

5.årsoppgave , Stadium IV, medisinstudiet
Universitetet i Tromsø

Immunologisk rekonstitusjon og respons på
vaksinering hos kreftpasienter som har
gjennomgått høydoseterapi med autolog
stamcellestøtte

Alf André Finnseth, kull 97.

Veileder: Dr. Tone Nordøy

Tromsø 1. september 2002

Innhold

Resyme

1.0 Innledning	side 1
2.0 Del 1: Litteraturstudie	side 1
2.1 Høydosebehandling med stamcellestøtte	side 1
2.2 Hvordan utføres stamcellehøstinga/ om stamcellehøsting	side 3
3.0 Immunologisk rekonstitusjon etter høydosebehandling	side 4
3.1 Immunforsvaret	side 4
3.1a Det spesifikke immunsystemet	side 5
3.1b T lymfocytter	side 5
3.1c B lymfocytter	side 7
3.2 Immunologisk rekonstitusjon etter HMAS	side 8
3.2a T lymfocytter	side 9
3.2b B lymfocytter	side 10
3.3 Infeksjons typer som lett kan oppstå i postransplantasjons perioden	side 10
4.0 Om vaksinerings	side 11
Del II	
5.0 Undersøkelse	side 13
5.1 Innledning	side 13
5.2 Matriale og metode	side 14
5.3 Resultater	side 15
5.4 Diskusjon	side 16
Vedlegg I, tabeller og diagrammer	side 19
Litteraturliste	side 30
Vedlegg II, korrespondanser og informasjon	

Resyme

Fra de tidlige forsøk med stamcellestøtte begynte på slutten av 40-tallet og fram til i dag har det skjedd en rivende utvikling innenfor feltet kreftbehandling og stamcelle transplantasjon. Man begynte forsøk på dyr, gikk så over til mennesker hvor man først hentet beinmarg fra annen giver. I dag kan man høste stamceller fra pasienten, enten via beinmargstransplantasjon eller ved å høste stamceller fra en perifer vene. Man bruker fortsatt allo- og autobeinmargstransplantasjon. Hos kreft pasienter åpner dette muligheten for å gi høye doser cellegift som behandling ved enkelte kreftformer og mulighet for kurasjon. De høye doser cytostatika vil ta livet av de bloddannende cellene i beinmargen. Ved å gi tilbake stamceller til pasienten vil produksjonen kunne ta seg opp igjen. I fasen før dette skjer, i aplasi fasen er pasientene utsatt for infeksjoner som for eksempel *Pneumocystis carini*. I denne oppgaven har jeg først gjort et litteraturstudium hvor jeg presenterer det normale immunsystem i korte trekk. Deretter mer inngående hva som skjer med immunsystemet til pasienter som har gjennomgått høydose behandling med stamcelle støtte. Man ser at det skjer endringer spesielt i det spesifikke immunsystem. Ratioen mellom CD4+ T lymfocytter og CD8+ lymfocytter endres. En undergruppe av T lymfocytter reduseres, de såkalte naive CD4+CD45+RA T lymfocyttene. Disse endringene ser ut til å vare flere år etter at behandlingen er avsluttet. T lymfocyttene er en viktig del av infeksjons forsvaret. De spiller en hovedrolle ved infeksjon med intracellulære agens som for eksempel virus. Spesielt viktig ved vaksinerings hvor man er avhengig av T celler for aktivering av B celler for produksjon av antistoffer og for å oppnå immunologisk hukommelse. Bortsett fra T cellene så er de andre immuncellene noe endret like etter behandlinga men kommer seg til normale verdier etter relativt kort tid. B celle rekonstitusjonen følger stort sett det mønstret man ser tidlig i B celleutviklinga hos nyfødte. Enkelte har også kunnet vise at Ig G og Ig A konsentrasjon vil være redusert i over 6 måneder etter behandlinga.

I siste del av litteraturstudien avslutter jeg med å si litt om vaksinerings som en forberedelse til del 2 av oppgaven.

I del 2 har vil jeg presentere resultatene fra en undersøkelse hvor jeg ser på vaksineresponsen til pasienter som har gjennomgått høydose behandling med stamcelle støtte. Man har i tidligere undersøkelser sett at pasienter som har gjennomgått beinmargstransplantasjon har redusert antistoffnivå for mange av antigenene de før er vaksinert mot. Videre har de en fraværende eller dårligere booster respons sammenlignet med friske. I min undersøkelse sjekket jeg antistoff nivå før og etter vaksinerings mot tetanus, polio, difteri og pneumokokker.

Mange pasienter hadde beskyttende antistoff nivå 1-6 år etter behandlinga. Imidlertid var antistoff konsentrasjonen lavere enn i den friske kontroll gruppen. Responsen på 1 vaksine er klart redusert sammenlignet med kontrollgruppen. Først etter at pasientene har gjennomgått et fullt vaksinasjons program har de tilfredsstillende antistoff nivå. Når det gjelder pneumokokk vaksinen så viser resultatene at også her har pasientene lavere antistoff nivå etter 1 vaksine sammenlignet med kontrollgruppen.

1.0 INNLEDNING

Jeg har valgt å skrive min 5. års oppgave innen emnet kreft og immunologi. Oppgaven består av 2 deler. Den første delen er et litteraturstudium. Her vil jeg redgjøre for prinsippene for høydosebehandling med cytostatika(cellegift) og autolog stamcellestøtte som behandling av kreftsykdommer. Jeg vil kort nevne indikasjonene for denne behandlingen ved malignt lymfom, cancer mammae og cancer testis; og vil ta for meg hvordan behandlingen utføres. Videre vil jeg ta for meg immunforsvaret generelt i korte trekk. Dette fordi immunforsvaret påvirkes av høydosebehandlingen. Spesielt det spesifikke immunsystemet vil bli omtalt mer inngående. Det er i det spesifikke immunsystemet en har funnet de tydeligste endringene hos denne pasientgruppen sammelignet med friske. Videre vil jeg i litteraturstudiet redgjøre for den immunologiske rekonstitusjonen etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og trekke paralleller til pasienter hvor beinmarg har vært brukt som stamcellekilde. Hensikten er å se på immunforsvarets funksjon etter behandlingen. Er det forskjeller mellom det å høste stamceller fra perifert blod og det å bruke beinmarg m.h.t. den immunologiske rekonstitusjon? Til slutt i litteraturstudiet vil jeg som en forberedelse til forsøksdelen redgjøre kort for prinsippene for vaksiner og si litt om vaksinene vi bruker i undersøkelsen. I del 2 presenteres en undersøkelse hvor jeg har sett på vaksineresponsen hos pasienter som har gjennomgått HMAS. Pasientgruppen som deltar har fått høydose behandling ved Universitets sykehuset i Nord-Norge (UNN) i perioden 1995 til 2000. Hva skjer med responsen på vaksiner? Har disse pasientene effekt av tidligere gitte vaksiner?

2.0 DEL 1 : LITTERATURSTUDIE

2.1 HØYDOSEBEHANDLING MED STAMCELLESTØTTE

De første forsøk med stamcellestøtte begynte på slutten av førtitallet/ begynnelsen av 50 tallet. Lorenz og kolleger gjorde i 1951 infusjon av beinmarg på Guinea griser som hadde fått strålebehandling.(75) De første kliniske forsøk med beinmargs transplantasjon på mennesker var skuffende. Dette skyldes til dels at pasientene hadde utbredt sykdom, men også at man manglet effektiv støtte terapi som trombocyttransfusjoner og gode antibiotika ved neutropeni. Mangel på effektive cellegifter var nok et problem. (75) Ved beinmargs transplantasjoner hadde en brukt beinmarg fra andre enn pasienten. Det kunne være vanskelig å få tak i donorer og man begynte å undersøke muligheten for autolog beinmargs transplantasjon, dvs beinmarg som tas fra pasienten og gis tilbake til pasienten. (75) Problem var at beinmargen ikke kunne overleve i romtemperatur. Man trengte derfor å finne metoder for kryo(kulde)preservering og

lagring av beinmargen.(75) I 1959 introduserte Lovelock og Bishop dimetylsulfoxid som kryopreservativ (frysemiddel) for beinmarg.(75) De første forsøk på mennesker med kryopreservert autolog beinmarg ble utført på 50-60-tallet. (75) Teknikkene for å utføre beinmargs transplantasjon var nå godt utviklet men klinisk anvendelse av teknikkene utviklet seg sakte fordi man manglet god støtteterapi.(75) På 1970- og 1980 –tallet ble det gjort mye arbeid for å finne komme fram til en mer effektiv klinisk bruk av autolog beinmargs transplantasjon for en rekke maligne sykdommer som for eksempel lymfomer og leukemi. Det ble gjort framskritt innen støtte behandlings teknikker inkludert laminær luft strøms isolater, plate og granulocyt transfusjoner og effektive antibiotika behandling. I løpet av 1990 tallet har stamceller høstet fra perifere vener utviklet seg som en av de viktigste kildene for hematopoietiske stamceller for transplantasjon. (75)

Høydose behandling med autolog perifer stamcellestøtte (HMAS) er i Norge relativt ny, påbegynt fra 1987 ved det norske radiumhospital, den ble regionalisert i 1995.(3)

Prinsippet for HMAS: (2)

Høydosebehandling vil si at man gir høye doser cytostatika og evt. strålebehandling for å drepe kreftceller som overlever tradisjonell kjemoterapi og dermed håper man å kunne kurere pasienten. Også de bloddannende cellene i beinmargen blir drept. Beinmargstoksitet er den vanligste dosebegrensende faktor ved bruk av kjemoterapi. Ved å bruke stamcellestøtte kan en overkomme denne hindringen. Man tilbakefører derfor stamceller som er høstet før høydosebehandlinga slik at blodplater, røde og hvite blodlegemer kan begynne å bli produsert igjen. Perifer stamcellestøtte betyr at stamcellene er høstet fra blodet i en perifer sentral vene. Autolog betyr at det er pasientens egne stamceller som tilbakeføres, men allogene vil si at stamcellene er fra en annen giver. Beinmargshøsting er en annen kilde til stamceller. Fordelen ved å bruke stamceller høstet fra blod i stedet for beinmarg som kilde er at selve høstingsprosedyren er enklere og pasienten unngår narkose i forbindelse med høstinga. Det vil også være mindre komplikasjoner. Ved beinmargs transplantasjon kan det være vanskelig å høste stamceller p.g.a. fibrose i marga etter strålebehandling for eksempel. I andre tilfeller får en ikke nok stamceller ved høsting fra blodet og må bruke beinmarg som kilde. Den største fordelen ved å bruke stamceller høstet fra blodet framfor fra beinmarg er at aplasifasen etter høydose behandlinga reduseres fra 2-3 uker til 1-2 uker. Behandlings mortaliteten reduseres dermed ved at pasienten vil være utsatt for livstruende infeksjoner i kortere tid. (2)

HMAS i behandling av lymfomer, bryst- og testikkelkreft

En forutsetning for å kunne få denne behandlinga er at kreftsykdommen er sensitiv for kjemoterapi.(3) Jeg har valgt å skrive om indikasjonene ved lymfomer, bryst- og testikkelkreft fordi det er denne pasientgruppen som er valgt ut i forsøksdelen. HAMS brukes også ved en rekke andre kreftsykdommer som for eksempel leukemi hos barn. Generelt bør ikke pasienten være eldre enn 65 år. Dette vil variere noe fra regime til regime. Pasientene må kunne tåle isolering, psykisk sett, i minst 2 uker og ellers kunne samarbeide om behandlingsopplegget. Hjerne-, lunge- og nyrefunksjon bør være tilfredsstillende det samme gjelder allmentilstanden. HIV negativ. Kvinner skal ikke være gravide.(4)

For non Hodgkins og Hodgkins lymfom benyttes HMAS som regel ved residiv av sykdommen, men også som 1. linje behandling ved visse aggressive former av sykdommen. Det bør videre foreligge tilnærmet komplett klinisk og røntgenologisk tilbakegang av tumormanifestasjonene etter kjemoterapi for å få HMAS.(3) Når det gjelder brystkreft så er situasjonen annerledes. Ved UNN har det vært gitt HMAS til høyrisikopasienter i en adjuvant setting. (76) I noen studier har det vært gitt HMAS til brystkreftpasienter med metastaser. Man har sett at både responsen på behandlinga og varigheta av effekten har vært bedre enn konvensjonell kjemoterapi. (7,8) Men disse studiene har blitt kritisert for svindel bl.a p.g.a. seleksjons bias. Når strengere og mer identiske inngangskriterier er lagt til grunn for selektering av pasientene til enten HMAS eller konvensjonell kjemoterapi for brystkreftpasienter med metastatisk sykdom så har retrospektive studier vist samme 5 års overlevelse i begge gruppene. (7,8,9,10,11) Det har altså vært gjort en del studier ved bruk av HAMS som ikke har tilfredsstilt kravene til god forskning. Det trenges å gjøres større og grundigere undersøkelser innenfor dette feltet.

Behandling av testikkel kreft nonseminom type har svært gode resultatater med standard kjemoterapi. For seminomene i tidlige stadier er strålebehandling utmerket. Derimot er prognosen dårligere for pasienter som får residiv og som er resistente mot cisplatin, bare 20-25 % langtids overlevelse.(12,13,14) Ved bruk av HMAS hos disse pasientene har man kunnet se effekt. (15)

2.2 Hvordan utføres stamcellehøsinga?

Bare 0,1 % av hemopoietiske stamceller sirkulerer i blodbanen på et gitt tidspunkt, mens 98 % er lokalisert i beinmargen. (16) For å øke antallet stamceller i perifert blod finnes 2 ulike

strategier. 1: Kjemoterapi som er beinmargstoksisk vil kunne indusere en kort myelosuppresjon fulgt av økning av stamcellekonsentrasjonen i blodet. (17) 2: Man kan i tillegg gi hematopoietisk vekstfaktor for ytterligere å stimulere til økning av stamcellene, for eksempel granulocyt stimulerende faktor. Når man kan påvise økt andel stamceller i blodet kobles pasienten til en celleseparator. Dette skjer ved innleggelse av et kateter i en større perifer vene. Blod og benmargsceller har overflate markører som er spesifikke for de enkelte celletyper. Stamcellene vi ønsker å høste har overflatemarkøren CD34+ . Blodet minus stamcellene (også en del andre celler følger med stamcellene under separeringa) føres tilbake til pasienten. (3,17)

Høsting av stamceller tar cirka 3 timer per dag og for å få nok celler fra blodet må dette gjøres 1 eller 2 påfølgende dager. Produktet fra høstinga fryses ned. Stamcellene tilsettes frysemedium DMSO og fryses ned til 160-180 grader. Under tilbakeføringa som gjøres 1-3 dager etter avsluttet høydosebehandling vil pasientene kunne oppleve ubehagelig lukt og kvalme. (3,17) Stamcellene gis tilbake til pasienten 1-3 dager etter avsluttet HMAS. Infusjon skjer via en perifer vene og cellene finner så veien til beinmargen. De tilbakeførte stamcellene vil diffundere ut i beinmargsrommene og etter hvert utvikle seg til nye røde og hvite blodlegemer i tillegg til blodplater. (3,17) Det tar ca 10-12 dager før de modne celletypene sirkulerer i blodet igjen. I denne perioden er pasientene svært utsatt for infeksjon. Det kalles aplasifasen, hvite blodlegemer er tilnærmet 0, og blodplatene blir lave. Pasienten må i denne perioden ligge på isolat. De fleste behandles med antibiotika terapi, bl.a brukes Bactrim i 3 måneder for å forebygge pneumocystis carini infeksjon. Noen får også systemisk soppbehandling. Hvis pasientene har behov for det får de også blodplater og røde blodlegemer.(3,17)

3.0 IMMUNOLOGISK REKONSTITUSJON ETTER HØYDOSEBEHANLING

3.1 IMMUNFORSVARET

Som du ser av foregående avsnitt blir immunforsvaret svekket. Hva menes med immunforsvaret? Hvordan fungerer det? Hvorfor er det så viktig for å unngå infeksjoner? Immunitet kan defineres som evnen til å motstå infeksjoner (18). Immunsystemet kan grovt sett deles inn i det uspesifikke og det spesifikke forsvaret . Det uspesifikke består av hud, slimhinner, en rekke kjemiske stoffer som bl.a. akutt fase proteiner, komplement, lysozymer, og fagocytiske celler som makrofager. Naturlige killer celler, NK-celler hører også med her.

Denne delen av immunforsvaret er ikke spesifikt rettet mot en bestemt mikroorganisme men trår til mot en rekke typer og gir ikke opphav til immunologisk hukommelse. For eksempel så vil hud og slimhinner fungere som barrierer som en del bakterier vil ha problemer med å trenge igjennom. Den spesifikke delen av immunforsvaret består av B-lymfocytter som produserer antistoffer og T-lymfocytter. Disse cellene er rettet mot en bestemt type mikroorganisme og kan gi opphav til immunologisk hukommelsesfunksjon. Denne fungerer slik at har du en gang vært utsatt for angrep vil neste kontakt med samme mikrobe gi et raskere og mer effektivt forsvar.

Celletyperne i immunsystemet er utviklet fra stamcellene i beinmargen.(19)

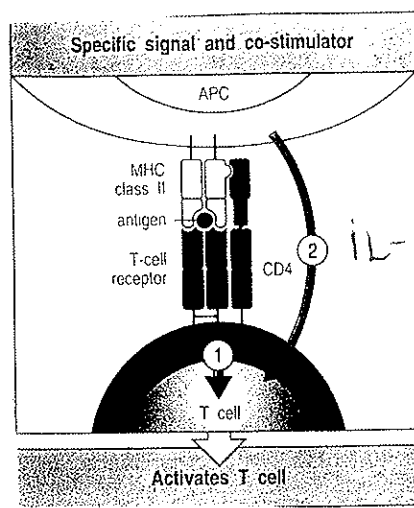
3.1a Det spesifikke immunsystemet

Hver naive lymfocytt har en antigenreseptor som er spesifikk for en bestemt komponent. Spesifisiteten har oppstått ved hjelp av rearrangering av gensegmenter som koder for antigen reseptor. Dette skjer mens lymfocytten er i beinmargen eller thymus. T-lymfocytten modnes i thymus. (20) B-lymfocytter modnes i beinmarg. Det oppstår et enormt antall ulike typer reseptorspesifisiteter p.g.a. denne rearrangeringen av gensegmenter på ulike gener. Immunologisk hukommelse oppstår når T- og B- lymfocytter har møtt et antigen. Neste møte vil så gi et hukommelses svar, en såkalt sekundær respons. Sammenlignet med primær responsen så er dette svaret karakterisert av raskere kinetikk, høyere nivå av antistoffer og mer effektiv fjerning av antigener (21). Hvordan spesifikk hukommelse vedlikeholdes, enten ved populasjoner av lang livede hukommelsesceller som kan vedvare uten antigen eller lymfocytter som er under stadig stimulering av gjenværende antigener er usikkert.

3.1b T lymfocytter

Når T celler har fullført differensieringen i thymus vil de migrere gjennom sekundære lymfoide organer som lymfeknuter, milt og mukosa assisert lymfoid vev (MALT) til blodstrømmen inntil de møter sitt antigen. For at T- cella skal kunne gjenkjenne antigenet må det være presentert på overflata av en antigenpresenterende celle sammen med et MHC molekyl. MHC klasse II finnes på overflaten av alle antigenpresenterende celler (APC). Ved en vellykket presentasjon av antigenet og en effektiv binding vil T cella bli aktivert ved at APC sekreterer interlukin 2 (IL 2) som omdanner naive T celler til effektor celler og det stimuleres til klonal ekspansjon av denne typen T celler (22). Antigenpresenterende celler kan være makrofager, dendritiske celler eller B celler.

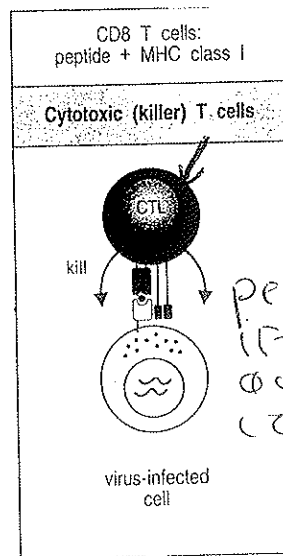
Figur 1



IL-2 sekreteres av APC

Det finnes 2 hovedklasser T celler. CD 4+ og CD 8+ . De gjenkjenner peptider (deler av antigenet) bundet til 2 ulike klasser MHC. (18) CD 8+ T celler eller cytotoxiske T celler som de også kalles gjenkjenner peptid/antigenfragment som blir presentert på celler med MHC kl. I på overflata. Dette gjelder de fleste celler i kroppen. CD 8+ T celler gjenkjenner altså antigen som er intracellulære som for eksempel virus. Når CD 8 + celler blir aktivert under bindinga til den infiserte cella så vil effektor molekyler som perforiner,granzym og IFN gamma sekreteres. Disse vil kunne ødelegge den infiserte cella. Se figur 2.

Figur 2



perforin, granzym, IFN gamma sekreteres og ødelegger den virus infiserte cella

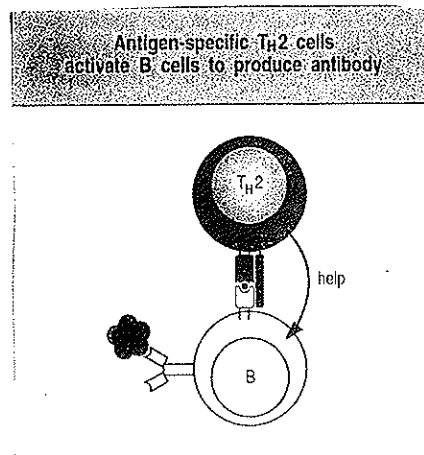
CD 4+ celler , T hjelperceller, gjenkjenner antigen fragmenter som har blitt fagocyttert av en antigen presenterende celle. Disse fragmentene har blitt degradert i intracellulære vesikler og så overført til overflata sammen med MHC kl. II. (immunologi hefte) T hjelper cellene kan så deles inn i 2 undergrupper Th 1 og Th 2. (18) Th 1 celler produserer proinflammatoriske cytokiner IL 2 , interferon gamma og tumor nekrose faktor alfa. Disse vil kunne effektivisere makrofagens tilintetgjørelse av antigener som er fagocyttert. Th2 cella binder seg til B-celler og får dem til å bli aktive og differensiere ved hjelp av at Th2 cella sekreterer interleukin IL 2. IL 5 og uttrykker CD 40 ligand på overflata. De fleste aktiverte T celler vil dø etter kort tid,

men en liten andel aktiverte celler vil persistere i hvile tilstand som hukommelses T lymfocytter. (18)

3.1c B lymfocytter

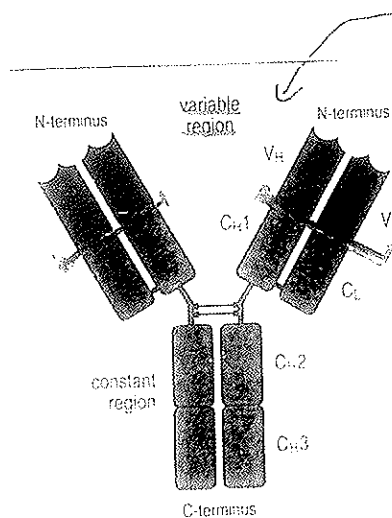
B lymfocytter differensierer til enten plasmaceller som er effektorceller som sekreterer antistoffer, altså immunoglobuliner, eller til hukommelses B celler. Når en B celler fagocytterer antigenet vil den ha differensiert fra en naiv til en aktivert B celle. CD 4+ T celler er med på å aktivere B celle via MCH kl II og antigenfragmentet. B cella er i dette tilfellet avhengig av fungerende T celler for å bli aktivert. (se foregående underavsnitt om T lymfocytter). Se figur 3.

Figur 3



Antistoffene som produseres av plasmacella vil ved førstegangs infeksjon være hovedsakelig av typen Ig M. Ved annengangs infeksjon vil det skje en isotype svitsj av antistoffet til Ig G som nå vil være det dominerende antistoff. Immunoglobulin av typen Ig G er mer effektiv enn Ig M. Ellers finnes immunoglobuliner av typene Ig A, Ig D og Ig E. Den variable regionen av antistoffet vil ved binding endre egenskaper slik at bindingsevnen til det bestemte antigen bedres. Dette skjer ved somatiske hypermutasjoner i genene for den variable regionen. Dette skjer i lymfeknuters germinal senter hvor antigen blir presenter av follikulære dendrittiske celler. (18) Se figur 4.

Figur 4



Antigen binder her

Noen antigener kan stimulere B celler uten hjelp fra T celler. Dette induserer ikke isotypesvitsj til Ig G , heller ikke dannelse av hukommelse B celler. Denne typen T celle uavhengig B celle respons spiller en viktig rolle i vertsforsvaret mot patogener som ikke gir T celle aktivering, for eksempel mikroben *Streptococcus pneumoniae*.

Etter en primær respons vil det kunne dannes hukommelses B celler. Disse cellene er mer effektive enn de naive B cellene. Det ser ut til at noen av disse hukommelses B lymfocytene har lang levetid og er antigen uavhengig for å kunne persistere (23,24)

3.2 IMMUNOLOGISK REKONSTITUSJON ETTER HMAS

I dette avsnittet vil jeg ta for meg hva som skjer med immunforsvaret hos kreftpasienter etter høydosebehandling med stamcellestøtte.

Kreftpasienters immunforsvar kan bli endret av både selve sykdommen og behandlinga. Noen typer kreftsykdommer er assosiert med immun defekter som disponerer individet for infeksjoner med spesielle patogener for eksempel *pneumocystis carini* for eksempel hos noen pasienter med Hodgkins lymfom har man påvist endringer i det cellulære immunforsvar som kan oppdages før behandlinga. (26) Cytotoksisk kjemoterapi, kortikosteroider og strålebehandling vil gi ytterligere forstyrrelser i vertens forsvar. Alder, ernæringstilstand, og tidligere kreftbehandling er faktorer som også influerer på immunsystemet. (27)

Jeg har tatt for meg noen studier hvor man har undersøkt den immunologiske rekonstitusjonen etter høydosebehandling med perifer stamcellestøtte og hvor det samtidig er sammenlignet med pasienter som har fått fått stamceller høstet fra beinmarg. Pasienter som har vært igjennom høydosebehandling fulgt av perifer autolog stamcelle støtte vil ha en periode på opp til 1 år og lengere med forandringer i immunsystemet. (28,29,30,31) Under denne perioden har pasientene økt risiko for infeksjoner som kan være kilde for morbiditet og mortalitet (32,33,34,35) En måte og begrense risikoen for infeksjon er ved bruk av antibiotika og vaksiner. Vaksine responsen etter HMAS er i midlertid redusert.(36,37)

Har pasienten fått allogen beinmargs transplantasjon vil rekonstitusjon av immunsystemet være spesielt forsinket fordi gjenoppbygging av donors lymfoide celler foregår i et fremmed miljø i fravær av thymus funksjon. Denne ulempen blir ytterligere forsterket ved bruk av immunsuppressive medikamenter som profylakse mot graft-versus-verts sykdom. Hos pasienter som gjennomgår HMAS vil immun forswarets funksjon komme seg raskere. (38,39,40) Vi vet bl.a at antall plater og nøytrofile granulocytter kommer seg raskere

ved denne behandlingen sammenlignet med beinmargstransplantasjon. Dette resulterer i lavere morbiditet og mortalitet.(41)

3.2a T lymfocytter

Antall sirkulerende T celler kommer seg raskt etter behandlingen, ofte i løpet av noen måneder. Men forholdet mellom CD4+ og CD8+ T lymfocytter er endret. CD4+ T celler er nedsatt mens antall CD8+ cytotoksiske celler er normal eller økt. (48,49) CD4+ celler kan deles i subgruppene CD45RO som er en moden hukommelses T celle og CD45RA som er en naiv umoden T celle. Disse umodne CD45RA cellene kan ved stimulering konvertere til modne CD45RO. (42,43) Det er spesielt de CD4+ CD45+RA som er redusert etter behandlingen og denne kan være nedsatt i alle fall 2 år.(44). Også på dette punktet kommer beinmargstransplanterte dårligere ut. Det kan se ut som at thymusfunksjonen er viktig for regenerering av CD45RA+ T lymfocytter. Man vet at størrelsen på thymus er aldersavhengig og avtar med alderen. Pasienter som er under 18 år og har fått HMAS behandling har et høyere antall CD4+CD45RA+ T celler enn eldre pasienter. Dette resulterer i mindre infeksjoner sammenlignet med pasienter med lavere antall av denne isoformen. (44) CD4+45RO+ kommer seg derimot raskere hos de som har fått perifer stamcellestøtte, også raskere enn hos de som har fått beinmargstransplantasjon. CD4+CD45RO+ T celler har en viktig funksjon i å aktivere både B celler og cytotoxiske T celler. (45) Det ser ut til at denne subgruppen av T celler ikke er thymus avhengig da man har sett regenerasjon av denne typen celler hos mus som er blitt thymectomert før beinmargstransplantasjon.(46) Når det gjelder både CD45RO+ og CD45RA+ isotypene av CD8+ T celler så regenereres disse raskt etter behandlingen, i løpet av noen måneder. T celle reseptorer består av flere subenheter alfa,beta,gamma og delta. T celle reseptor diversiteten (variasjonen) er innskrenket etter høydose behandling med stamcellestøtte spesielt av typen allogene beinmargstransplantasjon for i alle fall 1 år.(48) Dette medfører derfor begrensninger i repertoiret av cellulær immunitet.

NK cellers rekonstitusjon kommer etter kort tid og er ikke thymusavhengig.(28)

Faktisk har en sett økt antall NK celler opptil 3 måneder etter HMAS sammenlignet med normalbefolkningen. (50)

Siden den cellulære immuniteten er nedsatt skal en være obs på virus infeksjoner som for eksempel CMV. Man har i undersøkelser sett at pasienter før de har oppnådd normalisering av CMV spesifikke T cytotosiske celler har økt risiko for denne infeksjons sykdommen.(51,52)

3.2b B lymfocytter

Når det gjelder B cellenes rekonstitusjon etter behandlinga så følger denne stort sett mønstret en ser i tidlig B celleutviklinga hos fostre og nyfødte. (50,53,54) Til å begynne med ser en B celler med overflatemarkører som er karakteristisk for umodne celler. Antallet modne B celler normaliseres etter 3 til 6 månededer hos de som har fått beinmargstransplantasjon.(53) Hos pasienter som har fått perifer stamcellestøtte er den enda raskere noe som sannsynligvis korrelerer med tilstedeværelse av økt antall modne CD4+CD45RO hukommelses T celler. (50)

Normal konsentrasjon av serum IgM sees 3 ti 6 måneder etter stamcelle transplantasjon. IgG konsentrasjon er nedsatt for minst 9 måneder og Ig A nivået normaliseres ikke før etter opptil 2 år (28,29,30,55) Dette er spesielt uttalt hos pasienter som har fått beinmargstransplantasjon. Det kan se ut som at disse i begynnelsen etter behandlinga mangler T celle hjelp for å koordinere B celle responsen noe som kan resultere i redusert antistoff klasesvitsj, altså ha redusert evne til å gå fra for eksempel Ig M til Ig G. Noen studier viser nedsatt mangfold også når det gjelder B celle reseptor reportoiret. (56,58,59) Igjen er dette mest uttalt for beinmargstransplanterte.

3.3 Infeksjoner i postransplantasjons perioden.

Like etter tilbakeføringa av stamceller vil neutropeni, bruk av sentralt venekateter og skadet gastrointestinal mucosal barriere resultere i bakterielle infeksjoner med gram positive og intestinale gram negative organismer. Soppinfeksjoner kan også oppstå spesielt ved bruk av bredspektret antibiotika terapi. (60) Pasientene har også økt risiko for virale infeksjoner som CMV, Herpes virus, Respiratory syncytial virus, influenza og Aspergillus. Dette vil kunne medføre økt morbiditet og mortalitet. (61,62,)

Pasienter som har fått allogen beinmargs transplantasjon og som har fått utviklet graft versus vert sykdom har en betydelig økt morbiditet og mortalitet p.g.a bakterielle infeksjoner. (65,66) Man har hos disse pasientene sett økt forekomst av Streptococcus pneumoniae og Haemophilus influenzae type B. Risikoen har vært assosiert med lav konsentrasjon av under grupper av IgG som kan persitere opptil 1 år eller lenger etter transplantasjonen.(33,39,67)

Konklusjon:

Pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon har et nedsatt cellulært og humoralt immunforsvar i fra måneder til år etter behandlinga. Her ser en at de som har fått perifer stam celle støtte har betydelig mindre forstyrrelser av immunforsvaret og dermed også mindre morbiditet og mortalitet enn de som har fått beinmargstransplantasjon. Det er særlig redusert T cellefunksjon, spesielt CD4/CD8 ratioen som er redusert hos de som har gjennomgått HMAS. Subgruppen CD4+CD45+ T lymfocytter holder seg lav over tid mens antall CD8+ T celler faktisk kan være øket.(50) Når det gjelder B cellene så ser en også her forstyrrelser bl.a. når det gjelder antistoff nivå og reseptor repertoar . (55)

For å forebygge og behandle infeksjoner kan en bruke antibiotika, antivirale og antisoppmidler. Vaksiner er også aktuelt. Responsen på vaksiner er imidlertid redusert hos høydosebehandlede sammenlignet med normal befolkningen. Dette omhandles i del II av oppgaven. Først litt om vaksiner.

4.0 OM VAKSINERING

Det er flere mål ved vaksiner .Ved noen vaksiner er målet å utrydde sykdommen og ved andre sykdommer bare å beskytte de vaksinerte individer mot infeksjon.(19)

Prinsippet med vaksiner er at man oppnår en rask og effektiv sekundær immunrespons med Ig G stigning når individet kommer i kontakt med det spesifikke antigen. Infeksjon vil dermed normalt sett unngås. Optimal effekt av vaksiner avhenger av at både B og T lymfocytter responderer på det spesifikke antigen og utvikler seg til hukommelses celler. Noen typer vaksiner er imidlertid T celle uavhengige, for eksempel polysakkarid pneumokokk vaksinen. (19)

Det er gjort undersøkelser som viser at pasienter som har gjennomgått HMAS over tid taper immunitet. (77) Som nevnt tidligere i oppgaven kan dette kanskje forklares ut i fra at pasientene har lavere antall T celler av typen naive T lymfocytter som har evne til å omdannes til hukommelses T celler. I tillegg har en sett at antigenreseptor mangfoldet til både B og T celler er redusert. (76) Hos beinmargstransplanterte har en sett at det også er manglende booster-repons på tross av bestående antistoff titre. Det trengs flere doser for å oppnå fullverdig beskyttelse, dette kan skyldes B celle svikt som bl.a kan være resultat av redusert T cellehjelp. (76)

Vaksinering av immunosupprimerte personer er viktig for:

1. Beskytte individet mot infeksjon.
2. Øke deres immunitet som er svekket fra før.

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) har foreslått retningslinjer for vaksiner pasienter som har gjennomgått stamcelle transplantasjon bør få (64). Se tabell 1.

Vaksiner som skal gis i dette forsøket

Vaksiner er delt inn i hovedkategorier etter hvordan de er framstilt: levende vaksiner, drepte agens-, inaktiverte-, og komponent vaksiner og i tillegg rekombinante vaksiner. Levende vaksiner er svekkede patogener som produserer mild eller ingen infeksjon, og gir en kraftig immunrespons. En immunisering er som regel nok for å framkalle langvarig immunitet. Levende vaksiner bør unngås hos immunosupprimerte fordi det kan framkalle sykdom hos dem. Eksempler på vaksiner i denne gruppen : meslinger, kuma, røde hunder, varicella zoster og BCG vaksiner. (77)

Drepte , inaktiverte, rekombinerte og subenhets vaksiner må ofte gis gjentatte ganger for at adekvat immunitet skal oppstå. Booster må gis for å vedlikeholde immunitet. Denne type vaksiner kan i seg selv ikke framkalle sykdom og kan også gis til immunosupprimerte pasienter (78). Eksempler på disse er tetanus, difteri, polio (kan også være levende) og pneumokokk vaksine. Vaksine mot Hepatitt B er eksempel på rekombinant vaksine.

Tetanus og difteri

Tetanus og difteri gis som inaktiverte toksoider. Dette fordi toksinet fra disse bakteriene framkaller sykdommen. Man må ha tilgjengelige antistoffer mot disse for å ha forsvar mot sykdom. Toksinene som brukes i disse vaksinene er avgiftet ved kjemisk behandling. For å øke immunogeniteten brukes aluminium som adjuvans. Både humoral og cellemediert respons er viktig for å oppnå tilfredsstillende vaksinerespons(76)

Polio

For å ha beskyttelse mot poliomyelitt må man ha preeksisterende antistoffer. Virus angriper neuroner, altså nerveceller, kort tid etter at det har kommet inni kroppen. Virus kan vanskelig kontrolleres av T celler etter at den intracellulære infeksjonen er etablert.(76) Det finnes 2 tilgjengelige vaksiner for å forebygge poliomyelitt, den ene oral polio vaksine som er levende agens og den andre subkutane som er inaktivert agens. Begge gir effektiv immunitet. Levende poliovaksine gitt oralt har i enkelte sjeldne tilfeller gitt paralytiske episoder. I Norge

har man derfor bare brukt den inaktiverte subkutane typen. Den subkutane vaksinen inneholder 3 forskjellige subgrupper poliovirus, poliovirus 1,2 og 3.

Konjugat pneumokokkvaksine

Bakterien *Streptococcus pneumoniae* er omgitt av en polysakkaridkapsel. Opsoniserende antistoffer mot kapselen er viktigst i beskyttelsen mot infeksjon.(18) Polysakkarider kan stimulere vertens B celler uten T cellehjelp, men T celler amplifiserer vertens immunrespons til det agens.(79) Vaksinen som inneholder polysakkarider fra bakteriekapselen gir dannelse av antikapsulære antistoffer, men gir ikke immunologisk hukommelse. Det finnes over 70 serotyper av *S. Pneumoni* og hver type er forskjellig med hensyn til struktur av kapselen. Polysakkaridvaksinen som brukes dekker 90 % av serotypene i USA og Europa. (80) Effekten av vaksinen er hos friske er på ca 70%. Hos immunsupprimerte mye lavere ned mot 20%(81). Det finnes i dag konjugatvaksine hvor kapsel polysakkaridet er koblet til et protein. Dette vil kunne gi immunologisk hukommelse og kunne brukes på barn under 2 år som ikke har utviklet B celle uavhengig immunforsvar. Man kan også tenke seg at den vil være mer gunstig å bruke hos immunsupprimerte.

Del II

5.0 Undersøkelse

5.1 Innledning

Tidligere undersøkelser har vist at antistoffnivået hos pasienter som har gjennomgått høydose behandling med beinmargstransplantasjon faller over tid etter behandlinga og at de reagerer med dårligere antistoff stigning på vaksine sammenlignet med friske. I denne undersøkelsen vil jeg se på hvordan vaksineresponsen er hos pasienter som har gjennomgått HAMS og sammenligne med en kontrollgruppe. Pasientene er vaksinert mot tetanus, difteri, polio og pneumokokker. Pneumokokkvaksinen er av typen konjugert polysakkarid vaksine. Det er gjort få undersøkelser på den type vaksine hos denne pasientgruppen. En gruppe friske blodgivere har vært brukt som kontrollgruppe og fått en dose difteri, tetanus og polysakkarid pneumokokk vaksine.

5.2 Materiale og metode:

Pasienter og kontroller

Pasientene i undersøkelsen er de første som er blitt behandlet med høydose behandling med autolog perifer stamcelle støtte ved Universitets sykehuset Nord-Norge (UNN) i perioden 1995 – 2000. For å kunne delta måtte pasientene være i komplett remisjon, dvs at de ikke hadde sykdoms residiv etter høydosebehandlinga. Pasientene har jeg funnet i en database som gir oversikt over hvem som er behandlet med HMAS ved UNN. Informasjon ble sendt ut til de 22 aktuelle pasienter og av disse var det 19 som var villig til å delta. Primærlegene til pasientene fikk også informasjon om undersøkelsen. Av de 19 var det 1 som kommer til å gjennomføre vaksineprogrammet på et senere tidspunkt. To pasienter gjennomførte ikke alle vaksiner/blodprøver, en p.g.a. utenlandsopphold den andre p.g.a. vaksineresaksjon og residiv. Når det gjelder diagnosene, alder og behandlingsregimer til pasientene viser jeg til tabell 3. Pasientene er vaksinert mot polio,difteri, tetanus og streptococcus pneumoniae. Se tabell 2 for nærmere informasjon. Det ble tatt blodprøver før hver vaksinasjon samt 4 uker etter. Kontrollgruppen ble vaksinert mot tetanus, difteri og polysakkarid pneumokokk. Jeg skal se på vaksineresponsen og sammenligne mellom gruppene. Etisk komite i helseregion V har godkjent undersøkelsen.

Serologisk analyse

Blodprøvene ble analysert ved Statens institutt for folkehelse. Følgende metoder er benyttet: Tetanus : Spesifikke antistoffer mot tetanus toxoid måles ved ELISA teknikk. Antistoffnivå over 0,1 IU/ml gir beskyttelse mot tetanus.

Difteri : Antistoffer mot difteri toxin undersøkes ved å bruke et toxin-nøytraliserende test basert på Vero celler i mikrokultur. Verdier fra 0.01 til 0.1 IU/ml ansees å gi kortids beskyttelse, mens verdier over eller lik 0.1 IU/ml gir langtids beskyttelse.

Polio: Antistofftitre mot poliovirus 1, 2 og 3 respektivt, måles ved mikrokultur nøytraliserings assay ved hjelp av Vero celler som indikatorsystem. For hver type poliovirus blir antistoff titre over eller lik 10 sett på som å gi beskyttelse.

Pneumokokk konjugat polysakkarid: Antistoffer mot konjugat pneumokokk måles ved bruk av ELISA teknikk. Det måles mot 6 serotyper, type 4, type 6B, type 14, type 18C, type 19F og type 23F. Det oppgis også en geometrisk middel verdi for hver pasient for serotypene samlet og også en samle verdi i enheter U. Beskyttelse kan en regne med hvis en oppnår et

nivå på fra 1 mikrogram per milliliter og oppover for hver serotype. Dette gjelder også den geometriske gjennomsnittsverdien for serogruppene samlet under ett. Jeg har valgt å bruke den geometriske gjennomsnittsverdien for hver enkelt pasient når jeg gjør beregninger.

Statistiske beregninger

Statistiske beregninger er gjort ved hjelp av dataprogrammet Excel 97 med tilleggsprogrammet Stat pluss. Gjennomsnittlige antistoff konsentrasjoner for de ulike gruppene er oppgitt som geometriske middel antistoff konsentrasjoner (GMC) eller titre (GMT). For å sammenligne antistoff konsentrasjonen mellom kontroll gruppen og pasient gruppen bruker jeg Mann Whitney Rank test. For å sammenligne verdiene innen gruppen f.eks mellom 1. og 2. vaksinasjon har jeg brukt Wilcoxon Signed Rank test. P verdiene er tosidige og regnes som signifikante når $< 0,05$. Jeg har beregnet den % vise grad av beskyttelse for de forskjellige antigenene, tetanus, polio, difteri og pneumokokk før vaksinasjon og etter hver enkelt vaksinasjon. Beregningene er gjort ved å se hvor mange som ligger over en oppgitt beskyttelses grenseverdi i forhold til total antallet i gruppen.

5.3 Resultater

Jeg har forutsatt at pasienter og kontroller har vært igjennom det standardiserte vaksinasjonsprogrammet som gis til barn i Norge.

Jeg har laget tabeller hvor jeg angir GMC/GMT for gruppen også oppgitt høyeste og laveste verdi(range).

Jeg har også angitt % beskyttelse. Jeg sammenligner mellom pasienter og kontroller, og mellom gruppene. For polio og pneumokokk vaksine gruppen har jeg ikke kontroller. P-verdien er oppgitt for om det er signifikant forskjell i GMC/GMT mellom pasienter og kontroller, og mellom gruppenes GMC/GMT verdi. Resultatene presenteres i tabeller og diagrammer. Se tabell 4-7 og diagrammer vedlagt. Det er 30 kontroller, og før 1. vaksinasjon og etter 1. vaksinasjon er det 19 pasienter. Ved 2. vaksinasjon 18 pasienter og ved 3. vaksinasjon 17 pasienter.

5.4 Diskusjon

Tidligere studier har vist at pasienter som har vært igjennom benmargstransplantasjon har mistet immunitet.(28) Dette indikerer et behov for revaksinering. I 1995 kom EBMT med retningslinjer for vaksinerings av pasienter som har gjennomgått beinmargstransplantasjon og stamcellestøtte. (77) De fleste studier innen for dette feltet er gjort hos beinmarstransplanterte. Hos friske individer som er vaksinert vil man etter som årene går etter få et lavere antistoff nivå. Dette har en sett for tetanus, difteri og polio. (77)

Ut fra undersøkelser som er gjort hos pasienter som har gjennomgått høydose behandling med beinmargstransplantasjon som stamcellekilde så har disse i stor grad tapt sin immunitet mot tetanus 1-2 år etter behandlinga. Ljungman et al fant at halvparten av pasientene som var immun mot tetanus før beinmargstransplantasjon mistet den 1 år etter behandlinga. Alle som ikke ble reimmunisert med tetanus mistet immuniteten etter 2 år. (69) Videre var responsraten dårlig etter 1. og 2. vaksine, men vaksinerings med 3 doser tetanus toxoid ga 100 % respons rate og høye antistoff konsentrasjoner. (69)

Vår studie viser imidlertid at en like stor andel av pasientene som kontrollene er beskyttet mot tetanus før 1.vaksinering. Antistoffnivået er dog høyere hos kontrollene, 0,57 mot 0,23 ($p=0,033$). I motsetning til Ljungman finner jeg ikke at pasientene har mistet beskyttende immunitet etter 2 år men antistoff nivået er redusert sammenlignet med kontrollgruppen. Chan et al(70) gjorde en undersøkelse av 2 pasientgrupper. Den ene hadde vært gjennom autolog beinmargstransplantasjon, den andre perifer autolog stamcelletransplantasjon (HAMS). Begge gruppene fikk tetanus vaksine etter 3, 6, 12 og 24 månededer. Antistoffnivået var signifikant høyere hos pasienter som hadde fått HAMS både før vaksinerings og etter siste vaksinasjons dose. Nordøy et al (68) har vaksinert pasienter som har gjennomgått autolog beinmargstransplantasjon, antistoffnivået etter behandlinga før vaksinasjon var omtrent det samme som hos mine pasienter. Derimot oppnår mine pasienter et høyere antistoff nivå etter siste vaksinasjon, 5,1 mot 1,8. I vår studie ble imidlertid vaksinen gitt 1-6 år etter behandlinga, mens Nordøys og kollegers (68) pasienter fikk vaksine 4-10 år etter høydose-behandlinga.

For difteri er en mindre andel av både pasienter og kontroller beskyttet, spesielt gjelder dette langtidsbeskyttelsen. Men her ser en at 1. vaksine ikke gir signifikant stigning av antistoff nivået hos pasientene i motsetning til hos kontrollene. Nivået blir først etter 3. vaksinasjon

høyere enn hos de vaksinerte kontrollene. I Nordøy og kollegers(68) studie av pasienter som får høydosebehandling med beinmarg som stamcellekilde ser en lignende resultater men pasientene i den studien oppnår et lavere totalt antistoff nivå sammenlignet med mine og har etter 1. vaksinasjon litt dårligere respons.

Før polio så ser man forskjeller i beskyttelsesnivå på de forskjellige subgruppene, poliovirus 1, 2 og 3 med henholdsvis 95%, 74% og 63 % før 1. vaksinasjon. Etter 1. vaksinasjon er det imidlertid en klar stigning i antisoffnivå, og 95 % oppnår beskyttelse etter kun 1 vaksine.

Englehard et al (71) har vist at 68-80 % av allogent beinmargstransplanterte i deres undersøkelse hadde beskyttende mengde antistoff mot poliovirus 6-96 måneder etter behandlinga. Pasientene i vår studie har et litt høyere beskyttelsesnivå, som andre også har vist når det gjelder pasienter som har gjennomgått autolog beinmargs transplantasjon. Tapet av immuniteten er generelt større etter allogen enn autolog transplantasjon. (71)

Bruk av konjugert pneumokokk vaksine er i startgruppen og det er gjort få undersøkelser med denne typen vaksine hos voksne. Det finnes i dag en polysakkarid vaksine som benyttes hos voksne. Det finnes en del studier vedrørende bruken av den. I løpet av det første året etter allogen beinmargstransplantasjon påviste Hammarstøm og kolleger at antistoffnivået mot pneumokokker hos de fleste ble redusert. Det påviste de derimot ikke hos pasienter som gjennomgikk autolog beinmargs transplantasjon. Av de pasienter som mistet immuniteten etter beinmargstransplantasjon og som deretter ble vaksinert med polysakkarid pneumokokk vaksinen var det 1/3 som ikke oppnådde beskyttende antistoff nivå. I en annen undersøkelse av barn som har gjennomgått allogen beinmargstransplantasjon viser resultatene at de stort sett responderer som normale kontroller, bortsett fra litt dårligere respons på en subgruppe av Ig G. (82)

Ut fra kunnskap om immunsystemet og undersøkelser som er gjort med polysakkarid vaksiner, vil det å konjugere polysakkarid antigenet til et protein kunne gi bedre immunrespons. Man får et mer immunogent molekyl som framkaller T avhengig immun respons. Dette vil i et umodent immunsystem ha evnen til å gi en sterkere respons og hukommelse. (83)

I undersøkelse jeg har vært med på er vaksinasjon med konjugert pneumokokk brukt på pasientene. Kontrollgruppen har derimot fått ukonjugert vaksine. Ser jeg på resultatet i mikrogram per milliliter som er målt hos pasientene og bruker det antatte beskyttelses nivå på 1 mikrogram per milliliter så kan det se ut som at pasientene har hatt en bra respons.

Man sammenligner en antistoff nivået målt i IU/ml så viser det klart lavere nivå hos pasientene sammenlignet med kontrollene etter vaksinasjon. Dette viser at pasientene

responderer langt dårligere enn kontrollene. Generelt sett ser det ut til at pasientene som har vært gjennom HAMS har et lavere antistoff nivå sammenlignet med en normal kontrollgruppe før vaksineringsen. Pasientenes respons på en vaksine er imidlertid klart dårligere enn responsen man ser i kontrollgruppen. Årsakene til redusert respons på vaksiner kan skyldes forstyrrelser i både T og B lymfocyt populasjonen. I litteraturodelen av denne oppgaven kom det fram at pasienter som har vært igjennom HMA har et lavere CD4+ T celle tall og da spesielt subgruppen CD4+CD45RA+. Roux og medarbeidere har publisert data som viser at pasienter som har gjennomgått allogene beinmargstransplantasjon med høyere andel CD4+CD45RA+ T celler har en bedre respons på tetanus vaksinasjon enn de med lavere T celle nivå. (84). Årsaken til lavere antistoff nivå hos HMA pasientene kan også være at hukommelses B celler og plasmaceller dør som følge av høydose behandlinga. Konklusjonen på min undersøkelse er at pasienter som har gjennomgått HMA i stor grad har bevart et beskyttende antistoff nivå mot tetanus, difteri og polio.

Mye tyder på at antistoff nivået reduseres raskere enn i en frisk befolkning og av den grunn bør pasientene anbefales vaksinasjon. En enkelt vaksine gir ikke samme booster respons som man ser hos friske og av den grunn bør pasientene gjennom et fullt vaksinasjonsprogram. Når det gjelder pneumokokkvaksinen så kunne det være interessant å se om antistoff nivået kunne bli høyere og immunologisk hukommelse oppstå hvis de får 1 ekstra dose eller 2 med konjugert pneumokokk vaksine. Jeg gjør oppmerksom på at jeg har undersøkt få pasienter i denne studien og at man derfor må være forsiktig med å trekke konklusjoner.

Vedlegg 1

Tabell 1

<u>Vaksine</u>	<u>Til hvem etter autolog stamcellestøtte</u>
Tetanus	alle
Difteri	alle
Polio	alle
Pnuemokokker	subgrupper
H influenza	subgrupper
Influenza	alle
Meslinger	avgjøres i hvert enkelt tilfelle ut fra cost/benefit vurdering
Rubella	cost/benefit vurdering, spesielt aktuelt fertile kvinner
Hepatitt B	regionale variasjoner, kommer an på epidemiologiske situasjon

Tabell 2

Vaksine-skjema

Følgende vaksiner benyttet. Kombinasjonsvaksine mot difteri og tetanus: Duplex, SBL Vaccine AB Stockholm Sverige. Poliovaksinen: Imovax polio, Pasteur Merieux MSD. Konjugat pneumokokk vaksine: Prevenar, Wyeth Lederle.

Vaksine	Juni 2001 Pasienter(n=18)	August 2001 Pas.(n=18)	Februar 2002 Pas.(n=17)
Tetanus	x	x	x
Difteri	x	x	x
Polio	x	x	x
Pneumokokk konjugat		x	

Tabell 3

Pasientkarakteristikk og behandlingsregimer:

Antall pasienter:	18 , 11 kvinner og 7 menn.
Gjennomsnittsalder (mean) ved diagnose tidspunkt:	42 år (18-57 år)
Alder ved HMAS	45 år (19-59 år)
Tid siden HMAS ved vaksinerings: (mean og range)	3,4 år (1-6 år)

<u>Diagnoser (kiel-klassifikasjon):</u>	<u>antall</u>
Non Hodgkins lymfom høygradig malignt	9
Hodgkins lymfom	2
Cancer mammae, høygradig malignt	5
Cancer testis	2

<u>Mobiliseringsregimer:</u>	<u>antall pasienter</u>
MIME: Mitoguazon, Isofosfamid, Etoposid, Methotrexat, Mesna	8
FEC: 5FU, Epirubicin, Cyclofosfamid	6
PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, Mesna.	2
Sendoxan	1
BMF-93	1
Ara-C og Mab Thera	1

<u>Høydosebehandling:</u>	<u>antall</u>
Cyclofosfamid og helkroppsbestråling	1
Carboplatin, cyclofosfamid og Thiotepa	5
BEAM	10
Carboplatin, cyclofosfamid og Etoposid	2

Tabell 4**Tetanus:**

	Pasienter før	Kontroller før	Pasienter etter	Kontroller etter
GMC	0,23 (0,05-1,7)	0,57 (0,02-5,9)	0,42 (0,05-11,9)	2,48 (0,02-25,4)
% beskyttelse	79	80	95	90

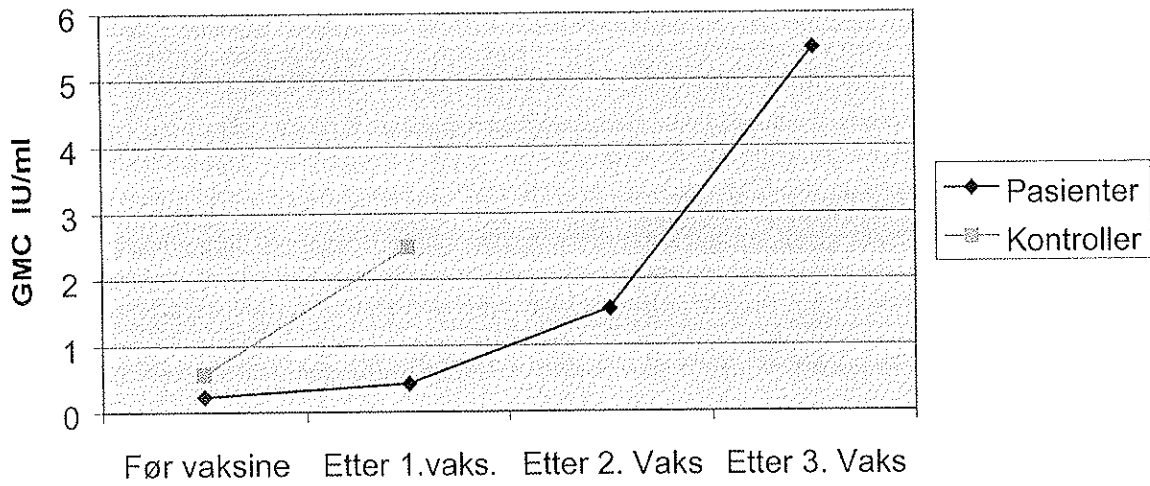
Pasienter:

	Før 1. vaksine	Etter 1. vaksine	Etter 2. vaksine	Etter 3. vaksine
GMC	0,23 (0,05-1,7)	0,42 (0,05-11,9)	1,55 (0,1-12,9)	5,47 (0,3-30,4)
Beskyttelse	79	95	100	100

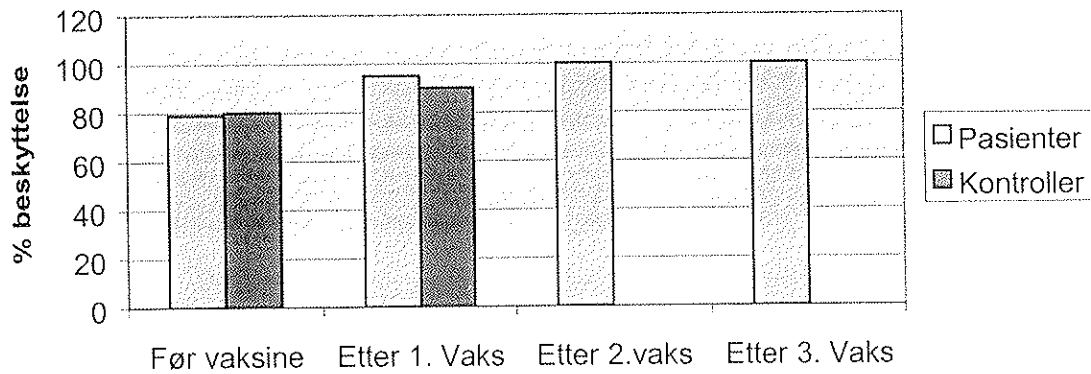
Kontroller før/pasienter før, P=0,033**Kontroller etter/pasienter etter, P=0,002**

Se grafisk framstilling side 23

Tetanus vaksine



Tetanus beskyttelse



Tabell 5

Polio

Poliovirus type 1

	Før vaksine	Etter 1. vaksine	Etter 2. vaksine	Etter 3. vaksine
GMT	32(2,5-160)	48 (10-320)	102 (10-320)	128 (10-320)
% beskyttelse	95	95	100	100

Før 1. vaksine/etter 1. vaksine P= 0,01**Etter 1.vaksine/etter 2. vaksine P=0,01****Etter 2.vaksine/etter 3.vaksine P=0,1**

Poliovirus type 2

	Før vaksine	Etter 1. vaksine	Etter 2. vaksine	Etter 3. vaksine
GMT	15 (2,5-80)	35 (10-320)	60 (5-320)	113 (20-320)
% beskyttelse	74	95	100	100

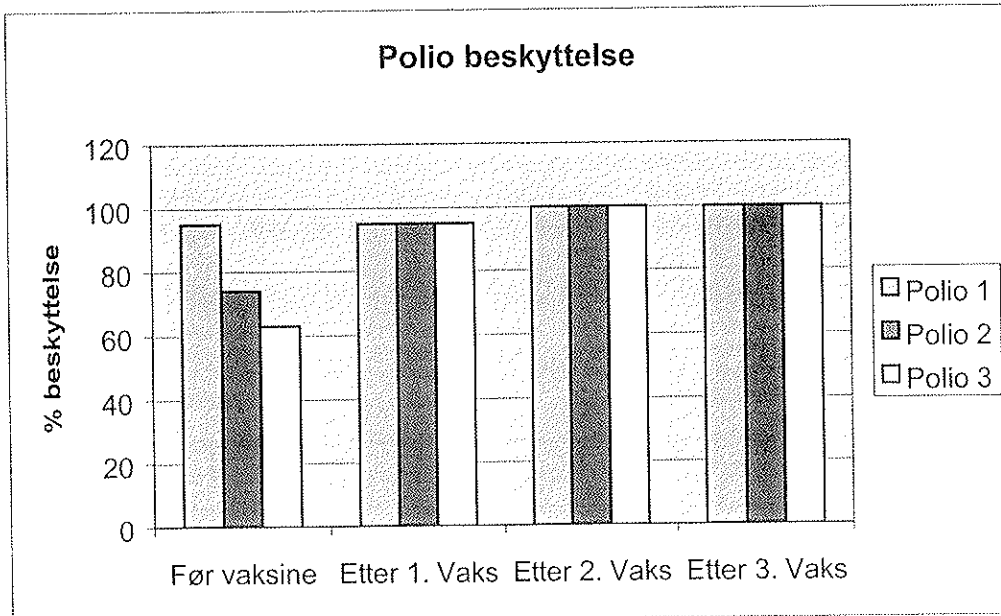
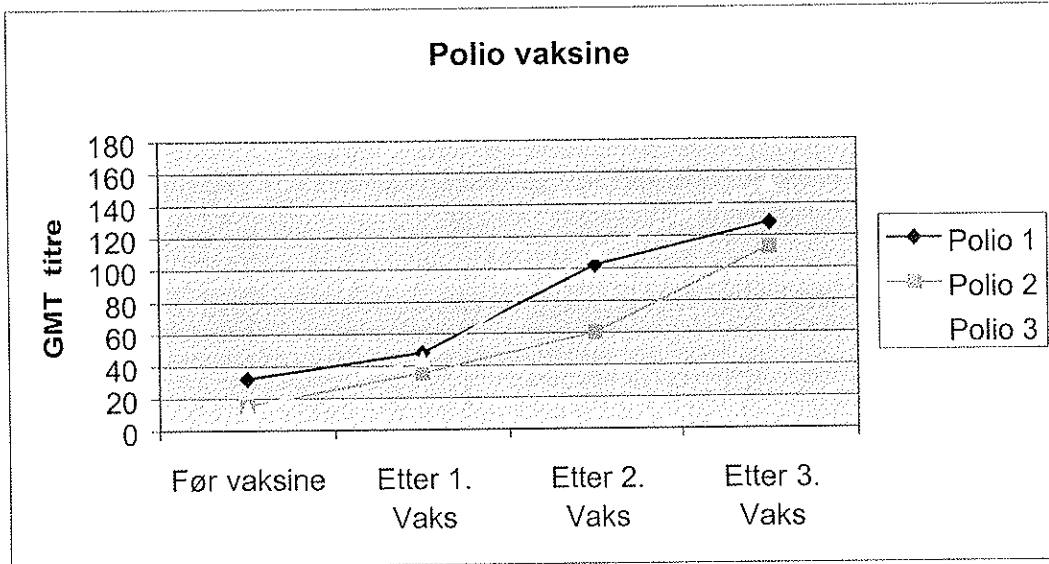
Før 1. vaksine/etter 1. vaksine P=0,03**Etter 1. vaksine/etter 2. vaksine P=0,09****Etter 2. vaksine/etter 3. vaksine P=0,008**

Poliovirus type 3, pasienter

	Før vaksine	Etter 1. vaksine	Etter 2. vaksine	Etter 3. vaksine
GMT	13 (2,5-320)	44 (5-320)	110 (10-320)	153 (20-320)
% beskyttelse	63	95	100	100

Før 1. vaksine/etter 1. vaksine P=0,002**Etter 1. vaksine/etter 2. vaksine P=0,02****Etter 2. vaksine/etter 3. vaksine P=0,12**

Se grafisk framstilling side 25



Tabell 6

Difteri

	Pasienter før	Kontroller før	Pasienter etter	Kontroller etter
GMT	0,05 (0,002-1,28)	0,12 (0,0006-2,56)	0,1 (0,002-5,12)	1,22 (0,0006-40,96)
% beskyttelse	47/74	60/87	61/72	90/94

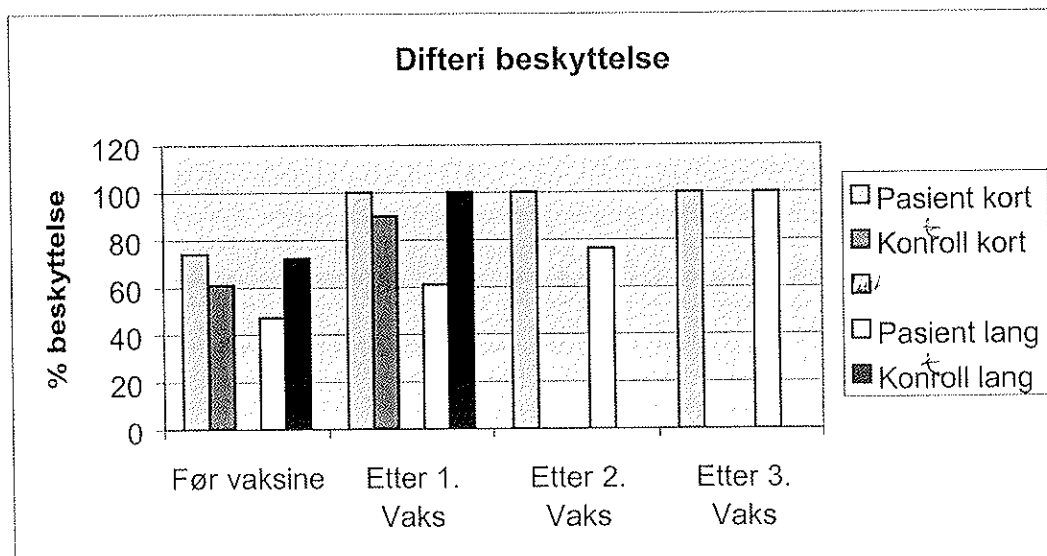
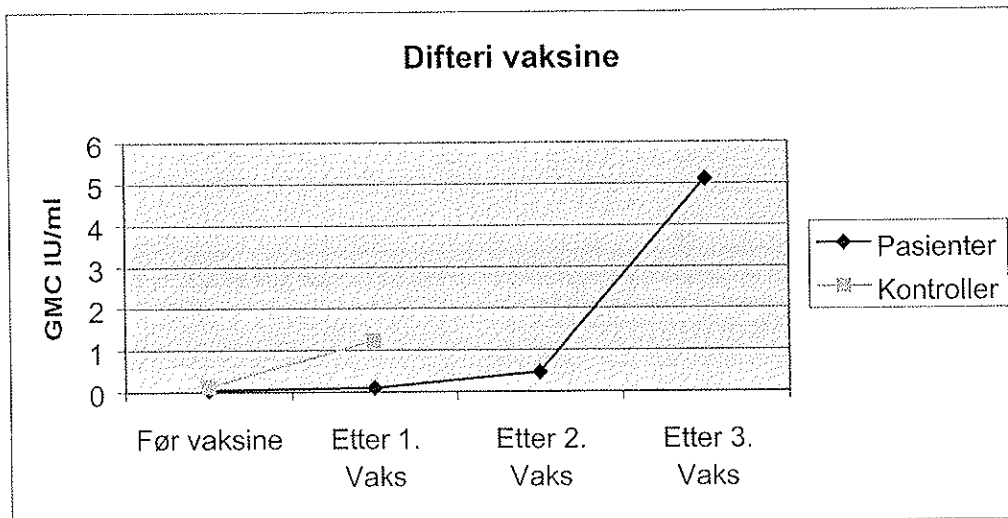
Kontroller før/pasienter før, P=0,17**Kontroller etter/pasienter etter, P=0,002**

Mellom pasientgruppene

	Før vaksine	Etter 1. vaksine	Etter 2. vaksine	Etter 3. vaksine
GMT	0,05 (0,002-1,28)	0,1 (0,002-5,12)	0,46 (0,002-10,24)	5,11 (0,16-655!!)
<i>%</i> <i>Kost/</i> <i>fang</i>	47/74	61/72	76/100	100/100

Før første vaksine/etter første vaksine, P=0,034**Etter første vaksine/etter andre vaksine, P<0,001****Etter andre vaksine/etter tredje vaksine, P<0,001**

Se grafisk framstilling side 27



Tabell 7

Pneumokokk:

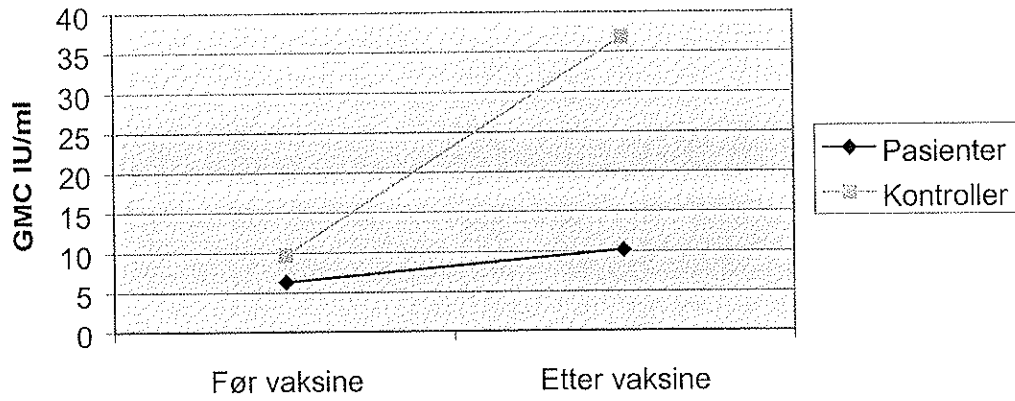
	Før vaksine	Etter vaksine
GMC angitt i g/ml	0,68 (0,2-3,7)	1,42 (0,3-4,3)
% beskyttelse	31	76

Før vaksine/etter vaksine, P=0,001

Se grafisk framstilling side 29

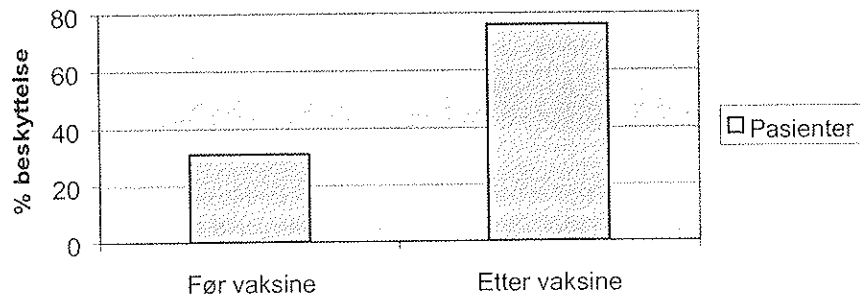
	Pasienter før	Kontroller før	Pasienter etter	Kontroller etter
GMC angitt i IU/ml	6,3 (1,5-19,3)	9,6 (1,3-33,8)	10,1 (3,3-23,5)	36,8 (9,8-205,4)

Pneumokokk vaksine



**Kontroller har fått polysakkarid vaksine,
mens pasientene konjugert polysakkarid
vaksine**

pneumokokk beskyttelse



**Her har jeg brukt 1 mikrogram som nivå som
gir beskyttelse**

Litteraturliste

Litteraturhenvisningene viser til ORIGINAL artiklene. Det vil si at når jeg har hentet stoff fra en artikkel har jeg brukt referansen som artikkelforfatterne har brukt. Derfor er min litteraturliste blitt lang. Min veileder har fortalt meg at om jeg skal gjøre dette må jeg sjekke ALLE originale referansene. Dette har jeg ikke hatt tid til å gjøre.

1. Holte H, Kvaløy SO, Evensen SA et al. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved maligne lidelser. Tidsskrift Norske Lægeforening 1996; **116**: 2577-81
2. Perry AR, Peniket AJ, Watts MJ et al. Peripheral blood stem cell versus autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease: equivalent survival outcome in a single-centre matched-pair analysis. British Journal of Haematology 1999; **105**: 280-287
3. Abrahamsen JF, Kristoffersen EK, Hervig T. et al. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte hos kreftpasienter. Tidsskrift Norske Lægeforening 2000; **120**: 1523-8
4. Holte H, Kvaløy SO, Kvalheim G. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved histologisk transformasjon fra lavgradig til høygradig maligne non_Hodgkins lymfomer. Protokoll fra Norsk lymfomgruppe til bruk i en norsk multisenter fase II studie 2000.
5. Teicher B, Holden SA, Cucchi CA et al. Combination of N,N,N-triethylenethiophosphamide and cyclophosphamide in vitro and in vivo. Cancer Research 1988; **48**: 94-100.
6. Frei EL, Cucchi C, Rosowsky A et al. Alkylating agent resistance : in vitro studies with human cell lines. Proc Natl Acad Sci USA 1985; **82**: 2158-62
7. Bearman SI, Jones RB, Shpall EJ. High-dose chemotherapy with autologous progenitor cell support for stage IV NED breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; **13**: 98
8. Dunphy FR, Spitzer G, Rossiter Fornoff JE et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. Cancer 1994; **73**: 2157-67
9. Vahdat L, Antman K. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for breast cancer. Curr Opin Hematol 1997; **4**: 381-9
10. Rahman Z, Frye D, Buzdar A. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology 1997; **15**: 3171-7

11. Bezwoda W, Seymour L, Dansey R. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *Journal clinical Oncology* 1996; 14: 686-7
12. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990; 66: 594-603
13. Harstrick A, Schmoll HJ, Wilke H et al, Cisplatin, etoposide and ifosfamide therapy for refractory or relapsing germe cell carcinoma. *Journal Clinical Oncology* 1991; 9: 1549-55
14. Loehrer PJ, Lauer R. Roth BJ et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamid and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Annual Internal Medicine* 1998; 109: 540-6
15. Nichols CR, Tricot G, Williams SD et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer – a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *Journal Clinical Oncology* 1989; 7: 932-9
16. Fliedner TM, Steinbach KH Repopulating potential of hemopoietic precursor cells. *Blood Cells* 1988;14: 394-410
17. Korbling M. Some principles of blood stem cell transplantation. *Transfus.Sci.* 1993; 14: 61-64
18. Immunobiology: The immune system in health and disease. 5th edition. Churchill Livingstone, 2001. Ed. Janeway CA, Travers P, Walport M , Shlomchik.
19. Medical Microbiology. 2th edition. Mosby IL 1998. Ed. Mims, Playfair, Roitt, Wakelin and Williams.
20. Tonegawa S. Steinberg C, Dube S. Bernandini A. Evidence for somatic generation of antibody diversity. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1974; 71: 4027-31
21. Zinkernagel RM, Bachmann MF, Kundig TM et al On immunological memory. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 333-67
22. Bierer BE, Burakoff SJ. T cell adhesion moelcules. *FASEB J* 1988; 2: 2584-90
23. Immunologi hefte
24. Agenes F, Rosaldo M, Freitas AA. Review. Peripheral B cell survival. "CMLS", *Cellular and Molecular Life Science* 2000; 57: 1220-1228
25. Ochsenbein AF, Pinschewe DD, Sierro S, Horvath E et al Protective longterm antibody memory by antigen-driven and T help-dependent differentiation of long-lived memory B cells to short-lived plasma cells independent of secondary lymphoid organs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13263-68

26. Clerici M, Ferrario E, Traboattoni D et al. Multiple defects of T helper cell function in newly diagnosed patients with Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1464-70
27. Harris J, Senga D, Steward, Hyslop D. The effect of immunosuppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease. *Cancer* 1976; 37: 1068-69
28. Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after marrow transplantation. Atkinson K. Reconstruction of the hemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 1471-90
29. Atkinson K. Reconstruction of the hemopoietic and immune systems after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5: 209-26
30. Lum LG. The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood*: 1987; 69: 369-80.
31. Small TN. Immunologic reconstitution following stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 1996; 3: 461-65
32. Atkinson K, Storb R, Prentice RL. Analysis of late infections in 89 long term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 1979; 53: 720-31
33. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine* 1979; 58; 1-31
34. Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Bio Blood Marrow Transplant.* 1999; 5: 55-68
35. van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 5: 1065-89
36. Ambrosino DM, Molrine DC. Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 1027-50
37. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11: 1-26
38. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B et al Improved immune reconstitution after allotransplantation or peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996; 88: 2775-79
39. Talmadge JE, Reed E, Ino K et al. Rapid immunologic reconstitution following transplantation with mobilized peripheral blood stem cells as compared to bone marrow. *Bone Marrow transplant.* 1997; 9: 161-72
40. Henon R, Liang H, Beck-Werth G et al. Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. *Bone Marrow transplant.* 1992; 9 : 285-91

41. To LB, Roberts MM, Haylock DN et al. Comparison of haemopoietic recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 277-284
42. Mitchie CA, McLean A, Alcock C, Beverley PC. Lifespan of human lymphocyte subsets defined by CD45 isoforms. *Nature* 1992; 360: 264.
43. Serra HM, Krowka JF, Ledbetter JA, Pilarski LM. Loss of CD45R (p220) represents a post thymic T cell differentiation event. *J Immunol* 1988; 140: 1435-41
44. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR et al. Age, thymopoiesis and CD4+ T lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *New Engl J Pathol* 1995; 332: 143-49.
45. Morimoto C, Levin J, Boyd AW et al. The isolation and characterization of human helper inducer T cell subsets. *J Immunol* 1985; 134: 3762-69.
46. Bell EB, Sparshott SM, Dragson MT, Hunt SV, The origin of T cells in permanently reconstituted old atymic nude rats. Analysis using chromosome or allotype markers. *Immunology* 1989; 68: 691-702.
47. Koehne G, Zeller W, Stocksclaeder M, Zander AR. Phenotype of lymphocyte subsets after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone marrow Transplant repertoire after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 3: 19-26.
48. Vilmer E, Tiredbel F, David V et al. Prominent expansion of circulating lymphocytes bearing gamma T cell receptors, with preferential expression of variable gamma genes after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1988;72: 841-49. 1997; 19: 149-56
49. Kilde tatt vekk, brukes ikke.
50. Koehne, Zeller W, Stocksclaeder M, Zander AR. Phenotype of lymphocyte subsets after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:149-56
51. Couriel D, Canosa J, Engler H, Collins A et al. Early reactivation of cytomegalovirus and high risk of interstitial pneumonitis following T depleted BMT for adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18(2) :347-53
52. Hertenstein B, Hampl W, Bunjes D et al. In vivo-ex vivo T cell depletion for GVHD prophylaxis influences onset and course of active cytomegalovirus infection and disease after BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15: 387-93
53. Small TN, Keever CA, Weiner-Fedus S, Heller G et al. B cell differentiation following autologous, conventional, or T cell depleted bone marrow transplantation: A recapitulation of normal B cell ontogeny. *Blood*. 1990;76: 1747-56.

54. Storek J, Ferrara S, Ku N et al. B cell reconstitution after bone marrow transplantation: Recapitulation of ontogeny. *Bone marrow Transplant.* 1993;12 : 387-98
55. Brenner MK, Wimperis JZ, Reittie JE et al. Recovery of immunoglobulin isotypes following T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1986; 64:125-132
56. Fumoux F, Guigou V, Blaise D, Maraninchi D et al. Reconstitution of human immunoglobulin VH repertoire after bone marrow transplantation mimics B cell ontogeny. *Blood.* 1992; 81(11): 3153-57
57. Gokmen E, Raaphorst FM, Boldt DH, Teale JM. Ig heavy chain third variable complementary determining regions after stem cell transplantation do not resemble the developing human fetal H CDR3s in size distribution and Ig gene utilization. *Blood.* 1998;92: 2802-14
58. Suzuki L, Pfister L, Glas A et al . Immunoglobulin heavy chain variable region in bone marrow transplant recipients: lack of somatic mutation indicates a maturational arrest. *Blood* 1996; 87: 1873-81
59. Nasman_Kjork L, Lundkvist I . Oligoclonal dominance of immunoglobulin VH3 rearrangements after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1223-30
60. Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol.* 1990;17: 10-13
61. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 437-40
62. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1996;22 :778-82
63. Kilde tatt vekk, brukes ikke.
64. Ljungman P. Editorial: Immunization of transplant recipients. *Bone Marrow transplant* 1999;23: 635-636.
65. Atkinson K, Storb R, Prentice RL. Analysis of late infections in 89 long term survivors of bone marrow transplantation. *Blood.* 1979; 53: 720-31
66. Wingard J. Bacterial infections. IN: Thomas ED, Blume K, Forman Sj eds. *Hematopoietic Cell transplantation.* Malden, Ma: Blackwell Science 1999: 537-54

67. Sheridan JF, Tutschka PJ, Sedmark DD et al. Immunoglobulin G subclasses deficiency and pneumococcal infections after allogenic bone marrow transplantation. *Blood*. 1990; 75: 1583-86
68. Nordøy T, Husebekk A, Aaberge IS et al. Immune reconstitution: Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4-10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 681-87
69. Ljungman P, Wicklund Hammarsten M, Duraj V et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1990; 162: 496-500.
70. Chan CY, Morrione DC, Antin JH et al. Antibody response to tetanus toxoid and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 33-38
71. Engelhard D, Handsher R, Naparstek E et al. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 296-300.
72. Hammarstrøm V, Pauksen K, Azinge J et al. Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients. The influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer* 1993; 1: 195-99
73. Lortan JJ, Vellodi J, Jorges ES et al. Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 512-19
74. Storek J, Mendelman PM, Witherspoon RP et al. Ig G response to pneumococcal polysaccharide protein conjugate appears similar to Ig G response to polysaccharide in bone marrow transplant recipients and healthy adults. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1253-55
75. Brystkraft protokoll Universitets sykehus Nord-Norge
76. Ada GL. The immunological principles of vaccination. *Lancet* 1990; 335: 523-26
77. Cancer treatment and impact on the immune system , dr.grads arbeid Tone Nordøy 2002.
78. Avery RK. Immunizations in adult immunocompromised host. Which to use and which to avoid. *Cleveland clinical journal of medicine* 2001; 68: 337-48
79. Stein KE Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *The journal of infectious diseases*. 1992; 165: 49-52
80. Aaberge IS. Pneumococcal vaccine in elderly. The Norwegian experience. *Drugs and ageing* 1999;15, Suppl 1: 37-41

81. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60
82. Lortan JE, Vellodi J, Jurges ES et al. Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplants. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 512-19
83. Storesk J, Mendelman PM, Witherspoon RP, et al. IgG respons to pneumococcal polysaccharide-protein conjugate appears similar to IgG response to polysaccharide in bone marrow transplant recipients and healthy adults. *Clin Infec Dis* 1997; 25: 1253-55
84. Roberts M, To LB, Gillis D et al. Immune reconstitution following peripheral blood stem cell transpantation, autologous bone marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow transplantation* 1993; 12: 469-75

Vedlegg II

Deltakerinformasjon

Forespørsel om å delta i forskningsprosjekt

Tromsø 29/5-2001

Vaksinasjon etter gjennomgått høydose behandling og stamcelle transplantasjon.

Du gjennomgikk for noen år siden høydosebehandling på Regionsykehuset i Tromsø fordi du hadde kreft. Dette er en svært intensiv behandling som er ødeleggende for benmargen. Du fikk derfor egne stamceller tilbakeført som var høstet og frosset ned før høydosebehandlingen. Mange pasienter blir helbredet av en slik behandling.

I de senere år er det gjort undersøkelser som viser at man bør vaksinere alle pasienter som har gjennomgått høydosebehandling. Årsaken til dette er at tidligere immunologisk beskyttelse som man har fått gjennom vaksiner eller sykdom, gradvis tapes i årene etter høydosebehandling. Det anbefales derfor et fullt vaksinasjonsprogram hvor man vaksineres mot polio, tetanus (stivkrampe) og difteri. Dette medfører i alt 3 vaksiner mot hver av stoffene.

Vi er en gruppe leger ved Regionsykehuset i Tromsø som ønsker å undersøke immunforsvaret hos personer som har gjennomgått høydosebehandling. I tillegg til å undersøke virkningen av de ovennevnte vaksiner ønsker vi også å undersøke effekten av en ny vaksine mot pneumokokker, den vanligst bakterien som bl.a. forårsaker lungebetennelse. Vi vet fra tidligere undersøkelser at den vaksinen som tradisjonelt brukes har liten effekt hos nettopp pasienter som har gjennomgått høydosebehandling.

Hvis du ønsker å delta i dette prosjektet medfører det i tillegg til det anbefalte vaksinasjonsprogram mot tetanus, difteri og polio, også to vaksiner mot pneumokokker. For å undersøke effekten av vaksinene må det tas en blodprøve før første vaksine settes og så 4 uker etter hver vaksinerings. Vaksinene gir lite bivirkninger, men vanlige forhåndsregler gjelder som ved alle vaksinasjoner

NB! Har man hatt en alvorlig reaksjon på tidligere vaksiner eller har man en pågående infeksjonssykdom med feber, skal man ikke vaksineres.

Vaksinene settes i muskulaturen på overarmen. Difteri og tetanus (stivkrampe) settes i samme sprøyte og kan føre til at man blir litt støl i muskulaturen rundt stikkstedet noen dager og man kan også bli litt rød her. Polio og pneumokokk vaksinen kan også gi ømhet og rødhet ved injeksjonsstedet. Bivirkninger som høy feber og allergi kan forekomme etter alle typer vaksiner, men sees svært sjelden ved de vaksiner som benyttes her.

Ønsker du å være med på dette prosjektet vil vi gjerne at du gjør følgende:

1. Signer et eksemplar av vedlagte samtykke erklæring. Påfør i tillegg navn og adresse til legekantoret du sogner til, så vi kan sende informasjon om prosjektet, da vaksiner og blodprøvetaking skjer på legekantoret hjemme. Send samtykke erklæringen i vedlagte svarkonvolutt.
2. **Juni 2001:** Oppsøk legekantoret for å avgi blodprøve før første vaksine. Første vaksine mot difteri/ tetanus (i samme sprøyte) og mot polio settes deretter.
3. **August 2001:** Ny blodprøve for å sjekke effekten av de første vaksinene. Andre vaksine mot difteri/ tetanus og polio, settes i tillegg til den nye pneumokokk vaksinen.
4. **September 2001:** Ny blodprøve for å sjekke effekten av vaksinene.
5. **Februar 2002:** Tredje og siste vaksine mot difteri/ tetanus og polio settes i tillegg til andre vaksine mot pneumokokker.
6. **Mars 2002:** Siste blodprøvetaking for å sjekke effekten av hele vaksinasjonsprogrammet.

NB! Før tidspunkt for vaksiner og/eller blodprøvetaking vil vaksiner og annet utstyr sendes til legekantoret/ helsesøster. Vi sender deg en liten påminnelse om at vaksinasjons tidspunkt nærmer seg. Avtal så med legekantoret når det passer for deg å få vaksinene.

Deltakelse i prosjektet er frivillig og det står deg fritt til å trekke deg fra prosjektet når du måtte ønske dette uten noen begrunnelse. All informasjon om deg og de andre deltakerene i prosjektet vil være konfidensiell og anonymisert ved publikasjon i oppgave/ tidsskrifter. Alf Andre Finnseth, medisinerstudent i Tromsø, vil presentere resultatene i sin 5te års oppgave (obligatorisk oppgave alle studenter i Tromsø har i løpet av sin studietid). Skulle du ønske å trekke fra denne studien vil informasjonen om deg bli slettet. Vaksinasjon og blodprøvetaking vil ikke medføre ekstrautgifter for deg.

NB! Selv om du ikke ønsker å delta i dette prosjektet anbefales det i følge europeiske retningslinjer at du gjennomgår et vaksinasjonsprogram mot polio, difteri og tetanus. Vi anbefaler at du oppsøker lege/ helsesøster for å få dette gjort.

Er noe uklart ber vi deg ta kontakte med en av de undertegnede. Til neste sommer håper vi at vaksinasjons resultater foreligger. Du vil da motta et brev om resultatene fra undersøkelsen.

Vennlig hilsen

Tone Nordøy
Stipendiat/ overlege

Arne Kolstad
Avd.overlege, kreftavdelingen RiTø.

Tlf.776-45427 eller 776-26000

Fax: 776-26779 eller email: tonen@fagmed.uit.no

Adr. Kreftavdelingen, RiTø, 9038 Tromsø

SAMTYKKEERKLÆRING (Dette eksemplaret returneres i vedlagte svarkonvolutt)

Jeg har lest informasjon om undersøkelsen og jeg **vil / vil ikke** delta i undersøkelsen.

Dato

Signatur

Navn på egen lege/legesenter:

Adresse:

Telefon nr. :

Juni 2001:	Blodprøve	Vaksinasjon
August 2001:	Blodprøve	Vaksinasjon
September 2001:	Blodprøve	
Februar 2002:		Vaksinasjon
Mars 2002:	Blodprøve	

Kjære kollega !

Tromsø, juni 2001.

Vaksinering av pasienter som har vært behandlet med høydoseterapi med autolog stamcellestøtte.

I de senere år er det kommet fram data som gjør at man vil anbefale et fullt vaksinasjonsprogram mot difteri, tetanus og polio til alle pasienter som har gjennomgått høydosebehandling (HMAS), fordi denne immuniteten gradvis tapes hos mange pasienter etter behandling. Tidligere undersøkelser er i hovedsak gjort på pasienter som har fått tilbakeført beinmarg etter HMAS. Våre pasienter har fått tilbakeført stamceller. I dette prosjektet er vi interessert i å undersøke om forholdene med hensyn til vaksine respons er de samme hos våre pasienter.

I alt planlegges det 3 vaksinasjoner mot henholdsvis tetanus, difteri og polio. I tillegg ønsker vi å prøve den nye konjuerte pneumokokkvaksinen fordi vi vet at polysakkarid vaksinen som brukes i dag ikke gir tilstrekkelig respons hos pasienter som har gjennomgått HMAS.

Vår felles pasient

ønsker å delta.

Vi ber om hjelp til følgende:

Informasjonsskriv, vaksiner, blodprøveglass og frankerte svarconvolutter sendes til legekontoret ved tidspunkt for vaksinering. Pasienten er bedt om å kontakte dere for å avtale time for vaksinering / blodprøvetaking.

- 1. Juni 2001:** I dette brevet følger konvolutt med den første difteri/tetanus- og poliovaksinen. I tillegg glass til blodprøve som tas før vaksinene settes, med retningslinjer for behandling av denne.
- 2. August 2001:** 2. tetanus/ difteri og poliovaksine. I tillegg den konjugerte pneumokokk vaksinen. Blodprøve tas før vaksinering for å sjekke respons etter 1. vaksinasjon.
- 3. Septmber 2001:** Blodprøve for å sjekke respons etter andre vaksinerunde.
- 4. Februar 2002 :** Siste vaksinering mot difteri/ tetanus og polio. I tillegg den tradisjonelle polysakkarid pneumokokkvaksinen.
- 5. Mars 2002:** 4 uker etter siste vaksine. Ny blodprøve for å undersøke responsen på tredje vaksinerunde. I tillegg et ekstra blodprøveglass (lilla kork, EDTA) som skal brukes til immunfenotyping.

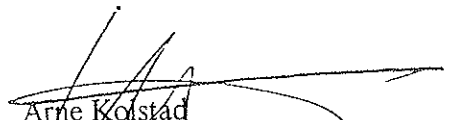
Er noe uklart ber jeg om at undertegnede kontaktes. På forhånd takk for hjelpen!

Med vennlig hilsen

Tone Nordøy

Stipendiat/overlege

tlf.776-45427 eller 776-26000, fax: 776-26779, tonen@fagmed.uit.no


Arne Kolstad
Avd. overlege, kreftavdelingen Ritø

Blodprøveinfo

Blodprøven taes i vedlagte rør og sendes i vedlagte konvolutt til RiTø.
Prøven kan sendes direkte, men skal helst stå 30 minutter før den sentrifugeres i 10 minutter ved 3000 rpm.

Tone Nordøy - prosjektet

Pasientens navn:

Fødselsdato:

Prøvetakingsdato:(NB ! Blodprøve tas før vaksineringsdato eller 4 uker etter)

Vaksineringsdato:

Vedlegges prøven som sendes i vedlagte konvolutt til:

Regionsykehuset i Tromsø - RiTø
Sentralt prøvemottak
9038 Tromsø

Vaksine mot tetanus og difteri (Duplex)

Vaksinen består av rensede toksoider fremstilt av formalin-avgiftede difteri- og stivkrampetoksiner. Toksinene er framstilt ved dyrkning av difteribakterier og stivkrampebakterier. Toksoidene er absorbert til aluminiumfosfat. Vaksinen ristes godt til en homogen suspensjon.

Beskyttelsesgraden mot difteri- og stivkrampe er like god med denne kombinasjonsvaksinen som med tilsvarende separate vaksiner.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for komponentene i vaksinen.

Forsiktighetsregler: Ved akutt sykdom med feber bør vaksinasjonen utsettes. Adrenalin bør være tilgjengelig til øyeblikkelig bruk i tilfelle anafylaktiske reaksjoner.

Dosering: Vaksinen er sedimenterende. Ryst derfor flasken kraftig. Vaksinen skal etter omristingen gi en hvit suspensjon. Injeksjonen gies subcutant eller intramuskulært. Gies i overarmen til skolebarn og voksne.

Pasienter skal ha første dose a 0,5 ml im./sc.

Bivirkninger: Vanlige
(>1/100)

Systemiske: Feber, hodepine
Hud: Lokalreaksjon

Sjeldne:
(>1/1000)

Hud: Eksantem, urticaria
Øvrige: Sterilabscess ved injeksjonsstedet

Lokalreaksjoner slik som ømhet, rødhet og hevelse ved injeksjonsstedet kan oppstå noen timer opp til en uke etter injeksjonen og vedvarer et par døgn. Alvorligere reaksjoner med kraftig lokalt besvær, urticaria og i sjeldne tilfeller leddsmerter har en tendens til å øke med stigende antall injeksjoner.

Vaksine mot poliomyelitt

I Norge brukes trivalent inaktivert poliovaksine (IPV). Vaksinen er framstilt av poliovirus type Mahoney, type 2 MEF-1 og type 3 Saukett dyrket i cellekultur. etter 2 doser oppnår over 90 % kortvarig immunitet mot alle tre virus typer. Etter 3 vaksinedoser satt med korrekt intervall varer beskyttelsen i minst 10 år.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for komponentene i vaksinen. Alvorlige reaksjoner etter tidligere vaksinedoser.

Gjennomgått poliomyelitt er igjen kontraindikasjon mot vaksinasjon.

Forsiktighetsregler: Ved akutt sykdom med feber bør vaksinasjon utsettes. Adrenalin bør være tilgjengelig til øyeblikkelig bruk i tilfelle anafylaktiske reaksjoner.

Bivirkninger: * ømhet og rødhet på injeksjonsstedet

* kortvarig feber (sjeldent)

* allergiske reaksjoner i form av generalisert urticaria (meget sjeldent)

Dosering: 0,5 ml sc./im.

PNEUMOVAX: 1 dose á 0,5ml

settes i.m.

3.10. PNEUMOKOKKSYKDOM

3.10.1. Innledning

Pneumokokker er kapslekledd grampositive diplokokker. Man kjenner over 80 forskjellige pneumokokktyper, men bare noen av dem er hyppig årsak til alvorlige infeksjoner.

Pneumokokket var årsak til den «klassiske» og fryktede lungebetennelsen som tok mange liv for antibiotika kom i vanlig bruk. Forstutt er pneumokokker den vanligste årsak til bakterielle pneumonier. De kan også forårsake bl.a. meningitt og septikemi. Invasiv pneumokokkinfeksjon er en alvorlig sykdom med letalitet på 10 - 40 %. I dag rammes særlig små barn, eldre og personer med grunnlidelse som gir nedsatt forsvær mot infeksjoner.

Personer som har fjernet milten eller har dårlig miltfunksjon, er særlig utsatt for alvorlige pneumokokkinfeksjoner med rask utvikling av fulminant septikemi og sjokk. I denne gruppen er dødeligheten av sykdommen så høy som 30 - 60 %.

3.10.2. Vaksinen

Pneumokokkvak sine er fremsitt av kapselproteinsakkamid fra 23 forskjellige pneumokokktyper. De 23 valgte typene er i materialer fra USA og Europa vist å være årsak til ca. 90 % av alle invasive pneumokokkinfeksjoner. I likhet med andre polysakkaridvaksiner har den dårlig effekt hos barn under to år.

3.10.3. Indikasjoner

- personer som har fjernet milten eller har manglende miltfunksjon (f. eks. sigd-

cellanemi, sfærocytose). Vaksinen gis om mulig to uker før planlagt splenektomi. Det er vist god immunrespons ved vaksinasjon rett etter operasjon, men responsen kommer ikke fort nok til å gi noen beskyttelse mot postoperativ sepsis. Etter akutt splenektomi bør vaksinen av praktiske grunner gis for påseenten forlater sykehuset.

- nedsatt infeksjonsforvar som følge av HIV-infeksjon, Hodgkins sykdom (vaksinen bør om mulig gis minst ti dager før cytostatika- og/eller strålebehandling), leukemi, myelomatose
- kroniske lunge- eller hjerte/karsykdommer
- tidligere gjennomgått pneumokokkpneumoni eller annen alvorlig pneumokokkinfeksjon

- cerebrosplinalveskelekkasje

- alder over 65 år, særlig hvis det også foreligger grunnsykdommer som alvorlig kronisk lungesykdom, kronisk kardiovaskulær sykdom, levercirrhose, alkoholmisbruk, nyresvikt eller diabetes

3.10.4. Kontraindikasjoner

- kjent allergi mot innholdsstoffer i vaksinen
- alder under to år fordi polysakkaridvaksiner har dårlig effekt hos så små barn
- graviditet
- akutt infeksjonssykdom med feber over 38°C

3.10.5. Bivirkninger

- omhelt på injeksjonstedet
- feber første døgn etter vaksinasjon (sjelden)

Med de første pneumokokkvaksinene ble det rapportert kraftige (lokal-) reaksjoner ved vaksinasjon, særlig hvis vaksinasjon ble foretatt etter mindre enn fem år. Risikoen synes betydelig mindre med den nåværende vaksinen, men indikasjonen for eventuell vaksinasjon bør likevel vurderes strengt.

3.10.6. Anbefalt vaksinasjonsskjema

Basisvaksinasjon består av én dose.

For høyrisikogrupper som splenektomerte kan revaksinasjon være aktuelt. Behovet for eventuell revaksinasjon bør vurderes ut fra antistoffnivået. For personer som har fjernet milten p.g.a. hematologisk grunnlidelse, anbefales antistoffmåling tre år etter splenektomien. Hvis milten er fjernet av annen årsak, anbefales antistoffmåling etter fem år.

For andre grupper anbefales foreløpig ikke revaksinasjon.

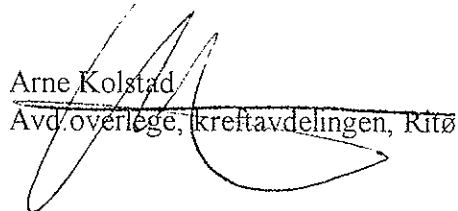
Tromsø,

Kjære

Tiden er nå kommet for å bestille time for taking av blodprøve/vaksinering i forbindelse med forskningsprosjektet til Nordøy/Kolstad. Håper alt forløper greit. Er noe uklart eller du lurer på noe vedrørende dette prosjektet kan du ta kontakt med en av de undertegnede.

Med vennlig hilsen

Tone Nordøy
Stipendiat/overlege


Arne Kolstad
Avd/overlege, kreftavdelingen, RiTø

Tlf. 77645427 eller 77626000
Fax: 77626779 eller email: tonen@fagmed.uit.no
Adr. Kreftavdelingen, RiTø, 9038 Tromsø

Tromsø,

Kjære kollega !

Tiden er nå kommet for ny blodprøve/vaksinering av vår felles pasient

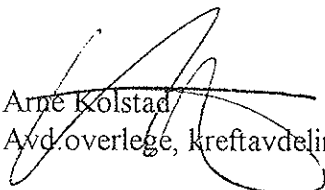
i forbindelse med Nordøy - prosjektet.

Vedlagt følger blodprøveglass/vaksine. Vi henviser til tidligere tilsendt informasjon.

Hvis noe skulle være uklart ta kontakt med en av de undertegnede.

Med vennlig hilsen

Tone Nordøy
Stipendiat/overlege


Arne Kolstad
Avd. overlege, kreftavdelingen RiTø

Tlf. 77645427 eller 77626000

Fax: 77626779 eller mail: tonen@fagmed.uit.no

Adr. Kreftavdelingen, Ritø, 9038 Tromsø

