

Aus der
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie
des Universitätsklinikums der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Göbel

**Impfantikörper und Reimmunisierung gegen Diphtherie und Tetanus
nach erfolgreicher Behandlung einer akuten lymphoblastischen
Leukämie bei Kindern**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

BETTINA PERSCH

2006

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

gez: Prof. Dr. Nürnberg
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Göbel

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Adams

Inhalt

1	Einleitung.....	3
2	Hintergrund.....	4
2.1	Historische Daten zu der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter	4
2.2	Verfügbare Daten zum Verhalten des Immunsystems bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen nach der Therapie	5
3	Ausführungen zu den Therapieprotokollen der untersuchten Patientenkohorte	7
4	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	9
5	Patienten und Methodik	10
5.1	Patienten	10
5.2	Methoden	11
5.3	Statistik.....	13
6	Ergebnisse	14
6.1	Die Titerwerte nach Ende der Dauertherapie.....	14
6.1.1	Diphtherie.....	15
6.1.1.1	Altersgruppe bis 6 Jahre	15
6.1.1.2	Altersgruppe 6–16 Jahre	16
6.1.2	Tetanus.....	17
6.1.2.1	Altersgruppe bis 6 Jahre	17
6.1.2.2	Altersgruppe 6–16 Jahre	18
6.2	Die Titerwerte nach der ersten Nachimpfung.....	19
6.2.1	Diphtherie.....	20
6.2.1.1	Altersgruppe bis 6 Jahre	20
6.2.1.2	Altersgruppe 6-16 Jahre.....	22

6.2.2	Tetanus.....	23
6.2.2.1	Altersgruppe bis 6 Jahre	23
6.2.2.2	Altersgruppe 6-16 Jahre.....	24
6.3	Die Titerwerte nach zwei und mehr Nachimpfungen.....	25
6.3.1	Diphtherie.....	25
6.3.1.1	Altersgruppe bis 6 Jahre	25
6.3.1.2	Altersgruppe 6-16 Jahre.....	26
6.3.2	Tetanus.....	27
6.3.2.1	Altersgruppe bis 6 Jahre	27
6.3.2.2	Altersgruppe 6-16 Jahre.....	28
6.4	Die Kinder ohne Titeranstieg nach zwei und mehr Nachimpfungen	29
7	Diskussion	30
8	Zusammenfassung	36
9	Literatur	37
10	Abkürzungsverzeichnis.....	40
11	Lebenslauf.....	41

1 Einleitung

Kinder werden gegen bestimmte Krankheiten in von der Ständigen Impfkommission (STIKO) vorgegebenen Abständen geimpft. Für Diphtherie und Tetanus erfolgt die erste Impfung bereits nach dem zweiten vollendeten Lebensmonat, weitere Impfungen folgen mit drei, vier und 11 bis 14 Monaten, danach ist die sogenannte Grundimmunisierung abgeschlossen. Im Alter von fünf bis sechs Jahren, nach Möglichkeit nicht früher als fünf Jahre nach der vorhergehenden letzten Dosis, wird eine Auffrischimpfung durchgeführt. Generell sollte in diesem Alter der Impfstatus unbedingt überprüft und gegebenenfalls vervollständigt werden. Weitere Auffrischimpfungen erfolgen jeweils im Abstand von zehn Jahren zur letzten vorangegangenen Dosis.

Bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen sind bereits unter der Therapie oft keine Antikörper gegen Erkrankungen wie Diphtherie und Tetanus mehr nachweisbar. Daher gehört heute das Beobachten von Wiederauftreten von Antikörpern zum Standard in der Nachsorge dieser Kinder. In diesem Zusammenhang ist bisher unbeantwortet geblieben, wann und in welcher Höhe Antikörper nach Therapieende wieder nachweisbar sind, ob die Intensität des angewandten Therapieprotokolls und das Alter der Kinder (und somit der Impfstatus bei Diagnosestellung) auf den Zeitpunkt des Wiederauftretens und die Höhe der Antikörpertiter einen Einfluß haben und ob für Diphtherie und Tetanus Unterschiede hinsichtlich Wiederauftritt und Höhe der Antikörper bestehen.

2 Hintergrund

2.1 Historische Daten zu der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) stellt die häufigste im Kindesalter auftretende maligne Erkrankung dar und macht bei den unter 15-jährigen Patienten 27,5 % der Diagnosen im Kinderkrebsregister aus (1).

Bei der ALL entarten durch genetische Mutationen und Transformationen unreife Vorstufen der Lymphozyten und verdrängen durch ihr unkontrolliertes Wachstum die normale Hämatopoese im Knochenmark (2). Klinisch präsentiert sich die ALL typischerweise mit einer Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie, Hepatomegalie und/oder Splenomegalie sowie Lymphadenopathien (3,4). Weitere Organe wie Nierenrinde, Lunge, Herz und das ZNS können ebenfalls betroffen sein (3).

Der Durchbruch in der Leukämiebehandlung wurde 1962 von Pinkel et al. durch die Einführung der ZNS-Therapie erreicht. Nach der üblichen Induktionstherapie erfolgte eine ZNS-Bestrahlung und die seit langem eingesetzte Dauertherapie mit Purinethol und Methotrexat. Mit diesem Konzept, das als Totaltherapie Eingang in die neuere Medizingeschichte genommen hat, konnte eine rückfallsfreie Remissionsrate von 15 % erreicht werden (5). Dieses Schema wurde in wesentlicher Weise von Riehm durch die Hinzunahme aller bis dahin bekannten ALL-wirksamen Zytostatika modifiziert und nach Risikofaktoren stratifiziert (6). Dieses ursprünglich als Berliner Protokoll inaugurierte Therapieschema wird heute weltweit im Rahmen der BFM-family eingesetzt, die nach den Städten Berlin, Frankfurt und Münster als erste überregionale Kooperationspartner benannt ist.

In den 90er Jahren lagen die ereignisfreien Überlebenszeiten (EFS) bei Werten zwischen 60 und 70 % (2,3,7,). Als weitere Ziele in der Therapie wurden die Verbesserung der noch unbefriedigenden Rezidivtherapie und der Nachsorge bei Kindern in Remission definiert (2). Verbessert werden sollte auch die Therapie der Säuglinge, die ebenfalls noch keine zufriedenstellenden Ergebnisse zeigte (8, 9).

2004 lag die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Kinder bei 86 %, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 82% und die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 78 % (1).

2.2 **Verfügbare Daten zum Verhalten des Immunsystems bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen nach der Therapie**

Bei Kindern mit leukämischer Erkrankung ist das Immunsystem durch die Erkrankung selbst, aber auch durch die lebenserhaltende zweijährige Therapie nachhaltig geschwächt.

Schon 1971 beschrieben Borella und Webster eine abgeschwächte Immunfunktion nach Chemotherapie bei Kindern mit akuter Leukämie in Remission (10). Sie fanden aber nach Therapieende einen deutlichen Anstieg der Lymphozyten sowie rasch ansteigende Immunglobulinkonzentrationen, womit sie eine dauerhafte und längeranhaltende Störung des Immunsystems ausschlossen. Sie führten dies auf das Vorhandensein von langlebigen, Chemotherapie-resistenten sogenannten Gedächtnislymphozyten zurück (11).

Hitzig et al. kamen in ihrer Studie über den Immunstatus bei an akuter Leukämie erkrankten Kindern von 1976 zu dem Ergebnis, dass durch Chemotherapie das Immunsystem nicht tiefgreifend und dauerhaft beeinträchtigt wird, sondern sich nach einem anfänglichen Tief schnell erholt, was an steigenden Leuko- und Lymphozytenzahlen sowie Immunglobulinkonzentrationen deutlich wird (12). Van der Does-van den Berg et al. verglichen 1981 die Antikörpertiter-Werte von an akuter Leukämie erkrankten Kindern mit denen gesunder Kinder und fanden bei den erkrankten Kindern zwar niedrigere Titer, die aber trotzdem noch als ausreichend protektiv gewertet wurden. Sie beobachteten keinen spontanen Anstieg der Titer, wohl aber einen nach erfolgter Impfung, wobei hier die Titer der Leukämie-Patienten einen ähnlichen Verlauf zeigten wie die der gesunden Gruppe (13).

De Vaan et al. beschrieben 1981 bei an Akuter Leukämie erkrankten Kindern in Remission einen deutlich verlangsamten Wiederanstieg der IgM-Fraktion im Vergleich zu den IgG- und IgA-Antikörpern, ohne dafür klinische Korrelate bei den Kindern zu finden (14). Eine Arbeit von Alanko et al. aus dem Jahr 1992 zeigte im Gegensatz dazu nach gerade beendeter Therapie bei akuter Leukämie deutlich erniedrigte Zahlen für B-Lymphozyten und Immunglobuline, die aber innerhalb eines bzw. sechs Monaten auf normales Niveau anstiegen (15). Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass sich das Immunsystem innerhalb von sechs Monaten vollständig regeneriert und Impfungen dann möglich und sinnvoll seien.

Mit der beständigen Verbesserung und Intensivierung der Therapie sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie kontinuierlich angestiegen und ihre Nachsorge gewinnt zunehmend an Bedeutung. Dies umfasst nicht nur die Früherkennung eines möglichen Rückfalls der Erkrankung und die Diagnostik und Behandlung eventuell auftretender therapiebedingter Spätschäden, sondern auch Kontrollen des Immun- und Impfstatus, um bei noch geschwächter Abwehrlage Infektionen zu verhindern. Dies schließt eine eventuelle Auffrischung des Impfschutzes gegen Krankheiten wie Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis usw. entsprechend der Richtlinien der Ständigen Impfkommision STIKO mit ein. Allerdings muss dafür ein Zeitpunkt gewählt werden, zu dem das Immunsystem bereits wieder in der Lage ist, adäquat auf die Impfungen zu reagieren. Dabei sollte sowohl die humorale Immunität (B-Zell-vermittelt, mit Antikörperbildung) als

auch die zelluläre, T-Zell-vermittelte Immunität der Patienten untersucht werden. Während die humorale Immunität anhand der Antikörperbildung im Blut kontrolliert wird, kann die zelluläre Immunität durch intrakutane Applikation sogenannter „recall“-Antigene mit dem Multitest [Immignost R] überprüft werden. In früheren Untersuchungen zeigte sich, dass sich im Gegensatz zu der humoralen die zelluläre Immunität gegenüber Diphtherie und Tetanus bereits während der Dauertherapie erholt.

Wie aus der Literatur ersichtlich ist, besteht über den richtigen Zeitpunkt zur Wiederaufnahme der Impfungen keine Einigkeit und auch noch keine genügende Klarheit.

3 Ausführungen zu den Therapieprotokollen der untersuchten Patientenkohorte

Die in dieser Arbeit untersuchten Kinder wurden alle nach dem Therapie-Protokoll COALL-05-92 behandelt. Ausgangspunkt für dieses Protokoll ist die BFM-Studie 79/81 (16) mit nachfolgenden weiteren Modifikationen (17-20). Die erste Änderung gegenüber BFM stellte die zeitliche Verschiebung der Asparaginase-Gabe aus der Induktionsphase in die fünfte bis sechste Therapiewoche dar. Hierdurch wurden Komplikationen wie Infektionen, Hirninfarkte und Pankreatitis deutlich reduziert.

Die aktuelle Therapie gliedert sich in folgende Abschnitte:

- Mit der Induktionsbehandlung sollen die Leukämiezellen möglichst schnell und vollständig vernichtet werden, so dass die Krankheit klinisch nicht mehr nachweisbar ist und eine sogenannte Vollremission erreicht wird. Hierzu erhalten die Patienten die zytotoxisch wirkenden Medikamente Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR) und Methylprednisolon (PRED) sowie intrathekal Methotrexat (MTX).
- In der darauffolgenden Intensivphase soll die in der Induktionsphase erreichte Remission gefestigt werden. Es werden hochdosiertes Methotrexat (MTX) sowie Leukovorin (CF), Asparaginase (ASP), 6-Mercaptopurin (6-MP), Teniposid (VM-26), Cytosin-Arabinosid (ARA-C) in hoher und mittlerer Dosierung und Thioguanin (6-TG) verabreicht, im High Risk (HR)-Therapieprotokoll außerdem Cyclophosphamid (CYC). Mit dieser intensivierten Therapie sollen Leukämiezellen erreicht und zerstört werden, die sich in weniger gut zugänglichen Kompartimenten befinden.
- Die anschließende ZNS-Therapie besteht bei den HR-Patienten aus Bestrahlung des Gehirnschädels und intrathekaler MTX-Gabe. Bei den Patienten der Low Risk (LR)-Gruppe wird nur MTX intrathekal verabreicht, um das Gehirn der Kinder zu schonen. Die ZNS-Therapie ermöglicht eine gezielte Vernichtung eventueller Leukämiezellen im Gehirn und im Spinalkanal, da mit einfacher Chemotherapie die Blut-Liquor-Schranke nicht überwunden werden kann. Gleichzeitig mit der ZNS-Therapie beginnt eine vierwöchige Behandlung mit 6-MP.
- Nach der ZNS-Therapie folgt eine sogenannte Reinduktion. Eingesetzt werden VCR, E-ASP, CYC, ARA-C und 6-TG, außerdem Adriamycin und im HR-Protokoll zusätzlich Dexamethason.
- Die Dauertherapie mit den Medikamenten Purinethol und Methotrexat schließt das Protokoll ab und wird bis zu einer Gesamttherapiedauer von zwei Jahren fortgesetzt. Aufgabe der Dauertherapie mit den beiden Antimetaboliten ist die Elimination von Leukämiezellen, die aus dem Pool der ruhenden Zellen in den Zellzyklus wechseln.

Patienten der HR-Gruppe erhalten während der Intensivtherapie und der Reinduktion die vorgenannten Medikamente doppelt so oft wie die LR-Patienten, um die ungünstigeren Heilungsaussichten zu berücksichtigen.

Die Einteilung der Patienten in die Risikogruppen erfolgt nach bestimmten Kriterien und zieht das entsprechende Therapieprotokoll nach sich.

LR-Gruppe:

- Leukozyten < 25/nl
- Common-ALL oder prä-B-ALL
- Alter bis zehn Jahre

HR-Gruppe:

- Leukozyten > 25/nl
- T-ALL, prä-prä-B-ALL (NULL-ALL)
- Alter über zehn Jahre

Das Protokoll Co-ALL ist besonders geeignet, den Einfluß der Zytostatikatherapie auf die Antikörpertiter zu prüfen, da HR-Patienten kumulativ doppelt so viel Zytostatika erhalten wie LR-Patienten.

4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung der Antikörperstatus für Diphtherie und Tetanus bei Kindern nach leukämischen Erkrankungen geprüft werden. Im Einzelnen stellen sich dabei folgende Fragen:

- Existieren nach beendeter Dauertherapie Unterschiede im Impfschutz für Diphtherie und Tetanus?
- Fallen nach der Therapie Unterschiede im Immunstatus der beiden Risikogruppen auf? Wie äußern sich diese Unterschiede?
- Wirkt sich das Alter und damit auch der eventuell nicht vollständige Impfstatus bei Erkrankungsbeginn auf den Antikörperstatus nach Therapieende aus?
- Wie verhalten sich die einzelnen Risiko- und Altersgruppen nach einer Impfung?
- Wann ist nach beendeter Therapie mit einem wirksamen Impfschutz zu rechnen?

5 Patienten und Methodik

5.1 Patienten

Die für diese Arbeit ausgewählten Patienten unterlagen bestimmten Kriterien.

- Die Kinder sollten aufgrund einer akuten lymphatischen Leukämie in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf betreut worden sein.
- Das Behandlungsende sollte mindestens ein Jahr zurückliegen.
- Die Kinder mussten rezidivfrei geblieben sein.
- Die erste Nachkontrolle der Titerwerte musste in den ersten zwölf Monaten nach beendeter Therapie erfolgt sein, weiterhin mussten die Kinder in regelmäßigen Abständen auf ihre Titerwerte hin nachkontrolliert worden sein.
- Eine komplett durchgeführte Grundimmunisierung der Kinder war wünschenswert, aber nicht Voraussetzung.

Insgesamt 80 Kinder wurden aus verschiedenen Gründen von der Auswertung ausgeschlossen. 62 von 142 behandelten Kindern qualifizierten sich durch die Erfüllung der vorgenannten Einschlusskriterien für diese Auswertung.

5.2 Methoden

Die 62 in die Arbeit einbezogenen Kinder wurden in Abhängigkeit der von der STIKO empfohlenen Altersspannen für Schutzimpfungen im Kindesalter eingruppiert. So entstanden zwei Altersgruppen, die der bis 6 jährigen Kinder, die aufgrund ihres Alters bis dahin nur die Grundimmunisierung und noch keine Auffrischimpfungen erhalten hatten, und die der 6-16 jährigen Kinder, bei denen zumindest teilweise auch schon Auffrischimpfungen durchgeführt worden waren.

Innerhalb dieser zwei Gruppen wurde weiterhin unterteilt in Kinder mit HR-ALL und LR-ALL. Die Kriterien für die Zuteilung zu den Risikogruppen wurden bereits in Kapitel 3 beschrieben.

Bei allen Kindern wurde der Impfstatus bei Diagnosestellung der ALL durch Einblick in den Impfpass erhoben. So konnte unterschieden werden zwischen Kindern mit kompletter und inkompletter Grundimmunisierung und weiterhin auch zwischen Kindern mit erfolgter und fehlender Auffrischungsimpfung im Alter zwischen sechs und zwölf Jahren.

Aus den Krankenhausakten und auch aus den Impfpass der Kinder waren die nach Therapieende erfolgten Titerkontrollen für Diphtherie und Tetanus sowie die Anzahl der durchgeführten Nachimpfungen ersichtlich. Die Kinder sollten den Empfehlungen entsprechend nach der ALL-Therapie regelmäßig in der Nachsorgeambulanz wieder vorgestellt und (aufgrund der unklaren Wissenslage) gegen Diphtherie und Tetanus geimpft werden.

Einschlusskriterien für die Untersuchung waren mindestens ein dokumentierter Titerwert für Diphtherie und Tetanus im ersten Jahr nach beendeter Dauertherapie sowie regelmäßige Kontrollen der Antikörpertiter mit den erforderlichen durchgeführten Nachimpfungen.

Die Titerbestimmungen für Diphtherie und Tetanus erfolgten im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf anhand von Serumproben der Kinder, aus denen Anti-Toxoid-Antikörper für jeweils Diphtherie und Tetanus bestimmt wurden. Verwendet wurde dafür der enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) mit folgender Werteinteilung und Interpretation der Ergebnisse :

- Bei einer Anti-Toxoid-Antikörper-Konzentration $<0,1$ IE/ml Blut ist sowohl für Diphtherie als auch für Tetanus eine Grundimmunisierung erforderlich.
- Bei Werten zwischen $0,1$ und $1,0$ IE/ml Blut für Diphtherie und zwischen $0,1$ und $0,5$ IE/ml Blut für Tetanus ist zwar noch ein Impfschutz vorhanden, aber eine Auffrischung wird empfohlen.
- Bei Werten zwischen $1,0$ und $1,5$ IE/ml für Diphtherie und $0,5$ und $5,0$ IE/ml für Tetanus besteht eine sichere Immunität. Eine Auffrischungsimpfung für Diphtherie ist nach fünf Jahren und für Tetanus nach drei bis fünf Jahren erforderlich.

- Bei Werten $>1,5$ IE/ml für Diphtherie und >5 IE/ml für Tetanus besteht ebenfalls ein sicherer Schutz. Eine Auffrischung für Diphtherie ist nach sieben bis zehn Jahren, für Tetanus nach acht bis zehn Jahren erforderlich.

Von den 62 in dieser Arbeit untersuchten Kindern waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 44 Kinder zwischen sieben Monaten und sechs Jahren alt, 15 gehörten der HR-Gruppe an, 29 der LR-Gruppe (Tabelle 1). Von diesen 44 Kindern wiesen 37 eine komplett durchgeführte Grundimmunisierung auf, sieben eine nicht vollständige, wobei sechs dieser Kinder zum Diagnosezeitpunkt jünger als zwei Jahre waren.

18 Kinder waren bei Diagnosestellung zwischen sechs und 16 Jahre alt, davon gehörten 13 in die HR- und fünf in die LR-Gruppe. Bei einem Kind war der Impfstatus zum Diagnosezeitpunkt unbekannt, die anderen 17 Kinder waren komplett grundimmunisiert. Bei lediglich acht Kindern aus dieser Gruppe waren Auffrischungsimpfungen durchgeführt worden.

Tabelle 1: Abbildung der Kinder mit behandelter ALL nach dem Alter, der Risikogruppe und dem Impfstatus zum Diagnosezeitpunkt

Alter	# Kinder	Risiko	Grundimmunisierung		Auffrischungs- impfung
			vollständig	unvollständig	
bis 6 Jahre	44	HR = 15	11	4	0
		LR = 29	26	3	0
6 – 16 Jahre	18	HR = 13	13	0	6
		LR = 5	4 *		2

* 1 unbekannt

5.3 Statistik

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und der Zuordnung in verschiedene Alters- und Risikogruppen wird für die hier vorliegende Arbeit eine rein deskriptive Auswertung gewählt.

6 Ergebnisse

6.1 Die Titerwerte nach Ende der Dauertherapie

Es werden Diphtherie- und Tetanus-Titer getrennt betrachtet. Bezugnehmend auf die Zielsetzung der Arbeit sollen dabei folgende Fragestellungen näher untersucht werden:

- Existieren nach beendeter Dauertherapie Unterschiede im Impfschutz für Diphtherie und Tetanus?
- Fallen nach der Therapie Unterschiede im Immunstatus der beiden Risikogruppen auf? Wie äußern sich diese Unterschiede?
- Wirkt sich das Alter und damit auch der eventuell nicht vollständige Impfstatus bei Erkrankungsbeginn auf den Antikörperstatus nach Therapieende aus?

6.1.1 Diphtherie

6.1.1.1 Altersgruppe bis 6 Jahre

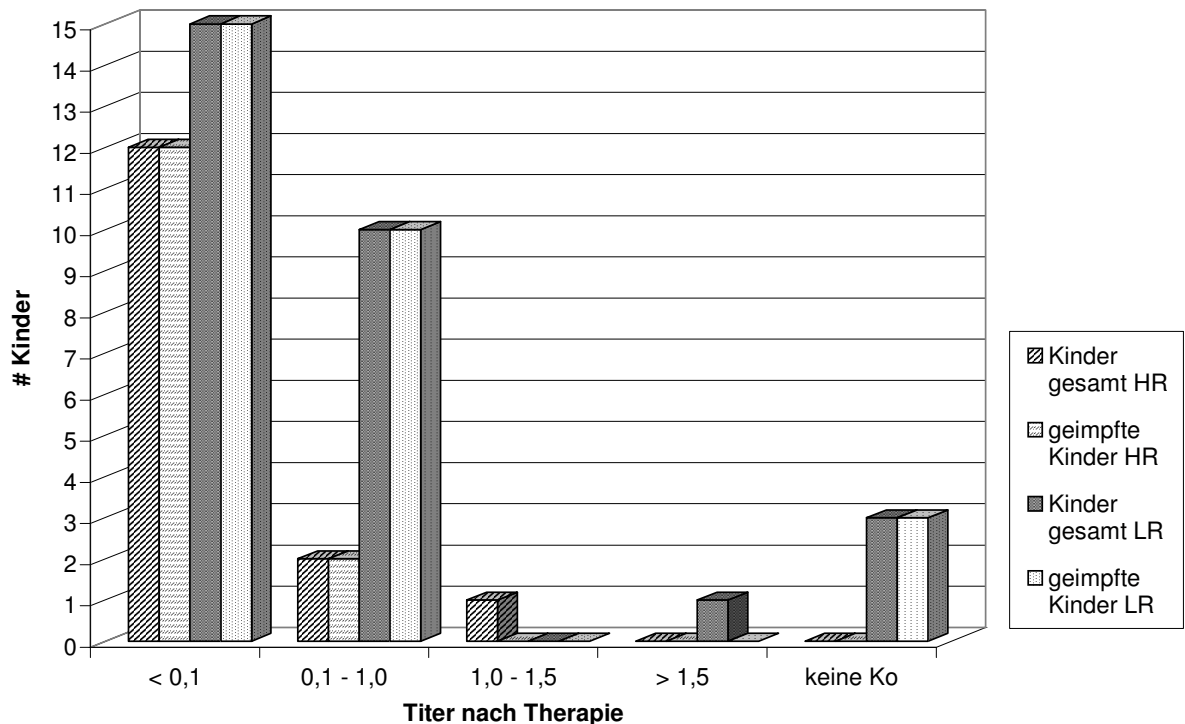


Abbildung 1: Die Verteilung der Antikörpertiter für Diphtherie in IE/ml nach der Therapie in der Altersgruppe bis 6 Jahre

In der Altersgruppe der bis 6 jährigen fanden sich bei zwölf der 15 Kinder der HR-Gruppe Titerwerte für Diphtherie, die kleiner als 0,1 IE/ml waren, was einem nicht mehr vorhandenen Impfschutz entspricht. In der LR-Gruppe wiesen 15 der 29 Kinder einen Titerwert unter 0,1 IE/ml auf. Alle diese Kinder wurden gegen Diphtherie nachgeimpft.

Die übrigen drei Kinder der HR- und elf Kinder der LR-Gruppe hatten Titerwerte zwischen 0,1 und >1,5 IE/ml, also einen ausreichenden Impfschutz. Den zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Empfehlungen entsprechend wurden bei zwei HR- und zehn LR-Kindern Nachimpfungen durchgeführt. Die übrigen drei LR-Kinder wurden nach der Therapie ohne vorhergehende Titerkontrolle direkt nachgeimpft.

6.1.1.2 Altersgruppe 6–16 Jahre

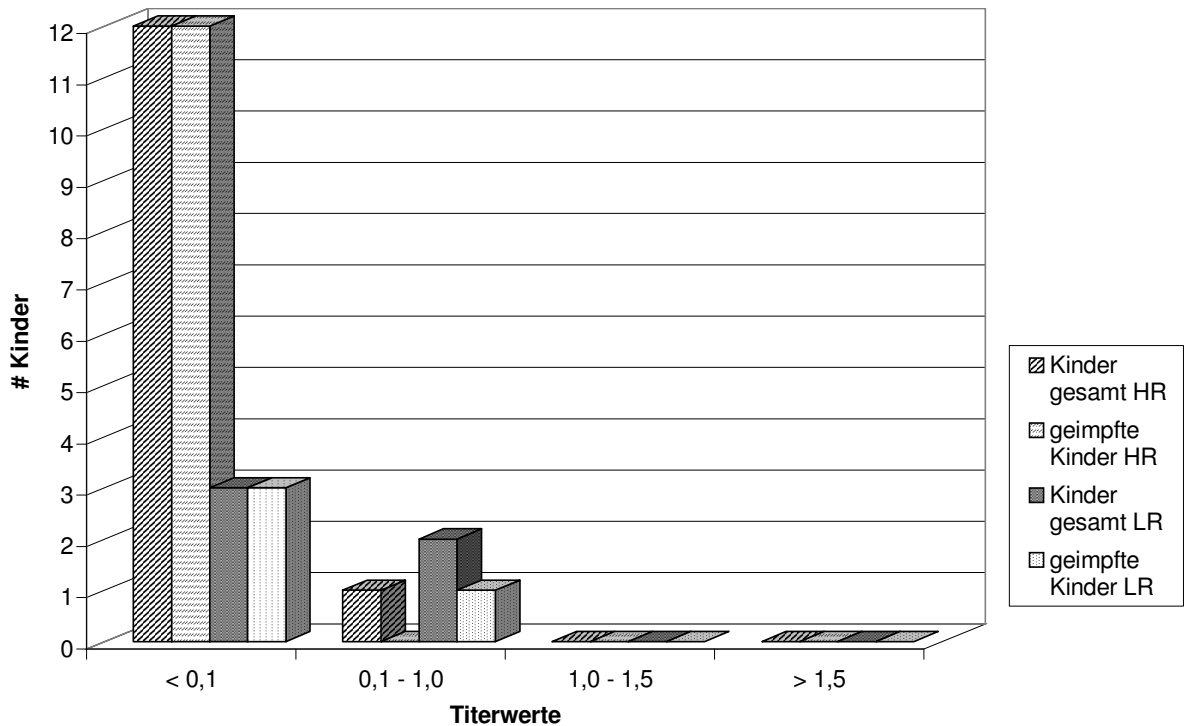


Abbildung 2: Die Verteilung der Antikörpertiter für Diphtherie in IE/ml nach der Therapie in der Altersgruppe 6-16 Jahre

Bei den 6-16 jährigen hatten zwölf von insgesamt 13 HR-Kindern einen Titer < 0,1 IE/ml, dagegen nur drei von fünf LR-Kindern. Bei den übrigen drei Kindern bestand noch ein ausreichender Impfschutz. Die Kinder ohne bestehenden Schutz wurden alle nachgeimpft, ebenso eines aus der LR-Gruppe mit einem an sich ausreichenden Titer-Wert.

6.1.2 Tetanus

6.1.2.1 Altersgruppe bis 6 Jahre

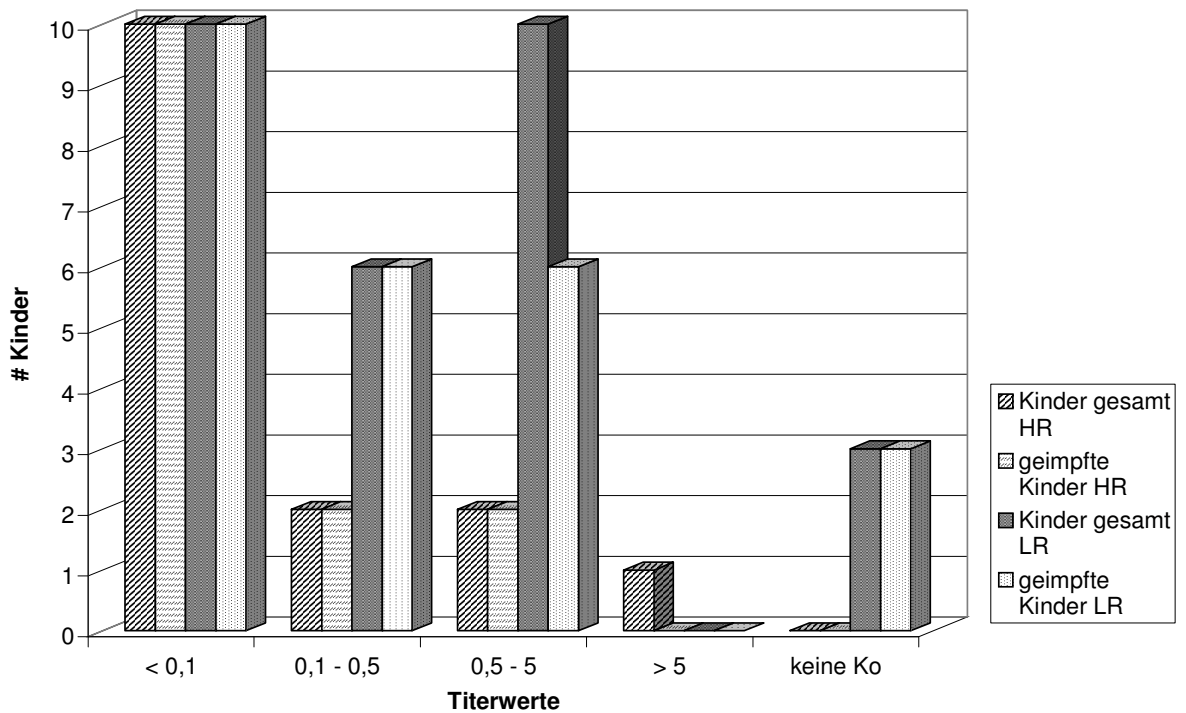


Abbildung 3: Die Verteilung der Antikörpertiter für Tetanus in IE/ml nach der Therapie in der Altersgruppe bis 6 Jahre

In der Altersgruppe der bis 6 jährigen wiesen in der HR-Gruppe zehn der 15 Kinder einen Tetanus-Titer von weniger als 0,1 IE/ml auf und in der LR-Gruppe zehn der 29 Kinder. Alle Kinder wurden gegen Tetanus nachgeimpft. Vier von fünf Kindern der HR-Gruppe wurden bei bestehendem Impfschutz nachgeimpft; in der LR-Gruppe waren es zwölf von 16 Kindern, weitere drei LR-Kinder wurden ohne Titerkontrolle nach der Therapie direkt nachgeimpft.

6.1.2.2 Altersgruppe 6–16 Jahre

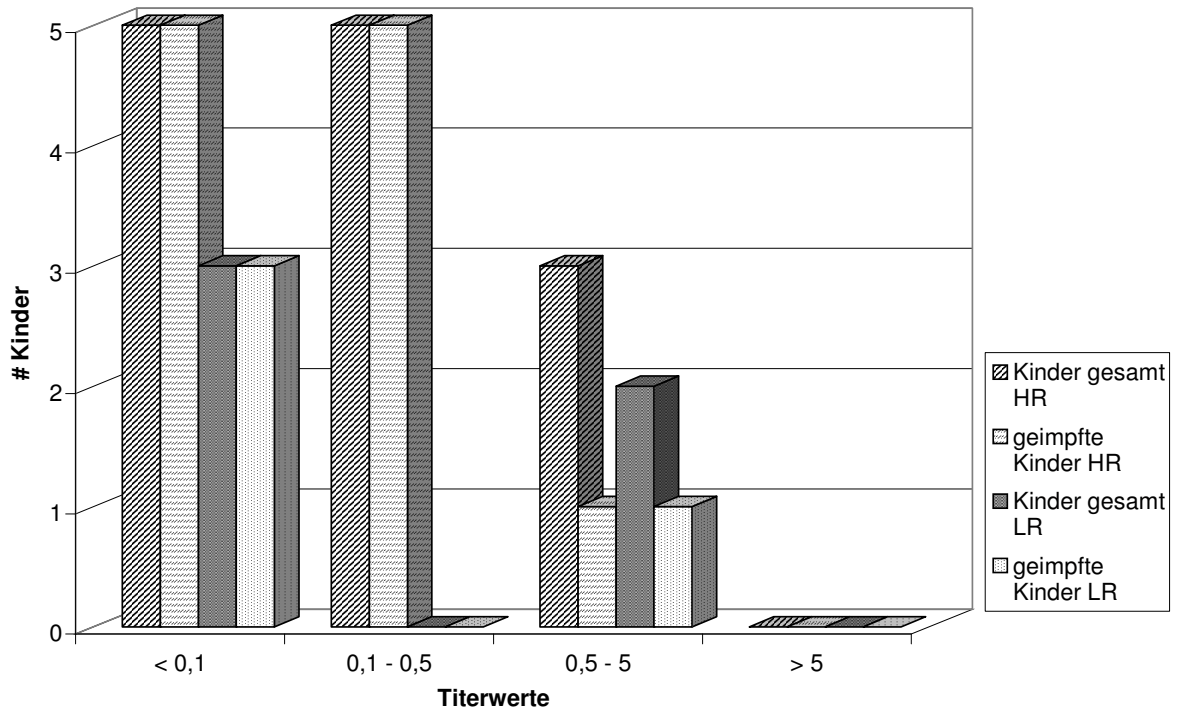


Abbildung 4: Die Verteilung der Antikörpertiter für Tetanus in IE/ml nach der Therapie in der Altersgruppe 6-16 Jahre

Bei den 6-16 jährigen Patienten wiesen fünf von 13 HR-Kindern und drei von fünf LR-Kindern einen nicht ausreichenden Impfschutz auf und erhielten eine Nachimpfung. Acht HR- und zwei LR- Patienten hatten Titerwerte zwischen 0,1 und 5 IE/ml, was einem noch vorhandenen Impfschutz entspricht; von ihnen wurden insgesamt sieben Kinder (sechs aus der HR- und eines aus der LR-Gruppe) nachgeimpft. In dieser Gruppe gab es keine Kinder, bei denen ohne vorherige Titerkontrolle eine Nachimpfung durchgeführt wurde.

Zusammenfassend ist bezüglich unserer Fragestellung festzuhalten, dass sowohl für Diphtherie und Tetanus als auch innerhalb der beiden Risikogruppen Unterschiede im Impfschutz auszumachen sind. Der Schutz gegen Tetanus scheint insgesamt besser erhalten zu sein; die Kinder der HR-Gruppe weisen schlechtere Titerwerte auf als die Kinder der LR-Gruppe.

6.2 Die Titerwerte nach der ersten Nachimpfung

Bezugnehmend auf die in dem Kapitel „Zielsetzung der Arbeit“ formulierten Fragestellungen soll unter den Punkten 6.2 und 6.3 das Verhalten der einzelnen Alters- und Risikogruppen nach einer bzw. mehreren Auffrischimpfungen betrachtet werden. Für diese Auswertung wurden nur die Kinder herangezogen, die nach Ende der Therapie keinen ausreichenden Impfschutz aufwiesen.

6.2.1 Diphtherie

6.2.1.1 Altersgruppe bis 6 Jahre

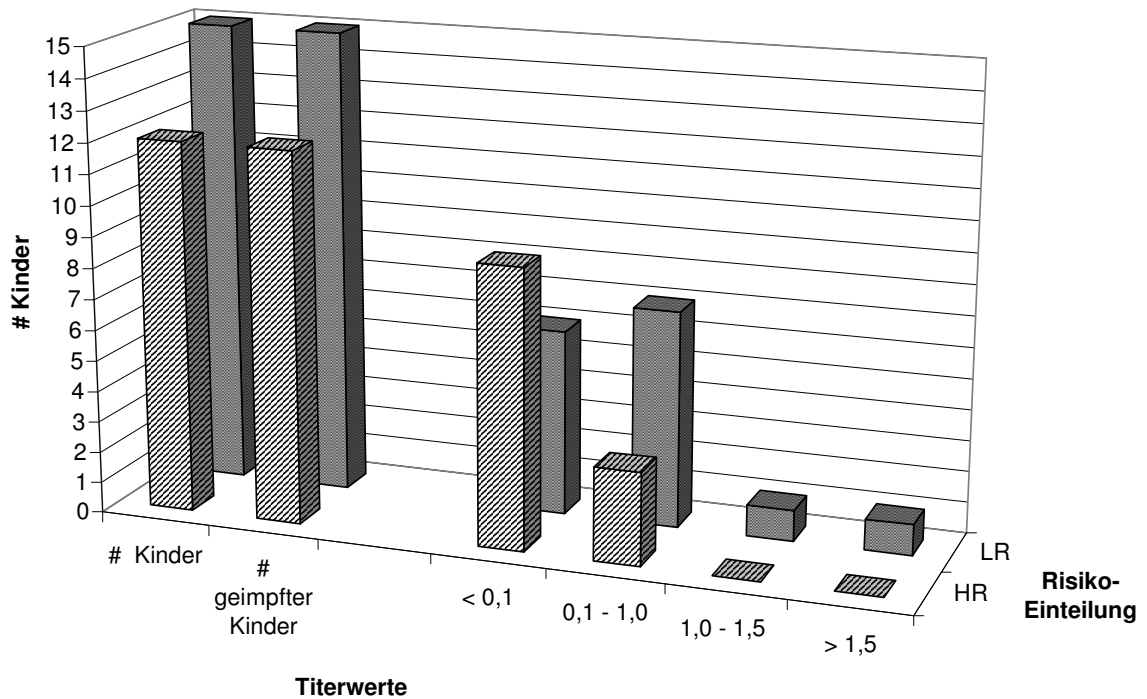


Abbildung 5: Die Antikörpertiter für Diphtherie in IE/ml nach der 1. Nachimpfung bei einem Ausgangstiter unter 0,1 IE/ml in der Altersgruppe bis 6 Jahre

In der Altersgruppe der bis 6 jährigen wurden zwölf HR-Kinder und 15 LR-Kinder aufgrund eines nicht mehr vorhandenen Impfschutzes nachgeimpft. In der HR-Gruppe blieb bei neun Kindern, in der LR-Gruppe bei sechs Kindern eine ausreichende Impfantwort aus.

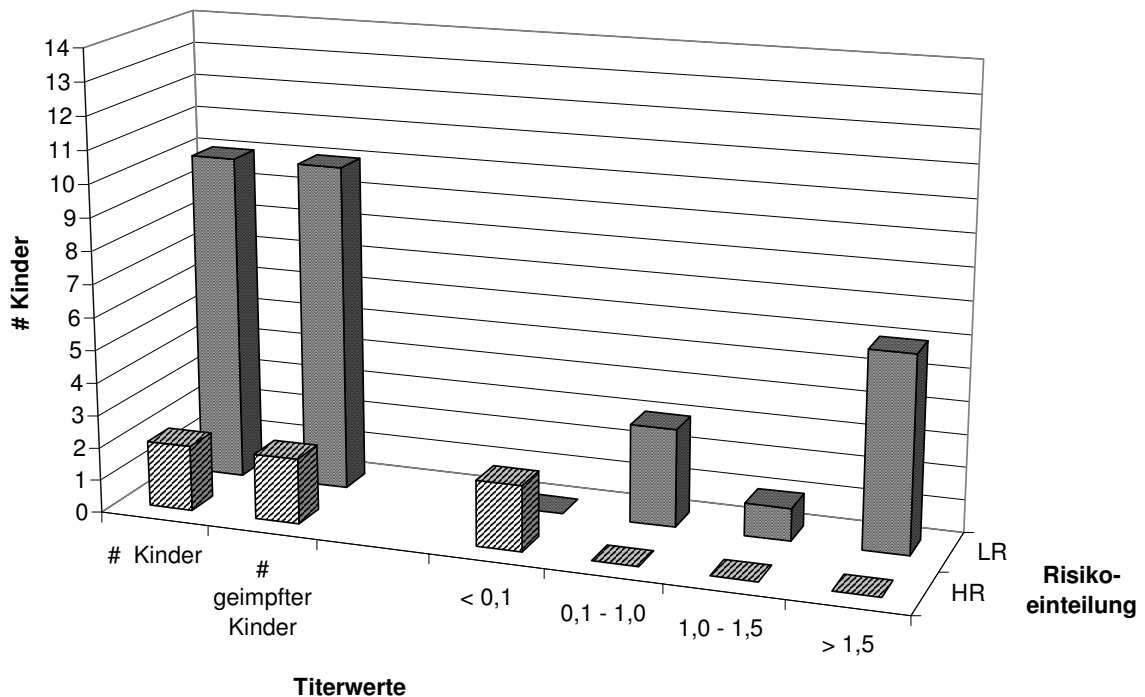


Abbildung 6: Die Antikörpertiter für Diphtherie in IE/ml nach der 1. Nachimpfung bei einem Ausgangstiter von 0,1 - 1,0 IE/ml in der Altersgruppe bis 6 Jahre

Zwei HR-Kinder mit einem Diphtherie-Titer von 0,1 - 1,0 IE/ml nach beendeter Therapie hatten eine Nachimpfung erhalten, bei beiden fiel der Titer nach dieser Impfung auf unter 0,1 IE/ml ab. Es war also kein Impferfolg nachweisbar.

In der LR-Gruppe waren zehn Kinder mit einem eigentlich ausreichenden Titer von 0,1 - 1,0 IE/ml nachgeimpft worden, hier war bei drei Kindern keine Impfantwort im Sinne eines Titeranstiegs erkennbar, allerdings fiel der Titer auch nicht auf Werte unter 0,1 IE/ml ab.

Drei Kinder der LR-Gruppe hatten eine Impfung ohne vorherige Titerkontrolle erhalten. Ein Kind sprach nicht auf die Impfung an, ein weiteres wies einen Titer zwischen 0,1 und 1,0 IE/ml und das dritte Kind einen von über 1,5 IE/ml auf.

6.2.1.2 Altersgruppe 6-16 Jahre

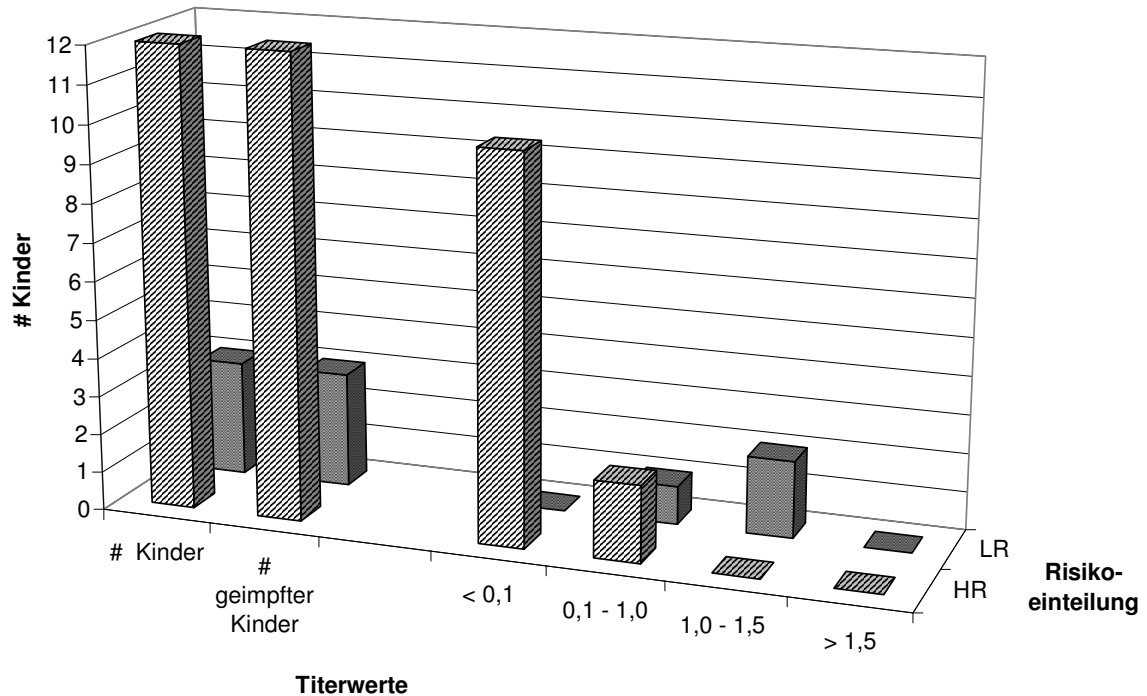


Abbildung 7: Die Antikörpertiter für Diphtherie in IE/ml nach der 1. Nachimpfung bei einem Ausgangstiter unter 0,1 IE/ml in der Altersgruppe 6-16 Jahre

Von zwölf geimpften Kindern aus der HR-Gruppe blieb bei zehn Kindern ein Titeranstieg aus.

Lediglich ein Kind der LR-Gruppe wurde bei noch bestehendem Impfschutz nachgeimpft. Der Titer stieg nach erfolgter Impfung deutlich an.

6.2.2 Tetanus

6.2.2.1 Altersgruppe bis 6 Jahre

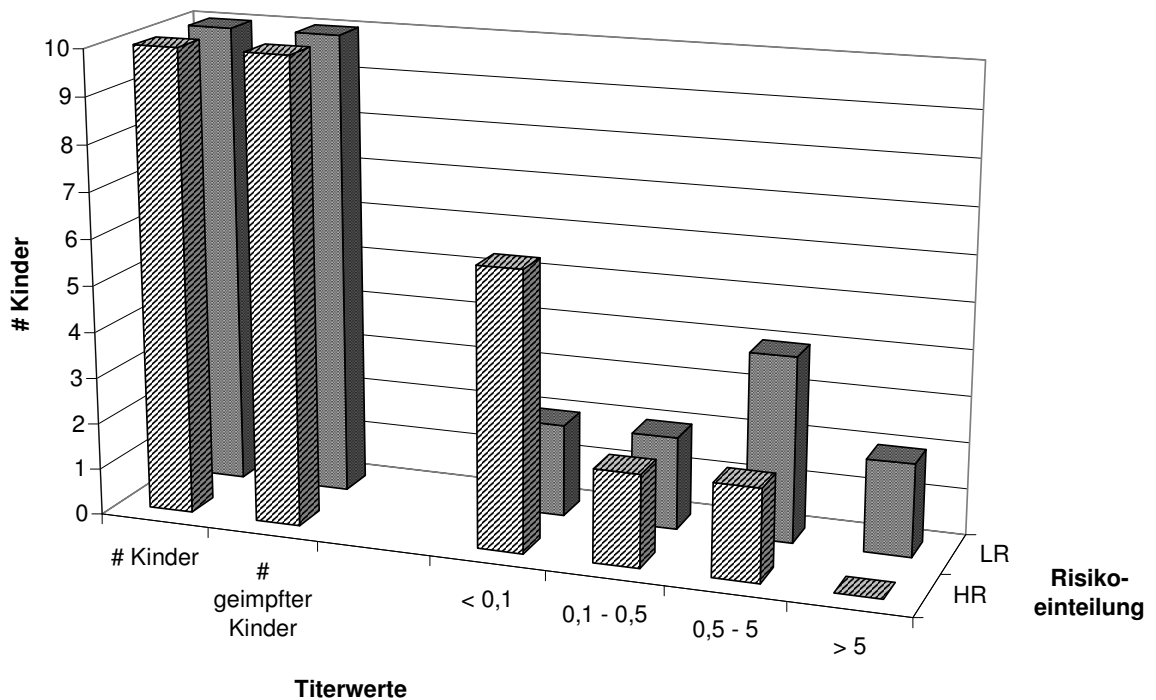


Abbildung 8: Die Antikörpertiter für Tetanus in IE/ml nach der 1. Nachimpfung bei einem Ausgangstiter unter 0,1 IE/ml in der Altersgruppe bis 6 Jahre

Bei sechs Kindern der HR- sowie bei zwei Kindern der LR-Gruppe zeigte sich kein Ansprechen auf die Nachimpfung.

Bei an sich ausreichenden Titerwerten wurden in der HR-Gruppe zwei Kinder mit einem Ausgangstiter von 0,1 - 0,5 IE/ml und zwei Kinder mit einem Titer von 0,5 - 5 IE/ml nachgeimpft. Bei einem HR-Kind mit einem Titer von vorher 0,5 - 5 IE/ml fiel dieser nach der Impfung ab auf unter 0,1 IE/ml. Von den 17 LR-Kindern mit noch bestehendem Impfschutz erhielten zwölf eine Nachimpfung. In dieser Gruppe wurden keine Titerabfälle beobachtet.

Bei zwei von drei Kindern aus der LR-Gruppe, die ohne vorherige Kontrolle nachgeimpft wurden, wurde ein Titer von unter 0,1 IE/ml gemessen, eine Impfantwort blieb hier also aus.

6.2.2.2 Altersgruppe 6-16 Jahre

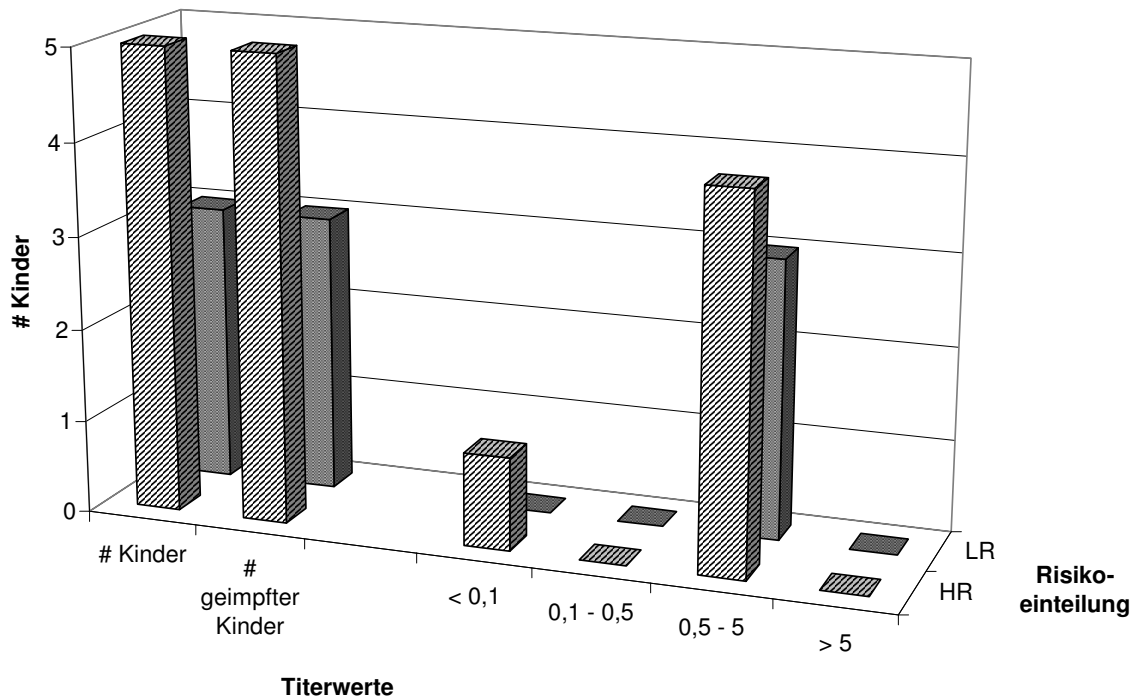


Abbildung 9: Die Antikörpertiter für Tetanus in IE/ml nach der 1. Nachimpfung bei einem Ausgangstiter unter 0,1 IE/ml in der Altersgruppe 6-16 Jahre

Bei fünf nachgeimpften Kindern der HR- und drei Kindern der LR-Gruppe blieb nur bei einem Kind der HR-Gruppe eine Immunantwort aus.

Von den acht HR-Kindern mit noch vorhandenem Impfschutz wurden sechs nachgeimpft. Bei einem Kind fiel der Titer danach auf unter 0,1 IE/ml ab, bei einem blieb er konstant und bei vier Kindern stieg er an. In der LR-Gruppe wurde eins von zwei Kindern mit noch bestehendem Impfschutz nachgeimpft, hier blieb der Titer im gleichen Bereich.

Somit scheinen die Kinder der LR-Gruppe besser auf die erste Nachimpfung sowohl für Diphtherie als auch für Tetanus zu reagieren als die Kinder der HR-Gruppe. Das Ansprechen auf die Diphtherie-Impfung ist bei den HR-Kindern in beiden Altersgruppen ähnlich gering, während bei den LR-Kindern insgesamt mehr Kinder beider Altersgruppen mit einem Titeranstieg reagierten. Die Tetanus-Impfung war bei den älteren Kindern häufiger erfolgreich.

6.3 Die Titerwerte nach zwei und mehr Nachimpfungen

Die Kinder ohne Impfschutz nach der 1. Auffrischimpfung haben weitere Impfungen erhalten.

6.3.1 Diphtherie

6.3.1.1 Altersgruppe bis 6 Jahre

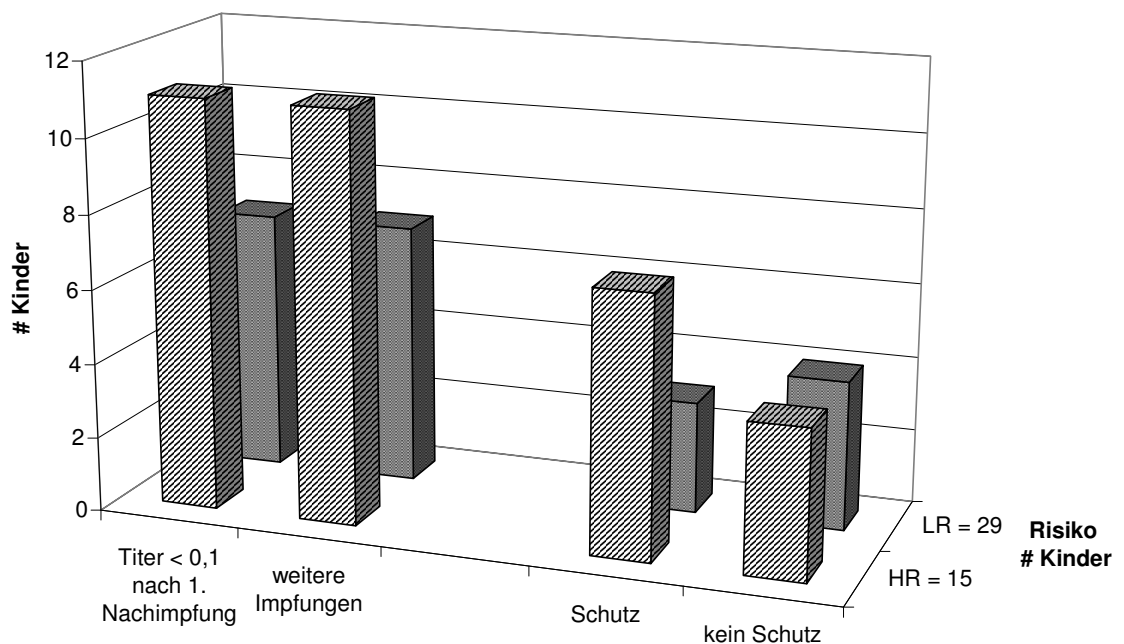


Abbildung 10: Die Anzahl der bis 6 jährigen Kinder ohne Impfantwort für Diphtherie bei Abschluss der Untersuchung

In dieser Altersgruppe waren nach der ersten Nachimpfung insgesamt elf HR-Kinder und sieben LR-Kinder ohne nachweisbaren Impfschutz für Diphtherie. Alle diese Kinder wurden erneut geimpft. Falls notwendig, wurden die Impfungen auch mehrmals wiederholt, bis ein Ansprechen auf die Impfung erfolgte. Insgesamt waren bei Abschluss der Untersuchung fünf Patienten aus der HR-Gruppe und sechs Kinder der LR-Gruppe ohne ausreichenden Impfschutz für Diphtherie, wobei ein HR-Kind und zwei LR-Kinder nach der ersten Impfung über schützende Antikörpertiter verfügten und daher in Abbildung 10 nicht mit aufgeführt sind.

6.3.1.2 Altersgruppe 6-16 Jahre

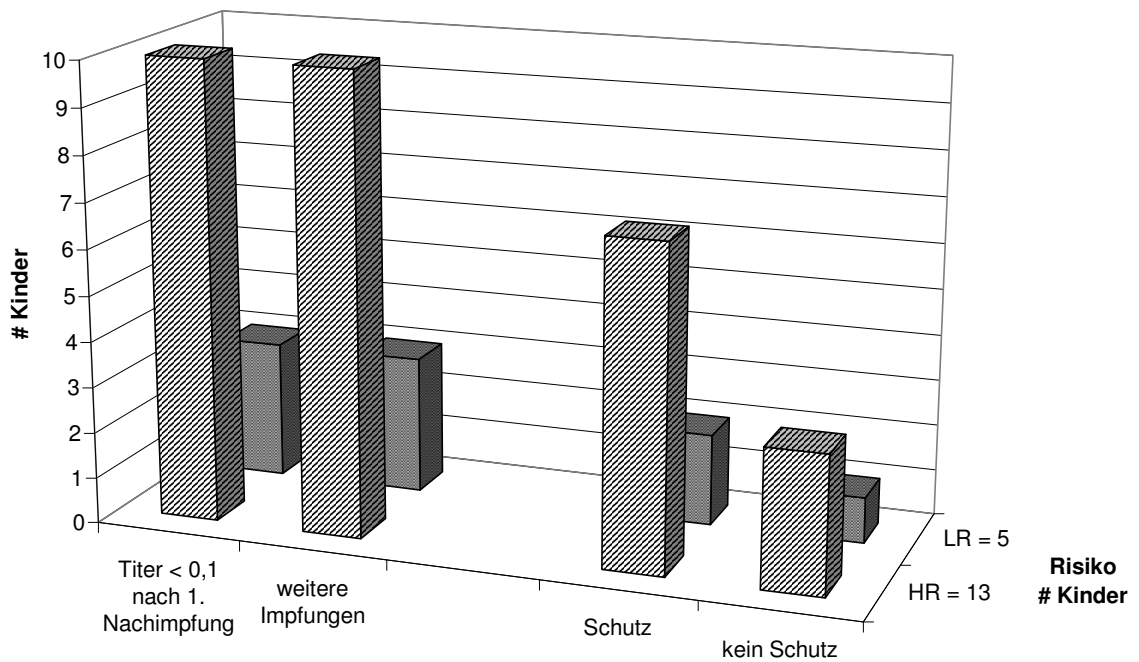


Abbildung 11: Die Anzahl der 6-16 jährigen Kinder ohne Impfantwort für Diphtherie bei Abschluss der Untersuchung

In dieser Altersgruppe waren zehn HR-Kinder und drei LR-Kinder nach der ersten Nachimpfung ohne Impfschutz. Von diesen waren bei Abschluss der Untersuchung weiterhin drei Kinder der HR-Gruppe sowie ein Kind der LR-Gruppe ohne ausreichenden Impfschutz gegen Diphtherie.

6.3.2 Tetanus

6.3.2.1 Altersgruppe bis 6 Jahre

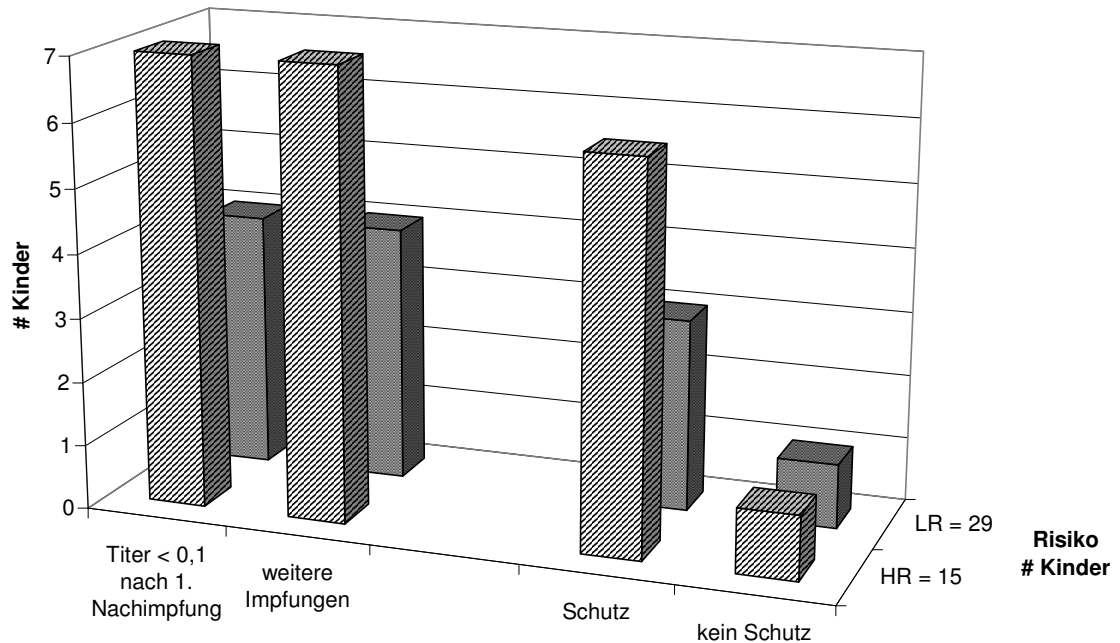


Abbildung 12: Anzahl der bis 6 jährigen Kinder ohne Impfantwort für Tetanus bei Abschluss der Untersuchung

Nach der ersten Nachimpfung waren sieben HR- und vier LR- Kinder ohne ausreichende Antikörperproduktion gegen Tetanus. In beiden Risikogruppen fand sich bei Ende der Untersuchung je ein Kind ohne ausreichenden Anstieg dieser Antikörper.

6.3.2.2 Altersgruppe 6-16 Jahre

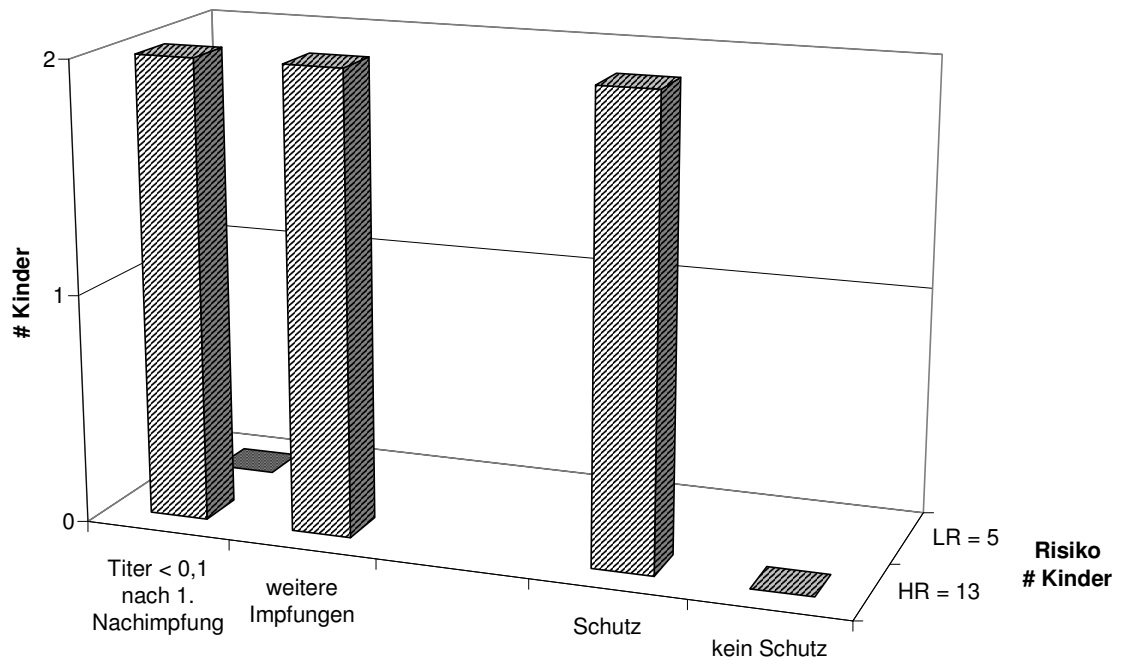


Abbildung 13: Anzahl der 6-16 jährigen Kinder ohne Impfantwort für Tetanus bei Abschluss der Untersuchung

Bei den 6-16 jährigen Kindern waren nach der ersten Nachimpfung zwei Kinder der HR-Gruppe ohne Impfschutz gegen Tetanus, in der LR-Gruppe waren schon zu diesem Zeitpunkt bei allen Kindern ausreichende Antikörpertiter messbar. Bei Abschluss der Betrachtung gab es in dieser Altersgruppe kein Kind ohne Impfschutz gegen Tetanus.

Vor allem bezüglich der Risikogruppen sind Unterschiede festzustellen. So reagieren die Kinder der LR-Gruppe besser auf die Nachimpfungen als die Kinder der HR-Gruppe. In den beiden Altersgruppen dagegen zeichnet sich kein deutlicher Unterschied ab.

6.4 Die Kinder ohne Titeranstieg nach zwei und mehr Nachimpfungen

Bei den Kindern, die auch nach mehreren Nachimpfungen keine protektiven Antikörpertiter hatten, wurden die Titerwerte über den eigentlichen Abschluss der Untersuchung weiter beobachtet.

Von den 62 untersuchten Kindern waren bei Abschluss der Untersuchung 14 Kinder ohne Diphtherie-Schutz. Davon waren zehn Kinder jünger als sechs Jahre alt, vier mit HR- und sechs mit LR-ALL. Ein Kind aus der LR-Gruppe der bis 6-jährigen war ohne Tetanus-Schutz und ein Kind aus der HR-Gruppe der bis 6-jährigen war ohne Impfschutz gegen beide Erkrankungen.

Für Diphtherie zeigte sich bei den bis 6 jährigen, dass von den insgesamt elf Kindern ohne protektiven Titer zwei Kinder bei erneuten Impfungen letztendlich doch einen Impfschutz aufbauten. Bei vier Kindern ohne Impfschutz wurde die kutane Impfantwort mittels Immignost R untersucht, der bei drei von ihnen deutlich positiv ausfiel, was als ausreichender Impfschutz interpretiert wurde. Bei fünf Kindern wurde trotz fehlender Antikörperproduktion die kutane Impfantwort nicht getestet. Hier sind also sechs Kinder ohne nachgewiesenen Impfschutz für Diphtherie, wobei drei Kinder der HR- und drei Kinder der LR-Gruppe entstammen.

Bei keinem der vier Kinder aus der Gruppe der 6-16 jährigen mit fehlendem adäquaten Titeranstieg der Diphtherieantikörper wurde die kutane Impfantwort untersucht. Zwei Kindern der HR-Gruppe gelang nach weiteren Impfungen ein Titeraufbau, die anderen beiden – eines mit HR- und eines mit LR-ALL – sind weiter ohne ausreichenden Antikörpertiter für Diphtherie.

Bei den bis 6 jährigen Kindern zeigte sich bei dem Kind ohne Tetanus-Antikörper aus der LR-Gruppe nach weiteren Impfungen ein Antikörpertiteranstieg, das Kind aus der HR-Gruppe wies trotz weiterer Impfungen keinen messbaren Antikörper auf und blieb ohne humorale Immunität gegen beide Erkrankungen.

7 Diskussion

In der Literatur findet sich eine größere Zahl von Arbeiten über den Antikörperstatus bei Kindern nach Beendigung der Chemotherapie sowie über Antikörpertiterverläufe bei Nachimpfungen (13, 21-33).

In der bereits zitierten Arbeit von van der Does-van den Berg et al. von 1981 wurde der Diphtherie- und Tetanus-Impfschutz von 49 an ALL erkrankten Kindern mit dem von 98 gesunden Kindern (matched pairs) verglichen (13). Titerwerte unter 0,01 IU/ml wurden als nicht protektiv gewertet. Es fanden sich nach beendeter Chemotherapie bei zehn Kindern für Diphtherie und bei neun Kindern für Tetanus niedrigere Titerwerte als bei den gesunden Kindern; bei nur einem komplett geimpften Kind existierte kein Diphtherieschutz und bei einem unzureichend geimpften Kind kein Tetanusschutz. Die Titerwerte fielen in den ersten drei Monaten nach Chemotherapie weiter ab, waren aber nach drei bis zwölf Monaten relativ konstant. Weiter fiel auf, dass sich die Unterschiede in den Titerwerten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nach den Nachimpfungen nivellierten.

Kung et al. beobachteten 1984 die Titerverläufe für Diphtherie und Tetanus bei 27 Kindern mit verschiedenen malignen Erkrankungen in Remission (23). Sie bestimmten bei allen Kindern einen Wert vor und einen nach Impfung. Titerwerte über 0,01 U/ml wurden als ausreichender Schutz gewertet. Vor Impfung wies ein Kind weder einen Diphtherie- noch einen Tetanusschutz auf, acht Kinder hatten Werte $< 0,1$ U/ml. 13 Kinder wiesen keinen Tetanusschutz mehr auf. Einen Monat nach erfolgter Impfung wies o.g. Kind weder einen Schutz gegen Diphtherie noch gegen Tetanus auf, bei zwei weiteren Kindern konnte kein Tetanusschutz aufgebaut werden. Die übrigen Kinder reagierten mit teilweise deutlichen Titeranstiegen.

Ridgway et al. untersuchten in ihrer Studie 1991 die Immunantwort für Diphtherie und Tetanus bei 24 an ALL erkrankten Kindern während der Chemotherapie (24). Die Kinder wurden nach drei verschiedenen Protokollen behandelt, alle hatten vorher mindestens vier Impfungen gegen Diphtherie und Tetanus erhalten. Nach erfolgter Impfung wiesen alle Kinder einen Tetanusantikörpertiter $> 0,1$ IU/ml auf, zwei Kinder hatten keinen ausreichenden Diphtherieschutz, sechs weitere erreichten Werte zwischen 0,01 und 0,1 IU/ml. Insgesamt reagierten auch in dieser Studie die meisten Kinder mit einem teilweise deutlichen Titeranstieg. Es zeigten sich allerdings je nach Intensität des Chemotherapieprotokolls Unterschiede in der Impfantwort, d.h. bei Kindern mit einer intensiveren Therapie fanden sich niedrigere Titerwerte.

Reinhardt et al. untersuchten 2003 139 Kinder mit onkologischen Erkrankungen nach beendeter Chemotherapie auf ihren Antikörperstatus unter anderem für Diphtherie und Tetanus (26). Sie fanden nach beendeter Therapie bei der großen Mehrheit der Kinder reduzierte Antikörpertiter im Vergleich zu vor der Therapie. Für Diphtherie waren 21 % der Kinder ohne nachweisbaren Antikörperschutz, allerdings hatten alle diese Kinder schon bei Diagnosestellung niedrige Titerwerte für Diphtherie. Für Tetanus waren die Antikörpertiter

insgesamt zwar abgesunken, aber bei keinem Kind waren sie unter die Nachweisgrenze gefallen. Nach Revakzination drei bis fünf Monate nach Therapieende fand sich lediglich bei 10 % der Kinder kein Titeranstieg für Diphtherie. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Beobachtungen, dass Auffrischimpfungen drei bis fünf Monate nach beendeter Therapie bei der großen Mehrheit der Patienten zu einem deutlichen Antikörpertiteranstieg führen. Die beobachteten 10 % Impfversager für Diphtherie führten sie unter anderem auf falsch negative Tests zurück und empfahlen daher keine mehrfachen Auffrischimpfungen für Diphtherie. Es sollten aber alle diejenigen Kinder eine Auffrischimpfung erhalten, die entweder schon bei Diagnosestellung oder aber bei Therapieende ohne Antikörper waren .

Zignol et al. untersuchten 2004 in ihrer Studie 192 Kinder nach Chemotherapie u.a. auf ihren Impfschutz für Tetanus (27). Alle diese Kinder waren vor Diagnosestellung komplett grundimmunisiert. Sie fanden heraus, dass der Tetanus-Impfschutz von der Chemotherapie weitgehend unbeeinflusst blieb, lediglich 14 % der Kinder wiesen keinen Impfschutz mehr auf. Nach einer Booster-Impfung bauten alle Kinder wieder einen Tetanus-Schutz auf. Die Autoren nannten als einzigen möglichen Faktor für den Verlust des Tetanus-Impfschutzes ein jüngeres Alter der Patienten. Auch Mustafa et al. zeigten 1998, dass Kinder mit malignen Erkrankungen noch neun bis zwölf Monate nach Therapieende spezifische, aber auch unspezifische Veränderungen in der Immunabwehr aufwiesen, vor allem bei jüngeren Kindern kam es noch zwölf Monate nach Therapieende zu unzureichenden Impfantworten (28).

Die Arbeit von Fioredda et al. aus dem Jahr 2005 untersuchte retrospektiv 70 Kinder auf ihren Impfschutz für Tetanus und Hepatitis B nach beendeter Chemotherapie bei ALL (29). Auch in dieser Studie wiesen alle Kinder bei Diagnosestellung eine vollständige Grundimmunisierung auf. Von 69 Kindern war der Antikörpertiterstatus für Tetanus bei Diagnose bekannt, von ihnen hatten 57 (83 %) einen ausreichenden Impfschutz. Sechs Monate nach Therapieende wurde bei 53 von 62 untersuchten Kindern (85 %) ein ausreichender Tetanusschutz gefunden, ein Jahr nach beendeter Therapie bei 39 von 46 Kindern (85 %). Eines der Kinder ohne Impfschutz hatte zu diesem Zeitpunkt bereits die vierte Booster-Impfung erhalten. Aufgrund dieser Daten postulierten die Autoren, dass eine erneute Grundimmunisierung aller wegen ALL behandelter Kinder einer Überreaktion gleichkäme und dass weiter die Screening-Untersuchungen aller wegen ALL behandelter Kinder ein enormer Kostenfaktor seien. Sie empfahlen daher, ohne weitere Untersuchungen einfach mit dem regulären Impfplan entsprechend des Alters der Kinder fortzufahren.

Insgesamt gehen die oben genannten Studien davon aus, dass der in der Kindheit aufgebaute Impfschutz die Chemotherapie überdauert, zumindest aber schnell, das heißt nach einer Auffrischungsimpfung wieder reaktivierbar ist. Weiterhin Schlussfolgern einige Autoren, dass sogar nicht komplett grundimmunisierte Kinder in der Mehrheit auf nur eine Impfung mit einem deutlichen Titeranstieg reagieren werden.

Die bisher genannten Ergebnisse und Schlussfolgerungen decken sich nicht mit der Studie von von der Hardt et al. aus dem Jahr 1999. Diese untersuchte die Immunität gegen Diphtherie und Tetanus bei 71 Kindern nach Chemotherapie wegen verschiedener maligner Erkrankungen und ihre Reaktion auf Auffrischungsimpfungen (30). Sie fanden bei nur 38 % der Kinder protektive Titerwerte für Diphtherie, obwohl insgesamt 62 % eine adäquate Grundimmunisierung erhalten hatten. Gegen Tetanus wiesen 82 % der Kinder ausreichenden Schutz auf, insgesamt waren 66 % adäquat grundimmunisiert. Ein weiterer Unterschied zu anderen Studien ist die Tatsache, dass von der Hardt et al. keine Zeitspanne von zum Beispiel sechs bis zwölf Monaten nannten, nach der sich die Titer auf einem normalen Niveau eingefunden hatten. So fanden sie noch 25 Monate nach der letzten Diphtherie-Impfung nicht sicher protektive Titerwerte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ek et al 2004. Hier wurden 31 Kinder auf ihren Antikörperstatus für Diphtherie, Tetanus und HiB nach beendeter Chemotherapie nach ALL untersucht (31). Die Kinder waren alle grundimmunisiert und wurden für diese Untersuchung getrennt nach HR und LR ausgewertet. Für Diphtherie zeigten alle Kinder eine Titerabnahme nach beendeter Therapie; einen protektiven Titerwert wiesen von ursprünglich 39 % zum Zeitpunkt der Diagnose bei Therapieende nur noch 17 % der Kinder auf. Nach einer Boosterimpfung bauten 27 der 31 Kinder (87 %) einen Impfschutz auf. In der HR-Gruppe hatte von neun Kindern keines nach Chemotherapie noch einen Diphtherie-Schutz, außerdem gehörten die vier Impfversager nach Boosterung ebenfalls in die HR-Gruppe. Hier hatten also 45 % der Kinder keinen Schutz aufgebaut. Für Tetanus fielen ebenfalls bei allen Kindern die Titerwerte, nach Therapie waren von ursprünglich 81 % noch 33 % ausreichend geschützt. Kein Patient der HR-Gruppe hatte nach Therapie einen Impfschutz, nur 22 % bauten nach der Impfung einen ausreichenden Schutz auf.

Sowohl für Diphtherie als auch für Tetanus waren die Werte der LR-Kinder deutlich besser, hier hatten nach Therapie noch mehr Kinder einen Schutz beziehungsweise bauten ihn schneller wieder auf. Auch waren die Titerwerte der LR-Kinder insgesamt höher als die der HR-Kinder. Die Impfungen fanden bei 50 % der Kinder einen Monat und bei den anderen 50 % sechs Monate nach Therapieende statt, dies führte aber zu keinem Unterschied hinsichtlich des Impferfolges.

Ähnliche Ergebnisse vor allem bezüglich der Korrelation von Risikogruppe und Titerwerten fanden sich in unserer Studie. Ek et al. führten die schlechtere Immunantwort auf die intensiveren Therapieprotokolle bei einer HR-ALL zurück. Sie empfahlen, die Booster-Impfungen in die Nachsorgeprogramme der ALL-Patienten aufzunehmen, wobei die Anzahl der Impfungen und vor allem deren Zeitpunkt an die angewandten Therapieprotokolle angepasst werden sollten.

Unsere eigenen Ergebnissen zeigen, dass nach der Beendigung der Chemotherapie 68 % der Kinder nicht mehr ausreichend gegen Diphtherie und 45 % nicht mehr ausreichend gegen Tetanus geschützt waren. Damit liegen unsere Zahlen näher an denen von von der Hardt et al. sowie Ek et al. als an denen der übrigen oben beschriebenen Studien. Von diesen von uns untersuchten Kindern waren 84 % komplett grundimmunisiert. Geht man

davon aus, dass eine komplett durchgeführte Grundimmunisierung einen Impfschutz von ungefähr 15 Jahren vermittelt (32,33), so ist möglicherweise der bei diesen Kindern fehlende Schutz durch die ALL beziehungsweise die nachfolgende immunsupprimierende Chemotherapie bedingt. Dieses zeigte sich in einigen Studien, in denen es zwischen sechs und zwölf Monate, teilweise auch mehr als drei Jahre dauerte, bis sich die Immunglobulinspiegel wieder auf einem normalen Niveau befanden (14, 15). Die Kinder, die vor Abschluss der Grundimmunisierung erkrankten, wiesen nach beendeter Leukämiebehandlung fast erwartungsgemäß alle keine protektiven Titer auf. Bis auf ein LR-Kind bauten jedoch alle nach meist mehreren Impfungen einen Schutz auf.

In unserer Untersuchung sprachen deutlich weniger Kinder auf die Impfungen an als in den Studien von Kung, van der Does-van den Berg und Ridgway, auch brauchten sie im Schnitt mehr als eine Impfung, um einen ausreichenden Impftiter aufzubauen. Dies mag, wie auch schon van der Hardt et al. überlegten, daran liegen, dass diese Studien teilweise 15 bis 20 Jahre alt sind und sich in dieser Zeit viel an der Therapie der Leukämien, vor allem auch an ihrer Intensität, verändert hat.

Die Ergebnisse der Arbeit in Bezug auf die Fragestellung:

- Bei Therapieende hatten 45 % der Kinder keinen Schutz gegen Tetanus und 68 % keinen gegen Diphtherie. Dies deutet darauf hin, dass der Schutz gegen Tetanus über die Dauer der Chemotherapie besser erhalten bleibt oder sich nach Therapieende von allein wieder einstellt.
- Sowohl für Diphtherie als auch für Tetanus waren deutlich mehr HR-Kinder ohne Impfschutz als LR-Kinder. Insgesamt sind es 86 % (24 von 28) der HR-Kinder gegenüber 53 % (18 von 34) der LR-Kinder bei Diphtherie und 54 % (15 von 28) der HR-Kinder gegenüber 38 % (13 von 34) der LR-Kinder bei Tetanus. Dies ist in beiden Altersgruppen ähnlich, eine Ausnahme ist der Tetanus-Schutz bei den älteren Kindern. Hier waren im Vergleich mehr LR-Kinder betroffen, nämlich drei von fünf Kindern bei den 6-16 jährigen im Vergleich zu zehn von 29 bei den 1-6 jährigen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Risikogruppe und damit also die Intensität der Behandlung einen Einfluß auf die Antikörperproduktion hat.
- Nach Therapieende wiesen mehr ältere Kinder keinen Diphtherie-Impfschutz mehr auf als jüngere. In Zahlen ausgedrückt waren 61 % (27 von 44) der bis 6 jährigen ohne Diphtherieschutz gegenüber 83 % (15 von 18) der 6-16 jährigen. Die Tetanuswerte bei Therapieende waren sich in den beiden Altersgruppen recht ähnlich, es hatten sogar mehr ältere Kinder noch einen Schutz als jüngere. Ohne Schutz waren hier 46 % (20 von 44) der bis 6 jährigen und 45 % (acht von 18) der 6-16 jährigen. Insgesamt waren bei den jüngeren Kindern vier HR-Kinder und drei LR-Kinder nicht komplett grundimmunisiert. Alle sieben wiesen bei Therapieende sowohl für Diphtherie als auch

für Tetanus Titerwerte unter 0,1 IE/ml auf. Die komplett durchgeführte Grundimmunisierung scheint also ein wichtiger Faktor im Hinblick auf protektive Titerwerte nach Therapieende zu sein. Bei den älteren Kindern wiesen alle eine komplette Grundimmunisierung auf, zusätzlich hatten sechs HR-Kinder und zwei LR-Kinder vor ihrer Erkrankung Auffrischungsimpfungen gegen beide Krankheiten erhalten.

- Nach der ersten Nachimpfung reagierten 21 % (fünf von 24) der HR-Kinder mit einem Titeranstieg für Diphtherie, aber 67 % (zwölf von 18) der LR-Kinder. Ähnlich sind die Werte für Tetanus, hier waren es 53 % (acht von 15) der HR-Kinder und 85 % (elf von 13) der LR-Kinder. Man sieht hier deutlich die insgesamt besseren Werte der Kinder mit dem weniger intensiveren Behandlungsprotokoll. Ihr Immunsystem schien sich schneller zu regenerieren und eher auf eine Nachimpfung zu reagieren.

Getrennt nach Altersgruppen zeigt sich, dass bei den HR-Kindern drei von zwölf Kindern bei den bis 6 jährigen im Vergleich zu zwei von zwölf Kindern bei den 6-16 jährigen auf die Nachimpfung für Diphtherie ansprachen, der Impferfolg war hier vergleichbar. Bei den LR-Kindern reagierten alle drei älteren Kinder und neun der 15 jüngeren Kinder mit einem adäquaten Titeranstieg. Auf die Tetanus-Impfung sprachen die älteren Kinder besser an; es sind zwölf von 20 jüngeren und sieben von acht älteren Kindern, die einen Titeranstieg aufwiesen. In beiden Altersgruppen sprachen hier mehr LR-Kinder auf die Impfung an.

Insgesamt wird deutlich, dass auch bei der Reaktion auf die erste Impfung die Risikogruppe der Kinder einen größeren Einfluß zu haben scheint. Bei der Tetanus-Impfung scheint das höhere Alter von Vorteil zu sein. Das liegt vielleicht daran, dass diese Kinder vor ihrer Erkrankung häufiger Kontakt zu normalen Umweltkeimen und so auch zu dem ubiquitär vorhanden Tetanus-Keim hatten und sich so ihre zelluläre Immunität schneller regenerierte. Die Faktoren Alter und Risikogruppe scheinen beide eine Rolle hinsichtlich der Titerverläufe zu spielen; teilweise addieren sich ihre Wirkungen, teilweise heben sie sich gegenseitig auf. Allerdings scheint die Wirkung der Risikogruppe und damit des Behandlungsprotokolls einen größeren – negativen – Einfluß auf das Immunsystem zu haben.

Zu den Kindern ohne Antikörperanstieg ist folgendes zu bemerken:

- Bei keinem Kind konnte bisher ein Immundefekt nachgewiesen werden.
- Die kutane Impfantwort fiel bei drei von vier Kindern ohne bisher nachweisbaren Impfschutz mittels ELISA deutlich positiv aus. Es bleibt die Frage, ob die anderen Kinder also nicht auch eventuell über einen ausreichenden Impfschutz verfügen, der nur mit den bisher bei ihnen angewandten Methoden nicht nachgewiesen werden konnte.
- Beständiges Fortführen der Impfungen führte bei vier Kindern schließlich doch zu einem messbaren Erfolg.

Zu einem geeigneten Impfzeitpunkt nach der Chemotherapie kann anhand der vorliegenden Daten nur schwer ein konkreter Vorschlag gemacht werden. Es existiert naturgemäß eine große individuelle Streuung, einige Kinder reagierten prompt nach der ersten Impfung mit einem ausreichenden Titeranstieg, andere benötigten weitere Impfungen. Ein Zeitraum von mindestens drei Monaten nach Therapieende bis zur ersten Titerkontrolle erscheint sinnvoll, da das Immunsystem eine gewisse Zeit zur Regeneration benötigt und die Titerwerte in den ersten drei Monaten nach Therapie sogar weiter fallen können (27, 28, 29). Fraglich bleibt, ob dann bei allen Kindern, wie in älteren Studien publiziert, von einem normal funktionierenden Immunsystem ausgegangen werden kann. Unsere Ergebnisse lassen dies eher verneinen. Auch die Studie von Mustafa et al. weist in diese Richtung.

Bei den Kindern mit noch ausreichendem Titer im ersten Jahr nach der Therapie weisen die jüngeren Kinder der LR-Gruppe zu einem großen Teil noch – oder bereits wieder – einen ausreichenden Impfschutz auf. Insgesamt gesehen weisen diese Kinder auch noch am ehesten einen Tetanusschutz auf. Zumindest also in der Gruppe der LR-Kinder wäre eine eher abwartende Haltung bezüglich des Impfzeitpunktes und auch der Titerkontrolle vor allem für Tetanus zu empfehlen; der bereits erwähnte Zeitraum von drei Monaten nach beendeter Dauertherapie sollte sicherlich abgewartet werden.

Aufbauend auf dieser Pilotstudie sollten die Einflüsse der Erkrankung und der Therapie auf den Antikörperstatus im Rahmen einer prospektiven Multicenterstudie an einer größeren Patientenzahl geprüft werden. Um die zu erhebenden Daten sinnvoll miteinander vergleichen zu können, ist eine größere Zahl von Testgruppen sowie eine möglichst genaue Definition der einzelnen Gruppen erforderlich. Die Einteilungen könnten beispielsweise nach den ALL-Formen (F-, c-, prae-B-ALL), der angewandten Therapie (mit oder ohne ZNS-Bestrahlung) sowie in Bezug auf das Alter und den vorbestehenden Impfschutz der Kinder erfolgen. Bei allen an der Studie teilnehmenden Kindern sollte bei Diagnosestellung die Höhe des Antikörpertiters für beide Erkrankungen bestimmt werden. Weiter sollten Kinder, die nur eine Grundimmunisierung erhalten haben, getrennt von Kindern mit bereits erfolgter Auffrischimpfung betrachtet werden.

Wichtig ist ein definierter Zeitpunkt für die erste Antikörperbestimmung, zum Beispiel drei Monate nach Therapieende. Das weitere Vorgehen könnte dann folgendermaßen aussehen:

- Fällt hier ein zu niedriger Antikörpertiter auf, wird die zelluläre Immunität getestet, parallel dazu erfolgt direkt eine Auffrischimpfung.
- Nach weiteren vier Wochen wird die humorale Immunität geprüft, die zelluläre Immunität wird ein zweites Mal untersucht, wenn das erste Ergebnis negativ war.

Generell sollte geprüft werden, ob eine alleinige zelluläre Immunität einen ausreichenden Infektionsschutz für die Kinder darstellt.

8 Zusammenfassung

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Verhalten der Diphtherie- und Tetanus-Antikörper bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie nach beendeter Dauertherapie untersucht.

Im Einzelnen wurde geprüft, ob der vor Erkrankung bestehende Impfschutz, das Alter und damit die Anzahl der erfolgten Impfungen sowie die Intensität der Therapie Einfluß auf den Verlauf der Tetanus- und Diphtherie-Antikörpertiter hatten. Ein weiterer Aspekt der Fragestellung war der nach Unterschieden zwischen den Antikörpertitern der beiden Erkrankungen innerhalb der gleichen Alters- bzw. Risikogruppen.

Es wurden 62 Kinder im Alter zwischen sieben Monaten und 16 Jahren untersucht, die alle in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nach dem Therapieprotokoll CoAll-92 behandelt worden waren. Voraussetzung war, dass diese Kinder bei Abschluss der Datenerhebung die Dauertherapie seit mindestens einem Jahr beendet hatten und seit Therapieende rezidivfrei geblieben und in regelmäßigen, definierten Abständen nachuntersucht worden waren.

Die Kinder wurden in Alters- und Risikogruppen eingeteilt, der Impfstatus bei Diagnosestellung und die Anzahl der erfolgten Grundimmunisierungen sowie eventueller Auffrischimpfungen wurden erfasst. Für beide Erkrankungen wurden innerhalb des ersten Jahres nach beendeter Therapie die Titerwerte kontrolliert und erforderliche Auffrischungsimpfungen sowie weitere regelmäßige Titerkontrollen durchgeführt.

Bei der Auswertung der Untersuchung zeigte sich, dass nach der Therapie mehr Kinder einen erhaltenen Impfschutz für Tetanus aufwiesen als für Diphtherie (55 % gegenüber 32 %). Für beide Erkrankungen waren in der HR-Gruppe bei Therapieende mehr Kinder ohne ausreichenden Impfschutz (24 von 28 HR-Kindern gegenüber 18 von 34 LR-Kindern für Diphtherie; 15 von 28 HR-Kindern gegenüber 13 von 34 LR-Kindern für Tetanus).

Während mehr ältere als jüngere Kinder (15 von 18 gegenüber 27 von 44) keinen ausreichenden Schutz mehr gegen Diphtherie aufwiesen, waren die Zahlen für Tetanus relativ ausgeglichen. Alle sieben nicht komplett grundimmunisierten Kinder wiesen nach der Therapie nicht protektive Titerwerte auf.

Nach der ersten Nachimpfung stiegen in der LR-Gruppe bei zwölf von 18 Kindern für Diphtherie und bei elf von 13 Kindern für Tetanus die Titerwerte in einen protektiven Bereich, in der HR-Gruppe nur bei fünf von 24 Kindern für Diphtherie und bei acht von 15 für Tetanus. Das Ansprechen auf die Impfung scheint also ebenfalls mit der Risikogruppe zu korrelieren. Bis zuletzt wiesen bei den bis 6 jährigen drei HR- und drei LR-Kinder und bei den 6-16 jährigen je ein Kind keinen humoralen Impfschutz für Diphtherie auf; ein Kind der bis 6 jährigen war zusätzlich ohne humoralen Schutz gegen Tetanus. Die zelluläre Immunität wurde nur bei vier Kindern untersucht, bei drei Kindern war das Ergebnis positiv.

Eine weiterführende prospektive Multicenterstudie sollte durchgeführt werden, um die Einflüsse der Erkrankung und der Therapie an einer größeren Zahl von Patienten zu prüfen.

9 Literatur

- 1.) Jahresbericht 2004 des Deutschen Kinderkrebsregisters
- 2.) Chessels J M: Recent advances in management of acute leukaemia. Arch Dis Child 2000; 82:438-442
- 3.) Cortes, J E, Kantarjian H M: Acute Lymphoblastic Leukemia. A Comprehensive Review with Emphasis on Biology and Therapy. Cancer 1995; 76:2393-2417
- 4.) Pui C-H, Kane J R, Crist William M: Review. Biology and Treatment of Infant Leukemias. Leukemia 1995, 9:762-769
- 5.) Pinkel D: Five-Year Follow-Up of „Total Therapy“ of Childhood Lymphocytic Leukemia. JAMA 1971, 216:648-652
- 6.) Pinkel D: Curing Children of Leukemia. Cancer 1987, 59:1683-1691
- 7.) Pui C-H; Crist W M: Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1994, 124:491-503
- 8.) Leiper A D, Chessels J: Acute lymphoblastic leukaemia under 2 years. Arch Dis Child 1986, 61:1007-1012
- 9.) Pui C-H, Evans W E: Editorial: Acute Lymphoblastic Leukemia in Infants. J Clin Oncol 1999, 17:438-440
- 10.) Borella L, Webster R G: The Immunosuppressive Effects of Long-Term Combination Chemotherapy in Children with Acute Leukemia in Remission. Cancer Res 1971, 31:420-426
- 11.) Borella L, Green A A, Webster R G: Immunologic Rebound After Cessation of Long-Term Chemotherapy in Acute Leukemia. Blood 1972, 40:42-51
- 12.) Hitzig W H, Plüss H J, Joller P, Pilgrim U, Tacier-Eugster H, Jakob M: Studies on the immune status of children with acute lymphocytic leukaemia. II. In remission with and without cytostatic treatment. Clin exp Immunol 1976, 26:414-418
- 13.) Van der Does-van den Berg A, Hermans J, Nagel J, van Steenis G: Immunity to Diphtheria, Pertussis, Tetanus and Poliomyelitis in Children with Acute Lymphocytic Leukemia After Cessation of Chemotherapy. Pediatr 1981, 67:222-229
- 14.) De Vaan G A M, van Munster P J J, Bakkeren J A J M: Recovery of Immune Function After Cessation of Maintenance Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) of Childhood. Eur J Pediatr 1982, 139:113-117

- 15.) Alanko S, Pelliniemi T-T, Salmi T T: Recovery of Blood B-Lymphocytes and Serum Immunglobulins After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1991, 69:1481-1486
- 16.) Henze G, Langermann H-J, Fengler R, Brandeis M, Evers K G, Gadner H, Hinderfeld L, Jobke A, Kornhuber B, Lampert F, Lasson U, Ludwig R, Müller-Wehrich S, Neidhardt M, Nessler G, Niethammer D, Rister M, Ritter J, Schaaff A, Schellong G, Stollmann B, Treuner J, Wahlen W, Weinel P, Wehinger H, Riehm H: Therapiestudie BFM 79/81 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen: intensivierete Reinduktionstherapie für Patientengruppen mit unterschiedlichem Rezidivrisiko. *Klin Päd* 1982, 194:195-203
- 17.) Winkler K, Matzke E, Caspers S, Erttmann R, Grosch-Wörner I, Kabisch H, Müller J, Landbeck G: Vorstellung der kooperativen Studie COALL-80 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter. *Klin Päd* 1981, 193:155-158
- 18.) Winkler K, Beron G, Erttmann R, Jürgens H, Göbel U, Gutjahr P, Kabisch H, Kuhn N, Spaar H-J, Drescher J, Thomas P, Landbeck G: COALL-80-Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter – Zwischenbericht. *Klin Päd* 1983, 195:161-167
- 19.) Janka G E, Winkler K, Jürgens H, Göbel U, Gutjahr P, Spaar H-J: Akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter: Die COALL-Studien. *Klin Päd* 1986, 198:171-177
- 20.) Janka-Schaub G E, Winkler K, Göbel U, Graubner U, Schwenger M, Haas R J, Jürgens H, Spaar J: Kooperative Studie COALL-85 für Risikopatienten mit akuter lymphatischer Leukämie: Erste Ergebnisse. *Klin Päd* 1988, 200:171-177
- 21.) Dupuy J M, Kourilsky F M, Fradelizzi D, Feingold N, Jacquillat C, Bernard J, Dausset J: Depression of Immunologic Reactivity of Patients with Acute Leukemia. *Cancer* 1971, 27:323-331
- 22.) Hitzig W H, Plüss H J, Joller P, Pilgrim U, Tacier-Eugster H, Jakob M: Studies on the immune status of children with acute lymphocytic leukaemia. I Early phase before and after first remission. *Clin exp Immunol* 1976, 26:403-413
- 23.) Kung F H, Orgel H A, Wallace W W, Hamburger R N: Antibody Production Following Immunization with Diphtheria and Tetanus Toxoids in Children Receiving Chemotherapy During Remission of Malignant Disease. *Pediatr* 1984, 74:86-89
- 24.) Ridgway D, Wolff L J, Deforest A: Immunization Response Varies With Intensity of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy. *AJDC* 1991, 145:887-891
- 25.) Ridgway D, Wolff L J: Active Immunization of Children with Leukemia and Other Malignancies. *Leuk and Lymph* 1993, 9:177-192

- 26.) Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, Lakomek M, Krone B: Impact of Conventional Chemotherapy on Levels of Antibodies Against Vaccine-Preventable Diseases in Children Treated for Cancer. *Scand J Infect Dis* 2003, 35:851-857
- 27.) Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, Zanesco L, Cesaro S: Assessment of Humoral Immunity to Poliomyelitis, Tetanus, Hepatitis B, Measles, Rubella and Mumps in Children after Chemotherapy. *Cancer* 2004, 101 :635-640
- 28.) Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al: Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998, 20:451-457
- 29.) Fioredda F, Plebani A, Hanau G, Haupt R, Giacchino M, Barisone E, Balbo L, Castagnola E : Re-Immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy : a possible strategy. *Eur J Haematol* 2005, 74 :20-23
- 30.) Von der Hardt K, Jüngert J, Beck J D, Heininger U: Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic Therapy in children and adolescents – a retrospective analysis. *Vaccine* 2000, 18:2999-3004
- 31.) Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J: Intensive Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leucemia Reduces Immune Responses to Diphtheria, Tetanus and Haemophilus influenza Type b. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, 26:727-734
- 32.) Rieger J, Kuhlmann D: Diphtherieimmunität der Bevölkerung in Deutschland. *Gesundheitswesen* 1994, 56:667-671
- 33.) Pilars de Pilar C E, Spiess H: Diphtherie- und Tetanusantikörper bei Kindern und jungen Erwachsenen. *Dtsch med Wschr* 1981, 106:1341-1345

10 Abkürzungsverzeichnis

ALL	akute lymphoblastische Leukämie
STIKO	Ständige Impfkommission
HR	High Risk
LR	Low Risk
EFS	evidence-free-survival
VCR	Vincristin
DNR	Daunorubicin
PRED	Methylprednisolon
MTX	Methotrexat
CCF	Leukovorin
ASP	Asparaginase
6 MP	6-Mercaptopurin
VM 26	Teniposid
ARA-C	Cytosin-Arabinosid
6TG	Thioguanin
CYC	Cyclophosphamid

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Bettina Persch
Adresse	Alte Heerstraße 68 41564 Kaarst
Geburtstag	14.09.1974
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	ledig
Konfession	römisch – katholisch

Studium

10/94 – 05/01	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:
22.05.2001	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Gesamtnote gut

Beruflicher Werdegang

11/01 – 06/04	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum, dann als Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie, Schmerztherapie und operative Intensivmedizin des Florence-Nightingale-Krankenhauses der Diakonie Kaiserswerth, Düsseldorf
seit 07/04	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Städtischen Kliniken Neuss GmbH, Lukaskrankenhaus, Neuss

Dissertation

Leitung:	Herr Prof. Dr. med. U. Göbel, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf
Thema:	„Impfantikörper und Reimmunisierung gegen Diphtherie und Tetanus nach erfolgreicher Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern“

Impfantikörper und Reimmunisierung gegen Diphtherie und Tetanus nach erfolgreicher Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Verhalten der Diphtherie- und Tetanus-Antikörper bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie nach beendeter Dauertherapie untersucht.

Im Einzelnen wurde geprüft, ob der vor Erkrankung bestehende Impfschutz, das Alter und damit die Anzahl der erfolgten Impfungen sowie die Intensität der Therapie Einfluß auf den Verlauf der Tetanus- und Diphtherie-Antikörpertiter hatten. Ein weiterer Aspekt der Fragestellung war der nach Unterschieden zwischen den Antikörpertitern der beiden Erkrankungen innerhalb der gleichen Alters- bzw. Risikogruppen.

Es wurden 62 Kinder im Alter zwischen sieben Monaten und 16 Jahren untersucht, die alle in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nach dem Therapieprotokoll CoAll-92 behandelt worden waren. Voraussetzung war, dass diese Kinder bei Abschluss der Datenerhebung die Dauertherapie seit mindestens einem Jahr beendet hatten und seit Therapieende rezidivfrei geblieben und in regelmäßigen, definierten Abständen nachuntersucht worden waren.

Die Kinder wurden in Alters- und Risikogruppen eingeteilt, der Impfstatus bei Diagnosestellung und die Anzahl der erfolgten Grundimmunisierungen sowie eventueller Auffrischimpfungen wurden erfasst. Für beide Erkrankungen wurden innerhalb des ersten Jahres nach beendeter Therapie die Titerwerte kontrolliert und erforderliche Auffrischungsimpfungen sowie weitere regelmäßige Titerkontrollen durchgeführt.

Bei der Auswertung der Untersuchung zeigte sich, dass nach der Therapie mehr Kinder einen erhaltenen Impfschutz für Tetanus aufwiesen als für Diphtherie (55 % gegenüber 32 %). Für beide Erkrankungen waren in der HR-Gruppe bei Therapieende mehr Kinder ohne ausreichenden Impfschutz (24 von 28 HR-Kindern gegenüber 18 von 34 LR-Kindern für Diphtherie; 15 von 28 HR-Kindern gegenüber 13 von 34 LR-Kindern für Tetanus).

Während mehr ältere als jüngere Kinder (15 von 18 gegenüber 27 von 44) keinen ausreichenden Schutz mehr gegen Diphtherie aufwiesen, waren die Zahlen für Tetanus relativ ausgeglichen. Alle sieben nicht komplett grundimmunisierten Kinder wiesen nach der Therapie nicht protektive Titerwerte auf.

Nach der ersten Nachimpfung stiegen in der LR-Gruppe bei zwölf von 18 Kindern für Diphtherie und bei elf von 13 Kindern für Tetanus die Titerwerte in einen protektiven Bereich, in der HR-Gruppe nur bei fünf von 24 Kindern für Diphtherie und bei acht von 15 für Tetanus. Das Ansprechen auf die Impfung scheint also ebenfalls mit der Risikogruppe zu korrelieren. Bis zuletzt wiesen bei den bis 6 jährigen drei HR- und drei LR-Kinder und bei den 6-16 jährigen je ein Kind keinen humoralen Impfschutz für Diphtherie auf; ein Kind der bis 6 jährigen war zusätzlich ohne humoralen Schutz gegen Tetanus. Die zelluläre Immunität wurde nur bei vier Kindern untersucht, bei drei Kindern war das Ergebnis positiv.

Eine weiterführende prospektive Multicenterstudie sollte durchgeführt werden, um die Einflüsse der Erkrankung und der Therapie an einer größeren Zahl von Patienten zu prüfen.

Impfantikörper und Reimmunisierung gegen Diphtherie und Tetanus nach erfolgreicher Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Verhalten der Diphtherie- und Tetanus-Antikörper bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie nach beendeter Dauertherapie untersucht.

Im Einzelnen wurde geprüft, ob der vor Erkrankung bestehende Impfschutz, das Alter und damit die Anzahl der erfolgten Impfungen sowie die Intensität der Therapie Einfluß auf den Verlauf der Tetanus- und Diphtherie-Antikörpertiter hatten. Ein weiterer Aspekt der Fragestellung war der nach Unterschieden zwischen den Antikörpertitern der beiden Erkrankungen innerhalb der gleichen Alters- bzw. Risikogruppen.

Es wurden 62 Kinder im Alter zwischen sieben Monaten und 16 Jahren untersucht, die alle in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nach dem Therapieprotokoll CoAll-92 behandelt worden waren. Voraussetzung war, dass diese Kinder bei Abschluss der Datenerhebung die Dauertherapie seit mindestens einem Jahr beendet hatten und seit Therapieende rezidivfrei geblieben und in regelmäßigen, definierten Abständen nachuntersucht worden waren.

Die Kinder wurden in Alters- und Risikogruppen eingeteilt, der Impfstatus bei Diagnosestellung und die Anzahl der erfolgten Grundimmunisierungen sowie eventueller Auffrischimpfungen wurden erfasst. Für beide Erkrankungen wurden innerhalb des ersten Jahres nach beendeter Therapie die Titerwerte kontrolliert und erforderliche Auffrischungsimpfungen sowie weitere regelmäßige Titerkontrollen durchgeführt.

Bei der Auswertung der Untersuchung zeigte sich, dass nach der Therapie mehr Kinder einen erhaltenen Impfschutz für Tetanus aufwiesen als für Diphtherie (55 % gegenüber 32 %). Für beide Erkrankungen waren in der HR-Gruppe bei Therapieende mehr Kinder ohne ausreichenden Impfschutz (24 von 28 HR-Kindern gegenüber 18 von 34 LR-Kindern für Diphtherie; 15 von 28 HR-Kindern gegenüber 13 von 34 LR-Kindern für Tetanus).

Während mehr ältere als jüngere Kinder (15 von 18 gegenüber 27 von 44) keinen ausreichenden Schutz mehr gegen Diphtherie aufwiesen, waren die Zahlen für Tetanus relativ ausgeglichen. Alle sieben nicht komplett grundimmunisierten Kinder wiesen nach der Therapie nicht protektive Titerwerte auf.

Nach der ersten Nachimpfung stiegen in der LR-Gruppe bei zwölf von 18 Kindern für Diphtherie und bei elf von 13 Kindern für Tetanus die Titerwerte in einen protektiven Bereich, in der HR-Gruppe nur bei fünf von 24 Kindern für Diphtherie und bei acht von 15 für Tetanus. Das Ansprechen auf die Impfung scheint also ebenfalls mit der Risikogruppe zu korrelieren. Bis zuletzt wiesen bei den bis 6 jährigen drei HR- und drei LR-Kinder und bei den 6-16 jährigen je ein Kind keinen humoralen Impfschutz für Diphtherie auf; ein Kind der bis 6 jährigen war zusätzlich ohne humoralen Schutz gegen Tetanus. Die zelluläre Immunität wurde nur bei vier Kindern untersucht, bei drei Kindern war das Ergebnis positiv.

Eine weiterführende prospektive Multicenterstudie sollte durchgeführt werden, um die Einflüsse der Erkrankung und der Therapie an einer größeren Zahl von Patienten zu prüfen.

30.11.05 *U. Jahn*