

Posteksponeringsprofylakse mod mæslinger

Nilofar Vahman Følsgaard¹, Ulrikka Nygaard¹, Claus Bohn Christiansen², Katja Majlund Harder¹, Peter Henrik Andersen³ & Anja Poulsen¹

STATUSARTIKEL

1) BørneUngeKlinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
 2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Diagnostisk Center, Rigshospitalet
 3) Afdeling for Infektionsepidemiologi, Statens Serums Institut

Ugeskr Læger
 2015;177:V06150467

I første halvår af 2015 har der været flere verificerede mæslingetilfælde i Storkøbenhavn. Først i starten af året i København og i foråret i Nordsjælland. Mæslinger er en ekstremt smitsom infektion, der er forårsaget af morbillivirus, et RNA-virus af *Paramyxoviridae*-gruppen. Mæslingetilfælde er anmeldelsespligtige, og embedslægen skal kontaktes telefonisk ved mistanke om et nyopstået udbrud. Matematiske modeller over smit-somhed viser, at for én mæslingesyg vil 12-18 personer blive smittet [1]. Derved vil 90% af de modtagelige personer, der udsættes for mæslingevirus, blive syge [2]. Mæslingevirus smitter ved dråbesmitte. Dog er direkte kontakt ikke nødvendig, da virus kan holde sig i luften i et lukket rum i op til to timer efter, at en inficeret og smitsom person har været der [1], hvilket gør smittekontrollen meget udfordrende. Mennesket er eneste bærer af virus, og smitte til modtagelige personer vil derfor primært ske fra inficerede personer, der evt. har besøgt eller været i – selv overfladisk – kontakt med syge personer fra områder, hvor mæslingevirus cirkulerer.

Mæslinger kan elimineres, hvis 95% af en befolkning lader sig vaccinere mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) i henhold til anbefalingerne [1]. En dansk opgørelse fra Statens Serum Institut viser, at for fødselsårgangene 2008-2010 fik 89-90% den første MFR-vaccine. Med dette beskyttelsesniveau kan mæslingeudbrud ikke undgås, hvilket de aktuelle tilfælde viser. Det er derfor afgørende, at alle danske læger er opdateret på, hvordan vi forebygger mæslinger.

I 2000 blev det vurderet, at incidensen af børn, der blev syge af mæslinger, var 31,0-39,9 mio. på verdensplan, og at 777.000 børn døde årligt, hvilket gjorde mæslinger til den femtehyppigste årsag til børnedød. Ved WHO's indførelse af globale programmer til implementering af MRF-vaccine i 2000 blev det efterfølgende vurderet, at sygeligheden faldt med 66% og dødeligheden med 74% i 2010 [3].

Denne artikel omhandler de gældende anbefalinger for generel beskyttelse mod mæslinger og posteksponeringsprofylakse af ikkevaccinerede personer.

BESKYTTELSE AF BØRN

Immunitet mod mæslinger hos moderen medfører, at barnet får overført maternelle antistoffer. Vi ved, at barnet får antistoffer proportionelt med niveauet på antistoffer hos moderen [4]. Varigheden af denne beskyttelse varierer afhængigt af en del forskellige fakto-

FAKTABOKS

- ▶ Mæslinger er en ekstremt smitsom infektion, der er forårsaget af morbillivirus, et RNA-virus af *Paramyxoviridae*-gruppen.
- ▶ Mæslinger kan elimineres, hvis 95% af en befolkning er vaccineret mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) i henhold til anbefalingerne.
- ▶ På grund af lav tilslutning til MFR-vaccinationen ser vi jævnligt mæslingeudbrud i Danmark.
- ▶ Danske børn mellem ca. 1-4 måneder og 15 måneder er alle modtagelige for mæslinger.

Posteksponeringsprofylakse til risikopatienter

- ▶ < 72 timer (tre døgn) efter eksponering for mæslinger anbefales MRF-vaccination.
- ▶ Immunglobulin (Ig) givet intramuskulært (i.m.) anbefales til børn, der er eksponeret for mæslinger i hjemmet eller har en kronisk eller alvorlig sygdom.
- ▶ > 72 timer (3-7 døgn) efter eksponering for mæslinger anbefales behandling med Ig i.m.
- ▶ Alle immunsupprimerede eller immundefekte personer anbefales, uanset tidspunkt for eksponering (0-18 døgn), behandling med Ig givet intravenøst.

rer, såsom gestationsalder, moderens alder ved graviditeten, om moderen er vaccineret eller naturligt immuniseret, og om hun har været udsat for naturlig reeksponering [5]. Flere studier tyder på, at børn af mødre, der kun har fået vaccinen og aldrig har været udsat for naturlig morbillivirus, er signifikant dårligere beskyttet mod mæslinger end børn af naturligt immuniserede mødre. I et belgisk studie har man fundet, at børn af naturligt immuniserede mødre var beskyttet med antistoffer i ca. fire måneder, hvorimod børn af vaccinerede mødre i gennemsnit var beskyttet i ca. en måned [4]. Mæslingevaccinen blev indført i 1987 i Danmark. Derfor vil de fleste danske mødre, der i dag er under 28 år, kun videregive en begrænset mængde beskyttende antistoffer, da de ikke har haft naturlige mæslinger.

Da der ifølge det danske vaccinationsprogram først skal vaccineres, når børnene er 15 måneder gamle, er der et tidsrum mellem 1-4 måneder og 15 måneder, hvor alle børn i Danmark er modtagelige for mæslinger.

VACCINATIONSPROGRAMMET FOR BØRN

P.t. anbefales mæslinge vaccinen givet, når barnet er 15 måneder, og igen når det er fire år, som del af paraplyvaccinen MFR. I 15-månedersalderen vil ca. 98% af alle børn serokonvertere med mæslingeantistoffer ved MFR-vaccinen, i 12-månedersalderen serokonverterer 95% og i nimånedersalderen kun 85% [6, 7]. Et studie med mæslingeramte teenagere fra Canada viste, at de børn, der havde fået første dosis i 12-månedersalderen (i modsætning til de børn, der havde fået første dosis i 15-månedersalderen), havde 2-4 gange større risiko for at få mæslinger som teenagere [8]. Andre studier viser dog god beskyttelse af tidlig vaccine, helt ned til seksmånedersalderen, både fem og ti år efter at vaccinationen er givet; særligt hvis man revaccinerer senere [9]. I Danmark anbefales MFR-vaccine kun givet før 15-månedersalderen som posteksponeringsprofylakse eller ved rejse til områder med cirkulation af mæslingevirus.

POSTEKSPONERINGSPROFYLAKSE

MFR-vaccinen er posteksponeringsprofylakse hos modtagelige personer, hvis den kan gives inden for 72 timer efter eksponering. Efter 72 timer og indtil det sjette døgn efter eksponering anbefales immunglobulin (Ig) givet intramuskulært (i.m.) (evt. intravenøst (i.v.) ved særlige forhold, f.eks. til immunsupprimerede). Modtagelige personer er alle ikkevaccinerede (herunder børn under 15 måneder) eller immuninkompetente (se nedenfor for specifikationer). Medmindre der er kontraindikationer for vaccinen, anbefales den frem for Ig i de første 72 timer. Kontraindikationer for vaccinen findes i det gældende produktresumé.

VACCINE

Evidensen bag administrering af posteksponeringsvaccine er begrænset [10-12]. Vaccination vil formentlig have en beskyttende effekt mod infektion eller mildne det kliniske forløb, hvis den bliver givet til personer, der ikke har været massivt eksponeret for mæslinger [13], hvorimod effekten er mindre god, når den gives til personer, der har været eksponeret for en indeksperson i første fase med feber, hoste og snue, f.eks. familiedlemmer. Her anbefales det at give Ig [1].

I tidligere internationale retningslinjer anbefalede man at give MFR-vaccine som posteksponeringsprofylakse fra nimånedersalderen inden for 72 timer efter eksponering, da man mente, at tilstedeværelsen af moderens antistoffer ville nedsætte immunresponsen før denne alder [14]. I nyere studier har man dog fundet, at kun 50% af børnene af vaccinerede mødre har maternelle antistoffer i femmånedersalderen [15], og i et studie fra Canada har man påvist, at 76% af børnene på 6-8,5 måneder serokonverterede efter kun én vaccine [16]. Yderligere fandt man i et belgisk studie, at 99% af børnene af vaccinerede mødre og 95% af børnene af

naturligt immuniserede mødre ikke havde antistoffer mod mæslinger i seksmånedersalderen [4]. Det anbefales derfor nu internationalt, at MFR-vaccinen kan gives helt ned til seksmånedersalderen som posteksponeringsprofylakse (i de første 72 timer) hos ellers raske børn. Børn, der er vaccineret før 15-månedersalderen, skal følge det normale vaccinationsprogram for MFR (men tidligst revaccineres 28 dage efter administration af første dosis) [6, 7].

I Danmark har man fra Statens Serum Institut hidtil anbefalet posteksponeringsprofylakse med MFR-vaccine fra nimånedersalderen, men man har nu ændret anbefaling til vaccination fra seksmånedersalderen, hvilket altså er i overensstemmelse med de nyeste internationale anbefalinger. Der er dog tale om en *off label*-anbefaling, idet den registrerede indikation i produktresuméet er vaccination fra 12-månedersalderen og under særlige omstændigheder fra nimånedersalderen.

IMMUNGLOBULIN

Ig beskytter mod eller mildner de kliniske symptomer på mæslinger hos ikkeimmuniserede personer, der får det inden for seks døgn efter smitte. Ig skal ikke anvendes som epidemikontrol, men kun gives til eksponerede risikopatienter, som i Danmark p.t. defineres som følgende (Tabel 1) [1].

Præmature

Alle præmature født før gestationsalder 32 uger skal uanset moderens immuniseringsstatus tilbydes Ig frem til de er seks måneder gamle.



TABEL 1

Behandlingsanbefalinger til børn i alderen 0-15 måneder ved mæslingeeksponering. Immunglobulin gives intramuskulært til børn med normalt immunforsvar (0,6 ml/kg, maks. dosis 5 ml). Til immunsupprimerede børn anbefales 0,4 g/kg (≈ 4 ml/kg, 100 mg/ml) som intravenøs infusion.

Anamnese	Eksponeret barns alder, mdr.		
	0-2	3-5	6-15
Mater syg med mæslinger	Ig	Ig	Ig
Mater ukendt immuniseringsstatus	Ig	Ig	MFR-vaccine/Ig ^a
Mater født før 1987 og har haft mæslinger	Intet	Ig	MFR-vaccine/Ig ^a
Mater MFR-vaccineret eller født efter 1987	Ig	Ig	MFR-vaccine/Ig ^a
Barn født før gestationsuge 32	Ig	Ig	MFR-vaccine/Ig ^a

Ig = immunglobulin; MFR = mæslinger, fåresyge og røde hunde.

a) ≤ 72 t. (3 døgn) efter eksponering gives MFR-vaccine, dog anbefales Ig givet intramuskulært til børn, der er eksponeret for mæslinger i hjemmet eller har en kronisk eller alvorlig sygdom; > 72 t. (3-7 døgn) efter eksponering gives Ig intramuskulært; til immunsupprimerede børn anbefales Ig givet intravenøst uanset tidspunkt for eksponering (0-18 døgn).

Spædbørn under 3 måneder

Hos børn, der er under tre måneder og har været eksponeret for mæslinger, skal moderens mæslingestatus kontrolleres anamnestic. Mature børn < 3 måneder tilbydes Ig, medmindre moderen har haft mæslinger tidligere.

Børn i alderen 3-15 måneder

Det anbefales at give alle børn i alderen 3-5 måneder Ig ved eksponering for mæslinger. Børn i alderen 6-15 måneder (herunder også tidligere præmature) gives Ig, hvis der er gået over 72 timer fra eksponering (før da tilbydes MFR-vaccinen), eller hvis den mæslingesyge er et familiemedlem.

Børn over 15 måneder

Hos alle ikkevaccinerede børn over 15 måneder eller børn med usikker vaccinationsstatus gives Ig efter samme principper som hos børn i alderen 3-15 måneder.

Gravide kvinder uden beviselig immunitet

Pga. øget komplikationsrisiko ved sygdom og kontraindikation for administrering af levende, svækket vaccine skal ubeskyttede gravide tilbydes Ig frem for MFR-vaccine. Ved usikker immunstatus anbefales måling af antistoffer, før der gives Ig. Ig-behandling skal dog ikke udsættes, til svaret på immunitetsstatus foreligger.

Immunsupprimerede personer

Immunsupprimerede personer skal, uanset vaccinationsstatus, have Ig. Det gælder for cancerpatienter, knoglemarvstransplanterede personer, immundefekte og hiv-positive patienter. Ig-behandling skal ikke udsættes, til svaret på immunitetsstatus foreligger, men

behandlingen skal effektueres hurtigt, helst inden for tre døgn og senest inden for seks døgn. Vi anbefaler, at behandling af immuninkompetente personer konfereres med den behandlende speciallæge. Ig skal gives igen ved fornyet eksponering for mæslinger efter 21 dage. Ved sen erkendelse af smitte kan der være indikation for behandling med Ig i helt op til 18 dage efter smitten, men dette skal konfereres med specialister [17], f.eks. en infektionsmediciner eller pædiater.

KONCENTRATION AF MORBILLI-IMMUNGLOBULIN G I IMMUNGLOBULIN

Effekten af Ig til forebyggelse af mæslinger ser ud til at være afhængig af koncentrationen af morbilli-IgG i Ig-præparatet. Et studie viser, at af de personer, der får 0,33 ml/kg af Ig med mæslingetiter på 16 IE/ml (svarende til ca. 5 IE/kg), får 57% kliniske symptomer på mæslinger, hvorimod personer der får 0,33 ml/kg af Ig med mæslingetiter > 40 IE/ml (svarende til 13 IE/kg) er fuldt beskyttet mod sygdom [18].

I udbruddet af mæslinger i København havde ca. 200 børn været i direkte eller indirekte kontakt med den smittede. Af dem fik ca. 50 Ig Beriglobin (0,25 ml/kg givet i.m.) eller Privigen (0,4 g/kg givet i.v.) til beskyttelse mod mæslinger. Ved fortynding (LIAISON Measles IgG. Kemiluminescence immunanalyse (CLIA)) fandt vi, at både Beriglobin (160 mg/ml) og Privigen (100 mg/ml) indeholdt 8,75 IE/ml (95% konfidensinterval: 4,3-13,1 IE/ml) morbilliantistof og derved en titer, der anses for at være i den lave ende af skalaen og ikke fuldt beskyttende mod infektion, når den gives i.m. (ca. 2 IE/kg). Ig-dosering/kg bør derfor justeres i henhold til koncentrationen i produktet. Morbilli-IgG-titre er formentlig så lave i disse præparater, fordi de personer, som præparatet er udvundet fra, kun har fået vaccinen og aldrig har været udsat for naturlig reeksponering.

Personer, der får Ig, skal efterfølgende tilbydes en reel MFR-vaccine, hvis det ikke er kontraindiceret. Vaccinen skal tidligst gives seks måneder efter administration af Ig givet i.m (eller otte måneder efter i.v.-indgift) [1].

DOSERINGER AF IMMUNGLOBULIN

De følgende doseringsforslag er lavet i samarbejde mellem BørneUngeKlinikken og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet, samt Statens Serum Institut ud fra de nyeste internationale retningslinjer [17, 19].

Ig til i.m. brug: 0,6 ml/kg (160 mg/ml), maks. 5 ml til børn < 15 måneder, maks. 15 ml til børn > 15 måneder.

Ig til i.v.-brug: 0,4 g/kg (4 ml/kg, 100 mg/ml). Ig til gravide til i.m.-brug: 15 ml (160 mg/ml) uanset vægt.

I.v.Ig-behandling gives primært til immunsupprimerede personer og evt. til andre indlagte f.eks. børn med



etableret i.v.-adgang, da høje doser giver bedre beskyttelse.

KONKLUSION

Så længe tilslutning til MRF-vaccinationen er lav, vil vi opleve mæslingeudbrud i Danmark. De fleste mødre i dag har ikke haft naturlige mæslinger og videregiver derfor ikke tilstrækkeligt beskyttende antistoffer til deres nyfødte. Derfor bør posteksponeringsprofylaksen til børn under seks måneder være Ig og til dem over seks måneder MFR-vaccine. Er der gået 72 timer efter eksponering for mæslinger skal der gives Ig til alle risikopersoner. Desværre yder ingen af disse behandlinger 100% beskyttelse. Imidlertid vil posteksponeringsprofylaksen formentlig mildne det kliniske forløb og derved beskytte mod komplikationer.

Ved et mæslingetilfælde i København var ca. 200 børn i direkte eller indirekte kontakt med den smittede, trods dette var der ingen sekundære tilfælde. Dette skyldes, at alle de eksponerede børn fik tilbudt relevant profylakse med Ig.

SUMMARY

Nilofar Vahman Følsgaard, Claus Bohn Christiansen, Katja Majlund Harder, Ulrikka Nygaard, Peter Henrik Andersen & Anja Poulsen:

Post-exposure prophylaxis against measles

Ugeskr Læger 2015;177:V06150467

This review article deals with the newest guidelines in post-exposure prophylaxis against measles and puts forward recommendations on how this prophylaxis should be handled with regards to children in all ages, both immunosuppressed and competent.

KORRESPONDANCE: Nilofar Vahman Følsgaard.

E-mail: nvahman@hotmail.com

ANTAGET: 23. september 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. november 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Caseris M, Burdet C, Lepeule R et al. An update on measles. *Rev Med Interne* 2015;36:339-45.
2. Richardson M, Elliman D, Maguire H et al. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:380-91.
3. Stein CE, Birmingham M, Kurian M et al. The global burden of measles in the year 2000 – a model that uses country-specific indicators. *J Infect Dis* 2003;187(suppl 1):S8-S14.
4. Leuridan E, Hens N, Hutse V et al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ* 2010;340:c1626.
5. Linder N, Tallen-Gozani E, German B et al. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine* 2004;22:1509-14.
6. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA et al. Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-57.
7. Vaccines: VPD-VAC/Measles/main page. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/measles/default.htm> (4. mar 2015).
8. de Serres G, Boulianne N, Defay F et al. Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. *Clin Infect Dis* 2012;55:394-402.
9. 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;207:574-82.
10. Rice P, Young Y, Cohen B et al. MMR immunisation after contact with measles virus. *Lancet* 2004;363:569-70.
11. Barrabeig I, Rovira A, Rius C et al. Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:78-80.
12. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA et al. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:883-8.
13. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-34.
14. Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL et al. Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med* 1990;322:580-7.
15. Brugha R, Ramsay M, Forsey T et al. A study of maternally derived measles antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women. *Epidemiol Infect* 1996;117:519-24.
16. Carson MM, Spady DW, Albrecht P et al. Measles vaccination of infants in a well-vaccinated population. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:17-22.
17. Measles: post-exposure prophylaxis – Publications – GOV.UK. <https://www.gov.uk/government/publications/measles-post-exposure-prophylaxis> (9. mar 2015).
18. Endo A, Izumi H, Miyashita M et al. Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with immunoglobulin. *J Pediatr* 2001;138:926-8.
19. Measles | For Healthcare Professionals | CDC. www.cdc.gov/measles/hcp/ (29. maj 2015).