

Infektionsprävention bei Immunsuppression Schwerpunkt Multiples Myelom

Rainer Gattringer



Infektionsgefährdung durch

- “Störung” der Immunabwehr bedingt durch
 - **Die Erkrankung selbst**
 - Plasmazellen; gestörte AK-Produktion und AK-Funktion
 - **Die Therapeutika**
 - z. B.: Proteasomen-Inhibitoren (Pi)(Bortezomib); Chemotherapeutika; Immunmodulatoren (Pomalidomid (Imnovid®), Lenalidomid (Revlimid®); Antikörper (CD38-Antikörper/ Daratumumab) ; Glukokortikoide
 - Stammzellentransplantation (SZT)
 - Erhaltungstherapie

Komplikationen durch Infektionen

- Problem der unterschiedlichen Interpretationen der Literatur-Daten
- Unterschiedliche Gefährdungsgrade in den unterschiedlichen Stadien
- Unterschiedliche Gefährdung bei den einzelnen Medikationen
- Für die einzelnen Fragestellungen der Infektionsgefährdung, -therapie und -prävention ungenügend Studien, Daten
- Empfehlungen und Vorgehen basieren meist auf Expertenmeinung, jedoch nicht auf Evidenz

Infektionsrisiko

- MM-Patienten haben ein 7-fach höheres Risiko an **bakteriellen Infektionen** zu erkranken
 - 11x so hoch im ersten Jahr
- MM-Patienten haben ein 10-fach höheres Risiko an **virealen Infektionen** zu erkranken
 - 18x höher im ersten Jahr

Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015;100(1):107–13.

Welche Erreger sind die häufigsten

- **Bakterien**
 - Escherichia coli (Darmbakterien)
 - Clostridium difficile (Durchfallserreger)
 - Pneumokokken (häufigste Lungenentzündungserreger)
- **Viren**
 - Varicellen/Zoster (Gürtelrose)
 - Cytomegalieviren
 - Herpesviren
 - Influenza
 - RSV
 - Hepatitis

Welche Erreger sind die häufigsten

- Häufiger bei hoher Kortison-Therapie
 - **Pilze**
 - Hefepilze
 - Candida spp.
 - Schimmelpilze
 - Aspergillus spp.

Wichtige infektiologische Informationen

- Vorgeschichte
 - Hepatitis, Tuberkulose, Zoster, Varicellen, etc....
- Derzeit bestehende Infektionen
 - Lungenentzündung, HIV etc....
- Informationen über den Impfschutz
- Eventuell Screening bzgl. Multiresistenter Bakterien
- Screening bzgl. HIV, Hepatitis, Varicellen,
 - Je nach Herkunft event. Tuberkulose etc....

Wie kann man Infektionen verhindern

- **Antibiotika-Prophylaxe zur Verhinderung von bakteriellen Infektionen**
 - Keine generellen Empfehlungen
 - Sehr oft verwendet: Ciprofloxacin, Levofloxacin; Trimethoprim/Sulfa
 - z. B.: nach SZT
- **Virusstatika-Prophylaxe während der Therapie**
 - (Val)Aciclovir/Zoster und Herpes
 - Valganciclovir/CMV
 - Therapie mit Pis oder Daratumumab; SZT
 - Tenofovir bei chronischer Hepatitis B
- **Pilz-Prophylaxe**
 - Mukositis
 - Kortisontherapie

Wie kann man Infektionen verhindern/therapieren

- **Therapie von Infektionen**
 - **Großzügigere Gabe von Antibiotika bei Infektionsverdacht**
 - Auch großzügigere Gabe von Breitspektrum-Antibiotika
 - **Antibiotika-Therapie immer ein Abwägen der Für und Wider**
 - Jedoch bei MM-Patienten Überwiegen der Fürs
 - Trotz möglicher Nebenwirkungen (z. B. Clostridien/Durchfall)

Wie kann man Infektionen verhindern

- Diskussion über die regelmäßige Gabe von Immunglobulinen
- Vor allem bei Therapie mit Daratumumab

Infektionsvermeidung durch Immunisierung Welche Möglichkeiten bieten Impfungen beim MM?

Allgemeines

- **Impfen, eine Erfolgsgeschichte**
 - Pocken
 - Kinderlähmung (Polio)
- Problem: Masern, Keuchhusten, Influenza
- Erreger, die von Mensch zu Mensch übertragen werden, können durch eine hohe Durchimpfungsrate „verschwinden“



Wie „funktioniert“ eine Impfung

- Durch die Schutzimpfung wird im Körper die Reaktion auf eine Infektion nachgeahmt
- Es kommt zu einer Immunantwort
- Ein „immunologisches Gedächtnis“ und Abwehrstoffe (Antikörper) werden aufgebaut
- Bei Kontakt mit dem Infektionserreger steht dann bereits eine schnelle, adäquate Abwehrreaktion zur Verfügung
- Impfungen bieten einen individuellen Schutz und einen Herdenschutz
 - Besonders wichtig bei Personen, die nicht geimpft werden können (z. B.: Säuglinge, Immunsupprimierte)

Wirkung und Nebenwirkung

- Impfstoffe sind Arzneien
- Wirkung und Nebenwirkung
- Impfreaktionen
 - Im Prozentbereich
- Impfkomplicationen
 - Im Promillebereich
- **Sorgsame Abschätzung der Notwendigkeit; Beratung durch Ärzte in Anspruch nehmen;**

Inhalt Impfstoffe

- Impfantigene
- Inaktivierungsmittel
- Konservierungsmittel
- Stabilisatoren
- Adjuvantien
- Restsubstanzen aus dem Herstellungsprozess

Ist noch ein Schutz vorhanden?

- Bei **manchen** Impfungen ist eine Überprüfung des Impfschutzes durch eine Blutuntersuchung im Labor möglich
- Der gemessene Schutz kann mit der Schutzrate gut korreliert werden
- Beispiele:
 - Hepatitis A
 - Hepatitis B
 - FSME
 - Tetanus
- Nicht bei allen Impfungen möglich!
- Bei Immunsuppression unterschiedliche Auffrischungsintervalle!

Impfpräventable Erkrankungen bei MM

- Pneumokokken
- Influenza
- Zoster
- Sehr oft wird nicht an diese Form der Prävention gedacht
 - Nicht „institutionalisiert“
- Impferfolg aufgrund der bestehenden Immunsuppression bei immunsupprimierten Personen fraglich
- Jedoch wann Impfen um maximalen Erfolg zu erzielen?

SZT/Impfung

- Die Immunität des Spenders kann auf den Empfänger übertragen werden. Es hat sich gezeigt, dass die Impfungen des Spenders günstige Auswirkungen auf die Immunität des Empfängers nach SZT haben
- Immunkompetente Spender sollten gemäß den offiziellen Empfehlungen des Österreichischen Impfplans geimpft sein. Allerdings soll innerhalb eines Zeitfensters von vier Wochen vor der Stammzellengewinnung keine Lebendimpfung (z.B. MMR, MMRV, Varizellen, Herpes zoster) verabreicht werden, da hier keine Daten zur Sicherheit des Empfängers vorliegen

Welche Impfstoffe soll/darf ich bei Immunsuppression verwenden

- **Totimpfstoffe**
 - es besteht jedoch die Möglichkeit eines ungenügenden Impfschutzes
- **Lebendimpfstoffe: Achtung!**
 - Inaktivierung von Toxinbildung oder anderen Virulenzfaktoren gerade so weit gehen soll, dass sie unerwünschte Reaktionen verhindert, aber nicht so weit, dass sie die Immunogenität der Impfung zu sehr beeinträchtigt
 - Dieses subtile Gleichgewicht wird jedoch für gesunde Probanden ermittelt und muss daher auf immunsupprimierte Patienten nicht zutreffen
- **Konjugierte Impfstoffe**

Herpes Zoster

- Erwachsenenimpfung
- Eine Impfung gegen Herpes Zoster wird für Personen ab dem vollendeten 50. Lebensjahr empfohlen. Es ist keine Prüfung des Immunitätsstatus vor der Impfung notwendig.
- Nach rezidivierendem Herpes Zoster kann im Mindestabstand zur letzten Erkrankung (akute Symptome müssen abgeklungen sein) von 2 Monaten geimpft werden.
- Derzeit sind zwei Impfstoffe zugelassen: ein Lebendimpfstoff (Zostavax) und seit 2018 der **Totimpfstoff Shingrix** (rekombinantes Glykoprotein E mit Adjuvans AS01B).
- Da der Lebendimpfstoff Zostavax nach wenigen Jahren an Wirksamkeit verliert und bei Immundefizienz kontraindiziert ist, wird er nicht mehr empfohlen.
- Stattdessen ist der Verwendung von Shingrix empfohlen: Der neue Totimpfstoff zeichnet sich durch eine hohe, lange persistierende Wirksamkeit sowohl hinsichtlich der Prävention von Herpes Zoster als auch postherpetischer Neuralgie aus

Impfpräventable Erkrankungen bei MM

- Wenige Daten über die Wirksamkeit von Impfungen zu den einzelnen Phasen der Therapie/Erkrankung
- „*Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.*“

Lancet. 2018 May 26;391(10135):2116-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30631-7. Epub 2018 May 24.

Zeitpunkte für eine Impfung

- **Bei Diagnosestellung**
 - Fokus natürlich auf Therapiebeginn
 - Impfung rückt in den Hintergrund
 - Bildung von Antikörper überhaupt möglich?
 - Zelluläre Ebene!
 - Daten, dass ein Ansprechen vorliegt
 - Pneumokokken (konjugierten Impfstoff),
 - Varicellen ?
 - Di-Tet-Pert-Polio
 - Influenza?
 - Keine Lebendimpfstoffe

Zeitpunkte für eine Impfung

- **Hochdosistherapie vor SZT**
 - Geringes Ansprechen
- Wenige Daten wie hoch das Ansprechen wirklich ist
- Proteasomen-Inhibitoren (Pi) Bortezomib
 - Schlechte Impferfolge
- Antikörper mit B-Zelldepletion
 - Sehr schlechte Impferfolge

Effect of daratumumab on normal plasma cells, polyclonal immunoglobulin levels, and vaccination responses in extensively pre-treated multiple myeloma patients

by Kristine A. Freichs, Patricia W.C. Bosman, Jeroen E. van Velzen, Pieter L.A. Fraaij, Marion F.G. Koopmans, Gouti E. Rimmelzwaan, Inger S. Nijhof, Andries C. Bloem, Tuna Mutis, Sonja Zwegman, and Niels W.C.J. van de Donk

Haematologica 2019 [Epub ahead of print]

rituximab.¹⁵ We therefore recommend routine vaccination, also in patients undergoing daratumumab treatment, to reduce infection-related morbidity and mortality. Furthermore, daratumumab-treated patients with low IgG levels and recurrent infections may benefit from IgG substitution therapy.

Nach SZT + Immunmod. Substanz (z. B. Revlimid)

- Ansprechen auf Impfungen ganz gut
- Dafür die besten Empfehlungen
- Frühestens 6 Monate nach SZT
- Bei allogener SZT Impferfolg auch abhängig ob GvHD vorhanden
- Impftiterkontrollen durchführen und regelmäßig überprüfen

Tab. 10: Impfungen NACH SZT

Impfstoff	Alter bzw. Zielpopulation	Anzahl an Dosen	Frühester Zeitpunkt (Zeitraumen) für Impfung und Booster nach SZT	Anmerkungen
Diphtherie Tetanus Pertussis	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	3x DTap Booster	6 Monate 18 Monate	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio, Hib, (HepB) auch als Kombinationsimpfung in allen Altersgruppen
Polio (IPV)		3x Booster	6 (-12) Monate	Bei DTap-Applikation
Hib (konj.)		3x Booster	6 (-12) Monate 18 Monate	Bei DTap-, IPV-Applikation
Masern Mumps Röteln	Masern-sero- negative Kinder, Jugendliche, Erwachsene	2x	24 Monate nach SZT und 8-11 Monate nach letzter i.v. Immun- globulin(VIG)-Gabe	Voraussetzung: weder GvHD noch bestehende Immunsuppression
Varizellen	Varizellen- seronegative Patienten	2x	24 Monate und 8-11 Monate nach letzter VIG-Gabe (oder früher im Fall eines Ausbruchs)	Voraussetzung: weder GvHD noch bestehende Immunsuppression; Als Einzelimpfung (nicht als MMRV)
Pneumokokken	PNC13: Kinder, Erwachsene	3x	3 (-6) Monate	Anschließend nach 3x PNC13: PPV23, so keine GvHD bzw. PNC13 bei GvHD
	PPV23 (ab 2 Jahren) bzw. bei GvHD: Booster mit PNC13	1x (als 4. Dosis)	12 (-18) Monate	
Influenza- Totimpfstoff	Alle ≥ 6 Monate	1x jährlich	6 Monate 4 Monate bei Epidemie lt. offizieller Verlautbarung	Lebendimpfstoff ist kontraindiziert! Inaktivierter Impfstoff: Bevorzugt 2 Dosen im Abstand von 4 Wochen (für alle Altersgruppen analog zur Erstimpfung bei Kindern)

Impfstoff	Alter bzw. Zielpopulation	Anzahl an Dosen	Frühester Zeitpunkt (Zeitraumen) für Impfung und Booster nach SZT	Anmerkungen
Meningokokken Men C (konj.; optional MCV4 [A,C, W, Y konj.])*	Kinder, Jugendliche	3x	6 (-12) Monate	Alternativ kann statt 3. Teil- impfung auch MCV4** (ACWY konj.) in Erwägung gezogen werden
Men B	>6 Monate – 2 Jahre >2 Jahre	3x 2x	6 – 12 Monate*	Keine Daten vorhanden
Hepatitis B	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	3x Booster	6 (-12) Monate 18 Monate	Wenn post vacc. Anti-HBs- Konzentration <10mIU/ml, dann zweite 3-Dosen Serie (evtl. Anti- HBs-Testung schon nach der ersten dieser 3 Dosen)
Hep A		Falls nur Hep. A: 2x Falls Kombiimpfung mit Hep. B: 3x + Booster	6 (-12) Monate	Impfung in Erwägung ziehen
FSME		3x Booster	6 (-12) Monate* 18 Monate	

Andere Präventionsmaßnahmen

- **(Haushalts-)Kontaktpersonen und medizinische Betreuer von SZT-Patienten sollten über einen entscheidenden Schutz** gemäß den Empfehlungen des Österreichischen Impfplans sowie den erweiterten Empfehlungen „Impfungen für MitarbeiterInnen des Gesundheitswesens“ verfügen
- Besonders wichtig ist hier ein **Schutz der Kontaktpersonen vor Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster, Influenza (inaktiviert; jährlich), Polio (IPV) und Hepatitis A**
- Sollten Kontaktpersonen nach der Varizellen/Zoster-Impfung Hautläsionen aufweisen, ist ein enger Kontakt zum Patienten so lange zu vermeiden, bis diese Läsionen wieder abgeklungen sind
- Sollten Säuglinge (z.B. Geschwister) mit einem Rotaviren- Impfstoff geimpft worden sein, darf für die Dauer von vier Wochen nach Impfung kein Kontakt des Patienten mit Windeln dieses Kindes stattfinden.

Andere Präventionsmaßnahmen



- **Händehygiene**
 - vor dem Essen und Hantieren mit Nahrung
 - nach dem Toilettenbesuch
 - nach Kontakt mit Tieren, Erde, Pflanzen
 - nach Kontakt mit Wunden
- **Atemwegsinfekte**
 - Meiden von
 - Kontakt mit Personen mit respiratorischen
 - Infekten (Atemwegsinfekten)
 - von großen Menschenansammlungen
 - von Baustellen und Orten starker Staubentwicklung
 - Vermeiden von Gartenarbeit (Pilzsporen in Erde)

Prävention/Reisen



- In Entwicklungsländer sind keine Reisen vor Ablauf der schweren Immunsuppression zu empfehlen – bei autolog Transplantierten nicht vor 6 (eventuell 3) Monaten und im Anschluss nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt.
- Besprechen Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt, wann Sie in welche Länder reisen können.
- Achten Sie generell noch genauer auf Nahrungsmittel- und Trinkwasserhygiene
- Bei der Auswahl von Obst und Gemüse gilt: „Cook it, peel it or leave it“!
- (= „kochen, schälen oder weglassen“)
- Wasser nur aus originalverschlossenen (!) Flaschen – ist dies nicht erhältlich, abkochen (mindestens 3 Minuten kochen lassen) oder verwenden Sie als „Notlösung“ Iod-Desinfektionstabletten oder Wasserfilter
- Reiseapotheke

Zusammenfassung



- Infektionen sind leider ein häufiges Begleitphänomen bei MM
- Möglichkeit der antimikrobiellen Prophylaxen
- Großzügige Indikation für antimikrobielle Therapie
- Impfung als Prävention möglich
- Wirkung je nach Verlauf und Therapieform sehr unterschiedlich
- Auch wenn höchste Immunsuppression notwendig und keine Änderung in Sicht, dann Impfungen durchführen
- Herdenschutz nützen!
- Alle Formen der Prophylaxe nützen



Herzlichen Dank !

*Berufung
Leben.*