



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Varicellavaksinasjon for utvalgte grupper med immunsuppresjon

Fordeler og ulemper ved å vaksinere utvalgte grupper med varicella-zoster vaksine

Polina Siguina

Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2022

Forord

Denne teksten er en bearbejdet versjon av min masteroppgave som ble levert ved Det helsevitenskapelige fakultetet, Universitetet i Tromsø, juni 2022.

Komplikasjoner knyttet til varicella zoster virus var for meg et mindre kjent problem, frem til jeg gikk gravid med mitt andre barn høsten 2017 og ble smittet med VZV i første trimester i svangerskapet. I mitt tilfelle gikk det bra med meg og det ufødte barnet. Men denne hendelsen har skapt en økende indre motivasjon for forskning og akademisk arbeid knyttet til varicella zoster viruset.

Primærinfeksjon med varicella zoster virus forårsaker vannkopper. Smitte kan forebygges med vaksine, men denne inngår ikke i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Vaksinasjon gjøres på spesielle grupper i Norge i dag herunder anbefaler FHI vaksinasjon av personer med alvorlig underliggende sykdom som medfører risiko for alvorlig forløp av vannkopper.

Hensikten med oppgaven var å gå grundig gjennom litteraturen for vaksinasjon av pediatriske pasienter med immunsuppresjon. Deretter sammenfatte en konkret anbefaling for vaksinerings under norske forhold.

Dette prosjektet begynte høsten 2020 med etablering av prosjektbeskrivelse og arbeidsplan samt valg av veiledere. Artiklevaluering begynte august 2021. Gjennomgang av litteraturen og arbeidet med oppgaven ble gjort våren 2022. I løpet av perioden har jeg blitt veiledet og vært i dialog med mine veiledere.

Jeg ønsker å rette en stor takk til mine veiledere Ellen Nordal og Trond Flægstad som har bidratt med konstruktive gode råd og forslag til forbedring av arbeidet med oppgaven. I tillegg vil jeg rette stor takk til min mann og våre to barn som har heiet på meg under skriveprosessen, dere har fått meg til å forstå hva som er viktig i livet.

Polina Siguina

Tromsø, mai 2022.

Nomenklatur og forkortelser

Aciklovir	Legemiddel effektivt mot herpesvirusfamilien
ALL	Akutt lymfatisk leukemi
AML	Akutt myogen leukemi
Anti-VZV/IgG	Antistoffer, varicella zoster-virus immunoglobulin G
CNS	Sentralnervesystemet
DMARDs	«Disease modifying antirheumatic drugs» samlebetegnelse for sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
EULAR	«European Alliance of Associations for Rheumatology» vitenskapelig samfunn for revmatologi for alle europeiske nasjoner
FHI	Folkehelseinstituttet
HSV	Herpes simplex virus
HZ	Herpes zoster
IBD	Inflammatorisk tarmsykdom
jSLE	Juvenil systemisk lupus erythematosus
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NAKBUR	Nasjonal kompetansetjeneste for barne og ungdomsreumatologi
PHN	Postherpetisk nevrergi
RAVN	Resistensovervåkning av virus i Norge
V(Oka)	Varicella zoster vaksinstamme Oka
VZV	Varicella zoster-virus (vannkopper)
WHO	Verdens helseorganisasjon

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	4
------------------	---

Bakgrunn.....	4
Metode	4
Resultater	4
Konklusjon	5
Innledning.....	5
1.1 Varicella zoster virusinfeksjon	5
1.2 Varicella zoster vaksine	5
1.3 Immunrespons etter vaksinerings.....	6
1.4 Grupper med immunsuppresjon	6
1.5 Behandling av Varicella Zoster Virus og Herpes Zoster	7
1.5.1 Resistens mot antivirale midler	7
1.6 Herpes Zoster.....	7
1.6.1 Vaksine mot Herpes zoster: Shingrix®	8
Formål med studien.....	8
2.1 Rasjonale for oppgaven:.....	8
2.2 Forsknings spørsmål:	9
Materiale og metode	9
3.1 Studiedesign og materiale	9
3.2 Kriterier	9
Inkluderte grupper med immunsuppresjon	9
Ekskluderte grupper med immunsuppresjon.....	10
3.3 Litteratursøk	10
Resultater	11
4.1 Barn med kreft som har fått cellegift som del av behandlingen.....	11
4.1.1 Serokonversjon	11
4.1.2 Uønskede hendelser hos barn med leukemier	12
4.1.3 Strategier for beskyttelse i hjemmet og nærkontakter	12
4.1.4 Sekundær transmisjon hos immunsupprimerte av Oka-vaksine-viruset.....	12
4.1.5 Anbefaling pediatriveileder	12
4.2 Barn med gastroenterologisk sykdom.....	13
4.2.1 Serokonversjon	13
4.2.2 Uønskede hendelser -bivirkninger av vaksinen og infeksjoner.....	13
4.2.3 Anbefaling barn med gastroenterologisk sykdom	14
4.3 Barn med revmatisk sykdom.....	14
4.3.1 Serokonversjon	14

4.3.2 Persistens av antistoffer etter vaksinasjon.....	15
4.3.3 Uønskede hendelser -barn med revmatisk sykdom	15
4.3.4 Anbefaling barn med revmatologisk sykdom.....	16
Diskusjon	16
5.1 Grad av forskning, hva betyr dette for veien videre	16
5.2 Styrker og svakheter med studien.....	16
5.3 Datagrunnlaget for videre anbefalinger	17
5.4 Immunrespons og boostervaksine.....	17
5.5 Forebygging av infeksjon.....	17
5.6 Uønsket hendelser.....	18
Konklusjon.....	18
Referanseliste.....	18

Sammendrag

Bakgrunn

Varicella zoster virus gir en primærinfeksjon med vannkopper. Varicella zoster vaksine inngår ikke i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Dermed sirkulerer varicella zoster viruset fritt i befolkningen og kan smitte de som ikke har dannet antistoffer mot viruset, deriblant en høy andel av pediatrik populasjon. VZV vaksine er en levende svekket vaksine, der den generelle anbefaling er å gi levende svekket vaksine til pasienter før man starter immunsupprimerende behandling eller under behandlingspause der pasientene ikke lenger er immunsupprimert. Formålet med denne litteraturstudien er å gjennomgå relevant litteratur og belyse fordeler og ulemper ved å vaksinere utvalgte grupper med varicella zoster vaksine.

Metode

Det ble utført systematisk litteratursøk i databasen PubMed. Treffene i søket ble screenet og vurdert mot valgte inklusjons- og eksklusjonskriterier. De inkluderte artiklene ble lest i fulltekst og til slutt ble 11 artikler brukt i oppgaven.

Resultater

Vaksine mot VZV skaper generelt immunrespons hos immunsupprimerte barn. Serokonverteringer var vanligvis adekvat etter to doser med vaksine, men videre akselererte bruken av immunsuppresiva nedgang av antistoffer sammenlignet med forventet konsentrasjon hos friske kontroller. Bivirkninger var svært sjeldent livstruende. De fleste

bivirkningene var selvbegrensede og hadde ikke noe behov for videre intervensjon. Sykdomsaktiviteten for revmatiske sykdommer, inflammatorisk tarmsykdom eller barn med kreft ble ikke påvirket av å bli vaksinert.

Konklusjon

Mine funn i litteraturstudien samsvarer med gjeldende tilgjengelige norske retningslinjer fra NAKBUR, pediatriveileder og folkehelseinstituttet. Det kan være gunstig å måle nivå av antistoffer etter to doser med vaksine under allerede planlagte kontroller på sykehus og eventuelt anbefale en boosterdose hvis antistofftiter er under beskyttende nivå. Samvalg mellom foreldre og klinikere er viktig for å oppnå frivillig vaksinering, adekvat informasjon om varicella vaksinen bør gis fra klinikerens sin side. Ytterligere forskning med større utvalg av pasienter kan endre klinisk praksis og gi bedre beskyttelse for sårbare grupper barn og unge.

Innledning

1.1 Varicella zoster virusinfeksjon

Varicella zoster virus gir en primærinfeksjon med vannkopper. Herpes zoster er en reaktivering av viruset senere i livet i dorsalrotganglion. Varicella er en svært smittsom sykdom og smitter gjennom luftsmitte og kontaktsmitte fra vesikler, mens herpes zoster er mindre smittomt, men medfører likevel betydelig risiko for virusspredning. (4)

Inkubasjonstiden varer fra 8 til 21 dager og man er smittsom 1-3 dager før utslettet bryter ut til alle vesiklene er blitt tildekt med skorpe. (11) Data på antall varicella zoster immunoglobulin G (VZIgG) positive i Norge i den generelle befolkningen viser at skolestartere hadde seroprevalens på 69.8%, 20-åringer hadde en seroprevalens på 86.4% mens gruppen 35-39 år hadde en seroprevalens på 95.7% (1). I resten av Europa er seroprevalensen betydelig høyere i yngre alder, som kan skyldes høyere befolkningstetthet enn i Norge.

1.2 Varicella zoster vaksine

Varicella kan forebygges med vaksine, men vaksinen inngår ikke i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Det er høy insidens av varicella infeksjon i barnealder, spesielt blant barnehage og småskolebarn. Vaksinen er utviklet på 1974 av en japansk virolog Takahashi og fikk markedsføringstillatelse i Norge i 1997. Både vaksine mot varicella og herpes zoster består av levende svekket VZV. Det er vist at vaksinasjonsregime i to doser med

minimum 6 ukers intervall mellom dosene gir høyest beskyttelse mot varicella sykdom, mest langvarig immunitet og er signifikant mer effektivt sammenlignet med en dose. (10)

Vaksinasjon gjøres på utvalgte grupper i Norge i dag herunder anbefaler FHI vaksinasjon av «personer med alvorlig underliggende sykdom som medfører risiko for alvorlig forløp av vannkopper». Dette inkluderer pasienter som skal starte opp med immunsuppressiva som en del av behandlingen. (8)

1.3 Immunrespons etter vaksiner

Definisjonen på de som kan bli smittet med VZV er individer uten dokumentasjon på to doser med varicella-vaksine, eller påvisbar immunitet i laboratorietest (VZV IgG).

WHO sin siste statusrapport fra 2014 på hvor effektiv beskyttelse av en og to doser vaksiner gir viste at en dose var 81% og to doser var 92% effektivt i en immunkompetent barnebefolkning mellom 12 måneder til 9 år. Dette er basert på en av de nyeste systematiske oversiktene WHO har gjort fra juni 2014 der de inkluderte 42 observasjonsstudier. (23)

1.4 Grupper med immunsuppresjon

Immunsupprimerte pasienter risikerer å få et alvorlig symptombilde ved VZV infeksjon, spesielt ved bruk av immunsuppressiva, steroider og andre biologiske medikamenter. Selv ved ukompliserte men alvorlige tilfeller kan man få over 1000 lesjoner og andre konstitusjonelle symptomer som feber, fatigue, hodepine, ryggmerter og anoreksi. I immunsupprimerte pasientgrupper er det høyere prevalens av alvorlige komplikasjoner, inkludert CNS-påvirkning, varicella pneumonitt, sekundære bakterielle infeksjoner og av og til død. (11) Imidlertid er morbiditeten og mortaliteten blitt betydelig redusert i nyere tid ved behandling med antivirale midler som aciklovir og tidligere ved forebygging med spesifikke VZV immunglobuliner. Stadig flere pasienter har sykdommer som trenger behandling av immunsuppressive medikamenter. (3) Ofte skal behandling startes opp raskt, og ved usikker antistoffstatus mot VZV kan det bli forsinkelse i oppstart av behandlingen. Vaksinasjon av nærkontakter til personer med risiko for alvorlig forløp med vannkoppsykdom er viktig, dette gjelder for eksempel de som er immunsupprimert og har kontraindikasjon mot å bli vaksinert selv. Søsken og andre i husholdningen med seronegativitet anbefales å vurdere vaksiner, det samme kan gjelde seronegative som omgås pasienten i skole og barnehage. (2) Pasienter med redusert immunitet kan få ny primærinfeksjon eller en reaktivering av VZV til tross for målbare antistoffer før og under immunsuppressiv behandling. Barn er mindre utsatt ved alvorlig varicella sykdom ved tidligere gjennomgått VZV smitte eller vaksinerings før start av

immunmodulerende behandling. (5) Barn som gjennomgår behandling med immunsuppressiva får vanligvis målbare nivåer av VZV spesifikke antistoffer etter gjennomgått vaksinasjon. (7) Booster vaksinasjon med varicella vaksine øker VZV spesifikk konsentrasjon av antistoffer og øker dermed responsen på vaksinerings. (6) Den humorale responsen på vaksinerings hos barn som gjennomgår behandling med metotreksat, kortikosteroider og biologiske legemidler er tilnærmet lik som hos den friske delen av befolkningen, men man må monitorere bivirkninger nøye fordi man kan få varicella-lignende sykdom forårsaket av det levende svekkede viruset i vaksinen. (15)

1.5 Behandling av Varicella Zoster Virus og Herpes Zoster

Immunsupprimerte pasienter som ikke har hatt vannkopper, skal alltid ha aciklovir profylakse hvis de utsettes for vannkoppesmitte, og de skal alltid behandles med aciklovir hvis de får vannkopper eller herpes zoster infeksjon.

1.5.1 Resistens mot antivirale midler

Spørsmålet om resistens mot antivirale midler kan være aktuelt ved langvarig behandlingsforløp hos immunsupprimerte, og det kan bli aktuelt med resistensbestemmelse som ledd i behandlingen. Resistensmekanismen er mutasjoner i tymidinkinasegenet og står for mer enn 95% av tilfellene, de resterende tilfellene er mutasjoner knyttet til DNA-polymerasen. (20,21) Det forekommer sjeldnere resistens mot aciklovir i behandling av VZV enn Herpes simplex som aciklovir også brukes mot. Er det mutasjoner i DNA-polymerasen gir det også kryssresistens mot andre antivirale legemidler. (19) For å påvise resistens må man sekvensere og amplifisere tymidinkinase og DNA-polymerasen fra prøvemateriale av lesjonen. Per i dag overvåkes ikke VZV-resistens i Norge av Resistensovervåking av virus i Norge, prøver sendes direkte til Folkhelsemyndigheten i Sverige for resistensbestemmelse. (21)

1.6 Herpes Zoster

Ved Herpes zoster reaktiveres VZV-viruset som har ligget latent i et sensorisk ganglion i dorsalroten til en spinalnerve etter gjennomgått varicella. Herpes zoster gir ensidige avgrensede brennende smerter som følger et dermatom, oftest etterfulgt av utslett etter noen dager som har vesikulært utslett i grupper. Vesiklene omdannes til kruster i løpet av en uke. Utslettet er som oftest på trunkus eller i ansiktet. (15) Nevritten kan gå raskt tilbake, men i noen tilfeller varer den lenger. Ved varighet av nevratt over 90 dager etter utslettets debut kalles det postherpetisk nevratt (PHN). (14) Herpes zoster kan påvirke livskvalitet til

pasientene betydelig og forårsake gjentatt kontakt med helsevesenet og hospitalisering. Vaksine mot HZ, Zostavax®, har vært tilgjengelig i Norge siden 2006. En singel dose av vaksinen har vært anbefalt til de over 50 år i Norge, men den er kontraindisert for personer med immunsuppresjon. Vaksinerer fører ikke nødvendigvis til beskyttelse hos alle. (13) Oppfølging etter VZV vaksinerer viser at det er en risiko for å utvikle latens og reaktivering som medfører Herpes zoster hos immunsupprimerte etter gjennomgått vaksinasjon. (9) Det rapporteres også en høyere risiko for å få Herpes zoster hos immunsupprimerte blant de som har gjennomgått varicella infeksjon sammenlignet med immunokompetent befolkning. Insidensen av 6-måneders peristerende zoster-smerte PHN var også høyere hos immunsupprimerte pasienter. (12)

1.6.1 Vaksine mot Herpes zoster: Shingrix®

Shingrix® er en rekombinant 2-dose subenhet vaksine som er formulert for å inducere en sterk cellulær og humoral immunrespons i personer som tidligere har vært infisert med varicella zoster virus og som er utsatt for økt risiko for å utvikle Herpes zoster og PHN grunnet høy alder, >50 år eller svekket immunforsvar, >18 år. Den var FDA godkjent i 2017, og godkjent i Norge fra 2022. Siden den ikke er en levende svekket vaksine er den trygg å bruke for immunsupprimerte voksne, inkludert de med kreft, både med solide tumorer og hematologiske maligniteter, HIV-pasienter, og nyre-transplanterte. Sammenlignet med Zostavax®, så er effektiviteten mot å utvikle herpes zoster over 90% for alle aldersgrupper med den nye vaksinen mot 38-70% i økende aldersgrupper. Beskyttelse mot PHN i alle aldersgrupper er også over 88% sammenlignet mot 65% i alle aldersgrupper. (32) Det er forventet at bruken av Shingrix® hos immunsupprimerte voksne vil føre til redusert bruk av aciklovir profylakse. Vaksine mot Herpes zoster inngår ikke i det offentlige vaksinasjonsprogrammet, siden Shingrix® er mer effektiv enn Zostavax®, og kan brukes på immunsupprimerte er det nå startet en metodevurdering av FHI for å starte et offentlig finansiert tilbud via blåreseptforskriften til voksne. (33)

Formål med studien

2.1 Rasjonale for oppgaven:

VZV vaksine inngår ikke i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Dermed sirkulerer VZ viruset fritt i befolkningen og kan smitte de som ikke har dannet antistoffer mot viruset, deriblant en høy andel av pediatrik populasjon. VZV vaksine er en levende svekket vaksine,

der den generelle anbefalinger er å gi levende svekket vaksine til pasienter før man starter immunsupprimerende behandling eller under behandlingspause der pasientene ikke lenger er immunsupprimert med behandling med høye doser sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler «Disease modifying antirheumatic drugs», høy dose glukokortikoider og andre biologiske legemidler. Vaksinasjon med VZV blir en case-til-case vurdering i hvert enkelt tilfelle der man ser på eventuell risiko for alvorlig infeksjon med VZ viruset mot risiko ved vaksinasjon. (15)

2.2 Forskningsspørsmål:

Formålet med studien er å gjøre en litteraturstudie om VZV vaksinasjon av utvalgte grupper av immunsupprimerte barn. Deretter sammenfatte en konkret anbefaling for VZV vaksinerings under norske forhold.

2.3 Endepunkter

- Respons på VZV vaksine
- Persistens av antistoffer etter vaksinasjon
- Uønskede hendelser

Materiale og metode

3.1 Studiedesign og materiale

Denne oppgaven er en litteraturstudie med en definert, avgrenset problemstilling. Dette er en systematisk gjennomgang av litteraturen rundt min valgte problemstilling. Datagrunnlaget er i vitenskapelige artikler og anbefalte retningslinjer, og baserer seg på systematisk og strukturert litteratursøk. Jeg har valgt å inkludere artikler som er relevante for oppgaven og en sammenfatning av funnene som jeg skriver i diskusjonen. Prosessen startet med et litteratursøk vinteren 2022, gjennom dette har jeg tilegnet meg kunnskap om varicella infeksjon, vaksinasjon, de forskjellige gruppene med immunsuppresjon samt behandling og forebygging. Oppgaven er skrevet i perioden vår 2022 etter endt 5-års praksis ved UNN.

3.2 Kriterier

Inkluderte grupper med immunsuppresjon

- Barn med kreft som har akutt lymfatisk leukemi, lymfomer, akutt myelogen leukemi i tillegg annen kreft der man har fått cellegift som en del av behandlingen.
- Revmatisk sykdom på biologisk eller annen immun-supprimerende behandling

- Gastroenterologisk sykdom på biologisk eller annen immun-supprimerende behandling

Ekskluderte grupper med immunsuppresjon

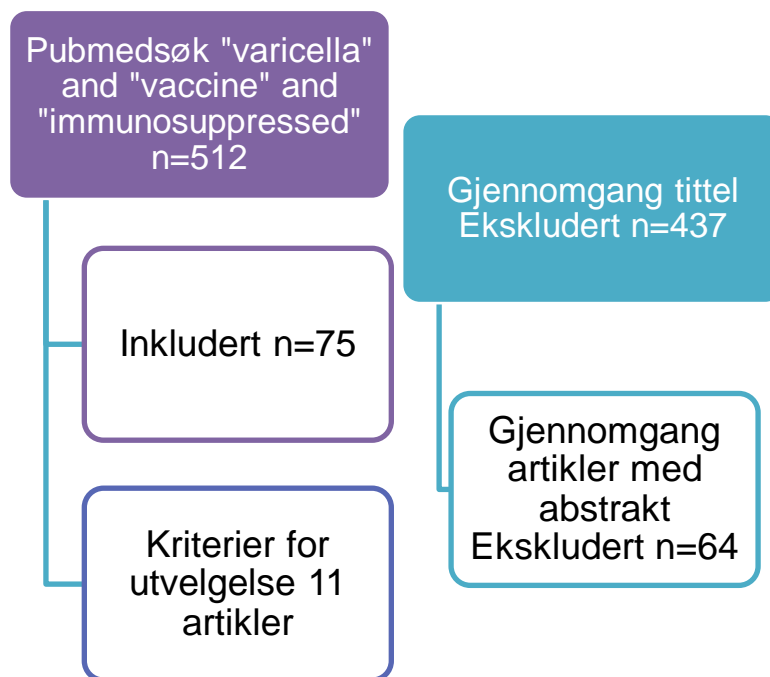
- Barn med ervervet og medfødt immunsviktilstand, inkludert HIV
- Barn med kreft som ikke har fått cellegift som del av behandlingen
- Premature og nyfødte
- Organtransplanterte barn, unntatt beinmargstransplantasjon

3.3 Litteratursøk

Dette er en litteraturstudie basert på et litteratursøk i Pubmed, det er også tatt med supplerende retningslinjer for å sammenligne hva som anbefales under norske og internasjonale forhold. Litteratursøket i Pubmed ble gjennomført med følgende søkeord:

- «Varicella» (and)
- «Vaccine» (and)
- «Imunosuppressed»

Søket gav 512 treff. Ved å lese gjennom titlene og de 3 første linjene som er forhåndsvisning av abstraktet på alle artiklene kunne jeg selektere ut 75 artikler i første omgang. Fire av disse var systematiske oversikter av høy kvalitet som hadde kommet ut de siste årene, 2011, 2019, 2021 og 2022. I tillegg inkluderte jeg seks artikler. Jeg valgte å inkludere en artikkel om herpes zoster vaksine for voksne med immunsuppresjon grunnet direkte konsekvens av metodevarsel fra FHI om å offentlig finansiere den i det norske offentlige vaksinasjonsprogrammet.



Figur 1: Flytskjema for PubMed søk og utvelgelse av artikler

Resultater

4.1 Barn med kreft som har fått cellegift som del av behandlingen

Barn med leukemi som er blitt vaksinert med varicella vaksine har mindre sannsynlighet for å danne antistoffer rett etter vaksinerings eller ha en persisterende celle-mediert immunitet for VZV. Dette gjelder også immunsupprimerte barn som har gjennomgått en naturlig VZV infeksjon. (17) Oka-Merck® varicella vaksinen gis til barn med akutt leukemi i remisjon, det er vist at smitte hos disse barna ble redusert til 13% etter eksponering av nærkontakt i hjemmet. Serokonverteringen i denne gruppen er assosiert med høyt nivå av beskyttelse, men de fleste barna trenger to doser av vaksinen for å danne immunitet. (17, 18) VZV vaksinen anbefales brukt for barn som har vært i remisjon i minimum 1 år og har en absolutt lymfocyt tall >700 per 1 microliter (μL) blod. Barn skal ikke vaksineres under pågående cellegiftbehandling.

4.1.1 Serokonversjon

En Canadisk studie fra 2020 så på antistoffnivået hos barn med ALL som var ferdig med cellegiftregime. Antistoffnivået var signifikant lavere blant barn behandlet for ALL sammenlignet med friske kontroller. Det var et utvalg av 48 barn som var ferdig med cellegiftbehandling som var seropositive ved ALL diagnosen, 11 barn var seropositive etter

kjemoterapi og 37 barn hadde intermediære eller negativ serologi. Seks av de 11 som var seropositive var ikke vaksinert med varicella zoster vaksine, det vil si at de hadde gjennomgått varicella sykdom. Seks av pasientene med intermediær serologi ved ALL diagnosen var seronegative etter cellegiftbehandlingen. Et vaksinert barn konverterte fra seronegativ til positiv etter cellegiftbehandlingen uten å få ytterligere vaksiner. (34)

4.1.2 Uønskede hendelser hos barn med leukemier

Hos immunsupprimerte barn kan vaksine-relatert varicella-utslett forekomme. Hos barn med leukemi i remisjon, kom utslettet ca 1 måned etter vaksinasjon hos opptil 50% av barna. Det kom oftest lesjoner rundt innstikkstedet, men utslett over hele kroppen er også rapportert, og indikerer at det levende svekket viruset i vaksinen kan forårsake celle-assosiert viremi. (18)

4.1.3 Strategier for beskyttelse i hjemmet og nærkontakter

Folkehelseinstituttet i Norge anbefaler vaksine til friske søsken og andre nærkontakter som er mottakelig for smitte, som barn i barnehagegruppen, foreldre uten gjennomgått VZV, og helsepersonell som jobber tett på den pediatrike immunsupprimerte befolkningen som ikke har gjennomgått VZV for å redusere risikoen av nærkontakt eksponering. (2)

4.1.4 Sekundær transmisjon hos immunsupprimerte av Oka-vaksine-viruset

I en systematisk oversikt fra tidsskriftet Pediatrics fra 2019 viste at immunsupprimerte barn med akutt lymfatisk leukemi (ALL) som ble vaksinert med VZV med en dose vaksine ble det rapportert transmisjon i 21 av 93 friske uvaksinerte søsken. (22) Totalt 16 av de friske søsknene utviklet et varicella lignende utslett med færre lesjoner og mildere forløp uten systemisk påvirkning enn typisk sett hos infeksjon med det naturlige varicella viruset. De immunsupprimerte barna som ble vaksinert med andre dose smittet ikke friske søsken, til og med de som utviklet varicella utslett post vaksinerings.

Denne systematiske oversikten styrket også den gjeldende anbefalingen om at friske personer som blir vaksinert har minimal risiko for transmisjon av viruset, og ikke en reell risiko hvis de ikke utvikler et utslett. Nærkontakter i husstanden og helsepersonell som er immunsupprimert som har høy risiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner bør holde seg unna til utslettet er borte. (22)

4.1.5 Anbefaling pediatriveileder

I pediatriveilederen (5) så anbefales ikke immunsupprimerte barn med kreft vaksinasjon mot varicella mens det er pågående immunsuppressiv behandling og at man bør vaksinere før

oppstart med behandling for barn med IBD og revmatiske sykdommer. Dette er i tråd med mine funn i litteraturstudien.

4.2 Barn med gastroenterologisk sykdom

IBD hos barn er assosiert med høyere rate for sykehusinnleggelse med varicella og herpes zoster enn friske barn. Grunnet immunsuppressiv behandling for pasienter med IBD er det høyere risiko for alvorlig og behandlingstrengende varicella infeksjon.

4.2.1 Serokonversjon

Antistoffresponsen er avhengig av antall doser med vaksine. En av de nyeste systematiske oversiktene for pediatrike pasienter som var immunsupprimert inkluderte de blant annet barn med gastroenterologisk sykdom, deriblant IBD. (24) Det ble funnet at selv om serokonverteringsraten høy, ble den redusert av immunsuppressiv behandling.

Det er tatt for seg 40 observasjonsstudier og to tverrsnittstudier, 70% av barnebefolkningen med IBD hadde antistoffimmunitet etter vaksinasjon med to doser varicella vaksine eller etter gjennomgått varicella infeksjon. Det var målt høyere nivå av titere av varicella IgG hos de med gjennomgått naturlig infeksjon sammenlignet med vaksineindusert immunitet. Pågående immunsuppressiv behandling var ikke assosiert med serologisk beskyttelse. (24)

De trakk også frem at siden sensitiviteten på å fange opp antistoffer etter vaksinasjon er lave grunnet manglende tilgang til gode tilgjengelige serologiske testmetoder som har høy nok sensitivitet for å detektere serokonversjon på en pålitelig nok måte. Det vil si at de som tidligere er vaksinert likevel kan ha immunitet og beskyttelse mot varicella selv om antistofftesten er negativ gjennom andre immunologiske prosesser som antigen spesifikk cellemediert immunitet. Selv lave nivåer av antistoffer kan korrelere med beskyttelse mot VZV. CDC understreker den historiske viktigheten ved å måle antistoffer, men anbefaler også å undersøke alternative metoder i fremtiden der man kan også måle antigen spesifikk cellemediert immunitet som T-celle respons. (25)

4.2.2 Uønskede hendelser -bivirkninger av vaksinen og infeksjoner

En systematisk oversiktsartikkel fra 2021 viste at pediatrike pasienter som er immunsupprimerte, inkludert 20 556 pasienter IBD på immunsuppressiv behandling, hadde svært liten sannsynlighet (0.05%) for å oppleve alvorlige bivirkninger av varicella vaksinen, det var også liten sannsynlighet (1%) for å oppleve infeksjon knyttet til det levende svekkede viruset V(Oka) i vaksinen Varilrix®. I tillegg til pasienter med IBD omhandlet studien

pasienter som var organ transplanterte og pasienter som hadde gjennomgått beinmargstransplantasjon. (24) De fleste infeksjonene hadde et mildt forløp. I en sikkerhetsanalyse fra 2019 der man så på data fra vaksinerings med mer enn 212 millioner varicella vaksine doser, så man at det ble bekreftet 39 tilfeller av disseminert varicella infeksjon av vaksinen og i 28 av disse tilfellene var pasientene immunsupprimert. (26) Det er ikke rapportert noen fatale infeksjoner etter vaksinerings med VZV vaksinen i pasienter med IBD, det er derimot rapportert om et tilfelle av disseminert infeksjon med det naturlige VZV hos en pasient med IBD som hadde pågående immunsuppressiv behandling. (26)

4.2.3 Anbefaling barn med gastroenterologisk sykdom

Basert på den systematiske oversikten fra 2021 anbefales VZV vaksine til barn med IBD som ikke står på immunsuppressiv behandling. Produsentene til de forskjellige VZV vaksinene anbefaler at pasienten ikke bruker andre medisiner som inneholder salisylsyre, som Mesalazin, dette er ikke støttet oppunder forskning og det finnes ingen studier som har funnet negativ effekt for barn med IBD. Dermed støtter den systematiske oversikten at det ikke er økt risiko ved bruk av medisiner med salisylsyre og VZV vaksine.

Anbefaling for barn med IBD på immunsuppressiv behandling er at de ikke vaksineres så lenge de har nedsatt immunforsvar. Pasienter med IBD bør vaksineres før oppstart med immunsuppressiv behandling når det er mulighet for det, det bør også undersøkes om pasienten har gjennomgått VZV fra tidligere med antistoffprøve. (24) Dette er i tråd med samme anbefalingene i pediatriveilederen og norske retningslinjer NAKBUR for vaksinasjon av barn med revmatisk sykdom. (27)

4.3 Barn med revmatisk sykdom

Barn med revmatisk sykdom kan ha en økt risiko for infeksjoner på grunn av sin revmatiske sykdom eller immunsuppressiv behandling. Vaksinerings er et svært viktig ledd i forebygging av infeksjoner. Dette har fått økt oppmerksomhet siste årene og i 2011 publiserte European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) for første gang en evidens basert anbefaling om vaksinerings til barn med revmatiske sykdommer.

4.3.1 Serokonversjon

Den første systematiske oversikten ble publisert av EULAR i 2011 og inneholdt 27 studier, siden den gang har de gjort en ny oppsummering i 2015 der de har gått gjennom 21 tilleggsartikler og inkludert det i materialet. Seks av artiklene fra 2011 omhandlet levende

svekkede vaksiner, dette ble supplert med tre artikler i 2015, totalt 9 artikler om levende svekket vaksiner deriblant vaksiner mot VZV.

En av artiklene som var ny i 2015 er en RCT som inkluderte 54 barn med juvenil systemisk lupus erytematosus (jSLE). 28 ble vaksinert. De inkluderte var behandlet med cyclosporin, azatioprine, metotreksat og/eller glukokortikoider opptil 20 mg/dag. Alle vaksinerte utviklet beskyttende nivå av antistoffer mot VZV sammenlignet med ved baseline. Antistoff titer hadde økt like mye som i den friske kontrollgruppen. I denne studien ble det gjort en oppfølging i forhold til utvikling av Herpes zoster etter vaksinerings, etter 35 måneder ble det rapportert 4 tilfeller av herpes zoster i den uvaksinerte gruppen, mens det ikke ble rapportert noen tilfeller i den vaksinerte gruppen. (31)

4.3.2 Persistens av antistoffer etter vaksinasjon

Immunogenisitet er et begrep som referer til immun responsen man får av vaksiner. Vaksine induert immunrespons ser på persistens av antistoffer etter vaksinasjon, i tillegg til kortsiktig humoral respons med antistoffer er det cellulær respons som bidrar til beskyttelse mot infeksjoner. De fleste studier har en kortsiktig oppfølging som er snakk om uker eller måneder etter vaksinasjon så hvor lenge vaksinen har effekt er usikkert. (31) I en av studie, Pileggi et al (30), ble det målt antistoff respons opptil 12 måneder etter vaksinerings. Det var et utvalg av 13 barn, der 8 av 13 som stod på høydose glukokortikoider (0.1-0.7 mg/kg/dagen) kombinert med metotreksat (12-25 mg/m²/uken) (30) hadde serologisk beskyttelse 12 måneder etter vaksinerings. I alt 7 av 12 barn som stod på metotreksat monoterapi hadde serologisk beskyttelse 12 måneder etter vaksinerings.

4.3.3 Uønskede hendelser -barn med revmatisk sykdom

Pileggi et al så også på bivirkninger av vaksinen, og fant at 2 av 13 barn som brukte kombinasjonsbehandling av høydose glukokortikoider, metotreksat og DMARDs et mildt selvbegrensede VZV lignende utslett. (30) Begge barna som utviklet et mildt VZV lignende utslett etter kontakt med noen smittet med VZV var de samme som ikke hadde serologisk beskyttelse etter 12 måneder. I tillegg utviklet 1 av 12 barn som stod på metotreksat monoterapi det samme. Det var ikke sett noen økning i sykdomsaktivitet, eller behov for økning i doser av behandlingen blant de 13 som var vaksinerte.

4.3.4 Anbefaling barn med revmatologisk sykdom

NAKBUR sine retningslinjer er i tråd med mine funn i oppgaven. NAKBUR anbefaler at barn med barnerevmatologiske tilstander bør vaksineres mot VZV, de bør vaksineres før de starter med immunsuppressiva. Basisvaksinasjon med to doser, der det bør være minimum 6 uker mellom dosene. En boosterdose kan gis hvis antistofftiter er under beskyttende nivå. Ingen vaksine gir full beskyttelse selv etter positivt antistoffnivå. Ved pågående immunsuppressiv behandling og symptomer på vannkopper anbefales det å ta kontakt med lege for vurdering av sykehusinnleggelse og aciklovir behandling.

Diskusjon

5.1 Grad av forskning, hva betyr dette for veien videre

For barn med gastroenterologisk sykdom og IBD så er kunnskapsgrunnlaget sprikende. En systematisk oversikt konkluderer med at dette er en sterk anbefaling, men moderat evidensgrad for VZV vaksine til barn med IBD som ikke bruker immunsuppressiv behandling. (24) Derimot er anbefaling for barn med IBD som allerede er startet på immunsuppressiv behandling betinget i en kasus til kasus vurdering fra gang til gang, med svært lav grad av evidens. Svært lav grad av evidens betyr at ethvert estimat av effekt er usikkert. Ytterligere forskning er ønsket, og vil forhåpentligvis kunne avklare om vi kan stole på anbefalingen.

Sterke anbefalinger brukes når man har kunnskapsgrunnlag for en klar anbefaling, mens for kasus til kasus anbefalinger bruker man ordet foreslå. Det vil si at forskjellige valg vil være passende for forskjellige individer, det må også tas hensyn til livssituasjon med barnehage og skole og samvalg i henhold til pasientens og foreldrenes preferanser.

5.2 Styrker og svakheter med studien

De inkluderte studiene er hovedsakelig store studier publisert i anerkjente tidsskrifter, med relativt mange deltagere som er en styrke ved studien min. I tillegg er det supplert med nasjonale og internasjonale retningslinjer. Det er begrenset antall studier tilgjengelig om temaet, selv om litteratursøket ga en rekke relevante treff. En annen svakhet er at søket ble kun utført i én database PubMed, og det kan finnes andre relevante studier som ikke ble fanget opp i søket.

5.3 Datagrunnlaget for videre anbefalinger

De siste 10 årene er det kommet ny forskning på effektivitet og trygghet ved vaksinasjon hos pediatriske pasienter med immunsuppresjon som jeg har inkludert i min litteraturstudie. Selv om det er kommet data som er betryggende for vaksinerings av barn som er immunsupprimerte, er det fremdeles begrenset antall studier og kunnskapsgrunnlag til å trekke endelig konklusjoner. Mer forskning på spesielt levende svekket vaksiner er høyst aktuelt. Det finnes også lite eksisterende kunnskap om pediatriske pasienter som skal motta høydose immunsuppressiv behandling.

5.4 Immunrespons og boostervaksine

Vaksiner generelt skaper immunrespons hos immunsupprimerte barn. Graden av evidens i henhold til dannelse av antistoffer etter vaksinerings i alle studier var moderat eller lav. De fleste gruppene hadde ikke en frisk kontrollgruppe, men ble indirekte sammenlignet med barn som er immunsupprimert av andre årsaker eller barn som mottok annen immunsuppressiv behandling. Selv om serokonvertering vanligvis var adekvat etter to doser med vaksine, så akselererte bruken av spesielt biologiske legemidler nedgang av antistoffer sammenlignet med forventet konsentrasjon hos friske kontroller. Dermed anbefales måling av antistoff nivåer for alle grupper jeg har valgt ut i denne litteraturstudien og administrering av booster vaksine ved ikke målbare nivå av antistoffer for å sikre beskyttelse mot VZV. (24, 31) Det er også viktig å huske på nivå av målbare antistoffer alene forutser ikke langtidsbeskyttelse mot sykdom, da cellulær immunitet kan persistere uavhengig av nivå av antistoffer. (31)

Når det gjelder antistoffer etter cellegiftbehandling har barn med ALL lavere forventet beskyttelse mot vaksine antistoffer etter avsluttet behandling. Top et al sammenlignet funnene i artikkelen med en longitudinell Canadisk befolkningsstudie (34) fra år 2000-2012 der 48% var seronegative etter cellegiftbehandling for ALL. Og at de med naturlig gjennomgått infeksjon med varicella hadde høyere beskyttelse etter behandling enn de som var vaksinert. Det var assosiasjon med høyere dose cellegift enn standardregime og lavere antistofftiter etter fullført behandling, men ingen konsekvent risiko faktorer er identifisert. (34)

5.5 Forebygging av infeksjon

Graden av evidens i forskningen som ser har sett på virkninger av forebygging av infeksjoner er fremdeles lav. Studiene som så på raten av infeksjoner med VZV i vaksinerte og uvaksinerte hadde tap av statistisk styrke grunnet det lave antallet av deltagere. Det var dermed vanskelig å trekke endelig konklusjoner på hvor godt vaksinene faktiske beskyttet

mot sykdom. (18, 24, 29, 31) Det er sett en nedgang av VZV i de utvalgte gruppene etter man begynte å vaksinere barn som står på immunsuppressiv behandling. Det er ønskelig å ha flere studier der man har større kohorter for å kunne fastslå graden av beskyttelse vaksinasjon faktisk gir mot infeksjon med VZV hos immunsupprimerte barn.

5.6 Uønsket hendelser

Det var ikke sett noen livstruende bivirkninger av vaksinen. De fleste bivirkningene var selvbegrensende og hadde ikke noe behov for videre intervensjon. Sykdomsaktiviteten for revmatiske sykdommer, IBD eller barn med kreft ble ikke påvirket av å bli vaksinert. Ingen vaksineindusert sykdom ble rapportert ved bruk av VZV vaksinen under gjeldene retningslinjer for anbefalt vaksinasjonsregime.

Konklusjon

Inntil det kommer mer informasjon fra flere studier av høy kvalitet og med større antall deltagere, er det ønskelig at barneleger i Norge har en positiv holdning til vaksinering av barn med IBD, revmatiske sykdommer og gjennomgått kreftsykdom. Det er trygt å vaksinere under de gjeldende tilgjengelige norske retningslinjer fra NAKBUR, pediatriveileder og FHI. Det er ikke sett noen livstruende bivirkninger av vaksinasjon hos immunsupprimerte barn i de studiene som er gjennomført. Det kan være gunstig å måle nivå av antistoffer etter to doser med vaksine ved kontroller på sykehus og eventuelt anbefale en boosterdose hvis antistofftiter er under beskyttende nivå. Samvalg mellom foreldre og klinikere er viktig for å oppnå høyest mulig andel vaksinasjon, og for å oppnå dette bør adekvat informasjon om varicella vaksinen gis fra behandlende leger.

Referanseliste

1. Mirinaviciute G. Infections associated with varicella-zoster virus in Norway: disease burden and healthcare resource utilization s. 24. Oslo: Universitetet i Oslo: 2020. <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/74033/PhD-Mirinaviciute-2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Indikasjoner for varicellavaksine [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 3. april 2022; lest 22. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot->

[de-enkelte-sykdommene/varicella--og-herpes-zostervaksinas/#indikasjoner-for-varicellavaksine](#)

3. Schmidt SAJ, Kahlert J, Vestergaard M et al. Hospital-based herpes zoster diagnoses in Denmark: rate, patient characteristics, and all-cause mortality. *BMC Infect Dis* 2016;16:99
4. Cholongitas E, Ilonidis G. Transmission of varicella-zoster virus originating from a patient with localized herpes zoster: Implications for infection control? *Am J Infect Control* 2010;38:669 - 70.
5. Varicella/Herpes zoster hos barn ved immunosuppresjon, transplantasjon og kreftbehandling [nettdokument]. Oslo: helsebiblioteket.no [oppdatert 2017; lest 22. mars 2022]. Tilgjengelig fra:
<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=247451&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965>
6. Groot, Noortje et al. Varicella vaccination elicits a humoral and cellular response in children with rheumatic diseases using immune suppressive treatment. *Vaccine* vol. 35,21 2017; 2818 - 2822. DOI: 10.1016/j.vaccine
7. Speth, Fabian et al. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatric rheumatology online journal* vol. 16,1 2018; DOI: 10.1186/s12969-018-0231-3
8. Oslo universitetssykehus. NAKBUR Anbefalte retningslinjer for: vaksinasjoner til barn med barneleddgikt juvenil idiopatisk artritt – JIA 2020-2023 [nettdokument]. Oslo: oslo-universitetssykehus.no [oppdatert november 2020; lest 14.april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Nasjonale-Kompetansetjeneste-for-Barne-og-Ungdomsrevmatologi/Documents/Faglige%20anbefalinger/2020-Vaksinasjon%20JIA.pdf>
9. Sartori, Ana Marli Christovam. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *International journal of infectious* vol. 8,5 2004; 259-70. DOI: 10.1016/j.ijid.2003.09.006
10. Kuter, Barbara et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* vol. 23,2 2004; 132-7. DOI: 10.1097/01.inf.0000109287.97518.67

11. Heininger, Ulrich, and Jane F Seward. Varicella. *Lancet* vol. 368,9544 2006; 1365-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69561-5
12. Chen, S-Y et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* vol. 42,2 2014; 325-34. DOI: 10.1007/s15010-013-0550-8
13. Zostavax [nettdokument]. Oslo: felleskatalogen.no [oppdatert 1. april 2022; lest 11. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/zostavax-msd-vaccins-585482>
14. Postherpetisk nevralgi [nettdokument]. Oslo: legehandboka.no [oppdatert 10. mai 2022; lest 9. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/vesikulare-tilstander/postherpetisk-nevralgi/>
15. Herpes zoster [nettdokument]. Oslo: legehandboka.no [oppdatert 10. mai 2022; lest 02. februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/vesikulare-tilstander/herpes-zoster/>
16. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70:1704-1712.
17. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, et al. Live Attenuated Varicella Vaccine: Efficacy for Children With Leukemia in Remission. *JAMA*. 1984;252(3):355–362. DOI: 10.1001/jama.1984.03350030023016
18. Gershon, AA, S. P. Steinberg. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1989;320:892–897 DOI: 10.1056/NEJM198904063201403
19. Piret J, Boivin G. DNA polymerases of herpesviruses and their inhibitors. *Enzymes*. 2021;50:79-132. DOI: 10.1016/bs.enz.2021.07.003
20. Visse B, Huraux JM, Fillet AM. Point mutations in the varicella-zoster virus DNA polymerase gene confers resistance to foscarnet and slow growth phenotype. *J Med Virol*. 1999;59(1):84-90.
21. Usage of Antivirals and the Occurrence of Antiviral Resistance in Norway 2020 [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert oktober 2021; lest 16. april 2022]. Tilgjengelig fra:

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/ravn-rapport-2021.pdf>

22. Marin M, Leung J, Gershon AA. Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2019;144(3):e20191305. DOI: 10.1542/peds.2019-1305
23. Varicella and Herpes Zoster Vaccination [nettdokument]. WHO [oppdatert juni 2014; lest 20. april 2022]. Tilgjengelig fra: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/varicella/who-pp-varicella-herpes-zoster-june2014-summary.pdf?sfvrsn=21158d4d_2
24. Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 1: Live Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(4):e59-e71. DOI: 10.1093/jcag/gwab015
25. Schmid DS, Jumaan AO. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):202-217. doi:10.1128/CMR.00031-09
26. Woodward M, Marko A, Galea S, Egel B. et al. Varicella Virus Vaccine Live: A 22-Year Review of Postmarketing Safety Data. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(8):ofz295. DOI: 10.1093/ofid/ofz295
27. Oslo universitetssykehus. NAKBUR anbefalte retningslinjer for: vaksinasjoner til barn med systemisk lupus erythematosus (SLE) [nettdokument]. Oslo: oslo-universitetssykehus.no [oppdatert november 2020; lest 19.april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Nasjonale-Kompetansetjeneste-for-Barne-og-Ungdomsrevmatologi/Documents/Faglige%20anbefalinger/2020-%20Vaksinasjon%20SLE.pdf>
28. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):112-122. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.010
29. Zajac-Spychala O, Kampmeier S, Lehrnbecher T, et al. Infectious Complications in Paediatric Haematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status. *Front Pediatr*. 2022;9:782530. DOI: 10.3389/fped.2021.782530
30. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and

- corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1034-1039. DOI: 10.1002/acr.20183
31. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):112-122. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.010
32. Ilyas S, Chandrasekar PH. Preventing Varicella-Zoster: Advances With the Recombinant Zoster Vaccine. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa274. DOI: 10.1093/ofid/ofaa274
33. Metodevarsel vaksine mot helvetesild [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 18. juni 2021; lest 25. mai 2022]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/V/LM04421%20Vaksine%20mot%20herpes%20zoster%20%28Shingrix%29%20for%20%C3%A5%20forhindre%20HZ%20og%20PHN%20hos%20voksne%2018%20%C3%A5r%20og%20eldre.pdf>
34. 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;71(9):e439-e448. DOI: 10.1093/cid/ciaa163

