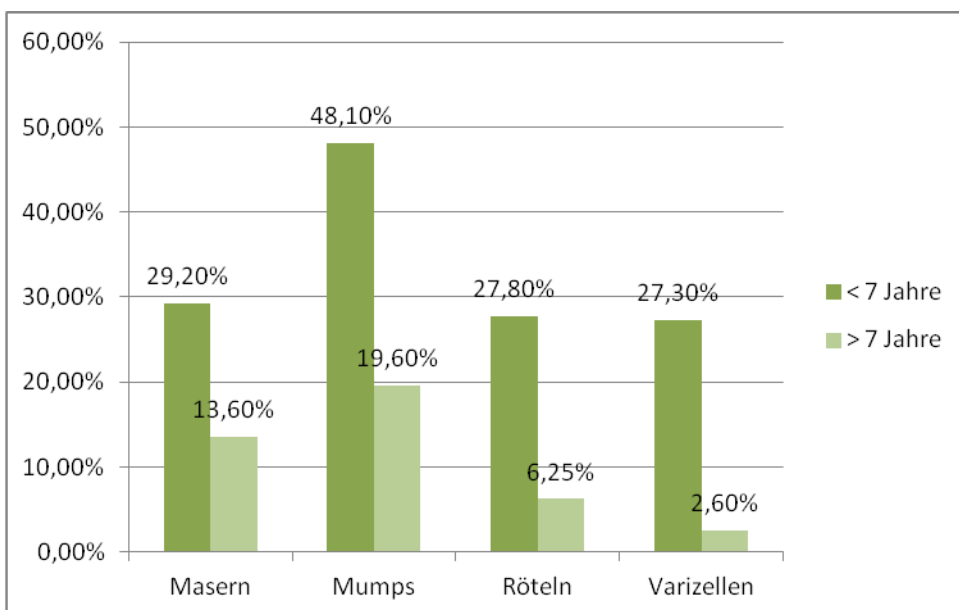


Abbildung 17: Altersabhängiger Impftiterverlust

5.2.3. Vergleich des Impftiterverlustes im Falle der hämatologischen malignen Erkrankungen vs. M. Hodgkin vs. solide Tumore

Vergleicht man den Verlust der vor Therapiebeginn nachgewiesenen Impftiter gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen, in den drei großen Untergruppen der hämatologischen malignen Erkrankungen, M. Hodgkin und solider Tumore, zeigt sich, dass es in allen drei Erkrankungsgruppen zum Titerverlust kommt. Den Masernimpfschutz verlieren 22,2%, 7,1% bzw. 0% in der Gruppe der hämatologischen Tumorerkrankungen, des M. Hodgkin bzw. der soliden Tumore. Entsprechend verlieren 27,8%, 7,1% und 22,7% ihren Impfschutz gegen Mumps. In der Rötelnuntersuchung zeigen sich Verluste in Höhe von 15,9%, 0% und 0%. Und in der Varizellengruppe schließlich verloren 13,4%, 0% und 0% ihren vor Therapie nachgewiesenen Impfschutz. Obwohl die Prozentzahlen hier insgesamt stark differieren, zeigten die durchgeführten Tests in keinem Fall eine signifikante Abweichung.

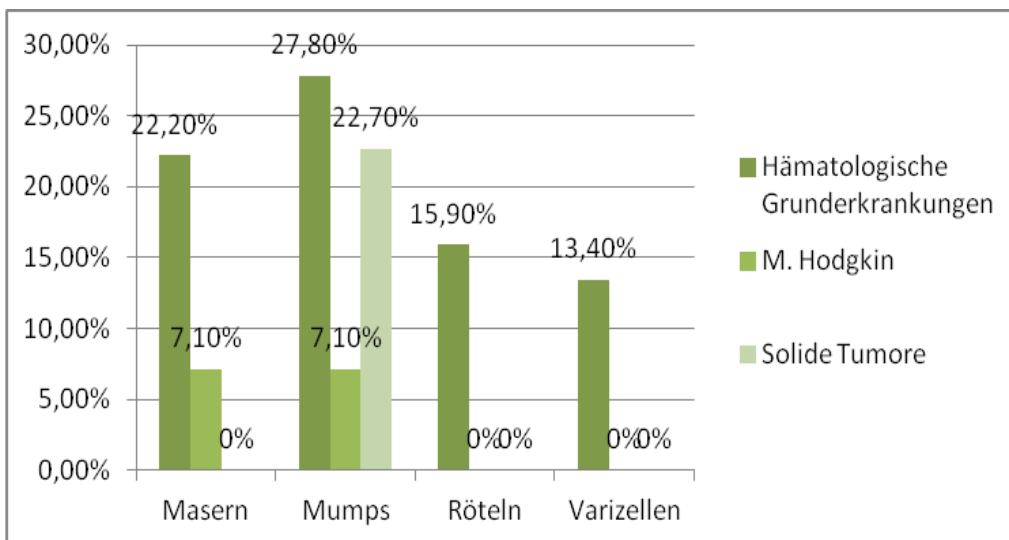


Abbildung 18: Vergleich des Impftiterverlustes hämatologischer Grunderkrankungen vs. M. Hodgkin vs. solide Tumore

5.2.4. Vergleich des Impftiterverlustes im Falle der unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen

Betrachtet man die Gruppe der hämatologischen Erkrankungen, das heißt Kinder, welche entweder an ALL oder AML oder am NHL erkrankt sind, genauer, zeigt sich in allen 4 untersuchten Titergruppen, also Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellentiter, ein deutlicher Unterschied zwischen den an ALL-Erkrankten und den an AML und/oder NHL erkrankten Kindern und Jugendlichen.

Den nachgewiesenen Masernschutz verloren hierbei 29,5%, 8,3% bzw. 0% in der ALL-Gruppe, der AML-Gruppe bzw. der NHL-Gruppe. Analog dazu verloren 36,2%, 8,3% und 6,3% der jeweiligen Erkrankungsgruppe ihren Mumpsschutz. In der Rötelnbewertung zeigten sich Verlust von 20,9%, 0% und 0%. Und den Impfschutz gegen Varizella zoster verloren 16,9%, 0% und 0%.

Auch in dieser Auswertung fallen prozentual gesehen in allen Fällen deutlich vermehrte Impftiterverluste in der Gruppe der ALL-Erkrankten auf. Nur in den Verlusten von Masern und Mumps allerdings zeigten die Testergebnisse mit einem P-Wert von 0,03 für Masern und 0,04 für Mumps im Vergleich der ALL-Gruppe zu den an NHL-Erkrankten einen signifikanten Unterschied.

In realen Zahlen verloren 21 von 71 (29,5%) ALL-Patienten und 0 von 12 (0%) NHL-Patienten ihren Schutz gegen Masern. In der Mumpstiterauswertung zeigten sich Verluste bei 25 von 69 (36,2%) ALL-Erkrankten im Vergleich zu nur 1 von 16 (6,3%) NHL-Erkrankten.

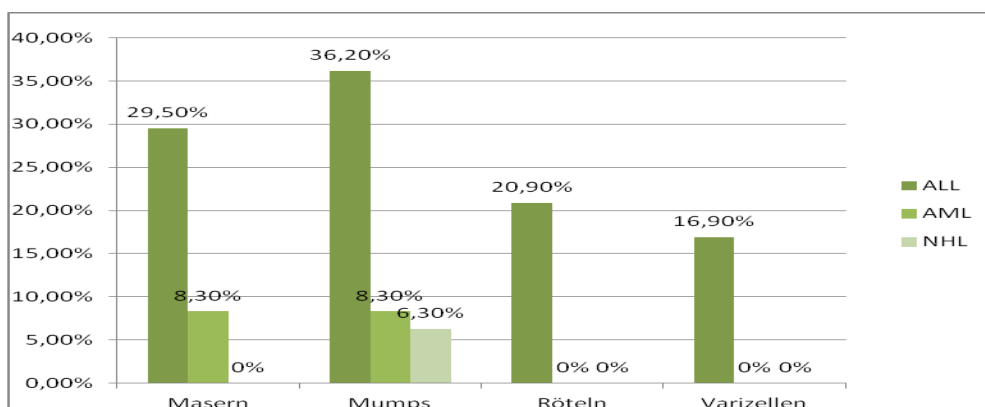


Abbildung 19: Vergleich des Impftiterverlustes der hämatologischen Erkrankungen ALL, AML und NHL

5.2.5. Vergleich Impftiterverlust der ALL- Patienten vs. der Gesamtpopulation aller weiteren Testgruppen

Vergleicht man den Titerverlust der ALL-Therapierten mit den Titerverlusten in allen anderen untersuchten Gruppen, zeigt sich für alle Erkrankungen ein signifikant höherer Titerverlust in der ALL-Gruppe. Genauer gesagt verlieren 21/71 ALL-Patienten ihren Schutz gegen Masern, während es in allen anderen Gruppen insgesamt nur in 2/66 Fällen zum Titerverlust kommt. Für Mumps verlieren 25/69 vs. 8/64 Patienten ihren Impfschutz. 13/62 Patienten aus der ALL-Gruppe verlieren den Schutz gegen Röteln, während bei Patientin mit AML, NHL, M. Hodgkin und soliden Tumoren in keinem Fall ein Titerverlust nachgewiesen wurde. Und betrachtet man den Titerverlust gegen das Varizella zoster Virus zeigt sich, dass auch hier die ALL-Patienten einen deutlich höheren Verlust zeigen (9/53 vs. 2/52).

5.2.6. Vergleich der ALL-Risikogruppen

Die 80 Patienten der ALL-Gruppe teilen sich auf in 31 Fälle low-risk ALL, 40 Fälle medium-risk ALL und 9 Fälle high-risk ALL. In der Auswertung zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied bezüglich des Verlusts der bestehenden Impftiter für Masern, Mumps und Varizellen. Für Röteln allerdings zeigte sich, dass die Patienten der high-risk ALL signifikant häufiger ihren Impfschutz verlieren als ALL-Erkrankte aus dem low-risk und medium-risk Arm ($p=0,002$).

5.3. Zugewinn eines Titterschutzes

Zum Zeitpunkt der Diagnosen zeigten 5,9% (8 von 137), 21,8% (29 von 133), 28,6% (30 von 105) und 40% (42 von 105) der getesteten Kinder und Jugendliche einen fehlenden Impfschutz bzgl. Masern, Mumps, Röteln oder Varizellen. Nach Beendigung der Therapie zeigten sich überraschenderweise bei 4 (2,9%) Kindern ein neu nachgewiesener Masernschutz, sowie bei 17 (12,8%) Kindern ein ausreichender Mumpstiter. Bei 21 (20%) Patienten zeigte sich ein vorher nicht

bestehender Rötelschutz. Und bei 27 (25,7%) Kinder und Jugendliche konnte ein Schutz gegen Varizellen nachgewiesen werden.

Prozentual bedeutet das, das 50%, 58,6%, 70% und 64,3% der vor Therapiebeginn negativ für Masern, Mumps, Röteln und Varzellenschutz getesteten Patienten, nach Abschluss der Therapie einen neu nachgewiesenen Impfschutz gegen die jeweilige Erkrankungen zeigten.

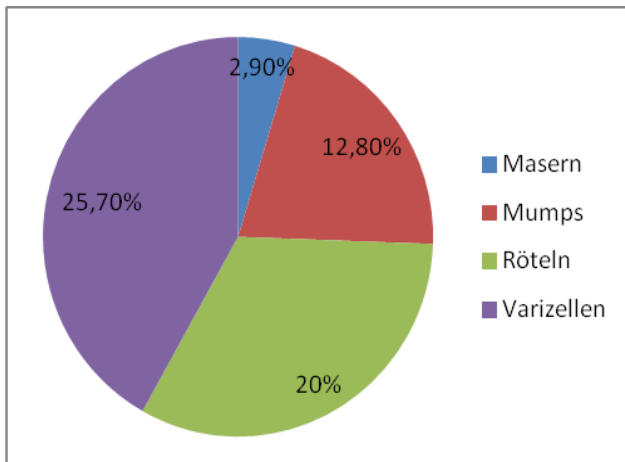


Abbildung 20: Anzahl neu erworbener Titterschutz unter Malignomtherapie

6. Diskussion

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Datenauswertung von 195 Kindern und Jugendlichen, bei denen zwischen Januar 2001 und Dezember 2010 eine maligne Erkrankung erstdiagnostiziert und an der Kinderklinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main mittels Chemotherapie behandelt wurden, dass eine signifikante Anzahl dieser, durch die erhaltene Chemotherapie, ihren Impfschutz gegen schwere, durch Impfung verhinderbare Erkrankungen wie Masern, Mumps, Röteln und Varizellen verlieren.

Genauer betrachtet verloren 21% aller Untersuchten ihren Masernschutz, 33% ihre Immunität gegen Mumps, 15% der Kinder und Jugendlichen verloren ihre Rötelnimmunität und 14% ihren Varzellenschutz.

Nachgewiesen werden konnte, dass Kinder und Jugendliche welche an ALL erkrankten und diesbezüglich behandelt wurden, signifikant häufiger als Kinder mit anderen hämatologischen malignen Erkrankungen ihren Impfschutz verloren. Für Masern war dies in 29,5% der Fall. Für Mumps betrug die Verlustrate 36,2%. 20,9% der ALL-therapierten Kinder verloren ihren vorbestehenden Rötelnschutz, und 16,9% ihren Varzellenschutz. Im Vergleich dazu verloren jeweils nur 8,3% (AML) bzw. 0% (NHL) ihren Masernschutz, 8,3% (AML) und 6,3% (NHL) ihren Mumpsschutz, und bei keinem der an AML oder NHL erkrankten Kinder und Jugendlichen wurde ein Impftiterverlust gegen Röteln und Varizellen nachgewiesen.

Vergleicht man den Titerverlust aller hämatologischer Erkrankungen mit denen in der Gruppe der an M. Hodgkin oder soliden Tumoren Erkrankter, zeigt sich, dass außer im Falle des Mumpstiters, die Kinder und Jugendlichen mit hämatologischen Erkrankungen deutlich häufiger ihren vorbestehenden Impfschutz verloren. So zeigt sich, dass 22,2% der an ALL, AML oder NHL Erkrankten ihren Masernschutz verloren, während der Verlust bei M. Hodgkin

und soliden Tumoren nur bei 7,1% bzw. 0% lag. Für Röteln lag die Verlustrate in der Gruppe der hämatologischen Erkrankungen bei 15,9% und für Varizellen bei 13,4%, während bei den an M. Hodgkin und soliden Tumor Erkrankten kein Titerverlust nachgewiesen wurde. Lediglich im Falle des Mumpstiters zeigte sich neben der hämatologischen Patientengruppe mit Titerverlust in Höhe von 27,8% auch bei den an soliden Tumoren erkrankten Kindern ein Titerverlust von 22,7%. Im Falle der M. Hodgkin Gruppe zeigte sich ebenfalls ein deutlich geringerer Titerverlust in nur 7,1% der Fälle.

Das Geschlecht hatte nur im Falle des Varizellentiters einen signifikanten Einfluss. Hier zeigte sich, dass 25% der weiblichen Kinder und Jugendlichen ihren vorbestehenden Impfschutz gegen Varizella zoster verloren. Bei den männlichen Patienten hingegen trat dieser Verlust nur in 5% der untersuchten Fälle auf.

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und Therapie hingegen zeigt allgemein einen signifikanten Unterschied in der Verlustrate der Titer. Patienten unter 7 Jahren verloren signifikant häufiger ihren vorbestehenden Impfschutz.

Für Masern betrug die Verlustrate bei den unter 7-jährigen 29,2% versus 13,6% bei den älteren Kindern. Ihren Mumpsschutz verloren 48,1% versus 19,6%. 27,8% der jüngeren Patienten verloren ihren Rötelschutz, während nur bei 6,25% der älteren Patientin der Verlust nachgewiesen werden konnte. Und im Falle des Varizellenschutzes verloren 27,3% versus 2,6% ihren vor Therapiebeginn bestehenden Schutz gegen Varizella zoster.

Des Weiteren konnten in 2,9%, 12,8%, 20% und 25,7% der Fälle ein nach Therapieende neu aufgetretener Schutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster nachgewiesen werden.

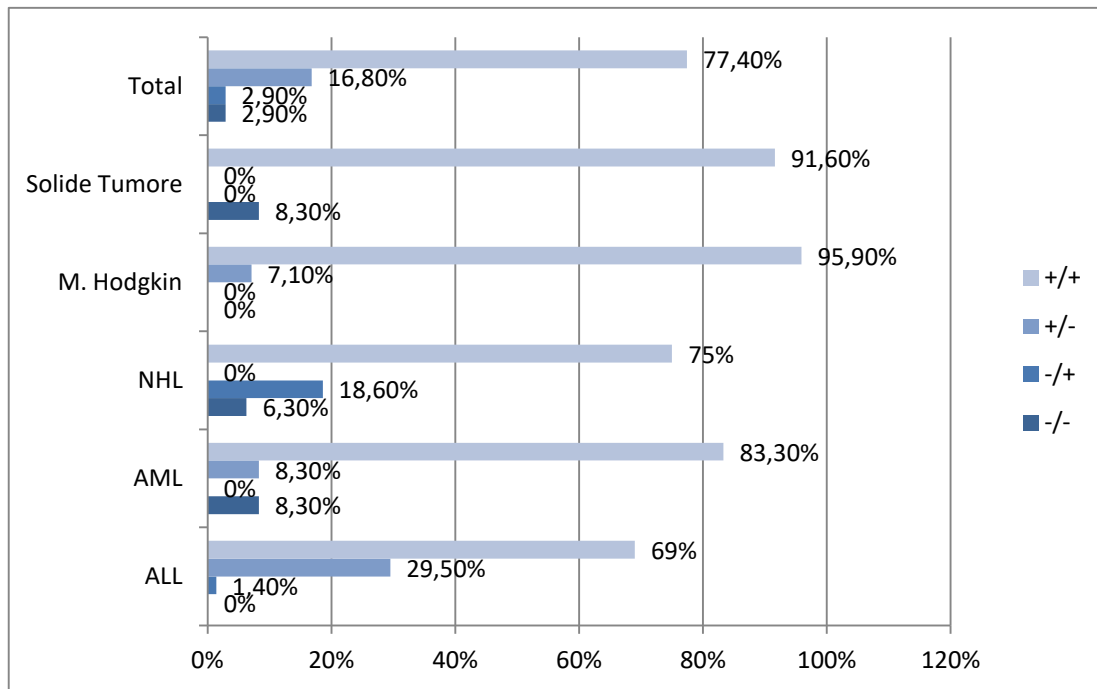


Abbildung 21: Anzahl erhaltenem (+/+), verloren gegangenem (+/-), neu erworbenem (-/+) und weiterhin fehlendem (-/-) Impftiter für Masern unter der Chemotherapie

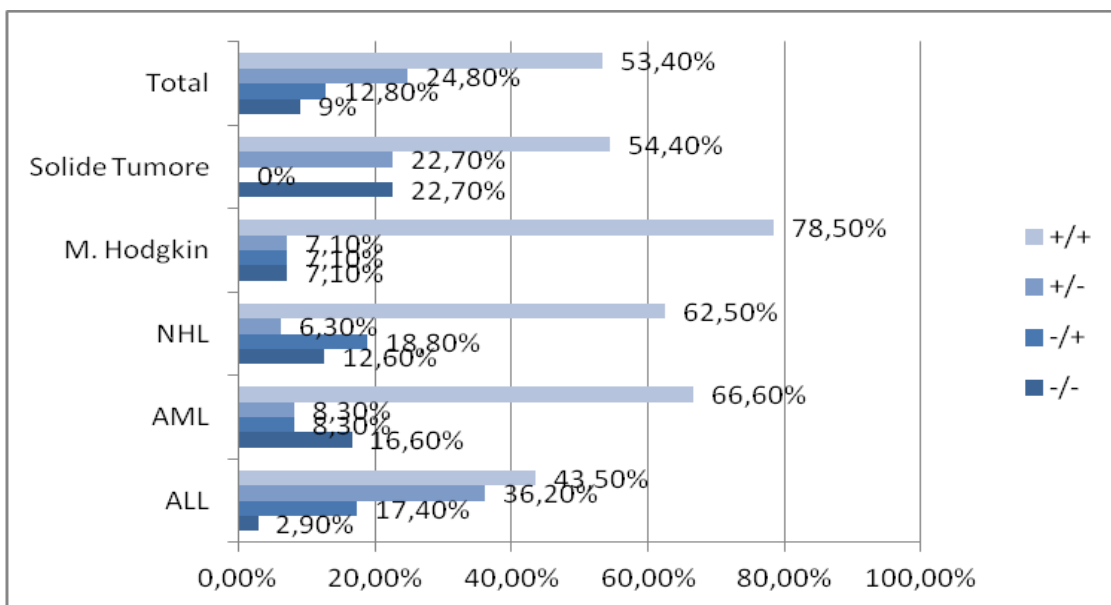


Abbildung 22: Anzahl erhaltenem (+/+), verloren gegangenem (+/-), neu erworbenem (-/+) und weiterhin fehlendem (-/-) Impftiter für Mumps unter der Chemotherapie

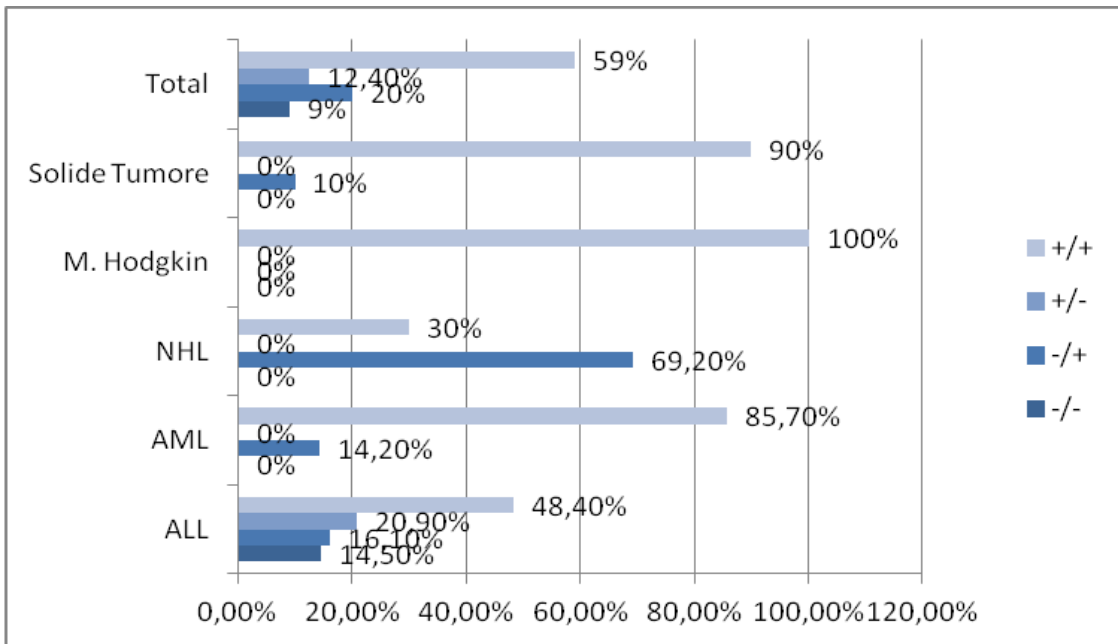


Abbildung 23: Anzahl erhaltenem (+/+), verloren gegangenen (+/-), neu erworbenen (-/+) und weiterhin fehlendem (-/-) Impftiter für Röteln unter der Chemotherapie

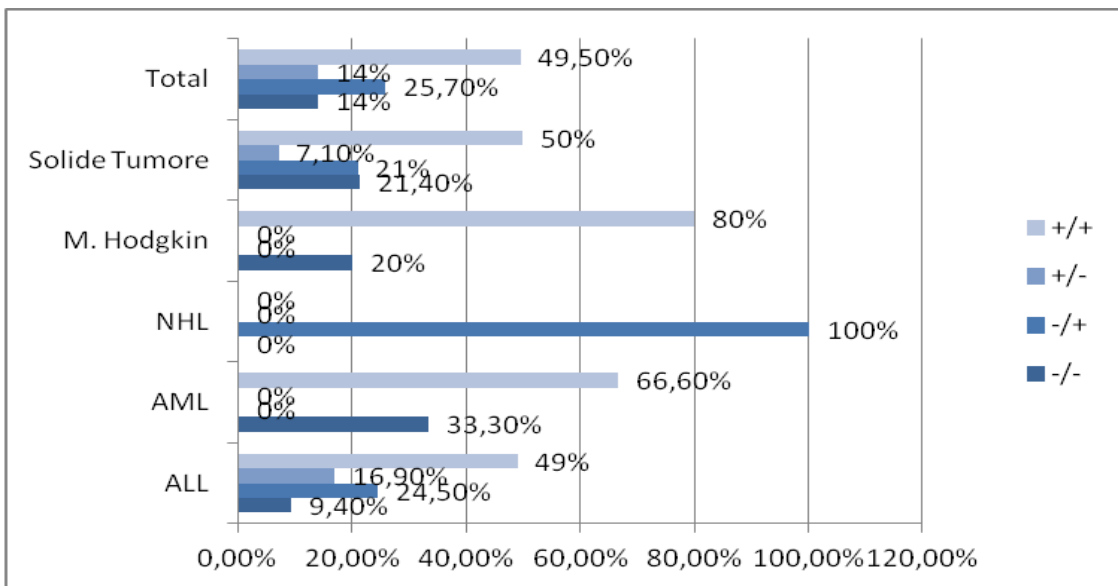


Abbildung 24: Anzahl erhaltenem (+/+), verloren gegangenen (+/-), neu erworbenen (-/+) und weiterhin fehlendem (-/-) Impftiter für Varizellen unter der Chemotherapie

6.1. Chemotherapie hat negativen Einfluss auf kindliche Impftiter impfpräventabler Erkrankungen

Unsere ausgewerteten Daten zeigen, dass die Durchführung einer Chemotherapie aufgrund einer malignen Grunderkrankung im Kindes-/und Jugendalter einen größtenteils negativen Einfluss auf die bestehenden Impftiter gegen impfpräventable virale Erkrankungen hat.

Dieser Verlust von Antikörpertitern nach chemotherapeutischer Behandlung wurde auch bereits in anderen Studien nachgewiesen. Eine der größten Studien wurde an der Kinderklinik der Universität in Padua/ Italien von Matteo Zignol et al durchgeführt, und die Ergebnisse 2004 veröffentlicht. Untersucht wurden 192 Kinder mit malignen Erkrankungen. Ein fehlender Impfschutz nach Therapieende konnte hier für Masern, Mumps, Röteln, Tetanus, Polio und Hepatitis B nachgewiesen werden [29].

Eine schwedische Studiengruppe in Stockholm untersuchte 43 Kinder in 5 Jahres Remission nach erfolgter ALL-Therapie. Alle Kinder waren vor der Erstdiagnose entsprechend der schwedischen Impfempfehlung gegen Masern, Mumps und Röteln geimpft worden. Ob eine Immunität zur Diagnosestellung gegeben war, wurde aber nicht untersucht. Nach abgeschlossener Therapie zeigte sich, dass nur bei 26 der 43 Kinder (60%) ein ausreichender Schutz gegen Masern bestand, und nur 31 Kinder (72%) einen ausreichenden Rötelntiter besaßen. Wie auch in unsere Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Titerverlust und dem Alter der behandelten Kinder. Jüngere verloren auch in dieser Studie häufiger den Impftiter als die Älteren ($p=0,02$) [27].

Auch im Bereich der Sarkomerkrankungen zeigte eine multizentrische Studie in Deutschland, Österreich und der Schweiz bei Kindern und junge Erwachsene nach Ende der Therapie einen fehlenden Impfschutz. Untersucht wurden 47 Patienten vor dem 21. Lebensjahr, welche aufgrund von Osteosarkom, Ewingsarkom oder Weichteilsarkom chemotherapeutisch behandelt wurden. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Therapieende, im Mittel nach 7,2 Monaten, wurden die Impftiter gegen Tetanus und Diphtherie getestet. Hierbei zeigte sich, dass bei 28% der Probanden kein ausreichender Immunschutz bestand. In der Auswertung spielte es dabei keine Rolle, welche maligne Grunderkrankung

vorlag, welche Therapie die Patienten erhalten hatten, oder zu welchem Zeitpunkt die Titerbestimmung stattgefunden hatte [28].

Und auch im Erwachsenenbereich konnte der negative Einfluss von Chemotherapie auf die Antikörperbildung nachgewiesen werden. Untersucht wurden hier unter der Leitung von Wisner (Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health, Tel Aviv) 108 Frauen, welche an Mammacarcinom erkrankt waren. Die Probandengruppe wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt die notwendige Chemotherapie, während die Kontrollgruppe keine Chemotherapie benötigte. Hier zeigte sich unter und nach der Chemotherapie eine deutlich verminderte Anzahl von IgG-Antikörpern, B-Zellen und Interferonen in allen Patientinnen der Chemotherapie-Gruppe [30].

Ein Problem in vielen Studien allerdings ist die Tatsache, dass die tatsächlich bestehenden Impftiter nur nach Therapieende bestimmt wurden. Eine Kontrolle vor Beginn der Therapie erfolgte nicht. Als ausreichendes Einschlusskriterium in die oben erwähnten italienischen und schwedischen Studien waren ein Nachweis über die durchgeführten Impfungen je nach Landesempfehlung [27,29].

In unserer Auswertung verwendeten wir lediglich die Daten von Probanden, bei denen jeweils eine Titerbestimmung vor und eine Titerbestimmung nach Chemotherapie stattgefunden hat. Hierbei zeigt sich, dass bei etwa einem Fünftel der untersuchten Kinder bei Diagnosestellung bereits kein ausreichender Schutz gegen Mumps und Röteln nachweisbar war, so dass in den bisher durchgeführten Studien davon auszugehen ist, dass die Verlustrate des Impfschutzes als zu hoch eingestuft wird. Auch der bei uns beobachtete Zugewinn des Immunschutzes, die Immunisierung unter Chemotherapie, konnte so in den oben genannten Studien nicht erfasst werden.

Sowohl die zugrundeliegende maligne Erkrankung als auch die Chemotherapeutika nehmen Einfluss auf die Funktionen des Immunsystems. Bereits bei Diagnosestellung kann daher oftmals schon eine erniedrigte immunologische Funktion wie eine verminderte Phagozytenzahl oder auch Dysregulation der B- und T-Lymphozyten nachgewiesen werden. Dies beruht auf der Tatsache, dass auch die zugrundeliegende maligne Erkrankung mitunter

bereits eine Immundepression bewirkt [4,31]. Unter der chemotherapeutischen Behandlung scheint dann v.a. die verminderte B-Zell Population eine wichtige Rolle zu spielen. Hierdurch kommt es nachfolgend zu niedriger Antikörperproduktion, welche auch nach Therapieende noch mehrere Monate anhält. Die verminderte B-Zell Konzentration konnte sowohl im Knochenmark als auch in Blutproben nachgewiesen werden [32,33].

6.2. Sonderstellung Varizellentiter

Einen besonderen Stellenwert in unseren Daten hat die auffallend niedrige Anzahl ausreichender Varizellentiter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In unserer Auswertung war bei 40% der Kindern und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein ausreichender Varizellentiter nachweisbar. Im Vergleich dazu lag die Rate des nicht ausreichenden Impfschutzes für Masern, Mumps und Röteln bei Diagnosestellung bei jeweils 5,9%, 21% und 28%.

Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass eine Impfempfehlung seitens der STIKO gegen Varizellen erst seit 2004 besteht. Ein Rückgang der durchgeführten Varizellenimpfung zeigte sich zudem im Jahr 2011, nachdem die STIKO die Impfempfehlung änderte, und die Varizellenimpfung von der MMR-Impfung entkoppelt wurde. Während die Anzahl der durchgeführten MMR-Erstimpfung stabil blieb, zeigte sich ein Rückgang der durchgeführten Varizellenimpfung von 4% in Würzburg und sogar 12% in München [34]. Eine von der Kaiser Studiengruppe Oakland im Jahr 2002 veröffentlichte Studie untersuchte die Verträglichkeit, Immunogenität und Impfbereitschaft bezüglich einer am gleichen Tag der MMR-Impfung durchgeführten Varizellenimpfung im Vergleich zu einer nach 6 Wochen in zweiter Sitzung durchgeführten Varizellenimpfung. Beide Impfschemata wurden gut vertragen. Die Zahl der angegebenen Nebenwirkungen wie Fieber oder Ausschlag zeigten keine signifikanten Unterschiede. Und auch die immunologische Reaktion zeigte keine signifikante Abweichung. Der Schutz in beiden Gruppen betrug nach 6 Jahren noch 98-100%. Während allerdings die meisten Ärzte der zeitversetzten Varizellenimpfung den Vorrang gaben, bevorzugten die befragten Eltern die gleichzeitige Impfung, um einen erneuten Besuch der Praxis zu umgehen [35].

In einer weiteren US-amerikanischen Studie aus Pennsylvania aus dem Jahr 2001 konnte die Wirksamkeit der Varizellenimpfung deutlich nachgewiesen werden. Ein ausreichender Titer konnte bei gesunden nach STIKO-Empfehlung geimpften Kindern nach 6 Jahren noch in 99,5% nachgewiesen werden. Die Erkrankungsrate in 7 Jahren lag bei den geimpften Probanden bei 0,2-2,3%. Vergleicht man diese Erkrankungsrate mit den zu erwartenden Erkrankungsfällen bei einer gleichaltrigen nicht geimpften Gruppe, zeigt sich eine Impfwirksamkeit von 93,8%-94,6%. Dieses Ergebnis konnte auch bei nachgewiesenem Kontakt mit dem Varizella zoster Virus bestätigt werden. Hierbei kam es bei den geimpften beobachteten Kindern zwar in 80% zu einem Kontakt mit dem Virus, aber nur etwa 10% erkrankten und zeigten einen milden Verlauf der Infektion, während es im gleichen Zeitraum in 87% der nicht geimpften Kinder, welche Kontakt zu Varizellen hatten, zu einer Erkrankung kam [9].

6.3. Das Alter zum Erkrankungszeitpunkt hat einen Einfluss auf den Impftiterverlust

Wie auch in anderen pädiatrischen Untersuchungen nachgewiesen, zeigt sich auch in unserer Auswertung in allen Fällen einen Zusammenhang zwischen dem Alter der erkrankten bzw. therapierten Kinder und dem Impftiterverlust. Hierbei zeigte sich, dass Kinder unter 7 Jahren ein deutlich höheres Risiko haben ihren Impfschutz zu verlieren [27, 28, 29,36].

Das erhöhte Risiko des vermehrten Impftiterverlustes und der verlängerten immunsuppressiven Wirkung durch die Chemotherapie bei jungen Kindern ist am ehesten auf ein noch naives immunologisches Gedächtnis zurückzuführen. Die Entwicklung der Immunfunktion erfolgt in den ersten Lebensjahren als Reaktion auf Kontakt mit den jeweiligen Erregern entweder durch Erkrankung oder auch durch eine durchgeführte Impfung. Dieser Prozess hat daher bei den im jungen Alter Erkrankten noch nicht oder zumindest nicht vollständig stattgefunden [3]. Und auch die Fähigkeit des Körpers Antikörper zu bilden scheint altersabhängig zu sein. So untersuchte eine Studie von 2003 die immunologische Reaktion auf die Masern- und Mumpsimpfung im Alter von 6 Monaten, 9 Monaten und mit 1 Jahr. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der

Immunantwort auf Masern bzw. auf Mumps. Ein Anstieg von T-Zellen als Reaktion auf die durchgeführte Impfung konnte bei allen Altersstufen nachgewiesen werden. Bei den 6 Monate und 9 Monate alten Säuglingen zeigte sich aber keine adäquate Antikörperbildung. Erst eine zweite Impfstoffgabe im Alter von 12-15 Monaten zeigte dann einen deutlichen Anstieg des Immunschutzes gegen Masern und Mumps [7].

Auf der anderen Seite aber belegt eine 2008 veröffentlichte Studie, dass Kinder unter dem 7 Lebensjahr nachweislich nach Beendigung der Chemotherapie mehr CD-19-Zellen haben, als ältere Kinder. Untersucht wurde hier die humorale und zelluläre Immunität von 72 Kindern, welche aufgrund einer ALL therapiert wurden [37]. Und bereits 1998 veröffentlichte M.M. Mustafa et.al. in seiner Studie, dass nach Ende der Chemotherapie eine verminderte Anzahl zirkulierender Lymphozyten und Antikörper nachgewiesen wurden. Diese verminderte Anzahl der Immunzellen, zeigte sich bei jüngeren Kindern nicht nur ausgeprägter, sondern, im Vergleich zu den älteren Betroffenen, auch über einen längeren Zeitraum anhaltend [31].

Die Ursache für den vermehrten Impftiterverlust bei den Patienten der jungen Altersgruppe ist letztlich nicht klärbar. Dies liegt auch daran, dass die von uns gewählte Altersgruppe zwar den gängigen Einteilungen der Kinderheilkunde entspricht (Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder, Adoleszente), dass aber die Wahl dieser Altersgruppe mangels Vorarbeiten in der Literatur willkürlich war. Möglicherweise könnte eine Aufarbeitung der Altersgruppen in einem prospektiven Studiendesign Antworten liefern.

6.4. ALL-Erkrankte sind besonders gefährdet ihren Impfstatus zu verlieren

Unsere Auswertung zeigt, dass Kinder und Jugendliche, welche an ALL erkrankt und deswegen chemotherapeutisch behandelt wurden, deutlich häufiger ihre Immunität gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen verlieren, als dies bei wegen anderen malignen Erkrankungen Behandelten der Fall ist. Diese Beobachtung konnte auch in einer anderen Studie nachgewiesen werden, bei der nach Beendigung der Chemotherapie ein höherer Prozentsatz der wegen ALL

behandelten Probanden eine geringere Anzahl von spezifischen Antikörpern gegen Diphtherie und Tetanus hatten, als die Vergleichsgruppen, welche wegen soliden Tumoren bzw. M. Hodgkin behandelt wurden [31]. Es scheint also, dass die angewandte Therapiestrategie durchaus einen Einfluss auf das Immunsystem hat, während die Medikamentendosis weniger relevant zu sein scheint. Die ALL Therapiestrategie unterscheidet sich in Therapiedauer (2 Jahre kontinuierliche moderate Chemotherapie versus kürzere schwere Blocktherapie ohne Therapiedauer), zeitlichem Ablauf (Dauertherapie vs. zyklische Applikation) sowie Begleitmedikation (hohe Steroidapplikation in der ALL Therapie), deutlich von den Therapieschemata bei AML, Hodgkin, NHL und solider Tumore. Vergleicht man die Therapie der ALL-Risikogruppen und die anschließende Immunrekonstruktion sieht man hier Unterschiede, so dass auch die Therapieintensität offenbar durchaus eine Rolle spielt. So zeigte sich in der 2007 erschienen Studie von Calaminus aus der Universitätsklinik Münster, welche die Antikörper für Diphtherie nach Therapie der ALL mittels Co-ALL 05/92 Protokoll nachwies, dass Kinder in der low-risk Gruppe häufiger einen ausreichenden Impfschutz gegen Diphtherie aufwiesen, als in der Vergleichsgruppe der high-risk ALL Erkrankten [38]. In unseren Daten konnte dieser erhöhte Titerverlust in der high-risk-ALL-Gruppe für die Röteltiter bestätigt werden. Die Probanden der high risk ALL-Gruppe verloren deutlich häufiger ihre Immunität gegen Röteln, als die Kinder, welche an der medium-risk ALL oder low-risk ALL erkrankt waren. Interessanterweise wurde dieser Verlust weder bei Masern noch bei Mumps oder Varizellen beobachtet.

Ein weiterer Unterschied konnte zudem im Jahr 2005 durch die Studiengruppe um Ek und Mellander aus Göteborg nachgewiesen werden. Hier zeigte die Untersuchung dass im Vergleich in der high-risk ALL Gruppe eine zu frühe Auffrischungsimpfung in den ersten 6 Monaten nach Therapieende nicht zu einer ausreichenden Immunantwort führte [39]. Diese Ergebnisse lassen sich mit den unsrigen in Einklang bringen.

Eine Review-Arbeit von 2006 betrachtete 8 Studien, welche sich seit 1980 mit den therapiebedingten Immunveränderungen bei Kindern mit ALL beschäftigt haben. Die Studien unterscheiden sich deutlich im Aufbau, erfüllen aber die festgelegten Einschlusskriterien: Die Antikörperzahl wurde nach der Therapie

gemessen, und alle in den Studien eingeschlossenen Kinder haben festgelegte Impfungen erhalten. Die Ergebnisse variieren hierbei stark. Die Verluste der Impftiter liegen für Masern zwischen 29% und 60%, für Mumps zwischen 29% und 92% und für Röteln zwischen 71% und 92%. Der Autor sieht die Gründe für diese weite Streuung der Ergebnisse in unterschiedlichsten Ursachen:

Unterschiedliche oder sogar fehlende Definition des ausreichenden Titerwertes, abhängig vom verwendeten Impfstoff, dem Impfzeitplan oder auch dem auswertenden Labor. Fehlende Information über die bestehende Immunität zu Beginn der Therapie. Und nicht zuletzt die sehr variablen Zeitpunkte, zu denen die Antikörper gemessen wurden.

Trotz der stark variablen Ergebnisse, sieht der Autor durch die Literaturrecherche bestätigt, dass die Therapie der ALL in einer temporären Verringerung der spezifischen Antikörper resultiert. Desweiteren zeigen die meisten Patienten eine gute Immunantwort auf eine post-therapeutische Re-Impfung [40].

Überraschend in unserer Auswertung ist, dass Patientin der M. Hodgkin Gruppe ihre Impftiter nicht häufiger verlieren als die an AML, NHL oder soliden Tumoren erkrankten Kinder, obwohl bekannt ist, dass im Falle einer M. Hodgkin Erkrankung, die bereits bei Diagnosestellung verminderte Anzahl von T-Zellen, auch lange nach Therapieende noch nachweisbar sind. Daten belegen, dass auch 10 Jahre nach der erfolgten Bestrahlung noch Veränderungen in der Anzahl und der Funktion der zirkulierenden T-Zellen nachweisbar sind [41].

6.5. Auffrischungsimpfungen sind bei nachgewiesener Wirksamkeit empfehlenswert

Die gute Wirksamkeit der Auffrischungsimpfungen wurde in mehreren Studien untersucht und bestätigt. In einer ebenfalls in der pädiatrisch onkologischen Klinik der Universitätsklinikum Frankfurt erfolgten Studie konnte gezeigt werden, dass eine bereits 3 Monate nach ALL-Therapieende durchgeführte Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis zu einem guten Antikörperanstieg führt [42]. Und auch in der schwedischen Studie von 2002 kam

es bereits nach 6 Monaten zu guten Immunantworten durch die Re-Impfungen [27]. In der italienischen Studie von 2004 sprechen die Autoren von einer 93%-igen Erfolgsrate durch die Re-Impfung [29]. Allerdings veröffentlichte eine ebenfalls in Schweden durchgeführte Studie im Jahr 2005, das v.a. high-risk ALL Patienten eine verlängerte Rekonvaleszenzzeit der humoralen und zellulären Immunantwort zeigten, und es somit bei Auffrischungsimpfungen in den ersten 6 Monaten nach Therapieende nur zu einer geringen immunologischen Reaktion kam [39].

Obwohl also nachgewiesen wurde, dass die erneute Impfung nach Beendigung der Chemotherapie den Kindern und Jugendlichen rasch Schutz vor viralen Infektionen ergibt und die meisten Eltern ihre Kinder vor Auftreten der Erkrankung nach STIKO-Empfehlung impfen lassen, sinkt die Bereitschaft einer erneuten Impfung nach durchgeführter Chemotherapie. In einer australischen Studie von 2010 veröffentlichte Nigel W. Crawford entsprechende Daten, wonach 39% der Kinder, welche eine chemotherapeutische Therapie beendet hatten, keinerlei Auffrischungsimpfung erhalten haben. Insgesamt zeigte sich, dass die Bereitschaft zur Auffrischungsimpfung am höchsten bei Kindern war, deren Erkrankung vor Beendigung der regulär empfohlenen Impfungen auftrat. Diese Kinder erhielten zu 89% die empfohlenen Impfungen nach Beendigung der Therapie [12].

In unserer Studie ging es uns primär darum zu verifizieren ob und in welchem Ausmaß die behandelten Kinder und Jugendlichen ihren Impfschutz verlieren. Daten bezüglich der Anzahl von durchgeführten Re-Impfungen und deren Erfolg waren uns nicht zugänglich, aber auch nicht Teil unsere Fragestellung. Aufgrund der Tatsache aber, dass ein Großteil der in die Auswertung eingeflossenen Kinder und Jugendlichen ihren Impfschutz unter der Therapie verloren, ist die Evaluation der Compliance und die Wirksamkeit der Re-Impfungen durchaus erwähnenswert.

6.6. Neu erworbene Titer unter der Behandlung

Auffällig in der Datenauswertung ist, dass bei einer signifikanten Zahl von Kindern bei denen bei Diagnosestellung kein ausreichender Impfschutz gegen Mumps und Varizellen nachweisbar war, unter laufender Chemotherapie ein Impfschutz erworben wurde. 11 von 25 Kindern besaßen nach Therapieende einen ausreichenden Schutz gegen Mumps, und bei 12 von 35 Kindern konnten post-therapeutisch ein ausreichender Varizellenschutz nachgewiesen werden. Dies entspricht 44% bzw. 34%. Diese Antikörperzunahme war am häufigsten bei ALL-erkrankten Kindern der Fall. Man kann annehmen, dass diese Kinder am ehesten während der langen therapeutischen Zeit, in der auch entweder der Kindergarten oder aber die Schule besucht wurden, subklinisch erkrankten, und dadurch Antikörper gebildet wurden. Dabei kam es bei keinem der Patienten zu einem derartigen Krankheitsausbruch, dass die Erkrankung als eine der genannten diagnostiziert worden wäre. Dies wäre ein Argument gegen die Notwendigkeit z.B. einer Impfungen unter Chemotherapie bzw. Dauertherapie, wie sie in Expertenkreisen diskutiert wird. Jedoch ist auch bei immunkompetenten Patienten ohne Impfschutz die Rate von klinisch unauffälligen Patienten unter einer Infektion so hoch, dass hier nur größere Kohorten ein ausreichend sicheres Ergebnis erbringen könnten.

6.7. Zukünftige Empfehlung aufgrund unserer erhobenen Daten:

Re-Impfung nach Abschluss der onkologischen Therapie

Abschließend können wir sagen, dass unsere Daten belegen, dass eine signifikante Anzahl von Kindern und Jugendlichen durch die Behandlung einer malignen Grunderkrankung ihren vorbestehenden Immunschutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen verlieren. Dieser Verlust zeigt sich vermehrt bei Kindern und jungen Erwachsenen, welche an ALL erkrankt und deswegen behandelt werden, sowie bei Kindern die jünger als 7 Jahre alt sind.

Unsere Daten zeigen wie wichtig es daher ist, Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene nach Abschluss der Chemotherapie erneut zu impfen, und somit

erneut einen ausreichenden Schutz vor Masern, Mumps, Röteln und Varizellen zu erhalten.

Die betreuenden Klinikärzte aber auch Haus- und Kinderärzte sollten den Eltern der betroffenen Kinder die Auffrischungsimpfung nach Beendigung der Therapie nahelegen. Nur so wird in den nächsten Jahren ein dringend benötigter Anstieg der Auffrischungsimpfung durch eine bessere Compliance der Eltern und Kinder zu erreichen sein.

7. Zusammenfassung

Hintergrund:

Chemotherapie hat nicht nur einen Einfluss auf die Krebszellen, sondern auch auf das Immunsystem der Behandelten. In unserer Studie untersuchten wir den Impftiterverlust impfpräventablen Erkrankungen (Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster) bei Kindern und Jugendlichen, welche eine chemotherapeutische Behandlung wegen einer malignen Erkrankung erhielten.

Methoden:

Eingeschlossen in die retrospektive Studie wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis zum 21. Lebensjahr, welche zwischen 2001 und 2010 an der Kinderklinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main therapiert wurden. Es erfolgte die Analyse von Antikörper-Titer für Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster zum Diagnosezeitpunkt und erneut bis zu 12 Monate nach Therapieende.

Ergebnis:

Insgesamt konnten 195 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen werden. 122 Probanden waren männlich, 73 weiblich. Die größte Patientengruppe war an ALL erkrankt (80 Patienten). Die übrigen Patienten verteilten sich auf 15 Patienten mit AML, 18 Patienten mit NHL, 22 Patienten mit Hodgkin Lymphom. 60 Patienten waren an soliden Tumoren erkrankt. Insgesamt haben 27%, 47%, 19% und 17% der Kinder und Jugendlichen ihren Impfschutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster verloren. Hierbei zeigte sich eine Altersabhängigkeit. In der Auswertung zeigte sich bei jüngeren Kindern unter 7 Jahren häufiger ein Titerverlust als bei den älteren Kindern und Jugendlichen. Auch an ALL-erkrankte und behandelte Kinder und Jugendliche verloren häufiger ihren Impfschutz als die Patienten mit anderen untersuchten Krebserkrankungen (AML, NHL, M. Hodgkin, solide Tumore).

Fazit:

Die Daten unserer retrospektiven Studie zeigen, dass eine signifikante Anzahl von Kindern und Jugendlichen durch eine chemotherapeutischen Behandlung ihre vorbestehenden Impftiter gegen impfpräventable Erkrankungen wie Masern, Mumps,

Röteln und Varizella zoster verlieren. Dieser Verlust zeigt sich häufiger bei jüngeren Patienten und ALL-Patienten. Unsere Daten unterstreichen daher, wie wichtig es ist, Kinder und Jugendliche nach Beendigung der Chemotherapie erneut zu impfen, um einen neuen ausreichenden Impfschutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizella zoster zu erhalten.

Abstract

Background:

Chemotherapy not only has an impact on cancer cells, but also on the immune system of those treated. In our study, we therefore examined the loss of antibodies against the vaccine-preventable diseases measles, mumps, rubella and varicella zoster in children and adolescents receiving chemotherapy treatment .

Methods:

The retrospective study included children, adolescents and young adults up to the age of 21, who were treated between 2001 and 2010 in the Departement of Pediatric Hematology and Oncology, University of Frankfurt/Main. Antibody levels for measles, mumps, rubella and varicella zoster were analyzed at the time of diagnosis and again up to 12 months after the end of therapy.

Results:

A total of 195 children and adolescents were included in the study. 122 subjects were male, 73 female. The largest group of patients suffered from ALL (80 patients). The remaining patients were divided into 15 patients with AML, 18 patients with NHL, 22 patients with Hodgkin lymphoma and 60 patients with solid tumors. Overall, 27%, 47%, 19% and 17% of children and adolescents have lost their protection against measles, mumps, rubella and varicella zoster. The data showed an age dependency. The evaluation showed a titer loss in younger children under 7 years of age more often than in older children and adolescents. Children and adolescents who were treated with ALL were also more likely to lose their vaccination protection than patients with other cancers examined (AML, NHL, Hodgkin M., solid tumors).

Conclusion:

The data of our retrospective study show that a significant number of children and adolescents lose their pre-existing vaccination titers against vaccine-preventable diseases such as measles, mumps, rubella and varicella zoster as a result of chemotherapeutic treatment. This loss is more common in younger patients and ALL patients. Our data therefore underline the importance of re-vaccination of children and adolescents after the end of chemotherapy.

8. Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML.....	Akute myeloische Leukämie
DGPI.....	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
GPOH.....	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
KV.....	Kassenärztliche Vereinigung
LM.....	Lebensmonat
LPS.....	Lipopolysaccharide
MHC.....	major histocompatibility complex
MMR.....	Masern/Mumps/Röteln
NHL.....	Non Hodgkin Lymphom
RKI.....	Robert Koch Institut
STIKO.....	Ständige Impfkommission
TLR.....	toll like Rezeptoren
WHO.....	World Health Organization

9. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Aktueller Impfkalender der STIKO 2020
- Abbildung 2: Verteilung der Patienten in den ALL-Studienprotokollen
- Abbildung 3: Verteilung der Patienten in den AML-Studienprotokollen
- Abbildung 4: Verteilung der Patienten in den NHL-Studienprotokollen
- Abbildung 5: Verteilung der Patienten in den M. Hodgkin-Studienprotokollen
- Abbildung 6: Verteilung der Patienten in den Studienprotokollen der soliden Tumore
- Abbildung 7: Geschlechterverteilung in den malignen Grunderkrankungsgruppen
- Abbildung 8: Geschlechterverteilung bei den Patienten mit soliden Tumoren
- Abbildung 9: Altersverteilung aller in die Auswertung eingeflossenen Kinder und Jugendlicher
- Abbildung 10: Altersverteilung der Auswertungsgruppen
- Abbildung 11: Altersverteilung in den malignen Grunderkrankungsgruppen
- Abbildung 12: Altersverteilung bei den Patienten mit soliden Tumoren
- Abbildung 13: Anzahl /Verteilung der malignen Erkrankung
- Abbildung 14: Aufteilung der ALL Risikogruppen
- Abbildung 15: Anzahl/Verteilung der Patienten mit soliden Tumoren
- Abbildung 16: Prozentualer Impftiterverlust insgesamt
- Abbildung 17: Altersabhängiger Impftiterverlust
- Abbildung 18: Vergleich des Impftiterverlustes hämatologischer Grunderkrankungen vs. M. Hodgkin vs. solide Tumore
- Abbildung 19: Vergleich des Impftiterverlustes der hämatologischen Erkrankungen ALL, AML und NHL
- Abbildung 20: Anzahl neu erworbener Titterschutz unter Malignomtherapie
- Abbildung 21: Anzahl erhaltenem, verloren gegangenem, neu erworbenem und weiterhin fehlendem Impftiter für Masern unter Chemotherapie
- Abbildung 22: Anzahl erhaltenem, verloren gegangenem, neu erworbenem und weiterhin fehlendem Impftiter für Mumps unter Chemotherapie
- Abbildung 23: Anzahl erhaltenem, verloren gegangenem, neu erworbenem und weiterhin fehlendem Impftiter für Röteln unter Chemotherapie
- Abbildung 24: Anzahl erhaltenem, verloren gegangenem, neu erworbenem und weiterhin fehlendem Impftiter für Varizellen unter Chemotherapie

10 . Literaturverzeichnis

- [1] Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann JH, et al.
Krebserkrankungen bei Kindern.
Deutsches Ärzteblatt 2003;100:A842–52.
- [2] Deutsches Kinderkrebsregister Mainz Jahresbericht 2019
- [3] Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ.
Therapy-induced alterations in host defense in children receiving chemotherapy.
J Ped Hematol Oncol 1997;19:399–417.
- [4] Lehrnbecher T, Koehl U, Wittekindt B, Bochennek K, Tramsen L, Klingebiel T, et al.
Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies.
Lancet Oncol 2008;9:269–78.
- [5] Epidemiologisches Bulletin RKI 20.08.2020/Nr. 34
Aktuelle Daten und Information zu Infektionskrankheiten und Public Health
Empfehlungen der STIKO beim Robert Koch Institut 2020/2021
- [6] Trannoy E, Berger R, Hollander G, Bailleux F, Heimendinger P, Vuillier D, et al.
Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Okastrain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial.
Vaccine 2000;18:1700–6.

- [7] Gans H, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, Maldonado Y, Arvin AM.
Measles and mumps vaccination as a model to investigate the
developing immune system: passive and active immunity during the
first year of life.
Vaccine 2003;21:3398–405.
- [8] Van Loveren H, Van Amsterdam JG, Vandebriel RJ, Kimman TG,
Rumke HC, Steerenberg PS, et al.
Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence
of endogenous and environmental factors.
Environ Health Perspect 2001;109:757–64.
- [9] Vessey SJ, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Waters M, Kutzler DP,
et al.
Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody,
duration of protection, and vaccine efficacy.
J Pediatr 2001;139:297–304.
- [10] Heininger U.
Impfungen und Antikörpertiter – Sind Antikörperbestimmungen zur
Impfschutzkontrolle überflüssig oder sinnvoll?
Ars medici Journal 2017(4):172-75
- [11] Impfen bei Immundefizienz-Anwendungshinweise
Grundlagenpapier von STIKO und Fachgesellschaften
Bundesgesundheitsblatt 6/2017
- [12] Crawford NW, Heath JA, Ashley D, Downie P, Buttery JP.
Survivors of childhood cancer: an Australian audit of vaccination
status after treatment.
Pediatric Blood Cancer 2010;54:128–33.
- [13] T, Mellander L, Andersson B et al.
Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic
leukemia is most severely affected in the high risk group.
Pediatric Blood Cancer 2005

- [14] Matysiak-Klose D.
HotSpot: Epidemiologie der Masern und Röteln in Deutschland
und Europa
Bundesgesundheitsblatt 2013, 56:1231-1237)
- [15] Epidemiologisches Bulletin RKI 9.3.2015/Nr. 10
Überblick über die Epidemiologie der Masern in 2014 und
aktuelle Situation in Deutschland 2015
- [16] Matysiak-Klose D.
Epidemiologisches Bulletin RKI 20.04.2017/Nr. 16
Epidemiologie der Masern in Deutschland 2017
- [17] RKI
Epidemiologische Situation der Masern und Röteln in Deutschland
in 2019 , Stand: 1.03.2020
- [18] Keller C., Klinc C., Koch J., Kurz N., Schaffer A., Schwab B.,
Stöcker P., Takla A.
Epidemiologisches Bulletin RKI 4.6.2012/Nr. 22
Mumpsausbruch an einer Grundschule in Nürnberg 2011
- [19] Epidemiologisches Bulletin RKI 7.1.2013/Nr. 1
Evaluation der Varizellen-Impfempfehlung durch die STIKO
- [20] Siedler ·J. Hecht ·T. Rieck ·K. Tolksdorf ·H. Hengel
Die Varizellenimpfung in Deutschland. Eine Zwischenbilanz mit
Blick auf die Masern-Mumps-Röteln- (MMR-)Impfung
Bundesgesundheitsblatt 2013 · 56:1313–1320
- [21] Poggensee G, Reuss A, Reiter S, Siedler A.
Überblick und Bewertung der verfügbaren Datenquellen zur
Inzidenz impfpräventabler Krankheiten, zum
Durchimpfungsgrad und zum Immunstatus in Deutschland
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung-
Gesundheitsschutz 52-1019-1028

- [22] Siedler A, Rieck T, Reuss A, et al
Estimating vaccination coverage in the absence of
immunisation registers - The German experience
Euro Surveill 17:20152
- [23] Poethko-Müller C, Mankertz A.
Durchimpfung und Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern
bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.
Bundesgesundheitsblatt 2013;56:1243–52.
- [24] Epidemiologisches Bulletin RKI 2.5.2019/Nr. 18
Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in
Deutschland 2017
- [25] Werner Müller-Esterl
Biochemie , Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler
Auflage 2004, Elsevier Verlag
Kapitel 33: Molekulare Grundlagen des Immunsystems, S. 458-475
- [26] Internetseite Kinderkrebsinfo. de – Informationsportal zu
Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen
- [27] Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M, Narita M, Grillner L,
et al.
Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic
leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination
antigens.
Pediatrics 2002;109:e91.
- [28] Paulides M, Stohr W, Laws HJ, Graf N, Lakomek M, Berthold F,
et al.
Antibody levels against tetanus and diphtheria after
polychemotherapy for childhood sarcoma: a report from the Late
Effects Surveillance System.
Vaccine 2011;29:1565–8.

- [29] Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, et al.
Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy.
Cancer 2004;101:635–41.
- [30] Wisner I, Orr N, Kaufman B, Segev S, Smetana Z, Bialik A, et al.
Immunosuppressive treatments reduce long-term immunity to smallpox among patients with breast cancer.
J Infect Dis 2010;201:1527–34.
- [31] Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, Tkaczewski I, Lipscomb M, et al.
Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy.
J Pediatr Hematol Oncol 1998;20:451–7.
- [32] Abrahamsson J, Marky I, Mellander L.
Immunoglobulin levels and lymphocyte response to mitogenic stimulation in children with malignant disease during treatment and follow-up.
Acta Paediatr 1995;84:177–82.
- [33] van Wering ER, van der Linden-Schrevel BE, Szczepanski T, Willemsse MJ, Baars EA, van Wijngaarde-Schmitz HM, et al.
Regenerating normal B-cell precursors during and after treatment of acute lymphoblastic leukaemia: implications for monitoring of minimal residual disease.
J Haematol 2000;110:139–46.
- [34] Streng A, Liese JG.
Decline of varicella vaccination in German surveillance regions after recommendation of separate first-dose vaccination for varicella and measles-mumps-rubella.
Vaccine 2014;32:897–900.

- [35] Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al.
Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children.
Pediatric Infect Dis J 2002;21:555–61.
- [36] Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, Bonagura VR.
Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens.
J Pediatr 2005;146:654–61.
- [37] Kosmidis S, Baka M, Bouhoutsou D, Doganis D, Kallergi C, Douladiris N, et al.
Longitudinal assessment of immunological status and rate of immunorecovery following treatment in children with ALL.
Pediatr Blood Cancer 2008;50:528–32.
- [38] Calaminus G, Hense B, Laws HJ, Groeger M, MacKenzie CR, Gobel U.
Diphtheria (D) and tetanus (T) antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after treatment according to Co-ALL 05/92.
Klin Padiatr 2007;219:355–60.
- [39] Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J.
Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group.
Pediatr Blood Cancer 2005;44:461–8.
- [40] van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB.
Loss of anti-bodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review.
Leukemia 2006;20:1717–22.

[41] Fuks Z, Strober S, Bobrove AM, Sazazuki T, McMichael A, Kaplan HS.

Long term effects of radiation on T and B lymphocytes in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease.

J Clin Invest 1976;58:803–7.

[42] Lehrnbecher T, Schubert R, Allwinn R, Dogan K, Koehl U, Gruttner HP.

Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acutelymphoblastic leukaemia: a pilot study comparing different schedules.

Br JHaematol 2011;152:754–7.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Der Einfluss von Chemotherapie bei malignen pädiatrischen Erkrankungen auf kindliche Impftiter

in dem Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie und Hämostasiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Konrad Bochennek mit Unterstützung durch Regina Allwinn ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Konrad Bochennek, Regina Allwinn, Rebecca Langer, Martina Becker, Oliver T. Keppler, Thomas Klingebiel, Thomas Lehrnbecher

Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer

Vaccine 32, Seite 3357-3361, 2014

(Ort, Datum)

(Unterschrift)