

Rekommendationer för vaccination av barn och unga med juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Sammanställt av Lillemor Berntson och Anders Fasth för Svensk Barnreumatologisk förening
2019-08-25

Sedan EULAR publicerade rekommendationer för vaccination av barn med reumatisk sjukdom 2011 (1), har ny kunskap vuxit fram, se uppföljande publikation 2015 (2). Följande rekommendationer gäller barn och tonåringar med JIA, För inflammatoriska systemsjukdomar finns SRFs rekommendationer via länken: http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2019/03/lacc88kemedelssacc88kerhet_vaccination-vid-reumatisk-sjukdom-finalt-2019.pdf

Tre viktiga frågeställningar vid vaccination av personer med autoimmuna sjukdomar är:

- Kan vaccinationen ge upphov till eller förvärra en autoimmun sjukdom?
- Finns risk för sjukdom eller allvarlig biverkan av vaccinet?
- Blir det immunologiska svaret tillräckligt bra för att ge avsett skydd och hur väl håller skyddet över tid?

Vaccination med avdödat vaccin

Exempelvis vaccin mot:

Polio
Difteri/tetanus
Influensa
Pneumokocker
HPV
TBE

Avdödat vaccin kan ges till alla barn med JIA oavsett den behandling som ges, dvs även vid behandling med prednisolon, metotrexat och/eller TNF- α inhibitor eller annat biologiskt läkemedel. Det finns ingenting som tyder på att sjukdomen förvärras eller att patienten har en ökad risk för biverkan.

Influensavaccin

Influensavaccination rekommenderas till alla patienter med JIA som får ett biologiskt läkemedel eftersom en influensainfektion riskerar att försämra sjukdomen och innebär uppehåll med långverkande läkemedel. Kontrollerade studier vid behandling med TNF- α inhibitor finns som både visar på effekt och att det inte uppkommer någon försämring av sjukdomen (2, 3). Vid behandling med anti-IL-6 och inte minst anti-IL-1 är studierna små och för anti-IL 6 är resultaten motsägelsefulla vad gäller skydd mot influensa av vaccinet (3).

HPV vaccin

Gardacil® som skyddar mot papillomvirus kan också ges oavsett vilken antiinflammatorisk behandling som ges. Det immunologiska svaret är gott och ser ut att hålla över tid (2). I en stor registerstudie från 2013 kunde man inte se något samband mellan HPV-vaccination och utveckling av autoimmun sjukdom (4).

Pneumokockvaccin

Vid vaccination av en patient som behandlas med metotrexat och/eller TNF- α inhibitor med 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokocker visar en aktuell studie ett normalt immunologiskt svar utan ökad risk för biverkningar eller försämring av den reumatiska sjukdomen (5). Tidigare studier har givit väsentligen samma resultat (2).

TBE-vaccin

Inga studier finns varken på barn eller vuxna som behandlas med tänkbart immunsuppressiva läkemedel. Vaccinet är avdödat och som sådant säkert att ge. Rekommendationen från tillverkaren är regelbundna booster-doser vart 5 år till barn och vuxna. Efter 65 års ålder rekommenderas revaccination vart tredje år och det är rimligt att göra så även för barn med behandling med metotrexat, kortikosteroider eller biologiska läkemedel. Plus att kontrollera vaccinationssvaret.

Vaccination med levande försvagat vaccin

Exempelvis vaccin mot:

Rotavirus

Nasalt influensavaccin

Mässling, påssjuka, röda hund (MPR)

Vattkoppor (se separat information längre ner)

Metotrexatbehandling verkar inte ge barnen sämre vaccinationsskydd jämfört med friska barn och skyddet håller över tid. Med biologisk behandling riskerar barnet däremot att inte få ett lika bra primärt skydd av vaccinet jämfört med friska barn och skyddet över lång tid riskerar att svikta. Många barn kan behöva få en extra booster-dos. Generellt sett är riskerna för infektion av vaccinerna små och det finns inget stöd för att vaccinering leder till försämring av sjukdomen men det finns viktiga överväganden att göra.

MPR (Vaccin mot mässling påssjuka och röda hund)

För den första vaccindosen gäller fortfarande rekommendationerna från EULAR 2011, att man så långt det är möjligt undviker att vaccinera patienter med levande försvagat vaccin som behandlas med kortikosteroider >0.25 mg/kg/dygn, höga doser metotrexat, ett annat LARM-preparat eller ett biologiskt läkemedel (1). Booster-dos av MPR kan ges under pågående metotrexatbehandling med gott resultat och utan vaccinationsorsakade problem (6). En randomiserad, kontrollerad studie har visat att booster-dos med MPR till barn med JIA under biologisk behandling inte ger någon ökad risk för försämring av sjukdomen, ingen sjukdom av vaccinet och ett lika bra skydd som för friska barn 12 månader efter vaccinationen (7). Booster-dos gavs under behandling med metotrexat. I studien hade barn med biologisk behandling paus med läkemedlet under fem halveringstider före vaccination. Till exempel sattes etanercept ut två veckor före och en vecka efter vaccinationen, anakinra två dagar före och tre dagar efter vaccinationen och man väntade en månad med vaccination efter i.v. metylprednisolon. (För halveringstider, se blf.net "Farmakologisk behandling av barn med JIA"). I studien ingick patienter behandlade med kortison, metotrexat, etanercept och anakinra (7). Ytterligare en studie om behandling med etanercept har inte visat någon försämring av sjukdomen med booster-dos av MPR och man gjorde inget uppehåll med läkemedlet (8). Vi saknar tillräcklig kunskap om ett uppehåll är nödvändigt eller inte.

En stor retrospektiv undersökning genomförd av Centre for Disease Control (CDC) fann inga belägg för nyinsjuknande i artrit efter rubellavaccination. Det finns heller inga studier som visar reaktivering av redan existerande sjukdom efter rubellavaccination. Det handlar istället om anekdotiska rapporter och lekmannatro. Trots detta anges ofta att sjukdomen bör vara i remission (dvs ingen sjukdomsaktivitet och ingen medikamentell terapi under minst 2 år) innan vaccination med MPR (och respektive delkomponenter), vilket alltså saknar vetenskapligt stöd. Tvärtom, det är viktigt att betona att vi har vetenskapliga belägg för att MPR-boostern är säker att ge och att barnen skall följa det svenska barnvaccinationsprogrammet.

Eftersom vi länge rekommenderade att MPR inte skulle ges under pågående behandling med metotrexat eller med biologiska läkemedel kan det vara befogat med en serologisk kontroll av immunitet och ställningstagande till vaccination innan patienten förs över till vuxensidan. För skydd mot vattkoppor se nedan.

Vaccination med levande vaccin

Exempelvis vaccin mot:

Tuberkulos (BCG)

Gula febern

Exempel på immunsuppressiva läkemedel: kortikosteroider (se separat stycke nedan), metotrexat, ciclosporin, tacrolimus, mykofenolat, sirolimus, cyklofosamid, azathioprin och chlorambucil.

- levande vaccin är kontraindicerade vid behandling med immunsuppressiva läkemedel enligt ovan
- immunsuppressiv behandling skall avslutas minst 3 månader innan levande vaccin ges
- om levande vaccin planeras att ges, skall det ges minst 2 (helst 4) veckor innan immunsuppressiv behandling påbörjas
- om en patient vaccineras medan hon/han behandlas med immunsuppressiva är det inte säkert att ett immunsvär uppkommer. Det är därför rimligt att betrakta en sådan patient som ovaccinerad.
- levande vaccin rekommenderas inte till dem som står på biologiska preparat
- Gula febern vaccin får inte ges till patienter som ges immunsuppressiv terapi pga risk för svår encefalit (9). Ge råd om att avstå från resan
- BCG är kontraindicerat

Kortison

Levande vaccin får inte ges om patienten behandlas med steroider i måttlig eller hög dos under längre tid än 2 veckor. Det finns ingen konsensus om vad en låg daglig dos är. Förslaget är att levande vaccin inte ges om steroiddosen är >0.25 mg/kg och dag. Om högre dos än 0.25 mg/kg och dag skall steroidbehandlingen avslutas 3 månader innan levande vaccin ges.

Det finns inget hinder att ge levande vaccin om

- steroider < 2 veckor
- varannandagsbehandling med kortverkande steroider
- om lokal behandling av hud och slemhinnor
- om intraartikulär behandling
- om substitutionsbehandling med fysiologiska doser ges

Varicella och barn med juvenil idiopatisk artrit

Bakgrund

Vattkoppor hos barn med JIA med immunsuppressiv behandling kan ha ett mycket allvarligt förlopp. Särskilt metotrexat förefaller öka risken (10). Dödsfall finns beskrivna också i Sverige. Vattkoppsvaccin är ett levande försvagat vaccin. I möjligaste mån rekommenderas att man undviker levande vaccin till barn som behandlas med bl.a. metotrexat och/eller biologiska läkemedel, men vaccin mot varicella utgör ett undantag enligt nedan.

Nydebuterad JIA

Vi föreslår att serologi för varicella-IgG analyseras på alla barn oavsett hur säker uppgiften om genomgången varicella är. Om barnet är varicella-IgG negativt påbörjas vaccination med två doser med minst fyra veckors mellanrum. Flera mindre studier samt en något större en prospektiv studie 2018 (11) har visat att den första vaccindosen kan ges under pågående metotrexat-behandling, alltså kan metotrexatbehandling inledas omgående. Efter svar på serologi för varicella

tas ställning till vaccination. Vid behov av många intraartikulära steroidinjektioner eller peroralt prednisolon finns risk för ett lägre antikroppssvar (se nedan). Boosterdos kunde i den senaste studien ges oavsett antiinflammatorisk behandling utan risk för försämring av sjukdomen eller infektion av vaccinet MEN med kraftig immunsuppressiv behandling riskerar barnet att antikroppssvaret efter vaccinationen blir mindre samt att den skyddande effekten får kortare duration.

Som kraftig immunsuppressiv behandling räknades:

- metotrexat $>15 \text{ mg/m}^2/\text{vecka}$ eller $>15 \text{ mg/vecka}$
- prednisolon $0.5\text{-}2 \text{ mg/kg/dag}$ eller $10\text{-}20 \text{ mg/dag}$,
- etanercept, adalimumab, infliximab, tocilizumab, anakinra, eller abatacept i doser enligt det nationella vårdprogrammet.

Kombinationsbehandling var tillåten.

Vi rekommenderar kontroll av varicella-IgG ca två månader efter två vaccindoser. Om negativ serologi revaccinera (12).

Vattkoppsmitta av barn som inte är immuna mot vattkoppor

Föräldrarna informeras om att ta kontakt inom 48 timmar efter vattkoppsmitta.

Lågrisk immunsupprimerat barn (enbart metotrexat eller enbart steroider motsvarande prednisolon $<0.25 \text{ mg/kg}$ och dygn eller 10 mg dagligen till vuxen) ges aciclovir i.v. eller valaciclovir p.o. vid första koppan. Kontrollera varicella-IgG efter 2 månader. Vaccinera om serologin är negativ.

Högrisk immunsupprimerat barn (steroider motsvarande prednisolon $>0,25 \text{ mg/kg/dygn}$, TNF-inhibitorer, kombinationer mtx och annan immunsuppressiv behandling) ges valaciclovir eller aciclovir p.o. snarast efter exponering och aciclovir i.v. vid första koppan (således inläggande vård).

Preparatval

Valaciclovir bör vara förstahandspreparatet då detta ger en säkrare resorption än aciclovir p.o.

Valaciclovir rekommenderas enligt FASS för barn från 12 år, men flera farmakokinetiska undersökningar inklusive på svenska immunsupprimerade barn i ålder 1 – 18 år visar god resorption likvärdig den som ses hos vuxna. Begränsningen är att valaciclovir endast finns i tabletter och krossade tabletter smakar mycket illa.

Varicella-zoster-immunglobulin bör med ovanstående rekommendationer enbart användas i undantagsfall.

REFERENSER

1. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1704-12.
2. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(7):46.
3. Camacho-Lovillo MS, Bulnes-Ramos A, Goycochea-Valdivia W, Fernandez-Silveira L, Nunez-Cuadros E, Neth O, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis on biological therapy using the microneutralization assay. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):62.
4. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
5. Aikawa NE, Franca IL, Ribeiro AC, Sallum AM, Bonfa E, Silva CA. Short and long-term immunogenicity and safety following the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in juvenile idiopathic arthritis patients under conventional DMARDs with or without anti-TNF therapy. *Vaccine*. 2015;33(5):604-9.
6. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1384-7.
7. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449-56.
8. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):144-8.
9. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, De Souza AW, Rocha A, de Melo AKG, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):17.
10. Leuvenink R, Aeschlimann F, Baer W, Berthet G, Cannizzaro E, Hofer M, et al. Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):34.
11. Speth F, Hinze CH, Andel S, Mertens T, Haas JP. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):15.
12. Toplak N, Avcin T. Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine*. 2015;33(33):4056-9.