

Influenzavaccinatie tijdens behandeling met cytostatica

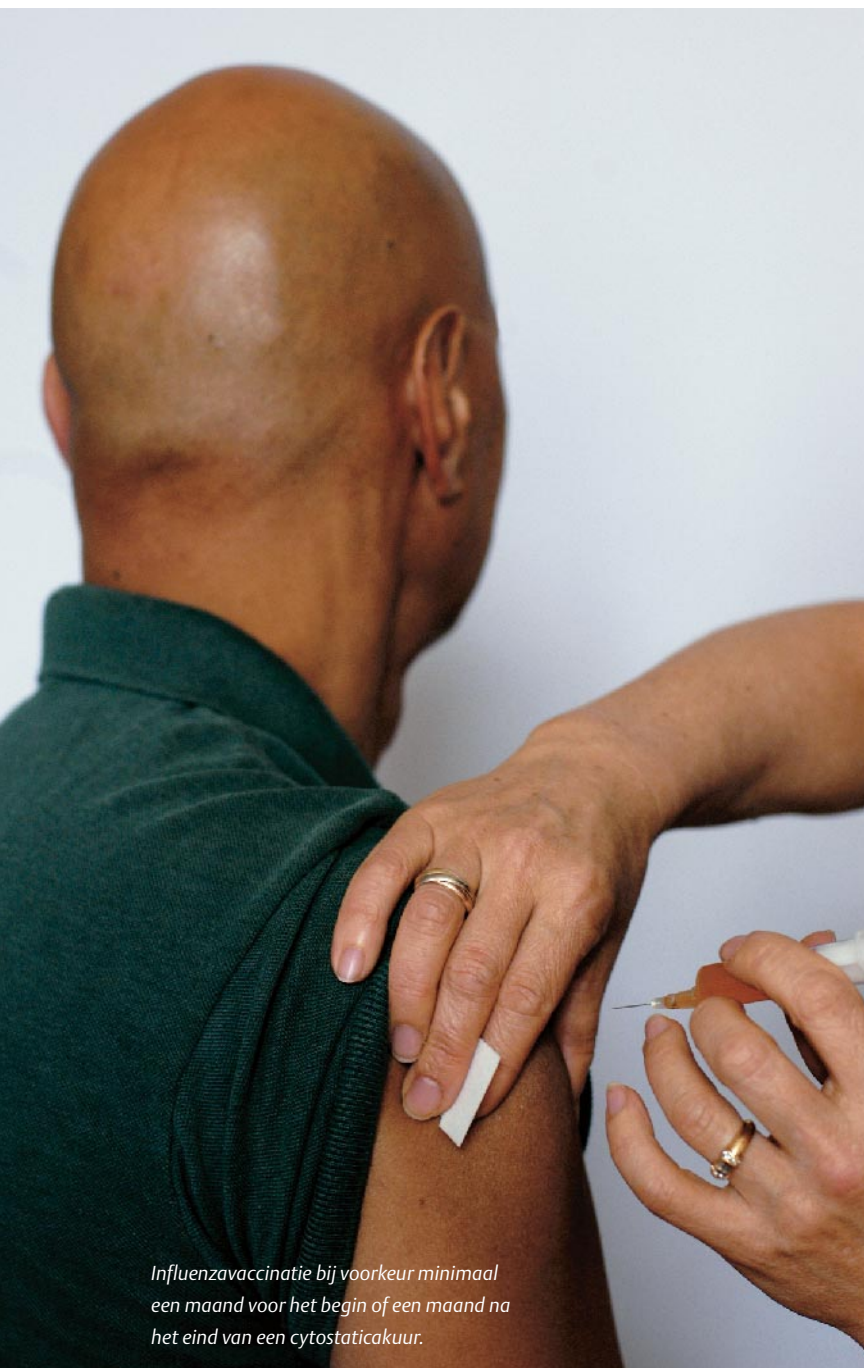
Verminderde afweer en immuunrespons

F. de Vries, stagiair, St. Annaziekenhuis, Geldrop
(thans werkzaam als apotheker bij de Disciplinarygroep Farmaco-
epidemiologie en Farmacotherapie van de Faculteit Farmaceutische
Wetenschappen, Universiteit Utrecht)

W.J. Kruik-Kollöffel, ziekenhuisapotheker,
St. Annaziekenhuis, Geldrop (thans werkzaam als ziekenhuis-
apotheker in de Stichting Apotheek der Deventer Ziekenhuizen)

Patiënten met kanker die worden behandeld met cytostatica, hebben een verminderde immuunrespons en lopen daardoor een vergroot risico op besmetting met het influenzavirus.

De auteurs verrichtten literatuuronderzoek maar de effectiviteit van influenzavaccinatie bij deze groep patiënten.



Influenzavaccinatie bij voorkeur minimaal een maand voor het begin of een maand na het eind van een cytostaticakuur.

Een verminderde afweer bij kankerpatiënten kan het gevolg zijn van de ziekte (leukemie, lymfomen, gegeneraliseerde maligniteiten) of de therapie (beenmergtransplantatie, bestraling, cytostatica en hoge doses corticosteroiden). Daarom lopen kankerpatiënten na besmetting met het influenzavirus een grotere kans op een ernstig beloop van de ziekte dan mensen met een normale afweer.

In Nederland bevatten alle influenzavaccins die op de markt zijn gezuiverde, geïnactiveerde en gesplitste virionen. Daarnaast bevatten ze gesplitst kern- en mantelmateriaal van het virus [1]. Dit bestaat uit onder meer antigenen van twee verschillende subtypen influenza A en van het subtype influenza B. De exacte samenstelling verandert elk jaar.

Influenzavaccinatie van kankerpatiënten die behandeld worden met cytostatica wordt in Nederland 'overwogen' en in de Verenigde Staten aanbevolen [2-4]. In Canada vindt jaarlijkse influenzavaccinatie plaats door een oncoloog bij patiënten met lymfomen [5].

Aanleiding voor dit beknopte overzichtsartikel was het ontbreken van een eenduidig, gedetailleerd advies waarin duidelijk staat aangegeven wat het beste moment van influenzavaccinatie is voor patiënten die verschillende vormen van kanker hebben en chemotherapie ondergaan. Daarnaast zijn bovengenoemde adviezen vijf tot dertien jaar geleden gepubliceerd [2-4] en is niet altijd duidelijk op basis van welke onderzoeken deze aanbevelingen zijn gebaseerd [2]. In dit referaat wordt een beknopt overzicht gegeven van de beschikbare literatuur rond influenzavaccinatie bij patiënten die met cytostatica worden behandeld. De nadruk ligt daarbij op recente publicaties omdat het vaccin wat betreft samenstelling (kernmateriaal van drie subtypen influenzavirus) meer lijkt op de vaccins die momenteel worden toegediend. Bovendien zijn de ontwikkelingen in de behandeling van kankerpatiënten de afgelopen decennia zeer groot geweest.

Methoden

Wij hebben op internet een literatuuronderzoek uitgevoerd in PubMed (MESH) met de zoektermen 'vaccination', 'immunization', 'influenza' en

'antineoplastic and immunosuppressive agents' [6]. Alleen trials en reviews werden geselecteerd. Daarnaast is een zoekopdracht uitgevoerd in BC Cancer [5] en de zoekmachine Google [7] met de zoektermen 'influenza', 'vaccination', 'cancer' en 'chemotherapy'. Binnen de resultaten is gezocht naar internationale richtlijnen die van relevante literatuurverwijzingen zijn voorzien. Alle bovenstaande zoekopdrachten zijn uitgevoerd op 23 december 2001. De zoekopdracht in PubMed is herhaald op 8 december 2002. De vraagstelling is ook neergelegd bij het Integraal Kankercentrum Zuid. De resultaten zijn, indien dit mogelijk was, gekwantificeerd overgenomen. Het inclusiecriteria was de aanwezigheid van een eindpunt waarbij een beschermende vaccinatie tegen één van de virale subunits werd gedefinieerd als een HI-titer $\geq 1/40$ (HI = hemagglutineringsremming).

Resultaten

In tabel 1 zijn de basislijngegevens van de patiënten en de behandeling in de verkregen onderzoeken kort samengevat. Twee onderzoeken zijn geëxcludeerd omdat een ander eindpunt dan een HI-titer $\geq 1/40$ was gebruikt [8, 9]. De exacte samenstelling van het influenzavaccin is niet weergegeven, aangezien dit vaccin ieder jaar op advies van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt aangepast. Alle patiënten kregen één tot drie verschillende subunits geïnactiveerd virus toegediend.

MYELOOM

Robertson e.a. [10] hebben in een open onderzoek gekeken naar patiënten met verscheidene vormen van een myeloom. Zeven dagen voorafgaand aan de vaccinatie hadden 16 patiënten cytostatica toegediend gekregen. Op het moment van de vaccinatie ondergingen 21 patiënten drie keer per week een behandeling met interferon alfa. 7 patiënten kregen cytostatica toegediend; zij werden ook bestraald en ondergingen een beenmergtransplantatie. Voorafgaand aan de vaccinatie had geen enkele patiënt een beschermende titer voor de drie virale subunits tegelijkertijd. HI-titers werden bij 48 patiënten bepaald na vier tot zes weken. Tegen drie virale subunits was 19% volledig beschermd. De resultaten zijn niet onderverdeeld naar type behandeling.

MAMMACARCINOOM

Brydak e.a. hebben een open onderzoek bij 9 vrouwen met mammacarcinoom uitgevoerd [11]. HI-titers werden een maand na vaccinatie vergeleken met een controlegroep die bestond uit 19 gezonde vrouwen. 5 patiënten kregen cytostatica voorafgaand aan de vaccinatie en 1 patiënt kreeg cytostatica toegediend na de vaccinatie. Geen enkele deelnemer uit het onderzoek bleek voorafgaand aan de vaccinatie volledig beschermd tegen drie virale subunits. Een maand na de vaccinatie bleken de patiënten zonder carcinoom beter beschermd tegen influenza dan de patiënten met carcinoom. Gegevens over bescherming tegen drie subunits tegelijkertijd zijn niet beschreven. In de groep vrouwen met borstkanker bedroegen de aantallen patiënten met

Kernpunten

- Conform het advies van de Gezondheidsraad uit 1997, kunnen kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan in aanmerking komen te worden gevaccineerd tegen influenza.
- De effecten van een vaccinatie fluctueren en zijn onder meer afhankelijk van uitgangstiter, leeftijd, specifieke aandoeningen en andere therapie(ën) waarmee de patiënt wordt behandeld.
- Het optimale moment van vaccinatie lijkt niet gedurende de behandeling, maar voorafgaand of na afloop van een chemokuur te zijn.
- Uitgebreid wetenschappelijk onderzoek naar het exacte moment van toediening ontbreekt.

De Vries F, Kruijk-Kolöffel WJ. Verminderde afweer en immuunrespons. Influenzavaccinatie tijdens behandeling met cytostatica. Pharm Weekbl 2003;138(20): 658-663.

Keywords

Antineoplastic agents
Influenza
Vaccination

Abstract

Reduced resistance and immune respons. Influenza vaccination during treatment with cytostatic agents
It remains unclear when patients undergoing chemotherapy should be vaccinated against influenza. A review of published studies was conducted, evaluating the most favourable response of influenza vaccination in patients treated with chemotherapy. Eight open trials and two reviews were found, including patients with solid tumours or haematological neoplasms. Complete protection against three influenza strains after vaccination varied between 19% and 78%. Age, the type of neoplasm and antineoplastic treatments play an important role in successful immunisation during treatment with chemotherapy. Administration of the vaccine 30 days before or 30 days after chemotherapy increased seroconversion rates in certain individuals. Protection rates after influenza vaccination are low. The highest response on an influenza vaccination can be expected if chemotherapy does not precede or start immediately after the immunisation.

Correspondentie kan worden gericht aan Frank de Vries, Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht, e-mail frank@fdevries.com.

een beschermende titer voor de drie virale subunits afzonderlijk respectievelijk 4, (44%), 8 (89%) en 6 (67%).

DIVERSE KANKERVORMEN

Brydak e.a. hebben een open onderzoek uitgevoerd onder patiënten met diverse vormen van kanker [12]. Alle patiënten werden behandeld met verschillende combinaties van cytostatica. Voorafgaand aan de vaccinatie was geen enkele patiënt beschermd tegen een van de drie virale influenzasubunits. Gegevens over bescherming na 28 dagen tegen de drie virale subunits tegelijkertijd waren niet beschreven. Het aantal patiënten die beschermd waren voor de drie virale subunits afzonderlijk bedroeg respectievelijk 2 (10%), 7 (35%) en 14 (70%). ➔

Tabel 1

BASISLIJNGEGEVENS VAN DIVERSE PUBLICATIES

Bron	n	Vrouw (%)	Leeftijd (jaar)	Ziektebeeld	Therapie
Open onderzoeken					
Robertson [10]	52	42	32-76	IgG-myeloom (n = 39) IgA-myeloom (n = 6) IgD-myeloom (n = 1) Bence Jones-myeloom (n = 4) acute lymfoblastaire amyloïdose (n = 1) niet-secretoir myeloom (n = 1)	cytostatica bestraling (n = 7) geen bestraling (n = 16) interferon alfa (n = 21) geen therapie (n = 8)
Brydak [11]	9	100	44-70	mammacarcinoom	cytostatica
Brydak [12]	20	*	22-84	*	cytostatica
Chrisholm [13]	84	*	kinderen	acute lymfoblastaire leukemie acute myeloïde leukemie vaste tumoren	cytostatica
Anderson [14]	59	39	44-75	longkanker kleincelling longcarcinoom (n = 21)	cytostatica (n = 14) orale corticosteroiden (n = 22) niet-kleincellig longcarcinoom (n = 38)
Lo [15]	41	37	20-79	Hodgkin-lymfoom (n = 5) non-Hodgkin-lymfoom (n = 36)	cytostatica
Van der Velden [16]	20	35	52-85	chronische lymfatische b-cel-leukemie	◊
Gross [17]°	142	*	10 (gemiddelde)	leukemie/lymfomen (n = 86) overige maligniteiten (n = 56)	cytostatica corticosteroiden cytostatica
Overzichtsartikelen					
Marec-Berard [18]	*	*	kinderen	vaste tumoren	*
Ridgway [19]	*	*	kinderen	acute leukemie lymfoom vaste tumoren	diverse therapieën cytostatica overige therapieën

* gegevens niet bekend; ◊ 7 patiënten hebben ooit cytostatica toegediend gekregen maar niet drie maanden voorafgaand aan de influenzavaccinatie; ° vaccin was bivalent (subtype influenza B ontbrak)

KINDEREN

Chrisholm e.a. hebben bij kinderen met acute leukemie en vaste tumoren een open onderzoek uitgevoerd [13]. Kinderen werden gevaccineerd als ze ouder waren dan zes maanden, de neutropenie groter was dan $1,0 \times 10^9/l$ en als ze niet eerder gevaccineerd waren. In totaal werden 84 kinderen met leukemie of een recente historie van leukemie of vaste tumoren geselecteerd, van wie er 42 twee keer met een tussentijd van vier weken werden gevaccineerd. De overige kinderen kregen om diverse redenen geen vaccin. Een groot deel van de patiënten uit de vaccinatiegroep kreeg de vaccinatie toegediend op het moment dat ze niet (meer) met cytostatica werden behandeld. Een ander deel kreeg de vaccinatie toegediend tijdens de behandeling met cytostatica. Voorafgaand aan de vaccinatie bleken 4 (5%) patiënten in de vaccinatiegroep reeds volledig beschermd te zijn tegen de drie virale influenzasubunits. Na vaccinatie waren 23 (55%) patiënten volledig beschermd tegen het influenzavirus.

In de groep met niet-gevaccineerde kinderen had bij 8 (30%) van de 26 kinderen na één jaar seroconversie plaatsgevonden. De auteurs concludeerden dat een hogere leeftijd geassocieerd was met een toegenomen respons op twee van de drie componenten van het influenzavaccin (H1N1 en H3N2). Daarnaast vertoonden patiënten een verminderde respons op het H3N2-component van het vaccin als het werd toegediend tijdens de behandeling met cytostatica in plaats van ervoor of erna. Kinderen met vaste tumoren vertoonden een betere respons op het H3N2-component van het vaccin dan kinderen die behandeld werden voor leukemie.

LONGKANKER

Anderson e.a. voerden een open onderzoek uit onder 59 patiënten met longkanker [14]. 18 patiënten waren bij de aanvang van het onderzoek immuun voor de drie virale influenzasubunits. 14 patiënten waren vier weken voorafgaand aan de vaccinatie behandeld met

cytostatica. Van de 41 onvolledig beschermde patiënten bleken na vaccinatie er 32 (78%) volledig beschermd te zijn tegen de drie virale influenzasubunits. Recente chemotherapie, gebruik van corticosteroiden en diagnose leken niet van invloed te zijn op het eindresultaat.

LYMFOOM

Lo e.a. hebben een prospectief onderzoek uitgevoerd onder 41 Amerikaanse volwassen patiënten met een lymfoom [15]. Daarnaast werden ter controle 20 stafleden gevaccineerd uit de kliniek waar deze patiënten waren opgenomen. Alle patiënten kregen cytostatica toegediend. Het vaccin werd gegeven op de eerste dag van een cytostaticaschema. In totaal kreeg iedere patiënt twee cytostaticabehandelingen en twee influenzavaccinaties. Tussen de twee schema's bevond zich een herstelperiode van drie tot vier weken. Na de twee vaccinaties waren 9 (22%) patiënten met een lymfoom volledig beschermd tegen de drie virale subunits van het influenzavirus. De onderzoekers concluderen dat influenzavaccinatie bij patiënten met een lymfoom tijdens de chemokuur pas effect sorteert als deze twee keer gebeurt.

LEUKEMIE

Van der Velden e.a. voerden een open onderzoek uit onder twintig patiënten met chronische, lymfatische, B-cel-leukemie [16]. Geen enkele patiënt had drie maanden voorafgaand aan de eerste vaccinatie cytostatica toegediend gekregen. De tweede vaccinatie werd drie weken later toegediend. Voorafgaand aan de vaccinatie waren respectievelijk 0 (0%), 1 (5%) en 3 (15%) patiënten beschermd tegen één van de drie virale subunits. Zowel na de eerste als na de tweede vaccinatie bleek geen van de patiënten voldoende beschermd te zijn tegen de drie virale subunits. Het aantal patiënten die na de tweede vaccinatie beschermd waren tegen de drie subunits afzonderlijk bedroeg respectievelijk 1 (5%), 2 (5%) en 6 (30%).

KINDEREN

Gross e.a. dienden 142 kinderen met diverse vormen van kanker een bivalent virus toe dat twee subtypen van het influenza-A-virus bevatte. Bescherming tegen een virussubtype werd gedefinieerd als een HI-titer $\geq 1/40$. Gegevens over volledige bescherming tegen de beide subtypen tegelijkertijd waren afwezig. Een patiënt die een maand voorafgaand aan de vaccinatie was behandeld met chemotherapie, werd gedefinieerd als een huidige gebruiker van cytostatica. Lymfocyten en granulocyten werden geteld om te kijken of deze een correlatie vertoonden met de HI-titers van één van beide subtypen. Onder de huidige gebruikers van cytostatica ($n = 68$) hadden voor beide virale influenza-A-subtypen 0 respectievelijk 8 (12%) kinderen een HI-titer $\geq 1/40$ voorafgaand aan de vaccinatie. Na de vaccinatie waren 20 (29%) respectievelijk 33 (49%) kinderen beschermd. De beschermingspercentages onder kinderen die de maand voorafgaand aan de vaccinatie niet waren behandeld met cytostatica lagen stukken hoger. Daarnaast merkten de auteurs bij ➔

Op adem in Westervoort

Verpleegkundige in het apotheekteam

WIE	Apotheken Westervoort en Wijborgh
WAT	Inhalatie-instructie door assistenten en verpleegkundige
WAAR	Westervoort

De apotheken Westervoort en Wijborgh horen bij het Meditheek-concept en stellen de consument en de zorg centraal. Eigenlijk is het een apotheek met twee locaties. Een van de activiteiten is het geven van inhalatie-instructie. Die instructie kan zowel door de eigen verpleegkundige als door de assistenten worden gegeven. De apotheek heeft een verpleegkundige in dienst voor alle voorlichting en instructie die extra tijd behoeft.

Een goede inhalatie-instructie bepaalt mede het effect (en het welslagen) van de therapie bij astma. Immers, bij een verkeerde inhalatietechniek ligt het eerder voor de hand te denken dat het middel niet 'sterk' genoeg is, dan dat men denkt aan menselijk falen. Volgens een onderzoek uit 1994 van Van der Palen inhaleert slechts 30% van de astmapatiënten echt goed, en dat blijkt ook nu nog in de dagelijkse praktijk van deze apotheek. Blijkbaar is de instructie in eerste instantie onvoldoende. Reden genoeg voor apotheek Westervoort om al sinds 2000 goed gestructureerd instructie te geven. In de voorbereidingsfase is uitgebreid overleg geweest met de farmaceutische industrie, de plaatselijke huisartsen en met collega's. Daarna is het team geïnstrueerd door het hoofd van de afdeling longfunctie van het ziekenhuis Rijnstate in samenwerking met de industrie, en is het project gestart. Deze werkwijze garandeerde dat in de hele regio op dezelfde wijze instructie wordt gegeven.

Uiteraard wordt de instructie in de spreekkamer gegeven, en als hulpmiddelen zijn de checklijsten van het astmafonds, placebo-inhalatoren en een model van de luchtwegen beschikbaar. Dat laatste model wordt gebruikt om uit te leggen hoe inhalatiemiddelen nu eigenlijk werken. Per week wordt in apotheek Westervoort zo'n vijf keer een instructie gegeven, vooral bij de eerste uitgave van een nieuwe inhalator. Alle afspraken worden kort schriftelijk gedocumenteerd en alfabetisch in een map opgeborgen. Eventueel volgt na een week nog een telefonisch contact wanneer twijfel bestaat over het resultaat van de instructie bij de patiënt, de verpleegkundige of de assistent.

“ZWARE ANTI-EPILEPTICA VAAK TEN ONRECHTE VOORGESCHREVEN”

Jaarlijks krijgen honderden patiënten ten onrechte zware anti-epileptica voorgeschreven. Dat komt door de inadequate structuur van de epilepsiezorg en gebrek aan specifieke expertise bij vooral kinderartsen. Dat zegt Ton Tempels, directeur van de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) in de nieuwsbrief *ZorgVisie* van 30 januari 2003. Tempels pleit namens de patiëntenvereniging voor een ingrijpende verandering van de epilepsiezorg. Epilepsie zou een integrale aanpak moeten krijgen. Daarnaast zouden er speciale epilepsieconsulenten moeten komen, die het hele zorgaanbod vanuit patiëntenperspectief kunnen overzien.

De zorg voor mensen met epilepsie is nu te gesegmenteerd van opzet. Huisartsen,

kinderartsen, neurologen en de gespecialiseerde epilepsiecentra werken onvoldoende samen. Daarnaast wordt epilepsie volgens Tempels te vaak als een puur neurologisch domein geclaimd. “Door dit alles is er geen door- en terugstroom van patiënten, onvoldoende uitwisseling van kennis en wordt niet in een vroeg stadium al breed gediagnosticeerd”, aldus Tempels. Een van de gevolgen van de lacunes in de hulpverlening is dat liefst 20% van de epilepsiepatiënten in Nederland ten onrechte als epileptisch (in engere zin) is aangemerkt. Dat blijkt volgens Tempels uit cijfers van de vier gespecialiseerde epilepsiecentra in ons land. Deze patiënten hebben niet alleen lange tijd het stigma van epilepsie moeten dragen, maar ook ten onrechte zware medicijnen geslikt. De bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn en lopen uiteen van concentratieverlies, gewichtstoename, gezichtsbeperking, onvruchtbaarheid en overbelasting van de lever tot botontkalking. Deze situatie is des te schrijnender omdat het vaak gaat om kinderen. Voor Tempels moeten kinderartsen het dan ook ontgelden: “Zij grijpen vaak meteen naar medicijnen zonder ruggespraak te houden met gespecialiseerde neurologen, terwijl het in veel gevallen om eenmalige toevallen gaat, waarbij niets doen de beste oplossing is. Maar de angst voor een nieuwe toeval zit zo diep dat sommige artsen een onderhoudsdosis voorschrijven die medisch niet eens soelaas biedt, maar wel de bijwerkingen heeft.”

één virussubtype een hoger beschermingspercentage op onder huidige gebruikers van cytostatica met vaste tumoren dan onder patiënten met acute lymfatische leukemie. Verder merkten de auteurs op dat onder de huidige gebruikers van cytostatica het totale aantal granulocyten, maar niet het totale aantal lymfocyten, een verband had met het percentage kinderen die een seroconversie van HI <10 naar een HI $\geq 1/40$ hadden ondergaan. Op basis van deze gegevens concluderen de auteurs dat kinderen met maligniteiten vanaf een maand na afloop van de chemotherapie moeten worden gevaccineerd. [17].

OVERZICHTEN

Marec-Berard e.a. publiceerden een overzichtartikel waarin zij tot de conclusie kwamen dat er weinig bekend is over influenzavaccinatie bij kinderen met tumoren. De auteurs adviseren alle gezinsleden van de patiënt tegen influenza te vaccineren [18].

Rigdway e.a. concludeerden in een overzicht van tien onderzoeken dat influenzavaccinatie van kinderen met diverse maligniteiten niet geïndiceerd is. Bij minder dan 50% van de patiënten werd na één, twee of drie keer vaccineren een beschermende HI-titer gemeten. De auteurs zien een influenza-infectie niet als een bedreigende ziekte voor deze groep patiënten [19].

Beschouwing

Een bescheiden overzicht is verkregen van de beschikbare literatuur rondom de vraag op welk moment patiënten die met cytostatica worden behandeld het beste gevaccineerd kunnen worden tegen influenza. De gevonden literatuur is beperkt maar omvat wel patiënten in diverse leeftijdscategorieën, met verschillende uitgangstiters en met verscheidene onderliggende aandoeningen (vaste tumoren of hematologische maligniteiten). Informatie over de exacte therapie (cytostaticaschema's, corticosteroiden, beenmergtransplantatie, bestraling) waarmee patiënten werden behandeld ontbrak soms. Ook wisselden de onderzoeksopzetten. Het moment waarop de vaccinatie werd toegediend was niet altijd duidelijk. De kans op een geslaagde influenzavaccinatie bij een individuele patiënt is daarom voor een arts lastig in te schatten.

Een aantal tendenzen werd desondanks zichtbaar. De kans op succesvolle influenzavaccinatie bij patiënten die behandeld worden met cytostatica is wellicht groter bij oudere kinderen, volwassenen en patiënten met verhoogde uitgangstiters. De kans op succes bij patiënten met vaste tumoren lijkt groter dan bij mensen met hematologische neoplasma's. Dit wordt mede verklaard doordat de laatstgenoemde groep patiënten een grotere kans loopt een beenmergtransplantatie te ondergaan, wat de kans op een succesvolle vaccinatie verlaagt. Verder bleek dat hervaccinatie na drie tot vier weken de kans op bescherming tegen influenza in bepaalde groepen kinderen [13] en volwassenen [15, 16] kan verhogen.

TIJDSTIP

Het optimale moment van vaccinatie is voornamelijk onderzocht tussen 1977 en 1981. Op basis van deze

gegevens zou er zoveel mogelijk naar moeten worden gestreefd influenzavaccinaties voorafgaand aan of na afloop van de behandeling met cytostatica te laten plaatsvinden. Het beste resultaat werd geboekt als ten minste dertig dagen voorafgaand aan de chemokuur [8, 9] of minstens dertig dagen na afloop van de chemokuur wordt gevaccineerd [17]. Hoewel de tendens van deze onderzoeksresultaten zichtbaar is in de recente publicatie van Chrisholm e.a. [13], is het discutabel of onderzoeksgegevens uit de jaren zeventig naar de situatie anno 2003 geëxtrapoleerd kunnen worden. Destijds werd een bivalent vaccin gebruikt waarin geïnactiveerd materiaal van het influenza-B-virus ontbrak. Daarnaast werden andere eindpunten gekozen (een HI-titer $\geq 1/32$ [8] of een verviervoudiging van de antilichaamtiter na vaccinatie [9]) dan tegenwoordig gangbaar zijn. Bovendien is de therapie van kanker-

influenzavaccinatie te overwegen. Hoewel de kans op succes per patiënt sterk fluctueert en lijkt af te hangen van uitgangstiters, leeftijd, specifieke aandoeningen en de diverse therapieën, bestaan afgezien van het kostenaspect weinig redenen om vaccinatie achterwege te laten. Het advies van de Gezondheidsraad is dus waarschijnlijk aan de voorzichtige kant. Bovendien is niet duidelijk op welke literatuurbronnen dit advies is gebaseerd [2]. Meer onderzoek naar het exacte moment waarop influenzavaccinatie moet plaatsvinden is nodig. Dit onderzoek kan het beste worden gedaan met een vaccin dat drie virale subunits bevat, bij patiënten die met gangbare chemotherapeutica worden behandeld ●

Het gebruik van de neutrofielenspiegel om het effect van vaccinatie te bepalen is nauwelijks onderzocht

patiënten de afgelopen vijftienvier jaar sterk veranderd. Naast het vermijden van vaccinatie tijdens toediening van cytostatica, lijkt de kans op een volledige bescherming voor de drie virale subunits (HI-titer $\geq 1/40$) toe te nemen als twee keer, met een tussenpoos van enkele weken, wordt gevaccineerd.

NEUTROFIELEN

Onderzoek naar het gebruik van de neutrofielenspiegel om bij kankerpatiënten het effect van vaccinatie te bepalen is schaars. In het onderzoek van Chrisholm e.a. werd pas gevaccineerd als het aantal neutrofielen groter was dan $1,0 \times 10^9/l$ [13]. Op basis van een subgroepanalyse concluderen Gross e.a. dat bij kinderen die waren blootgesteld aan cytostatica het aantal totale aantal granulocyten ($\geq 1,0 \times 10^9/l$) kan worden gebruikt om te beslissen of succesvol gevaccineerd kan worden. Deze subanalyse is uitgevoerd na blootstelling aan één subtype influenza-A-virus. Als eindpunt is niet seroconversie naar een HI-titer $\geq 1/40$ maar naar een HI titer $\geq 1/20$ gebruikt [17]. De vraag blijft daarom hoe bruikbaar het gehalte neutrofielen is om te beslissen of aan een patiënt een trivalent influenzavaccin kan worden toegediend. Een neutrofielengehalte $\geq 1,0 \times 10^9/l$ geeft dus mogelijk een verhoogde kans op een beschermende HI-titer. De voorspellende waarde van deze parameter op de kans van een geslaagde immunisatie bij een individuele patiënt lijkt echter beperkt. In geen van de onderzoeken werd melding gemaakt van een verhoogde kans op bijwerkingen ten gevolge van het vaccin bij immuungecompromitteerde patiënten.

GEZONDHEIDSRaad

De Gezondheidsraad adviseert bij kankerpatiënten die met cytostatica worden behandeld een

LITERATUUR

- 1 Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen; 2000:483.
- 2 Commissie Vaccinatie tegen influenza. Vaccinatie tegen influenza seizoen 1997-1998. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997, publicatie nr 1997/18.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. MMWR 1993;42 nr. RR-4.
- 4 Browne B, Klaus J. Influenza immunization in immunocompromised patients. In: Micromedex, vol 114 (most recent revision: 1989 okt). Thomson 1974-2002.
- 5 BC Cancer (appendix III). website http://www.bccancer.bc.ca/pg_t_04.asp?PageID=1232&ParentID=4. Geraadpleegd 20 december 2001.
- 6 PubMed. National Institutes of Health/National Library of Medicine. website <http://www.pubmed.gov>. Geraadpleegd 2001 dec 21 december en 2002 sep 6.
- 7 Google. website <http://www.google.nl>. Geraadpleegd 21 december 2001.
- 8 Ortbals D, Liebhaber H, Present A, et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. Ann Intern Med 1977;87:552-7.
- 9 Steinherz P, Brown A, Gross P, et al. Influenza immunization of children with neoplastic diseases. Cancer 1980;45:750-6.
- 10 Robertson J, Nagesh K, Jowitt S, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer 2000;82(7):1261-7.
- 11 Brydak L, Guzy J, Starzyk J, et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. Supp Care Cancer 2000;9:65-8.
- 12 Brydak L, Calbecka M. Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. Leuk Lymphoma 1999;32(3-4):369-74.
- 13 Chrisholm J, Devine T, Charlett A, et al. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. Arch Dis Child 2001;84:496-500.
- 14 Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. Br J Cancer 1999;80(1-2):219-20.
- 15 Lo W, Whimbley E, Elting L, et al. Antibody response to a two-dose influenza regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:778-82.
- 16 Van der Velden A, Mulder A, Hartkamp A, et al. Influenza virus vaccination and booster in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. Eur J Int Med 2001;12:778-82.
- 17 Gross P, Lee H, Wolff J, et al. Influenza immunization in immunosuppressed children. J Pediatr 1978;92(1):30-5.
- 18 Marec-Berard P, Floret D, Schell M, et al. Vaccination de l'enfant traité pour tumeur solide: quelle conduite à tenir? Arch Pédiatr 2001;8:734-43.
- 19 Ridgway D, Wolff L. Active immunization of children with leukaemia and other malignancies. Leuk Lymphoma 1993;9(3):177-92.