

VACCINATIONER VID BARNCANCER

Ett svenskt vaccinationsprogram för barn som behandlats med
cytostatika för maligna sjukdomar



Torben Ek, Barnkliniken, Halmstad
Anna Nilsson, Barnonkologen, Astrid Lindgrens barnsjukhus

På uppdrag av Svenska Barnläkarföreningens sektion för
Pediatrisk Hematologi och Onkologi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

VACCINATIONER VID BARNCANCER	1
INLEDNING	2
CYTOSTATIKAS EFFEKTER PÅ IMMUNFÖRSVARET	3
ALLMÄNNA PRINCIPER.....	3
Bakgrund.....	3
Allmänna rekommendationer	4
SPECIFIKA VACCINER.....	4
Difteri och tetanus (DT)	4
Haemophilus influenzae kapseltyp B (Hib).....	5
Pertussis	6
Polio.....	6
Pentavalenta vacciner (PV).....	7
Sammanfattning DT, pertussis, polio och Hib (DTPa-IPV-Hib)	7
Morbilli, parotit, rubella (MPR).....	7
Varicella-Zoster	8
Influensa	10
Finansiering	11
Fortsatt forskning och uppdatering.....	11
VACCINATIONER EFTER BARNCANCER	13
REFERENSER	14
VACCINATIONSJOURNAL	17

INLEDNING

Barncancerbehandling orsakar immunosuppression med åtföljande infektionskänslighet av varierande grad. En del infektioner kan förebyggas genom passiv eller aktiv immunisering. Två ledande grundförutsättningar i detta arbetet har varit:

- Cancerbehandlade barn bör ha samma vaccinationsskydd som alla andra barn.
- Antalet överlevare efter barncancerbehandling har ökat och flera studier har visat att vaccinationsskyddet är dåligt i denna populationen.

För att skapa en viss struktur kring dessa frågeställningar beslöt styrelsen för barnläkarföreningens sektion för hematologi/onkologi i januari 2003 att uppdra åt oss att utreda om det finns ett behov av att studera immunitet och ev vaccinera efter cytostatika-behandling av barn. I uppdraget ingick ej att studera effekterna av högdos-behandling med stamcellsåterföring, då det redan existerar rutiner för dessa patienter.

Vi har haft stöd av några publicerade översikter, även om det måste påpekas att de flesta arbeten utförts i en period av mindre intensiv onkologisk behandling¹⁻⁴.

Ett stort tack till Dr Karlis Pauksen, Infektionskliniken, UAS för medverkan till ett första förslag och kloka synpunkter.

Vi vill poängtera att innehållet är rekommendationer baserade på litteraturgenomgång och egna studier. Det finns plats för andra synsätt och handlingsätt!

CYTOSTATIKAS EFFEKTER PÅ IMMUNFÖRSVARET

Nedsatt infektionsförsvar under barncancerbehandling orsakas främst av kombinationen av skador på kroppens barriärer (hud, slemhinnor) och myelosuppression. Det adaptiva immunförsvaret (lymfocyter och antikroppar) är alltid skadat, även om konsekvenserna är mer variabla och mindre förutsägbara. En patient kan vara immunsupprimerad under långa perioder utan att få någon opportunistisk infektion, men risken för sådana är starkt ökad⁵. Nedsättningen av det specifika, adaptiva immunförsvaret benämns i fortsättningen *immunosuppression* (IS).

IS ökar av följande faktorer:

- Grundsjukdom (leukemi eller lymfom ↑)
- Intensiteten av kemoterapi (ex intensiva behandlingsprotokoll för ALL, AML, NHL, sarkom ↑)
- Vissa läkemedel (steroider, cyklofosfamid, nya purin-analoger ↑)
- Andra åtgärder (splenektomi, thymektomi, radioterapi ↑)
- Ålder (yngre barn ↑)

Under perioder med uppehåll eller lägre intensitet i behandlingen och framförallt efter avslutad behandling sker en återhämtning av det adaptiva immunförsvaret. Den immunlogiska rekonstitutionen är beroende av ovan nämnda faktorer, men vissa principer kan urskiljas⁵:

- NK-celler och B-lymfocyter rekonstitueras i allmänhet redan under de första 3-6 månaderna.
- Immunglobuliner kan vara låga under behandling och enskilda patienter kan ha brist på IgG, IgM, IgA eller IgG-subklasser (spec IgG2). Successiv normalisering sker sedan under de första 6 månaderna.
- T-lymfocyterna rekonstitueras långsammare. Hjälpar T-cellerna (CD4+) kan vara låga upp till 12 månader efter behandlingen medan cytotoxiska T-celler (CD8+) i allmänhet normaliseras under de första 3-6 månaderna.
- Ingående undersökningar har visat att funktionen kan vara nedsatt trots normalt antal av olika lymfocyt-subset. Detta kan visa sig som en oförmåga att producera antikroppar eller specifika cytotoxiska T-celler vid antigen-stimulering.
- Behandlingsintensiteten har ökat under de senaste generationerna av protokoll och därmed förändras också spektrat av IS.

ALLMÄNNA PRINCIPER

Bakgrund

Mycket av rekommendationerna grundas på erfarenhet och små, okontrollerade studier. Det finns ett klart behov av fortsatt forskning inom området. Det är naturligtvis svårt att i en liten population göra en kontrollerad studie av faktisk skyddseffekt mot sjukdomar, som i praktiken nästan utrotats ur vår västerländska befolkning.

- Enhetliga riktlinjer saknas och i allmänhet har barnen för dåligt vaccinationsskydd⁶!
- Många studier av vaccinationsskydd efter cytostatika-behandling är inaktuella med anledning av ökad behandlingsintensitet.
- Beakta skillnaden mellan *immunitet*, *antikropps-nivå* och *immunsvar*:
 - *Immunitet* är ett biologiskt begrepp som innebär att en organism ej är mottaglig för ett infektiöst agens eller en toxisk substans.

- Låg *antikropps*nivå är inte liktydigt med avsaknad av immunitet. Immunologiskt minne med snabb induktion av antikroppar med hög affinitet (=”recall response”, sekundärsvar) kan kompensera för låg antikroppsnivå. Cellmedierad immunitet är viktig mot intracellulära patogener och därför kan skyddet vara dåligt trots normal antikroppsnivå (ex VZV).
- Bra *immunsvar* (hög antikroppsnivå 4 veckor efter vaccination) indikerar att immunologiskt minne finns och därmed skydd.
- Antikroppsmätningar skall utföras i studier och i vissa tveksamma fall, men ej rutinmässigt för att bedöma om en patient skall vaccineras eller ej.

Allmänna rekommendationer

- ✓ Upprätta en vaccinationsjournal (bilaga 1) i patientjournalen.
- ✓ Kontrollera antikroppsnivå mot VZ och morbilli hos alla patienter vid insjuknandet.
- ✓ Den behandlande enheten har kunskaperna om patientens immunstatus och bör därför ta det övergripande ansvaret för vaccinationsskyddet. Själva vaccinationerna kan delegeras till andra enheter (BHV, SHV, infektionsmott eller öppenvårdsmott) enligt lokala rutiner.
- ✓ Om grundskyddet saknas (barn som insjuknar före 18 månaders ålder eller av andra skäl ej vaccinerats) så bör detta kompletteras under pågående behandling (avdödade vacciner). En del patienter kommer då ej att svara tillräckligt bra eller ej att upprätta immunologiskt långtidsminne, men det är bättre att ha ett partiellt vaccinationsskydd än inget skydd alls. Barnen bör följa sina vaccinationsprogram så gott det går under och efter behandlingen. Barn utan grundskydd kan få planerade avdödade vacciner under perioder med låg behandlingsintensitet (ex underhållsfas)
- ✓ Ge ej levande vacciner under pågående behandling eller om recidivmisstanke finns!
- ✓ Undvik att ge vacciner under 3 månader efter tillförsel av immunglobulin⁴.
- ✓ Steroid-behandling (≥ 1 mg prednisolon/kg/d under >4 v) är IS.
- ✓ Passiv immunprofylax genom vaccination av närstående för att minska expositionen, kan tillämpas i vissa fall.
- ✓ Samråd med infektionsspecialist vid tveksamhet om risker, oklarheter kring grundskyddet, reseprofylax och andra specialfall.
- ✓ När individuell booster-dos givits kan planerade booster-doser i BHV/SHV uteslutas det följande året.

SPECIFIKA VACCINER

Difteri och tetanus (DT)

Skäl för vaccination

För tetanus förekommer ingen ”herd immunity” eftersom *Clostridium tetani* är en omgivningsbakterie, och därför måste varje individ vara skyddad. Barn kan vara en riskgrupp pga sämre hygien eller fritidsaktiviteter som ridning t ex.

Difteri drabbar företrädesvis personer med nedsatt immunförsvar vid utbrott. Man bör även beakta att stora utbrott av difteri förekommit i närområdet under senare år. Varje individ måste ha ett adekvat difteri-skydd.

Är vaccination ofarligt?

Inaktiverade toxiner. Inga speciella biverkningar finns rapporterade för IS patienter.

Bedömning av immunitet

Tidigare studier av tetanus-immunitet efter barnleukemi/lymfom har angivit att >70% har fullt antikroppsskydd efter cytostatika-behandling⁷⁻⁹. En ny svensk studie visade däremot att endast 33% av ALL-patienterna hade fullt skydd efter behandlingen. Detta var särskilt påfallande i högrisk ALL gruppen, där ingen hade fullt tetanus-skydd¹⁰.

Immuniteten mot difteri har tidigare angivits vara god, >70% hade skyddande antikrppsnivå under/efter behandling^{8,9,11,12}. I den senaste studien från 2000 hade 45% av alla patienterna fullt difteri-skydd, dock endast 14% av ALL-patienterna⁷. Den svenska studien visade att endast 17% av ALL hade fullt difteri-skydd efter behandling. Tendensen till sämre bevarat skydd gäller alltså även difteri.

Vi har även undersökt 28 barn efter behandling för olika solida tumörer och 65 % hade skyddande anti-tetanus nivå resp 54% skyddande anti-difteri nivå efter behandlingen (Ek et al; opublicerade data).

Immunsvaret och långtidsimmunitet

Två studier har funnit bra immunsvaret (87 resp 100% immuna) efter tetanus-vaccination i underhållsbehandling av ALL^{9,11} och en studie fann att 98 % var skyddade efter vaccination 12 mån efter behandlingen⁸. I den svenska studien fann man bra immunsvaret efter standardrisk och intermediärisk ALL (100 % komplett tetanus-skydd), men dåligt immunsvaret efter högrisk ALL (endast 22 % komplett tetanus-skydd efter vaccination)¹⁰.

I gruppen av solida tumör-patienter hade 97% tetanus-skydd efter vaccination (Ek et al; opublicerade data).

Immunsvaret efter difteri-vaccination har tidigare visats vara bra efter ALL (87-100% komplett skydd)^{8,9}. I den svenska studien var immunsvaret också bra, med undantag av högrisk gruppen (67% komplett difteri-skydd efter vaccination)¹⁰.

Patienter med solida tumörer undersöktes i den svenska studien och 92% uppvisade komplett difteri-skydd efter vaccination.

Alla dessa studier gäller en boosterdos DT. Långtidsimmuniteten har ej studerats.

Haemophilus influenzae kapseltyp B (Hib)

Skäl för vaccination

Barn som behandlas för cancer, speciellt leukemi, har visats vara en riskgrupp för invasiva Hib-infektioner¹³. Detta gäller även barn över den klassiska riskåldern 0-5 år. Sedan introduktionen av allmän vaccination med protein-konjugerade Hib-vacciner har antalet invasiva Hib-infektioner minskat kraftigt. Under 2002 anmäldes 22 fall, varav 8 barn, till smittskyddsinstitutet. Ett av barnen hade leukemi. Det uppges också från samma källa att man sett en ökning av fall i UK de senaste åren^{14,15}. Vår bedömning är att Hib-skyddet är fortsatt viktigt bland IS patienter.

Är vaccination ofarligt?

Komponent-vaccin. Har givits till >200 barn under pågående cytostatika-behandling. Inga speciella biverkningar finns rapporterade för IS patienter.

Bedömning av immunitet

Studier på >120 leukemi-patienter och ≈50 andra tumör-patienter har visat att Hib-skyddet var ganska dåligt (<50 % hade skyddande antikroppsnivå) under perioden före allmän vaccination^{9,13,16-19}. Den enda studie som inkluderar tidigare vaccinerade patienter, visade tvärtom att

Hib-skyddet bevarades under behandling och 100% av 31 leukemier och 28 tumör-patienter bevarade protektiv anti-Hib nivå under behandlingen¹⁰.

Immunsvar och långtidsimmunitet

Tidigare studier har visat att 42-80% blir fullt skyddade efter Hib-vaccination under pågående behandling. I en studie var det bättre effekt om vaccinet gavs under de första 12 månaderna av ALL-behandlingen¹³. Om grundskydd saknas så ska vaccination ske så tidigt som möjligt efter uppnådd remission.

I en studie av 13 ALL-patienter 2-5 år efter behandlingen fick 84% skydd efter vaccination²⁰. De 2 patienter som ej svarade var båda högrisk ALL. I den svenska studien svarade 90% av ALL patienterna bra (3 högrisk ALL var non-responders) och 96% av tumör-patienter bra (1 nonB-NHL stadium III var non-responder)¹⁰.

Långtidsimmuniteten har ej studerats.

Pertussis

Det finns inga publikationer om svår pertussis hos IS patienter. Pertussis cirkulerar dock fortfarande i Sverige och orsakar morbiditet även bland äldre barn. En studie fann låga antikropps nivåer under 1 år efter behandling hos 73 % efter ALL, 33 % efter Hodgkin och 23 % efter andra tumörer, men det är oklart om detta har några kliniska konsekvenser¹².

Pertussis-komponenter ingår i de i Sverige använda pentavalenta vaccinerna och det finns ingen anledning att välja bort vaccinerna av detta skäl, även om nyttan hos IS ej är helt klarlagd.

Polio

Skäl för vaccination

Polio är en sjukdom på stark tillbakagång i världen tack vare de vaccinationskampanjer som genomförts. Dock hade man så sent som 1992-93 ett utbrott av polio i Nederländerna med ca 100 smittade barn. Utbrottet av polio startade i ett samhälle som av religiösa skäl hade en låg vaccinationstäckning med endast 50-60% av barnen vaccinerade mot polio²¹. Detta visar behovet av hög vaccinationstäckning och därför bör grundskyddet återställas hos barn som är/har varit IS.

Är vaccination ofarligt?

Vaccinet som används i Sverige idag är ett avdödat vaccin. Det finns inga rapporter om allvarliga biverkningar av avdödat poliovaccin i litteraturen. Däremot bör orala, icke-avdödade vacciner ej användas hos IS eller i deras omgivning, då dessa kan ge upphov till sjukdom.

Bedömning av immunitet

Immunitet mot polio bedöms i de flesta fall med hjälp av mätning av neutraliserande antikroppar. Det finns inga skäl att rutinmässigt provta IS barn.

Barn som behandlats med kemoterapi riskerar att få minskande antikropps nivå efter behandlingen. I en färsk studie från Tyskland visar man att mellan 15-20% av barn som behandlats för cancer har så låga nivåer av antikroppar mot polio att skyddande immunitet inte längre föreligger²². Efter benmärgstransplantation finns rekommendationer om revaccination av alla patienter för att återställa grundskyddet²³.

Immunsvär och långtidsimmunitet

I en studie från 80-talet visades att av 14 barn med leukemi kunde 12 barn under pågående behandling bilda antikroppar efter vaccination mot polio²⁴. Nyare data talar för att de flesta barn kan bilda antikroppar mot polio om de vaccineras 3-5 mån efter avslutad behandling²². I en kohort om tjugo barn som erhöll en booster av vaccin >12 mån efter avslutad behandling så erhöll alla barn immunitet mot polio 1-3 (Nilsson, A; opublicerade data)

Pentavalenta vacciner (PV)

I dagsläget används främst pentavalenta vacciner inom det svenska vaccinationsprogrammet (DTPa-IPV-Hib). Dessa har visats ge fullgott skydd till friska barn och det finns ingen anledning att inte använda sig av samma vaccin efter cytostatika-behandling. I vaccinationsprogrammet har vi därför angivit PV som basvaccin vid reimmuniseringar.

Sammanfattning DT, pertussis, polio och Hib (DTPa-IPV-Hib)

1. Barn som *ej erhållit grundskydd* bör fortsätta följa sitt planerade vaccinationsprogram och vaccineras i passande faser så snart de är i remission (ex underhållsbehandling/ behandlingsuppehåll).
2. Antikropps nivåerna minskar under behandlingen och många har subprotektiva nivåer mot ett eller flera antigen. Booster-doser skall därför ges generellt för att återställa immuniteten.
3. Antikropps nivåen behöver ej mätas för att bedöma om booster-dos skall rekommenderas efter behandling. Det finns grund för att rekommendera minst en rutinmässig booster-dos pentavalent vaccin (PV) efter avslutad behandling till alla patienter som behandlats med cytostatika. Denna dos kan ges 3-6 månader efter avslutad behandling beroende på hur intensiv behandlingen varit.
4. Efter högrisk ALL (eller *intensive/very intensive protocol* enl NOPHO ALL-2000), samt non-B NHL stadium III-IV (som i princip erhållit samma cytostatika-behandling) är en dos PV otillräckligt för att uppnå immunitet. Det är i dagsläget oklart om det behövs en komplett grundimmunisering, eller om det är tillräckligt med 2 doser. En forskningsstudie startas hösten 2004 för att undersöka effekten av 2-3 doser PV och patienter från hela Sverige kan delta (huvudansvarig är Torben Ek). För de patienter som ej inkluderas i forskningsstudien rekommenderas att man ger 2 doser PV (6+8 mån efter behandlingen) och sedan mäter antikropps svaret 3-4 v efter den andra injektionen på lokalt lab för att avgöra om full protektion finns. Skyddande antikropps nivåer anges i litteratur till anti-difteri > 0,1 IU/ml, anti-tetanus > 0,1 IU/ml, anti-Hib >0,15 µg/ml före vaccination eller >1,0 U_g/ml efter vaccination²⁵.
5. I risksituationer (sårskada, långvarig utlandsvistelse, difteri-epidemi) ges en booster-dos oavsett tidpunkt.

Morbilli, parotit, rubella (MPR)

Skäl för vaccination

Risken för att vi i Sverige kommer att få nya epidemier av mässling bland barn och ungdomar har ökat på senare år då vaccinationsfrekvensen för MPR har gått ned i Sverige²⁶. Detta har man redan sett på andra håll i Europa²⁷. Mässling är en allvarlig sjukdom även hos tidigare friska barn pga mässlingvirusets förmåga att hämma immunförsvaret och framförallt T-cellerna. Det finns även nyligen publicerade artiklar om mässling hos tidigare vaccinerade IS

barn med fatala konsekvenser^{28,29}. När det gäller rubella och påssjuka saknas aktuella fallrapporter i litteraturen. Dock bör grundskyddet hos IS återställas.

Är vaccination ofarligt?

Vaccinet består av levande, försvagade virus och skall ej ges till patienter med gravt nedsatt cellulär immunitet, eller patienter som ej är i remission.

Bedömning av immunitet

Immunitetsbedömningar görs utifrån nivåer av specifika IgG-antikroppar mot mässling och rubella. Aktuella referensnivåer för immunitet finns publicerade och baseras på standardiserade sera från WHO³⁰. Detsamma gäller för påssjuka, men bedömningen av immunitet för dessa antikropps-nivåer är mer svårtolkade. Bedömning av immunitet som enbart grundar sig på nivån av specifika antikroppar är naturligtvis inte heltäckande då cellulär immunitet också har betydelse för skyddet.

Immunsvaret och långtidsimmunitet

Hos friska barn är vaccinet mycket effektivt och vid 12 års ålder är seroprevalensen av IgG mot mässling över 98% hos de barn som vaccinerats vid 18 mån och 12 år. Tvärtemot detta visar flera studier att alla barn efter genomgången cytostatika behandling har lägre nivåer av specifika antikroppar mot både mässling, rubella och parotit. En del av dessa barn kan ej längre anses helt immuna. Detta gäller barn som behandlats för leukemi såväl som hjärntumörer, vilket är två stora patientgrupper inom barnonkologin³¹⁻³³. I ett svenskt material var ca 40% av barnen ej immuna mot mässling och ca 30% ej immuna mot rubella efter behandlingen³².

Det finns färre studier kring vaccinationssvar efter MPR-vaccination hos IS barn. I en svensk studie där 14 barn vaccinerades erhöll hälften av barnen ett gott antikroppsskydd efter boostern medan 7 barn svarade betydligt sämre och ansågs ej immuna efter vaccination³². Liknande siffror har redovisats för benmärgstransplanterade barn som 2 år efter transplantationen gavs en booster med MPR och andelen immuna barn ökade från 30% till ca 80%³⁴.

Sammanfattning MPR

1. Barn som ej erhållit grundskydd bör vaccineras efter avslutad behandling. Har man ej erhållit vaccination vid 18 mån ålder ges denna 12 månader efter behandlingsslut (24 mån efter lång/högintensiv behandling). Därefter fortsätter man enligt det allmänna vaccinationsprogrammet med en booster vid 12 års ålder.
2. Antikropps-nivån behöver ej mätas för att bedöma om booster-dos skall rekommenderas efter behandling. Det finns grund för att rekommendera minst en rutinmässig booster-dos efter avslutad behandling till alla patienter som behandlats med cytostatika. Denna dos kan ges 12 månader efter avslutad behandling.
3. Efter lång/högintensiv behandling (se tabell s 13) ges booster-dos MPR 24 mån efter behandlingen.
4. Det finns behov av fortsatta kliniska studier.

Varicella-Zoster

Skäl för vaccination

Varicella och zoster innebär stor risk för organengagemang resp. generalisering hos IS patienter. En stor studie publicerad 1987 visade en total mortalitet på 7%. Av obehandlade

VZ-patienter utvecklade 28% pneumonit, med en mortalitet på 25%. Leukemi-patienter var i klart ökad risk jämfört med övrig cancer. Acyclovir stoppade pneumonit-utveckling i samtliga behandlade fall³⁵. I en annan studie visades att mortalitet förekommer hos ALL-patienter trots acyclovir-behandling, även bland barn som erhållit hyper-Ig eller haft varicella tidigare. Ett särskilt varningstecken var svåra smärtor i buk/rygg, orsakat av engagemang av lever/mjälte³⁶. Progressiv varicella kan förekomma utan, eller med mycket få hudutslag.

Är vaccination ofarligt?

Varilrix® innehåller en levande, försvagad stam av varicella-virus. Vaccinet har använts under pågående behandling i flera olika studier³⁷. Efter vaccination av IS kan ett smittsamt vaccinutslag uppkomma, överföring av vaccinvirus från friska till IS har dock ej visats. Vaccinerade patienter måste vara isolerade från övriga patienter under 4 veckor pga vaccinutslag ej kan skiljas från vilda vattkoppor (utan virus-identifiering). Uttalade vaccinutslag kan behandlas med acyclovir, men det är beskrivet acyclovir-resistent vaccinvirus, så terapiresistens bör medföra resistens-bestämning³⁸. [Kontraindikationer enligt FASS 2003](#) är:

- Lymfocyt-antal <1200/μl
- Ej i remission
- Pågående IS behandling (även radioterapi).
- Graviditet

Vaccinet kan därför i praktiken bara användas efter avslutad behandling till patienter. Zoster-utveckling förekommer efter vaccination, men är mindre vanlig än efter naturlig varicellae³⁹.

Bedömning av immunitet

Antikropps-nivån skall kontrolleras på alla barncancerpatienter vid insjuknandet:

Primärt antikroppspositiv = antikroppspositiv vid insjuknandet

Primärt antikroppsnegativ = antikroppsnegativ vid insjuknandet

Antikropps-nivån är ej helt korrelerad till kliniskt skydd. Nedsatt cellulär immunitet kan innebära dåligt skydd trots att antikroppar påvisas.

Immunsvaret och långtidsimmunitet

IS patienter erhåller 2 doser med 1-2 månaders intervall enl FASS. 80-90% serokonverterar efter detta och någon serologisk kontroll är ej nödvändig. Studier har även visat att immuniteten kvarstår lång tid efter vaccination av leukemi-barn^{37,40}.

Sammanfattning VZ

En bra sammanfattning publicerades i Läkartidningen 1996⁴¹. Vi föreslår följande rutiner:

1. Mottagliga (=antikroppsnegativa) syskon, föräldrar och vårdpersonal kan vaccineras med Varilrix, om man vill minska risken för exposition inom hushållet⁴². CAVE GRAVIDITET! Efter vaccination är det olämpligt med besök på sjukhuset under 3 veckor pga risken att ett vaccin-utslag orsakar osäkerhet huruvida den vaccinerade drabbats av vilda vattkoppor samtidigt. Däremot behöver man inte skilja syskonet från det sjuka barnet, utan i sällsynta fall av vaccinutslag får man agera som om vilda vattkoppor brutit ut, dvs ge postexpositionsprofylax till den cancersjuka.
2. Postexpositionsprofylax.
 - a. Primärt antikroppsnegativa patienter erhåller hyper-Ig intramuskulärt (Varicellon®, licenspreparat) under behandlingen och de första 6-12 månaderna efteråt. Detta måste ges så snart som möjligt och senast 72-96 timmar efter exposition för att mildra förloppet av VZ. Alternativt vid brist på hyper-Ig, eller speciellt vid trombocytopeni, kan vara att ge IVIG 0,4 g/kg⁴³.

- Ett annat alternativ är att ge oralt acyclovir (eller Valtrex®) i varicella-dos under perioden 7-21 dagar efter expositionen. Detta förutsätter god compliance och är främst ett alternativ till större barn. Dokumentation avseende effektivitet finns i stort sett bara för friska individer med normalt immunförsvar^{44,45}.
- b. Primärt antikroppspositiva patienter bör erhålla postexpositionsprofylax i samband med intensiva behandlingsfaser vid expositionen, eller vid kraftig exposition (ex vis syskon med varicella).
3. Varicella-vaccination
 - a. Inga patienter vaccineras under pågående behandling eller sjukdom, eftersom ett behandlingsuppehåll är nödvändigt. Vaccination skulle även skapa problem med vistelse på barnkliniken under 4-6 veckor efter vaccinationen, pga svårigheter att skilja ett ev vaccinutslag från vattkoppor. Det finns också enstaka fallbeskrivningar där den vaccinerade blivit svårt sjuk av vaccinvirus.
 - b. Primärt antikroppsnegativa får Varilrix® 8+10 månader eller 10+12 månader (efter lång/högintensiv behandling; s 13) efter avslutad behandling. Vinsten är att alla barn efter detta har VZ-skydd och det blir särskilt viktigt för den grupp som senare får cancer-recidiv. Om skäl föreligger och kontraindikationer saknas går det bra att ge denna vaccination tidigare vid behov.
 - c. Primärt antikroppspositiva behöver inte vaccineras även om de har låg antikropps nivå efter avslutad behandling. Cellulärt immunsvaret bevaras ofta⁴⁶.
 4. Alla patienter skall genast behandlas med intravenöst acyclovir på infektionsklinik vid VZ-utslag. Detta gäller även de första 6 månaderna efter avslutad behandling. Vid känd VZ-exposition bör misstänksamheten vara hög under inkubationsperioden vid andra ”diffusa” allmänsymtom, eftersom progressiv varicella *utan hudutslag* beskrivits³⁶.

Influensa

Skäl för vaccination

Vid det årliga utbrottet av influensa (A/B) uppkommer sannolikt också en diskussion om vilka barn som tillhör riskgruppen och skall rekommenderas vaccination. Barn med cancer har en något ökad risk att insjukna⁴⁷. Influensa har rapporterats som en svår sjukdom med hög incidens av viruspneumoni och 33% mortalitet hos vuxna leukemi-patienter⁴⁸. För de cancersjuka barnen tycks komplikationer vara mindre vanliga, men enstaka rapporter om mortalitet finns⁴⁹. I de studier där man följt förloppen har man främst visat på längre symtom-duration, ökad användning av antibiotika och uppehåll med den anti-neoplastiska behandlingen^{47,50,51}. Subjektiva besvär och kostnader för hospitalisering tillkommer. I USA och UK rekommenderas influensa-vaccination till alla cancersjuka barn^{4,52}. Barn med cancersjukdom kan ingå i annan riskgrupp (ex hjärt-lungsjukdom) och skall då självklart vaccineras.

Är vaccination ofarligt?

Influensa-vaccin innehåller spjälkat, inaktiverat virus. Inga speciella biverkningar har rapporterats från studier av IS barn.

Bedömning av immunitet

I en engelsk studie hade endast 8% av cancersjuka barn komplett serologiskt skydd mot de influensa-stammar som var inkluderade i årets vaccin⁵¹. Insjuknande kan även ske trots att antikroppar påvisats⁴⁷. Serologisk testning av immunitet är av begränsat värde i den kliniska vardagen.

Immunsvar och långtidsimmunitet

Det har kommit rapporter om både bra och dåligt immunsvar på influensa-vaccination och detta har säkert bidragit till den tveksamhet, som dominerat handläggningen. I de 3 senast publicerade artiklarna har visats att ALL-patienter i underhållsbehandling och patienter efter avslutad behandling svarar bra på vaccination, om än inte riktigt lika bra som friska barn (60-70% respons jämfört med 80-90% för friska barn)⁵¹⁻⁵³. Andra patientgrupper (solida tumörer, intensiv leukemi-behandling) har ej studerats tillräckligt, men immunsvaret kan antas bli mer variabelt.

Sammanfattning influensa

1. Influensa är en vanlig luftvägsviros periodvis och cancersjuka barn löper risk för svår morbiditet, uppehåll i cancerbehandlingen, hospitalisering och onödig antibiotika-behandling.
2. Expositionen kan minskas genom vaccination av familjemedlemmar och sjukvårdspersonal.
3. Årlig influensavaccination kan rekommenderas till ALL-patienter i underhållsbehandling, andra patienter med lågintensiv behandling och patienter som avslutat sin behandling <6 mån före en influensa-epidemi. I mån av möjlighet bör man förlägga vaccinationen på maximalt avstånd från en stötdos (steroidkur exvis).
4. Patienter i intensiva behandlingsfaser löper störst risk för influensa-komplikationer, men har samtidigt sämst immunsvar. Influensa-vaccination kan ändå ge partiellt skydd och bör övervägas. Andra profylaktiska åtgärder, som omgivningsvaccination och ev antiviral profylax (oseltamivir) kan användas i speciella fall.
5. Typisk influensabild under influensaepidemi eller laboratorieverifierad influensa A/B kan behandlas med oseltamivir (>1 års ålder) eller zanamivir (>12 års ålder). Snabb diagnostik (ex PCR i sekret) och tidigt insatt medicinering (inom 48 timmar från symtomdebut) krävs för effekt.
6. Fortsatta studier är nödvändiga.

Finansiering

Vi förutsätter att hälso-/sjukvården bekostar alla doser av PV och MPR eftersom dessa får betraktas som ett återställande av immunitet, som samhället från början åtagit sig att se till att barnen har. Influensa-vaccination bekostas av hälso-/sjukvården i många landsting för riskgrupper. Vi får nu anse att cancersjuka barn hör till riskgrupperna och skall få kostnaden täckt enligt gällande lokal rutin. VZ-vaccination får tills vidare bekostas av patienten, eftersom denna ej ingår i något allmänt vaccinationsprogram.

Fortsatt forskning och uppdatering

Ett nationellt forskningsprojekt startar hösten 2004 för att studera vaccinationseffekten hos de grupper, som visat bristande immunsvar i tidigare studier, eller där data helt saknas.

Patienter som kan vara aktuella för detta efter avslutad underhållsbehandling är:

- **ALL I/VI och nonB-NHL st III-IV**
- **Lång/högintensiv beh (ex högrisk-sarkom, Hodgkin st III-IV, PNET)**

Detta kommer i huvudsak att inkludera insamling av patientuppgifter och serum före + 3-4 veckor efter vaccination. Koordination sker från Stockholm ([Anna Nilsson](#)) och Göteborg ([Torben Ek](#)). Kontakta gärna oss om ni har tänkbara patienter.

Uppdatering av rekommendationerna kommer att ske 1 gång om året. Frågor kan ställas till:

Torben Ek
Barnkliniken
Länssjukhuset Halmstad
301 85 Halmstad
Tel: 035-134100
E-post: torben.ek@lthalland.se

Anna Nilsson
Barnonkologen
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm
Tel: 0704-841381
E-post: anna.nilsson@mtc.ki.se

VACCINATIONER EFTER BARNCANCER

Detta program är endast en rekommendation, som den ansvarige läkaren kan välja att följa efter samråd med patient och familj.

Gäller patienter som följt normalt vaccinationsprogram till 18 månaders ålder.

OBS: Efter SCT gäller separata vårdprogram

	Pentavalent vaccin (DTPa-IPV-Hib)	VZ¹	MPR
Leukemi/NHL			
ALL Standard/Intermediär nonB-NHL stadium I-II	3 (mån efter beh)	8+10	12
AML, B-NHL ²	6	8+10	12
ALL Intensive/VI ³ nonB-NHL st III-IV	6+8 (ev +15)	10+12	24
Solida tumörer			
Kort/lågintensiv beh (ex lågrisk-sarkom, Hodgkin st I-II, Wilms´ låg-risk)	3	8+10	12
Lång/högintensiv beh ² (ex högrisk-sarkom, Hodgkin st III-IV, PNET)	6	10+12	24

¹ VZ-vaccination erbjudes endast till barn som ej haft VZ. Alla IS får 2 doser. Vaccinationen kan ges tidigare vid behov om [kontraindikationer](#) enl FASS saknas.

² Efter lång/högintensiv cytostatika-behandling (ex AML, B-NHL, högrisk-sarkom, Hodgkin stadium III-IV, PNET) finns anledning att vänta till 6 mån efter behandling. En dos PV bedöms tillräckligt. Vaccinationseffekten bland dessa patienter skall studeras i en nationell [forskningsstudie](#) som koordineras från Göteborg och Stockholm.

³ Vaccinationseffekten bland dessa patienter skall studeras i en nationell [forskningsstudie](#) som koordineras från Göteborg och Stockholm. För patienter som ej inkluderas i studien rekommenderas att man ger PV vid 6+8 mån och sedan kontrollerar antikropps nivåer vid 9 mån på lokalt lab och bedömer behovet av en tredje dos vid +15 mån utifrån svaren.

REFERENSER

1. Ridgway D, Wolff LJ. Active immunization of children with leukemia and other malignancies. *Leuk Lymphoma*. 1993;9:177-192.
2. Ljungman P. Immunization in the Immunocompromised Host. In: Ada GL, ed. *Vaccines, vaccination, and the immune response*. Philadelphia, Pa.: : Lippincott-Raven; 1997:chapter 7.
3. Graubner UB, Liese J, Belohradsky BH. [Vaccination]. *Klin Padiatr*. 2001;213 Suppl 1:A77-83.
4. IMMUNISATION OF THE IMMUNOCOMPROMISED CHILD
Best Practice Statement: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2002.
5. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:399-417.
6. Mahajan A, English MW, Jenney ME, Foot A. Survey of immunisation practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:270-271.
7. von der Hardt K, Jungert J, Beck JD, Heining U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents--a retrospective analysis. *Vaccine*. 2000;18:2999-3004.
8. van der Does-van den Berg A, Hermans J, Nagel J, van Steenis G. Immunity to diphtheria, pertussis, tetanus, and poliomyelitis in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of chemotherapy. *Pediatrics*. 1981;67:222-229.
9. Ridgway D, Wolff LJ, Deforest A. Immunization response varies with intensity of acute lymphoblastic leukemia therapy. *Am J Dis Child*. 1991;145:887-891.
10. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to Diphtheria, Tetanus and Haemophilus influenzae type b. *Journal Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(11): 727-734
11. Kung FH, Orgel HA, Wallace WW, Hamburger RN. Antibody production following immunization with diphtheria and tetanus toxoids in children receiving chemotherapy during remission of malignant disease. *Pediatrics*. 1984;74:86-89.
12. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20:451-457.
13. Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL, Roberson PK, Lott L. Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1990;161:926-931.
14. Romanus V. Haemophilus influenzae typ b (Hib) – Kommentarer till statistiken; 2003.
15. Heath PT, Booy R, Griffiths H, et al. Clinical and immunological risk factors associated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis*. 2000;31:973-980.
16. Weisman SJ, Cates KL, Allegretta GJ, Quinn JJ, Altman AJ. Antibody response to immunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine in children with cancer. *J Pediatr*. 1987;111:727-729.
17. Lange B, Jakacki R, Nasab AH, Luery N, McVerry PH. Immunization of leukemic children with Haemophilus conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:883-884.
18. Kaplan SL, Duckett T, Mahoney DH, Jr., et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic Haemophilus influenzae type b infection. *J Pediatr*. 1992;120:367-370.
19. Shenep JL, Feldman S, Gigliotti F, et al. Response of immunocompromised children with solid tumors to a conjugate vaccine for Haemophilus influenzae type b. *J Pediatr*. 1994;125:581-584.
20. Smith S, Schiffman G, Karayalcin G, Bonagura V. Immunodeficiency in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster therapy. *J Pediatr*. 1995;127:68-75.
21. Oostvogel PM, Rumke HC, Conyn-Van Spaendonck MA, van der Avoort HG, Leeuwenburg J, van Loon AM. Poliovirus circulation among schoolchildren during the early phase of the 1992-1993 poliomyelitis outbreak in The Netherlands. *J Infect Dis*. 2001;184:1451-1455.
22. Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, Lakomek M, Krone B. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:851-857.
23. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, 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;15:455-460.

24. Stenvik M, Hovi L, Siimes MA, Roivainen M, Hovi T. Antipolio prophylaxis of immunocompromised children during a nationwide oral poliovaccine campaign. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:1106-1110.
25. Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:63-75.
26. Asikainen T, Giesecke J, Svensson A. [Measles takes root in Sweden again. Reduced vaccination will result in epidemics, about 25 000 cases are expected to occur annually within a 15-year period]. *Lakartidningen*. 2003;100:3126-3130.
27. CDC. Measles epidemic attributed to inadequate vaccination coverage, Campania Italy 2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;1044-1047.
28. Kidd IM, Booth CJ, Rigden SP, Tong CY, MacMahon EM. Measles-associated encephalitis in children with renal transplants: a predictable effect of waning herd immunity? *Lancet*. 2003;362:832.
29. Weitzman S, Manson D, Wilson G, Allen U. Fever and respiratory distress in an 8-year-old boy receiving therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2003;142:714-721.
30. Lee MS, Cohen B, Hand J, Nokes DJ. A simplified and standardized neutralization enzyme immunoassay for the quantification of measles neutralizing antibody. *J Virol Methods*. 1999;78:209-217.
31. Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntyre B, Iyer R. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:388-390.
32. Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. 2002;109:e91.
33. Schuller E, Forster-Waldl E, Slavic I, Maurer W. Immunity against vaccine-preventable potentially neurotropic diseases in children treated for malignant brain tumours with HIT-91 chemo- and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2004;40:236-244.
34. King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:633-636.
35. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics*. 1987;80:465-472.
36. Rowland P, Wald ER, Mirro JR, Jr., et al. Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1995;13:1697-1703.
37. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med*. 1989;320:892-897.
38. Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A, Giller R, Patel A, Krause PR. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis*. 2003;188:954-959.
39. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 1991;325:1545-1550.
40. Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, Steinberg S, Silverstein S. Varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis*. 1992;166 Suppl 1:S63-68.
41. Lidin-Janson G, Soderhall S, Mellander L. [Childhood cancer and chickenpox. Principles of management]. *Lakartidningen*. 1996;93:2434-2436.
42. Kappagoda C, Shaw P, Burgess M, Botham S, Cramer L. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:341-345.
43. Chen SH, Liang DC. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992;9:347-351.
44. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics*. 1993;92:219-222.
45. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1162-1165.
46. Oitani K. Expression of interleukin-2 receptor, CD25, on CD4 lymphocytes in response to varicella-zoster virus antigen among patients with malignancies immunized with live attenuated varicella vaccine. *Pediatr Int*. 1999;41:32-36.
47. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al. Influenza in children with cancer. *J Pediatr*. 1989;115:33-39.
48. Yousuf HM, Englund J, Couch R, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1095-1099.
49. Potter MN, Foot AB, Oakhill A. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of three cases in children with acute leukaemia. *J Clin Pathol*. 1991;44:297-299.

50. Feldman S, Webster RG, Sugg M. Influenza in children and young adults with cancer: 20 cases. *Cancer*. 1977;39:350-353.
51. Chisholm JC, Devine T, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Arch Dis Child*. 2001;84:496-500.
52. Porter CC, Edwards, K.M., Zhu, Y., Frangoul, H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:36-40.
53. Hsieh YC, Lu MY, Kao CL, et al. Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. *J Formos Med Assoc*. 2002;101:700-704.

VACCINATIONSJOURNAL**Patientdata:****Diagnos:****Diagnosdatum:****Behandlingsprotokoll:****Behandling avslutad:**

Antigen	Antal givna doser före insjuknande (ringa in)	Kompletterande doser efter insjuknande (fyll i datum)	Antikropps nivå före beh*	Antikropps nivå efter vaccination†
DTPa-IPV-Hib (Pentavalent vaccin)	1-2-3-4			D T polio Hib
MPR	1-2		M P R	M P R
VZ	1			
Pneumokocker	1-2-3			
BCG				
Influensa				

*Rutinmässiga mätningar endast av M och VZ

†Protektiv nivå enl internationella riktlinjer (ELISA): D>0,1 IU/ml, T>0,1 IU/ml, Hib>1,0 µg/ml