

Riktlinjer för vaccinationer vid barncancer

RIKTLINJER FÖR VACCINATIONER VID BARNCANCER	1
DEFINITIONER	1
1. ALLMÄNT OM VACCINATIONER EFTER CANCER FÖRE 18 ÅRS ÅLDER	1
2. VACCINATION AV NÄRSTÅENDE OCH SJUKVÅRDANDE PERSONAL	2
3. TIDIGARE ANAMNES	2
4. VACCINATIONER UNDER PÅGÅENDE BEHANDLING (TABELL 1).	2
5. GRUNDVACCINATION	3
6. TIDPUNKT FÖR VACCINATIONER EFTER AVSLUTAD BEHANDLING	3
7. BEHANDLINGSINTENSITET	3
8. VACCINATIONSSCHEMA – PÅFYLLNADSDOSER (TABELL 3)	4
9. SEROLOGISKA KONTROLLER	4
10. KONTRAINDIKATIONER FÖR VACCINATION	4
11. HYPOSPLENISKA PATIENTER	4
12. OFULLSTÄNDIGT VACCINERADE PERSONER MED UTLÄNDSK BAKGRUND	4
13. VACCINATION EFTER IG-BEHANDLING	4
14. DOKUMENTATION	4
15. ÖVERGÅNG TILL DET NORMALA VACCINATIONSPROGRAMMET	5
16. REFERENSER	5
TABELL 1: VACCINER UNDER PÅGÅENDE BEHANDLING	6
TABELL 2: BEHANDLINGSINTENSITET I SVERIGE 2020	6
TABELL 3: VACCINATIONSSCHEMA – PÅFYLLNADSDOSER EFTER BEHANDLING	7
TABELL 4: FÖRTECKNING ÖVER AKTUELLA VACCINER 2020	8

Definitioner

Grundvaccination	Grundläggande vaccination (inom BHV/SHV)
Boosterdos	Planerad påfyllnadsdos efter grundvaccination för att öka och förlänga immuniteten
Påfyllnadsdos	=boosterdos
Immunsuppression (IS)	Nedsatt immunförsvar av olika grad orsakat av sjukdom eller behandling
Hexavalent vaccin	Innehåller difteri, tetanus, pertussis, polio, Hib och hepatit B (DTaP-IPV-Hib-HepB)
Tetravalent vaccin	Innehåller difteri, tetanus, pertussis och polio (DTaP-IPV)
MPR	Mässling-påssjuka-röda hund
VZV	Varicella-zostervirus

1. Allmänt om vaccinationer efter cancer före 18 års ålder

Det är en stor grupp barn som får immunsupprimerande behandlingar pga cancer före 18 års ålder ("barncancer"). Många behandlingar, fr a cytostatika, orsakar sjunkande nivåer av skyddande antikroppar och reduktion av immunologiskt minne^{1,2}. Barnonkologin måste ta ansvar för att individer som behandlats för barncancer har samma immunitet som friska. För

vissa sjukdomar ger flockimmunitet skydd, men vid sjukdomsutbrott, bristande vaccinationstäckning, utlandsresor m m kan den ökade infektionskänsligheten vara ett problem³.

Generellt anses att det är större risk att barncancerpatienter fått för lite vaccinationer och har bristande skydd än tvärtom, och vi måste alla hjälpas åt att förhindra detta³⁻⁵. I europeisk tradition revaccineras barn efter genomgången behandling för barncancer⁶⁻⁹.

2. Vaccination av närstående och sjukvårdande personal

Frågor kring vaccinationsskydd för att skydda den immunsupprimerade och risker med levande vacciner uppkommer ofta.

- a) Vattkoppor: Alla icke-immuna syskon och föräldrar rekommenderas vaccination så snart som möjligt för att minska risken för hushållssmitta. Överföring av vaccin-VZV från *friska* vaccinerade barn har dokumenterats, men förefaller mycket sällsynt (3 rapporterade fall av >16000 rapporterade events)¹⁰. I praktiken behöver man inte skilja syskonen åt profylaktiskt efter vaccination, men om den vaccinerade får utslag inom 4 v efter vaccinationen måste man i första hand misstänka vild VZV-infektion och agera utifrån det. Vaccinkoppor blir i allmänhet mycket lindrigare än sjukdomen, och kan behandlas med aciklovir.
- b) MPR: Kontrollera att immunitet finns. Vaccinet kan ges utan risk till alla närstående. Ingen överföring av virus finns dokumenterad
- c) Influensa: Årlig vaccination med inaktiverat influensavaccin kan rekommenderas till närstående för att minska expositionsrisken för den sjuke. Undvik levande influensavaccin.
- d) Pertussis: Det kan vara av betydelse att närstående är immuna mot pertussis. Ovaccinerade syskon bör rekommenderas vaccination för att skydda sitt sjuka syskon.
- e) Rotavirus: Levande rotavirusvaccin kan ges till syskon. Det finns en teoretisk risk för fekal-oral smitta med vaccinvirus, men detta kan motverkas med god hygien.

3. Tidigare anamnes

Alla som får en barnonkologisk diagnos ska lämna uppgifter om genomgångna vaccinationer och infektioner, vilket ska dokumenteras i patientjournalen. Kontroll av immunitet (IgG) mot varicella och morbilli ska ske initialt på alla patienter

4. Vaccinationer under pågående behandling (tabell 1).

Ge aldrig levande vacciner under pågående behandling.

Inaktiverade vacciner som kan vara indicerat att ge under pågående behandling är konjugerat pneumokockvaccin och DTaP-IPV-Hib till barn som helt saknar grundskydd. Hepatit B vaccination kan ges till barn med förhöjd risk att utveckla hepatit B. Immunsvaren blir i allmänhet försvagade och därför ska serologi-kontroller göras och man får räkna med att dessa vacciner måste upprepas efter avslutad behandling.

Om vaccination under pågående behandling planeras så försök undvika perioder med steroidbehandling, grav neutropeni (neutrofila <0.5) eller lymfopeni (lymfocyter <1.0). I allmänhet är det en bra tidpunkt att försöka ge vaccinet 1 v före en planerad behandling, i en fas med stigande blodvärden.

Inaktiverat influensavaccin rekommenderas till alla barn under pågående immunsupprimerande behandling upp till 3 mån efter avslutad behandling. Studier har visat

att en majoritet av patienterna utvecklar ett immunsvär, och vinsterna har främst varit färre dagar med antibiotika, färre vård dygn och minskade behandlingsuppehåll/förskjutningar.

5. Grundvaccination

Alla revaccinationer måste utgå ifrån vilka tidigare vaccinationer som givits.

I det allmänna vaccinationsprogrammet ingår 2020:

Rotavirus	6 v-3 m-5 m
Hexavalent vaccin	3-5-12 mån
Konjugerat pneumokockvaccin	3-5-12 mån
MPR	18 m-åk 2
HPV	2 doser åk 5 (även pojkar födda efter 2009)

Om patienten saknar fullständig grundvaccination före start av cancerbehandlingen ska en komplett grundvaccination ges efter avslutad behandling. Enstaka unga barn som fått intensiv behandling (ex AML <1 års ålder, Infant ALL) kan behöva ny grundvaccination även om tidigare vacciner givits.

Antal doser varierar med barnets ålder vid vaccination (se FASS). Samarbete med barnhälsovården rekommenderas vid upprättande av vaccinationsschema.

6. Tidpunkt för vaccinationer efter avslutad behandling

Generellt kan grund- eller påfyllnadsvaccination med avdödade vacciner påbörjas **3 mån** efter avslutad immunsupprimerande behandling¹¹. En studie på ALL har visat att högre behandlingsintensitet gav en långsammare immunrekonstitution inkl svagare immunitet efter vaccinationer och därför har vi i Sverige ofta valt att avvakta med vaccinationsstarten till **6 mån** efter mera intensiv behandling¹². Dessa tidpunkter är valda för att man ska ha god förväntad effekt av vaccination. I speciella situationer, ex utbrott eller utlandsresa, så kan man alltid ge avdödade vacciner utan risk tidigare än 3-6 mån, eller t o m under pågående behandling. Tidigt givna vaccinationer kan då behöva följas upp med serologisk kontroll av immuniteten, och vid oskyddande antikropps nivåer kan kompletterande vaccination behövas.

Levande vacciner ([tabell 4](#)) kan generellt ges utan risk **6 mån** efter behandling (undantag Varicella-vaccin som kan ges tidigare v b).

7. Behandlingsintensitet

För vägledning om behandlingsintensiteten se [tabell 2](#). Moderna behandlingar med kombinationer av cytostatika och antikroppar, TKI, proteasomhämmare m m ger andra, mer immunsupprimerande effekter. Det vetenskapliga underlaget för vaccinationer efter dessa regimer är fortfarande svagt, och det behövs expertråd.

Efter rituximab är alla vaccineffekter försvagade tills B-lymfocyterna normaliseras. Levande vacciner är då kontraindicerade.

För TKI som påverkar immunsystemet [BCR-ABL inh (ex imatinib), JAK inh (ex ruxolitinib), BTK inh(ex ibrutinib)] är levande vacciner kontraindicerade.

8. Vaccinationsschema – påfyllnadsdoser ([tabell 3](#))

Om patienten har fått grund- och ev boostervaccination före cancerdiagnosen ska man efter avslutad cancerbehandling ge en extra påfyllnadsdos av de vaccinerna. Vaccintyp, tidpunkt och antal doser styrs av grundsjukdom och behandlingsintensitet. Barnonkolog ansvarar för att upprätta detta vaccinationsschema. Förslagsvis kan man använda mallen och fylla i föreslagna datum (bilaga). Vaccination kan ske på barnklinik, BVC, SHV, vårdcentral eller annan vaccinationsmottagning.

9. Serologiska kontroller

Vid osäkerhet kan antigenspecifik IgG-nivå vara till hjälp för att bedöma immunitet, men kontroll av immunitet före eller efter vaccination är i normalfallet inte nödvändigt. Undantag hepatit B, där anti-HBs ska kontrolleras 4-8 v efter sista dosen.

10. Kontraindikationer för vaccination

En absolut kontraindikation är levande vaccin tidigare än 3 mån efter avslutad behandling (undantag i vissa fall Varicella, [se tabell 2](#)). Avdödade vacciner kan ges under pågående behandling i utbrottssituationer, men risken är större att vaccinationssvaret blir dåligt. Levande vacciner kan i utbrottssituationer ges så tidigt som 3 mån efter behandlingen efter diskussion med barnonkolog.

11. Hypospleniska patienter

Patienter kan vara hypospleniska efter kirurgi eller radioterapi med mjälten i strålfältet. Det ger en ökad risk för invasiva infektioner med kapslade bakterier.

- a) Sekventiell pneumokockvaccination med konjugerat vaccin (Prevenar 13[®] eller Synflorix[®]) och kapselpolysackaridvaccin (Pneumovax[®]) 2 mån senare.
- b) Hib-vaccin ska ingå till alla hypospleniska patienter oavsett ålder.
- c) Meningokocker: Grundvaccination med Menveo[®] eller Nimenrix[®] (grupp ACWY) och BEXSERO[®] eller Trumenba[®] (grupp B) enligt FASS.

Boosterdoser efter 5 år med Pneumovax[®], Menveo[®]/Nimerix[®] och BEXSERO[®].

12. Ofullständigt vaccinerade personer med utländsk bakgrund

I takt med stigande antal barn och ungdomar som är födda utanför Sverige så har fler med ofullständigt vaccinationsskydd kommit att behandlas för barncancer. Ansvarig läkare inom BHV eller SHV har aktuella kunskaper om hur dessa frågor hanteras, och vid tveksamhet är det bra att rådgöra innan vaccinationsplanering startas.

13. Vaccination efter Ig-behandling

Om immunglobulin givits (im eller iv) så kan detta försvaga effekten av levande virusvacciner, som kräver replikation av virus för att inducera immunitet (MPR och Varicella). Minsta tidsavstånd efter IVIg är 8 mån, efter specifikt Ig (Beriglobin, VZIG etc) och blodprodukter 3 mån. Av samma skäl ska inte blodprodukter ges <3 v efter vaccination med levande virusvaccin.

14. Dokumentation

Alla givna vaccinationer ska dokumenteras i barnets sjukhusjournal.

Om vaccination ges inom BHV/SHV eller inom annan verksamhet kan dubbeldokumentation göras.

15. Övergång till det normala vaccinationsprogrammet

Efter avslutat speciellt vaccinationsprogram (grundvaccination eller extra påfyllnadsdoser) så ska patienten återgå till det nationella vaccinationsprogrammet. Generell riktlinje är att en ny boosterdos inte ges <1 år efter en dos.

16. Referenser

1. van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20:1717-22.
2. 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.
3. Woodfield MC, Carpenter PA, Pergam SA. Shots, Not Moonshots-The Importance of Broad Population Immunization to Patients Who Undergo Cancer Treatment. *JAMA Oncol* 2019.
4. Top KA, Pham-Huy A, Price V, et al. Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:931-6.
5. Zhang L, Martin AM, Ruble K. Postchemotherapy Immunization Practices for Non-HSCT Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41:289-93.
6. Laws HJ, Baumann U, Bogdan C, et al. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020;63:588-644.
7. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007;44:635-42.
8. Patel SR SR, Heath PT. Vaccinations for paediatric patients treated with standard-dose chemotherapy and haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients, 2018. https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Vaccination_recommendations_2016pdf 2016:Member%20area/Treatment%guidelines/Vaccination_recommendations_2016.pdf.
9. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19:e188-e99.
10. Galea SA, Sweet A, Beninger P, et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S165-9.
11. Top KA, Vaudry W, Morris SK, et al. Waning vaccine immunity and vaccination responses in children treated for acute lymphoblastic leukemia: A Canadian Immunization Research Network Study. *Clin Infect Dis* 2020.
12. 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. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:727-34.

Tabell 1: Vacciner under pågående behandling

Pneumokocker (proteinkonjugerat vaccin)	Ev till barn utan grundskydd pga hög risk för invasiv pneumokockinfektion	1 dos (+ ny vacc efter avslutad beh)
Influensa (inaktiverat)	Årligen under beh och 3 mån efter avslutad beh. Ges vid influensa-säsongen.	Barn 6 mån-8 år: Två doser med minst 4 v intervall ges första gången, därefter en dos årligen. Barn ≥ 8 år: En dos årligen

Tabell 2: Behandlingsintensitet i Sverige 2020

Standard	Hög	Specialfall
ALL-2008+Infant 2014: SR+IR A2G: SR, IR-low+high LBL-NHL HD 2-3 cytokurer WT: AV1+AV2+AVD RMS-LR NBL, GCT 2-4 cytokurer LCH (utom CdA) LGG	AML ALL-2008+Infant 2014: HR A2G: HR-chemo B-NHL: studie pågår HD: 4-6 cytokurer WT: HR-beh OS, ES, RMS (utom LR) NBL (ej auto-SCT), GCT >4 cytokurer Medulloblastom "De flesta recidivbehandlingar"	Rituximab, blinatumomab, check-point hämmare, CAR-T celler Tyrosinkinashämmare (imatinib, dasatinib, ibrutinib, ruxolitinib m m) Proteasomhämmare (bortezomib m m) mTOR-hämmare (sirolimus, everolimus) Tala med specialist!
Många andra cytostatikakurer får bedömas individuellt		

Tabell 3: Vaccinationsschema – påfyllnadsdoser efter behandling

VACCIN	TIDPUNKT (hög intensitet = senare vaccination)	KOMMENTARER
Vacciner som ingår i det allmänna nationella vaccinationsprogrammet		
Difteri, Tetanus, Pertussis, Polio, Hib (DTaP-IPV-Hib) 1 dos	3-6 mån (tidigare v b)	Alla <18 år med grundskydd mot HepB kan ges hexavalent vaccin med högre antigeninnehåll off-label för att öka andelen som uppnår skyddande nivå. Tidigare ovaccinerade mot HepB ges DTaP-IPV, ev med tillägg av Act-HIB®.
Hepatit B (HepB) 1 dos	3-6 mån (tidigare v b)	Om tidigare grundvacc mot HepB kan hexavalent vaccin användas <18 år. Om ovaccinerad mot HepB kan grundvacc ges med mono-/bivalent hepatitvaccin om särskild indikation finns. Anti-HBs >10 IU/mL 4-8 v efter vacc.
Pneumokocker (proteinkonjugerat vaccin) 1 dos	3-6 mån (tidigare v b)	Hypospleniska vaccineras med proteinkonjugerat + kapselvaccin efter 2 mån.
Morbilli, parotit, rubella (MPR) 1 dos	6-12 mån	Ges ej till barn <1 år
Humant papillomvirus (HPV) 1 dos	3-6 mån	Påfyllnadsdos till alla som fått grundvaccination. Även pojkar födda efter 2009 fr o m 200801.
Vacciner utanför det allmänna nationella vaccinationsprogrammet		
Varicella 1 dos om tidigare vaccinerad, 2 doser om immunitet saknas	Kan påbörjas 3-6 mån efter avslutad immunsuppression om pat är i remission och har lymfocyter >1200/μL.	Ej till pat som haft vattkoppor, oavsett antikropps nivå
TBE	3-6 mån (tidigare v b)	1 påfyllnadsdos till barn som är grundvaccinerade tidigare
Hepatit A Grund- eller boostervaccination	3-6 mån (tidigare v b)	1 påfyllnadsdos till barn som är grundvaccinerade tidigare
Rotavirus	-	Revaccination rekommenderas ej

Meningokockvaccin ACWY resp B	3-6 mån (tidigare v b)	Grundvaccination rekommenderas till hypospleniska patienter (se 9.) 1 påfyllnadsdos till barn som är grundvaccinerade tidigare
----------------------------------	---------------------------	--

Tabell 4: Förteckning över aktuella vacciner 2020

Antigen	Exempel på läkemedelsnamn	Övrigt
<i>Avdödade vacciner</i>		
Difteri, tetanus, pertussis, polio, Hib, Hepatit B	Hexyon®	Grundimmunisering, booster
Difteri, tetanus, pertussis, polio	Tetravac® Boostrix polio® (från 3 år)	Grundimmunisering, booster
HIB (Haemophilus influenzae typ B)	Act-HIB®	
Konjugerat pneumokock	Prevenar 13® (13 kapseltyper), Synflorix® (10 kapseltyper)	
Pneumokock kapselpolysackarid	Pneumovax® (23 kapseltyper)	
Meningokock konjugatvaccin	ACWY: Nimenrix®, Menveo® (>2 år) B: BEXSERO®, Trumenba® (>10 år)	
HPV	Gardasil (4 valent), Gardasil 9 (9 valent)	
<i>Levande vacciner</i>		
Morbilli, parotit, rubella	Priorix®, M-M-RVAXPRO®	
Influensa A+B	Fluenz tetra®	
Rotavirus	Rotarix®, RotaTeq®	
Varicella-zostervirus	Varilrix®, Varivax®, Zostavax®	
Gula febern virus	Stamaril®	
BCG	BCG-vaccin	
tyfoid	Vivotif®	