

Mässlingsvaccin kan ges vid 6 månaders ålder i särskilda fall

VID RISK FÖR SMITTA KAN OFF LABEL-ANVÄNDNING ÖVERVÄGAS, ENLIGT EN LITTERATURGENOMGÅNG

De i Sverige tillgängliga MPR (mässling-påssjuka-röda hund)-vaccinerna är godkända från 9 månaders ålder, men används utanför godkänd indikation (off label) från 6 månaders ålder under pågående mässlingsutbrott eller vid resa till område med pågående utbrott.

Eftersom vi uppfattar att det finns en osäkerhet bland läkare som ska ta ställning till mässlingsvaccination i åldersgruppen 6-9 månader, har vi gjort en litteraturgenomgång av gällande rekommendationer och studier.

Gällande rekommendationer

Spädbarn har ökad risk för ett komplicerat sjukdomsförlopp vid mässling. I områden med låg smittorisks ges första MPR-vaccinationen normalt efter 12 månaders ålder (vanligen vid 18 månaders ålder i Sverige) och en andra dos vid 7-8 års ålder för att säkerställa god effekt.

De i Sverige tillgängliga MPR-vaccinerna (Priorix och M-M-RVAXPRO) är registrerade för användning från 9 månaders ålder. Folkhälsomyndigheten och Rikshandboken för barnhälsovård anger dock att läkare vid speciell indikation, t ex post-exponeringsprofylax, pågående utbrott el-



Sara Sjöberg, med dr, apotekare



Susannah Leach, med dr, ST-läkare;

båda Klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
 ● susannah.leach@vgregion.se

ler resa till område med pågående utbrott, kan ordinera vaccin redan från 6 månaders ålder genom off label-användning [1, 2]. Barn som vaccineras med MPR-vaccin före 12 månaders ålder ska även erbjudas den ordinarie dosen vid 18 månaders ålder.

Dessa rekommendationer stämmer väl överens med flertalet andra länders rekommendationer. Till exempel rekommenderar Public Health England att barn ≥ 6 månaders ålder som ska resa till mässlingsendemiskt område bör vaccineras med MPR-vaccin [3].

Amerikanska Centers for Disease Control and Prevention (CDC) rekommenderar att alla barn ≥ 6 månader som planerar att resa eller bo utomlands (inklusive Europa) bör erhålla en dos MPR-vaccin [4-6].

Enligt vetenskap och beprövad erfarenhet

Off label-användning definieras som användning som avviker från den godkända produktresumén och ska vila på vetenskap och beprövad erfarenhet [7]. Det är särskilt vanligt med off label-användning av läkemedel inom barnsjukvården, eftersom dokumentation för behandling av barn kan vara otillräcklig eller saknas helt.

Läkemedelsförsäkringen lämnar inte ersättning om förordnandet skett i strid med gällande föreskrifter och anvisningar. Vid läkemedelsskador på barn i samband med off label-föreskrivning har Läkemedelsförsäkringen dock som regel inte nekat ersättning så länge som förordnandet varit grundat på vetenskap och beprövad erfarenhet [Robert Ström, Stockholm, pers medd; 2017].

Effektstudier – lägre antikroppssvar

Spädbarn har visst skydd mot mässling under de 6-7 första månaderna i och med att antikroppar från modern överförs via placentan. Det har diskuterats om dessa maternella antikroppar hos barnet kan göra att tidig vaccination har otillräcklig effekt eftersom mässlingsvaccinet neutra-

liserar innan ett fullgott immunsvår upp-nås.

Flertalet kliniska studier utförda på 1960-, 1970- och 1980-talen visade att barn vaccinerade före 1 års ålder svarade sämre på mässlingsvaccinet än barn vaccinerade efter 1 års ålder [8]. Vid denna tid (dvs före utbredd mässlingsvaccination) hade många mödrar genomgått mässlingsinfektion och hade därför troligen högre antikropps-nivåer än dagens kvinnor med vaccininducerad immunitet och lägre antikropps-nivåer, vilket leder till lägre nivåer av överförda antikroppar hos barnen [9-12].

På senare tid har flera mindre studier, omkring 20-30 barn i varje grupp, utförts för att utvärdera immunsvaret vid vaccination mot mässling vid 6 månaders ålder. Studierna visade att antikroppssvaret var lägre hos 6-månadersbarn än hos barn vaccinerade vid 9, 12 eller 15 månaders ål-

»Intressant är att det cell-medierade immunsvaret mot mässlingsantigen var fullgott redan vid 6 månaders ålder ...«

der [9, 10, 13]. Ofta nådde inte de minsta barnen upp till en nivå som anses behövas för fullgott skydd (>120 mIE) efter första vaccindosen [9]. Barn utan eller med låga nivåer av antikroppar mot mässling från modern hade ett bättre svar på mässlingsvaccinationen [9, 10, 13].

Flera uppföljningsstudier av tidig mässlingsvaccination har utförts. En studie har visat att barn som fått en dos vid 6 månader och en andra dos vid 15 månader hade något lägre antikropps-nivåer än de som fått endast en dos vid 15 månader; alla barnen var dock seropositiva [13].

En annan studie har visat lägre anti-

HUVUDBUDSKAP

- MPR (mässling-påssjuka-röda hund)-vaccin kan ges utanför godkänd indikation (off label) från 6 månaders ålder vid mässlingsutbrott eller vid resa till område med utbrott.
- I den litteraturgenomgång som presenteras här tyder effektstudier på att barn som vaccineras före 9 månaders ålder får ett något sämre svar vad gäller antikroppstiter men ett fullgott T-cellssvar mot mässling.
- Säkerhetsprofilen är likvärdig för tidigt och sent vaccinerade barn, men studierna är små.



Foto: Shutterstock/JBL

Spädbarn har ökad risk för ett komplicerat sjukdomsförlopp vid mässling. Vid risk för smitta (till exempel vid mässlingsutbrott) kan vaccination därför övervägas redan vid 6 månaders ålder.

kropps nivåer efter andra vaccinationsdosen vid 12 månader hos de barn som fått första dosen vid 6 månaders ålder än hos dem som fick första dosen vid 9 månaders ålder [14]. Totalt hade 86 procent respektive 90 procent av barnen seroprotektion, dvs >120 mIE, mot mässling efter andra vaccindosen. Hos barn som fått ytterligare en dos i 5-årsåldern såg man fortsatt lägre nivåer hos dem som fått första dosen vid 6 månaders ålder än hos dem som fått första dosen vid 9 månader [15]. Andelen barn som nådde över nivån för fullgott skydd var 74 procent respektive 81 procent. För barn som fått sin första vaccination vid 12 månaders ålder och totalt två vaccindoser var samma siffra 92 procent.

Intressant är att det cellmedierade immunsvaret mot mässlingsantigen var fullgott redan vid 6 månaders ålder och fortsatte att vara så även i uppföljningsstudierna [14, 15].

Skyddsstudier visar goda resultat

Det finns få studier av effektiviteten av mässlingsvaccin till barn under 9 månaders ålder. I en retrospektiv kohortstudie från Niger, vilken inkluderade omkring 5 000 barn, gav en enkeldos av mässlingsvaccin till barn under 9 månaders ålder en vaccineffektivitet på 78 procent för egenrapporterade kliniska mässlingsfall [16]. Under den tid studien utfördes hade sannolikt merparten av mödrarna till såväl de vaccinerade barnen som de ovaccinerade

barnen i kontrollgruppen naturlig immunitet mot mässling.

I en retrospektiv fall-kontrollstudie från USA med 45 fall av mässling och 698 kontroller var vaccineffektiviteten 97,6 procent för barn som fått en dos mässlingsvaccin vid 6-11 månaders ålder [17]. I denna studie var vaccineffektiviteten 99,5 procent för barn som fått en första dos mässlingsvaccin vid 6-11 månaders ålder och en andra dos efter 12 månaders ålder, vilket tyder på att revaccination av barn som fått sin första dos mässlingsvaccin före 1-årsåldern kan ge ett gott skydd, trots lägre antikropps nivåer. I denna studie anges inte mödrarnas vaccinationsstatus, och därmed är det oklart vilka antikropps nivåer mödrarna hade.

Säkerhetsstudier visar inga skillnader

Hittills har man inte sett några skillnader i säkerhet vid tidig vaccination jämfört med vaccination efter 9 månaders ålder. Vid genomgång av en amerikansk databas för biverkningar och feladministrationer av vacciner fann forskarna inga allvarliga säkerhetsproblem med MPR-vaccin till barn under 9 månaders ålder [18]. Av de ca 200 rapporter som inkluderades och analyserades var merparten klassificerade som icke-allvarliga. De vanligast förekommande biverkningarna var feber, reaktioner vid injektionsstället och mag-tarmbesvär.

Vid en mässlingsepidemi i Nederländerna 2013 gavs mässlingsvaccin även till barn ner till 6 månaders ålder [19]. Vaccinationerna följdes upp av ett frågeformulär angående biverkningar. Svarsfrekvensen var ca 13 procent, och frågeformuläret besvarades av 962 föräldrar till barn som vaccinerats före 14 månaders ålder, varav 603 i åldersgruppen 6-8 månader. Biverkningsfrekvensen var något lägre hos barnen mellan 6 och 8 månader (32 procent) än hos barnen över 9 månaders ålder (ca 45 procent). De vanligaste biverkningarna var häglöshet, feber och gråt. Lokala reaktioner förekom i samma frekvens i de olika åldersgrupperna.

Det har diskuterats om en tredje dos skulle medföra ökad risk för biverkningar i samband med vaccination. Under ett utbrott av påssjuka i New York State erbjuds barn i årskurs 6-12 en tredje dos MPR-vaccin [20]. Av de 1 755 vaccinerade barnen besvarade 1 597 ett frågeformulär angående biverkningar. Biverkningar rapporterades i 7,2 procent av fallen, varav inga av allvarlig karaktär. Detta är likvärdigt med eller lägre än biverkningsprofiler i tidigare publicerade studier efter första och andra dosen MPR-vaccin.

Rekommenderas i särskilda fall i flera länder

Effektstudierna tyder på att barn under

9 månaders ålder kan få ett något sämre svar vad gäller antikropps nivåer men ett fullgott T-cellsvar mot mässlingsvaccin, och skyddsstudier tyder på ett gott skydd i denna åldersgrupp. Säkerhetsprofilen skiljer sig inte mellan de som vaccineras tidigt och de som vaccineras senare. Studien av såväl effekt och skydd som säkerhet är dock små.

Som postexponeringsprofylax vid mässlingssmitta är MPR-vaccin indicerat från 6 månaders ålder. Vid resa till område med pågående utbrott bör vaccination från 6 månaders ålder övervägas om det anses att risken för att smittas av mässling (med de komplikationer det kan medföra) överväger risken för att inte få ett lika gott vaccinationsskydd som vid senare vaccination.

I dag är MPR-vaccination under dessa omständigheter rekommenderade i flera länder, däribland Storbritannien och USA. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:EWWL

REFERENSER

- Folkhälsomyndigheten. Frågor och svar om mässling, påssjuka och röda hund (MPR). 6 dec 2016 [citerat 31 maj 2017]. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/fragor-och-svar/massling-passjuka-och-roda-hund/>
- Rikshandboken barnhälsovård; Ekholm L, Silfverdal SA. Mässling, påssjuka och röda hund. 26 jan 2017 [citerat 13 jun 2017]. <http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Vacciner/Massling---passjuka---roda-hund-/>
- Public Health England. Immunisation against infectious disease. The Green book. Kap 21. Measles. 2 sep 2014 [citerat 13 jun 2017] https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147968/Green-Book-Chapter-21-v2_0.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow book 2018: Health information for international travel. Kap 7. Weinberg MS. Vaccine recommendations for infants & children. 12 jun 2017 [citerat 12 juni 2017]. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/international-travel-with-infants-children/vaccine-recommendations-for-infants-children>
- Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee for Immunization Practices. MMR ACIP vaccine recommendations (measles, mumps and rubella). 21 nov 2014 [citerat 09 juni 2017]. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mmr.html>
- American Academy of Pediatrics. 2015 Nelson's Pediatric antimicrobial therapy. Updated measles vaccine recommendations for international travel. <https://www.aap.org/en-us/professional-resources/Nelsons/Pages/Updated-Measles-Vaccine-Recommendations-for-International-Travel.aspx>
- Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets syn på användning av läkemedel utanför det regulatoriska godkännandet [pm]. 7 nov 2016. Dnr 1.1.1-2016 084386. <https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/LV%20kommentarer/Lakemedelsverkets%20syn%20pa%20anvandning%20av%20lakemedel%20utanfor%20det%20regulatoriska%20godkannandet.pdf>
- Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
- Gans HA, Arvin AM, Galinus J, et al. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA*. 1998;280(6):527-32.
- Kumar ML, Johnson CE, Chui LW, et al. Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine*. 1998;16(20):2047-51.
- Leuridan E, Sabbe M, Van Damme P. Measles outbreak in Europe: susceptibility of infants too young to be immunized. *Vaccine*. 2012;30(41):5905-13.
- Gagneur A, Pinquier D, Aubert M, et al. Kinetics of decline of maternal measles virus-neutralizing antibodies in sera of infants in France in 2006. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(12):1845-50.
- Johnson CE, Nalin DR, Chui LW, et al. Measles vaccine immunogenicity in 6- versus 15-month-old infants born to mothers in the measles vaccine era. *Pediatrics*. 1994;93(6 Pt 1):939-44.
- Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis*. 2004;190(1):83-90.
- Gans HA, Yasukawa LL, Sung P, et al. Measles humoral and cell-mediated immunity in children aged 5-10 years after primary measles immunization administered at 6 or 9 months of age. *J Infect Dis*. 2013;207(4):574-82.
- Kaninda AV, Legros D, Jataou IM, et al. Measles vaccine effectiveness in standard and early immunization strategies, Niger, 1995. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(11):1034-9.
- Hutchins SS, Dezayas A, Le Blond K, et al. Evaluation of an early two-dose measles vaccination schedule. *Am J Epidemiol*. 2001;154(11):1064-71.
- Woo EJ, Winiecki SK, Arya D, et al. Adverse events after MMR or MMRV vaccine in infants under nine months old. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(8):e253-7.
- van der Maas NAT, Woudenberg T, Hahné SJM, et al. Tolerability of early measles-mumps-rubella vaccination in infants aged 6-14 months during a measles outbreak in the Netherlands in 2013-2014. *J Infect Dis*. 2016;213(9):1466-71.
- Abedi GR, Mutuc JD, Lawler J, et al. Adverse events following a third dose of measles, mumps, and rubella vaccine in a mumps outbreak. *Vaccine*. 2012;30(49):7052-8.

SUMMARY

MMR vaccination in 6–9 month olds

Vaccination against measles using the MMR vaccine is licensed from 9 months of age, but is used off-label from 6 months of age during or when travelling to areas with an ongoing measles outbreak. In this review of the published literature, studies on MMR vaccination in this age group are limited and small in size. Immunogenicity studies indicate that infants under 9 months respond with lower antibody titres but comparable T cell responses against measles. The safety profile of the vaccine does not appear to differ between infants vaccinated earlier or later. Vaccination from 6 months of age should be recommended if the risk of being infected with measles is considered greater than the risk of not attaining full vaccination protection.