

Cytostatikaterapi sänker immunförsvaret

Leukemibehandlade barn förlorar sin immunitet mot mässling och röda hund

Sammanfattat

- Prognosen för barn med leukemi har under de senaste 10–20 åren dramatiskt förbättrats tack vare en mer intensiv behandlingsregim, en regim som dock kan skada immunförsvaret avseende bl a mässling och röda hund.
- För att kartlägga behovet av revaccinering undersöktes ett fyrtiotal barn efter avslutad cytostatikabehandling med avseende på kvarvarande immunitet mot vanliga vaccinationsantigener.
- Nuvarande cytostatikaprotokoll medför att närmare hälften av alla barn efter behandlingen saknar skyddande antikropps-nivåer mot mässling och röda hund. Barn under 6 år vid diagnos tycks utgöra en riskgrupp för förlust av antikroppar.
- Vid cytostatikabehandlingens slut bör kvarvarande immunitet undersökas, och revaccination erbjudas dem som inte är immuna.

Författare

ANNA NILSSON

leg läkare, barncancerforskningsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm; mikrobiologiskt tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet, Stockholm

MARGARETA NORDIN

bitr överläkare, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Karolinska sjukhuset

ANGELO DE MILITO

fil kand, mikrobiologiskt tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet

LENA GRILLNER

docent, verksamhetschef, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Karolinska sjukhuset

FRANCESCA CHIODI

docent, mikrobiologiskt tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet

OLLE BJÖRK

docent, verksamhetschef, barncancerforskningsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus.

Omkring millennieskiftet sågs ett ökat antal fall av mässling i Sverige. I början av februari uppgick antalet insjuknanden till drygt 70, en i jämförelse med tidigare år hög siffra. Det gör det befogat att fästa uppmärksamheten på att det kan finnas grupper av barn, behandlade för leukemi eller andra cancerformer, som trots vaccinering mot mässling inte längre är immuna.

Dramatisk förbättring av behandlingsresultaten

Varje år insjuknar omkring 300 barn i cancer i vårt land, varav en tredjedel drabbas av leukemi. De senaste 20 åren har inneburit en dramatisk förbättring av behandlingsresultaten tack vare en förbättrad och mer intensiv cytostatikabehandling. I dagsläget beräknas tre av fyra barn med leukemi överleva och tillfriskna. Den förbättrade prognosen beror sannolikt också på ökade kunskaper om behandling av infektionskomplikationer.

Kartläggning av immunologiska effekter

Barncancer vården i Sverige har länge strävat efter att ge familjen och

det sjuka barnet »total care», vilket inneburit att man förutom den onkologiska behandlingen även handlagt infektionskomplikationer och långtidsuppföljningen av barnet. Med ett ökat antal barn som överlever leukemi har intresset för immunologiska effekter av sjukdomen och behandlingen ökat. Cytostatikabehandling ger upphov till neutropeni och låga nivåer av både B- och T-lymfocyter under behandlingsperioden, men efter avslutad terapi normaliseras de perifera blodvärdena inom ett år [1, 2].

Det finns en stor beredskap för att upptäcka långtidskomplikationer av endokrin och neurologisk art inom barncancer vården idag, medan kunskapen om eventuella immunologiska konsekvenser är mindre. För att försöka kartlägga behovet av revaccination hos barn som behandlats med det gemensamma nordiska cytostatikaprotokollet för akut lymfatisk leukemi (ALL) [3] genomfördes 1998–1999 en uppföljning av drygt 40 barn avseende antikropps-nivåer mot mässling och röda hund.

I samarbete med Mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum vid Karolinska institutet i Stockholm har vi velat fördjupa oss i detta kliniska problem.

MATERIAL OCH METOD

Vi studerade två grupper av barn som alla behandlats för ALL, och som alla var i första remission. De var behandlade enligt vårt nordiska protokoll. Alla barn hade vaccinerats med MPR-vaccin (mässling, påssjuka, röda hund) innan de insjuknade i ALL. Den ena gruppen barn (n=23) behandlades under senare delen av 1980-talet, medan den andra gruppen (n=19) har fått sin behandling från 1992 och framåt.

Skillnaden i behandling utgörs framför allt av att den senare gruppen fått en intensivare terapi med högre doser cytostatika [3].

Bestämning av antikropps-nivåer

Serumprov togs från alla barn tidigast ett år efter det att behandlingen satts ut. Prov från barn behandlade un-

der 1990-talet (n=19) samtestades med prov från diagnosdatum.

Antikroppar mot mässling och rubella bestämdes kvantitativt (IU/mL) med immunenzymatisk metodik. För mässling användes en egen metod (virusstam Edmonton), för röda hund ett kommersiellt tillgängligt test (Rubella IgG 2,0 IMx, Abbott).

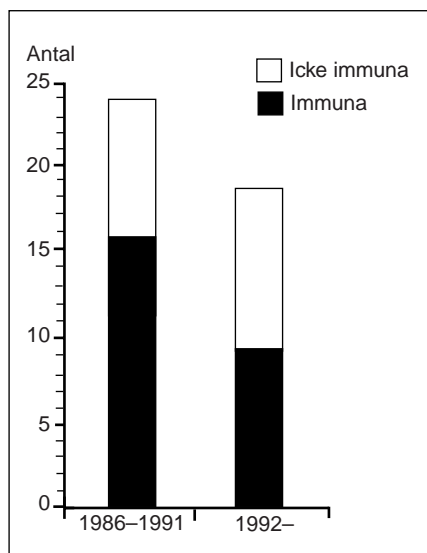
Metoderna refererar till WHO:s internationella standardsera för mässling respektive röda hund. Nivå för skyddande antikroppar sattes för mässling till >0,2 IU/mL [4], för röda hund till >10 IU/mL [5].

RESULTAT

Hur påverkar behandlingen långtidsimmuniteten?

I Figur 1 redovisas resultatet av antikropsundersökningen mot mässling. Andelen icke-immuna ökar för den grupp som behandlades under 1990-talet, och närmar sig 50 procent. Detta kan sättas i samband med introduktionen av intensivare cytostatikabehandling. Liknande utveckling har vi sett för vaccinationsantigener såsom röda hund och polio.

Vid studier av immunsystemets återhämtning har tidigare studier indikerat att både ålder och högriskleukemi kan vara riskfaktorer för förlust av antikroppar [1]. Ålder vid insjuknande visade sig vara av stor betydelse för risken att tappa immunitet under behandlingen. De barn som var icke-immuna var i ge-



Figur 1. Åtta av 16 barn (33 procent) cytostatikabehandlade mellan 1986 och 1991 var icke immuna mot mässling efter avslutad behandling, jämfört med nio av 19 (47 procent) av de barn som behandlats sedan 1992.

nomsnitt 3 år (1,5-14 år) vid diagnos, de immuna barnen var 7 år (1,5-14 år) (P=0,02) då de insjuknade i ALL.

Effekt av sjukdom eller behandling?

I tidigare studier av immunitet efter cytostatikabehandling har man diskuterat huruvida de låga nivåerna av antikroppar kan bero på leukemin i sig, snarare än på terapin. I den grupp barn

(n=19) behandlade under 1990-talet fanns sera från 16 barn sparade från diagnosdatum.

I Figur 2 redovisas nivåerna av specifika antikroppar mot mässling och röda hund före och efter cytostatikaterapi. Nivån av antikroppar mot mässling var signifikant högre (P=0,0001) före behandlingsstart liksom avseende nivån av antikroppar mot röda hund (P=0,001).

Förväntad effekt av revaccination?

Av de icke-immuna barnen har till dags dato sju revaccinerats på vår mottagning. Efter tre månader analyserades vaccinationssvaret; alla barn hade då uppnått skyddande nivåer av antikroppar mot mässling.

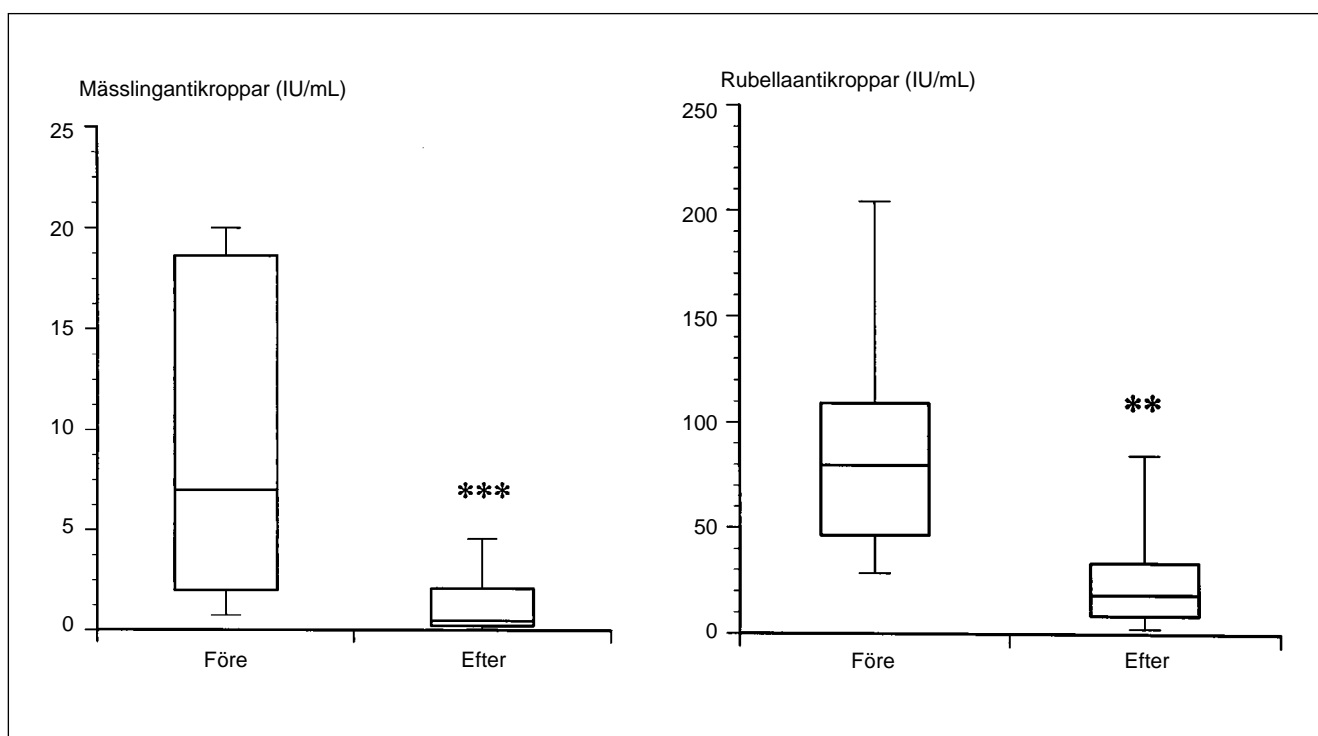
Detta visar att revaccination är möjlig. Dock är uppföljningstiden alltför kort för att man med säkerhet skall veta om långtidsimmunitet uppnås med endast en booster-dos.

DISKUSSION

Vår studie visar att en stor andel av de barn som behandlats för leukemi förlorar antikroppar mot vaccinationsantigen som en effekt av cytostatikaterapi. Utvärdering av antikropps nivåer lång tid efter vaccination är naturligtvis svår och beroende av många faktorer såsom vaccinationsfrekvens och sociala faktorer i olika samhällen.

I en studie av Broliden och medarbe-

Figur 2. Nivån av specifika antikroppar mot mässling respektive rubella före och efter behandling. Data presenteras såsom median (10:e-90:e percentilen). Skillnader mellan grupperna har analyserats med Wilcoxon »signed rank test». P=0,01 (**), P=0,001 (***)



tare [6] visade man dock att det hos 12-åriga friska svenska barn fanns en 98-procentig seroprevalens av antikroppar mot mässling efter den första MPR-vaccinationen vid 18 månaders ålder. Jämfört med detta är nivån av antikroppar mot mässling och röda hund hos barn behandlade för ALL mycket låg.

Vi har bland dessa barn kunnat visa att förlust av specifika antikroppar sker som ett resultat av cytostatikabehandling snarare än sjukdom, då en majoritet av barnen var immuna mot mässling vid insjuknandet. Vi har också kunnat visa att när behandlingsprotokollet blev intensivare ökade antalet barn som är att betrakta som icke-immuna efter behandlingen. Med nuvarande protokoll närmar vi oss samma proportioner av icke-immuna barn efter cytostatikabehandling som man ser avseende patienter som genomgått benmärgstransplantation [7].

Ålder som riskfaktor för förlust av antikroppar

I vår grupp av barn visade sig låg ålder vid insjuknandet vara en riskfaktor för förlust av antikroppar mot mässling och röda hund. De barn som förlorade antikroppar var signifikant yngre vid diagnos. När det gäller just MPR-vaccination kan detta inte förklaras enbart av antal vaccinationstillfällen, då boostern ju inte ges förrän vid 12 års ålder.

Man kan spekulera huruvida det lilla barnets immunsystem och antikroppsproducerande celler är mer känsliga för kemoterapi än det äldre barnets. I vårt material utgjorde högriskleukemi i sig inte någon ytterligare risk för förlust av antikroppar, vilket kan bero på att andelen barn i varje riskgrupp var relativt liten.

Mekanism bakom långtidsimmunitet

Flera mindre studier har tidigare beskrivit fenomenet förlust av immunitet efter cytostatikabehandling, men de cellulära mekanismerna är fortfarande oklara. Man har länge förklarat långtidsimmunitet och bibehållandet av höga antikropps-nivåer med att minnes-B-celler hela tiden prolifererar och differentierar till antikroppsproducerande plasmaceller. För några år sedan framlades emellertid en ny teori [8-9], där man övertygande visade att långtidsimmunitet härrör från långlivade plasmaceller i benmärgen, och att produktionen av antikroppar är oberoende av såväl minnes-B-celler som antigen.

Då modern cytostatikaterapi kraftigt påverkar benmärgen är det möjligt att förlust av långlivade plasmaceller ger upphov till de låga eller obefintliga nivåer av specifika antikroppar som ses efter behandling. Preliminära data från

våra patienter visar att de icke-immuna barnen har lägre nivåer av plasmaceller i perifert blod.

För närvarande pågår studier av barn under cytostatikabehandling, där vi kvantifierar antalet plasmaceller i benmärgen. Dessa studier kan förhoppningsvis bidra inte bara till klarläggande av orsaken till antikropps-förlust hos cytostatikabehandlade barn utan kanske också till ökad kunskap om långtidsimmunitet.

Kliniska konsekvenser

Hur bör vi då handlägga våra patienter efter avslutad behandling? Dessa frågor, liksom frågan huruvida situationen kan vara liknande för de vuxna patienter som behandlas med intensiv cytostatikaterapi, diskuteras inom onkologiska kretsar. Vi anser att man bör göra en immunitetskontroll åtminstone av barn och ungdomar efter avslutad behandling. Våra data och tidigare studier har ju visat att revaccination är en framkomlig väg för att återigen uppnå immunitet. Det är möjligt att vi bör ta lärdom av våra kolleger på transplantationsklinikerna, och skraddarsy vaccinationsprogram för våra patienter [10].

Det vore olyckligt om barn som vårdats på grund av cancer skulle bli en reservoar för smittsamma sjukdomar i samhället. Likaledes olyckligt vore det om våra cancerpatienter skulle insjukna i allvarliga mässlingsinfektioner.

Referenser

1. Mustafa M, Buchanan G, Winick N, McCracken G, Tkaczewski I, Lipscomb M et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 451.
2. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Magrath IT, Shad AT, Horowitz ME et al. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 1994; 84: 2221.
3. Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N, Garwicz S, Kristinsson J, Lie SO et al. Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2 648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1151.
4. Lee MS, Cohen B, Hand J, Nokes JD. A simplified and standardized neutralisation enzyme immunoassay for the quantification of measles neutralizing antibody. *J Virol Methods* 1999; 78: 209.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Detection and quantification of rubella IgG antibody; evaluation and performance criteria for multiple component test products, specimen handling and use of test products in the clinical laboratory. Washington DC: NCCLS Document I/LA6-A, vol 17 no 17.
6. Broliden K, Leven B, Arneborg M, Böttiger M. Immunity to measles before and after MMR booster or primary vaccination at 12 years of age in the first generation offered the 2-dose immunization programme. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 23.

7. Ljungman P, Lewenson-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 657.
8. Slifka M, Antia R, Whitmire J, Ahmed R. Humoral immunity due to long lived plasma cells. *Immunity* 1998; 8: 363.
9. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 1997; 388: 133.
10. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 455.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

Immunity to measles and rubella impaired after chemotherapy

Anna Nilsson, Margareta Nordin, Angelo De Milito, Lena Grillner, Francesca Chiodi, Olle Björk

Läkartidningen 2000; 97: 5116-18.

A study is summarized analyzing the levels of serum antibodies against vaccination antigens in 43 children treated for acute lymphoblastic leukemia. Two different therapeutical regimens were used. All children had been immunized against measles and rubella before being diagnosed with leukemia.

Eight of the 24 children treated 1986-1991 lacked protective levels of antibodies against measles; four of the 24 children lacked antibodies against rubella. In the second cohort of children (n=16) treated from 1992 and onwards, nine lacked protective levels of antibodies against measles, eight lacked antibodies against rubella.

Correspondence: Anna Nilsson, Astrid Lindgrens barnsjukhus, SE-171 76 Stockholm, Sweden.