



Titel:	Retningslinje for infektionsscreening og profylakse ved inflammatorisk sygdom hos børn og unge
Forfattergruppe:	Anne Estmann, Rasmus Gaardskær Nielsen,
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Reumatologisk og Gastroenterologisk udvalg
Tovholders navn og mail:	Anne Estmann mail: anne.estmann@rsyd.dk

Retningslinje for infektionsscreening og profylakse ved inflammatorisk sygdom hos børn og unge i relation til immunsupprimerende behandling

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	
Screening for kronisk infektion	
Immuneringsstatus og anbefalinger før opstart af immunsupprimerende behandling	
Immunisering af børn i immunsupprimerende behandling	
- ikke levende vacciner	
- levende svækkede vacciner	
- passiv immunisering	
Definition af immunsupprimerende behandling	4
Referencer	5
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

Resume

Immunsupprimerende behandling af børn og unge med inflammatoriske sygdomme inkl kronisk inflammatorisk tarmsygdom og juvenil idiopatisk arthritis udgør en risiko for dels reaktivering af latent infektionssygdom, dels mere fulminant forløb af primær infektion. Formålet med denne retningslinje er at sikre relevant evaluering af infektions- og vaccinationsstatus for børn og unge med inflammatorisk sygdom, der påbegynder immunsupprimerende behandling.

Baggrund

Adskillige inflammatoriske sygdomme, såsom inflammatorisk tarmsygdom og juvenil idiopatisk arthritis, kræver undertiden systemisk immunsupprimerende behandling. Den farmakologiske behandling varierer fra glucocorticoider, antimetabolitter som methotrexat, azathioprin og mycophenolatmofetil; antiinflammatoriske præparater som leflunomid og sulfasalazin (salazopyrin) til nyere til biologiske præparater inkl monoklonale antistoffer rettet mod interleukiner (TNF- α , IL-1, IL-6), co-stimulatorer og overfladeantigener (CD-20).

Infektionssygdomme er særdeles hyppige i barnealderen, og indførelse af vaccinationsprogrammer har reduceret forekomsten væsentligt. Børn med inflammatorisk sygdom kan have øget risiko for infektionssygdomme, dels på baggrund af sygdommen selv, dels på baggrund af den immundæpende behandling.

Denne retningslinje omkring screening og immunisering af børn og unge med inflammatorisk sygdom bygger på nøje overvejelse af den eksisterende evidens på området på nuværende tidspunkt. De enkelte præparaters risiko for udvikling af infektioner er der begrænset viden omkring, lige som studier af vaccinationer under pågående behandling primært har fokuseret på antistofrespons og ikke på reduktion i infektionsforekomst. Studierne har desuden ikke haft tilstrækkelig styrke til at vurdere bivirkning ved vaccinationer.

Der er tale om vejledende retningslinje. Det er fortsat den enkelte behandlers ansvar at træffe beslutninger ud fra en samlet vurdering af den enkelte patients forhold, i samarbejde med patienten/dennes forældre eller værge.

Screening for kronisk infektion

Tuberkulose (TB)

Behandling med biologiske præparater øger risikoen for reaktivering af latent tuberkulose samt alvorligere forløbende aktiv sygdom. Forud for behandling er det nødvendigt at identificere patienter med:

- Mistanke om aktiv tuberkulose?
- Mistanke om latent TB infektion?

Identifikation af mulige risikogrupper:

Tidligere TB. Kendt eksposition til TB. Langvarigt ophold i endemiske tuberkulose områder. Indvandrer fra høj-endemisk område.

Screening foretages med Interferon Gamma Release Assay i form af Quantiferon TB-Gold In-Tube (SSI). Testen kan ikke skelne mellem aktiv og latent sygdom. Yderligere udredning afhænger af den kliniske situation. Ved positiv test kontaktes infektionspædiater. Som udgangspunkt anbefales profylaktisk behandling inden opstart af biologisk behandling ved mistanke om latent TB.

Hepatitis B

Der kan forekomme reaktivering af kronisk hepatitis B infektion under behandling med biologisk terapi. Alle screenes for dette med bestemmelse af HBsAg før start af behandling. Tidligere vaccination for hepatitis B afklares forinden. Ved positive svar kontaktes infektionspædiater.

Immuniseringsstatus før opstart af immunsupprimerende behandling

Børnevaccinationsprogram

Patientens vaccinationsstatus i henhold til det anbefalede børnevaccinationsprogram bør afdækkes så tidligt som muligt i sygdomsforløbet og helst på diagnosetidspunktet. Programmet anbefales fulgt og eventuelle manglende vaccinationer bør gives snarest og inden opstart af immunsupprimerende behandling, hvis sygdomsforløbet tillader dette. Såfremt det skønnes indiceret kan revaccination fremskyndes. Eksempelvis kan MFR booster vaccination gives ned til 4 uger fra 1. vaccination.

Varicella-zoster virus (VZV)

Risikoen ved VZV infektionen i barnealderen er især relateret til primær infektionen (skoldkopper), der kan forløbe fulminant/letalt under pågående biologisk behandling. Inden opstart af biologisk behandling bør patienten undersøges for Varicella-zoster antistoffer (VZV-IgG). Såfremt den kliniske situation tillader det, bør vaccination med levende svækket vaccine mod skoldkopper (Varilrix®) overvejes ved negativt VZV-IgG. Der anbefales to doser med mindst 6 ugers interval,

(aldrig mindre end 4 uger) såfremt den kliniske situation tillader det. Behandling med biologisk terapi kan påbegyndes (2)-4 uger efter vaccinationen. Det kan overvejes at vaccinere ikke tidligere smittede nærmeste familiemedlemmer til en patient, der ikke har haft skoldkopper. Vaccinen kan gives fra 9 måneders alderen.

Vaccination med Varilrix® giver ikke fuld immunitet, hvorfor primærinfektion kan forekomme trods vaccination. Forældre bør informeres om retningslinjer for kontakt til behandlende afdeling ved mistanke om aktiv infektion.

Pneumokokker

Konjugeret pneumokokvaccine har været en del af børnevaccinationsprogrammet siden oktober 2007. I det nuværende program anbefales 13-valent konjugeret pneumokokvaccine ved alder 3, 5 og 12 måneder. Barnet er beskyttet overfor de 13 typer indtil 4 års alderen.

Immunsupprimerede patienter, specielt patienter med funktionel asplenisme (SLE-patienter) eller nedsat B-celle funktion (Rituximab behandling), er i øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.

Ved anden immunosuppression (biologisk terapi samt høj-dosis DMARD*) er risikoen ikke så veldokumenteret, men vaccination bør overvejes.

Inden opstart af behandling med immunosuppression screenes for pneumokokantistoffer, især hos den ikke vaccinerede del af patientgruppen, med "Strep. pneumoniae: 7/13-valent", SSI rekvisitionsnummer 706 (antistoffer induceret af en 7- eller 13-valent konjugatvaccine)

Såfremt antistofundersøgelsen afslører manglende beskyttelse overfor pneumokok infektion overvejes vaccination:

Hos patienter, der ikke tidligere er vaccineret med den 23-valente polysakkaridvaccine (PPV23) (Pneumovax) anbefales vaccination med én PCV13 (Prevenar) dosis efterfulgt af én dosis PPV23 efter minimum 8 uger. PPV23 inducerer ikke antistoffer hos børn under 2 år, hvorfor vaccinen kun anbefales til børn over 2 år.

Såfremt patienten tidligere er PPV23 vaccineret gives én vaccination med PCV13, minimum et år efter tidligere PPV23. Revaccination med PPV23 foregår på individuel basis. Såfremt revaccination mindre end 10 år fra seneste vaccination overvejes, bør dette vejledes af antistofmålinger.

Hepatitis

Hepatitis findes ikke endemisk i Danmark, og indgår ikke i det anbefalede børnevaccinationsprogram. Ved negativ hepatitis screening kan vaccination overvejes ved personer i særlig risiko.

Meningokokker

På baggrund af meget lav forekomst af meningokoksygdom i DK indgår vaccination mod meningokokker ikke i det danske børnevaccinationsprogram. Der foreligger ikke danske anbefalinger vedr. meningokokvaccination til risikopatienter, fraset postekspositionsprofylakse. Immunsupprimerede patienter, specielt patienter med funktionel asplenisme (SLE) eller nedsat B-celle funktion (Rituximab behandling), er i øget risiko for invasiv meningokoksygdom. Vaccination mod meningokokker anbefales i denne patientgruppe. Ved anden immunosuppression (biologisk terapi samt høj-dosis DMARD*) bør vaccination overvejes. Meningokok type B og C er de hyppigst forekommende ved meningokoksygdom i DK, hvorfor evt. vaccination bør rettes mod disse bakterier. Ved rejse eller ophold i lande med højere forekomst af meningokoksygdom eller risikoadfærd som collegeophold i udlandet anbefales vaccination.

Tetanus

Vaccination kan overvejes forud for Rituximab behandling, såfremt patienten ikke er sufficient beskyttet fra børnevaccinationsprogrammet.

Immunisering af børn i immunsupprimerende behandling

Immunogeniciteten af vaccination hos børn og unge i immunsupprimerende behandling er generelt god. Der er dog visse undtagelser, som berøres i det følgende afsnit. De fleste studier anvender antistofkoncentrationer som effektmål for vaccinationsrespons og kun få anvender forekomst af infektion, som er det egentlige mål med vaccination. Viden på dette område er derfor mangelfuldt. Sikkerheden ved vaccination, herunder specielt bivirkninger og risiko for vaccinationsudløst infektion, bør følges nøje. Ikke-levende vacciner synes at være sikre under de forhold, som beskrives herunder. Levende vacciner anbefales ikke til immunsupprimerede patienter, men begrænset data tyder på at levende booster vaccinationer med levende svækkede vacciner er sikre under anti-TNF α behandling.

Der er ingen evidens for at vaccinationer udløser exacerbationer i den inflammatoriske tilstand.

Ikke levende vacciner

Børnevaccinationsprogram

Børnevaccinationsprogrammets ikke-levende vacciner kan gives til patienter i behandling med glucocorticoider, methotrexat samt anti-tumor necrosis factor alpha (TNF α). Viden om immunogeniciteten ved øvrige behandlinger er relativ sparsom, men under azathioprin og cyclophosphamid samt anti-IL-6 behandling er rapporteret godt respons på flere ikke-levende vacciner.

Vaccination op til 6-7 måneder efter administration af rituximab har vist reduceret respons på vaccinen, hvorfor det anbefales at kontrollere antistof-responset, med henblik på vurdering af eventuelt behov for revaccination senere. Lignende overvejelser kan gøres såfremt barnet er vaccineret under pågående høj-dosis glucocorticoidbehandling (over 0,5-2 mg/kg/dag).

Influenza vaccination

Årlig influenzavaccination anbefales i henhold til DPS retningslinje om influenza:

1. Prednisolon aktuelt eller indenfor 3 måneder af et omfang svarende til en af nedenstående
 - i) ≥ 1 mg/kg/døgn dagligt ≥ 14 dage
 - ii) ≥ 25 mg dagligt ≥ 14 dage
 - iii) Pulsterapi
2. Anden immunsuppression* indenfor 3 måneder
3. Immunmodulerende ("biologisk") behandling indenfor 3 måneder

Børn i alderen 6 måneder til og med 8 år, som ikke tidligere er influenzavaccineret, bør have to vaccinationer med mindst fire ugers interval. Børn i alderen 6 måneder til og med 35 måneder vaccineres med halv dosis af vaccinen.

Tetanusvaccination

Tetanusvaccination anbefales ved kontamineret sår, efter vanlig retningslinje. Dog kan der forventes reduceret respons på vaccination op til 6 mdr. efter rituximab-behandling, hvorfor disse patienter behandles med passiv immunisering med tetanus immunoglobulin.

Levende-svækkede vacciner

Patienter i behandling med høj-dosis DMARD*, høj-dosis glucocorticoid og/eller biologisk terapi bør **ikke** vaccineres med levende svækket vaccine på baggrund af risiko for udvikling af infektion induceret af vaccinen.

I enkelttilfælde med speciel risiko for infektion kan vaccination dog overvejes.

Patienter i behandling med methotrexat < 15 mg/ m² pr uge eller lav dosis glucocorticoid kan vaccineres med booster vaccination mod VZV, mæslinger, fåresyge, røde hunde (MFR) eller gul feber hvis indiceret.

Passiv immunisering af børn i immunsupprimerende behandling

Mæslinger

Ved væsentlig eksposition for mæslinger bør alle patienter i immunsupprimerende behandling modtage passiv immunisering i form af injektion med humant normalt immunglobulin uafhængigt af deres antistof status.

Skoldkopper

VZV-infektioner i form af skoldkopper eller herpes zoster behandles med aciclovir og evt. zoster immunoglobulin.

Stivkrampe

Ved risiko for tetanus hos patienter behandlet med rituximab indenfor de seneste 6 måneder, hvor tetanusprofylaksen er insufficient, bør tetanus immunoglobulin gives.

Definition af immunsupprimerende behandling:

* høj-dosis DMARD: Methotrexat >15 mg /m² pr uge, cyclosporin >2,5 mg/kg pr dag, sulphasalazin >40 mg/kg pr dag eller 2g pr dag, azathioprin >3 mg/kg, cyclophosphamid oralt >2.0 mg/kg pr dag, leflunomid >0,5 mg/kg pr dag eller 6-mercaptopurin >1,5 mg/kg pr dag

Referencer

1. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al: EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70:1704-1712.
2. Statens Serum Institut 2014: Pneumokokkvaccination udenfor børnevaccinationsprogrammet.
3. Epi-Nyt 51b-2012
4. Epi-Nyt 37 a+b – 2007
5. Indstilling vedr meningokokkvaccination. Sundhedsstyrelsen 2013.
6. Pneumokokkvaccination uden for børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Statens Serum Institut 2015
7. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology: Immunisation of the Immunocompromised Child.
8. Royal Collage of Nursing: Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis.
9. Dansk Gastroenterologisk Selskab, Dansk Reumatologisk Selskab, Dansk Dermatologisk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin 2011: Retningslinker for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-alfa.

10. LU Y, Immunizations in children with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gastroenterol Hepatol (NY). 2014 Jun;10(6):355-63.
11. Rubin LG, 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. , Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18
12. <https://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Sporgsmal%20og%20svar/Om%20MFR-vaccination.aspx>
13. Eibl MM, Wolf HM, Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. Immunotherapy.2015;7(12):1273-92.

Interessekonflikter

Ingen.

Appendiks

Skriv tekst her