

omgang at undersøge, om vaccination efter afsluttet induktionsbehandling kan bedre den serologiske og cellulære immunitet hos børn med høj risiko for zoster. Hvis det er tilfældet kunne et randomiseret forsøg være berettiget.

Alt i alt har denne opgørelse vist, at hovedparten af børn med ALL har haft skoldkopper på diagnose-tidspunktet, og at en væsentlig del af disse børn får zosterudbrud, mens de får kemoterapi. Risikoen for et kompliceret forløb er lille, men længerevarende intensiv kemoterapi kan bevirke recidiverende zoster med betydelig morbiditet i form af indlæggelser til intravenøs acyklovirbehandling og gentagne afbrydelser af kemoterapien. Der kan gives peroral acyklovirprofylakse, indtil kemoterapi er afsluttet, men det forekommer værd at undersøge, om immuniteten hos seropositive børn efter afsluttet induktionsbehandling kan boostes aktivt med en varicelvaccination.

KORRESPONDANCE: Gitte Vrelits Sørensen, Karl Verners Vej 8, 3., vær. 186, DK-8000 Århus C. E-mail: gittevs@hotmail.com

ANTAGET: 16. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et al. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: A population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
2. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S et al. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:905-8.
3. Feldman S, Hughes WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 1973;126:178-84.
4. Novelli VM, Brunell PA, Geiser CF et al. Herpes zoster in children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1988;142:71-2.
5. Balfour HH, Bean B, Laskin OL et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1983;308:1448-53.
6. Sørensen GV, Helgestad J, Rosthøj S. Varicel-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi. *Ugeskr Læger* 2008;9;171:3354-9.
7. Takayama N, Yamada H, Kaku H et al. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. *Pediatr Int* 2000;42:275-9.
8. Poulsen A, Schmiegelow K, Yssing M. Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:231-8.
9. Groth KE, McCulloch J, Marker SC et al. Evaluation of zoster immune plasma. Treatment of cutaneous disseminated zoster in immunocompromised patients. *JAMA* 1978;239:1877-9.
10. Whitley RJ, Gnann JW, Hinthorn D et al. Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: A comparative trial of acyclovir and vidarabine. *J Infect Dis* 1992;165:450-5.
11. Ljungman P, Lönnqvist B, Gahrton G et al. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1986;153:840-7.
12. Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Eiser CF et al. Risk of herpes zoster in children with leukaemia: Varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986;77:53-6.
13. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukaemia. *N Engl J Med* 1991;325:1545-50.
14. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S et al. The protective effect of boosting against zoster: An analysis of leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis* 1996;173:450-3.
15. Hata A, Asanuma H, Rinki M et al. Use of inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002;347:26-34.
16. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

Varicel-associeret morbiditet hos børn i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi

Stud.med. Gitte Vrelits Sørensen, overlæge Jon Helgestad & overlæge Steen Rosthøj

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitets-hospital,
Aalborg Sygehus,
Børneonkologisk Afsnit,
Børneafdelingen

RESUME

INTRODUKTION: Variceller kan disseminere visceralt hos børn, som behandles for cancer, og især hos børn med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er der risiko for et fatalt forløb. Immunprofylakse og antiviral behandling har reduceret mortaliteten, men morbiditeten er fortsat betydelig i form af ekstra indlæggelsesdage og uhensigtsmæssige afbrydelser af kemoterapien. De varicel-zoster-virus (VZV)-associerede problemer er her belyst hos en serie børn med ALL.

MATERIALE OG METODER: Blandt 67 børn med ALL, der blev diagnosticeret i perioden 1992-2007, var 22 VZV-seronegative på diagnosetidspunktet. Journalerne er gennemgået mhp. at beskrive varicelekspositioner, -udbrud og -vaccinationer i kemoterapiperioden, som varer 24-30 måneder, samt de efterfølgende seks restitutionsmåneder.

RESULTATER: Varicelsmitte blev erkendt og behandlet med peroral acyklovirprofylakse i alt 15 gange hos otte børn, tre fik

variceller. Indførelse af kortvarig profylakse i anden inkubationsuge har foreløbigt ikke øget infektionsraten (en af seks mod tidligere to af ni). Yderligere seks variceltilfælde forekom, uden at ekspositionen var blevet erkendt. De i alt ni variceludbrud (hos otte børn) forløb ukompliceret, men medførte dels ekstra indlæggelsesdage til intravenøs acyklovirbehandling, dels afbrydelser af kemoterapien. Syv børn blev vaccineret mod VZV efter afslutning af den intensive del af kemoterapien, ingen fik variceller eller zoster senere i forløbet.

KONKLUSION: Trods isolationsforanstaltninger og profylakse har seronegative børn med ALL høj risiko for at få variceller i forløbet. Det anbefales at vaccinere modtagelige søskende på diagnosetidspunktet og det syge barn, når den perorale vedligeholdelsesbehandling er indledt.

Hos raske børn er skoldkopper som regel en banal eksantemtsygdom. I 1950'erne og 1960'erne blev det

klart, at skoldkopper hos patienter, der er i immun-suppressiv behandling kan spredes til viscera (pneumonitis, hepatitis, encefalitis) og forløbe fatalt. På det børneonkologiske forskningshospital St. Jude i Memphis viste en opgørelse af 127 ubehandlede variceltilfælde hos børn med cancer, at 36 udviklede pneumonitis, som i ni (25%) tilfælde var fatal [1]. Risikoen for udvikling af pneumonitis var relateret til graden af lymfopeni. Alle dødsfald forekom hos børn med akut lymfoblastær leukæmi (ALL).

Siden er der sket væsentlige fremskridt. Ved eksposition kan risikoen for infektion reduceres ved passiv immunisering med zosterimmunglobulin (ZIG) [2], og ved variceludbrud nedsætter behandling med acyklovir (ACV) hyppigheden af visceral disseminering [3]. Der forekommer imidlertid fortsat varicel-dødsfald hos børn, der er i kemoterapi – især børn med ALL [4] – og variceller medfører stadig betydelig morbiditet med ekstraindlæggelser og uhensigtsmæssige afbrydelser af kemoterapi [5].

Det er derfor fortsat nødvendigt at beskytte modtagelige børn, der er i kemoterapi, mod variceller, og foranstaltninger med isolation og profylakse indgår som en fast del af behandlingsregimet. Vi har fundet det af interesse at opgøre den varicel-associerede morbiditet hos en serie børn, der blev behandlet for ALL. Samtidigt har vi ønsket at opgøre vores foreløbige erfaringer dels med en modificeret profylakse, hvor der gives en kort peroral ACV-kur sent i inkubationsperioden [6], dels med aktiv immunisering af børnene med svækket levende vaccine [7].

MATERIALE OG METODER

I perioden fra 1.1.1992 til 31.6.2007 fik 67 børn stillet diagnosen ALL på det børneonkologiske afsnit på Børneafdelingen, Aalborg Sygehus. Alle startede kemoterapi efter de fællesnordiske protokoller NOPHO-1992 (n = 39) og NOPHO-2000 (n = 28). Børnene blev ifølge definerede kriterier opdelt i tre hovedgrupper med standard (n = 24), intermediær (n = 24) eller høj risiko (n = 19), som behandles med forskellig intensitet. Alle kemoterapiforløb kan opdeles i tre faser: 1) induktionsbehandling mhp. at opnå komplet remission, 2) konsolidering/intensifikation og 3) vedligeholdelse med peroral merkaptopurin og methotrexat suppleret med reinduktioner. Fasernes varighed er forskellig for de forskellige risikogrupper. Den samlede behandlingsvarighed er 2-2½ år.

På diagnosetidspunktet blev børnenes VZV-serostatus bestemt med et semikvantitativt assay, før der blev givet transfusioner. Af de 67 børn var 22 (33%) seronegative: 21 af 42 småbørn (0-5 år) og et af 25 børn i skolealder. For disse modtagelige børn blev der etableret isolationsforanstaltninger efter retnings-

linier, som er fælles for de danske børneonkologiske afdelinger: Barnet passes hjemme med kontrollerede besøg af smittefri legekammerater, må ikke færdes i offentlige forsamlings (transportmidler, forretninger) og må ikke komme i dagpleje eller børnehave. Under vedligeholdelsesbehandlingen lempes foranstaltningerne individuelt, nogle børn får tilladelse til at gå i børnehave under forudsætning af smittevarseling eller efter varicelvaccination. Ved erkendt varicel-eksposition blev der givet profylaktisk behandling med peroral acyklovir 10 mg/kg fire gange dagligt. I inkubationsperioden på 28 dage blev barnet ved indlæggelse isoleret på slusestue. Ved variceludbrud blev kemoterapien afbrudt, og der blev givet ACV intravenøst 500 mg/m² tre gange dagligt, indtil der ikke længere kom nye elementer og derefter peroralt 20 mg/kg fire gange dagligt til alle elementer var tørre.

FIGUR 1

Forekomst af varicel-smitte, variceludbrud og zosterudbrud i behandlingsforløbet hos 22 modtagelige børn med nydiagnosticeret akut lymfoblastær leukæmi. Antallet af smitteepisoder omfatter dels episoder med smitte, hvor der blev givet profylakse, dels episoder, hvor eksponeringen ikke var blevet erkendt før variceludbruddet.



a) Det ene barn fik leukæmi-recidiv senere i konsolideringsbehandling.

Journalerne for de 22 seronegative børn blev gennemgået retrospektivt for at beskrive ekspositioner (smittekilde, profylakse), variceludbrud (komplikationer, antal indlæggelsesdage, tabte kemoterapidage, serorespons) og varicelvaccinationer (bivirkninger, serokonvertering). Registreringen dækker de tre kemoterapifaser og de følgende seks restitutionsmåneder frem til 31.6.2007. Forløb efter knoglemarvstransplantation eller recidiv er ikke medtaget. Opgørelsen er deskriptiv uden statistisk testning af data. Ekspositions- og infektionsrater er beregnet som antal episoder pr. 12 seronegative patientmåneder.

RESULTATER

Figur 1 viser en oversigt over de varicel-associerede hændelser (ekspositioner, variceludbrud, vaccinationer) i de forskellige faser af de 22 behandlingsforløb.

Variceleksposition blev erkendt og behandlet med peroral ACV-profylakse i alt 15 gange hos otte børn (**Tabel 1**). Der kom variceludbrud i tre tilfælde (20%), i et tilfælde efter at profylaksen blev afbrudt. Ved søskendesmitte, hvor høj transmissionsrate forventes, var infektionsraten to af seks, for øvrige smitekilder var den en af ni. I den første del af opgørelsesperioden, hvor ACV blev startet, så snart smitten blev erkendt, var udbrudsrate to af ni. Siden blev der givet en kort profylaktisk kur på 5-7 dage i anden inkubationsuge, tilsyneladende uden at infektionsraten er blevet højere (en af seks). To af disse børn

serokonverterede som tegn på subklinisk infektion, men et fik alligevel variceller senere.

Der var i alt ni variceltilfælde hos otte børn (**Tabel 2**), dels de tre, der kom trods profylakse, herudover seks, der kom uden at smitten var erkendt på forhånd. Seks tilfælde kom, mens barnet var i kemoterapi, tre i restitutionsfasen. Selv om lymfocytallet i de fleste tilfælde var lavt, var udbruddene milde; kun to børn havde feber. Elementerne var atypiske i tre tilfælde, hvor diagnosen blev bekræftet ved polymerasekædereaktion (PCR)-undersøgelse. Fem børn blev indlagt til intravenøst administreret ACV-behandling i 3-6 dage, og der blev holdt kemoterapi-pause i 7-12 dage; frembrud af elementer stoppede hurtigt, ingen udviklede mere end 100 vesikler, og ingen fik tegn på visceral disseminering. De fire øvrige tilfælde, heriblandt de tre som forekom i restitutionsperioden, blev uden problemer behandlet peroralt med ACV. De fleste børn serokonverterede som ventet efter udbruddet, men to blev ikke seropositive, og det ene fik senere variceller endnu en gang.

Med 15 erkendte ekspositioner og seks uvarslede udbrud var der i alt 21 smitteepisoder: fem i induktions/konsolideringsfasen, 11 mens barnet fik vedligeholdelsesbehandling og fem i restitutionsperioden. Summen af seronegative patientmåneder i de tre faser var henholdsvis 109, 229 og 25, således at smitteraterne var henholdsvis 0,55, 0,58 og 2,40 pr. behandlingsår. I induktions- og konsolideringsfasen var smitekilden søskende (to) eller medpatienter (tre), senere i forløbet søskende (seks), kammerater (otte)



TABEL 1

Ekspositioner for variceller, der blev behandlet med profylaktisk acyklovir, som blev startet, når smitten blev erkendt (øvre del) eller i anden inkubationsuge før sekundær viræmi (nedre del).

Patient	Smittekilde	Behandlingsfase	Profylaktisk acyklovir		Variceludbrud (dag)	Sero-konvertering
			start (dag ^a)	varighed (dage)		
A	Søskende	Induktion	3	39	59	Ja
B	Søskende	Vedligeholdelse	3	18	–	Nej
B	Søskende	Restitution	4	19	–	Nej
B	Medpatient	Induktion	4	7	–	Nej
C	Medpatient	Konsolidering	3	10	–	Nej
D	Medpatient	Konsolidering	5	5	–	Nej
E	Leg	Vedligeholdelse	4	2	23	Nej
F	Dagpleje	Vedligeholdelse	0	6	–	Nej
G	Skole	Vedligeholdelse	6	9	–	Nej
G	Søskende	Vedligeholdelse	10	5	–	Nej
G	Søskende	Vedligeholdelse	10	5	27	Nej
H	Søskende	Vedligeholdelse	10	5	–	Ja
B	Leg	Restitution	10	5	–	Ja
E	Leg	Vedligeholdelse	7	7	–	Nej
F	Dagpleje	Vedligeholdelse	7	6	–	Nej

a) Dage efter smitte.

eller uvis (to). Den kumulerede risiko for at blive smittet inden 24 måneder var 75%; risikoen for at få variceller uden at være blevet vaccineret var 46%.

Syv børn blev vaccineret med Varilrix 4-13 måneder efter start på vedligeholdelsesbehandling (Tabel 3), med (fire) eller uden (tre) pause i kemoterapien. I fire tilfælde var lymfocyttalet $< 0,7 \times 10^9/l$. Fire børn fik et udslæt 20-28 dage efter vaccinationen, der medførte ACV-behandling hos tre og en kort kemoterapipause hos to. Tre børn, som ikke serokonverterede, blev revaccineret 1-2½ måned senere uden at få udslæt; et af disse børn blev først seropositiv efter afsluttet kemoterapi. Ingen af de vaccinerede børn fik variceller senere i forløbet. Heller ingen fik zosterudbrud sammenlignet med to af de ni, som havde naturlige variceller.

DISKUSSION

I denne kohorte på 67 børn med nydiagnosticeret ALL forekom der i løbet af en periode på 15½ år ni variceltilfælde, heraf tre efter ophør med kemoterapi. Umiddelbart bedømt er variceller således en sjælden hændelse, men opgørelsen viser, at de udgør et væsentligt problem for børnene. De seronegative børn var trods isolationsforanstaltninger udsat for en høj smitterate i alle behandlingsforløbs faser, og for de børn, som ikke blev vaccineret, var risikoen for at få variceller inden behandlingens ophør tæt på 50%. Udbruddene medførte ekstra indlæggelsesdage og afbrydelse af kemoterapi i op til 12 dage.

Undersøgelsen er behæftet med de begrænsnin-



Herpes zoster-udbrud i C2-C3 hos et barn i kemoterapi. Der var samtidig udbrud i TH3 på modsatte side.

ger, der altid gælder for en retrospektiv journalgen-nemgang, inklusive ukomplet registrering af hændelser og usikker diagnostik, men vi mener ikke, at der er væsentlige grunde til at betvivle fundene. De svarer også i det væsentlige til erfaringerne på Rigshospitalet i perioden 1986-1991, inden vaccinen blev taget i anvendelse, hvor fem af 25 seronegative børn fik variceller i kemoterapiforløbet, og hvor den kumulerede smitterisiko var 90% [8].

Alle ni variceludbrud var milde og forløb ukom-



TABEL 2

Ni variceludbrud hos otte børn, der var i kemoterapi for akut lymfoblastær leukæmi eller under restitution efter kemoterapi.

Patient nr.	Alder (år)	Terapifase	Smitekilde	Profylakse med ACV (dage)	Fever	PCR	Lymfocytal ($10^9/l$)	ACV-behandling		Kemoterapi-pause (dage)	Komplikationer	Sero-konvertering
								i.v (dage)	p.o. (dage)			
1	1	Induktion	Søskende	39	Nej	–	0,31	6	3	9	Nej	Ja
2	3	Konsolidering	Søskende ^a	–	Nej	Pos.	1,18	3	7	7	Nej	-
3	4	Vedligeholdelse	Fritid	–	Nej	Pos.	0,52	4	7 ^b	11	Nej	Ja
4	3	Vedligeholdelse	Fritid	2	Nej	–	2,28	3	4	12	Nej	Ja
5	6	Vedligeholdelse	Søskende	5	Ja	–	1,56	3	6	10	Nej	Nej
6	5	Vedligeholdelse	Ukendt	–	Nej	–	0,98	0	7	0	Nej	Nej
7	12	Restitution	Søskende	–	Ja	Pos.	0,99	0	4	0	Nej	(Pos.) ^c
8	5	Restitution	Børnehave	–	Nej	–	0,92	0	5	0	Nej	Ja
5	7	Restitution	Ukendt	–	Nej	–	0,67	0	5	0	Nej	Nej

ACV = acyklovir; PCR = polymerasekædereaktion; i.v. = intravenøst administreret; p.o. = peroralt administreret.

a) Skoldkopper hos vaccineret bror.

b) Givet før i.v. behandling.

c) Var efter tidligere eksposition seropositiv.



TABEL 3

Vaccination mod varicel-zoster-virus af syv børn, der var i vedligeholdelsesbehandling for akut lymfoblastær leukæmi.

Patient nr.	Terapipause (dage)	Lymfocytaltal ($10^9/l$)	Udslæt på dag	Behandling m. acyklovir		Serologisk respons	
				i.v.	p.o.	primært	revacc. ^a
1	0	1,49	21	3	3	Pos.	–
2	0	0,66	28	0	0	Pos.	–
3	0	0,24	25 ^b	0	7	Ej us.	–
4	14	0,45	20	0	2	Neg.	Svag
5	13	0,80	–			Svag	–
6	14	0,47	–			Neg.	Pos.
7	9	0,78	–			Neg.	Neg. ^c

i.v. = intravenøst administreret; p.o. = peroralt administreret.

a) Efter 77, 57, 35 dage med pause 0, 14, 0 dage.

b) Lokal sårdannelse.

c) Blev positiv efter behandlingsophør.

pliceret uden visceral disseminering, måske fordi der kun i et enkelt tilfælde var svær lymfopeni, der er en risikofaktor for pneumonitis [1]. Som regel vil hurtigt iværksat intravenøs ACV-behandling stoppe det kutane udbrud i løbet af få dage, hvorefter der kan skiftes til peroral behandling [9], men visceral disseminering kan alligevel forekomme, især hvis der er givet steroid i inkubationstiden [10]. På Rigshospitalet fik to af de fem børn pneumonitis [8]. Hertil kommer, at diagnose og behandling undertiden forsinkes: Dels kan de kutane elementer være atypiske – som vi så i tre tilfælde – og dels kan viscerale variceller præsentere med svære abdominale smerter eller rygsmerter, som først efter nogle dage følges af det karakteristiske udslæt [11]. Variceller hos børn, der er i kemoterapi, må derfor fortsat betragtes som en potentielt fatal komplikation [4], som det er vigtigt at undgå.

På trods af isolationsforanstaltninger fandt vi en høj smitterate på over 0,5 episoder pr. kemoterapiår, både i induktions/konsolideringsfasen og i vedligeholdelsesfasen. Denne rate svarer nogenlunde til smittehyppigheden i Rigshospitalets serie [8], men er væsentligt højere end i en stor amerikansk opgørelse, hvor den for børn i vedligeholdelsesbehandling var 0,1 pr. år [5]; sandsynligvis var smittepesset på børn i ALL-alder lavere i USA, hvor mange børn først fik skoldkopper i skolealderen, og samtidigt kan registreringen i en multicenterundersøgelse have været ukomplet. Som ventet var søskende en væsentlig smittekilde, men hovedparten af ekspositionerne skyldtes kontakt med medpatienter eller kammerater. Muligvis har isolationsforanstaltningerne været administreret for lempeligt; det er imidlertid svært at stramme reglerne, som af familierne opleves som meget belastende [8].

Vi har anvendt peroral ACV-profylakse, som er

fundet effektiv hos raske børn [12] og hos børn, der er i steroidbehandling for nyresygdom [13], men som ikke er dokumenteret hos børn, der er i kemoterapi. Almindeligvis anbefales passiv immunisering med ZIG, som givet i tilstrækkelig dosis senest tre dage efter eksposition kan forhindre eller mildne variceludbruddet [14]; inkubationstiden forlænges til 35 dage. Vi så tre variceludbrud i 15 tilfælde med ACV-profylakse, i det ene tilfælde efter afbrudt profylakse, men det er uvist, hvor mange udbrud der ville være kommet uden profylakse. Ved søskendesmitte forventes en transmissionsrate på ca. 70% [15], og her fik kun to af seks udbrud, hvilket svarer til udbrudsraten efter ZIG [14]. I de sidste år har vi kun givet profylakse i den anden inkubationsuge, der har været rettet mod den sekundære viræmi 10-14 dage efter smitte, hvilket hos raske børn medfører milde eller subkliniske variceller med holdbar immunitet [12]. Vores foreløbige erfaringer er meget begrænsede men dog så lovende – søskendesmitte blev forhindret i to af tre tilfælde, subklinisk immunisering hos et barn – at vi vil fortsætte denne praksis, med mindre der foreligger specielle risikofaktorer (svær lymfopeni eller steroidbehandling).

De fleste variceludbrud kom, uden at familien havde opdaget, at barnet var blevet smittet, således at der ikke kunne gives profylaktisk behandling. Det forekommer derfor hensigtsmæssigt at immunisere børnene aktivt med den levende svækkede Oka-stamme, som blev udviklet i Japan i 1970'erne og taget i anvendelse til børn med cancer både med [16] og uden [17] vaccinationspause i kemoterapien. Vaccinen blev afprøvet hos børn med ALL i vedligeholdelsesbehandling i et stort kollaborativt projekt i USA: den udløser et serorespons hos 80% efter en dosis, hos over 90% efter to doser [7], og hos de fleste

persisterer antistofferne i mere end fem år [18]. Vaccinen beskytter ikke helt mod infektion, men genembrudsvariceller er milde [18]. Vores foreløbige erfaringer er gode: efter vaccination blev de fleste isolationsbestemmelser ophævet, uden at nogen af børnene fik variceller senere i forløbet. Vi har ikke overholdt anbefalingen om kun at bruge vaccinen ved lymfocytal $> 0,7 \times 10^9/l$, som kan være svært at opnå uden at holde en u hensigtsmæssig lang pause i kemoterapien. Fire fik et udslæt 3-4 uger efter første vaccination, som det ses hos immunsupprimerede børn [7, 19]; udslættet er smitsomt, hvorfor børnene skal betragtes som smittefarlige i inkubationstiden, som varer op til fem uger. Der bør ikke gives steroid i inkubationsperioden (fraset substitutionssteroid).

To af de børn, der fik variceller, mens de var i vedligeholdelsesbehandling, serokonverterede ikke, og et af disse børn fik senere efter ny eksponering variceller endnu en gang. Klinisk var der ikke tvivl om diagnosen, og tilfældene illustrerer, at nogle børn i kemoterapi pga. B-celle-depletering ikke kan præstere et beskyttende immunrespons. Der var i serien flere eksempler på, at immunitetsforholdene er svære at bedømme: Et barn fik variceller efter tidligere at have haft en subklinisk infektion med serokonvertering, og et af de vaccinerede børn blev først seropositivt efter afsluttet behandling. Det semikvantitative antistofassay, vi har benyttet, er næppe tilstrækkeligt pålideligt, og det må anbefales at følge immuniteten med kvantitativ titermåling, om nødvendigt suppleret med måling af cellulær immunitet med lymfocytstimulationstest.

Alt i alt har denne retrospektive journalgennemgang af VZV-seronegative børn med ALL – trods indbyggede begrænsninger – tydeliggjort, at der er en betydelig varicel-associeret morbiditet, og at den formentlig kan nedbringes med mere systematisk brug af vaccinen. Fremover vil vi på diagnosetidspunktet foreslå, at søskende, som ikke har haft variceller, bliver vaccineret en enkelt gang for at nedbringe smitterisikoen i den intensive induktions- og konsolideringsfase. Vaccination kan give udslæt hos raske børn, men det er ikke smitsomt [20], og eventuelle genembrudsvariceller bliver milde. Når det syge barn starter vedligeholdelsesbehandling, kan det vaccineres to gange med en måneds interval uden at holde pause med kemoterapien, hvorefter isolationsregimet uden væsentlig risiko kan lempes.

KORRESPONDANCE: Gitte Vrelits Sørensen, Karl Verners Vej 8, 3., vær. 186, DK-8000 Århus C. E-mail: gittevs@hotmail.com

ANTAGET: 8. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987;80:465-72.
2. Brunell PA, Ross A, Miller L et al. Prevention of varicella by zoster immune globulin. *N Engl J Med* 1969;280:1191-4.
3. Prober CG, Kirk LE, Keeney RE. Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children – A collaborative study. *J Pediatr* 1982;101:622-5.
4. Grote V, von Kries R, Springer W et al. Varicella-related deaths in children and adolescents – Germany 2003-2004. *Acta Pædiatr* 2008;97:187-92.
5. Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. The frequency and consequences of varicella exposure and varicella infection in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *J Ped Hematol Oncol* 1996;18:106-12.
6. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T et al. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993;69:639-43.
7. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L et al. Live attenuated varicella vaccine. Efficacy for children with leukaemia in remission. *JAMA* 1984;252:355-62.
8. Poulsen A, Schmiegelow K, Yssing M. Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:231-8.
9. Carcao MD, Lau RC, Gupta A et al. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:626-31.
10. Hill G, Chauvenet AR, Lovato J et al. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 2005;116:e525-9.
11. Rowland P, Wald ER, Mirro 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.
12. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB et al. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol* 2000;14:305-8.
13. Orenstein WA, Heymann DL, Ellis RJ et al. Prophylaxis of varicella in high-risk children: Dose-response effect of zoster immune globulin. *J Pediatr* 1981;98:368-73.
14. Lin T-Y, Huang Y, Ning H et al. Oral acyclovir prophylaxis after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1162-5.
15. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA* 2004;292:704-8.
16. Izawa T, Ihara T, Hattori A et al. Application of a live vaccine in children with acute leukaemia or other malignant diseases. *Pediatrics* 1977;60:805-9.
17. Ha K, Baba K, Ikeda T et al. Application of live varicella vaccine to children with acute leukemia or other malignancies without suspension of anticancer therapy. *Pediatrics* 1980;65:346-50.
18. Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukaemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989;320:892-7.
19. Brunell PA, Geiser CF, Novelli V et al. Varicella-like illness caused by live varicella vaccine in children with acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1987;79:922-7.
20. Diaz PS, Au D, Smith S et al. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunisation of their siblings. *Pediatrics* 1991;87:166-70.